Schattauer

Die Rolle des Oxytocinsystems für die Entstehung der Depression

Simon Sanwald[1], Thomas Kammer[1], Christian Montag[2]*, Markus Kiefer[1]*

1 Ulm University, Department of Psychiatry and Psychotherapy III
2 Ulm University, Department of Molecular Psychology, Institute of Psychology and Education

ZUSAMMENFASSUNG

Oxytocin erregte aufgrund seiner Rolle für das menschliche Sozialverhalten in den letzten Jahren vermehrt Aufmerksamkeit hinsichtlich der Erforschung der Ätiologie depressiver Erkrankungen. Aktuelle Forschungsergebnisse legen die Komplexität des Oxytocinsystems und sowohl pro- als auch antisoziale Effekte des Neuropeptids offen, weshalb seine Rolle für die Salienz sozialer Reize oder allgemeiner für allostatische Prozesse diskutiert wird. Diese Arbeit fasst Befunde zu den Zusammenhängen zwischen Oxytocin und belastenden Lebensereignissen sowie zwischen Oxytocin und der Verstärkung sozialer Interaktionen zusammen. Ausgehend von diesen Verknüpfungen des Oxytocinsystems mit dem körperlichen Stresssystem und dem Belohnungssystem stellt diese Arbeit einen Versuch dar, aktuelle Theorien zur Funktion von Oxytocin auf die Depression anzuwenden, um so eine Hypothese zur Rolle des Oxytocinsystems hinsichtlich des Ursprungs der biologischen und behavioralen Korrelate dieser Störung aufzustellen.

Einleitung

Der Mensch organisiert sich in komplexen sozialen Gefügen. Kooperation und Altruismus, aber auch Selbstbehauptung und Abgrenzung sicherten das Überleben unserer Spezies und ermöglichten darüber hinaus eine einzigartige Entwicklung kultureller sowie technischer Fortschritte [1]. Eine zentrale Rolle für das phylogenetisch junge und komplexe Sozialverhalten des Menschen und anderer sozialer Tiere nimmt ein Nonapeptid (aus 9 Aminosäuren bestehendes Peptid) ein, welches in bemerkenswerter Weise über die Phylogenese hinweg erhalten blieb und eine Vielzahl an Funktionen gewann: Oxytocin [2–4]. Aufgrund seiner Eigenschaft als Moderator sozialer Interaktion weckte Oxytocin in den letzten Jahrzehnten vermehrt das Interesse von Forschenden als potenzielles Therapeutikum für psychische Störungen mit sozialer Komponente. Eine der Störungen für welche in den letzten Jahren die Rolle des Oxytocins erforscht wurde, ist die Depression, welche neben ihren Hauptsymptomen der depressiven Verstimmung und dem Interessens-/Antriebsverlust auch durch sozialen Rückzug gekennzeichnet ist [5, 6] und für welche emotionale Misshandlung während der Kindheit als ätiologischer Faktor vielfach belegt ist [7–9]. Emotionale Misshandlung ist im Vergleich zu anderen Arten von Missbrauchs-/Vernachlässigungserfahrungen besonders stark mit einer niedrigeren Oxytocinkonzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit assoziiert [10]. Diese Arbeit soll einen Überblick über die neurobiologischen Grundlagen und die oft widersprüchlichen Effekte von Oxytocin und Theorien, welche diese aufzulösen suchen, geben. Darauf aufbauend wird die mögliche Rolle des Oxytocins für die Depression diskutiert.

Das Oxytocinsystem

Das Nonapeptid Oxytocin wird in den magno- und parvozellulären Neuronen des Hypothalamus synthetisiert, welche hauptsächlich im paraventrikulären Nucleus (PVN) und im supraoptischen Nukleus (SON) zu finden sind. Oxytocin wird in diesen Neuronen entlang deren Axone in die Hypophyse aber auch in viele andere Bereiche des Gehirns transportiert. Während von der Hypophyse aus eine Sekretion in die Peripherie stattfindet, nimmt man zentral ausgehend vom Hypothalamus eine axonale und eine dendritische Freisetzung an, wobei Oxytocin seine Wirkung über die Bindung an den Oxytocinrezeptor entfaltet [2, 11]. Eine übersichtliche Darstellung der Neuroanatomie des Oxytocinsystems findet sich bei Quintana und Guastella [12]. Oxytocin war ursprünglich bekannt für seine Funktion beim Stillen und bei der Geburt. Tatsächlich ist die Laktation die einzige bekannte Funktion, für welche Oxytocin notwendig ist. Alle anderen Funktionen können – wenn auch zum Teil mit Einschränkungen – ohne Oxytocin stattfinden; hier erfüllt Oxytocin eine redundante Rolle [2]. Neben seinen physiologischen Funktionen im Bereich der Fortpflanzung (Laktation, Geburt, Erektion des Penis, Ejakulation) wurde Oxytocin mit einer Reihe sozialer, aber auch nicht sozialer Funktionen in Verbindung gebracht, was unter anderem in der allostatischen Theorie von Oxytocin mündete [12]. Für diese Arbeit wird der Fokus auf die Funktionen des Oxytocins gelegt, welche mit der Stress-

* Beide Autoren trugen gleichermaßen zur Entstehung dieses Manuskripts bei.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

regulation, Bindungsverhalten und in diesem Kontext mit der Depression in Verbindung gebracht wurden.

Oxytocin und Stress

Belastende Lebensereignisse während der Kindheit, insbesondere emotionaler Missbrauch und emotionale Vernachlässigung, stellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression dar [8]. Ferner ist chronischer Stress während der Kindheit mit langfristigen Änderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse, englisch hypothalamus-pituitary-adrenal) assoziiert [13–15]. Nun ist es zunächst zweckmäßig, die HPA-Achse zu verstehen: Wenn als aversiv erlebte Stimuli nicht durch eine Kampf- oder Fluchtreaktion – diese sind stärker mit dem sympathoadrenergen System assoziiert – kontrolliert werden können, läuft die adaptive Stressantwort über die HPA-Achse ab [16, 17]. Entsprechend synthetisiert und sekretiert der Hypothalamus den Corticotropin Releasing Factor (CRF), welcher seinerseits die Synthese und Sekretion des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) durch die Hypophyse stimuliert. ACTH wiederum regt die Produktion von Cortisol in der Nebennierenrinde an. Glucocorticoide wie Cortisol inhibieren über ihre Bindung an den Glucocorticoidrezeptor im Hypothalamus über Zwischenschritte die Transkription von CRF, was die Aktivität der HPA-Achse im Sinne eines negativen Feedbacks herunterreguliert [18]. Oxytocin wird entweder simultan zu oder unmittelbar nach akutem Stress vom PVN freigesetzt, was vom Kontext oder der Art des Stressors abzuhängen scheint. Oxytocin wirkt nach seiner Freisetzung direkt und indirekt hemmend auf das CRF-System und somit inhibierend auf die Aktivität der HPA-Achse [16, 18].

Ein Beispiel für die Modulation der Stressantwort durch Oxytocin liefern Studien an Präriewühlmäusen: Durch Immobilisierung gestresste weibliche Mäuse, bei welchen während der Erholung von diesem Stress der Partner zugegen war, zeigten im Vergleich zu Mäusen, welche während der Erholungsphase sozial isoliert waren, weniger ängstliches Verhalten. Diese Ängstlichkeitsreduktion konnte in der Isolationsbedingung durch eine bilaterale Infusion einer hohen Oxytocindosis in den PVN erzielt werden, während die Gabe eines Oxytocinrezeptorantagonisten den positiven Effekt, welchen die Anwesenheit des männlichen Partners hatte, aufhob [19]. Es konnte zusätzlich im Tiermodell gezeigt werden, dass CRF enthaltende Neuronen im PVN Oxytocinrezeptoren und magnozelluläre oxytocinerge Neurone CRF2-Rezeptoren haben [20], also Rezeptoren an denen der CRF binden kann. Die Befunde zu den Interaktionen zwischen der HPA-Achse und dem Oxytocinsystem werden durch ältere Studien gestützt, welche unter der Annahme durchgeführt wurden, dass die Trennung junger Säugetiere vom Muttertier zu depressionsähnlichen Phänotypen führt [13, 14]. In diesen Studien konnte an Säugetieren – und in wenigen Studien auch am Menschen [21, 22] – gezeigt werden, dass junge Säugetiere nach der Trennung von der Mutter – die extremste Form der Vernachlässigung – beginnen, charakteristische Laute auszustoßen und aktives Suchverhalten zeigen, um eine Wiedervereinigung mit der Mutter herbeizuführen [23–25]. Gelingt dies allerdings für eine längere Zeit nicht, kommt es zu einer Reaktion, die man als Resignation interpretieren könnte. Diese zweite Phase ist geprägt von Rückzug und Inaktivität, verhält sich entsprechend der beobachtbaren Symptomatik also ähnlich, wenn nicht identisch zur Depression [13, 14]. Nun kann durch Gabe von Oxytocin ein Verstummen der Laute, welche junge Säugetiere nach der Trennung von der Mutter ausstoßen, herbeigeführt werden [26]. Oxytocin ist zudem das einzig wirksame Mittel gegen Trennungsstress, das keine sedierenden Eigenschaften aufweist [14, 26].

Auch konnte gezeigt werden, dass belastende Erlebnisse mit Unterschieden in der Epigenetik, genauer in der Methylierung, sowohl des Oxytocin- als auch des Oxytocinrezeptorgens (OXT und OXTR) assoziiert sind. Die Epigenetik beschreibt Mechanismen, die eine Veränderung hinsichtlich der Transkription der DNA nach sich ziehen, welche nicht auf eine unterschiedliche Sequenz der 4 DNA-Basen zurückzuführen ist. Die Methylierung ist der am meisten untersuchte epigenetische Mechanismus, der die kovalente Bindung einer Methylgruppe an das Cytosin von Cytosin-Guanin-Dinukleotiden beschreibt und die Zugänglichkeit der DNA für den Transkriptionsapparat moduliert [27]. Die Epigenetik ist die Brücke zwischen Umwelt und Genetik, welche langfristige Folgen externer Ereignisse für die Biologie des Individuums zu erklären vermag [28, 29].

Sowohl belastende Erlebnisse als auch die Methylierungsunterschiede im OXT und OXTR sind mit depressiver Symptomatik assoziiert [30–34]. Der Befund, dass belastende Ereignisse mit Unterschieden in der Methylierung des OXT(R) assoziiert sind, zeigt, dass externe Ereignisse langfristig durch Methylierungsunterschiede Einfluss auf die Funktionsweise stressassoziierter Systeme haben können. Kurz gesagt legt die Befundlage nahe, dass Oxytocin und CRF funktional interagieren, so die Stressantwort regulieren, beispielsweise Trennungsstress lindern, und dass das Oxytocinsystem durch externe Ereignisse „programmiert“ wird. Darüber hinaus konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass eine herbeigeführte Veränderung im Oxytocinsystem nicht nur mit einer dysregulierten HPA-Achse, sondern auch mit Defiziten hinsichtlich des Bindungsverhaltens assoziiert ist [35–37]. Dies ist vor dem Hintergrund der protektiven Wirkung unterstützender Beziehungen hinsichtlich der Entwicklung einer Depression interessant [38]. So stellt insbesondere eine stabile Mutter-Kind-Beziehung einen Resilienzfaktor bezüglich belastender Erlebnisse und des Risikos einer Depressionserkrankung später im Leben dar [39, 40], weshalb sich der nächste Absatz der Funktion des Oxytocins für die Ausbildung stabiler sozialer Beziehungen widmet.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Oxytocin und Bindung

Nach der Geburt kann das Neugeborene zunächst eine zeitliche Übereinstimmung zwischen dem eigenen Zustand und seiner sozialen Umgebung vermittelt durch die Mutter erleben. Ab ungefähr dem dritten Lebensmonat nehmen die Neugeborenen aktiv an der sozialen Umwelt teil [41]. Es kommt zu koordinierten Sequenzen von Blickmuster, Kovokalisation, gegenseitigem Ausdruck von positivem Affekt und liebevollen Berührungen [41, 42]. Eine zeitliche Konkordanz dieser Aktivitätsmuster zwischen Kleinkind und Mutter innerhalb der Zeitspanne vom dritten bis zum neunten Lebensmonat ist mit positiven Eigenschaften im späteren Leben des Kindes assoziiert, so zum Beispiel mit sozialer Anpassung und einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer Depression [43]. Auch für diese frühe Bindungserfahrung zwischen Mutter und Kind, welche den Grundstein für spätere befriedigende und stabile soziale Beziehungen legt, spielt das Oxytocin eine zentrale Rolle [44]. Diese Rolle erfüllt es über Verbindungen zum Belohnungssystem, wie die anatomische Verteilung der Oxytocinrezeptoren und die funktionelle Neurobildgebung nahelegen [45, 46]. Entsprechend erfahren soziale Tiere einen Belohnungseffekt durch soziale Interaktion. Oxytocin stattet also das Neugeborene mit einem intuitiven Belohnungssystem aus und schafft bei der Mutter den Anreiz, mit dem Neugeborenen zu interagieren [41, 47]. Diese Verstärkung wird, wie eine Studie an Mäusen nahelegt, über serotonerge Signale des dorsalen Raphekerns an den Nucleus accumbens vermittelt. Haben die Mäuse durch eine genetische Mutation keine Oxytocinrezeptoren am dorsalen Raphekern, verlieren soziale Interaktionen ihre verstärkende Wirkung und es kann ein sozialer Rückzug beobachtet werden, wie er auch bei der Depression auftritt [48]. Auch scheint Oxytocin essenziell für soziales Lernen zu sein: Mäuse, die aufgrund einer genetischen Mutation kein Oxytocin produzieren, weisen bei intaktem nicht sozialem Lernen eine Unfähigkeit auf, eigentlich bekannte Artgenossen zu erkennen [36].

Die Möglichkeit zur Ausbildung stabiler Beziehungen im Erwachsenenalter ist nicht einfach gegeben, sondern wird maßgeblich durch frühe Beziehungserfahrungen beeinflusst und bleibt dann relativ stabil über das Leben erhalten [49, 50]. Gleichermaßen programmieren die frühen Beziehungserfahrungen auf physiologischer Ebene das Oxytocinsystem, was wiederum Einfluss auf die spätere Beziehungsgestaltung hat [51, 52]. Dies zeigt sich auch durch Befunde, welche eine Assoziation von Mutter-Kind-Interaktionen mit der Methylierung des Oxytocinrezeptorgens zeigen sowie der Assoziation zwischen Bindungsverhalten im Erwachsenenalter und der Methylierung des Oxytocinrezeptorgens [53–55]. Die Art der Beziehungsgestaltung und die daraus resultierende soziale Unterstützung bleibt über das ganze Leben ein wichtiger Prädiktor für psychische Gesundheit [56]. Das durch frühe Bindungserfahrungen programmierte Oxytocinsystem spielt auch für soziale Beziehungen und Stressbelastung später im Leben eine zentrale Rolle [57]. Außerdem scheint das Oxytocinsystem für die heilsame, stressreduzierende Wirkung sozialer Interaktionen im Erwachsenenalter wichtig zu sein: So stellt der Aufbau einer therapeutischen Beziehung unabhängig von der Therapieschule den wichtigsten Wirkfaktor der Psychotherapie dar [58, 59]. Studien legen nahe, dass sowohl die Veränderungen der Oxytocinkonzentration im Speichel der Patienten mit Depression während der Psychotherapie als auch deren zeitliche Synchronität mit den Veränderungen der Oxytocinkonzentrationen im Speichel der Psychotherapeuten während der Psychotherapie mit der Reduktion depressiver Symptomatik zusammenhängen [60, 61].

Oxytocin als Schlüsselelement allostatischer Prozesse

Die Befundlage zu den sozialen Wirkungen von Oxytocin ist allerdings heterogen: Oxytocin wurde mit einer Steigerung von Vertrauen [62–64] aber auch mit erhöhter Ängstlichkeit und Aggression [66] und darüber hinaus mit (stärkerem) Lügenverhalten in Zusammenhang gebracht [67]. Dieser Widerspruch machte Oxytocin das Image des „Kuschelhormons“ abspenstig und wurde über die Social-Salience-Hypothese elegant aufgelöst: Die funktionelle Rolle von Oxytocin wird über eine Lenkung der Aufmerksamkeit auf soziale Reize interpretiert. Die oxytocininduzierte Salienz sozialer Reize führt dann je nach Kontext und individuellen Charakteristika zu pro- oder antisozialem Verhalten [68]. Eine neuere, noch allgemeinere Theorie versteht Oxytocin als Schlüsselelement allostatischer Prozesse, also als einen Neuromodulator, welcher die Anpassung an eine veränderliche Umgebung ermöglicht [12]. Allostase – im Gegensatz zur klassischen Definition der Homöostase – beschreibt die Anpassung bestimmter metabolischer und behavioraler Sollwerte an antizipierte oder vorherrschende Gegebenheiten der Umwelt. Dem Konzept der Allostase liegen folgende Annahmen zugrunde: Erstens ist die effizienteste Regulation antizipatorisch und basiert auf vergangenen (Lern-)Erfahrungen. Zweitens können und müssen Sollwerte regulierter Parameter veränderbar sein, um eine optimale Anpassung an veränderliche Umweltbedingungen gewährleisten zu können. Drittens wird die optimale Regulation gesteuert durch eine zentrale Einheit (gemeint ist das Gehirn) vor dem Hintergrund einer Kosten-Nutzen-Abwägung erreicht [69]. So kann es beispielsweise in einer stressreichen Umgebung adaptiv sein, einen hohen Blutdruck relativ zur Höhe des Blutdrucks in einer weniger stressigen Umwelt aufzubauen und aufrechtzuerhalten, wobei ein solcher Anpassungsprozess Kosten verursachen kann [70]. Entsprechend wurde bereits argumentiert, dass eine starke oder sehr häufige Anpassung eines Parameters, genauso wie eine chronifizierte Veränderung eines Sollwerts oder eine fehlerhafte Anpassungsreaktion auf eine Herausforderung zu stressassoziierten Krankheitsbildern führen kann [71]. Allerdings beinhalten aktuelle Definitionen der Homöostase ebenfalls

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** Übersicht der im Artikel beschriebenen Funktionen des Oxytocinsystems

Funktionen des Oxytocinsystems	Beispiele	Literatur
Biologische Funktionen	Geburt (Auslösung von Wehen), Laktation	[2]
Stress	Modulation der HPA-Achse	[18]
Bindung	Belohnung durch soziale Interaktion, Programmierung für spätere Interaktionen	[44, 48, 52]
Soziales und antisoziales Verhalten	Vertrauen, Aggression, Lügen	[3, 62, 63, 67]
Allostatische Prozesse	Anpassung von Sollwerten, antizipatorische Prozesse	[12]

antizipatorische Prozesse und einstellbare Sollwerte sowie auch Kosten der Anpassung [70]. Im Folgenden wird in diesem Artikel dennoch in Anlehnung an die Autoren der allostatischen Theorie von Oxytocin der Begriff Allostase verwendet. So beschreiben die Autoren die Allostase als eine effiziente Strategie für das Überleben einer Spezies, welche die Homöostase zur Post-hoc-Korrektur von Vorhersagefehlern benötigt [12].

ANMERKUNG

Die Allostase beinhaltet die Vorhersage der, das Lernen von und die Reaktion auf Umweltbedingungen, beschreibt also Stabilität durch Veränderung in einer sich verändernden Umwelt. Damit muss ein System, welches metabolische oder behaviorale Parameter im Sinne der Allostase moduliert, interpersonell in Abhängigkeit der Lernerfahrungen unterschiedliche Sollwerte und Reagibilität aufweisen. Dies bedeutet aber, dass die Falsifikation einer Beteiligung eines Systems an allostatischen Prozessen aufgrund der Erwartbarkeit heterogener Befunde herausfordernd ist. Entsprechend ist es zentral genau festzulegen, auf welche Art und Weise die allostatische Theorie des Oxytocins falsifiziert werden könnte.

Die Autoren argumentieren, dass Oxytocin für viele soziale und nicht soziale Lernprozesse von zentraler Bedeutung ist und dass das Oxytocinsystem über die Lebensspanne hinweg veränderbar bleibt. Die Vorteile, welche Oxytocin im Sinne der außerordentlichen Fähigkeit sich unterschiedlichsten Umweltbedingungen anzupassen bietet, wiegt die Kosten auf, welche aus der Anfälligkeit des Oxytocinsystems für belastende Ereignisse resultieren und mit psychischen Erkrankungen assoziiert sein können [12]. Neben der beschriebenen Rolle des Oxytocinsystems für die Anpassung des Verhaltens an soziale Situationen [68], welche einen allostatischen Prozess darstellt [72], gibt es auch eine Vielzahl an Hinweisen darauf, dass Oxytocin eine flexible Anpassung an sich verändernde Umweltbedingungen ermöglicht [12, 72]. Beispielsweise kann Oxytocin passives Freezing-Verhalten reduzieren [73] oder den stressinduzierten Sauerstoffverbrauch erhöhen, um die Muskulatur auf aktives Bewältigungsverhalten vorzubereiten [74].

▶ **Tab. 1** enthält eine Übersicht der im Artikel beschriebenen Funktionen des Oxytocinsystems.

Rolle des Oxytocins für die Entstehung der Depression

Die allostatische Theorie liefert in Kombination mit den dargelegten Befunden das Gerüst für die Rolle, welche Oxytocin bei der Entstehung einer Depression spielen könnte. Dabei gilt, dass Oxytocin ein Baustein unter vielen ist und die Depression mit Auffälligkeiten in allen funktionalen Domänen des Gehirns – Kognition, Emotion, Allostase und Homöostase [14, 75] – assoziiert ist. Daher ist Oxytocin, vor dem Hintergrund der Annahme eines biopsycho-sozialen Modells im Zusammenspiel mit anderen Neurotransmittersystemen, dem Stresssystem, belastenden Erfahrungen, dem Temperament/den primären Emotionssystemen, Persönlichkeit, aktuellen Stressoren, usw. ein Faktor, der in Interaktion mit anderen prädisponierenden Faktoren zu einer Vulnerabilität für die Depression beiträgt [14, 76, 77]: Frühe soziale Erfahrungen, welche für soziale Tiere wie den Menschen überlebenswichtig sind, prägen unser Verständnis und unsere Fähigkeit zum Knüpfen von Beziehungen [49, 50]. Beim Neugeborenen führen soziale Interaktion vermittelt über das Oxytocinsystem zu unkonditionierten Belohnungseffekten [41]. Die intuitiv belohnenden Erfahrungen werden dann im Laufe der frühkindlichen Entwicklung durch Lernprozesse ergänzt [78, 79]. Werden frühe soziale Interaktionen als wenig belohnend oder gar entwertend erlebt, findet vermittelt über Veränderungen im Stress-, Belohnungs- und Oxytocinsystem eine Einstellung auf eine lieblose oder strafende soziale Umwelt statt. Diese Erfahrungswerte werden dann vermittelt über das Oxytocinsystem zur Antizipation zukünftiger sozialer Interaktionen genutzt, die Physiologie und das Verhalten wird auf die Vermeidung entwertender Beziehungserfahrungen ausgelegt [12, 68]. Dies kann einerseits dafür sorgen, dass große Anstrengungen unternommen werden, um beachtet oder wertgeschätzt zu werden. Andererseits kann eine oxytocinvermittelte Einschätzung sozialer Reize als anstrengend oder bedrohlich stattfinden. Somit würde das Individuum je nach Genetik und Temperament entweder lernen, dass große Anstrengung und Leistung gefordert sind, um positive Beziehungserfahrungen zu machen, oder dass es unabhängig

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

von der eigenen Anstrengung nicht wertgeschätzt wird. Als logische Konsequenz entstünde, wenn Oxytocin auf entweder die eine oder die andere Art auf zukünftigen sozialen Interaktionen vorbereitete, entweder ein enormer Stress durch Leistungsanspruch also eine Hyperaktivität der HPA-Achse und irgendwann ein „Ausbrennen". Dies würde aufgrund der lebensbedrohlichen Wirkung eines zu großen Ressourcenverbrauchs zu einem Herunterfahren und somit zu einem Verstärkerverlust nach Lewinsohn (1974) [80] führen. Oder es entwickelte sich aufgrund der wahrgenommenen Unabhängigkeit von Verhalten und Ergebnis hinsichtlich sozialer Interaktion eine Hilflosigkeit gepaart mit einer Stressreaktion bei sozialen Reizen und in der Folge sozialer Rückzug, also eine Hyperreaktivität der HPA-Achse, was mit einer erlernten (sozialen) Hilflosigkeit gleichzusetzen wäre [81]. So könnte die allostatische, oxytocinvermittelte Einstellung auf soziale Interaktionen die teilweise heterogene Befundlage zum Zusammenhang zwischen Depression und Cortisol (erhöhte Cortisolwerte oder lediglich eine verstärkte HPA-Reaktivität) erklären [82–85]. Nimmt man eine allostatische Regulation sozialer Interaktion beispielsweise durch das Lenken der Aufmerksamkeit auf potenzielle Indikatoren für Ablehnung und Nichtachtung an, so wäre eine veränderte Reaktivität des Oxytocinsystems eher im Sinne dieser Theorie als Gruppenunterschiede hinsichtlich peripherer und zentraler Oxytocinlevel beim Vergleich von gesunden Menschen und Menschen mit Depression. Entsprechend konnte ein solcher Gruppenunterschied hinsichtlich der Oxytocinkonzentration im Plasma in einer aktuellen Metaanalyse nicht gezeigt werden [86]. Im Gegensatz dazu konnte in einigen früheren Studien gezeigt werden, dass das Oxytocinsystem in Abhängigkeit der Depression oder sozialer Ängste reagibel in Bezug auf sozialen Stress ist, soziale Stressoren also mit Veränderungen hinsichtlich der Oxytocinkonzentration im Blutplasma assoziiert sind [87, 88]. Allerdings scheint die Assoziation zwischen sozialen Stressoren oder Beziehungserfahrungen und dem Oxytocinsystem komplex zu sein. Denn sowohl die genannten als auch die Zusammenhänge zwischen der Reaktivität des Oxytocinsystems und der Reduktion depressiver Symptomatik durch Psychotherapie, konnten in beide Richtungen (sowohl negative als auch positive Zusammenhänge, es geht also mehr um die Reaktivität des Systems) gefunden werden [61, 87, 88].

Entsprechend komplex ist der Einsatz von Oxytocin als Therapeutikum für die Depression, was auch von der Heterogenität der Befundlage und den eher ernüchternden Effekten bei der Behandlung affektiver Erkrankungen widergespiegelt wird [89]. Oxytocin scheint beispielsweise eine Rolle für die Konditionierung furchtassoziierter Stimuli zu spielen, worin die Autoren einen klaren evolutionären Vorteil, aber eben auch eine Rolle für das Entstehen interpersoneller Traumata sehen [90]. Ob Oxytocin also effektiv und sicher als Therapeutikum Anwendung finden kann, ist unklar und es liegt noch ein weiter Weg zur Entschlüsselung der komplexen Wirkungen des Neuropeptids auf das Stresssystem und unser Sozialverhalten vor uns. Denn die bloße Fokussierung auf Oxytocinkonzentrationen missversteht die Anpassungsfähigkeit dieses Systems an frühe Umweltbedingungen, weshalb es sinnvoller sein könnte, unterschiedliche Präventionsprogramme mit Fokus auf die Umwelt und das Individuum hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das Oxytocinsystem zu untersuchen [51]. Weiterhin scheint es wichtig zu sein, für ein besseres Verständnis der Effekte von Oxytocin die unterschiedlichen Analyseebenen in einem Modell zu berücksichtigen. Aus der Autismus-Forschung ist bekannt, dass die „richtige" Oxytocindosis für die Behandlung des Autismus von der eigenen genetischen Ausstattung abhängig sein könnte [91]. Möglicherweise gilt Ähnliches auch für die Depressionserkrankung.

FAZIT

Zusammengefasst ist das Oxytocinsystem durch Umweltbedingungen veränderlich und scheint eine wichtige Rolle für allostatische Prozesse zu spielen. Da die Depression über viele Studien hinweg konsistent mit frühen Erfahrungen emotionalen Missbrauchs assoziiert ist und das Oxytocinsystem von frühen Bindungserfahrungen programmiert wird, könnte dieses System zu einer Vulnerabilität für die Depression beitragen. Dies könnte über eine Nichtpassung früh erlernter und wenig flexibler Strategien zur (sozialen) Stressbewältigung, welche in späteren Situationen reaktiviert werden, und ebendiesen späteren Umweltbedingungen beobachtbar als maladaptive kognitiv-behaviorale Muster ablaufen. So kann chronischer Stress entstehen, welcher in der Entwicklung einer Depression kulminiert.

Interessenkonflikt

Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: nein; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: nein; Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein.

Erklärung zu nicht finanziellen Interessen

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Korrespondenzadresse

Simon Sanwald
Ulm University
Department of Psychiatry and Psychotherapy III
Section for Cognitive Electrophysiology
Leimgrubenweg 12, 89075 Ulm, Deutschland
Tel. 0731/50061538
Simon.Sanwald@uni-ulm.de

Medizinisch Verantwortlicher

Der medizinisch Verantwortliche gemäß Zertifizierungsbedingungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Thomas Kammer, Universitätsklinikum Ulm.

Literatur

[1] Carter CS. Oxytocin Pathways and the Evolution of Human Behavior. Annu Rev Psychol 2014; 65: 17–39. doi:10.1146/annurev-psych-010213-115110

[2] Leng G, Caquineau C, Sabatier N. Regulation of Oxytocin Secretion. Vitam Horm 2005; 71: 27–58

[3] de Jong TR, Neumann ID. Oxytocin and aggression. In: Current Topics in Behavioral Neurosciences. Berlin: Springer Verlag; 2018: 175–192

[4] Neumann ID, Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. Trends Neurosci 2012; 35: 649–659. doi:10.1016/J.TINS.2012.08.004

[5] American Psychiatric Association. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5 In : Falkai P, Wittchen HU (Hrsg.). Göttingen: Hogrefe; 2018

[6] Cooper J. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. 6. Aufl. Bern: Huber; 2012

[7] Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. Biol Psychiatry 2001; 49: 1023–1039. doi:10.1016/S0006-3223(01)01157-X

[8] Shapero BG, Black SK, Liu RT, et al. Stressful Life Events and Depression Symptoms: The Effect of Childhood Emotional Abuse on Stress Reactivity. J Clin Psychol 2014; 70: 209–223. doi:10.1002/jclp.22011

[9] Norman RE, Byambaa M, De R, et al. The Long-Term Health Consequences of Child Physical Abuse, Emotional Abuse, and Neglect: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med 2012; 9: e1001349. doi:10.1371/journal.pmed.1001349

[10] Heim C, Young LJ, Newport DJ, et al. Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. Mol Psychiatry 2009; 14: 954–958. doi:10.1038/mp.2008.112

[11] Jurek B, Neumann ID. The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. Physiol Rev 2018; 98: 1805–1908. doi:10.1152/physrev.00031.2017

[12] Quintana DS, Guastella AJ. An Allostatic Theory of Oxytocin. Trends Cogn Sci 2020; 24: 515–528

[13] Kalinichev M, Easterling KW, Plotsky PM, et al. Long-lasting changes in stress-induced corticosterone response and anxiety-like behaviors as a consequence of neonatal maternal separation in Long-Evans rats. Pharmacol Biochem Behav 2002; 73: 131–140. doi:10.1016/S0091-3057(02)00781-5

[14] Watt DF, Panksepp J. Depression: An Evolutionarily Conserved Mechanism to Terminate Separation Distress? A Review of Aminergic, Peptidergic, and Neural Network Perspectives. Neuropsychoanalysis 2009; 11: 7–51. doi:10.1080/15294145.2009.10773593

[15] Vargas J, Junco M, Gomez C, et al. Early Life Stress Increases Metabolic Risk, HPA Axis Reactivity, and Depressive-Like Behavior When Combined with Postweaning Social Isolation in Rats. PLoS One 2016; 11: e0162665. doi:10.1371/journal.pone.0162665

[16] Engelmann M, Landgraf R, Wotjak CT. The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: An old concept revisited. Front Neuroendocrinol 2004; 25: 132–149. doi:10.1016/j.yfrne.2004.09.001

[17] Koolhaas JM, Korte SM, De Boer SF, et al. Coping styles in animals: Current status in behavior and stress- physiology. Neurosci Biobehav Rev 1999; 23: 925–935. doi:10.1016/S0149-7634(99)00026-3

[18] Winter J, Jurek B. The interplay between oxytocin and the CRF system: regulation of the stress response. Cell Tissue Res 2019; 375: 85–91. doi:10.1007/s00441-018-2866-2

[19] Smith AS, Wang Z. Hypothalamic oxytocin mediates social buffering of the stress response. Biol Psychiatry 2014; 76: 281–288. doi:10.1016/j.biopsych.2013.09.017

[20] Dabrowska J, Hazra R, Ahern TH, et al. Neuroanatomical evidence for reciprocal regulation of the corticotrophin-releasing factor and oxytocin systems in the hypothalamus and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat: Implications for balancing stress and affect. Psychoneuroendocrinology 2011; 36: 1312–1326. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.03.003

[21] Michelsson K, Christensson K, Rothgänger H, et al. Crying in separated and non-separated newborns: sound spectrographic analysis. Acta Paediatr 1996; 85: 471–475. doi:10.1111/j.1651-2227.1996.tb14064.x

[22] Christensson K, Cabrera T, Christensson E, et al. Separation distress call in the human neonate in the absence of maternal body contact. Acta Paediatr 1995; 84: 468–473. doi:10.1111/j.1651-2227.1995.tb13676.x

[23] Kehoe P, Blass EM. Opioid-mediation of separation distress in 10-day-old rats: Reversal of stress with maternal stimuli. Dev Psychobiol 1986; 19: 385–398. doi:10.1002/dev.420190410

[24] Panksepp J, Nelson E, Bekkedal M. Brain Systems for the Mediation of Social Separation-Distress and Social-Reward Evolutionary Antecedents and Neuropeptide Intermediaries. Ann N Y Acad Sci 1997; 807: 78–100. doi:10.1111/j.1749-6632.1997.tb51914.x

[25] Bowlby J. The making and breaking of affectional bonds. I. Aetiology and psychopathology in the light of attachment theory. An expanded version of the Fiftieth Maudsley Lecture, delivered before the Royal College of Psychiatrists, 19 November 1976. Br J Psychiatry 1977; 130: 201–210. doi:10.1192/bjp.130.3.201

[26] Panksepp J. Oxytocin Effects on Emotional Processes: Separation Distress, Social Bonding, and Relationships to Psychiatric Disorders. Ann N Y Acad Sci 1992; 652: 243–252. doi:10.1111/j.1749-6632.1992.tb34359.x

[27] Lim DHK, Maher ER. DNA methylation: a form of epigenetic control of gene expression. Obstet Gynaecol 2010; 12: 37–42. doi:10.1576/toag.12.1.037.27556

[28] Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: A Landscape Takes Shape. Cell 2007; 128: 635–638. doi:10.1016/j.cell.2007.02.006

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[29] Turner JD, D'Ambrosio C, Vögele C, et al. Twin Research in the Post-Genomic Era: Dissecting the Pathophysiological Effects of Adversity and the Social Environment. Int J Mol Sci 2020; 21: 3142. doi:10.3390/ijms21093142

[30] Kraaijenvanger EJ, He Y, Spencer H, et al. Epigenetic variability in the human oxytocin receptor (OXTR) gene: A possible pathway from early life experiences to psychopathologies. Neurosci Biobehav Rev 2019; 96: 127–142

[31] Smearman EL, Almli LM, Conneely KN, et al. Oxytocin Receptor Genetic and Epigenetic Variations: Association With Child Abuse and Adult Psychiatric Symptoms. Child Dev 2016; 87: 122–134. doi:10.1111/cdev.12493

[32] Kimmel M, Clive M, Gispen F, et al. Oxytocin receptor DNA methylation in postpartum depression. Psychoneuroendocrinology 2016; 69: 150–160. doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2016.04.008

[33] Sanwald S, Widenhorn-Müller K, Montag C, et al. Relation of promoter methylation of the structural oxytocin gene to critical life events in Major Depression: A case control study. J Affect Disord 2020; 276: 829–838. doi:10.1016/j.jad.2020.07.068

[34] Sanwald S, Gahr M, Widenhorn-Müller K, et al. Relation of Promoter Methylation of the Oxytocin Gene to Stressful Life Events and Depression Severity. J Mol Neurosci 2020; 70. doi:10.1007/s12031-019-01446-1

[35] Amico JA, Mantella RC, Vollmer RR, et al. Anxiety and Stress Responses in Female Oxytocin Deficient Mice. J Neuroendocrinol 2004; 16: 319–324. doi:10.1111/j.0953-8194.2004.01161.x

[36] Winslow JT, Insel TR. The social deficits of the oxytocin knockout mouse. Neuropeptides 2002; 36: 221–229. doi:10.1054/npep.2002.0909

[37] Amico JA, Miedlar JA, Cai HM, et al. Oxytocin knockout mice: a model for studying stress-related and ingestive behaviours. Prog Brain Res 2008; 170: 53–64

[38] Santini ZI, Koyanagi A, Tyrovolas S, et al. The association between social relationships and depression: A systematic review. J Affect Disord 2015; 175: 53–65

[39] Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. Annu Rev Neurosci 2001; 24: 1161–1192

[40] Asselmann E, Wittchen HU, Lieb R, et al. The role of the mother–child relationship for anxiety disorders and depression: results from a prospective-longitudinal study in adolescents and their mothers. Eur Child Adolesc Psychiatry 2015; 24: 451–461. doi:10.1007/s00787-014-0596-x

[41] Feldman R. Oxytocin and social affiliation in humans. Horm Behav 2012; 61: 380–391

[42] Feldman R. Infant-mother and infant-father synchrony: The coregulation of positive arousal. Infant Ment Health J 2003; 24: 1–23. doi:10.1002/imhj.10041

[43] Feldman R. The relational basis of adolescent adjustment: Trajectories of mother-child interactive behaviors from infancy to adolescence shape adolescents' adaptation. Attach Hum Dev 2010; 12: 173–192. doi:10.1080/14616730903282472

[44] Scatliffe N, Casavant S, Vittner D, et al. Oxytocin and early parent-infant interactions: A systematic review. Int J Nurs Sci 2019; 6: 445–453

[45] Love TM. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. Pharmacol Biochem Behav 2014; 119: 49–60

[46] Quintana DS, Rokicki J, van der Meer D, et al. Oxytocin pathway gene networks in the human brain. Nat Commun 2019; 10: 1–12. doi:10.1038/s41467-019-08503-8

[47] Lee A, Clancy S, Fleming AS. Mother rats bar-press for pups: Effects of lesions of the mpoa and limbic sites on maternal behavior and operant responding for pup- reinforcement. Behav Brain Res 1999; 100: 15–31. doi:10.1016/S0166-4328(98)00109-0

[48] Dölen G, Darvishzadeh A, Huang KW, et al. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. Nature 2013; 501: 179–184. doi:10.1038/nature12518

[49] Bartholomew K. Avoidance of Intimacy: An Attachment Perspective. J Soc Pers Relat 1990; 7: 147–178. doi:10.1177/0265407590072001

[50] Scharfe E, Bartholomew K. Reliability and stability of adult attachment patterns. Pers Relatsh 1994; 1: 23–43. doi:10.1111/j.1475-6811.1994.tb00053.x

[51] Ellis BJ, Horn AJ, Carter CS, et al. Developmental programming of oxytocin through variation in early-life stress: Four meta-analyses and a theoretical reinterpretation. Clin Psychol Rev 2021; 86: 101985

[52] Sanson A, Bosch OJ. Dysfunctions of brain oxytocin signaling: Implications for poor mothering. Neuropharmacology 2022; 211: 109049

[53] Lecompte V, Robins S, King L, et al. Examining the role of mother-child interactions and DNA methylation of the oxytocin receptor gene in understanding child controlling attachment behaviors. Attach Hum Dev 2021; 23: 37–55. doi:10.1080/14616734.2019.1708422

[54] Robakis TK, Zhang S, Rasgon NL, et al. Epigenetic signatures of attachment insecurity and childhood adversity provide evidence for role transition in the pathogenesis of perinatal depression. Transl Psychiatry 2020; 10: 1–14. doi:10.1038/s41398-020-0703-3

[55] Ebner NC, Lin T, Muradoglu M, et al. Associations between oxytocin receptor gene (OXTR) methylation, plasma oxytocin, and attachment across adulthood. Int J Psychophysiol 2019; 136: 22–32. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.01.008

[56] Bonanno GA, Galea S, Bucciarelli A, et al. What Predicts Psychological Resilience After Disaster? The Role of Demographics, Resources, and Life Stress. J Consult Clin Psychol 2007; 75: 671–682. doi:10.1037/0022-006X.75.5.671

[57] Pierrehumbert B, Torrisi R, Ansermet F, et al. Adult attachment representations predict cortisol and oxytocin responses to stress. Attach Hum Dev 2012; 14: 453–476. doi:10.1080/14616734.2012.706394

[58] Flückiger C, Del AC, Wampold BE, et al. The Alliance in Adult Psychotherapy: A Meta-Analytic Synthesis. Psychotherapy 2018; 55: 316–340. doi:10.1037/pst0000172

[59] Cuijpers P, Reijnders M, Huibers MJH. The Role of Common Factors in Psychotherapy Outcomes. Annu Rev Clin Psychol 2019; 15: 207–231

[60] Zilcha-Mano S, Goldstein P, Dolev-Amit T, et al. Oxytocin synchrony between patients and therapists as a mechanism underlying effective psychotherapy for depression. J Consult Clin Psychol 2021; 89: 49–57. doi:10.1037/ccp0000619

[61] Atzil-Slonim D, Stolowicz-Melman D, Bar-Kalifa E, et al. Oxytocin Reactivity to the Therapeutic Encounter as a Biomarker of Change in the Treatment of Depression. J Couns Psychol 2022; doi:10.1037/cou0000617

[62] Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, et al. Oxytocin increases trust in humans. Nature 2005; 435: 673–676. doi:10.1038/nature03701

[63] Nave G, Camerer C, McCullough M. Does Oxytocin Increase Trust in Humans? A Critical Review of Research. Perspect Psychol Sci 2015; 10: 772–789. doi:10.1177/1745691615600138

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[64] Declerck CH, Boone C, Pauwels L, et al. A registered replication study on oxytocin and trust. Nat Hum Behav 2020; 4: 646–655. doi:10.1038/s41562-020-0878-x

[65] Tabak BA, McCullough ME, Szeto A, et al. Oxytocin indexes relational distress following interpersonal harms in women. Psychoneuroendocrinology 2011; 36: 115–122. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.07.004

[66] Wernicke J, Zhang Y, Felten A, et al. Blood oxytocin levels are not associated with ADHD tendencies and emotionality in healthy adults. Neurosci Lett 2020; 738: 135312. doi:10.1016/j.neulet.2020.135312

[67] Sindermann C, Luo R, Becker B, et al. The role of oxytocin on self-serving lying. Brain Behav 2020; 10: e01518. doi:10.1002/brb3.1518

[68] Shamay-Tsoory SG, Abu-Akel A. The Social Salience Hypothesis of Oxytocin. Biol Psychiatry 2016; 79: 194–202. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2015.07.020

[69] Sterling P, Eyer J. Allostasis: A new paradigm to explain arousal pahtology. In: Fisher S, Reason JT, Hrsg. Handbook of life stress, cognition, and health. Chichester; New York: Wiley; 1988: 629–649

[70] Ramsay DS, Woods SC. Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation. Psychol Rev 2014; 121: 225–247. doi:10.1037/a0035942

[71] McEwen BS. Stress, adaptation, and disease: allostasis and allostatic load. Ann N Y Acad Sci 1998; 840: 33–44. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x

[72] Takayanagi Y, Onaka T. Roles of Oxytocin in Stress Responses, Allostasis and Resilience. Int J Mol Sci 2022; 23: 150. doi:10.3390/ijms23010150

[73] Terburg D, Scheggia D, Triana del Rio R, et al. The Basolateral Amygdala Is Essential for Rapid Escape: A Human and Rodent Study. Cell 2018; 175: 723–735.e16. doi:10.1016/j.cell.2018.09.028

[74] Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M. Roles of Oxytocin Neurones in the Control of Stress, Energy Metabolism, and Social Behaviour. J Neuroendocrinol 2012; 24: 587–598. doi:10.1111/j.1365-2826.2012.02300.x

[75] American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5. 2. Aufl. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2018

[76] Daskalakis NP, Bagot RC, Parker KJ, et al. The three-hit concept of vulnerability and resilience: Toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. Psychoneuroendocrinology 2013; 38: 1858–1873. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.06.008

[77] Montag C, Widenhorn-Müller K, Panksepp J, et al. Individual differences in Affective Neuroscience Personality Scale (ANPS) primary emotional traits and depressive tendencies. Compr Psychiatry 2017; 73: 136–142. doi:10.1016/j.comppsych.2016.11.007

[78] Montag C, Panksepp J. Primary emotional systems and personality: An evolutionary perspective. Front Psychol 2017; 8: 464. doi:10.3389/fpsyg.2017.00464

[79] Panksepp J. Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions. New York: Oxford University Press; 2004

[80] Lewinsohn PM. A behavioral approach to depression. In: Friedman RJ, Katz MM, Hrsg. The psychology of depression: Contemporary theory and research. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1974

[81] Maier SF, Seligman ME. Learned helplessness: Theory and evidence. J Exp Psychol Gen 1976; 105: 3–46. doi:10.1037/0096-3445.105.1.3

[82] Nandam LS, Brazel M, Zhou M, et al. Cortisol and Major Depressive Disorder – Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. Front Psychiatry 2020; 10: 974

[83] Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, et al. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry 2020; 25: 321–338

[84] Psarraki EE, Kokka I, Bacopoulou F, et al. Is there a relation between major depression and hair cortisol? A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2021; 124: 105098

[85] Nikkheslat N, McLaughlin AP, Hastings C, et al. Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression. Brain Behav Immun 2020; 87: 229–237. doi:10.1016/j.bbi.2019.11.024

[86] Engel S, Laufer S, Knaevelsrud C, et al. The endogenous oxytocin system in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2019; 101: 138–149. doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2018.11.011

[87] Tabak BA, Rosenfield D, Sunahara CS, et al. Social anxiety is associated with greater peripheral oxytocin reactivity to psychosocial stress. Psychoneuroendocrinology 2022; 140: 105712. doi:10.1016/j.psyneuen.2022.105712

[88] Jobst A, Sabass L, Palagyi A, et al. Effects of social exclusion on emotions and oxytocin and cortisol levels in patients with chronic depression. J Psychiatr Res 2015; 60: 170–177. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.11.001

[89] Peled-Avron L, Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Exogenous effects of oxytocin in five psychiatric disorders: a systematic review, meta-analyses and a personalized approach through the lens of the social salience hypothesis. Neurosci Biobehav Rev 2020; 114: 70–95

[90] Eckstein M, Scheele D, Patin A, et al. Oxytocin Facilitates Pavlovian Fear Learning in Males. Neuropsychopharmacology 2016; 41: 932–939. doi:10.1038/npp.2015.245

[91] Kou J, Zhang Y, Zhou F, et al. A randomized trial shows dose-frequency and genotype may determine the therapeutic efficacy of intranasal oxytocin. Psychol Med 2022; 52: 1959–1968. doi:10.1017/S0033291720003803

Bibliografie

Nervenheilkunde 2023; 42: 153–160
DOI 10.1055/a-1986-5990
ISSN 0722-1541
© 2023. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Schattauer

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar.
Unter **https://eref.thieme.de/CXL5H5X** oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests und zum Artikel. Sie finden dort auch den genauen Einsendeschluss.
Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter **https://cme.thieme.de/hilfe** eine ausführliche Anleitung.

Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

VNR 2760512023163512817

Thieme CME · Fortbildungspunkte 3

Frage 1

Welche Aussage zu Oxytocin ist *richtig*?

A Die Aufgabe des Botenstoffes hat sich im Laufe der Phylogenese mehrfach vollständig geändert.
B Der Botenstoff ist unabdingbar für den physiologischen Prozess des Stillens (Laktation).
C Das Hormon wird im Zwischenhirn (Hypothalamus) und in der Hypophyse produziert.
D Das Peptid besteht aus 5–6 Aminosäuren.
E Das Hormon wird im Gehirn extrazellulär in Vesikeln transportiert.

Frage 2

Welche Aussage zur hormonalen Vermittlung von Stress ist *richtig*?

A Der Corticotropin Releasing Factor (CRF) wird in der Substantia nigra synthetisiert.
B Das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) steuert die Cortisolabgabe in der Niere.
C Ein spezielles Stress-Nervensystem sorgt für die Verbindung innerhalb der HPA-Achse.
D Glucocorticoide können die Aktivität der HPA-Achse über Rezeptoren im Hypothalamus dämpfen
E Oxytocin interagiert nicht mit der HPA-Achse.

Frage 3

Welche Aussage zu Oxytocin in Tierversuchen ist *richtig*?

A Bei gestressten weiblichen Wühlmäusen wirkt die Applikation von Oxytocin vergleichbar mit der Anwesenheit der Partner.
B Die Trennung junger Säugetiere von ihren Müttern führt zusammen mit Oxytocin zu typischen psychotischen Symptomen.
C Die Applikation von Oxytocin verstärkt den Stress des Jungtiers nach der Trennung von seiner Mutter.
D Nach der Trennung eines Jungtiers von der Mutter löst Oxytocin ein hypermotorisches, manisches Verhalten aus.
E Oxytocin verlängert die Dauer des Ruf- und Suchverhaltens des Jungtiers nach der Trennung vom Muttertier.

Frage 4

Welche Aussage zur Genetik und Epigenetik ist *richtig*?

A Epigenetische Mechanismen verändern die DNA-Sequenz.
B Methylierung bedeutet die Bindung einer Methylgruppe an die Thymin-Base.
C Nur das Oxytocinrezeptorgen kann epigenetisch moduliert werden.
D Epigenetische Veränderungen im Genom wirken nur auf die Nachkommen (Vererbung).
E Die Methylierung eines Gens reguliert die Transkription.

Frage 5

Welche Aussage ist *richtig*?

A Die positiven Effekte einer stabilen frühkindlichen Bindung kommen nur durch nachfolgende belastende Erlebnisse zum Tragen.
B Die funktionelle Interaktion von Oxytocin und CRF führt zu depressiven Störungen.
C Belastende Erlebnisse sind mit Unterschieden in der Methylierung des Oxytocin-Rezeptorgens assoziiert.
D Im Tiermodell sorgt eine Veränderung im Oxytocinsystem zu verbessertem Bindungsverhalten und zu einer Optimierung der HPA-Achsen-Regulation.
E Die Möglichkeit zur Ausbildung stabiler Beziehungen im Erwachsenenalter ist hauptsächlich genetisch determiniert.

Frage 6

Oxytocin bei sozialen Interaktionen: Welche Aussage ist *falsch*?

A Mehr Oxytocin reduziert das Lügenverhalten.
B Mehr Oxytocin steigert aggressives Verhalten.
C Mehr Oxytocin steigert Ängstlichkeit.
D Mehr Oxytocin steigert Vertrauen.
E Mehr Oxytocin lenkt die Aufmerksamkeit auf soziale Reize.

▶ **Weitere Fragen auf der folgenden Seite ...**

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Schattauer

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

Frage 7

Welche Aussage zum Konzept der Allostase ist *falsch*?

A Anpassungen im Regelsystem können antizipatorisch erfolgen.
B Allostase beschreibt ein komplexes Regelsystem.
C Allostase ist ein Synonym für Homöostase.
D Eine Kosten-Nutzen-Abwägung führt zu einer optimalen Regulation.
E Mit dem Konzept der Allostase lassen sich heterogene Befunde erklären.

Frage 8

Welche Aussage zu allostatischen Prozessen mit Oxytocin ist *falsch*?

A Die Sollwerte der regulierten Parameter sind veränderbar.
B Veränderliche Umweltbedingungen erfordern die Anpassung der Sollwerte.
C Oxytocin kann passives Freezing verringern.
D Oxytocin kann stressinduzierten Sauerstoffverbrauch erhöhen.
E Chronifizierte Veränderungen des Sollwerts verringern stressassoziierte Krankheitsbilder.

Frage 9

Welche Aussage ist *richtig*? Die therapeutische Anwendung von Oxytocin bei depressiven Störungen ...

A besteht aus einer niedrigdosierten Einmalgabe.
B sollte einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Monaten erfolgen.
C muss in Kombination mit Verhaltenstherapie erfolgen.
D ist bisher noch nicht etabliert.
E ist bei Männern kontraindiziert.

Frage 10

Welche Aussage ist *richtig*?

A Bei depressiven Patienten finden sich in der Regel erhöhte Cortisolwerte im Blut.
B Bei depressiven Patienten ist der periphe Oxytocin-Level (im Plasma) erniedrigt.
C Die Reagibilität auf Oxytocin im Erwachsenenalter wird wahrscheinlich zum Teil durch frühkindliche Bindungserfahrungen geprägt.
D Soziale Interaktionen des Neugeborenen sind für die Konditionierung von Belohnung erforderlich.
E Unter den belastenden Lebensereignissen stellt insbesondere sexueller Missbrauch einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression dar.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.