

## **Oxitocina y Autismo; Breve Reseña Bibliográfica**

Cecilia Berro

Av. Columbus 465. Nueva York, EEUU

Medica, Psiquiatra

Hospital de Clínicas

### **Abstract**

**La etiología de Autismo es compleja y en la mayoría de los casos los mecanismos patológicos son desconocidos. El autismo es un cuadro caracterizado por la alteración de la interacción social como falta de contacto ocular, alteración en expresión facial, alteraciones en las relaciones personales, falta de reciprocidad social. Alteración en la comunicación, patrones de comportamiento e intereses restringidos. La Oxitocina es un neuropeptido relacionado en los últimos años con habilidades sociales, capacidades cognitivas, vínculo madre-hijo, formación de pareja. Estudios de los últimos años han relacionado el sistema oxitocina con la etiología del autismo. En este breve resumen repasaremos los distintos avances en la comprensión de la relación entre el Autismo y el sistema Oxitocina.**

**Oxitócina, Autismo, Apego, Etiología, Neuroendocrinología.**

**The etiology of Autism is complex and in most cases the pathologic mechanisms are unknown. The Autism is a disorder characterized by social impairments such as eyes to eye gaze, facial expression, failure in personal relationships, lack of social reciprocity, qualitative impairment in communication, restrictive patterns of behaviour and interests. The Oxytocin is a nonapeptide linked in the last years with social abilities, cognitive capabilities, mother-child bond, pair bonding. Studies in the past years have been linking the Oxytocin system with the etiology of Autism. In this brief review we summarised the different approaches in the comprehension of the relationship between Autism and Oxytocin.**

**Oxytocin, Autism, Attachment, Etiology, Neuroendocrine.**

### **Introducción**

La oxitocina (OT) es un neuropeptido sintetizado en el hipotálamo, conocido inicialmente por su función en el trabajo de parto y la lactancia. En los últimos años los investigadores han hipotetizado su influencia en habilidades sociales y capacidades cognitivas como el vínculo madre-hijo, la formación de pareja, stress social.

EL autismo (ASD) es de etiología compleja y en la mayoría de los casos los mecanismos patológicos son desconocidos. Se caracterizan por una severa distorsión social e interpersonal por la dificultad de las habilidades sociales, mostrando poco contacto ocular, alteración en expresión facial, alteraciones en las relaciones personales, falta de reciprocidad social. Alteración en la comunicación, patrones de comportamiento e intereses restringidos.

Juntando toda la evidencia se ha hipotetizado una posible relación entre la función de OT y del Receptor de Oxitocina (OTR) y la etiopatogenia del ASD. En este reporte bibliográfico se han revisado datos recientes en la comprensión de esta hipótesis. Inicialmente presentaremos un breve resumen de la metodología utilizada tanto en modelos animales como en estudios de sujetos sanos para el conocimiento del rol de la OT en el comportamiento social. Luego veremos la implicancia clínica de la OT en ASD y finalmente que avances genéticos que se han realizado hasta el momento.

## **Modelos Biológicos**

### Oxitocina y modelo animales

A lo largo de los años investigadores han utilizado los roedores para el estudio de distintos tipos de comportamiento social. Insel define el apego como un proceso social que no puede ser definido por una sola vía neuroquímica o representado por un solo núcleo anatómico. El apego involucra diferentes procesos según el contexto social como: materno-infantil; filial y formación de pareja. Asegura que ninguno de estos es exclusivo del ser humano, y que se podría utilizar modelo en animales para el estudio de dichos procesos. (1)

Los roedores son excelentes fuentes de estudio para la investigación de modelos neurobiológicos de afiliación y reconocimiento social. Young describe dos variedades de Ratones Salvajes, los Praire Voles que presentan alta sociabilidad y forman largas y duraderas parejas; y los Montane Voles que son poco sociales, y no forman parejas. Describe como la infusión de OT en el núcleo acumbens impide la formación de una preferencia en la elección de pareja en hembras Praire Voles. Los modelos sugieren que diferencias en la expresión de receptores neurohumorales podrían explicar la diferencias en el comportamiento social. De esta forma comenzaron a utilizar ratones con anulación de OT (oxitocina knockout: OTKO) para investigar el rol de dicho neuropéptido en el comportamiento social. (2)

Distintos investigadores han estudiado en ratones OTKO diferentes aspectos del comportamiento social, tales como el comportamiento maternal, vocalizaciones ultrasónicas infantiles, estrés y reconocimiento social.

Comportamiento maternal: Winslow e Insel afirman que la OT es necesaria para la transición al apego materno.(3) La oxitocina es sintetizada en los núcleos Supraventricular (PVN) y Supraoptico (SO) del hipotálamo. Una lesión en el PVN genera una pérdida casi total de la OT cerebral y el retraso en el surgimiento del comportamiento social en ratas. (4)

Vocalizaciones ultrasónicas infantiles: Los roedores presentan comunicación audio-vocal, especialmente en el rango ultrasónico, las crías de ratones emiten llamados en respuesta a la separación social, muchos estudios han sugerido que estos llamados son similares a llamados por angustia en otros mamíferos. Ratones OTKO presentan una disminución en la emisión de llamados en comparación con ratones salvajes. (3)(16) Existen varios estudios para la comprensión de los mecanismos de búsqueda de la madre por parte del infante. Un estudio preliminar de vocalizaciones ultrasónicas en ratones OTKO reveló un aumento de la latencia de la cría en gatear hacia la madre, al separarlo de ella, y una disminución de la angustia frente a dicha separación. (4)

Reconocimiento y acercamiento social: Fersuson et al demostraron que las alteraciones sociales del déficit de OT en ratones OTKO podía ser revertida temporalmente con la administración de una simple inyección de OT en los ventrículos laterales antes del inicio del contacto social pero no una vez ya iniciado.(4) Winslow e Insel en estudios similares demostraron que pequeñas inyecciones intracerebroventriculares de OT pueden revertir completamente el déficit social.(5) La administración central de OT en altas dosis pareciera alterar el reconocimiento social en ratas (no OTKO), mientras que en dosis bajas la administración central o periférica, parece que facilitar dicho reconocimiento. OT actúa en la amígdala medial durante el encuentro social para el procesamiento de la información social y posterior reconocimiento. En ausencia de la OT este procesamiento es realizado por vías alternativas como las regiones del hipocampo y corteza. (3) Witt et al, afirman que la infusión continua de OT a nivel central aumenta el tiempo de contacto social en ratas adultas. (4)

Crawley et al. evaluaron la tendencia de pasar el tiempo con ratones desconocidos en contraposición de un objeto noble inanimado en ratones OTKO. Avala la interpretación de que la oxitocina juega un importante papel en memoria social, pero no esencial para generar acercamiento espontaneo. (6)

Formación de Vínculo: Se ha demostrado que la OT es crucial en la formación de vínculo materno-infante en ovejas. La infusión central intravenosa (i.c.v.) de OT a una Oveja no premiada estimula la formación de vínculo con un cordero no familiar a los 30 segundos de la infusión. (3)

En ratones OTKO y con bloqueo del receptor de OT se evidencian déficit similares al cuadro clínico de ASD en relación al comportamiento social, el aumento de la agresión y la disminución de vocalizaciones ultrasónicas. Mostraron como estos síntomas similares ASD eran rescatados luego de la administración de OT. (7)

Liu et al bajo el conocimiento de que OT y reelina (glicoproteína secretada en por neuronas GABAérgicas en el espacio extracelular de la neocorteza, hipocampo, bulbo olfatorio y otras áreas en roedores y otros mamíferos) son moléculas significativas para el neurodesarrollo y que su ausencia puede interferir en el desarrollo normal de SCN. Y que la reelina es importante para el desarrollo del sistema GABA y el hecho de que GABA modula la liberación de OT. Realizaron un estudio en ratones con haploinsuficiencia de reelina (HRM) y encontraron que niveles de OTR es significativamente mas bajo en ratones con insuficiencia de reelina. (8)

## Humanos

Mucho de lo que se conoce hasta ahora de la neurobiología de la OT proviene de investigación de modelos de animales, sin embargo se han realizado estudios en humanos que avalan los hallazgos.

Es sabido ya que la amígdala está relacionada a una amplia variedad de funciones neuroendocrinas donde el comportamiento es función primordial. La OT a nivel amígdalino fue relacionada con reconocimiento social. Y niveles de oxitocina fueron relacionados con la confianza. (9)

En un estudio doble ciego, realizado por Kirsch et al. se administraron OT o placebo intranasalmente. Se utilizó Resonancia Magnética Funcional (RMF) para evaluar la

activación de la Amígdala ante el miedo utilizando imágenes faciales temerosas y de escenas amenazantes. Comparado con el placebo la OT disminuyó significativamente la activación de la amígdala, este efecto se evidenció en visualización de las imágenes faciales y no es la visualización de las escenas. Dicha disminución de la actividad de la amígdala se correlaciona con el aumento de la sociabilización y disminución del miedo social. (10)

Meyer-Lindenberg realizó un estudio similar hipotetizando que la OT reduciría el miedo para aumentar la confianza. Se aplicó OT o placebo intranasal. Se evaluaron con pruebas visuales con caras o escenas amenazantes. En el RMF se evidenció gran activación de la amígdala derecha para ambos estímulos cuando se aplicó el placebo. Comparado con placebo la OT mostró gran disminución de la activación. Este resultado fue más marcado para la prueba de las caras que para las escenas. (11)

En otro estudio doble ciego realizado por Domes et al. se estudió la habilidad de 30 sujetos sanos de inferir el estado mental de otros sujetos utilizando la prueba de RMET (leer la mente a través de los ojos) luego de la administración intranasal de OT. Comparado con placebo la OT mejoró el resultado de la prueba en 20 de los 30 pacientes evaluados. Sugiriendo que la OT podría mejorar sutilmente la interpretación social de indicadores oculares en otros individuos. (12)

### **Implicancias Clínicas**

Modhal et al. hipotetizó que en sujetos autistas podrían hallarse anomalías en el sistema OT y sugieren que el defecto podría estar localizado al nivel del receptor, en tejido límbico. Realizó un estudio que mide los niveles de OT en plasma y el comportamiento social en un grupo de 30 niños con diagnóstico de ASD y 30 casos controles. Encontraron niveles significativamente inferiores de OT plasmática en los niños con diagnóstico de ASD. (13)

Green explica que estos cambios pueden ser reflejo de una alteración a nivel del eje cerebral de OT, alteración del receptor; o síntesis y procesamiento del péptido. Realizan un estudio donde analizan posible alteración en la forma del péptido. Estudiaron la relación entre los niveles del péptido, y el comportamiento, variables cognitivas y psicológicas de 28 niños con diagnóstico de ASD y 30 sujetos sanos. Se encontraron niveles de OT en plasma menores en los niños con ASD y un aumento del precursor de OT (OT con extensión en extremo C de tres aminoácidos el cual por clivaje enzimático da origen al péptido OT). Refiere que estos resultados podrían sugerir que la molécula inmadura circularía en ausencia de, o posiblemente en compensación de, OT. (14)

Hollander et al. frente a la hipótesis de que la infusión de oxitocina sintética podría modular la severidad de los comportamientos repetitivos de los pacientes con ASD, estudio en 15 adultos con ASD o Asperger la infusión de OT o placebo. Se evidenció marcada disminución del comportamiento repetitivo seguido de la infusión de OT comparado con el placebo. No hubo diferencia entre individuos con ASD y Asperger. (15)

Un estudio investigó el efecto causal de ASD del uso de Pitocina durante el trabajo de parto. Este estudio no encontró causa efecto. Concluyendo un fallo en encontrar

evidencia que apoye la asociación entre exposición a OT exógena y el desarrollo de alteraciones del neurodesarrollo. (16)

En otro estudio se compraron 10 adultos con diagnóstico de ASD con 14 casos controles en su respuesta a un estresor social. Los sujetos con ASD mostraron menor aumento de la frecuencia cardíaca con respuesta de cortisol normal. Este mismo estudio había sido realizado por mismo grupo en niños con mismos resultados. No encontraron diferencias hormonales en la respuesta al estrés incluyendo la OT. El principal hallazgo de este estudio fue que adultos con ASD presentaron menor respuesta de aumento de frecuencia cardíaca frente a estrés psicológico, mientras que los niveles neuroendocrinos no presentaron diferencias con grupo control. El segundo hallazgo importante fue el aumento global del nivel plasmático de OT que se detectó en adultos con ASD a diferencia de lo encontrado por Green y Modhal en niños. El autor explica que una razón de esa diferencia puede ser que este estudio fue realizado en pacientes adultos de alto funcionamiento. (17)

Hollander et al administró OT y placebo a 15 adultos con diagnóstico de ASD o Asperger. Y se testeó comprensión de discurso afectivo. A los sujetos que se le administró OT mostraron mejoría en la comprensión comparado con pacientes que recibieron primero placebo. Este estudio muestra que la OT facilita el procesamiento y la retención de información de adultos con ATASD y Asperger. (18)

Se investigó el efecto de la administración de OT en el “reconocimiento emocional” de jóvenes con ASD. Hipotetizaron que el spray nasal de OT generaba una breve, segura y efectiva intervención para remediar los defectos del reconocimiento emocional. En un estudio doble ciego, randomizado y cruzado se administró OT y placebo separado por una semana. En la primera sesión 8 sujetos recibieron OT y 8 placebo. Comparando con la administración de placebo la OT mejoró la performance de la prueba en un 60% de los participantes. Esta mejoría fue más marcada para las pruebas sencillas. Sus hallazgos sostienen que el spray nasal de oxitocina mejora el reconocimiento emocional para jóvenes con ASD. (19)

Investigaron los efectos de la OT intranasal en comportamiento social en sujetos con ASD alto funcionamiento y se comparó el resultado con placebo y con el comportamiento de sujetos sanos. También midieron niveles de OT plasmática en los pacientes antes y después de la administración de OT. Se evidenció una diferencia entre la performance del juego con placebo y OT. Y una diferencia entre sujetos sanos y pacientes, en este caso la diferencia se achicaba cuando al paciente se le administraba OT. Pacientes reportaron mayor confianza por el jugador bueno bajo el efecto de la OT cuando con placebo no reportaron diferencias entre jugador malo y bueno. Bajo el efecto de la OT pacientes permanecieron más tiempo mirando las fotos de caras y especialmente a la región ocular. Sugieren que la OT disminuiría el miedo o la ansiedad inducida por un estímulo facial (la cara de una persona) sobre estos pacientes. El nivel basal de OT en pacientes fue significativamente menor en paciente que en sujetos sanos una segunda medida tomada luego de la administración de OT nasal mostró un aumento de la concentración plasmática de OT evidenciando una adecuada asimilación de la misma. (20)

En una investigación de las diferencias de la sustancia gris en pacientes con ASD y sujetos normales. Observaron disminución de la sustancia gris en la región del hipotálamo, donde se sintetiza la OT. (21)

## Genética

Basado en estudios de gemelos, el autismo es uno de los desordenes neuropsiquiatrico mas hereditable. (22)

Estudios epidemiológicos han determinado que el riesgo de autismo en niños con un hermano autista es de aproximadamente 3%, 50 veces más que la prevaecía en la población general. Existe una mayor concordancia en gemelos dicha concordancia aumenta a 80% en gemelos homocigotos y un 10% en dicigotos. (23)

Con el objetivo de buscar locis potencialmente relacionados con ASD realizaron un análisis combinado de datos previamente escaneados de dos muestras independientes (Autism Genetic Resours Exchange (AGRE) y Finnish Autis Samples (FAS)). El análisis combinado mostró en 3p24-26 el locus compartido mas prometedor. (24)

En un estudio realizado en una población de China de descendencia Han Wu et al realizaron genotipo de cuatro polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) localizados dentro del gen de OT en 195 tríos (pacientes con diagnostico de ASD y sus padres) de origen Chino Han. Revelaron significada relación con dos de los SNPs (rs2254298 A; rs53576 A) y ASD. (25)

Con el objetivo de replicar los hallazgos de Wu et al. En población caucásica, realizaron genotipo mismos SPNs en una muestra de 57 tríos caucásicos. Encontraron significado transmisión de desequilibrio para rs 2254298, uno de los dos hallados por Wu et al, pero en este caso para el alelo G, y no el A como en el estudio previo. (26)

Yang Xu et al realizaron un estudio con el objetivo de determinar un patrón de variación normal alrededor del gen de OT y de obtener la secuencia y las regiones laterales en 91 individuos y un chimpancé. Hallaron 14 variables de posición en humanos de los cuales todos eran sustitución de bases en los laterales y regiones intron. Ninguno fue encontrado en región de codificación. (27)

Realizan un estudio en población Japonesa para profundizar los hallazgos encontrados hasta el momento. Se realizo un estudio de familia y de población caso control. El estudio de familias no demostró asociación. Para el estudio poblacional se encontró significativa asociación para cuatro SPNs (rs233887, rs2268491, rs2254298 y rs2264495) el mas significativo fue el rs2254298 para el alelo A, replicando los hallazgos de la población China Han y no la caucásica que era G. (28)

En un estudio realizado para investigar potencial rol de variaciones genéticas del gen del OTR. Realizaron estudio base familiar en 100 familias con AT de alto funcionamiento, Asperger y AT atípico. Encontraron que rs2270465 mostró un significado exceso de heterocigotos en niños afectados pero no en los padres. Para todos los demás 21 SPNs no encontró asociación. (29)

Estudiaron 18 SNPs del gen de OTR en 152 sujetos diagnosticados con AT de 133 familias. 152 pacientes, sus padres y hermanos no afectados. 19 familias tenían dos niños afectados. Hallaron 5 SNPs relacionados con AT (rs237897, rs13316193, rs237889, rs2254298, rs2268494). (30)

Realizaron un estudio para investigar los principales genes relacionados con el comportamiento maternal y de afiliación en sujetos con ASD. Se evaluaron 151 familias. Se obtuvo mayor asociación alelica para los genes de PRL, PRLR, OTR. Encontraron que rs2268490 que se encuentra en el mismo haploblock que 2254298, tenía asociación con ASD. (31)

Basándose en estudios anteriores, exploraron la posible asociación entre los SPNs rs53576, rs2254298, rs2228485 y rasgos positivos o negativos de afecto, diferentes grados de soledad e inteligencia en sujetos normales adultos y jóvenes. Los resultados sugieren que diferentes haplotipos de polimorfismo genético de OTR tienen asociación con afecto positivo en la muestra de adultos y déficit de inteligencia en la muestra de adolescentes. (32)

En un estudio realizado por Gregory et al encontraron una deleción genómica conteniendo el gen que codifica el receptor de OT en una muestra de individuos con AT y sus madres quienes mostraron síntomas de desorden obsesivo compulsivo. El hermano igualmente afectado no presentó la misma deleción, pero si una hipermetilación en una específica isla CpG isla que pareciera generar una reducción la expresión del gen receptor OT. (33)

Gurrieri y Neri analizan estos resultados y sugieren que hay evidencia genética y epigenética de reducción de la función del receptor de OT en autismo. Se preguntan si podría ser el gen del receptor OT improntado. Aseguran que esto podría explicar porque investigadores han buscado durante décadas mutaciones genéticas en ASD y no han encontrado mucho hasta el momento. Un mecanismo epigenético explicaría la inusual no mendeliana agregación familiar del ASD. El mismo fenotipo es causado por alteraciones en el mismo gen pero a diferentes defectos moleculares. Deleción versus hipermetilación (34)

Examinaron 18 SPNs del gen de OTR en tres muestras de AT independientes, Irlanda, Portugal y UK. Los resultados no mostraron asociación entre las variaciones del gen de OTR y la etiología de AT en la población caucásica. Salvo por rs7632287 G. (35)

Realizaron un estudio de polimorfismo de los genes de OT, OTR, GABRG3, Neuroligina, y reelina (RELN). No encontraron diferencias significativas en los genotipos. Un significativo número de repeticiones GGC en el extremo 5'UTR del gen de RELN. (36)

Diseñaron un estudio para evaluar la influencia del polimorfismo del gen de OTR en el volumen de la amígdala desde muy temprana edad. Para dicho estudio reclutaron mujeres entre 10 y 15 años. Documentaron una reducción en el volumen total de la amígdala en mujeres sanas homocigotas de variante G en relación a heterocigotas G/A. (37)

Hipotetizaron que el análisis de una muestra grande podría aportar más evidencia entre marcadores de OTR y susceptibilidad al autismo. Dos marcadores fueron hallados, primero el rs1042778 G (consistente con los resultados de Lerer 2008 y Jacob 2007) y segundo rs7632287 G consistente con el reciente estudio de Tansey. Sugieren que la variante rs7632287 G contribuye a múltiples variantes de ASD. (38)

Un estudio reciente de Ji y colegas sugiere que el gen CD38 (es un receptor transmembrana) juega un rol muy importante en el comportamiento social regulando la secreción de OT. (39)

Hipotezando un rol de CD38 en la etiología del ASD, a través de la modulación de la disponibilidad central de OT. Evaluaron la expresión de CD38 en linfoblastos de pacientes con ASD y de sus padres. Y además se trató a todas las células con Acido retinoico all-trans (ATRA). Encontraron relación entre la expresión de CD38 y la población ASD y una mejoría frente al tto con ATRA. (40)

### **Futuras Direcciones**

Ya que la administración intranasal de OT reduce el comportamiento al estrés social en experimentos de interacción social, atenúa la activación de la amígdala frente a estímulo social, y mejora cognición, emoción, el apego seguro y la empatía; una intervención farmacológica de sistema OT podría ser un target terapéutico (41)

Ring et al realizaron un estudio donde reportan la farmacología y el comportamiento de una molécula agonista del receptor de OT: WAY-267464, clasificándola como de alta afinidad, potencia y selectividad para el receptor de OT. Demostraron que podría ser un target para el tratamiento de cuadros psiquiátricos como esquizofrenia, psicosis y ansiedad. (42)

Si bien la etiología del autismo sigue incierta, todos estos hallazgos son muy prometedores, es necesario continuar con esta línea de investigación para poder aproximarse más hacia una hipótesis más definida. Otro siguiente paso sería demostrar un eficaz y a largo plazo efecto de OT en el tratamiento del ASD y su tolerancia en niños.



## Bibliografia

1. Insel T.R.: A Neurobiological Basis of Social Attachment. *Am J Psychiatry* 154:6, June 1997
2. Young L et al. neuropeptides and social behavior: animal models relevant to autism. *Molecular Psychiatry* (2002) 7, S38-S39.
3. Lim M. et al.: Neuropeptides and the social brain: potential rodent models of autism. *International Journal of Developmental Neuroscience* 23 (2005) 235-243.
4. Miranda M. Lim, Larry J. Young: Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Hormones and Behavior* 50 (2006) 506–517
5. Winslow J.T and Insel T.R.: The social deficits of the oxytocin Knockout mouse. *Neuropeptides* (2002) 36 (2-3), 221-229.
6. Jacqueline N. Crawley, Thomas Chen, Amit Puri, Richard Washburn, Timothy L. Sullivan, Joanna M. Hill, Nancy B. Young, Jessica J. Nadler, Sheryl S. Moy, Larry J. Young, Heather K. Caldwell, W. Scott Young: Social approach behaviors in oxytocin knockout mice: Comparison of two independent lines tested in different laboratory environments. *Neuropeptides* 41 (2007) 145–163
7. Mariaelvina Sala, Daniela Braidà, Daniela Lentini, Marta Busnelli, Elisabetta Bulgheroni, Valeria Capurro, Annamaria Finardi, Andrea Donzelli, Linda Pattini, Tiziana Rubino, Daniela Parolaro, Katsuhiko Nishimori, Marco Parenti, and Bice Chini: Pharmacologic Rescue of Impaired Cognitive Flexibility, Social Deficits, Increased Aggression, and Seizure Susceptibility in Oxytocin Receptor Null Mice: A Neurobehavioral Model of Autism. *BIOL PSYCHIATRY* 2011;69:875–882
8. Wensheng Liu, George D. Pappas, and C. Sue Carter: Oxytocin receptors in brain cortical regions are reduced in haploinsufficient (*z/-*) reeler mice. *Neurological Research*, 2005, Volume 27, June
9. Jay Schulkin: Autism and the amygdala: An endocrine hypothesis. *Brain and Cognition* 65 (2007) 87–9910. Peter Kirsch, Christine Esslinger, Qiang Chen, Daniela Mier, Stefanie Lis, Sarina Siddhanti, Harald Gruppe, Venkata S. Mattay, Bernd Gallhofer, and Andreas Meyer-Lindenberg: Oxytocin Modulates Neural Circuitry for Social Cognition and Fear in Humans. *The Journal of Neuroscience*, December 7, 2005 - 25(49):11489 –11493
10. Peter Kirsch, Christine Esslinger, Qiang Chen, Daniela Mier, Stefanie Lis, Sarina Siddhanti, Harald Gruppe, Venkata S. Mattay, Bernd Gallhofer, and Andreas Meyer-Lindenberg: Oxytocin Modulates Neural Circuitry for Social Cognition and Fear in Humans. *The Journal of Neuroscience*, December 7, 2005 - 25(49):11489 –11493
11. Andreas Meyer-Lindenberg: Impact of prosocial neuropeptides on human brain function. I.D. Neumann and R. Landgraf (Eds.), 2008, *Progress in Brain Research*, Vol. 170, CHAPTER 36

12. Gregor Domes, Markus Heinrichs, Andre Michel, Christoph Berger, and Sabine C. Herpertz: Oxytocin Improves “Mind-Reading” in Humans. *BIOL PSYCHIATRY* 2007;61:731–733
13. Modal C et al: Plasma Oxytocin Levels in Autistic Children. *Society of Biological Psychiatry* 1998, 43:270-277
14. Green L et al.: Oxytocin and Autistic Disorder: Alterations in Peptide Forms. *Society of Biological Psychiatry* 2001, 50:609-613.
15. Hollander E. et al.: Oxytocin Infusion Reduces Repetitive Behaviors in Adults with Autistic and Asperger’s Disorders. *Neuropsychopharmacology* (2002) 28, 193-198.
16. Gale S., Ozonoff S., Lainhart J.: Brief Report: Pitocin Induction in Autistic and Nonautistic Individuals. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Vol 33. No. 2, April 2003.
17. Lucres M. C. Jansen, Christine C. Gispens-de Wied, Victor M. Wiegant, Herman G. M. Westenberg, Bertine E. Lahuis, Herman van Engeland: Autonomic and Neuroendocrine Responses to a Psychosocial Stressor in Adults with Autistic Spectrum Disorder. *Journal Autism Dev Disord* (2006) 36:891–899
18. Eric Hollander, Jennifer Bartz, William Chaplin, Ann Phillips, Jennifer Sumner, Latha Soorya, Evdokia Anagnostou, and Stacey Wasserman: Oxytocin Increases Retention of Social Cognition in Autism. *BIOL PSYCHIATRY* 2007;61:498–503
19. Adam J. Guastella, Stewart L. Einfeld, Kylie M. Gray, Nicole J. Rinehart, Bruce J. Tonge, Timothy J. Lambert, and Ian B. Hickie: Intranasal Oxytocin Improves Emotion Recognition for Youth with Autism Spectrum Disorders. *BIOL PSYCHIATRY* 2010;67:692–694
20. Elissar Andaria, Jean-René Duhamel, Tiziana Zalla, Evelyn Herbrecht, Marion Leboyer, and Angela Sirigu: Promoting social behavior with oxytocin in highfunctioning autism spectrum disorders. *PNAS*, March 2, 2010, vol. 107, no. 9, 4389–4394
21. Florian Kurth, Katherine L. Narr, Roger P. Woods, Joseph O’Neill, Jeffrey R. Alger, Rochelle Caplan, James T. McCracken, Arthur W. Toga, and Jennifer G. Levitt: Diminished Gray Matter Within the Hypothalamus in Autism Disorder: A Potential Link to Hormonal Effects? *BIOL PSYCHIATRY* 2011;70:278–282
22. Thomas R. Insel, MD: The Challenge of Translation in Social Neuroscience: A Review of Oxytocin, Vasopressin, and Affiliative Behavior. *Neuron*. 2010 March 25; 65(6): 768–779
23. Trottier, Srivastava, Walker: Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. Vol. 24, no 2, 1999.
24. Tero Ylisaukko-oja, MSc, Maricela Alarco’n, PhD, Rita M. Cantor, PhD, Mari Auranen, MD, PhD, Raija Vanhala, MD, PhD, Elli Kempas, MLT, Lennart von Wendt, MD, PhD, Irma Jārvelā, MD, PhD, Daniel H. Geschwind, MD, PhD, and Leena Peltonen, MD, PhD: Search for Autism Loci by Combined Analysis of Autism Genetic

Resource Exchange and Finnish Families. American Neurological Association, Annals of Neurology Vol 59 No 1 January 2006

25. Suping Wu, Meixiang Jia, Yan Ruan, Jing Liu, Yanqing Guo, Mei Shuang, Xiaohong Gong, Yanbo Zhang, Xiaoling Yang, and Dai Zhang: Positive Association of the Oxytocin Receptor Gene (OXTR) with Autism in the Chinese Han Population. *BIOL PSYCHIATRY* 2005;58:74–77 - 2005 Society of Biological Psychiatry

26. Suma Jacob, M.D., Ph.D., Camille W. Brune, Ph.D., C. S. Carter, Ph.D., Bennett L. Leventhal, M.D., Catherine Lord, Ph.D., and Edwin H. Cook Jr., M.D.: Association of the Oxytocin Receptor Gene (OXTR) in Caucasian Children and Adolescents with Autism. *Neurosci Lett.* 2007 April 24; 417(1): 6–9

27. Yang Xu, Yali Xue, Asan, Allan Daly, Lijie Wu, Chris Tyler-Smith: Variation of the Oxytocin/ Neurophysin I (OXT) gene in four human populations. *J Hum Genet.* 2008 ; 53(7): 637–643

28. Xiaoxi Liu, Yoshiya Kawamura, Takafumi Shimada, Takeshi Otowa, Shinko Koishi, Toshiro Sugiyama, Hisami Nishida, Ohiko Hashimoto, Ryoichi Nakagami, Mamoru Tochigi, Tadashi Umekage, Yukiko Kano, Taku Miyagawa, Nobumasa Kato, Katsushi Tokunaga and Tsukasa Sasaki: Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. *Journal of Human Genetics* (2010) 55, 137–141

29. Anne-Kathrin Wermter, Igne Kamp-becker, Philipp Hesse, Gerd Schulte-Korne, Konstantin Strauch and Helmut Remschmidt. 2010: Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level. *American Journal of Medical Genetics. Part B.* 153B:629-639

30. E Lerer, S Levi, S Salomon, A Darvasi, N Yirmiya and RP Ebstein: Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. *Molecular Psychiatry* (2008) 13, 980–988

31. Carolyn M. Yrigollen, Summer S. Han, Anna Kochetkova, Tammy Babitz, Joseph T. Chang, Fred R. Volkmar, James F. Leckman, and Elena L. Grigorenko: Genes Controlling Affiliative Behavior as Candidate Genes for Autism. *Biol Psychiatry.* 2008 May 15; 63(10): 911–916.

32. Michael J. Lucht, Sven Barnow, Christine Sonnenfeldt, Albert Rosenberger, Hans Joergen Grabe, Winnie Schroeder, Henry Völzke, Harald J. Freyberger, Falko H. Herrmann, Heyo Kroemer, Dieter Rosskopf: Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33 (2009) 860–866

33. Roy U. Rojas Wahl: G-protein coupled receptors & autism – Reflections on a double-edged sword at the example of the oxytocin receptor system. *Indian J Med Res* 126, July 2007, pp 13-21

34. Fiorella Gurrieri and Giovanni Neri: Defective oxytocin function: a clue to understanding the cause of autism? *BMC Medicine* 2009, 7:63

35. Katherine E. Tansey, Keeley J. Brookes, Matthew J. Hill, Lynne E. Cochrane, Michael Gill, David Skuse, Catarina Correia, Astrid Vicented, Lindsey Kent, Louise Gallagher, Richard J.L. Anney: Oxytocin receptor (OXTR) does not play a major role in the aetiology of autism: Genetic and molecular studies. *Neuroscience Letters* 474 (2010) 163–167
36. Silvia Kelemenova, Eva Schmidtova, Andrej Ficek, Peter Celec, Aneta Kubranska and Daniela Ostatnikova: Polymorphisms of candidate genes in Slovak autistic patients. *Psychiatric Genetics* 2010, Vol 20 No 4 137–139
37. Daniella J. Furman, Michael C. Chen, Ian H. Gotlib: Variant in oxytocin receptor gene is associated with amygdala volume. *Psychoneuroendocrinology* (2011) 36, 891—897
38. Daniel B. Campbell & Dibyadeep Datta & Shaine T. Jones & Evon Batey Lee & James S. Sutcliffe & Elizabeth A. D. Hammock & Pat Levitt: Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder. *J Neurodevelop Disord* (2011) 3:101–112
39. Jennifer A. Bartz and L. Alison McInnes: CD38 Regulates oxytocin secretion and complex social behavior. *BioEssays* 29:837–841, 2007
40. Mathias Riebold, David Mankuta, Elad Lerer, Salomon Israel, Songfa Zhong, Luba Nemanov, Mikhail V Monakhov, Shlomit Levi, Nurit Yirmiya, Maya Yaari, Fabio Malavasi, and Richard P Ebstein: All-trans Retinoic Acid Upregulates Reduced CD38 Transcription in Lymphoblastoid Cell Lines from Autism Spectrum Disorder. *MOL MED* 17 ( 7 - 8 ) 799 - 806, JULY- AUGUST 2011
41. Andreas Meyer-Lindenberg, Gregor Domes, Peter Kirsch and Markus Heinrichs: Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *NATURE REVIEWS, NEUROSCIENCE, VOLUME 12, 524-548, SEPTEMBER 2011*
42. Robert H. Ring, Lee E. Schechter, Sarah K. Leonard, Jason M. Dwyer, Brian J. Platt, Radka Graf, Steven Grauer, Claudine Pulicichio, Lynn Resnick, Zia Rahman, Stacey J. Sukoff Rizzo, Bin Luo, Chad E. Beyer, Sheree F. Logue, Karen L. Marquis, Zoe A. Hughes, Sharon Rosenzweig-Lipson. *Neuropharmacology* 58 (2010) 69–77