

## Oxytocin-Spray bei PWS?



## Oxytocin-Spray bei PWS?

### Hintergrund

Nach wie vor gibt es für PWS Betroffene keine medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten gegen den Hunger und die sozialen Verhaltensstörungen (Sturheit, Wutanfälle, zwanghaftes, impulsives und manipulatives Verhalten, Schwierigkeiten bei wechselnden Routinen). Eine Beeinflussung des Oxytocin-Systems wird als ein vielversprechender Behandlungsansatz diskutiert.

Oxytocin (auch Ocytocin, von (altgriech.) ὠκύς, ōkys „schnell“ und τόκος tokos „Geburt“: okytokos „leicht gebärend“) ist ein Hormon, welches eine wichtige Bedeutung beim Geburtsprozess einnimmt. Gleichzeitig beeinflusst es nicht nur das Verhalten zwischen Mutter und Kind sowie zwischen Geschlechtspartnern, sondern auch ganz allgemein soziale Interaktionen.

(Quelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/Oxytocin> am 4.8.2017)  
Die normale Funktionsweise des Oxytocin-Systems scheint bei PWS beeinträchtigt zu sein. Bei erwachsenen PWS-Betroffenen wurden sehr niedrige Oxytocin-Spiegel gemessen und bei Kindern mit PWS - trotz auffällig hoher Oxytocin-Werte - Symptome eines Oxytocin-Mangels festgestellt. Forscher vermuten eine Störung der Oxytocin-Rezeptoren, was zu einer ungenügenden Wirkung des Oxytocins führen würde, oder eine Überproduktion von biologisch inaktivem, das heisst unwirksamem, Oxytocin.

### Anwendung, Wirkweise und Nebenwirkungen

Oxytocin wird als Nasenspray verabreicht. Es soll von dort in das Gehirn gelangen und auf das zentrale Nervensystem wirken. Wie dieser Übertritt von der Nase in

das zentrale Nervensystem erfolgt, ist noch unklar. Aus diesen Gründen bestehen derzeit Unsicherheiten über den besten Zeitpunkt der Verabreichung, die Dosierung und die Beschaffenheit des Sprays. Nach bisherigen Erkenntnissen aus Studien an Patienten wird die Verabreichung gut toleriert.

### Wo steht die Forschung?

An genetisch veränderten Mäusen konnte eindrucksvoll belegt werden, dass ein Oxytocin-Mangel zu gestörtem Sozialverhalten führt (reduzierter Bewegungs- und Entdeckungsdrang, reduziertes sexuelles Interesse, exzessives Fellputzen, spezielle Lerndefizite, ungenügendes Saugverhalten) und sich dieses durch die Gabe von Oxytocin deutlich verbessert. Insofern könnte die Anwendung von Oxytocin bei PWS-Betroffenen, wenn sie einen Oxytocinmangel haben, eine positive Wirkung haben.

Ebenfalls bei Mäusen konnte man zeigen, dass die Funktionsfähigkeit der Oxytocin-Rezeptoren eine wichtige Rolle spielt. Funktionieren diese nicht gut, bindet sich das Oxytocin stattdessen an Vasopressin-A1-Rezeptoren – und das führt zu wohlbekannten PWS-Symptomen. Dies könnte der Grund sein, warum die Gabe von Oxytocin in manchen Fällen auch zu einer Verschlechterung des Verhaltens und Befindens führt (häufigere Wutanfälle, mehr Traurigkeit, weniger Freude).

Die Forschung zur Anwendung von Oxytocin bei PWS befindet sich noch in einer sehr frühen Phase. Die bisherigen Forschungsergebnisse geben Hinweise darauf, dass es positive Wirkungen geben könnte – robuste Beweise gibt es aber noch nicht (DeMayo et al. 2017). Insbesondere fehlen noch Daten zur optimalen Dosierung und zur Sicherheit und Wirksamkeit bei längerdauernder Anwendung. Vermutlich spielt auch das Alter der PWS-Patienten eine Rolle. Das höchste Nutzenpotenzial einer Oxytocin-Anwendung könnte in einem Zeitfenster kurz nach der Geburt liegen (Grinevich et al. 2014). Für eine Anwendung von Oxytocin bei PWS ausserhalb sehr gut kontrollierter klinischer Studien ist es derzeit deshalb noch zu früh. Es könnte schon sein, dass die Hoffnungen in das Oxytocin schlussendlich höher sind, als sein Nutzen.

Bisher gibt es fünf grössere abgeschlossene Forschungsprojekte, die die Wirkung von Oxytocin bei PWS-Betroffenen untersucht haben, darunter vier mit Kindern. Fünf weitere Studien an zwei Forschungszentren sind derzeit laufend oder in Auswertung (siehe Tabelle).

**ABGESCHLOSSEN**

| Autoren             | Alter           | Wichtige Ergebnisse   |
|---------------------|-----------------|---|
| Tauber et al. 2017  | 1 bis 5 Monate  | Studie zur Wirksamkeit (proof of concept). 18 Teilnehmer.<br>Die Gabe von 4 IU Oxytocin-Spray alle 2 Tage bis zu 2x4 IU pro Tag über 7 aufeinanderfolgende Tage ist unbedenklich. Die Kinder profitieren in ihrem Saugverhalten und Sozialverhalten (weniger Rückzugsverhalten, mehr Mutter-Kind-Interaktion). Ein Unterschied der Wirkung in Abhängigkeit zur Dosis ist nicht erkennbar.   |
| Miller et al. 2017  | 5 bis 11 Jahre  | Studie zur Sicherheit. 24 Teilnehmer.<br>Die Gabe 16 IU Oxytocin-Spray über 5 aufeinanderfolgende Tage ist unbedenklich. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Einnahme zu weniger Essensdrang, besserem Sozialverhalten (Gereiztheit, Unruhe, Weinen, Lethargie, sozialer Rückzug, stereotypes erhalten, Hyperaktivität, Ungehorsam, unangemessene Rede), weniger Angst und weniger repetitivem Verhalten führen könnte.  |
| Kuppens et al. 2016 | 6 bis 14 Jahre  | Klinische Studie (Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study). 25 Teilnehmer.<br>Die Gabe von täglich 12 bis 24 IU Oxytocin-Spray (dosierte nach Körperoberfläche) über 4 Wochen zeigt bei Kindern unter 11 Jahren positive Effekte auf Ärger, Traurigkeit und Konflikte sowie und lebensmittelbezogenes Verhalten. Bei Kindern ab 11 Jahren wurden keine positiven Veränderungen festgestellt - einige Eltern berichteten sogar über eine negative Wirkung auf Freude, Ärger und Traurigkeit. Es wurden keine Nebenwirkungen registriert. |
| Einfeld et al. 2014 | 12 bis 29 Jahre | Klinische Studie (Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study). 30 Teilnehmer.<br>Die Gabe von täglich 18 bis 40 IU Oxytocin-Spray <sup>1</sup> über 8 Wochen zeigt keine positiven Effekte auf Hyperphagie, Wutanfälle, Skin-Picking, Schläfrigkeit, Obsession und Empathie. Die Anwendung der höheren Dosis führte zu häufigeren Wutausbrüchen. 118 IU bzw. 32 IU bei unter-16-Jährigen, 24 IU bzw. 40 IU bei über-16-Jährigen  |
| Tauber et al. 2011  | 18 bis 43 Jahre | Klinische Studie (Randomized, double-blind, placebo-controlled). 24 Teilnehmer.<br>Die einmalige Gabe von 24 IU Oxytocin-Spray zeigt in den zwei Folgetagen eine Reduktion von Traurigkeit, Unruhe stiftendem Verhalten und stärkeres Interesse an Anderen. Es bestand eine Tendenz zu weniger Konfliktverhalten in den ersten Stunden nach der Oxytocin-Gabe.  |

**LAUFEND oder IN AUSWERTUNG**

|  |                 |  |
|--|-----------------|--|
| University Hospital, Toulouse<br>NCT03114371 | 3 bis 12 Jahre  | Klinische Studie (Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study). Voraussichtliches Ende: Dezember 2019.<br>„Oxytocin Intranasal Administrations in Children With Prader-Willi Syndrome Aged From 3 to 12 Years“<br>Ziel der Studie ist es festzustellen, ob die tägliche Gabe von 8 IU (3-6 Jahre) bzw. 16 IU (7-12 Jahre) Oxytocin-Spray über 12 bis 24 Wochen Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern mit PWS reduziert. Nach Absetzen des Oxytocins wird 4 Wochen nachbeobachtet.   |
| University Hospital, Toulouse<br>NCT03081832 | 3 bis 4 Jahre   | Folgestudie aus Tauber et al. 2017. Voraussichtliches Ende: Dezember 2018.<br>“Follow-up of Prader Willi Syndrome Infants Treated by Oxytocin and Comparison With Not-treated Infants. (OT2SUITE)“<br>Ziel der Studie ist es, Daten über Toleranz und Effekte einer frühen Behandlung mit Oxytocin bei Kindern mit PWS zu erhalten. Verglichen werden Kinder mit PWS im Alter von 3 bis 4 Jahren, die als Säuglinge an 7 aufeinanderfolgenden Tagen Oxytocin erhalten haben mit Kindern mit PWS, die dies nicht erhalten haben.                                |
| Montefiore Medical Center<br>NCT03197662     | 5 bis 17 Jahre  | Klinische Studie (Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study). Voraussichtliches Ende: August 2020.<br>„Intranasal Oxytocin vs. Placebo for the Treatment of Hyperphagia in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome“<br>Ziel der Studie ist es festzustellen, ob die tägliche Gabe von 16 IU Oxytocin-Spray über 8 Wochen bei Kindern mit PWS zu Veränderungen des Essverhaltens und weiterer Verhaltensauffälligkeiten führt.   |
| Montefiore Medical Center<br>NCT02629991     | 5 bis 18 Jahre  | Klinische Studie (Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study). Gegenwärtig in Auswertung.<br>“Oxytocin vs. Placebo for the Treatment Hyperphagia in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome“<br>Ziel der Studie ist es festzustellen, ob die tägliche Gabe von 32 IU Oxytocin-Spray über 8 Wochen das Essverhalten, die soziale Kognition repetitives oder störendes Verhalten bei Kindern mit PWS positiv beeinflusst.  |
| University Hospital, Toulouse<br>NCT02804373 | 18 bis 50 Jahre | Klinische Studie (Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study).<br>Laut Protokoll seit Mitte 2016 beendet. Wahrscheinlich gegenwärtig in Auswertung.<br>“Effects of Intranasal Administration of Oxytocin in Adults With Prader-Willi Syndrome (PRADOTIM)“<br>Ziel der Studie ist der Vergleich der zwischen PWS-Patienten, die über 28 Tage hinweg täglich bzw. nur jeden 3. Tag 24 IU Oxytocin-Spray erhalten. Verglichen werden das soziale Verhalten und Essverhalten sowie weitere Parameter (z.B. Gehirnstoffwechsel, Hormone im Blut). |

**Literaturverzeichnis**

DeMayo, Marilena M.; Song, Yun Ju C.; Hickie, Ian B.; Guastella, Adam J. (2017): A Review of the Safety, Efficacy and Mechanisms of Delivery of Nasal Oxytocin in Children: Therapeutic Potential for Autism and Prader-Willi Syndrome, and Recommendations for Future Research. In: Paediatric drugs. DOI: 10.1007/s40272-017-0248-y.

Einfeld, Stewart L.; Smith, Ellie; McGregor, Iain S.; Steinbeck, Kate; Taffe, John; Rice, Lauren J. et al. (2014): A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader Willi syndrome. In: American journal of medical genetics. Part A 164A (9), S. 2232-2239. DOI: 10.1002/ajmg.a.36653.

Grinevich, Valery; Desarménien, Michel G.; Chini, Bice; Tauber, Maithé; Muscatelli, Françoise (2014): Ontogenesis of oxytocin pathways in the mammalian brain: late maturation and psychosocial disorders. In: Frontiers in neuroanatomy 8, S. 164. DOI: 10.3389/fnana.2014.00164.

Kuppens, R. J.; Donze, S. H.; Hokken-Koelega, A. C. S. (2016): Promising effects of oxytocin on social and food-related behaviour in young children with Prader-Willi syndrome: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. In: Clinical endocrinology 85 (6), S. 979-987. DOI: 10.1111/cen.13169.

Miller, Jennifer L.; Tamura, Roy; Butler, Merlin G.; Kimonis, Virginia; Sulsona, Carlos; Gold, June-Anne; Driscoll, Daniel J. (2017): Oxytocin treatment in children with Prader-Willi syndrome: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. In: American journal of medical genetics. Part A 173 (5), S. 1243-1250. DOI: 10.1002/ajmg.a.38160.

Tauber, Maithé; Boulanouar, Kader; Diene, Gwenaëlle; Çabal-Berthoumieu, Sophie; Ehlinger, Virginie; Fichaux-Bourin, Pascale et al. (2017): The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. In: Pediatrics 139 (2). DOI: 10.1542/peds.2016-2976.