



Oxitocina y su Relación con la Esquizofrenia.

Dr. Octavio Eduardo López Paredes*

Dr. Mauricio Orellana Folgar**

*Médico Residente de Tercer año, Postgrado de Psiquiatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

** Psiquiatra con especialidad en Psiquiatría de Hospital General, Universidad de La Salle, México D.F. Psiquiatra Asistencial del Hospital Clínica Bendaña.

RESUMEN: La Oxitocina ampliamente conocida por ser una hormona y neurotransmisor y por sus relaciones con los patrones sexuales, conducta maternal y paternal, contacto físico y el orgasmo sexual; también ha sido vinculada con la esquizofrenia, sobre todo en lo referente a la cognición social. Además existen estudios que reflejan su relación con la dopamina, la cual es otra hormona – neurotransmisor que influye bastante en la patogénesis de la esquizofrenia. En la actualidad se está investigando la oxitocina como un posible agente terapéutico coadyuvante para el tratamiento de la esquizofrenia. En este artículo se realizó una revisión bibliografía en la base de datos de PUBMED en los últimos cinco años encontrándose cinco artículos. De estos cinco artículos se obtuvieron los siguientes resultados: el uso de oxitocina versus placebo demostró una mejoría significativa en las áreas del aprendizaje, memoria verbal, cognición social y una disminución en la escala de PANSS (Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia) en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

Palabras clave: oxitocina; cognición social; esquizofrenia;

ABSTRACT: Oxytocin widely known as a hormone and neurotransmitter and its relationship with sexual patterns, maternal and paternal behavior, physical contact and sexual orgasm, it has also been associated with schizophrenia, particularly in regard to social cognition. There are also studies that indicate its relationship to dopamine, which is another hormone - neurotransmitter quite influencing in the pathogenesis of schizophrenia. It is currently being researched as a possible oxytocin adjuvant therapeutic agent for the treatment of schizophrenia. This paper conducted a literature review on the PUBMED database in the last five years founding five articles. From these five articles the following results were obtained: the use of oxytocin versus placebo show a benefit on the areas of learning, verbal memory, social cognition and lower points in the PANSS scale (Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia) in patients con schizophrenia as a diagnosis.

Keywords: Oxytocin, social cognition, schizophrenia;

INTRODUCCIÓN

La Oxitocina, es una hormona y un neurotransmisor, relacionado con patrones sexuales, con la conducta maternal y paternal, con el contacto físico y orgasmo sexual. A nivel cerebral tiene relación con el reconocimiento y establecimiento de las relaciones sociales, así como, en la formación de relaciones de confianza y generosidad.¹⁻²

La palabra Oxitocina proviene del griego *oxys* y *tokos* que significan

“rápido” y “nacimiento” respectivamente.

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico con una distorsión del pensamiento. Los que la padecen tienen frecuentemente el sentimiento de estar controlados por fuerzas extrañas. Poseen ideas delirantes que pueden ser extravagantes, con alteración de la percepción, afecto anormal sin relación con la situación y autismo entendido como aislamiento.³

La psiconeuroendocrinología, la cual estudia las correlaciones y repercusiones mutuas entre procesos psicosociales, neuronales y endocrinos, una rama derivada de la neuroendocrinología y la psicoendocrinología que han propuesto ciertas relaciones entre la oxitocina y la esquizofrenia, las cuales serán detalladas a continuación.⁴

FISIOLOGÍA.

Para comprender la relación existente entre la oxitocina y la esquizofrenia es necesario comprender como funciona este neurotransmisor en primera instancia.

Estructura.

La oxitocina es un nonapéptido, con una masa molecular de 1007 daltons, la cual comparte una estructura muy similar a la vasopresina (solo se diferencian en su secuencia en 2 aminoácidos). Ambos nonapéptidos fueron aislados por Vincent du Vigneaud en 1953, quien recibió el premio nobel en 1955 por dicho descubrimiento.

Síntesis y Secreción.

La oxitocina es sintetizada por la acción de neuronas secretoras magnocelulares ubicadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, siendo transportada por la proteína

neurofisisina hasta la neurohipófisis, lugar donde es almacenada y secretada al torrente sanguíneo mediante exocitosis. Dicha secreción está regulada por la despolarización de las terminaciones nerviosas.

Estimulación de la Oxitocina

Las principales fuentes de estimulación para la liberación de la oxitocina, son:

- Succión del pezón,
- Estimulación de genitales y
- Distensión del cuello uterino.

Efectos de la Oxitocina

Este nonapéptido posee efectos tanto periféricos (hormonales) como cerebrales (neurotransmisor), los cuales son mediados por receptores de alta afinidad, el cual esta acoplado a una proteína G que requiere Mg⁺⁺ y colesterol.

Efectos Periféricos:

Sus principales efectos periféricos ocurren en las siguientes situaciones:

- Lactancia,⁵
- Contracción uterina,⁵
- Respuesta sexual humana, (orgasmo femenino y masculino),⁶
- Reducción ligera de la excreción de orina (por su similitud a la vasopresina),⁶

- Modulación del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal (H-H-A),⁷ y
- La inhibición de la hormona adrenocorticotropa y del cortisol.⁷

Efectos cerebrales y en el comportamiento:

Los efectos conductuales de la oxitocina muestran su excreción por neuronas oxitócicas centrales (diferentes de las secretadas en la hipófisis). Los receptores se expresan en neuronas de la amígdala, hipotálamo ventromedial, septum y tallo cerebral.⁸ Los efectos cerebrales y del comportamiento, atribuidos a la oxitocina son:

- Excitación sexual,⁸
- Enlace (enamoramamiento),⁹
- Autismo,^{10 – 12}
- Lazos maternos,^{13 – 15}
- Aumento de confianza y reducción del miedo social,^{1,16}
- Acción sobre la generosidad aumentando la empatía,²
- Evita el desarrollo de tolerancia a varias drogas adictivas y reduce los síntomas de la abstinencia (estudio en animales),¹⁷
- Prepara la neuronas fetales para el parto (reduce la hipoxia),¹⁸ y
- Disminuye algunas funciones del aprendizaje y la memoria.⁸

Como se puede observar esta hormona – neurotransmisor tiene

una gran variedad de funciones. Estas acciones son realizadas mediante la siguiente explicación:

La oxitocina secretada por los núcleos hipotalámicos (supraóptico y paraventricular) que además producen secretagogos de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de la hormona antidiurética – arginina – vasopresina (A-A-P). La liberación es modulada por la proyección del hipocampo que se ve influenciada por las respuestas de los secretagogos de ACTH/A-A-P al estrés psicológico.¹⁹

Aunque la función primaria periférica de la oxitocina es facilitar el trabajo de parto y la lactancia materna, las cuales no están relacionadas con el eje H-H-A o A-A-P.¹⁹ La oxitocina y la vasopresina son dos hormonas muy relacionadas pero con acciones opuestas a nivel del sistema nervioso central (S.N.C.), por ejemplo la vasopresina se ha vinculado a las agresiones¹⁹ mientras que la oxitocina tiene un efecto en la disminución del estrés psicológica y mejora la sociabilidad.¹⁹

Según Goldman¹⁹, el hipocampo podría aumentar la oxitocina como parte de su esfuerzo de modulación de la función y un deterioro del mismo podría contribuir a la vulnerabilidad y

estrés de los déficits sociales. (Ver figura #1).

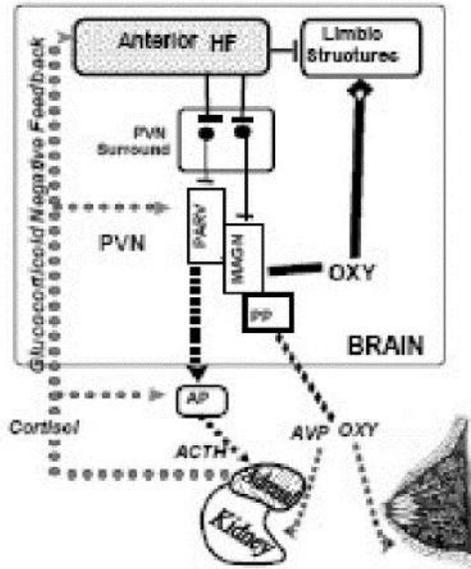


Figura #1: Mecanismo de regulación neuroendocrina anormal en el hipotálamo posterior y su relación con la enfermedad mental subyacente. La formación del hipocampo anterior normalmente limita las respuestas del eje H-H-Suprarrenal, la vasopresina y oxitocina.¹⁹ Tomado de Goldman MB, The Mechanism of Life Threatening Water Imbalance in Schizophrenia and its Relationship to the Underlying Psychiatric Illness. Brain Res Rev. 2009 October; 61(2): 210-220. PMID: 2757522.

La liberación de la oxitocina de forma central y periférica se realiza de una manera coordinada de las dendritas terminales de las neuronas magnocelulares hipotalámicas. Dicha liberación representa una gran parte de la oxitocina en el cerebro y se sabe que es el neuropéptido más comúnmente encontrado en el S.N.C., además, se han encontrado muchos receptores de oxitocina, sobretodo en las estructuras límbicas. Aun no se han encontrado las proyecciones de dicha hormona.¹⁹

Las neuronas del hipotálamo son la fuente de los niveles de oxitocina central y periférica. Las medidas periféricas pueden proporcionar una indicación de la oxitocina central, esta evidencia se hace más fuerte por la evidencia propuesta por Heinrichs y col¹⁹, que establece: “*Diversos factores conocidos por aumentar los niveles periféricos de oxitocina, disminuyen las respuestas de estrés, presumiblemente, mediadas por la oxitocina del S.N.C.*”.

Para Caldwell y col.²⁰: los ratones knock-out de oxitocina, exhiben características de la esquizofrenia, las cuales son reversibles al aplicar dicha hormona.

Lee y col.²¹, mencionan que los déficits en la función social en animales de laboratorio inducidos por fármacos y factores ambientales se normalizan con la oxitocina, y dicha situación es mediada por el estriado ventral (región cerebral vinculada con la psicosis).²²

LA OXITOCINA EN LA COGNICIÓN SOCIAL

La disfunción social, es una característica de la esquizofrenia reflejada en los síntomas negativos y en el déficit cognitivo. Goetz y col.²³, proponen que la disminución de la actividad de la oxitocina en el

S.N.C. podría contribuir a la disfunción social en dicha entidad.

Keri y col.²⁴, abordó el tema de la disfunción social, mediante la comparación entre las diferencias en la actividad de la oxitocina periférica en pacientes con esquizofrenia y controles sanos, tras el intercambio de información tanto personal como interpersonal.

La conducta, también puede incrementar los niveles plasmáticos de oxitocina en el S.N.C. Además se ha predicho que sólo el intercambio de información personal aumentaría los niveles de oxitocina, y esto fue encontrado en los controles sanos, pero no en los pacientes esquizofrénicos. Los niveles de oxitocina en la esquizofrenia se correlacionan de forma inversa con la disfunción social (síntomas negativos).²⁴

Baumgartner y col.²⁵, reportaron una mejora en la confianza con extraños mediante la promoción de la cercanía interpersonal y por lo tanto el comportamiento pro-social. Guastella y col.²⁶, así como Savaskan y col.²⁷, apuntaron que la oxitocina mejora la capacidad de atender e identificar los estados emocionales. La cual es una función cognitiva afectada en la esquizofrenia. Los niveles plasmáticos de oxitocina fueron predictivos para esta capacidad.¹⁹

PAPEL DE LA AMIGDALA, LA DOPAMINA Y LA OXITOCINA EN LA COGNICIÓN SOCIAL Y ESQUIZOFRENIA.

Los resultados relacionados con la cognición social, parecen interactuar para registrar, evaluar, asignar prioridad y reaccionar a los estímulos sociales (figura 2).²²

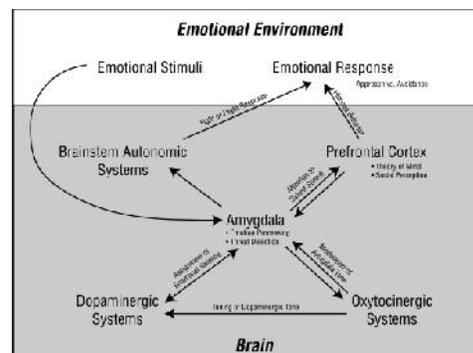


Figura #2. La amígdala se desempeña como la unidad central de integración en el Sistema de Procesamiento Emocional. Los estímulos emocionales pueden evocar respuestas emocionales mediadas a través de los neurocircuitos de la imagen.²² Tomado de Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front. Neuroendocrinol.*

La amígdala ejerce un papel en el reconocimiento de la emoción, particularmente con estímulos negativos y en situaciones sociales. También está comunicada con la dopamina y se ve afectada por la señalización dopaminérgica.²⁷

Los sistemas corticales y subcorticales pueden basarse en la interacción con la amígdala para dictar el procesamiento ulterior y reacciones conductuales a los estímulos emocionales.²⁷

Por ejemplo, la corteza visual puede basarse en asignación de relevancia (realizada por la amígdala) para dirigir la atención visual a estímulos particulares. El mesencéfalo y centros autonómicos pueden reaccionar a la entrada de la amígdala por activación de las respuestas de miedo, como la frecuencia cardíaca elevada o la frecuencia respiratoria, la tensión muscular, o la transpiración.²⁷

Las neuroimagenes en humanos apoyan la actividad en áreas ricas en oxitocina durante la presencia de la pareja romántica o la visión infantil, así como los efectos de la oxitocina exógena en la emoción con estimulada actividad de la amígdala y su conectividad. La oxitocina ha sido anatómicamente y funcionalmente vinculada a la amígdala y los sistemas dopaminérgicos en varios estudios animales y humanos. Nuestra hipótesis es que la entrada a la vía oxitocina – amígdala - dopamina y el procesamiento de las emociones, son sistemas esenciales para el procesamiento de estímulos emocionales en un contexto social, lo que permite la iniciación de conductas prosociales y la mediación de los efectos de los vínculos sociales en los mecanismos de supervivencia.²⁷

Las personas con esquizofrenia a menudo manifiestan síntomas aberrantes relacionados con las

interacciones sociales y el tono emocional, como aislamiento social, embotamiento afectivo, y la falta de motivación. Las alteraciones bien estudiadas estructurales y funcionales en la amígdala y los sistemas dopaminérgicos en la esquizofrenia, así como las deficiencias de procesamiento relacionados con las emociones a la esquizofrenia, sugieren que la disfunción en los circuitos de la oxitocina – amígdala – dopamina puede subyacer a algunos de los aspectos más incapacitantes de la enfermedad.²⁷

Debido a que la oxitocina parece tener efectos fisiológicos en las etapas iniciales de desarrollo, tanto en modelos animales y humanos, existe la posibilidad de que una desregulación de la oxitocina pueda provocar un déficit neurológico que pueda contribuir a la esquizofrenia.²⁷

RELACIONES TERAPEUTICAS

Existen estudios que sugieren que la oxitocina exógena reduce la respuesta al estrés y mejora la función social en controles sanos.²⁸

La oxitocina intranasal parece que puede cruzar la barrera hematoencefálica (antes se creía que no),¹⁹ y esto lo hace para poder unirse a los receptores en las regiones subcorticales del sistema límbico, lo que apoya que

sus efectos de neurotransmisor están mediadas desde el S.N.C.¹⁹

Los ensayos apuntados anteriormente han comenzado a abordar si la oxitocina puede disminuir la disfunción social en los trastornos de ansiedad²⁸ y el autismo³⁰, pero existen muy pocos trabajos en la esquizofrenia.¹⁹

En el presente artículo se hizo una revisión del uso de oxitocina intranasal en pacientes con esquizofrenia, Se realizó una búsqueda en la base de datos "PUBMED" con las siguientes especificaciones:

1. Palabras clave: "oxytocin" + "schizophrenia".
2. Tipo de artículos: ensayo clínico
3. Días de publicación: últimos cinco años.
4. Sujeto de estudio: humanos

Se encontraron 5 resultados los cuales son resumidos a continuación:

Feifel y col.²⁹, realizaron un estudio doble ciego, controlado por placebo, el cual comparaba un grupo al cual se le administró placebo contra otro grupo al que se le aplicó oxitocina intranasal durante tres semanas. Se inició la primera semana con 20 UI dos veces al día y luego se aumentó la dosis a 40 UI dos veces al día hasta el final de las tres semanas. Se aplicaron dos instrumentos, el primero fue el "California Verbal

Learning Test" (CVLT – II), el cual se utilizó para determinar el aprendizaje de nuevos conocimientos y la memoria verbal declarativa. El segundo instrumento el LNS, es una sub – escala del WAIS – III y es usado para valorar la memoria de trabajo. Los resultados más significativos de este estudio fueron: una mayor capacidad para realizar las tareas del CVLT – II ($p < 0.05$) y que no se observó una mejoría estadísticamente significativa en relación al placebo con la sub-escala LNS.

Pedersen y col.³⁰, realizaron un estudio doble ciego, aleatorio, controlado por placebo durante 2 semanas, utilizando dosis de oxitocina intranasal 24 UI dos veces al día, se aplicaron a una muestra de 20 pacientes los siguientes instrumentos: "Brüne Theory of Mind Picture Stories Task" utilizado para medir la cognición social; El "Thrustworthiness Task", también utilizado para medir la cognición social. Otro instrumento es la PANSS (Escala de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia). Los resultados más prominentes encontrados en este estudio fueron: la oxitocina puede mejorar la cognición social (comprobado por mejores resultados en el Brüne Theory of Mind Picture Stories Task y Thrustworthiness Task). Además hubo disminución en las puntuaciones de la PANSS total, (11 puntos, $p < 0.001$), positivo (3 puntos, $p < 0.01$), negativo (2 puntos, $p < 0.8$) y general (5 puntos, $p < 0.05$). No hubo mejoría

significativa en la PANSS de ansiedad y suspiciosa y la escala de paranoia con respecto al placebo.

Goldman y col.³¹, apuntaron en su estudio a doble ciego, aleatorio y controlado por placebo, lo siguiente: Disminución en el reconocimiento facial de ambos grupos (pacientes esquizofrénicos polidipsicos y pacientes esquizofrénicos no polidipsicos), después de la administración de 10 UI de oxitocina intranasal (instrumento utilizado: Intensity of facial emotions). Además hubo un mejoramiento en la puntuación del instrumento utilizado con la administración de 20 UI de oxitocina, en el grupo de pacientes esquizofrénicos no polidipsicos, en relación a los controles sanos ($p < 0.05$).

En otro estudio realizado por Feifel y col.³², a doble ciego, controlado por placebo y con muestreo aleatorio. El cual duro tres semanas utilizando oxitocina intranasal, comenzando con 10UI, dos veces al día la primera semana de tratamiento y 20 UI B.I.D. la segunda y tercera semana. Se aplicaron los instrumentos PANSS y CGI – I (clinical global impression and improvement), obteniéndose los siguientes resultados: disminución del puntaje de la PANSS total (8 puntos, $p < 0.05$), positivo (2 puntos, $p < 0.05$), negativo (2 puntos, $p < 0.01$) y general (4 puntos, no significativo) y una disminución de 1.5 puntos en la escala CGI – I.

Souza y col.³³, realizaron un análisis genético de 6 variantes en el cromosoma 20 (SNP1-6) asociados a la oxitocina y posteriormente se agregaron 14 variantes más (SNP7-20). Previo período de lavado de 2 a 4 semanas se prosiguió a la aplicación de clozapina durante 6 meses. Se aplicaron los siguientes instrumentos: “Brief Psychotic Rating Scale” (BPRS), BPOS (positive) y BNEG (negative). Se realizó un análisis genético para las múltiples variantes de oxitocina y siendo los resultados más importantes: Que existe una asociación entre la oxitocina y los receptores de oxitocina con la severidad de los síntomas y el resultado del tratamiento en sujetos con esquizofrenia. Las variantes de los receptores de oxitocina se asociaron significativamente con la severidad de los síntomas y el mejoramiento de los síntomas positivos. Las variantes de la oxitocina mostraron una asociación significativa con la respuesta de la clozapina. El alelo SNP9 fue el más asociado y el menos asociado fue el SNP6.

Actualmente está en marcha un proceso de evaluar si la oxitocina intranasal revierte los déficit que afectan en la discriminación facial que se identificaron en el estudio inicial resumido anteriormente.¹⁹

Los resultados preliminares son consistentes con esta visión. Las pruebas han comenzado recientemente para los agonistas de los receptores de oxitocina que cruzan la barrera hematoencefálica.³⁴

La intención actual es el desarrollo de estos agentes para el tratamiento de la ansiedad y la depresión. En caso de que los resultados de la oxitocina intranasal se mantenga, los agonistas de la oxitocina podrían proporcionar una nueva terapia para una característica central de la esquizofrenia.¹⁹

EN RESUMEN...

La disfunción cognitiva social en personas con esquizofrenia se reconoce cada vez más como un ámbito significativo de daño. Lo que se sabe acerca de la amígdala y de las alteraciones dopaminérgicas en la esquizofrenia combinados con los datos sobre el papel de la oxitocina en la conducta prosocial parece sugerir un circuito neural que pueden contribuir a la transformación aberrante de relevancia emocional.²⁷

A pesar de los déficits sociales en la esquizofrenia es improbable que sean manifestaciones de un desequilibrio oxitocina simple. La administración dirigida de oxitocina puede resultar útil como una sonda para circuitos fisiopatológico.

Además, dada la falta de eficacia terapéutica de los medicamentos antipsicóticos para los déficit cognitivos sociales, la revisión actual proporciona una base racional para comprender mejor el potencial terapéutico de la oxitocina en la esquizofrenia, tal vez en combinación con el desarrollo de enfoques psicosociales de tratamiento.²⁷

Referencias Bibliográficas:

1. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, et al. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435:673-676.
2. Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi A. Oxytocin increases generosity in humans. *Plos ONE* 2007;2(11):e1128.
3. DSM – IV, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 3a ed. Barcelona: Masson;1997.
4. Tomado de la página web: http://www.conexionismo.com/ver_de_finicion.php?ref=psiconeuroendocrino_logia-b1717jx9, último acceso febrero del 2013.
5. Takayanagi Y, Yoshida M, Bielsky IF, et al. Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:16096-101.
6. Carmichael MS, Warburton VL, Dixon J, et al. "Relationship among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity," *Archives of Sexual Behavior* 1994;23:59–79.

7. Walenty H. Practical Endocrinology. 1983;407-460.
8. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological Reviews* 2001;81
9. Vacek M. High on Fidelity. What can voles teach us about monogamy? *American Scientist* (2009).
10. Modahl C, Green L, Fein D et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998;43(4):270-7.
11. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(1):193-8.
12. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 2007;61(4):498-503.
13. Kendrick KM, The Neurobiology of Social Bonds. *Neuroendocrinology* 2010;34(11).
14. Keverne EB, Kendrick KM. Maternal-behavior in sheep and its neuroendocrine regulation, *Acta Paediatrica*, 1994;83,Suppl397:47-56.
15. Seltzer LJ, Ziegler TE, Pollak SD. Social vocalizations can release oxytocin in humans; *Biological Research Journal of the Royal Society*. 2010;277:2661-2666.
16. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 2005;25:11489-93.
17. Kovacs GL, Sarnyai Z, Szabo G. Oxytocin and addiction: a review. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:945-62
18. Tyzio R, Cossart R, Khalilov I, et al. Maternal Oxytocin Triggers a Transient Inhibitory Switch in GABA Signaling in the Fetal Brain During Delivery. *Science* 2006;314:1788-1792.
19. Goldman MB, The Mechanism of Life Threatening Water Imbalance in Schizophrenia and its Relationship to the Underlying Psychiatric Illness. *Brain Res Rev* 2009;61(2):210-220.
20. Caldwell HK, Stephens SL, Young WS. Oxytocin as a natural antipsychotic: a study using oxytocin knockout mice. *Mol. Psychiatry*. 2008;14(2):190-196.
21. Lee PR, Brady DL, Shapiro RA, et al. Prenatal stress generates deficits in rat social behavior: Reversal by oxytocin. *Brain Res*. 2007;1156:152-67.
22. Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front. Neuroendocrinol.* (En prensa).
23. Goetz RR, Corcoran C, Yale S, et al. Validity of a 'proxy' for the deficit syndrome derived from the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) *Schizophr. Res.* 2007;93:169-177.
24. Keri S, Kiss I, Keleman O. Sharing secrets: Oxytocin and trust in schizophrenia. *Soc. Neurosci.* 2008;1:1-7.
25. Baumgartner T, Heinrichs M, Fischbacher U, et al. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron*. 2008;58:639-650.

26. Guastella AJ, Howard AL, Dadds MR, et al. A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:917–923.
27. Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, et al. Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(3):368-374.
28. Heinrichs M, Dawans BV, Domes G. Oxytocin, Vasopressin, and Human Social Behavior. *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(4):548.
29. Feifel D, MacDonald K, Patrice C, et al. Adjunctive intranasal oxytocin improves verbal memory in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2012;139:207 – 210.
30. Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, et al. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2011;132:50 – 53.
31. Goldman MB, Gomes AM, Carter CS, et al. Divergent effects of two different doses of intranasal oxytocin on facial affect discrimination in schizophrenic patients with and without polydipsia. *Psychopharmacology*. 2011;216:101–110.
32. Feifel D, MacDonald K, Nguyen A, et al. A. Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biology Psychiatry*. 2010;68:678–680.
33. Souza RP, De Luca V, Meltzer HY, et al. Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(6):793–798.
34. Gomes A, Lee R, Carter CS, et al. Effect of intranasal oxytocin on facial affect recognition in schizophrenia. Abstract SFN; Washington, DC: 2008.