

Diplomarbeit

**Die Wirkung von intranasaler Oxytocin-Applikation  
auf das psychische Befinden von  
SuchtpatientInnen: Ein systematischer Überblick**

eingereicht von

**Florian Trinkl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat Dr.scient.med.**

**Human-Friedrich Unterrainer**

Graz, April 2018

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 1.4. 2018*

*Florian Trinkl eh*

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt dem Betreuer meiner Diplomarbeit, Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Dr.scient.med. Human-Friedrich Unterrainer, für seine geduldige Unterstützung, die zahlreichen wertvollen Hinweise und vor allem für seine stets rasche Rückmeldung. Ich danke auch für die Möglichkeit, dass ich im Rahmen des Privatissimums *psychodynamische Psychiatrie und Psychotherapie*, Fragestellungen und Unklarheiten nicht nur umfassend, sondern vor allem auch unkompliziert mit anderen Studierenden diskutieren konnte.

Außerdem möchte ich meinen Eltern danken, die mir nicht nur mein Studium ermöglicht haben, sondern mir auch jederzeit in allen Belangen mit Rat und Unterstützung zur Seite stehen.

Florian Trinkl

Graz, April 2018

# **Zusammenfassung**

## **Hintergrund**

Trotz der enormen gesundheitlichen, sozialen und wirtschaftlichen Schäden begleitet die Sucht nach psychoaktiven Substanzen die Menschheit seit tausenden von Jahren. Suchtkranke Menschen weisen im Allgemeinen häufiger unsichere Bindungsstile auf als die gesunde Bevölkerung. Das Peptidhormon Oxytocin konnte dabei als ein Korrelat sicherer Bindung identifiziert werden. Seit etwa 30 Jahren finden sich Studien, die einen mildernden Effekt von Oxytocin auf das Suchtverhalten am Tiermodell beschreiben. Erst in der jüngeren Vergangenheit wurden Studien durchgeführt, die den Einfluss von Oxytocin auch auf die psychische Symptomatik von suchtkranken Menschen untersuchen. Zur Beantwortung der Fragestellung, wie sich die intranasale Gabe von Oxytocin auf das psychische Befinden von Suchtkranken auswirkt, wurden diese Studien in einem systematischen Überblick verglichen.

## **Methoden**

Eine Schlagwortsuche mit den Begriffen „oxytocin“, „drug addiction“, „substance use“ in den Datenbanken PubMed und Web of Science lieferte nach Ausschluss der Duplikate 445 Arbeiten. Nach einer überblicksmäßigen Sichtung der Abstracts wurden jene ausgeschlossen, bei denen es sich um Reviews, nicht englisch- oder deutschsprachige Arbeiten oder Studien am Tiermodell handelte. Außerdem wurden auch Arbeiten ausgeschlossen, die an Gesunden durchgeführt wurden. Schlussendlich blieben zehn doppelblind-randomisierte, Placebo-kontrollierte Arbeiten übrig, die in diesem Review analysiert wurden.

## **Ergebnisse**

Sieben der zehn Studien können zumindest teilweise einen Vorteil von Oxytocingaben nachweisen, beispielsweise eine Reduktion des Cravings, des Substitutionsbedarfs, der Ängstlichkeit und der Anspannung. In den restlichen Arbeiten findet sich nur ein eingeschränkt positiver oder sogar ein negativer Einfluss von Oxytocin auf das psychische Befinden.

Die deutlichsten positiven Resultate zeigen sich bei gestressten oder PatientInnen und PatientInnen mit unsicheren Bindungsstilen. In den Studien wurden intranasale Dosierungen zwischen 20 bis 40 IU Oxytocin verwendet.

## **Diskussion**

Einschränkungen dieses Reviews stellen die Heterogenität der verwendeten Dosen und Versuchszeiträume sowie die relativ kleinen Stichproben dar. Aus den Ergebnissen lässt sich ein Trend zu positiven Auswirkungen von Oxytocin auf Suchterkrankungen, gerade unter Stress, beobachten. Die intranasale Verabreichung von Oxytocin hat sich als nichtinvasive Methode der Wahl durchgesetzt. Möglicherweise könnte Oxytocin so in Zukunft in Form einer Selbstmedikation eine Unterstützung für Suchtkranke darstellen. Weiterführende randomisiert-kontrollierte Versuchsreihen sind zuvor allerdings anzuraten.

## **Abstract**

### **Background**

Despite the enormous damage in health, economics and social life, addiction to psychoactive substances has been existing in mankind for thousands of years. Among addicted humans, insecure attachment styles are more common compared to populations without addiction disorders. Studies have shown that secure attachment styles are associated with higher levels of the peptide hormone oxytocin. In the last 30 years numerous studies detected positive effects of oxytocin on addiction behaviour in animals. Only recent studies have also investigated the effects of oxytocin on the psychological well-being of addicted humans. These studies were compared in a systematic review to examine how intranasal administration of oxytocin affects psychological well-being of addicts.

### **Methods**

A search for the keywords “oxytocin“, “drug addiction“ and “substance use“ in the databases of PubMed and WebofScience showed 445 results after excluding the duplicates. Reviews, articles not written in English or German and animal studies were eliminated after looking through all abstracts. Furthermore no studies with healthy populations without an anamnesis of substance use were considered. Finally, ten double-blind, placebo-controlled studies remained and were analyzed in this review.

### **Results**

Seven out of ten studies were able to show at least partial benefits of oxytocin administration, for example decreased craving, less amount of substitution drugs and a decline in anxiety and tension. In the remaining trials one can find only very limited positive effects or even negative impacts of oxytocin on the psychological well-being. The most notable results were observed among stressed patients. The used dosages range from 20 to 40 IU of oxytocin via intranasal administration.

### **Discussion**

The limitations of this review are the heterogenous dosages and trial periods as well as the small test samples.

A trend to positive effects of oxytocin on addictive disorders can be noticed particularly in stressful situations. The intranasal administration of oxytocin has proven to be the non-invasive application of choice. According to that self-administered oxytocin could possibly become a supportive agent for addicts. Before that further randomized clinical trials need to be done.

## **Inhaltsverzeichnis**

1 Einleitung.....	8
1.1 Sucht.....	8
1.2 Oxytocin .....	12
1.2.1 Oxytocin und Psyche .....	13
1.2.2 Oxytocin und psychische Erkrankungen .....	16
1.2.3 Oxytocin und Sucht.....	16
1.2.4 Oxytocin und Bindungsverhalten .....	17
1.3 Bindung und Sucht.....	18
2 Material und Methoden.....	20
3 Ergebnisse .....	22
4 Diskussion .....	37
4.1 Oxytocinspiegel bei Suchterkrankungen .....	37
4.2 Erklärungsmöglichkeiten Stress und Bindungsstil.....	38
4.3 Ausblick.....	40
5 Literaturverzeichnis .....	41
6 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	49

## Abkürzungen und Erläuterungen

ADH	antidiuretisches Hormon, Vasopressin
Alkohol	bezieht sich in der vorliegenden Arbeit auf den Genussalkohol <i>Ethanol</i> .
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 4
DHEA	Dehydroepiandrosteron
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GnRH	Gonadoliberin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
MDMA	3,4-Methylendioxy-N- methylamphetamin
MET	Motivational Enhancement Therapy
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
OT	Oxytocin
TRH	Thyreoliberin
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abkürzungen in der Übersichtstabelle Ergebnisse (*Tabelle 3*) werden im Anschluss an diese auf Seite 36 erklärt.

# 1 Einleitung

## 1.1 Sucht

Die Sucht nach Drogen begleitet die Menschheit vermutlich seit der Steinzeit, in der sich erste Hinweise auf den Konsum von Alkohol finden. Funde von Opiumpipetten aus dem 13. Jahrhundert v.Chr. belegen den Gebrauch von Schlafmohn und der antike Geschichtsschreiber Herodot berichtet im 5. vorchristlichen Jahrhundert bereits von den hanfkonsumierenden Skythen, einem asiatischen Reitervolk, und den ägyptischen „Lotophagen“ (griech. „Lotosesser“) (Baykal 2005). Die Weltgesundheitsorganisation definiert den Begriff „Sucht“ als einen Zustand periodischer oder chronischer Vergiftung, hervorgerufen durch den wiederholten Konsum natürlicher oder synthetischer Drogen. Zwar gibt es unzählige Süchte, in der vorliegenden Arbeit soll aber auf die substanzgebundenen Süchte, also Süchte nach natürlichen oder synthetischen Drogen laut WHO, eingegangen werden. Der Unterschied zwischen „normalem“ Konsum und Sucht wird im allgemeinen Sprachgebrauch durch den Begriff der Abhängigkeit definiert. Abhängigkeit ist in der ICD-10-Klassifikation definiert als:

### **Tabelle 1 - Abhängigkeitskriterien**

#### **Abhängigkeitskriterien laut WHO**

Der Wunsch, sich die jeweilige psychotrope Substanz (bzw. mehrere Substanzen) zuzuführen

Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich Beginn, Beendigung oder Menge des Konsums

Körperliches Entzugssyndrom

Toleranz: Immer höherer Substanzkonsum ist nötig, um die gleiche Wirkung zu erzielen

Vernachlässigung anderer Interessen aufgrund des Substanzkonsums

Anhaltender Substanzkonsum trotz eindeutig schädlicher körperlicher, sozialer und psychischer Folgen

Charakteristisch für Abhängigkeitserkrankungen ist das Auftreten von Entzugssymptomen bei Entzug oder Konsumeinschränkung. Diese Entzugssymptome können je nach Individuum und vor allem je nach konsumierter Substanz sehr unterschiedlich ausgeprägt sein (Kasper, Volz et al. 2003).

Zu den Störungen des Wohlbefindens bei Nichtzuführen der Substanz kommen noch die chronischen gesundheitlichen Schäden einerseits durch direkte Schadenswirkung der Substanz, andererseits durch begleitende Infektionskrankheiten bei intravenösem Gebrauch. Hier sind Infektionen mit Hepatitis C-Viren am bedeutendsten. Auch deshalb, weil Süchtige oftmals keinen ausreichenden Zugang zu Hepatitis-C-Therapien erhalten. Weitere relevante Erkrankungen sind Infektionen mit dem HI-Virus, Thrombosen, bakterielle Infektionen sowie seltener Hepatitis-B-Virus-Infektionen. Generell sinken die Zahlen von HIV-Neuinfektionen durch intravenösen Drogengebrauch in Europa, allerdings wird die Infektion bei Süchtigen oft erst spät diagnostiziert. Die Haupttodesursache bei Drogenkonsumenten, vor allem Personen mit risikoreichem Opioidkonsum, ist immer noch die letale Überdosierung der konsumierten Substanz. Todesfälle durch Überdosierungen sind außerdem in den EU-Ländern (und der Türkei und Norwegen) im Ansteigen. Die absoluten Zahlen für das Jahr 2015 sprechen von 8441 bestätigten Toten durch Überdosierungen in diesen Ländern. Der Großteil der Opfer ist männlich und gehäuft handelt es sich um Abhängige, die bereits Therapien abgebrochen haben (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht. 2017). Der Bericht zur Drogensituation 2016 des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen gibt als Lebenszeitprävalenz für Cannabiskonsum bei jungen Erwachsenen in Österreich 30 bis 40 %, für Kokain, Amphetamine und MDMA etwa 2 bis 4 % und für Opiode 1 bis 2 % an. Als schwerwiegendster Konsum in Bezug auf seine Schädlichkeit und Gefahren gilt im Allgemeinen die Polytoxikomanie mit meist intravenösem Opioidgebrauch. Die Zahl der Personen in Österreich mit risikoreichem Opioidkonsum wurde für das Jahr 2015 auf 29.000 bis 33.000 geschätzt. Bei risikoreichem Opioidkonsum kommt es zu Schädigungen, die über rein juristische Probleme hinausgehen. Die überwiegende Mehrheit der Konsumenten von illegalen Drogen in Österreich sind Männer. Der Großteil von ihnen lebt in Städten bzw. dem städtischen Umfeld. Von den Personen mit risikoreichem Opioidkonsum befanden sich 2015 knapp zwei Drittel in Behandlung, davon wiederum knapp 90% in einer Substitutionstherapie (Weigl, Anzenberger et al 2016). Österreich befindet sich damit im europäischen Vergleich im oberen Mittelfeld.

Insgesamt nimmt die Zahl der NeueinsteigerInnen in den risikoreichen Opioidgebrauch zwar ab, möglicherweise verlagern sich die Zahlen aber auch hin zu anderen Substanzen (Weigl, Anzenberger et al 2016). Das am meisten gebrauchte Opioid in Europa ist nach wie vor Heroin, aber auch andere, wie beispielsweise die Arzneimittel Fentanyl und Tramadol, werden häufig konsumiert (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht 2017).

Die Schäden von Suchterkrankungen sind in allen Bereichen des bio-psycho-sozialen Modells erkennbar. Zu den zahlreichen physischen Schäden kommen noch die enormen negativen Auswirkungen auf die Psyche der Betroffenen. Ebenso müssen die sozialen Schäden, im Sinne von Vereinsamung, Verwahrlosung oder eventuellen juristischen Problemen durch beispielsweise Beschaffungskriminalität berücksichtigt werden. Die Daten für die volkswirtschaftlichen Schäden (etwa durch vermehrte Krankenstände, Arbeitsunfähigkeit, etc) sind aufgrund der schwierigen Erfassbarkeit zum Teil widersprüchlich: Der Schaden aufgrund des Konsums von illegalen Drogen wird für Österreich mit ca. 278 Millionen Euro jährlich beziffert. Wenn man die legalen Substanzen Nikotin und Alkohol dazuzählt, kommt man auf eine Summe von etwa 767 Millionen Euro. Für die Bundesrepublik Deutschland existieren Untersuchungen die sogar von 50 Milliarden Euro jährlich durch Alkohol und Nikotin ausgehen (Hampp 2013). Eine moderne, humanistisch geprägte Gesellschaft sollte also großes Interesse daran haben, Suchtkranke bestmöglich zu therapieren und zu betreuen. Einen großen Stellenwert in der Betreuung Suchtkranker hat traditionell die Psychotherapie, die über den gesamten Therapiezeitraum und auch darüber hinaus zur Rückfallsprävention äußerst wichtig ist. Die Ziele sind hier neben einer, für die Therapie unbedingt notwendigen, kognitiven Krankheitsakzeptanz vor allem die Bearbeitung der Konflikte und Verhaltensdefizite des Betroffenen, sowie längerfristig die Schaffung und Stärkung alternativer Verhaltens-und Erlebensweisen. Die Pharmakotherapie von Suchterkrankungen richtet sich in aller Regel nach der konsumierten Substanz (Kasper, Volz et al. 2003). Allerdings bestehen auch große Unterschiede je nach Land und Gesetzgebung.

In der Therapie von opiatbedingten Entzugssymptomen wird in vielen europäischen Ländern und im angloamerikanischen Sprachraum traditionell bevorzugt mit den Wirkstoffen Methadon und Buprenorphin in Kombination mit dem Opiodantagonisten Naltrexon gearbeitet. In Österreich hat sich vor allem das Präparat *Substitol*®, ein retardiertes Morphin zur oralen Einnahme, etabliert. Die Kombination von Substitutionsbehandlung mit psychosozialer Betreuung ist die am öftesten angewandte Therapieform in Europa. Sie zeigt eindeutig positive Ergebnisse in Bezug auf Mortalitätssenkung und Verhinderung von illegalem Konsum (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2017). Neben der Substitutionstherapie finden sich in der Literatur auch Hinweise für eine Linderung der Entzugssymptomatik durch Pregabalin. Ein Arzneistoff der neben seiner eigentlichen antiepileptischen Funktion auch zur Behandlung von generalisierten Angststörungen zugelassen ist (Kammerer, Lemenager et al. 2012). Da jede dieser Pharmakotherapien neben ihren Vorteilen auch Nachteile im Sinne von Nebenwirkungen aufweist, wird beständig an Verbesserungen geforscht. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher unter anderem auch damit, ob und mit welchen eventuellen Einschränkungen die Substanz Oxytocin (OT) als Medikament zur Therapie von Suchterkrankungen und vor allem den dabei auftretenden psychischen Beschwerden geeignet ist.

Wie erwähnt, haben neben den pharmakologischen Maßnahmen zur Entzugsbehandlung sozial- und psychotherapeutische Ansätze einen hohen Stellenwert. Vermutlich wirksam, aber in Europa wenig verbreitet, sind gezielte Präventivmaßnahmen. Hierbei gibt es zum einen die Möglichkeit von allgemeinen Präventivstrategien in bekannten Risikoregionen (zum Beispiel Umgestaltung in bestimmten Stadtteilen), oder auch gezielte Präventivkonzepte, die sich meist direkt an junge Menschen, vor allem jugendliche StraftäterInnen, junge Menschen in Betreuungseinrichtungen und Jugendliche mit Problemen in Schule oder Familie richten. Konsumieren diese Personen bereits regelmäßig Drogen, können Kurzinterventionen durchaus ein Umschlagen in den problematischen Konsum verhindern, oder zumindest verzögern. Diese Kurzinterventionen werden in einigen europäischen Ländern von geschulten AllgemeinmedizinerInnen, SozialarbeiterInnen oder PolizistInnen durchgeführt.

Für Abhängige mit problematischem Substanzkonsum, das heißt vor allem die Polytoxikomanie mit intravenösem Opioidgebrauch, liefert eine engmaschige ambulante oder stationäre Therapie mit Überwachung der Therapieziele die besten Ergebnisse. Über 50% dieser Behandlungen erfolgten 2015 in Europa auf eigenes Bestreben der Betroffenen, bzw. als Reaktion auf Bemühungen von FreundInnen und Angehörigen. Der Rest wurde von Justiz, Gesundheits- und Sozialdiensten vermittelt. In Europa erfolgt der Hauptteil solcher Behandlungen in verschiedensten ambulanten Einrichtungen. Der stationäre Bereich unterteilt sich in Krankenhäuser, therapeutische Gemeinschaften und sonstige Einrichtungen (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht. 2017).

## **1.2 Oxytocin**

Oxytocin (OT) ist einer der wohl vielfältigsten Stoffe im menschlichen Körper. Es handelt sich um ein Peptidhormon, also ein Hormon, das durch seine Eiweißstruktur lipophile Eigenschaften besitzt. Aus biochemischer Sicht ist OT mit seinen neun Aminosäuren Cystein, Tyrosin, Isoleucin, Glutamin, Asparagin, Cystein, Prolin, Leucin und Glycin ein Oligopeptid und gleicht bis auf zwei Aminosäuren dem nah verwandten antidiuretischen Hormon, welches auch als Vasopressin (ADH) bekannt ist. Gebildet werden die beiden Hormone von den Neuronen der großzelligen hypothalamischen Kerngebiete, dem Nucleus paraventricularis und dem Nucleus supraopticus. Von diesen Kerngebieten des rostralen Hypothalamus werden beide Botenstoffe, gebunden an das Transportprotein Neurophysin I, über den Tractus hypothalamo-hypophysialis in den Hypophysenhinterlappen transportiert, wo sie bis zur endgültigen Abgabe in die Kapillargefäße der Arteria hypophysialis inferior gespeichert werden. Da ADH und OT im Gegensatz zu den Releasing-Hormonen des Hypothalamus, wie z.B. Gonadoliberin (GnRH) oder Thyreoliberin (TRH), direkt auf die jeweiligen Zielgewebe wirken, werden sie auch als die hypothalamischen Effektorhormone bezeichnet. Grundsätzlich lassen sich die Wirkungen von OT in periphere und zentrale Effekte einteilen. Die peripheren Effekte von OT sind auf die Aktivierung des G-Protein-gekoppelten OT-Rezeptors auf glatten Muskelzellen zurückzuführen.

Am bekanntesten ist OT in der Geburtshilfe als der Botenstoff, der unter der Geburt als Reaktion auf die Dehnung von Uterus und Vagina vermehrt produziert und ausgeschüttet wird. Die Geburtshilfe ist bislang auch das einzige Fachgebiet der Medizin in dem OT, unter dem Handelsnamen *Syntocinon*® zur Anwendung kommt. OT wird dabei zur Verstärkung von Wehen und zur Uteruskontraktion bei Plazentalösungsstörungen verwendet. Des Weiteren ist OT bei der Muttermilchejektion beteiligt. Hier erfolgt die Ausschüttung ebenfalls wieder als Reaktion auf Aktivierung von Dehnungsrezeptoren der Brustwarzen beim Stillen (Horn, Moc et al. 2005; Behrends, Bischofberger et al. 2012; Lüllmann-Rauch et al. 2012).

### **1.2.1 Oxytocin und Psyche**

Die zentralen und neuropsychologischen Auswirkungen von Oxytocin sind im Vergleich zu den erwähnten somatischen Effekten noch weitaus weniger gut bekannt und vermutlich auch noch deutlich komplexer, wie Ergebnisse aus der aktuellen Forschung zeigen. Durch zahlreiche Artikel und Bücher aus dem populärwissenschaftlichen Bereich ist Oxytocin in den letzten Jahren auch Laien vor allem als sogenanntes „Kuschelhormon“ oder auch „Treuehormon“ bekannt geworden, da es offenbar Paarbildung und soziale Interaktion positiv beeinflusst und die Fürsorglichkeit von Eltern gegenüber ihren Kindern fördert. Es konnte gezeigt werden, dass OT-Plasmaspiegel bei Müttern und Vätern in den sechs Monaten nach der Geburt des Kindes ansteigen. Die Ausprägung dieses Anstiegs korreliert offenbar positiv mit vermehrtem elterlich-fürsorglichem Verhalten (Gordon, Zagoory-Sharon et al. 2010). Ein höherer OT-Spiegel konnte aber nicht nur bei Kontakt von Eltern mit ihrem Nachwuchs beobachtet werden, sondern auch bei Paaren untereinander. Bereits zehnmütiger Körperkontakt, beispielsweise durch Umarmungen, erhöhte die OT-Spiegel sowohl bei Frauen, als auch bei Männern (Grewen, Girdler et al. 2005). Allerdings stiegen auch bei einem, durch Selbstbefriedigung herbeigeführten, Orgasmus die OT-Spiegel signifikant (Carmichael, Humbert et al. 1987). Intranasale OT-Gaben verstärkten das Vertrauen der Investoren bei simulierten finanziellen Investitionen, ohne die Risikobereitschaft generell zu erhöhen (De Dreu, Greer et al. 2011).

Eine Verbindung zwischen höheren Serumkonzentrationen von OT und verstärktem empathischen Verhalten konnte sowohl bei weiblichen, als auch männlichen Jugendlichen festgestellt werden (Lüdemann 2016).

Heinrichs et al. zeigten 2003, dass OT-Gaben, als auch soziale Hilfestellung durch vertraute Personen, die Cortisolspiegel bei ProbandInnen während eines Stresstests, deutlich senken. Außerdem konnte neben der Verminderung der stressinduzierten Ausschüttung von Cortisol auch ein positiver anxiolytischer sowie ein beruhigender Effekt von OT-Gaben festgestellt werden. Bei Kombination von OT-Gaben mit psychosozialer Unterstützung wurden dabei die stärksten Auswirkungen beobachtet. Womöglich dient OT dazu, die positiven Effekte der psychosozialen Unterstützung noch zu verstärken (Heinrichs, Baumgartner et al. 2003). Eine Studie an Rhesusaffen lieferte Hinweise darauf, dass die anxiolytische Wirkung von OT auf einer Abstumpfung gegenüber eventuellen Bedrohungen des eigenen Sozialgefüges beruht (Ebitz, Watson et al. 2013). Funktionelle Magnetresonanztomographie-Untersuchungen an Menschen mit sozialer Angststörung zeigten als neurophysiologische Grundlage für diese Effekte eine verminderte Amygdala-Reaktivität auf sozial bedrohliche Reize nach OT-Gabe. Im Vergleich dazu zeigten sich bei Kontrollpersonen ohne Angststörung keine Effekte auf die Aktivität der Amygdala, die als Teil des limbischen Systems vor allem an der Emotionsverarbeitung beteiligt ist (Quintana, Westlye et al. 2016). Auch bei anderen AutorInnen finden sich Hinweise auf die mögliche dämpfende Wirkung von OT auf die neuronale Reaktivität auf soziale Reize, gleich ob diese positiv oder negativ besetzt sind. Dieser Effekt könnte somit die Verminderung von vermeidendem und sozial ängstlichem Verhalten nach OT-Gabe erklären. Striepens et al. konnten die Reduktion der Amygdala-Reaktivität auf negative Stimuli nach der Verabreichung von OT allerdings auch bei gesunden Testpersonen nachweisen. Außerdem trat unter OT eine verstärkte funktionale Koppelung zwischen linker Amygdala, linkem Inselcortex und dem linkem Gyrus frontalis inferior auf (Striepens, Scheele et al. 2012). Nach OT-Gaben blickten Menschen signifikant länger auf Abbildungen von emotional neutralen Gesichtern. Als Erklärung für die genannten Effekte wird die sogenannte „*Social Salience Hypothesis*“ gesehen, die OT eine Steigerung im Erkennen und richtigen Einordnen von sozialen Reizen zuschreibt (Shamay-Tsoory, Abu-Akel 2016).

Bei Young et al. wird der prosoziale Effekt von OT in einer Beeinflussung der Area tegmentalis ventralis, einem Teil des mesolimbischen Systems, gesehen. Das mesolimbische System kann unter anderem als unser zentrales Belohnungssystem gesehen werden. Dopamin ist der Neurotransmitter des mesolimbischen Systems und wird durch den Konsum der meisten Drogen verstärkt ausgeschüttet (Young, Barrett 2015). Durch die relativ intensive Auseinandersetzung mit OT in der Forschung der letzten Jahre stellte sich jedoch auch heraus, dass OT offenbar nicht uneingeschränkt wertvolle und erstrebenswerte soziale Effekte hat. Zwar zeigten Untersuchungen eine im Allgemeinen negative Korrelation von aggressivem Verhalten und OT-Spiegeln, allerdings gibt es auch hohe individuelle Unterschiede in der Beeinflussung von aggressivem Verhalten nach OT-Verabreichung. Johansson et al. lieferten Hinweise darauf, dass Menschen, die bestimmte Variationen von OT-Rezeptorgenen aufweisen, nach Alkoholkonsum stärker zu aggressivem Verhalten neigen (Johansson, Bergman et al. 2012). Da nach OT-Gaben auch vermehrt schadenfrohes Verhalten, sowie Steigerung von Eifersucht und Neid beobachtet wurden, agiert OT als Neurotransmitter im menschlichen Körper vermutlich weitaus komplexer als allgemein angenommen (Shamay-Tsoory, Fischer et al. 2009). Möglicherweise beruhen diese weniger erfreulichen Effekte von OT auf einer allgemeinen Steigerung des Ethnozentrismus durch OT, das heißt, ein Bevorzugen der eigenen sozialen Gruppe gegenüber einer unbekanntem Gruppe. Diese Effekte könnten möglicherweise eine Rolle in der Entstehung von Vorurteilen und Xenophobie spielen. Auch konnte gezeigt werden, dass die Übereinstimmung in bestimmten Ansichten innerhalb der eigenen vertrauten Gruppe durch OT-Gaben gesteigert wird (De Dreu, Greer et al. 2011). Grillon et al. diskutieren sogar eine potentiell anxiogene Wirkung von OT (Grillon, Krimsky et al. 2013). Zum Teil wurden auch appetitzügelnde Effekte von OT beobachtet (Striepens, Schroeter et al. 2016; Ott, Finlayson et al. 2013).

### **1.2.2 Oxytocin und psychische Erkrankungen**

Eine Beteiligung des OT-Systems bei zahlreichen psychischen Erkrankungen wird mittlerweile von zahlreichen WissenschaftlerInnen vermutet. Beispielsweise wurden bei Menschen mit bipolarer Störung Typ 1 während einer manischen Episode höhere OT-Spiegel gemessen, als in der Depression. Außerdem zeigte sich, dass die OT-Spiegel bei PatientInnen mit bipolarer Störung Typ 2 in der Depression durch die Behandlung deutlich anstiegen (Lien, Chang et al. 2017). In der Fachwelt wird OT als mögliche Therapie von Schizophrenien, Angststörungen, bipolar-affektiven Störungen und Autismus-Spektrum-Störungen diskutiert (Misrani, Tabassum et al. 2017; Parker, Oztan et al. 2017; Young, Barrett 2015; Chapman, Frey, William et al. 2013; Marazziti, Catena Dell'osso 2008). Gerade die Therapie von Sozialphobien könnte durch den vertrauensstärkenden Effekt von OT eine deutliche Effektivitätssteigerung erhalten. Für die Therapie von Autismus-Spektrums-Störungen konnten bereits unter sehr kleine Dosen von OT Erfolge in Hinblick auf soziale Fähigkeiten beobachtet werden (Quintana, Westlye et al. 2017). Andererseits zeigen Bendix et al. auch, dass ein höherer OT-Spiegel mit mehr Impulsivität und verstärkter negativer Emotionalität korreliert (Bendix, Uvnas-Moberg et al. 2015).

### **1.2.3 Oxytocin und Sucht**

Auch Suchterkrankungen können im weitesten Sinne zu den psychischen Erkrankungen gezählt werden. Eine Verbindung des OT-Systems mit Suchterkrankungen konnte beispielsweise in Untersuchungen an verstorbenen Alkoholabhängigen festgestellt werden. Hierbei zeigten sich im präfrontalen Cortex der Alkoholabhängigen signifikant mehr Veränderungen in der mRNA der OT-Peptide sowie der OT-Rezeptoren, was auf eine Beeinflussung der OT-Synthese durch chronischen Alkoholkonsum hinweisen könnte (Lee, Schwandt et al. 2017).

Erste Belege für die Rolle von Oxytocin bei Suchterkrankungen finden sich bereits in Tierversuchen aus den 1980er-Jahren und konnten bis heute mehrfach bestätigt werden (Kovacs, Sarnyai et al. 1998; Kovacs, Borthaiser et al. 1985). Diese Studien zeigten eindeutige Ergebnisse sowohl für Veränderungen des OT-Systems bei chronischem Substanzkonsum, als auch für einen therapeutischen Effekt von OT bei Abhängigkeit.

Laut Kovacs et al. beruht dieser therapeutische Effekt auf verschiedenen Mechanismen: Einerseits konnte am Mausmodell beobachtet werden, dass OT die Opioidtoleranz verringert bzw. die Kokainsensibilisierung dämpft. Andererseits wurde bei alkoholabhängigen Mäusen, die OT erhielten, auch die Häufigkeit und der Schweregrad von Entzugssymptomen gesenkt (Kovacs, Sarnyai et al. 1998).

#### **1.2.4 Oxytocin und Bindungsverhalten**

Unter dem Begriff Bindung versteht man die Beziehung von Menschen auf der Gefühlsebene. Bindung ist jedoch kein statischer Begriff, sondern kann als dynamischer Prozess gesehen werden, der bereits ab der Geburt seinen Lauf nimmt und zunächst vor allem von den Eltern beeinflusst wird (Wright, Hackney et al. 2017). Die Grundlage für das Bindungsverhalten Erwachsener liegt somit in ihrer Kindheit. Bryant et al. untersuchten die Auswirkungen einer vorübergehenden Trennung von den Bezugspersonen während einer Umweltkatastrophe im Kindesalter auf den späteren Bindungsstil im Erwachsenenalter. Es konnte festgestellt werden, dass bereits solch kurze psychische Schadensereignisse bei Erwachsenen zu einer signifikant höheren Zahl an unsicher und vermeidend gebundenen Personen führt (Bryant, Creamer et al. 2017). Ängstliche Bindungsstile finden sich gehäuft bei Personen mit hohen Neurotizismuswerten (Axfors, Sylven et al. 2017; Gillath, Bunge et al. 2005).

Störungen im Bindungsverhalten und hier vor allem die desorganisierte Bindung, können als ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung von zahlreichen psychischen Erkrankungen gesehen werden (Maunder, Hunter 2001; Bucci, Emsley et al. 2017). Der Bindungsstil hat aber nicht nur Auswirkung auf die Entstehung der Krankheit, sondern auch auf den Therapieerfolg. Unter psychisch Kranken lassen sich bei jenen, die eine geringere Therapieadhärenz zeigen, vermehrt unsichere und vermeidende Bindungsstile nachweisen (Niolu, Barone et al. 2015). Verantwortlich für die gesteigerte psychische Morbidität sind vermutlich drei Eigenschaften von Personen mit unsicherer Bindung: Zum einen lässt sich eine erhöhte Anfälligkeit für Stress feststellen. Dies ist möglicherweise dadurch erklärbar, dass eine sichere Bindung ein Schutzmechanismus gegen Bedrohungen von außen ist.

Andererseits zeigt sich auch, dass eine sichere Bindung mit einer gesteigerten Bereitschaft zur Hilfesuche bei psychischen und sozialen Belastungen einhergeht. Menschen mit unsicherem Bindungsverhalten neigen somit eher dazu, sich bei Problemen keine Hilfe aus ihrem Umfeld zu holen (Maunder, Hunter 2001). Noch dazu lässt sich bei Personen mit unsicherer Bindung eine zum Negativen veränderte Selbsteinschätzung beobachten (Mikulincer 1998) Damit einhergeht auch die dritte Eigenschaft, nämlich die Tendenz zur versuchten Selbsthilfe. Das beinhaltet oftmals den Konsum psychoaktiver Substanzen und kann somit als direkter Risikofaktor für Suchterkrankungen gesehen werden (Maunder, Hunter 2001).

Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, das OT, neben anderen Substanzen, einen biologischen Parameter für eine sichere Bindung und prosoziales Verhalten darstellt (Campbell 2010; Tops, van Peer et al. 2007). Eine Verbindung zwischen OT und Mutter-Kind-Beziehung wurde in mehreren Studien bestätigt (Galbally, Lewis et al. 2011; Pratt, Apter-Levi et al. 2015). Bestimmte Variationen in OT-Rezeptorgenen wurden in Kombination mit unsicherem Bindungsverhalten als Risikofaktoren für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung identifiziert (Sippel, Han et al. 2017). Ein unsicherer Bindungsstil korreliert außerdem positiv mit Angststörungen, offenbar wiederum verstärkt bei bestimmten OT-Rezeptorvariationen (Notzon, Domschke et al. 2016).

### **1.3 Bindung und Sucht**

Die genaue Ätiologie von Suchterkrankungen ist nach wie vor Gegenstand der Forschung. Orford beispielsweise beschreibt Suchterkrankungen als eine Störung des Verhaltens im Sinne eines ungezügelter Appetits (Orford 2001). Der Zusammenhang von Bindung und Sucht wurde in den letzten Jahren intensiv beforscht und mehrmals belegt. Bei Suchtkranken kommt beispielsweise ein unsicherer Bindungsstil signifikant häufiger vor, wobei manche AutorInnen Unterschiede je nach der konsumierten Substanz sehen: Schindler et al. kamen zum Ergebnis, dass bei Heroinabhängigen vor allem ein ängstlich-vermeidender Bindungsstil vorkommt.

Hingegen finden sich bei AmphetaminkonsumentInnen (MDMA) sowohl ängstlich-vermeidende, als auch distanziert-vermeidende Bindungsstile (Schindler, Thomasius et al. 2009). Diese Ansicht über den Einfluss der Bindung auf die Wahl der Substanz deckt sich mit der sogenannten Selbst-Medikations-Hypothese, laut der Abhängige versuchen, mit den Effekten der jeweiligen Substanz ihre individuellen psychischen und sozialen Defizite zu kompensieren (Schindler, Thomasius et al. 2009; Awad, Voruganti 2015). Allerdings finden sich ebenso Belege, dass Suchterkrankungen, unabhängig von der jeweiligen konsumierten Substanz, generell mit unsicheren Bindungsstilen einhergehen (Hiebler-Ragger, Unterrainer et al. 2016). Ein besonderes Risiko für die Entwicklung von Suchterkrankungen könnte das kombinierte Vorliegen von bestimmten Dopaminrezeptorvarianten und unsicherer Bindung darstellen (Olsson, Moyzis et al. 2013). Zwar beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit substanzgebundener Abhängigkeit, aber auch nicht-substanzgebundene Süchte korrelieren offenbar positiv mit einem unsicheren Bindungsstil (Eichenberg, Schott et al. 2017). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Suchterkrankungen durchaus als eine Form einer Bindungsstörung gesehen werden können. (Unterrainer, Hiebler-Ragger et al. 2017; Kassel, Wardle et al. 2007; Flores 2001).

#### **1.4 Zielsetzung der Untersuchung**

Werden Suchterkrankungen nun als eine Bindungsstörung und OT als ein Korrelat sicherer Bindung betrachtet, ergibt sich dadurch eine weitere Hypothese: Kann künstlich zugeführtes OT psychische Probleme, die infolge einer Suchterkrankung auftreten, mildern oder gar beseitigen? Vielversprechende Ergebnisse am Tiermodell sprechen für diese Hypothese (King, Griffin et al. 2017; Cox, Bentzley et al. 2017; Kovacs, Borthaiser et al. 1985). Bisher wurde keine Übersichtsarbeit erstellt, die der Frage nach einem eventuellen Einfluss von OT auf das psychische Befinden von SuchtpatientInnen nachgeht. Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, durch Analyse der vorhandenen Artikel einen Überblick über die gegenwärtige Studienlage zu liefern.

## 2 Material und Methoden

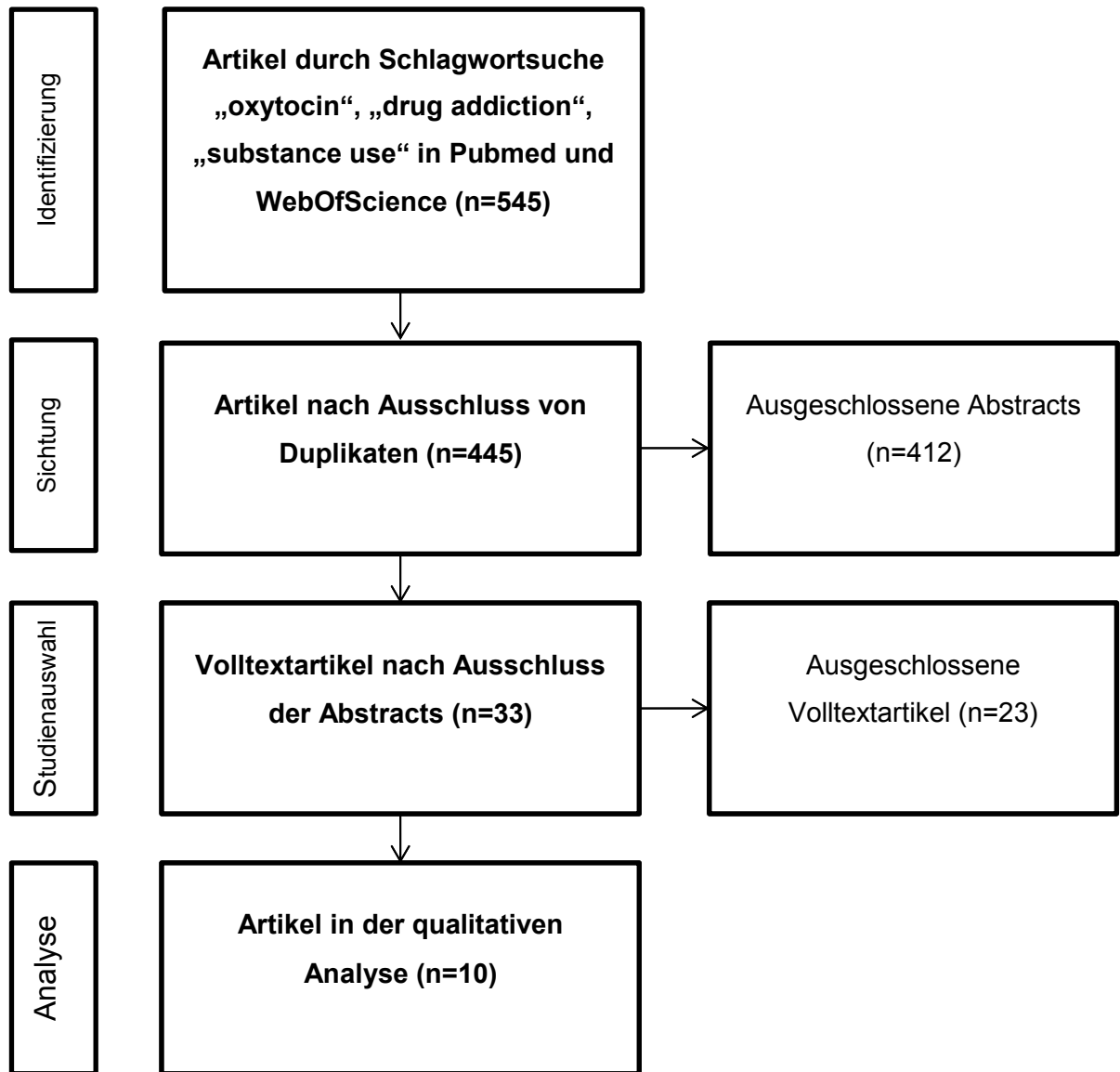
Als Methode zur Erstellung dieser Arbeit wurde ein systematischer Überblick („systematic review“) gewählt. Die Suche nach den Studien wurde in den wissenschaftlichen Datenbanken *PubMed* und *Web of Science* durchgeführt. Als Suchbegriffe wurden die Schlagwörter „oxytocin“, „drug addiction“ und „substance use“ verwendet. Diese Suche lieferte nach dem Ausschluss der Duplikate 445 Arbeiten. Nach einer orientierenden Sichtung der Abstracts dieser Artikel wurden jene aussortiert, welche nicht den folgenden Einschlusskriterien entsprachen.

**Tabelle 2 – Einschlusskriterien Artikelauswahl**

<b>Einschlusskriterien</b>
Artikel auf Englisch oder Deutsch
Artikel wurde in einem Journal angenommen
Klinische randomisierte Studie (keine Reviews oder sonstige Artikel)
Studie am Menschen (keine Tiermodelle)
Forschungsfrage dreht sich um Auswirkung von intranasalen OT-Gaben auf verschiedene Parameter des psychischen Befindens (u.a. Craving, Stress, soziale Wahrnehmung)
Studie wurde an Menschen mit Substanzabusus in der Anamnese durchgeführt

Nach Sichtung der Abstracts wurden 33 Volltextartikel genau analysiert. Davon wurden nochmals 23 aufgrund der obigen Kriterien als nicht relevant für diese Arbeit bestimmt. Dadurch wurde der Großteil der Artikel verworfen und es blieben schließlich zehn relevante doppelblind-randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien übrig, die in diesem Review analysiert und verglichen wurden. Der Auswahlprozess der Artikel ist grafisch als Flussdiagramm unter *Abbildung 1* ersichtlich.

**Abbildung 1 Flussdiagramm Artikelauswahl**



### 3 Ergebnisse

Die zehn Studien wurden an Personen mit verschiedenen Süchten durchgeführt. Je zwei Studien fanden an Opiat-, Kokain-, Marihuana- und Alkoholabhängigen, sowie eine an gemischt Opiat-Kokainabhängigen statt. Die Studie von Flanagan et al. 2017 differenzierte nicht nach der jeweiligen Substanz und enthielt Testpersonen mit Marihuana-, Kokain-, Benzodiazepin-, Amphetamin-Opiat- und Mischkonsum. Im folgenden Ergebnisteil sind die wichtigsten Eckdaten von Methoden, Prozedere, StudienteilnehmerInnen und Ergebnissen der einzelnen Studien beschrieben. Eine Übersichtstabelle zur besseren Vergleichbarkeit findet sich am Ende des Ergebnisteils unter *Tabelle 1*.

McRae-Clark et al. untersuchten in ihrer placebokontrollierten Studie die Auswirkung von 40 IU OT auf Cravingverhalten, Ängstlichkeit, sowie auf Cortisol- und Dehydroepiandrosteron (DHEA) - Spiegel von 16, nach DSM-IV diagnostizierten Marihuana-Abhängigen. Cortisol und DHEA können als Laborparameter einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) gesehen werden. Die HPA-Achse wiederum kann als Kernstück der hormonellen Stressantwort gesehen werden. Bei vermehrtem Stress kommt es dadurch zu einer verstärkten Ausschüttung von Cortisol und DHEA aus der Nebennierenrinde. Personen mit anderen Abhängigkeitserkrankungen, ausgenommen Nikotinabhängigkeit, sowie Psychopharmakaeinnahme oder akuten psychiatrischen Erkrankungen wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Die Ausprägung des Cravings und die Hormonspiegel wurden vor und nach einer Stressaussetzung mittels *Marijuana Craving Questionnaire* (MCQ) beziehungsweise mittels ELISA-Test gemessen. Als Instrument zur Stresserzeugung wurde der *Trier Social Stress Test* (TSST) verwendet. Die Resultate zeigten, dass OT die Spiegel von DHEA, sowie die Level im MCQ, also die Ausprägung des Cravings, in den Messungen nach dem TSST signifikant verringerte. Hingegen zeigte sich kein Einfluss des OT auf die MCQ- und DHEA-Werte vor dem TSST. Die Korrelationen zwischen OT und Cortisolspiegel, sowie zwischen OT und subjektivem Stressempfinden blieben unter der Signifikanzgrenze (McRae-Clark, Baker et al. 2013).

Die Studienpopulation von Mitchell et al. setzte sich aus Alkoholabhängigen zusammen. Die 32 TeilnehmerInnen – 13 Frauen und 19 Männer - mit einem mittleren Alter von 28,9 Jahren wiesen außer des Alkoholabusus keine schwerwiegenden Erkrankungen auf. Vor der Absolvierung der Tasks wurden auch hier 40 IU OT beziehungsweise Placebo intranasal verabreicht. Mitchell et al. untersuchten vor allem einen möglichen Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Bindungsverhalten der Person und des Einflusses von OT auf die Ergebnisse der Tasks. Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen OT, Bindungsstil und Abschneiden im *Reading the Mind in the Eyes Test* (RMET), einem Task, der die Fähigkeit zur sozialen Wahrnehmung überprüft und bei dem Alkoholabhängige im Allgemeinen schlechter abschneiden als gesunde Kontrollpersonen (Maurage, Grynberg et al. 2011). Auch bei der Verbindung von OT, Bindungsstil und Ängstlichkeit, gemessen mit dem *State Trait Anxiety Task* (STAI) konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden. Gleiches ergab sich für Verbindung von OT, Bindungsstil und Annäherungs- und Vermeidungsverhalten. Auf das verstärkte Ansprechen bei mit Alkohol zusammenhängenden Bildern im *Approach Avoidance Task* (AAT) konnte OT ebenfalls keinen Einfluss zeigen. Nur in Bezug auf das Ansprechen bei Bildern, die Speisen darstellten, konnte OT eine signifikante Abschwächung auslösen. Der *Cue-induced Craving Task* bewertet mithilfe des *Alcohol Urge Questionnaire* (AUQ) das aktuelle Verlangen nach Alkohol unmittelbar nach der Präsentation eines alkoholischen Getränks. Die Teilnehmenden, die in der Auswertung des *Experiences in Close Relationships -Relationship Structures Questionnaire* (ECR-RS) höhere Werte an Bindungsangst aufwiesen, zeigten nach OT-Gabe signifikant niedrigere Werte für Craving im *Cue-induced Craving Task*. Im Gegensatz dazu zeigten die Teilnehmenden mit weniger Bindungsangst eine signifikant stärkere Ausprägung von Craving nach OT-Gabe. Insgesamt zeigte sich ein leichter, nicht-signifikanter Trend für die Steigerung des Craving unter OT. Wie auch in anderen Arbeiten, zeigte OT bei den Teilnehmenden auch hier keine unerwünschten somatischen Nebenwirkungen (Mitchell, Arcuni et al. 2016).

Die dritte Studie stammt von Lee et al. und beschäftigt sich mit einer vergleichbaren Fragestellung wie Mitchell et al., allerdings bei chronisch Kokainabhängigen.

Die 23 Crack-konsumierenden Teilnehmenden, davon 22 Männer und eine Frau, hatten im Mittel 24,6 Jahre Drogenabusus hinter sich. Der letzte Konsum lag im Mittel 28 Monate zurück. Wiederum wurden schwer körperlich oder psychisch Kranke im Vorfeld ausgeschlossen, allerdings waren sechs der 23 Teilnehmenden während der Messungen unter Medikation mit Antidepressiva oder aufmerksamkeitssteigernden Mitteln. Im Gegensatz zu den von Mitchell et al verabreichten 40 IU, verwendeten Lee et al eine etwas geringere Dosierung (24 IU OT intranasal beziehungsweise Placebo). Neben den Messungen des Verlangens nach der Substanz mittels *Visual Analogue Scale* (VAS) und der sozialen Wahrnehmung mittels RMET, wurden die Teilnehmenden auch auf ihre Reaktion auf Belohnungen, ihrem Level an Uneigennützigkeit sowie der Tendenz zur Zusammenarbeit mit anderen Teilnehmenden untersucht. Bezüglich der Reaktion auf Belohnung sowie der sozialen Wahrnehmung zeigte sich, dass OT die Belohnungsantwort steigerte und die soziale Wahrnehmung verschlechterte. Außerdem wurde auch hier das STAI durchgeführt. Dessen Auswertung zeigt, dass OT keinerlei Einfluss auf die Ängstlichkeitslevel der ProbandInnen hatte. Allerdings dämpfte OT die positive Korrelation zwischen Zustandsärger und Reizreaktivität signifikant. Die Reizreaktivität auf mit Drogen verbundenen Reizen wurde unter OT hingegen signifikant gesteigert, wie auch OT generell das Verlangen nach dem Konsum verstärkte (Lee, Glassman et al. 2014). Dieses Ergebnis zeigt, dass OT einen möglichen Benefit in der Therapie drogenabhängiger Menschen über eine positive Beeinflussung des Zustandsärgers bewirken könnte. Die Level von Zustandsärger dürfen bei Drogenabhängigen allgemein als erhöht angenommen werden (Fox, Hong et al. 2008; Aharonovich, Nguyen et al. 2001).

Die Studienpopulation von Pedersen et al bestand aus neun Männern und zwei Frauen mit schwerer Alkoholabhängigkeit in einem Benzodiazepin-gestützten Entzugsprogramm. Sie erhielten über drei Tage hinweg zweimal täglich 24 IU OT bzw. Placebo intranasal. Das mittlere Alter der Teilnehmenden lag bei 41,27 Jahren. Ausschlussgründe waren, wie bei den anderen Studien, auch hier ernste körperliche oder psychische Erkrankungen. Das Entzugsprogramm basierte auf einer Lorazepam-Selbstmedikation nach Bedarf, also subjektiv erlebter Schwere der Entzugssymptome.

Als Tests für das subjektive Erleben der Entzugssymptome kamen die Tests *Alcohol Withdrawal Symptoms Checklist* (AWSC), *Penn Alcohol Craving Scale* (PACS), *Profile of Mood States* (POMS), sowie *Alcohol Craving Visual Analog Scales* (ACVAS) zum Einsatz. Zur objektiven Fremdbeurteilung wurde das *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol* (CIWA) verwendet. CIWA und AWSC wurden täglich, der Rest der Tests an den Tagen 2 und 3 durchgeführt. Das Ziel von Pedersen et al. war, herauszufinden, ob OT die Ausprägung und Häufigkeit der Entzugssymptome mildern und dadurch der Einsatz von Lorazepam verringert werden kann. Die Resultate zeigen, dass der mittlere Bedarf an Lorazepam während des Messzeitraums in der Gruppe der zusätzlich mit OT Behandelten tatsächlich bei 3,4 mg lag. Verglichen mit den 16,5 mg als mittlerer Bedarf an Lorazepam der Placebogruppe entspricht das einer annähernd 4,9-fachen Reduktion. Auch die Auswertungen der Tests zeigen teilweise sehr deutliche Verbesserungen unter OT gegenüber Placebo: Die mittleren Ergebnisse verbesserten sich im CIWA an den Tagen 1 und 2 signifikant, sowie in der AWSC-Selbsteinschätzung für die Tage 2 und 3 signifikant. Die Craving-Level im ACVAS fielen unter OT-Gabe signifikant niedriger aus. Die Level im PACS zeigten ebenfalls ein niedrigeres Niveau in der OT-Gruppe, allerdings erreichten die Unterschiede keine statistische Signifikanz. Die Ängstlichkeit und Anspannung wurde in der OT-Gruppe mittels des POMS ebenfalls signifikant niedriger bewertet als in der Placebo-Gruppe (Pedersen, Smedley et al. 2013).

Ergebnisse, die einen zukünftigen Einsatz von OT in der Therapie von Abhängigkeitserkrankungen möglicherweise einschränken könnten, finden sich bei Woolley et al (Woolley, Arcuni et al. 2016). In der doppelblind-placebokontrollierten Studie von 2016 erhielten 33 ehemals i.v.-heroinabhängige Männer in einem Methadon- bzw. Buprenorphin-Ersatzprogramm 40 IU OT bzw. Placebo als Einzeldosis. Als Vergleichsgruppe kamen 33 gesunde Männer in ähnlichem Alter zum Einsatz. Beide Gruppen durchliefen mit dem *Implicit Association Test* (IAT), dem RMET und dem *The Awareness of Social Interference Test III* (TASIT) die gleichen Tests. Die Gruppe der ehemals Heroinabhängigen wurde zusätzlich auch einem *Cue-induced Craving Task* unterzogen.

Zur Messung eines Effekts von OT auf die Entzugssymptomatik wurde der *Opioid Agonist and Withdrawal Scale* (OAWS) angewandt. Zum Feststellen einer eventuell spürbaren Medikamentenwirkung die *Visual Analog Scale for Drug Effects* (VASD). OAWS und VASD wurden kurz vor der OT- bzw. Placeboverabreichung, sowie 90 Minuten danach erhoben. Sämtliche Testungen erfolgten an zwei Tagen im Abstand einer Woche. An einem Tag wurden 40 IU OT, am anderen das Placebo verabreicht. Im Gegensatz zur Studie von Pedersen et al. zeigte sich unter OT keine Milderung des Cravings im Vergleich zum Placebo. Im RMET, der zur Überprüfung der sozialen Wahrnehmung dient, zeigten die gesunden Kontrollpersonen signifikant bessere Ergebnisse als die Gruppe der Abhängigen. Bemerkenswerterweise zeigte sich nach OT-Verabreichung bei der Gruppe der Abhängigen sogar noch eine Verschlechterung der sozialen Wahrnehmungsfähigkeit. Dieser Effekt trat, wie oben schon beschrieben, auch bei Lee et al. ein (Lee, Glassman et al. 2014). Die Ergebnisse des ebenfalls zur Testung der sozialen Wahrnehmung dienenden TASIT wurden durch OT sowohl bei der Gruppe der Abhängigen als auch bei der gesunden Kontrollgruppe negativ beeinflusst. Im IAT und den restlichen Tests zeigten sich hingegen keine signifikanten Korrelationen mit den Gruppen oder OT bzw. Placebo, allerdings berichtete die Patientengruppe unter OT über ein stärkeres Rauschgefühl („high“) und unangenehme Nebeneffekte der Opioidersatzmedikation (Woolley, Arcuni et al. 2016). Wie schon in der Einleitung angeführt, korrelieren Abhängigkeitserkrankungen mit unsicheren Bindungsstilen (Hiebler-Ragger, Unterrainer et al. 2016; Kassel, Wardle et al. 2007). Außerdem wird als mögliche Ursache für Abhängigkeitserkrankungen immer wieder starker chronischer Stress diskutiert. Die Verbindung von chronischem Stress und Abhängigkeitserkrankungen liegt möglicherweise in der Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse). Diese Dysfunktion könnte eine inadäquate Stressantwort zur Folge haben (Gerra, Somaini et al. 2014). Als eine Extremform von chronischem Stress können traumatische Erlebnisse im Kindes –und Jugendalter gesehen werden (De Bellis 2002). Es konnte gezeigt werden, dass diese Misshandlungs-, Missbrauchs- und Vernachlässigungserfahrungen im späteren Erwachsenenalter gehäuft mit Substanzkonsum einhergeht (Nomura, Hurd et al. 2012; Dube, Felitti et al. 2003).

Die Arbeit von Flanagan et al. ging der Fragestellung nach, ob OT, als wichtiges Hormon der HPA-Achse, die Reaktionen von Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen auf Stressreize positiv verändern kann. Es gilt als gesichert, dass chronischer Stress zu einer Überaktivierung der HPA-Achse mit erhöhten Spiegeln von Cortisol und Dehydroepiandrosteron (DHEA) führt (Silbernagl et al. 2012). Hinweise, dass OT-Gaben die Ausschüttung des körpereigenen Stresshormons Cortisol bei solchen Reizen vermindern, konnten schon Heinrichs et al. vor etwa 15 Jahren finden (Heinrichs, Baumgartner et al. 2003). Die Studienpopulation von Flanagan et al. setzte sich aus fünf kokainabhängigen Frauen und 26 kokainabhängigen Männern mit einem mittleren Alter von 42,6 Jahren zusammen. Als OT-Dosierung wurden wie bei Wooley et al. 40 IU intranasal gewählt. Als Abschätzung für das individuelle Ausmaß an Misshandlungserfahrungen im Kindesalter wurde die *Adverse Childhood Experience Survey* (ACE), zur Stressinduktion der *Trier Social Stress Task* (TSST) verwendet. Nach der ersten Messung von Cortisol und DHEA im Speichel und einer kurzen Pause wurde das OT bzw. das Placebo verabreicht und die Teilnehmenden durchliefen den TSST. Die Vergleichsmessungen der Hormone erfolgten sofort, fünf Minuten, 30 Minuten und 60 Minuten nach dem TSST. Die Auswertungen zeigten, dass OT die Spiegel von Cortisol und DHEA nach dem TSST zwar senkte, aber der Unterschied zum Placebo nicht signifikant war. Es stellte sich heraus, dass die Werte im ACE positiv mit den Stresshormonspiegeln korrelierten. Diese Korrelation wurde durch OT jedoch signifikant abgeschwächt. Die Verbindung von ACE-Werten mit DHEA-Spiegeln erreichte hingegen keine statistische Signifikanz, aber auch hier wurde eine Abschwächung der Korrelation unter OT beobachtet (Flanagan, Baker et al. 2015).

Flanagan et al. präsentierten 2017 eine weitere Studie, die die Auswirkungen von OT auf Cortisolspiegel und Beziehungsverhalten an Paaren mit mindestens einem Partner mit Substanzabusus untersuchten. Die Studienpopulation stellt mit 60 Personen (30 heterosexuelle Paare) die größte Gruppe dar, in diesem Review analysierten, Arbeiten dar.

Im Gegensatz zu den restlichen Arbeiten waren hier Suchtkranke mit verschiedenen Substanzabhängigkeiten eingeschlossen (Marihuana, Kokain, Methamphetamin, Amphetamine, Benzodiazepine, Opiate, bzw. Mischkonsum). Wie auch in der Studie von 2015 wurden die Cortisolspiegel mittels Speichelprobe ermittelt. Innerhalb eines Vormittags wurden die teilnehmenden Paare zweimal einer Konfliktlösungsaufgabe, simuliert mittels Rapid Marital Interaction Coding Scheme (RMICS), unterzogen. Bei dieser simulierten Aufgabe musste jeder Partner ein Problem in der Partnerschaft nennen. Eines der Probleme wurde nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und sollte daraufhin innerhalb von zehn Minuten konstruktiv von den Partnern besprochen werden. Mithilfe einer Videoüberwachung wurde dabei das Konfliktlösungsverhalten der Partner beobachtet und analysiert. Die erste Durchführung des RMICS fand ohne Medikation statt, vor der zweiten wurde beiden Partnern 40 IU OT bzw. Placebo verabreicht. Die sieben Cortisolmessungen erfolgten in kurzen Abständen, wobei in der ersten Messung die basalen Spiegel bestimmt wurden. Die letzten drei Messungen fanden 15, 30 und 60 Minuten nach dem zweiten RMICS-Durchgang (unter OT bzw. Placebo) statt. Bei den Frauen kam es in der Placebogruppe zu dem erwarteten Cortisolanstieg nach den RMICS – dieser Anstieg trat jedoch unter OT nicht auf. Bei den männlichen Versuchspersonen ließen sich hingegen keine signifikanten Änderungen der Cortisolspiegel im Verlauf beobachten und weder OT noch Placebo beeinflussten diese. Die basalen Cortisolspiegel unterschieden sich im Mittel nicht zwischen Männern und Frauen. Auffallend waren die Korrelationen von OT mit der Interpretation des Beziehungsverhaltens: Bei den weiblichen Testpersonen zeigte sich unter OT eine gesteigerte negative (sogenannte *Distress Maintaining Attributions*) und verminderte positive (sogenannte *Relationship Enhancing Attributions*) Interpretation des Verhaltens des Partners. Unter Placebo konnte interessanterweise eine genau gegenteilige Auswirkung beobachtet werden. Unter den Männern kam es jedoch zu einem Rückgang der *Distress Maintaining Attributions* unter OT. Allerdings kam es auch zu einem Rückgang der positiven *Relationship Enhancing Attributions*. Dieser Rückgang trat aber sowohl unter OT als auch unter dem Placebo auf. Zusammenfassend zeigte sich somit unter OT nur bei Frauen ein Abfall der Cortisolspiegel, der jedoch negativ mit dem tatsächlichen Beziehungsverhalten korrelierte.

Während die Cortisolspiegel bei Männern unter OT hingegen unverändert blieben, zeigte sich bei ihnen eine Besserung des Beziehungsverhaltens (Flanagan, Fischer et al. 2018).

Ebenfalls 40 IU OT verwendeten Stauffer et al. in ihrer Studie an 22 SuchtpatientInnen, die eine kombinierte Abhängigkeit, sowohl von Kokain als auch Heroin aufwiesen. Die teilnehmenden Versuchspersonen befanden sich in einem Methadon-gestützten Ersatzprogramm und erhielten hierbei über einen Zeitraum von zwei Wochen intranasales OT bzw. Placebo zur Selbstverabreichung. Wie bei den anderen analysierten Arbeiten wurden auch hier Personen ausgeschlossen, die an schweren körperlichen und/oder psychischen Krankheiten litten. Auf den zweiwöchigen Verabreichungszeitraum erfolgte eine einwöchige Phase ohne jegliche Verabreichung von OT bzw. Placebo. Die durchgeführten Tests, wie der VAS und die restlichen Messungen fanden an den Tagen 1, 15 und 21 statt. Außerdem wurden die Teilnehmenden täglich aufgefordert, die von ihnen konsumierte Kokainmenge einzuschätzen. Die Auswertung der Messungen zeigte keine signifikante Senkung von Craving und Konsumdrang weder für Kokain noch für Heroin durch OT. Eine Verringerung von Craving und Konsumdrang korrelierte bei Kokain lediglich positiv mit dem zeitlichen Verlauf. Im Gegensatz dazu stieg der Konsumdrang für Heroin innerhalb der drei Wochen – interessanterweise aber in der OT-Gruppe weitaus weniger stark als in der Placebogruppe. Außerdem kam es unter OT zu einem Wechsel von Selbst- hin zu Fremddassoziation mit Kokain. Zudem zeigt sich eine signifikant höhere Korrelation der selbsteingeschätzten Konsummenge mit dem tatsächlichen Konsum. Generell konnte ein nicht signifikanter Trend zu niedrigerem Kokainkonsum unter OT festgestellt werden (Stauffer, Musinipally et al. 2016).

Eine der am häufigsten konsumierten psychoaktiven Substanzen in der westlichen Welt ist Nikotin, wobei der Konsum in Form des Tabakrauchens am verbreitetsten ist. Bei TabakraucherInnen gestalten sich Entwöhnung und Entzug aufgrund der allgegenwärtigen Verbreitung und leichten Beschaffbarkeit besonders schwierig. Die nahezu permanent präsenten Reize beschreiben TabakraucherInnen häufig als besonders große Herausforderung im Versuch der Entwöhnung.

Miller et al. legten daher in ihrer Studie an 17 ZigarettenraucherInnen einen Fokus auf eine mögliche Beeinflussung dieser Reizreaktivität durch OT. Wie in den anderen Arbeiten wurden schwer psychisch und/oder körperlich Erkrankte ausgeschlossen. Bei den verwendeten Dosierungen handelte es sich um zweimal 20 IU OT bzw. Placebo pro Testsitzung. Die Setzung von Reizen erfolgte durch die Präsentation von Tabakkonsum-assoziierten Bildern und dem anschließenden Anzünden und fünf-minütigem Halten einer Zigarette, ohne daran ziehen zu dürfen. Außerdem wurden neben verschiedenen Craving-Messungen auch hier der POMS durchgeführt. Wie zu erwarten, stieg das Craving nach der Reizaussetzung in der Placebogruppe an – in der OT-Gruppe fiel dieser Anstieg signifikant kleiner aus. Allerdings ließ sich kein Einfluss von OT auf Craving und Stimmungslage vor der Reizaussetzung feststellen. Die Werte für Ängstlichkeit im POMS waren nach der Reizaussetzung sowohl unter OT als auch unter Placebo signifikant höher. Die Ärger-Skala des POMS wurde weder durch die Reizpräsentation noch durch OT beeinflusst. Bemerkenswerterweise wiesen die Teilnehmenden unter OT allerdings signifikant höhere Werte für eine depressive Stimmungslage auf. Wie in allen Studien wurde OT gut vertragen (Miller, Bershad et al. 2016).

Die letzte Studie, die in diesem Review analysiert wurde, wurde von Sherman et al. durchgeführt. Wie McRae-Clark et al. untersuchten auch Sherman et al. chronisch Cannabisabhängige. In die Studie wurden 16 Männer und Frauen eingeschlossen, die sich in einem Therapieprogramm mittels *Motivational Enhancement Therapy* (MET) befanden (Sherman, Baker et al. 2017). MET stellt eine patientenzentrierte Therapieform dar, die die Motivation zur Veränderung beim Patienten wecken soll. MET konnte in der Suchttherapie von Cannabisabhängigen zwar Vorteile zeigen, allerdings waren die Fortschritte immer nur von kurzer Dauer (Babor, Carroll et al. 2004). Eine eventuelle therapieunterstützende Maßnahme wäre darum von großem Interesse. Sherman et al. kombinierten daher in ihrer Arbeit MET mit intranasalen OT- bzw. Placebo-Gaben. Der Versuchszeitraum erstreckte sich über vier Wochen, wobei es jeweils kurz vor den ersten zwei von drei MET-Sitzungen zu der Verabreichung von OT bzw. Placebo kam.

In den Ergebnissen zeigten sich vorsichtig positive Ergebnisse: Unter OT kam es im Gegensatz zum Placebo zu einem signifikanten Abfall der konsumierten Cannabismenge während des Therapiezeitraums. Außerdem nahm die Konsumhäufigkeit während der vier Wochen in der MET plus OT-Gruppe deutlich stärker ab als in der MET plus Placebo-Gruppe. Allerdings konnte OT Konsummenge und -häufigkeit zwischen den Therapien nicht beeinflussen (Sherman, Baker et al. 2017).

Es zeigt sich also, dass diese zehn Arbeiten allesamt zwar eine ähnliche Thematik aufweisen, miteinander aber aufgrund zahlreicher Unterschiede schwierig zu vergleichen sind. Relativ gut vergleichbar präsentieren sich dabei die Arbeiten von McRae-Clark et al. und Flanagan et al.: Beide verwendeten als Dosis 40 IU OT und setzten den TSST ein, um bei den ProbandInnen Stress zu erzeugen. In beiden Studien wurden vor und nach dem TSST die Hormone Cortisol und DHEA als Laborparameter für eine stressbedingte HPA-Achsenaktivierung bestimmt. Es zeigte sich bei McRae-Clark et al. eine signifikante Reduktion der DHEA-Spiegel unter OT. Bei Flanagan et al. stellte sich zwar keine signifikante Reduktion der Stresshormonspiegel unter OT ein, allerdings konnte die positive Korrelation von Cortisolspiegeln und Misshandlungserfahrungen durch OT deutlich gemildert werden (McRae-Clark, Baker et al. 2013; Flanagan, Baker et al. 2015). Die Arbeiten von Mitchell et al. und Pedersen et al. beschäftigten sich mit Alkoholabhängigen. Die Studienpopulation von Pedersen et al. befand sich dabei während des Messzeitraums im Benzodiazepin-gestützten Entzug. Bei beiden Studien konnten die OT-Gaben Craving und Entzugserscheinungen abschwächen. Während Pedersen et al. unter OT einen fast fünffach-reduzierten Benzodiazepinbedarf als Ergebnis zeigen konnten, profitierten in der Studie von Mitchell et al. nur Suchtkranke mit unsicherer Bindung (Mitchell, Arcuni et al. 2016). Jeweils eine Studie von Lee et al. und Woolley et al. zeigte in erster Linie keine positiven Ergebnisse: Bei Woolley et al. wurde das Craving nicht beeinflusst, und die Testergebnisse zur sozialen Wahrnehmung (RMET u. TASIT) wurden sogar verschlechtert, wobei die RMET-Level nur in der Gruppe der Abhängigen sanken. Das Verlangen nach der Substanz steigerte sich bei Lee et al. und ebenso verhielt es sich mit der Reaktivität auf drogenassoziierte Reize.

Die Korrelation dieser Reaktivität mit Zustandsärger konnte durch OT-Gaben allerdings geschwächt werden (Woolley, Arcuni et al. 2016; Lee, Glassman et al. 2014). Fasst man nun die Ergebnisse bezüglich eines eventuellen Vorteils von OT auf das psychische Befinden von Suchtkranken zusammen, kann man von drei positiven, vier zumindest teilweise positiv-optimistischen und drei negativen Arbeiten sprechen. Mögliche Erklärungstheorien für die unterschiedlichen Ergebnisse der zehn Studien sollen in der anschließenden Diskussion beleuchtet werden. In der Frage nach der Verträglichkeit von OT gibt es hingegen ein eindeutiges Resultat aus den vorliegenden Studien. Sämtliche intranasale OT-Verabreichungen wurden von den ProbandInnen gut vertragen und es wurden keine somatischen Nebenwirkungen dokumentiert.

**Tabelle 3 – Überblick Ergebnisse**

Studie	Studiendesign	Studienpopulation	Studienmedikation	Ergebnisse	Anmerkung/ Nebenergebnisse
McRae-Clark et al. 2013	Pilotstudie, placebokontrolliert	n = 16 Marihuana-abhängige, ♂ = 12, ♀ = 4; mittl. Alter = 23,3 a	40 IU intranasal für Hälfte der Teilnehmer, bzw. Placebo für andere Hälfte.	Unter OT:  ↓ Craving, Ängstlichkeit und DHEA <sup>(2)</sup> -Spiegel nach TSST <sup>(1)</sup> .  Vor TSST <sup>(1)</sup> kein Einfluss u. keine subj. Stressverminderung.	Ausprägung des Zigarettenkonsums korreliert positiv mit Marihuana-Craving.  OT gut vertragen
Mitchell et al. 2016	Doppelblind-randomisierte Studie, placebokontrolliert	n = 32 Personen m. Alkoholabusus, ♂ = 19, ♀ = 13; mittl. Alter = 28,9 a	40 IU intranasal (1 Woche Abstand)	Unter OT:  ↓ Craving bei ängstl. Bindung  ↑ Craving ohne ängstl. Bindung  z.T. Einfluss auf RMET <sup>(3)</sup> und AAT <sup>(4)</sup> . OT keine sign. Korrelation m. STAI <sup>(5)</sup> .	OT gut vertragen
Lee et al. 2014	Doppelblind-randomisierte Studie, placebokontrolliert	n = 23 chron. Kokainabhängige (Crack), ♂ = 22, ♀ = 1; mittl. Alter = 38,50 a	24 IU intranasal vor jeweiligen Tasks über 2 Tage	Unter OT:  ↑ Craving  ↑ Reaktivität auf Schlüsselreize	Assoziation zw. Ärger u. Reizreaktivität durch OT aufgehoben  OT gut vertragen

Pedersen et al. 2013	Doppelblind- randomisierte Studie, placebokontrolliert	n = 11 Alkohol- abhängige in Entzug m. Lorazepam; ♂ = 9, ♀ = 2, mittl. Alter = 41,27 a	24 IU intranasal 2 x tägl. über 3 Tage	Unter OT:  5 x ↓Lorazepam- bedarf,  ↓ CIWA <sup>(6)</sup> u. AWSC <sup>(7)</sup> - Scores  ↓ Craving (z.T. nicht sign)  ↓ POMS <sup>(8)</sup> -Ängstl. u. Anspannung	Einfluss von OT auf Craving, Entzugssymptome und Ängstl. und Anspannung am 3. Tag nicht mehr signifikant  OT gut vertragen
Wooley et al. 2016	Doppelblind- randomisierte Studie, placebokontrolliert	n = 33 ♂ ex-i.v. Heroinabhängige in ORT <sup>(9)</sup> , mittl. Alter = 57,97 a Kontrollgruppe: n = 33 Gesunde ohne Suchtvergangenheit, mittl. Alter = 51,91 a	40 IU intranasal vor jeweiligen Tasks	Unter OT:  kein Einfluss auf Craving und IAT <sup>(9)</sup>  ↓ RMET <sup>(3)</sup> (nur Abhängige) ↓ TASIT <sup>(10)</sup> (alle)	OT gut vertragen,
Flanagan et al. 2015	Doppelblind- randomisierte Studie, placebokontrolliert	n = 31 (26 ♂, 5 ♀) Kokainabhängige, mittl. Alter = 42,60 a	40 IU intranasal vor jeweiligen Tasks	Unter OT:  ↓ pos.Korrelation zw. ACE <sup>(11)</sup> -Scores u. Cortisolspiegel nach TSST <sup>(1)</sup>  ↓ Cortisol- u. DHEA <sup>(2)</sup> -Spiegel (nicht sign.)	Keine Korrelation zw. ACE <sup>(12)</sup> -Score u. DHEA <sup>(2)</sup> -Spiegel  OT gut vertragen

Flanagan et al. 2017	Doppelblind- randomisierte Studie, placebokontrolliert	n = 60 (30 hetero- sexuelle Paare), mittl. Alter = 32,18 a. Marihuana-, Kokain-, (Meth-)Amphetamin-, Benzodiazepin-, Opiat- oder Alkoholgebrauch	40 IU intranasal 45 min vor Tasks		<p>Unter OT: Kein Anstieg der Cortisolspiegel bei ♀ nach RMICS<sup>(12)</sup></p> <p>↓ negative Interpretation des Beziehungs- verhaltens bei ♂; aber ↑ negative (!) Interpretation bei ♀</p> <p>↓ positive (!) Interpretation des Beziehungs- verhaltens bei ♀ u. ♂</p>	<p>↓ negative Interpretation des Beziehungs- verhaltens bei ♀ unter Placebo (!)</p> <p>↓ positive Interpretation des Beziehungs- verhaltens bei ♂ auch unter Placebo</p> <p>OT gut vertragen</p>
Stauffer et al. 2016	Pilotstudie, placebokontrolliert.	n = 22 (11 ♂, 11 ♀) Heroinabhängige mit Kokainkonsum in Opioidersatzprogramm, mittl. Alter = 49,50 a	40 IU intranasal tgl. über 2 Wochen	2 x	<p>Unter OT: ↓ Kokaincraving</p> <p>↑ Genauigkeit der Selbsteinschätzung der Konsummene</p> <p>Wechsel von Selbst - zu Fremdassoziation mit Kokain.</p> <p>↓ Kokainkonsum (n. sign.)</p> <p>Kein Anstieg d. Heroincraving (n. sign.)</p>	<p>OT selbst verabreicht</p> <p>Selbst/Fremd- assoziation mit Heroin nicht analysiert</p> <p>OT gut vertragen</p>

Miller et al. 2016	Pilotstudie, placebokontrolliert	n = 17 (11 ♂, 6 ♀) Tabaksüchtige mit 12h Abstinenz vor Testung, mittl. Alter 23,50a	20 IU OT intranasal jeweils vor Testung (insg. 2x20 IU an einem Testtag)	Unter OT:  ↓ reiz-induzierter Cravinganstieg im Vergleich zu Placebo  ↑ Depressionswerte im POMS <sup>(9)</sup>	OT gut vertragen  Keine Effekte auf:  reizinduzierte Erhöhung der Ängstlichkeitswerte im POMS und Spontan craving
Sherman et al 2017	Pilotstudie, placebokontrolliert	n = 16 (10 ♂, 6 ♀) Cannabissüchtige in MET-Programm, mittl. Alter 25,50 a	40 IU OT intranasal vor wöchentl. MET-Einheit über 4 Wochen	Unter OT:  ↓ Konsummenge und ↑ Abfall der Konsumhäufigkeit während MET <sup>(13)</sup> -Therapiephase.  Kein sign. Effekt auf Konsummenge- und Häufigkeit zwischen den Behandlungsphasen.	OT gut vertragen

**Anmerkungen:**

- |   |  |    |   |
|---|--|----|---|
| 1 | Trier Social Stress Test                             | 8  | Profile of Mood States                  |
| 2 | Dehydroepiandrosteron                                | 9  | Implicit Association Test               |
| 3 | Reading the Mind in the Eye Test                     | 10 | The Awareness of Social Inference Test  |
| 4 | Achievement Anxiety Test                             | 11 | Adverse Childhood Experience Test       |
| 5 | State-Trait-Anxiety Inventory                        | 12 | Rapid Marital Interaction Coding System |
| 6 | Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol | 13 | Motivational Enhancement Therapy        |
| 7 | Alcohol Withdrawal Symptom Checklist                 |    |   |

## 4 Diskussion

### 4.1 Oxytocinspiegel bei Suchterkrankungen

Die Bestrebungen, den Einfluss von OT in Hinblick auf Abhängigkeitserkrankungen zu untersuchen, liegen den optimistischen Ergebnissen zahlreicher Studien am Tiermodell zugrunde. Während Studien zu OT an suchtkranken Menschen erst in den letzten Jahren zu finden sind, finden Untersuchungen an Labortieren schon weitaus länger und auch in größerem Ausmaß statt (Kovacs, Borthaiser et al. 1985; Sarnyai, Babarczy et al. 1991). Zum Großteil fielen die Resultate auch bei jüngeren Arbeiten sehr positiv aus. King et al. konnten beispielsweise den Drang Alkohol zu konsumieren bei Mäusen durch OT signifikant senken (King, Griffin et al. 2017). Ebenso schwächte OT das Suchverhalten nach Amphetaminen und Kokain im Tierversuch signifikant (Cox, Bentzley et al. 2017; Leong, Zhou et al. 2016). Wie beschrieben, ließen sich aber nicht alle dieser Ergebnisse im selben Ausmaß am Menschen reproduzieren. Bei den für ihre monogame Lebensweise bekannten Präriewühlmäusen (*Microtus ochrogaster*) zeigte sich eine gegenseitige Beeinflussung von OT-Spiegeln, Drogenkonsum und Bindungsverhalten. Individuen, die Methamphetamin erhielten, wiesen signifikant niedrigere OT-Spiegel und verstärkt Probleme im Paarbindungsverhalten auf (Hostetler, Phillips et al. 2016). Die Korrelation von Drogenkonsum mit OT-Spiegeln findet sich auch in mehreren Studien am Menschen. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen allerdings große Widersprüche: Die StudienteilnehmerInnen von Lin et al. die höhere OT-Werte aufwiesen, zeigten tatsächlich signifikant niedrigere Werte für die Eigenschaft des „*novelty seeking*“. Die negative Korrelation von OT mit dieser Temperamentsdimension könnte ein Hinweis darauf sein, dass höhere OT-Spiegel eventuell mit einer geringeren Neugier und Belohnungsabhängigkeit, sowie einer besseren Compliance bei der Therapie einhergehen (Lin, Lee et al. 2015). Im Gegensatz dazu fanden zwei Studien Hinweise, dass Heroinabhängige höhere OT-Spiegel aufweisen als die Normalbevölkerung bzw. dass unter Suchtkranken die Höhe der Spiegel positiv mit der Ausprägung von Craving und Entzugserscheinungen korreliert (Nikolaou, Kapoukranidou et al. 2017; Gerra, Gerra et al. 2017).

Gerra et al. kamen sogar zum Ergebnis, dass ein höherer OT-Spiegel auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Abbruchs einer Entzugstherapie einhergeht (Gerra, Gerra et al. 2017). Um OT-Spiegel als eventuellen Laborparameter oder Prädiktor des Entzugsverlaufs von Suchtkranken in Betracht zu ziehen, bedarf es daher weiterer Forschungsarbeit.

Als relativ gut gesichert gilt die Pharmakokinetik von OT beim Menschen. Mehrere Studien konnten belegen, dass intranasales OT das ZNS erreicht und dort beispielsweise die Reizantwort der Amygdala auf emotionale Stimuli abschwächt. Außerdem konnten diese Studien zeigen, dass die intranasale Verabreichung von OT der intravenösen überlegen ist. Zwar konnten durch die intravenöse Gabe ähnliche Plasmaspiegel erreicht werden, allerdings traten keine zentralnervösen Auswirkungen ein (Quintana, Westlye et al. 2016; Quintana, Westlye et al. 2015). Allem Anschein nach kann intravenös verabreichtes OT bei Säugetieren nicht in das ZNS gelangen. Eine Möglichkeit, peripher verabreichtes OT ZNS-gängig zu machen, wäre das Verfahren der Palmitoylierung. Hier werden an das Peptidhormon OT Fettsäuregruppen angehängt. Durch dieses Anhängen der Fettsäuregruppen verhält sich OT lipophil und wäre somit, ähnlich wie beispielsweise Steroidhormone, in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (Cherepanov, Yokoyama et al. 2017).

#### **4.2 Erklärungsmöglichkeiten Stress und Bindungsstil**

Betrachtet man nun die einzelnen Studien in diesem Review, zeigt sich auf den ersten Blick kein klares Bild. Zum Teil führt OT zu wünschenswerten Ergebnissen, wie einer Milderung des Cravings (Mitchell, Arcuni et al. 2016; Pedersen, Smedley et al. 2013; Stauffer, Musinipally et al. 2016). Andererseits korrelieren die OT-Gaben sogar mit Verschlechterungen in sozialen Tasks (Woolley, Arcuni et al. 2016). Bei einem genauen Vergleich der Studien in Hinblick auf die Studienpopulation und die Methoden ergibt sich ein interessanter Aspekt: Diejenigen Arbeiten, die eine Verbesserung der Resultate der sozialen Tasks bzw. eine Linderung des Cravings beschreiben, beschäftigen sich mit einer gestressten Population. Die ProbandInnen von Flanagan et al. und McRae-Clark et al wurden zur Stressinduktion dem TSST (*Trier Social Stress Test*), einem bewährten Instrument zur Aktivierung der HPA-Achse, unterzogen.

Dieser Test besteht aus einer realitätsnahen Stresssituation in Form einer, von der Person zu haltenden Präsentation im Rahmen eines simulierten Bewerbungsgesprächs (Kirschbaum, Pirke et al. 1993). Die OT-bedingte Milderung bzw. Senkung von Craving, Ängstlichkeit und DHEA-Spiegeln (Indikator für eine HPA-Achsenaktivierung) stellten sich nur nach dem TSST ein. Die nach dem Test stressbedingt erhöhten Cortisolwerte korrelierten bei Flanagan et al. positiv mit kindlichen Misshandlungs- und Missbrauchserfahrungen. OT konnte diesen Zusammenhang verringern (Kirschbaum, Pirke et al. 1993; Flanagan, Baker et al. 2015; McRae-Clark, Baker et al. 2013). Ein anderer Auslöser von Stress ergibt sich bei der Studienpopulation von Pedersen et al: Deren elf ProbandInnen befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen im akuten Alkoholentzug. Während dieser enormen Stressbelastung kam es unter OT zu einer signifikanten Senkung der CIWA- und AWSC-Scores, also der subjektiven Entzugssymptomatik und der Ängstlichkeit und Anspannung. Beim Alkoholentzug mittels Benzodiazepinen nach Bedarf der Abhängigen, kann auch die tatsächlich zugeführte Menge als Indikator für die Ausprägung der Entzugssymptomatik gesehen werden. Dieser Bedarf war, wie beschrieben unter OT fast fünffach erniedrigt im Vergleich zum Placebo (Pedersen, Smedley et al. 2013). Diese Erkenntnisse könnten somit dafür sprechen, dass OT sein Potential in der Suchttherapie in erster Linie unter Stress als Kofaktor zeigt. Auffällig ist auch, dass OT die mildernde Wirkung auf Craving offenbar hauptsächlich bei unsicheren Bindungsstilen entwickelt. Bei Versuchspersonen mit sicheren Bindungsstilen ergab sich hingegen paradoxerweise sogar eine Cravingverstärkung (Mitchell, Arcuni et al. 2016). Da Menschen mit Suchterkrankungen gehäuft unsichere Bindungsstile aufweisen, kann OT möglicherweise gerade hier einen wertvollen Benefit liefern (De Rick, Vanheule 2007; Kassel, Wardle et al. 2007). Sichere Bindungsstile korrelieren wiederum im Allgemeinen mit höheren OT-Spiegeln (Campbell 2010; Kosfeld, Heinrichs et al. 2005). Eventuell könnte der Ausgleich der niedrigen OT-Spiegel von Suchtkranken eine Besserung der Defizite infolge des unsicheren Bindungsstils bewirken. Dies bewirkt offenbar eine Stressreduktion bzw. eine gesündere Stressreaktion. Diese Reduktion von Stress und auch Angst als Folge von OT-Gaben konnte im Tierversuch mehrfach dargelegt werden (Windle, Shanks et al. 1997; Zheng, Babygirija et al. 2010).

Dass Stress einen bedeutenden Risikofaktor für einen Rückfall darstellt, wurde am Beispiel von Alkoholabhängigen gezeigt (Breese, Sinha et al. 2011).

### **4.3 Ausblick**

Die Arbeiten von Mitchell et al., Flanagan et al., Pedersen et al. und McRae-Clark et al. liefern somit wertvolle Hinweise auf eine mögliche zukünftige Anwendung von OT. Ein OT-Nasenspray könnte Menschen mit Suchterkrankungen beispielsweise als Stand-by-Prophylaxe verabreicht werden. Theoretisch wäre dann nach dem akuten Entzug sogar eine Selbstmedikation denkbar, um vor bekannten stressbehafteten Situationen (Prüfungssituationen, Vorstellungsgespräche, etc.) einen Rückfall durch zu starkes Craving zu verhindern. Bemerkenswerterweise besteht ein gegenteiliger Effekt bei den ProbandInnen, die nicht künstlichem Stress ausgesetzt wurden bzw. sich nicht im akuten Entzug befanden oder die sichere Bindungsstile aufwiesen. Hier führten die OT-Gaben teilweise sogar zu unerwünschten Effekten, wie einer Steigerung des Cravings bei ProbandInnen mit sicherer Bindung (Mitchell, Arcuni et al. 2016). Eine Verschlechterung der sozialen Wahrnehmung unter OT wie bei Woolley et al. mag tolerierbar sein (Woolley, Arcuni et al. 2016). Eine gesteigertes Verlangen nach der Substanz oder eine erhöhte Reizreaktivität auf substanzbezogene Reize darf aber auf keinen Fall durch ein Medikament für Suchterkrankungen ausgelöst werden. Fasst man diese Spekulationen zusammen, wäre die Bedingung für einen Einsatz von OT in der Suchttherapie demnach eine genaue Analyse des Bindungsverhaltens der Betroffenen. Voraussetzung für einen klinischen Einsatz von OT abseits von experimentellen Settings ist jedoch die weitere Erforschung von Wirkung, Nebenwirkungen und eventuellen Langzeitauswirkungen. Dies stellt die Rechtfertigung für die Durchführung neuer, größerer und länger andauernder Studien dar.

## 5 Literaturverzeichnis

AWAD, A.G. and VORUGANTI, L.L., 2015. Revisiting the 'self-medication' hypothesis in light of the new data linking low striatal dopamine to comorbid addictive behavior. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 5(3), pp. 172-178.

AXFORS, C., SYLVEN, S., RAMKLINT, M. and SKALKIDOU, A., 2017. Adult attachment's unique contribution in the prediction of postpartum depressive symptoms, beyond personality traits. *Journal of affective disorders*, 222, pp. 177-184.

BABOR, T., CARROLL, K., CHRISTIANSEN, K., DONALDSON, J., HERRELL, J., KADDEN, R., LITT, M., MCCREE, B., MILLER, M., ROFFMAN, R., SOLOWIJ, N., STEINBERG, K., STEPHENS, R., VENDETTI, J. and THE MARIJUANA TREATMENT PROJECT RE, 2004. Brief treatments for cannabis dependence: Findings from a randomized multisite trial. *Journal of consulting and clinical psychology*, 72(3), pp. 455-466.

BAYKAL H., 2005. Lotos, Hanf und Mohn – vom Rausch im Altertum. *Spektrum der Wissenschaft* 4/2005. Heidelberg: Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft.

BEHRENDIS JC, BISCHOFBERGER J, DEUTZMANN R, EHMKE H, FRINGS S. 2012. DUALE REIHE PHYSIOLOGIE. 2ND ED. STUTTGART: THIEME, P. 347-354.

BENDIX, M., UVNAS-MOBERG, K., PETERSSON, M., GUSTAVSSON, P., SVANBORG, P., ASBERG, M. and JOKINEN, J., 2015. Plasma oxytocin and personality traits in psychiatric outpatients. *Psychoneuroendocrinology*, 57, pp. 102-110.

BREESE, G.R., SINHA, R. and HEILIG, M., 2011. Chronic alcohol neuroadaptation and stress contribute to susceptibility for alcohol craving and relapse. *Pharmacology & therapeutics*, 129(2), pp. 149-171.

BRYANT, R.A., CREAMER, M., O'DONNELL, M., FORBES, D., FELMINGHAM, K.L., SILOVE, D., MALHI, G., VAN HOOFF, M., MCFARLANE, A.C. and NICKERSON, A., 2017. Separation from parents during childhood trauma predicts adult attachment security and post-traumatic stress disorder. *Psychological medicine*, 47(11), pp. 2028-2035.

BUCCI, S., EMSLEY, R. and BERRY, K., 2017. Attachment in psychosis: A latent profile analysis of attachment styles and association with symptoms in a large psychosis cohort. *Psychiatry research*, 247, pp. 243-249.

CAMPBELL, A., 2010. Oxytocin and human social behavior. *Personality and social psychology review : an official journal of the Society for Personality and Social Psychology, Inc*, 14(3), pp. 281-295.

CARMICHAEL, M.S., HUMBERT, R., DIXEN, J., PALMISANO, G., GREENLEAF, W. and DAVIDSON, J.M., 1987. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 64(1), pp. 27-31.

CHAPMAN, C.D., FREY, WILLIAM H., II, CRAFT, S., DANIELYAN, L., HALLSCHMID, M., SCHITHOTH, H.B. and BENEDICT, C., 2013. Intranasal Treatment of Central Nervous System Dysfunction in Humans. *Pharmaceutical research*, 30(10), pp. 2475-2484.

CHEREPANOV, S.M., YOKOYAMA, S., MIZUNO, A., ICHINOSE, W., LOPATINA, O., SHABALOVA, A.A., SALMINA, A.B., YAMAMOTO, Y., OKAMOTO, H., SHUTO, S. and HIGASHIDA, H., 2017. Structure-specific effects of lipidated oxytocin analogs on intracellular calcium levels, parental behavior, and oxytocin concentrations in the plasma and cerebrospinal fluid in mice. *Pharmacology Research & Perspectives*, 5(1), pp. UNSP e00290.

COX, B.M., BENTZLEY, B.S., REGEN-TUERO, H., SEE, R.E., REICHEL, C.M. and ASTON-JONES, G., 2017. Oxytocin Acts in Nucleus Accumbens to Attenuate Methamphetamine Seeking and Demand. *Biological psychiatry*, 81(11), pp. 949-958.

DE BELLIS, M., 2002. Developmental traumatology: a contributory mechanism for alcohol and substance use disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2), pp. 155-170.

DE DREU, C.K., GREER, L.L., VAN KLEEF, G.A., SHALVI, S. and HANDGRAAF, M.J., 2011. Oxytocin promotes human ethnocentrism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(4), pp. 1262-1266.

DE RICK, A. and VANHEULE, S., 2007. Attachment styles in alcoholic inpatients. *European addiction research*, 13(2), pp. 101-108.

DUBE, S., FELITTI, V., DONG, M., CHAPMAN, D., GILES, W. and ANDA, R., 2003. Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: The adverse childhood experiences study. *Pediatrics*, 111(3), pp. 564-572.

EBITZ, R.B., WATSON, K.K. and PLATT, M.L., 2013. Oxytocin blunts social vigilance in the rhesus macaque. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(28), pp. 11630-11635.

EICHENBERG, C., SCHOTT, M., DECKER, O. and SINDELAR, B., 2017. Attachment Style and Internet Addiction: An Online Survey. *Journal of medical Internet research*, 19(5), pp. e170.

EUROPÄISCHE BEOBACHTUNGSSTELLE FÜR DROGEN UND DROGENSUCHT. 2017. Europäischer Drogenbericht 2017: Trends und Entwicklungen. Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, Luxemburg.

FLANAGAN, J.C., FISCHER, M.S., NIETERT, P.J., BACK, S.E., MARIA, M.M., SNEAD, A. and BRADY, K.T., 2018. Effects of oxytocin on cortisol reactivity and conflict resolution behaviors among couples with substance misuse. *Psychiatry research*, 260, pp. 346-352.

FLANAGAN, J.C., BAKER, N.L., MCRAE-CLARK, A.L., BRADY, K.T. and MORAN-SANTA MARIA, M.M., 2015. Effects of adverse childhood experiences on the association between intranasal oxytocin and social stress reactivity among individuals with cocaine dependence. *Psychiatry research*, 229(1-2), pp. 94-100.

FLORES, P.J., 2001. Addiction as an attachment disorder: implications for group therapy. *International journal of group psychotherapy*, 51(1), pp. 63-81.

FOX, H.C., HONG, K.A., SIEDLARZ, K. and SINHA, R., 2008. Enhanced sensitivity to stress and drug/alcohol craving in abstinent cocaine-dependent individuals compared to social drinkers. *Neuropsychopharmacology*, 33(4), pp. 796-805.

GALBALLY, M., LEWIS, A.J., IJZENDOORN, M. and PERMEZEL, M., 2011. The role of oxytocin in mother-infant relations: a systematic review of human studies. *Harvard review of psychiatry*, 19(1), pp. 1-14.

GERRA, G., SOMAINI, L., MANFREDINI, M., RAGGI, M.A., SARACINO, M.A., AMORE, M., LEONARDI, C., CORTESE, E. and DONNINI, C., 2014. Dysregulated responses to emotions among abstinent heroin users: Correlation with childhood neglect and addiction severity. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 48, pp. 220-228.

GERRA, L.M., GERRA, G., MERCOLINI, L., MANFREDINI, M., SOMAINI, L., PIERI, C.M., ANTONIONI, M., PROTTI, M., OSSOLA, P. and MARCHESI, C., 2017. Increased oxytocin levels among abstinent heroin addicts: Association with aggressiveness, psychiatric symptoms and perceived childhood neglect. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 75, pp. 70-76.

GILLATH, O., BUNGE, S., SHAVER, P., WENDELKEN, C. and MIKULINCER, M., 2005. Attachment-style differences in the ability to suppress negative thoughts: Exploring the neural correlates. *NeuroImage*, 28(4), pp. 835-847.

GORDON, I., ZAGOORY-SHARON, O., LECKMAN, J.F. and FELDMAN, R., 2010. Oxytocin and the development of parenting in humans. *Biological psychiatry*, 68(4), pp. 377-382.

GRILLON, C., KRIMSKY, M., CHARNEY, D.R., VYTAL, K., ERNST, M. and CORNWELL, B., 2013. Oxytocin increases anxiety to unpredictable threat. *Molecular psychiatry*, 18(9), pp. 958-960.

HAMPP R. 2013. Studie: Mehr Einnahmen durch Sucht als Kosten. der Standard.at 22.10.2013. Wien: Standardverlagsgesellschaft.

HEINRICHS, M., BAUMGARTNER, T., KIRSCHBAUM, C. and EHLERT, U., 2003. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological psychiatry*, 54(12), pp. 1389-1398.

HIEBLER-RAGGER, M., UNTERRAINER, H.F., RINNER, A. and KAPFFHAMMER, H.P., 2016. Insecure Attachment Styles and Increased Borderline Personality Organization in Substance Use Disorders. *Psychopathology*, 49(5), pp. 341-344.

HORN F., MOC I., SCHNEIDER N., GRILLHÖSL CH., BERGHOLD S., LINDENMEIER G. 2005. *Biochemie des Menschen*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme, p. 406-407.

HOSTETLER, C.M., PHILLIPS, T.J. and RYABININ, A.E., 2016. Methamphetamine Consumption Inhibits Pair Bonding and Hypothalamic Oxytocin in Prairie Voles. *Plos One*, 11(7), pp. e0158178.

JOHANSSON, A., BERGMAN, H., CORANDER, J., WALDMAN, I.D., KARRANI, N., SALO, B., JERN, P., ALGARS, M., SANDNABBA, K., SANTTILA, P. and WESTBERG, L., 2012. Alcohol and aggressive behavior in men-moderating effects of oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms. *Genes Brain and Behavior*, 11(2), pp. 214-221.

KAMMERER, N., LEMENAGER, T., GROSSHANS, M., KIEFER, F. and HERMANN, D., 2012. Pregabalin for the reduction of opiate withdrawal symptoms. *Psychiatrische Praxis*, 39(7), pp. 351-352.

KASPER S., VOLZ H-P. et al. 2003. *Psychiatrie compact*. 1st ed. Stuttgart: Thieme. p 64-88.

KASSEL, J.D., WARDLE, M. and ROBERTS, J.E., 2007. Adult attachment security and college student substance use. *Addictive Behaviors*, 32(6), pp. 1164-1176.

KING, C.E., GRIFFIN, W.C., LUDERMAN, L.N., KATES, M.M., MCGINTY, J.F. and BECKER, H.C., 2017. Oxytocin Reduces Ethanol Self-Administration in Mice. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 41(5), pp. 955-964.

KIRSCHBAUM, C., PIRKE, K. and HELLHAMMER, D., 1993. The Trier Social Stress Test - a Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*, 28(1-2), pp. 76-81.

KOSFELD, M., HEINRICHS, M., ZAK, P., FISCHBACHER, U. and FEHR, E., 2005. Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435(7042), pp. 673-676.

KOVACS, G., BORTHAISER, Z. and TELEGDY, G., 1985. Oxytocin Reduces Intravenous Heroin Self-Administration in Heroin-Tolerant Rats. *Life Sciences*, 37(1), pp. 17-26.

KOVACS, G., SARNYAI, Z. and SZABO, G., 1998. Oxytocin and addiction: A review. *Psychoneuroendocrinology*, 23(8), pp. 945-962.

LEE, M.R., GLASSMAN, M., KING-CASAS, B., KELLY, D.L., STEIN, E.A., SCHROEDER, J. and SALMERON, B.J., 2014. Complexity of oxytocin effects in a chronic cocaine dependent population. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(9), pp. 1483-1491.

LEE, M.R., SCHWANDT, M.L., SANKAR, V., SUCHANKOVA, P., SUN, H. and LEGGIO, L., 2017. Effect of alcohol use disorder on oxytocin peptide and receptor mRNA expression in human brain: A post-mortem case-control study. *Psychoneuroendocrinology*, 85, pp. 14-19.

LEONG, K., ZHOU, L., GHEE, S.M., SEE, R.E. and REICHEL, C.M., 2016. Oxytocin Decreases Cocaine Taking, Cocaine Seeking, and Locomotor Activity in Female Rats. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 24(1), pp. 55-64.

LIEN, Y., CHANG, H.H., TSAI, H., KUANG YANG, Y., LU, R. and SEE CHEN, P., 2017. Plasma oxytocin levels in major depressive and bipolar II disorders. *Psychiatry research*, .

LIN, S.H., LEE, L.T., TSAI, H.C., CHEN, K.C., CHEN, W.T., LEE, I.H., LU, R.B., CHEN, P.S. and YANG, Y.K., 2015. Association between Blood Level of Plasma Oxytocin and Novelty Seeking among Methadone-Maintained Heroin Users. *Neuropsychobiology*, 71(2), pp. 65-69.

LÜDEMANN K. 2016. Correlation of serum oxytocin concentration and empathy in a sample of 14 year-old adolescents. Freie Universität Berlin.

LÜLLMANN-RAUCH R. 2012. Taschenlehrbuch Histologie. 4th ed. Stuttgart: Thieme, p. 440-445

MARAZZITI, D. and CATENA DELL'OSSO, M., 2008. The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. *Current medicinal chemistry*, 15(7), pp. 698-704.

MAUNDER, R.G. and HUNTER, J.J., 2001. Attachment and psychosomatic medicine: developmental contributions to stress and disease. *Psychosomatic medicine*, 63(4), pp. 556-567.

MAURAGE, P., GRYNBERG, D., NOEL, X., JOASSIN, F., HANAK, C., VERBANCK, P., LUMINET, O., DE TIMARY, P., CAMPANELLA, S. and PHILIPPOT, P., 2011. The "Reading the Mind in the Eyes" test as a new way to explore complex emotions decoding in alcohol dependence. *Psychiatry research*, 190(2-3), pp. 375-378.

MCRAE-CLARK, A.L., BAKER, N.L., MARIA, M.M. and BRADY, K.T., 2013. Effect of oxytocin on craving and stress response in marijuana-dependent individuals: a pilot study. *Psychopharmacology*, 228(4), pp. 623-631.

MIKULINCER, M., 1998. Adult attachment style and affect regulation: strategic variations in self-appraisals. *Journal of personality and social psychology*, 75(2), pp. 420-435.

MILLER, M.A., BERSHAD, A., KING, A.C., LEE, R. and DE WIT, H., 2016. Intranasal oxytocin dampens cue-elicited cigarette craving in daily smokers: a pilot study. *Behavioural pharmacology*, 27(8), pp. 697-703.

MISRANI, A., TABASSUM, S. and LONG, C., 2017. Oxytocin system in neuropsychiatric disorders: Old concept, new insights. *Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica]*, 69(2), pp. 196-206.

MITCHELL, J.M., ARCUNI, P.A. and WEINSTEIN, D., 2016. Intranasal Oxytocin Selectively Modulates Social Perception, Craving, and Approach Behavior in Subjects With Alcohol Use Disorder. 10(3), pp. 182-189.

NIKOLAOU, K., KAPOUKRANIDOU, D., NDUNGU, S., FLOROS, G. and KOVATSI, L., 2017. Severity of Withdrawal Symptoms, Plasma Oxytocin Levels, and Treatment Outcome in Heroin Users Undergoing Acute Withdrawal. *Journal of psychoactive drugs*, , pp. 1-9.

NIOLU, C., BARONE, Y., BIANCIARDI, E., RIBOLSI, M., MARCHETTA, C., ROBONE, C., AMBROSIO, A., SARCHIOLA, L., REGGIARDO, G., LORENZO, G.D. and SIRACUSANO, A., 2015. Predictors of poor adherence to treatment in inpatients with bipolar and psychotic spectrum disorders. *Rivista di psichiatria*, 50(6), pp. 285-294.

NOMURA, Y., HURD, Y.L. and PILOWSKY, D.J., 2012. Life-Time Risk for Substance Use Among Offspring of Abusive Family Environment From the Community. *Substance use & misuse*, 47(12), pp. 1281-1292.

NOTZON, S., DOMSCHKE, K., HOLITSCHKE, K., ZIEGLER, C., AROLT, V., PAULI, P., REIF, A., DECKERT, J. and ZWANZGER, P., 2016. Attachment style and oxytocin receptor gene variation interact in influencing social anxiety. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 17(1), pp. 76-83.

OLSSON, C.A., MOYZIS, R.K., WILLIAMSON, E., ELLIS, J.A., PARKINSON-BATES, M., PATTON, G.C., DWYER, T., ROMANIUK, H. and MOORE, E.E., 2013. Gene-environment interaction in problematic substance use: interaction between DRD4 and insecure attachments. *Addiction Biology*, 18(4), pp. 717-726.

ORFORD, J., 2001. Addiction as excessive appetite. *Addiction (Abingdon, England)*, 96(1), pp. 15-31.

OTT, V., FINLAYSON, G., LEHNERT, H., HEITMANN, B., HEINRICHS, M., BORN, J. and HALLSCHMID, M., 2013. Oxytocin Reduces Reward-Driven Food Intake in Humans. *Diabetes*, 62(10), pp. 3418-3425.

PARKER, K.J., OZTAN, O., LIBOVE, R.A., SUMIYOSHI, R.D., JACKSON, L.P., KARHSON, D.S., SUMMERS, J.E., HINMAN, K.E., MOTONAGA, K.S., PHILLIPS, J.M., CARSON, D.S., GARNER, J.P. and HARDAN, A.Y., 2017. Intranasal oxytocin treatment for social deficits and biomarkers of response in children with

autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, .

PEDERSEN, C.A., SMEDLEY, K.L., LESERMAN, J., JARSKOG, L.F., RAU, S.W. and KAMPOV-POLEVOI, A., 2013. Intranasal oxytocin blocks alcohol withdrawal in human subjects. *37(3)*, pp. 484-489.

PRATT, M., APTER-LEVI, Y., VAKART, A., FELDMAN, M., FISHMAN, R., FELDMAN, T., ZAGOORY-SHARON, O. and FELDMAN, R., 2015. Maternal Depression and Child Oxytocin Response; Moderation by Maternal Oxytocin and Relational Behavior. *Depression and anxiety*, *32(9)*, pp. 635-646.

QUINTANA, D.S., WESTLYE, L.T., ALNAES, D., RUSTAN, O.G., KAUFMANN, T., SMERUD, K.T., MAHMOUD, R.A., DJUPESLAND, P.G. and ANDREASSEN, O.A., 2016. Low dose intranasal oxytocin delivered with Breath Powered device dampens amygdala response to emotional stimuli: A peripheral effect-controlled within-subjects randomized dose-response fMRI trial. *Psychoneuroendocrinology*, *69*, pp. 180-188.

QUINTANA, D.S., WESTLYE, L.T., HOPE, S., NAERLAND, T., ELVSASHAGEN, T., DORUM, E., RUSTAN, O., VALSTAD, M., REZVAYA, L., LISHAUGEN, H., STENSONES, E., YAQUB, S., SMERUD, K.T., MAHMOUD, R.A., DJUPESLAND, P.G. and ANDREASSEN, O.A., 2017. Dose-dependent social-cognitive effects of intranasal oxytocin delivered with novel Breath Powered device in adults with autism spectrum disorder: a randomized placebo-controlled double-blind crossover trial. *Translational Psychiatry*, *7*, pp. e1136.

QUINTANA, D.S., WESTLYE, L.T., RUSTAN, O.G., TESLI, N., POPPY, C.L., SMEVIK, H., TESLI, M., ROINE, M., MAHMOUD, R.A., SMERUD, K.T., DJUPESLAND, P.G. and ANDREASSEN, O.A., 2015. Low-dose oxytocin delivered intranasally with Breath Powered device affects social-cognitive behavior: a randomized four-way crossover trial with nasal cavity dimension assessment. *Translational psychiatry*, *5*, pp. e602.

SARNYAI, Z., BABARCZY, E., KRIVAN, M., SZABO, G., KOVACS, G., BARTH, T. and TELEGDY, G., 1991. Selective Attenuation of Cocaine-Induced Stereotyped Behavior by Oxytocin - Putative Role of Basal Forebrain Target Sites. *Neuropeptides*, *19(1)*, pp. 51-56.

SCHINDLER, A., THOMASIU, R., PETERSEN, K. and SACK, P.M., 2009. Heroin as an attachment substitute? Differences in attachment representations between opioid, ecstasy and cannabis abusers. *Attachment & human development*, *11(3)*, pp. 307-330.

SHAMAY-TSOORY, S.G. and ABU-AKEL, A., 2016. The Social Salience Hypothesis of Oxytocin. *Biological psychiatry*, *79(3)*, pp. 194-202.

SHAMAY-TSOORY, S.G., FISCHER, M., DVASH, J., HARARI, H., PERACH-BLOOM, N. and LEVKOVITZ, Y., 2009. Intranasal administration of oxytocin

increases envy and schadenfreude (gloating). *Biological psychiatry*, 66(9), pp. 864-870.

SHERMAN, B.J., BAKER, N.L. and MCRAE-CLARK, A.L., 2017. Effect of oxytocin pretreatment on cannabis outcomes in a brief motivational intervention. *Psychiatry research*, 249, pp. 318-320.

SILBERNAGL, S. et al. 2012. *Taschenatlas Physiologie*. 8th ed. Stuttgart, New York: Thieme, p. 294

SIPPEL, L.M., HAN, S., WATKINS, L.E., HARPAZ-ROTEM, I., SOUTHWICK, S.M., KRYSTAL, J.H., OLFF, M., SHERVA, R., FARRER, L.A., KRANZLER, H.R., GELERNTER, J. and PIETRZAK, R.H., 2017. Oxytocin receptor gene polymorphisms, attachment, and PTSD: Results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *Journal of psychiatric research*, 94, pp. 139-147.

STAUFFER, C.S., MUSINIPALLY, V., SUEN, A., LYNCH, K.L., SHAPIRO, B. and WOOLLEY, J.D., 2016. A two-week pilot study of intranasal oxytocin for cocaine-dependent individuals receiving methadone maintenance treatment for opioid use disorder. *Addiction Research & Theory*, 24(6), pp. 490-498.

STRIEPENS, N., SCHEELE, D., KENDRICK, K.M., BECKER, B., SCHAFFER, L., SCHWALBA, K., REUL, J., MAIER, W. and HURLEMANN, R., 2012. Oxytocin facilitates protective responses to aversive social stimuli in males. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(44), pp. 18144-18149.

STRIEPENS, N., SCHROETER, F., STOFFEL-WAGNER, B., MAIER, W., HURLEMANN, R. and SCHEELE, D., 2016. Oxytocin enhances cognitive control of food craving in women. *Human brain mapping*, 37(12), pp. 4276-4285.

TOPS, M., VAN PEER, J.M., KORF, J., WIJERS, A.A. and TUCKER, D.M., 2007. Anxiety, cortisol, and attachment predict plasma oxytocin. *Psychophysiology*, 44(3), pp. 444-449.

UNTERRAINER, H.F., HIEBLER-RAGGER, M., KOSCHUTNIG, K., FUCHSHUBER, J., TSCHESCHNER, S., URL, M., WAGNER-SKACEL, J., REININGHAUS, E.Z., PAPOUSEK, I., WEISS, E.M. and FINK, A., 2017. Addiction as an Attachment Disorder: White Matter Impairment Is Linked to Increased Negative Affective States in Poly-Drug Use. *Frontiers in human neuroscience*, 11, pp. 208.

WEIGL M, ANZENBERGER J, BUSCH M, GRABENHOFER-EGGERTH A, HORVATH I, SCHMUTTERER I, STRIZEK J, TÜRSCHERL E. 2016. Bericht zur Drogensituation 2016. *Gesundheit Österreich*, Wien.

WINDLE, R., SHANKS, N., LIGHTMAN, S. and INGRAM, C., 1997. Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology*, 138(7), pp. 2829-2834.

WOOLLEY, J.D., ARCUNI, P.A., STAUFFER, C.S., FULFORD, D., CARSON, D.S., BATKI, S. and VINOGRADOV, S., 2016. The effects of intranasal oxytocin in opioid-dependent individuals and healthy control subjects: a pilot study. *Psychopharmacology*, 233(13), pp. 2571-2580.

WRIGHT, B., HACKNEY, L., HUGHES, E., BARRY, M., GLASER, D., PRIOR, V., ALLGAR, V., MARSHALL, D., BARROW, J., KIRBY, N., GARSIDE, M., KAUSHAL, P., PERRY, A. and MCMILLAN, D., 2017. Decreasing rates of disorganised attachment in infants and young children, who are at risk of developing, or who already have disorganised attachment. A systematic review and meta-analysis of early parenting interventions. *PloS one*, 12(7), pp. e0180858.

YOUNG, L.J. and BARRETT, C.E., 2015. Can oxytocin treat autism? *Science*, 347(6224), pp. 825-826.

ZHENG, J., BABYGIRIJA, R., BUELBUEL, M., CERJAK, D., LUDWIG, K. and TAKAHASHI, T., 2010. Hypothalamic oxytocin mediates adaptation mechanism against chronic stress in rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 299(4), pp. G946-G953.

## **6 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

Tabelle 1 - Abhängigkeitskriterien .....	8
Tabelle 2 – Einschlusskriterien Artikelauswahl.....	20
Abbildung 1 Flussdiagramm Artikelauswahl.....	21
Tabelle 3 – Überblick Ergebnisse.....	33