

## INTRANASAL OXYTOCIN TIL BEHANDLING AF THEORY OF MIND-VANSKELIGHEDER HOS PATIENTER MED SKIZOFRENI

Laura Emilie Schmidt<sup>1</sup>

**Baggrund:** Den psykiatriske lidelse skizofreni er forbundet med socialkognitive vanskeligheder, især inden for domænet Theory of Mind (ToM), der er af væsentlig betydning for den sociale og samfundsmæssige funktionsevne.

Neurohormonet oxytocin, OT, som bl.a. har betydning for tilknytningsadfærd, er blevet foreslået som en potentiel fremtidig behandling af de socialkognitive vanskeligheder, der ses ved skizofreni.

**Formål:** Dette review har til formål at undersøge effekten af intranasalt administreret OT på ToM hos patienter med skizofreni.

**Metode:** Der blev foretaget en fritekstsøgning i databaserne PubMed og Embase, og ud fra inklusions- og eksklusionskriterier blev seks RCT-studier, der sammenlignede OT med placebo, inkluderet. Den daglige OT-dosis var mellem 40 og 48 IU, og varigheden varierede fra en enkelt dosis til fire måneders behandling. ToM blev vurderet vha. tests ved undersøgelsesstart samt efter interventionen.

**Resultat og konklusion:** Der blev ikke fundet signifikant effekt af OT på ToM sammenlignet med placebo i de inkluderede studier.

Der er behov for yderligere belysning af OT's virkningsmekanisme mht. social kognition samt interaktioner med antipsykotika.

### 1. Indledning

Skizofreni er en alvorlig og kronisk psykisk sygdom kendetegnet ved en kombination af positive og negative symptomer foruden væsentlige kognitive vanskeligheder inden for både social og ikke-social kognition (Green, Horan, & Lee, 2015). Begrebet "social kognition" bruges som et udtryk for, hvordan mennesket forstår sig selv og andre i sociale sammenhænge (Green et al., 2015; Penn, Sanna, & Roberts, 2008).

I dette review fokuseres der på det socialkognitive domæne Theory of Mind (ToM), som dækker over evnen til at tilskrive mentale tilstande til sig

---

<sup>1</sup> Stud.med., Aarhus Universitet, Institut for Klinisk Medicin

selv og andre, og ToM beskriver således evnen til at forstå og sætte sig i eget og andres sted, med hensyn til bl.a. intentioner, tro og tænkning, og dette er selvsagt en enormt vigtig evne i sociale interaktioner (Brune, 2005).

ToM er blevet undersøgt i adskillige studier på patienter med skizofreni, og vanskeligheder inden for dette socialkognitive domæne er veldokumenteret (Bora, Yucel, & Pantelis, 2009; Sprong, Schothorst, Vos, Hox, & van Engeland, 2007). Social kognition og i særdeleshed ToM anses for at være en vigtig prædiktor for social- og samfundsmæssig funktionsevne hos patienter med skizofreni (Fett et al., 2011; Hajduk et al., 2018; Javed & Charles, 2018) og er således et relevant emne at undersøge nærmere.

På trods af den kliniske relevans af de socialkognitive vanskeligheder hos patienter med skizofreni er der aktuelt ingen effektiv farmakologisk behandling tilgængelig. De anvendte antipsykotiske medikamenter i skizofrenibehandling har deres primære effekt på de positive skizofreni-symptomer (Bürkner, Williams, Simmons, & Woolley, 2017; Rich & Caldwell, 2015).

Inden for det seneste årti har der været øget interesse og forskning omkring oxytocin (OT), et neuropeptid, der udskilles fra den posteriore del af hypofysen (Keech, Crowe, & Hocking, 2018).

OT's betydning for forældre-barn-tilknytning samt indflydelse på social tilknytning er velkendt, og der er desuden evidens, der indikerer, at OT har betydning for social kognition (Keech et al., 2018). Derfor er OT blevet foreslået som en mulig tillægsbehandling ved skizofreni med henblik på behandling af de kendte socialkognitive vanskeligheder (Mercedes Perez-Rodriguez, Mahon, Russo, Ungar, & Burdick, 2015). Dertil er der i nogle studier rapporteret om øgede OT-niveauer i cerebrospinalvæsken (CSF) hos patienter med skizofreni, mens der i andre studier er fundet nedsatte OT-niveauer (Rich & Caldwell, 2015).

Det er blevet foreslået, at amygdala muligvis kan spille en vigtig rolle i de socialkognitive vanskeligheder forbundet med skizofreni, og adskillige MR-studier har fundet tegn til nedsat volumen og aktivitet af amygdala hos patienter med skizofreni (Maat, van Haren, Bartholomeusz, Kahn, & Cahn, 2016; Nelson, Saykin, Flashman, & Riordan, 1998; Rosenfeld, Lieberman, & Jarskog, 2011).

Rosenfeld et al. (2011) har konstrueret en model, der beskriver amygdala som den centrale integrative enhed, der skaber forbindelse til forskellige områder i hjernen, alt efter hvilke emotionelle stimuli der modtages. Ved truende stimuli vil amygdala ifølge denne model aktivere forbindelser til det sympatiske nervesystem og dermed initiere en kæmp eller flygt-reaktion (fight-or-flight). Ved modtagelse af prosociale stimuli vil amygdala aktivere forbindelser til OT-systemet og herved forårsage en feedback-mekanisme, der dæmper aktiviteten i det sympatiske nervesystem via amygdala. Derudover vil OT indvirke på det dopaminerge system og herved medvirke til modulering af aktiviteten af den præfrontale cortex gennem amygdala (Rosenfeld et al., 2011).

Den klassiske dopaminhypotese ved skizofreni forbinder lidelsen med dopaminerg hyperaktivitet. Denne hypotese er indirekte blevet understøttet af den dokumenterede effekt af de aktuelt anvendte antipsykotika, der udøver en dopamin-antagonisme og således mindsker især de positive skizofreni-symptomer (Pogarell et al., 2012).

Især den mediale del af præfrontale kortex er sammen med andre cerebrale strukturer gentagne gange blevet foreslået som det cerebrale udgangspunkt for ToM (Kimoto, Makinodan, & Kishimoto, 2019). Man mener således at præfrontale kortex i et komplekst samspil med bl.a. amygdala er af væsentlig betydning for ToM (Rosenfeld et al., 2011).

Ifølge Rosenfeld et al.-modellen (2011) har patienter med skizofreni funktionelle forandringer i amygdala samt ubalancer i OT- og dopamin-systemerne, der muligvis kan forstyrre signaleringen mellem amygdala og den præfrontale kortex og dermed vanskeliggøre ToM (Rosenfeld et al., 2011).

Formålet med dette review er således at undersøge effekt og evidens for behandling med intranasal OT på ToM hos patienter med skizofreni.

## **2. Metoder og materialer**

### **2.1 Databasesøgning**

Dataanalysen er gennemført i henhold til PRISMA-retningslinjerne (Moher et al., 2015).

En systematisk frittekstsøgning for studier omhandlende behandling med intranasal oxytocin af socialkognitive vanskeligheder hos patienter med skizofreni blev foretaget i databaserne PubMed og Embase frem til den 29. september 2018. I begge databaser blev følgende søgestreng benyttet: (“Schizophrenia” OR “Schizophrenic”) AND (“Oxytocin”) AND (“Theory of mind” OR “ToM”). Denne frittekstsøgning resulterede i 16 publikationer i PubMed og 44 publikationer i Embase.

Inklusionskriterierne var: engelsksproget publikation, peer-reviewed, studiepopulation med en diagnose inden for skizofrenispektret baseret på ICD-10 eller DSM-IV samt en minimumsalder på 16 år.

Studiedesign, der vurderedes egnede, var case-kontrol-studier, randomiserede kontrollerede behandlingsforsøg (RCT-studier) og systematiske reviews/metaanalyser bestående af de fornævnte. Interventionen var behandling med intranasal oxytocin i forhold til ToM-vanskeligheder, og målestok for effekten af behandlingen var ToM-test.

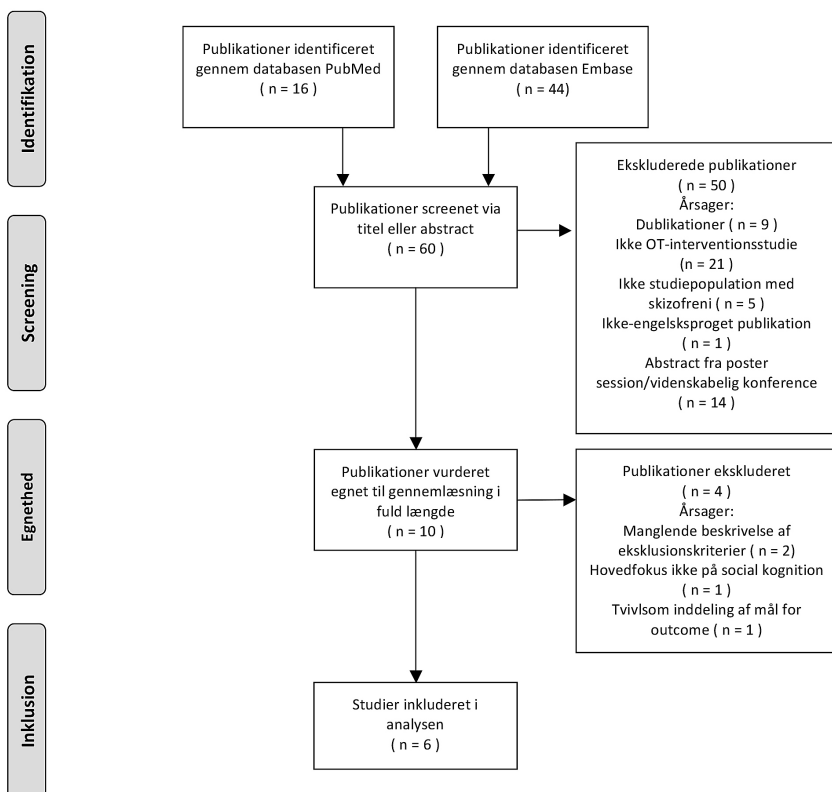
Eksklusionskriterierne var misbrug eller afhængighed af alkohol eller stoffer (baseret på ICD-10 eller DSM-IV) samt neurologisk sygdom. Derudover måtte der ikke være foretaget omfattende ændringer i deltagerens antipsykotiske medicin inden for en måned forud for deltagelse i de respektive studier.

## 2.2 Selektion og eksklusion

Sammenlagt blev der i Embase og PubMed identificeret 60 publikationer, og disse blev screenet for egnethed ud fra titel og abstract. 50 publikationer kunne ekskluderes ved denne screening. Årsager til eksklusion omfattede duplikationer, abstracts fra postersessions, manglende relevans for emnet samt publikationsprog. Se figur 1 for flowchart over selektion og eksklusion af artikler.

Ti publikationer blev således vurderet egnet til gennemlæsning. Af disse levede seks RCT-studier op til inklusions- og eksklusionskriterierne, og resultaterne fra disse behandles nedenfor (Brambilla et al., 2016; Cacciotti-Saija et al., 2015; Davis et al., 2013; Gibson et al., 2014; Jarskog et al., 2017; C. A. Pedersen et al., 2011). Der var et overlap på ti deltagere mellem to af de inkluderede RCT-studier, der vurderede effekten af OT/placebo efter hhv. to og seks ugers behandling (Gibson et al., 2014; C. A. Pedersen et al., 2011).

Fire publikationer (hhv. et review-studie og tre metaanalyser) blev ekskluderet efter gennemlæsning, fordi der manglede beskrivelser af inklusions- og



Figur 1: PRISMA-flowchart. Selektion og eksklusion af publikationer.

eksklusionskriterier samt placering af hovedfokus i publikationen. Blandt de ekskluderede publikationer var en relativt nylig metaanalyse (Bürkner et al., 2017). Årsager til eksklusion af denne omfatter en problematisk kategorisering af målestokke for behandlingseffekt samt et væsentligt overlap mellem metaanalysen og de inkluderede RCT-studier.

Dermed blev i alt seks publikationer således inkluderet.

### **3. Resultater**

Den nedenstående tabel (tabel 1) udgør en oversigt over de seks inkluderede studier mht. deltagere, OT-dosis og -administrationsform, sideløbende behandling med antipsykotisk medicin, samt hvilke tests der anvendes til bedømmelse af ToM i de inkluderede studier. Desuden præsenteres hovedfundene i de seks studier.

Alle de studier, som er inkluderet i dette review, undersøgte effekten af intranasal OT sammenlignet med placebo på ToM vurderet ud fra forskellige tests. Den daglige dosis af OT varierede fra 40 til 48 IU studierne imellem, og varigheden af interventionen varierede fra en enkelt dosis til fire måneders daglig behandling med OT eller placebo. Sidstnævnte var et overkrydsningsstudie, hvor deltagerne efter fire måneders behandling med enten OT eller placebo, fortsatte behandling med den modsatte intervention efter en uges udvaskning (Brambilla et al., 2016). I et andet studie blev OT- og placebo-interventionen kombineret med socialkognitiv træning, SCT (Cacciotti-Saija et al., 2015).

De seks inkluderede RCT-studier udgør sammenlagt en studiepopulation på 192 deltagere (oprindeligt 202, men ti deltagere indgår i to af de inkluderede studier (Gibson et al., 2014; C. A. Pedersen et al., 2011)). Af disse blev 89 deltagere randomiseret til at modtage OT, og 82 blev randomiseret til at modtage placebo (eller OT/placebo + SCT, som det var tilfældet i et af studierne (Cacciotti-Saija et al., 2015)). Derudover modtog 31 deltagere i overkrydsningsstudiet både OT og placebo (Brambilla et al., 2016).

Testene, der blev brugt til at bedømme ToM, varierede studierne imellem, og nogle studier brugte flere tests.

Generelt er der en stor grad af heterogenitet i de metoder, der anvendes til vurdering af ToM. The Social Cognition Psychometric Evaluation (SCOPE)-studie (Pinkham et al. 2014) har til formål at evaluere allerede eksisterende tests af social kognition og estimere disse tests egnethed til brug i kliniske studier (Pinkham et al., 2014). Testene blev i SCOPE-studiet nomineret af eksperter, og en andel blev udvalgt på baggrund af antallet af nomineringer og dokumentation for følsomhed for behandling osv. Disse blev bedømt af et RAND (Research and Development)-panel på en skala fra 1 til 9 (hvor 9 er bedst) ud fra flere kriterier (Pinkham et al., 2014).

Tabel 1: Resumé af de seks inkluderede RCT-studier

Studie	Deltagere (inkl. alder og køn)	Oxytocin-doser og administration	Antipsykotisk medicin	Bedømmelse af Theory of Mind	Hovedfund
Pedersen et al. (2011): "Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia."	21 deltagere med diagnosen paranoid skizofreni eller uddifferentieret skizofreni. Et frafald efter randomisering. Aldersinterval: 21-54 år.  11 modtog OT-interventionen: 9 mænd (82 %) 2 kvinder (18 %). Gennemsnitsalder 39 år.  9 modtog placebo: 8 mænd (89 %) 1 kvinde (11 %). Gennemsnitsalder 35,78 år.	Selvadministration af 24 IU OT eller placebo to gange dagligt i 14 dage.	OT-gruppen: Kun behandling med 2.-generations-antipsykotika: 10 deltagere. Behandling med 1.-generations-antipsykotika: 1 deltager. Behandling med > 1 antipsykotika: 2 deltagere.  Placebogruppen: Kun behandling med 2.-generations-antipsykotika: 6 deltagere. Behandling med 1.-generations-antipsykotika: 3 deltagere. Behandling med > 1 antipsykotika: 3 deltagere.	Brünes Billeddrøningstest (Brune, 2003).  Test ved undersøgelsesstart og på dag 14.	Signifikant bedring af identifikation af anden orders falske antagelser internt i OT-interventionsgruppen.  Ingen signifikant bedring af ToM i placebogruppen.
Davis et al. (2013): "Effects of a single dose intranasal oxytocin on social cognition in schizophrenia."	24 mandlige ambulante patienter med en skizofrenidiagnose, klinisk stabile. Et frafald efter randomisering. 11 modtog OT. 12 modtog placebo. Aldersinterval 18-56 år. Gennemsnitsalder 48,6 år i både OT- og placebogruppen.	Selvadministration af en enkelt dosis af OT 40 IU eller et ækvivalent volumen placebo-spray.	Kun chlorpromazine ækvivalente doser er oplyst i artiklen. OT-gruppen: 612,5 mg. Placebogruppen: 742,5 mg.	Part III of The Awareness of Social Inference Test (McDonald, Flanagan, Rollins, & Kinch, 2003).  Test ved undersøgelsesstart Randomisering og OT/ placebo-intervention efter en uge. Testning 30 minutter efter OT/placebo-administration.	OT medførte ikke bedring af ToM-domænet isoleret set sammenlignet med placebo. Ved inddeling af maleskikke for social kognition i high-level- og low-level-kategorier, førte OT-behandling til signifikant bedring sammenlignet med placebo.
Gibson et al. (2014): "A pilot six-week randomized controlled trial of oxytocin on social cognition and social skills in schizophrenia."	14 patienter med en skizofrenidiagnose gennemførte. Tre frafald efter randomisering.  8 modtog OT: 6 mænd (75%) 2 kvinder (25%). Gennemsnitsalder 38,88 år.  6 modtog placebo: 5 mænd (83 %) 1 kvinde (17 %). Gennemsnitsalder 35,67 år.	Selvadministration af 24 IU OT eller placebo to gange dagligt i seks uger.  Test af komplians ved vejning af sprayflasker i slutningen af uge 2, 4 og 6.	Oplyses ikke i artiklen.	Brünes Billeddrøningstest (Brune, 2003) og The Reading the Mind in the Eye Test (RMET) (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001).	Både OT og placebo viste signifikant bedring internt i interventionsgruppen af ToM målt vha. Brünes total score. Ingen af grupperne udviste signifikant bedring på RMET-testen.

<p>Caciotti-Sajja et al. (2015): "A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Oxytocin Nasal Spray and Social Cognition Training for Young People With Early Psychosis."</p>	<p>32 deltagere med tidlig psykose, skizofrenispektrumlidelse. 27 deltagere blev randomiseret til OT + SCT-gruppen: 18 mænd (67%) 9 kvinder (33%) Gennemsnitsalder 21,52 år. 25 deltagere blev randomiseret til placebo + SCT-gruppen: 18 mænd (72%) 7 kvinder (28%) Gennemsnitsalder 22,32 år.</p>	<p>Selvadministration af 24 IU OT eller placebo to gange dagligt i seks uger. Deltagerne undergik også et seks ugers gruppebaseret social kognitions-træningsprogram. Endvidere blev en enkelt dosis af OT (24 IU) eller placebo administreret 15 minutter forud for hver ugentlig session.</p>	<p>OT + SCT-gruppen: 21 af 27 deltagere modtog behandling med antipsykotika. Placebo + SCT-gruppen: 23 af 25 deltagere modtog behandling med antipsykotika.</p>	<p>RMET (Baron-Cohen et al., 2001), The False Belief Picture Sequencing Task (Langdon et al., 1997) and the Faux Pas Task. Testning blev udført før behandlingen, efter behandlingen og efter tre måneders opfølgning.</p>	<p>OT-behandling i kombination med SCT førte ikke til bedring i ToM i de anvendte tests sammenlignet med placebo i kombination med SCT efter seks ugers behandling eller efter tre måneders opfølgning. Ej heller førte OT + SCT-behandling til bedring af social kognition generelt.</p>
<p>Brambilla et al. (2016): "Oxytocin to modulate emotional processing in schizophrenia: A randomized, double-blind, cross-over clinical trial."</p>	<p>Overkrydsningsstudie. 32 deltagere diagnosticeret med skizofreni blev randomiseret: 16 deltagere blev allokeret til OT-placebo-behandling. 16 deltagere blev allokeret til placebo-OT-behandling. Et frafald inden overkrydsning. Gennemsnitsalder 30,4 år. 26 mænd (81%) 6 kvinder (19%).</p>	<p>Selvadministration. OT-placebogruppen: fire måneders behandling med 40 IU OT en gang dagligt, efterfulgt af fire måneders behandling med placebo. En uges udvaskning derimellem. Placebo-OT-gruppen: fire måneders behandling med placebo efterfulgt af fire måneder med 40 IU OT dagligt. En uges udvaskning derimellem.</p>	<p>Alle deltagere var i behandling med 2.-generations-antipsykotisk medicin i terapeutiske doser (maksimalt to 2.-generations-antipsykotika). Testning fandt sted forud for behandling, efter fire måneders behandling samt ved endt behandling.</p>	<p>Italian 36-item fuld version af RMET (Velante et al., 2013). Testning fandt sted forud for behandling, efter fire måneders behandling samt ved endt behandling.</p>	<p>Theory of Mind bedømt ved RMET ændredes ikke signifikant ved behandling med OT sammenlignet med placebo.</p>
<p>Jarstrog et al. (2016): "A 12-week randomized controlled trial of twice-daily intranasal oxytocin for social cognitive deficits in people with schizophrenia."</p>	<p>68 patienter med enten skizofreni eller skizofrenifremtid blev randomiseret til enten: OT-behandling: 35 deltagere (32 inkluderet i dette review) 24 mænd (75%) 8 kvinder (25%) Gennemsnitsalder 39,1 år. Placebo-behandling: 33 deltagere (30 inkluderet i dette review). 23 mænd (77%) 7 kvinder (23%). Gennemsnitsalder 36,1 år.</p>	<p>Selvadministration af 24 IU OT to gange dagligt eller placebo spray i 12 uger. Komplians blev vurderet ved en medicindagbog og vejning af brugte flasker.</p>	<p>OT-gruppen: 30 deltagere var i behandling med antipsykotisk medicin: 4 i behandling med 1.-generations-antipsykotika. 27 i behandling med 2.-generations-antipsykotika. Placebogruppen: 29 deltagere var i behandling med antipsykotisk medicin: 4 i behandling med 1.-generations-antipsykotika. 26 i behandling med 2.-generations-antipsykotika.</p>	<p>Brünes Billedeordningstest (Brüne, 2003) og RMET (Baron-Cohen et al., 2001). Vurdering af ToM fandt sted ved undersøgelsesstart efter seks uger og efter 12 ugers behandling med OT/placebo.</p>	<p>Ingen signifikant bedring af ToM ved behandling med OT sammenlignet med placebo blev fundet. Der blev ikke fundet signifikant bedring på RMET, hverken internt i grupperne eller mellem de forskellige grupper. Signifikant bedring på Brünes Billedeordningstest total score internt i både OT- og placebogruppen blev fundet, men ingen signifikant forskel i bedring mellem grupperne blev fundet ved sammenligning af OT- og placebogruppen.</p>

1. Enten 1.- eller 2. generations-antipsykotika. Doser er ikke oplyst.
2. Specifikke psykofarmaka og doser er ikke oplyst.

*Forklaring af begreber anvendt i tabel 1:*

*OT = oxytocin. IU (international unit) = internationalt standardiseret måleenhed. Effekt inden for hver enkelt gruppe = vurdering af behandlingseffekten inden for enten placebo- eller OT-gruppen.*

*Effekt mellem grupperne = sammenligning af OT-gruppen med placebo-gruppen mht. behandlingseffekt. Anden ordens falske antagelser = omhandler evnen til at sætte sig ind i, hvordan andre føler, handler og tænker, herunder at kunne skelne mellem ens egen viden og den anden persons viden (Brune, 2003).*

SCOPE-studiet benyttes her til vurdering af kvaliteten af de tests, som blev anvendt i de inkluderede studier.

Nedenfor ses en oversigt over SCOPE-studiets vurdering af de tests til bedømmelse af ToM, der anvendes i de inkluderede studier (tabel 2).

Tabel 2: Anvendte tests til bedømmelse af ToM samt SCOPE-studiets vurdering af disse.

<b>Test:</b>	<b>Anvendes i følgende af de inkluderede studier:</b>	<b>SCOPE-score:</b>	<b>Evt. bemærkninger til testen eller SCOPE-scoren:</b>
Brünes Billedordningstest (Brune, 2003)	Pedersen et al. (2011) Gibson et al. (2014) Jarskog et al. (2017)	4,31	Testen fik i SCOPE-studiet især en ringe vurdering af reliabiliteten af denne test til bedømmelse af ToM.
Reading the Mind in the Eyes (RMET) (Baron-Cohen et al., 2001)	Gibson et al. (2014) Cacciotti-Saija et al. (2015) Brambilla et al. (2016) Jarskog et al. (2017)	4,91	RMET-testen fik rimelige vurderinger inden for alle kriterier, der indgik i bedømmelsen, inkl. reliabilitet og praktisk anvendelighed.
Part III of The Awareness of Social Inference Test (TASIT Part III) (McDonald et al., 2003)	Davis et al. (2013)	4,63	Både detektion af løgn og sarkasme indgik i testen, bl.a. høj vurdering af reliabilitet i SCOPE-studiet.
The False Belief Picture Sequencing Task (TFBPST) (Langdon et al., 1997)	Cacciotti-Saija et al. (2015)		TFBPST blev ikke bedømt af RAND-panelet i SCOPE-studiet, hvilket kan tyde på, at testen ikke blev udvalgt som målestok for ToM baseret på antal af citationer og nomineringer osv. Man kan således få mistanke om, at dette ikke er en ideel metode til bestemmelse af ToM.
The Faux Pas Task (TFPT)	Cacciotti-Saija et al. (2015)	4,56	Høj vurdering af bl.a. reliabilitet i SCOPE-studiet, men lav vurdering som en gentaget metode (gennemsnit på 1,4).

*(Pinkham et al., 2014)*



Brünes Billedordningstest (Brune, 2003) blev brugt til at bedømme ToM i tre af de inkluderede RCT-studier (Gibson et al., 2014; Jarskog et al., 2017; C. A. Pedersen et al., 2011):

- Pedersen et al. (2011): OT-gruppen oplevede signifikant forbedring internt i gruppen med hensyn til korrekt identifikation af anden ordens falske antagelser på Brünes Billedordningstest – ( $p$ -værdi  $< 0,01$ ). Tilsvarende bedring kunne ikke identificeres i placebogruppen. Yderligere viste OT-gruppen også en tendens mod bedring på scoren for identificering af bedrag på Brünes Billedordningstest, men dette fund var ikke signifikant ( $0,05 \leq p$ -værdi  $\leq 0,08$ ) (C. A. Pedersen et al., 2011).
- Gibson et al. (2014): Både OT- og placebogruppen viste signifikant bedring af ToM målt på Brünes Billedordningstest total score internt i begge grupper ( $p$ -værdi 0,03 i både OT- og placebogruppen) (Gibson et al., 2014).
- Jarskog et al. (2017): Både OT- og placebogruppen viste signifikant bedring af ToM vurderet med Brünes Billedordningstest internt i grupperne efter seks og 12 uger. Den største forbedring forekom i placebogruppen. Der blev ikke fundet en effekt af OT sammenlignet med placebo ( $p$ -værdi 0,552 efter seks ugers behandling og  $p$ -værdi 0,469 efter 12 ugers behandling (Jarskog et al., 2017).

De tre ovenstående publikationer havde alle den samme intervention med 24 IU administreret to gange dagligt, men varigheden af interventionen var henholdsvis to uger (C. A. Pedersen et al., 2011), seks uger (Gibson et al., 2014) og 12 uger (Jarskog et al., 2017). Ingen af studierne viste signifikant bedring af ToM ved sammenligning af grupperne på Brünes Billedordningstest.

Reading the Mind in the Eyes (RMET) (Baron-Cohen et al., 2001) blev brugt til at vurdere ToM i fire af de seks inkluderede RCT-studier (Brambilla et al., 2016; Cacciotti-Saija et al., 2015; Gibson et al., 2014; Jarskog et al., 2017):

- Gibson et al. (2014): Efter seks ugers behandling med OT eller placebo fandt man ingen signifikant bedring af ToM vurderet vha. RMET internt i hverken OT- eller placebogruppen (Gibson et al., 2014).
- Cacciotti-Saija et al. (2015): Der blev ikke fundet nogen signifikant effekt af fire ugers intranasal behandling med OT i kombination med SCT sammenlignet med placebo og SCT hos unge mennesker med tidlig psykospektrumlidelse ( $p$ -værdi 0,53) (Cacciotti-Saija et al., 2015).
- Brambilla et al. (2016): I dette overkrydsningsstudie sammenlignedes data fra OT-gruppen med data fra placebogruppen, og ingen signifikante forskelle i ToM bedømt med RMET blev fundet (Brambilla et al., 2016).
- Jarskog et al. (2017): RMET-testen blev udført efter seks og 12 ugers behandling med OT eller placebo og viste ingen signifikant bedring af

ToM ved sammenligning af OT-gruppen med placebogruppen. Yderligere viste hverken OT-gruppen eller placebogruppen signifikant forbedring internt i grupperne fra undersøgelsesstart til testning efter henholdsvis seks og 12 ugers behandling (Jarskog et al., 2017).

Således fandt ingen af de fire RCT-studier, der benyttede RMET til bedømmelse af ToM, en signifikant effekt af OT sammenlignet med placebo. Tre af studierne testede RMET ved undersøgelsesstart og efter seks ugers behandling (Cacciotti-Saija et al., 2015; Gibson et al., 2014; Jarskog et al., 2017), og et enkelt af disse studier testede yderligere efter 12 ugers behandling (Jarskog et al., 2017). Et studie testede RMET ved undersøgelsesstart og efter fire måneders behandling med 40 IU OT dagligt eller placebo.

Part III of The Awareness of Social Inference Test (TASIT Part III) (McDonald et al., 2003) blev brugt til at vurdere ToM i et af de inkluderede RCT-studier (Davis et al., 2013):

- Davis et al. (2013): Behandling med OT førte ikke til signifikant bedring af total TASIT III sammenlignet med placebo ( $p$ -værdi 0,623), men hvis der udelukkende ses på TASIT III Sarkasme-scoren, viste OT-behandling tendens mod bedring sammenlignet med placebo ( $p$ -værdi 0,0882).

The False Belief Picture Sequencing Task (TFBPST) (Langdon et al., 1997) blev brugt til at bestemme ToM i et af de inkluderede RCT-studier (Cacciotti-Saija et al., 2015):

- Cacciotti-Saija et al. (2015): Dette studie viste ingen signifikant bedring af ToM bestemt ved TFBPST-testen ved sammenligning af OT + SCT med placebo + SCT ( $p$ -værdi 0,12) (Cacciotti-Saija et al., 2015).

The Faux Pas Task (TFPT) blev benyttet til at bestemme ToM i et af de inkluderede RCT-studier (Cacciotti-Saija et al., 2015):

- Cacciotti-Saija et al. (2015): Der blev ikke fundet en signifikant bedring af ToM bedømt med TFPT-testen ved sammenligning af OT + SCT med placebo + SCT ( $p$ -værdi Faux Pas Hit Rate 0,09 og  $p$ -værdi Faux Pas False Alarm 0,73) (Cacciotti-Saija et al., 2015).

### **3.1 Evaluering af studiernes kvalitet**

Samtlige af de inkluderede publikationer i dette review er RCT-studier, hvilket generelt vurderes at være et validt studiedesign, når man skal undersøge evidensen for en given behandling (Kirkwood & Sterne, 2003). På trods af den generelt høje vurdering af RCT-studier kan kvaliteten af de inkluderede studier diskuteres.

The Cochrane Collaborations værktøj til bedømmelse af risikoen for bias blev anvendt til at evaluere kvaliteten af de inkluderede studier, se nedenfor (Higgins & Green, 2011).

### 3.1.1 Intern validitet

Alle de inkluderede studier var dobbeltblindede, således at både studiets deltagere og det personale, der skulle bedømme ToM ud fra tests, var uvidende om, hvilke deltagere der indgik i den randomiserede interventionsgruppe. Dette reducerer risikoen for bias forårsaget af deltageres eller personales viden om, hvilken intervention deltagerne havde modtaget.

Studierne sammenlignede gruppen allokeret til OT-intervention med gruppen, som modtog placebo-intervention med hensyn til demografiske variable og variable omhandlende sygdomshistorik ved undersøgelsesstart, men der er kun sparsom opmærksomhed på den antipsykotiske medicin, som deltagerne hver især var i behandling med foruden intranasal OT/placebo. For eksempel ses det i Pedersen et al.-studiet, at tre ud af ni deltagere i placebogruppen modtog behandling med et 1.-generations-antipsykotikum, mens denne andel kun var 1 ud af 11 i OT-gruppen. Eftersom 1.- og 2.-generations-antipsykotika har forskellig effekt på neurale receptorer, kan man overveje, om dette kan have indflydelse på effekten af OT, ligesom det kan indikere, at der kan være ulighed i interventionsgrupperne med hensyn til behandlingsresistens, og det kan frygtes, at dette kan indvirke som forstyrrende faktorer (*confounding*). Det kan også antages at 1.- og 2.-generations-antipsykotika i sig selv kan påvirke den socialkognitive performance forskelligt. I størstedelen af de inkluderede studier er der ikke fremlagt en udførlig medicinliste for hver interventionsgruppe.

Som diskuteret tidligere med henvisning til SCOPE-studiet blev der i de pågældende studier benyttet adskillige tests til bedømmelse af ToM. Testene blev udført ved undersøgelsesstart og igen under eller efter interventionen. I et studie blev retestning udført bare én uge efter testning ved undersøgelsesstart (Davis et al., 2013), og i to studier blev deltagerne testet hele tre gange (Brambilla et al., 2016; Jarskog et al., 2017), hvilket medfører en væsentlig risiko for bedring af testresultatet grundet genkendelighed af instruktioner og indhold i testen, også kaldet test-retest-effekt (Gray et al., 2014).

### 3.1.2 Ekstern validitet

Grundet sammensætningen af studiepopulationen i de inkluderede studier (i særdeleshed mht. køn og alder) kan der med rette sættes spørgsmålstegn ved generaliserbarheden af resultaterne. I et af studierne blev kun mænd inkluderet (Davis et al., 2013), og sammenlagt var omkring 80 % af deltagerne mænd i de inkluderede studier, hvilket ikke afspejler den generelle kønsfordeling ved skizofreni (mand-kvinde-ratio på 1.4:1) (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008). Således modtog kun 30 kvindelige deltagere OT-interventionen, og det ville dermed være uhensigtsmæssigt at generalisere resultaterne til en population med skizofreni, der inkluderer kvinder. Derudover var der kun et enkelt studie, der undersøgte effekten af OT på en population udelukkende bestående af unge mennesker (Cacciotti-Saija et al., 2015), mens gennemsnitsalderen i de resterende studier var over 30 år. I et af de

inkluderede studier var gennemsnitsalderen hele 48,6 år (Davis et al., 2013). Når dette sammenholdes med den tidlige sygdomsdebut ved skizofreni, typisk sidst i teenagealderen eller først i tyverne (Bergen et al., 2014; Cacciotti-Saija et al., 2015; C. Pedersen, Mors, Bertelsen, & et al., 2014), kan man få mistanke om, at størstedelen af deltagerne i de inkluderede studier formentlig har haft sygdommen i adskillige år. Eftersom behandling i de tidlige stadier af sygdommen vurderes at være enormt vigtigt for behandlingseffekten (Lieberman et al., 2001), bør der sættes spørgsmålstegn ved, om hovedparten af de inkluderede studier i virkeligheden ikke primært undersøger effekten af OT-behandling hos kronisk syge patienter.

#### 4. Diskussion

Som tidligere angivet er formålet med dette review at undersøge effekten af behandling med intranasal OT på det socialkognitive domæne, ToM, i en population af patienter med skizofreni ud fra tidligere studier.

Adskillige humane studier har undersøgt effekten af OT på social kognition. Kun seks RCT-studier blev inkluderet i dette review, eftersom de undersøgte effekten af OT på ToM, levede op til inklusions- og eksklusionskriterierne og vurderedes egnet.

En forholdsvis ny metaanalyse (Bürkner et al., 2017) blev ekskluderet fra dette review grundet en utraditionel inddeling af socialkognitive testresultater samt et betydeligt overlap mellem de individuelle RCT-studier inkluderet i dette review og studierne inkluderet i den omtalte metaanalyse (Bürkner et al., 2017; Cacciotti-Saija et al., 2015; Davis et al., 2013; Gibson et al., 2014; C. A. Pedersen et al., 2011).

Ingen af de inkluderede studier fandt signifikant effekt ved sammenligning af OT med placebo mht. ToM. Adskillige studier fandt bedring af ToM internt i interventionsgruppen, men man kan formode, at dette kan tilskrives test-retest-effekt i højere grad end selve OT-interventionen (Gray et al., 2014). I Pedersen et al.-studiet med en behandlingsvarighed på 14 dage fandt man en signifikant bedring internt i OT-gruppen, der ikke blev modsvaret i placebogruppen (C. A. Pedersen et al., 2011). Dette kan lede til overvejelser omkring, hvorvidt OT-behandling muligvis kan have en kortvarig effekt, som mindskes ved behandling af længere varighed.

De resultater, der præsenteres i dette review, kan føre til overvejelser omkring, hvorvidt de intranasalt administrerede OT-molekyler overhovedet når frem til de cerebrale målreceptorer, og der er ligeledes aktuelt en igangværende debat om, hvorvidt OT-molekylerne overhovedet har evnen til at krydse blod-hjerne-barrieren (Rich & Caldwell, 2015). I et dyrestudie på makakaber fandt man en stigning i cerebrospinalvæsken (CSF) 40 minutter efter intranasal OT-administration (Dal Monte, Noble, Turchi, Cummins, & Averbeck, 2014), og evidens tyder på stigning i OT-koncentrationen i CSF efter

intranasal administration i både dyremodeller og hos mennesker (Rich & Caldwell, 2015). Et review-studie fra 2016 baseret på både dyr og mennesker anbefaler ikke desto mindre stor forsigtighed med denne tolkning, da kun en beskedent stigning i CSF er observeret efter administration af store mængder OT (Leng & Ludwig, 2016).

Som tidligere nævnt kan det diskuteres, hvorvidt studiepopulationen i dette review har en ideel sammensætning af deltagere, da der er en betydelig overrepræsentation af mænd samt en relativt høj gennemsnitsalder sammenholdt med den typiske debut af skizofreni i en ung alder.

Særligt kønssammensætningen udgør et problem for generaliserbarheden af resultaterne, da man kan forestille sig, at den kvindelige hormoncyklus muligvis indvirker på OT-systemet. I et nyligt review-studie fandt man, at koncentrationen af endogent OT fluktuerer undervejs i den kvindelige menstruationscyklus med et maksimalt niveau af OT-koncentration omkring tidspunktet for ægløsning (Engel, Klusmann, Ditzen, Knaevelsrud, & Schumacher, 2019). Således må man overveje, hvorvidt den kvindelige hormoncyklus har indflydelse på effekten af behandling med OT hos kvinder. Ligeledes er OT et vigtigt hormon ved børnefødsler og amning, og man kan overveje, om antallet af tidligere graviditeter og fødsler kan influere behandlings-effekten, ligesom man kan opstille en hypotese omkring, at hormonel antikonception evt. kan have indflydelse på effekten.

Det er bemærkelsesværdigt, at der kun er et relativt beskedent fokus på, hvilke typer og doser af antipsykotisk medicin som patienterne er i behandling med foruden behandlingen med OT eller placebo i de inkluderede studier.

Den klassiske dopaminhypotese forbinder de positive symptomer ved skizofreni med hyperaktivitet i det dopaminerge system, men også andre neurotransmittere, som GABA og glutamat, bidrager til kontrol af det dopaminerge system i et komplekst samspil (Pogarell et al., 2012). 1-generations-antipsykotika targeterer og inhiberer dopamin D2-receptorer, mens 2.-generations-antipsykotika udøver en mindre effekt på D2-dopamin-receptorerne, men på den anden side har en antagonistisk effekt på 5-HT<sub>2A</sub>-serotonin-receptoren og har indflydelse på en række andre neurotransmittersystemer af betydning for skizofreni (Rich & Caldwell, 2015).

Imidlertid er det muligvis nødvendigt for OT-molekylet at have adgang til D2-receptorer for at inducere prosocial adfærd (Bürkner et al., 2017; Love, 2014), da et dyrestudie fandt, at samtidig administration af OT og en dopamin D2-antagonist ikke gav anledning til den prosociale adfærd, som man så ved administration af OT alene (Liu & Wang, 2003). Dette er en vigtig pointe, eftersom næsten alle deltagere i de inkluderede studier modtog enten 1.- eller 2.-generations-antipsykotika, og disse præparater har alle en vis grad af dopaminerg D2-antagonistisk effekt og således en potentielt blokerende effekt på OT's prosociale effekt.

I lyset af de forskellige virkningsmekanismer og effekten på forskellige neurotransmittersystemer for 1.- og 2.-generations-antipsykotika er det

uhensigtsmæssigt, at de inkluderede studier ikke i højere grad har taget deltagernes antipsykotiske medicin i betragtning.

I løbet af det seneste årti er der kommet øget fokus og fremgang inden for psykosociale metoder til behandling af socialkognitive vanskeligheder hos patienter med skizofreni, og studier af resultaterne af disse behandlingsformer giver umiddelbart grund til optimisme (Green, Horan, & Lee, 2019). Kun et enkelt af RCT-studierne inkluderet i dette review undersøgte effekten af OT i kombination med SCT og fandt ingen signifikant effekt af dette sammenlignet med placebo i kombination med SCT (Cacciotti-Saija et al., 2015). Alligevel vil det i fremtiden være relevant at undersøge effekten af OT som supplement til psykosociale interventioner, som f.eks. socialkognitiv træning i behandlingen af socialkognitive vanskeligheder hos patienter med skizofreni (Green et al., 2019).

Eftersom der ikke er set lovende effekter af OT i dette review, bør fremtidige studier ligeledes afklare den molekulære effekt af OT på diverse cerebrale neurotransmittersystemer og undersøge mulige interaktioner mellem OT og almindeligt anvendte antipsykotika.

## 5. Konklusion

Dette review, som omfatter resultater fra seks RCT-studier, fandt ingen signifikant effekt af behandling med intranasal OT på ToM sammenlignet med placebo i en studiepopulation bestående af patienter med skizofreni.

Flere af de inkluderede studier fandt en signifikant effekt internt i enten OT- eller placebogrupperne, men ingen signifikant effekt blev altså fundet ved sammenligning af grupperne.

Der er behov for yderligere studier af OT's virkningsmekanismer på social kognition og mere viden omkring interaktionerne mellem OT og den antipsykotiske medicin, der er tilgængelig aktuelt. Desuden kan det evt. være relevant med fremtidige studier af effekten af OT som supplement til psykosociale interventioner til bedring af socialkognitive vanskeligheder ved skizofreni.

## REFERENCER

- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 42(2), 241-251.
- Bergen, S. E., O'Dushlaine, C. T., Lee, P. H., Fanous, A. H., Ruderfer, D. M., Ripke, S., . . . Corvin, A. (2014). Genetic modifiers and subtypes in schizophrenia: investigations of age at onset, severity, sex and family history. *Schizophr Res*, 154(1-3), 48-53. doi:10.1016/j.schres.2014.01.030

- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res*, 109(1-3), 1-9. doi:10.1016/j.schres.2008.12.020
- Brambilla, M., Cotelli, M., Manenti, R., Dagani, J., Sisti, D., Rocchi, M., . . . de Girolamo, G. (2016). Oxytocin to modulate emotional processing in schizophrenia: A randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *European Neuropsychopharmacology*, 26(10), 1619-1628. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.08.001
- Brune, M. (2003). Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophr Res*, 60(1), 57-64.
- Brune, M. (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull*, 31(1), 21-42. doi:10.1093/schbul/sbi002
- Bürkner, P. C., Williams, D. R., Simmons, T. C., & Woolley, J. D. (2017). Intranasal Oxytocin May Improve High-Level Social Cognition in Schizophrenia, but Not Social Cognition or Neurocognition in General: A Multilevel Bayesian Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 43(6), 1291-1303. doi:10.1093/schbul/sbx053
- Cacciotti-Saija, C., Langdon, R., Ward, P. B., Hickie, I. B., Scott, E. M., Naismith, S. L., . . . Guastella, A. J. (2015). A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Oxytocin Nasal Spray and Social Cognition Training for Young People with Early Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 483-493. doi:10.1093/schbul/sbu094
- Dal Monte, O., Noble, P. L., Turchi, J., Cummins, A., & Averbeck, B. B. (2014). CSF and blood oxytocin concentration changes following intranasal delivery in macaque. *PLoS One*, 9(8), e103677. doi:10.1371/journal.pone.0103677
- Davis, M. C., Lee, J., Horan, W. P., Clarke, A. D., McGee, M. R., Green, M. F., & Marder, S. R. (2013). Effects of single dose intranasal oxytocin on social cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 147(2-3), 393-397. doi:10.1016/j.schres.2013.04.023
- Engel, S., Klusmann, H., Ditzen, B., Knaevelsrud, C., & Schumacher, S. (2019). Menstrual cycle-related fluctuations in oxytocin concentrations: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol*, 52, 144-155. doi:10.1016/j.yfrne.2018.11.002
- Fett, A. K., Viechtbauer, W., Dominguez, M. D., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(3), 573-588. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.07.001
- Gibson, C. M., Penn, D. L., Smedley, K. L., Leserman, J., Elliott, T., & Pedersen, C. A. (2014). A pilot six-week randomized controlled trial of oxytocin on social cognition and social skills in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 156(2-3), 261-265. doi:10.1016/j.schres.2014.04.009
- Gray, B. E., McMahon, R. P., Green, M. F., Seidman, L. J., Mesholam-Gately, R. I., Kern, R. S., . . . Gold, J. M. (2014). Detecting reliable cognitive change in individual patients with the MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Schizophr Res*, 159(1), 182-187. doi:10.1016/j.schres.2014.07.032
- Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 16(10), 620-631. doi:10.1038/nrn4005
- Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2019). Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry*, 18(2), 146-161. doi:10.1002/wps.20624
- Hajduk, M., Krajcovicova, D., Zimanyiova, M., Korinkova, V., Heretik, A., & Pecenak, J. (2018). Theory of mind – not emotion recognition – mediates the relationship between executive functions and social functioning in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub*, 30(3), 292-298. doi:10.24869/psyd.2018.292
- Higgins, J. P., & Green, S. (Eds.). (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Vol. 4). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. Retrieved from <http://handbook.cochrane.org/>

- Jarskog, L. F., Pedersen, C. A., Johnson, J. L., Hamer, R. M., Rau, S. W., Elliott, T., & Penn, D. L. (2017). A 12-week randomized controlled trial of twice-daily intranasal oxytocin for social cognitive deficits in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 185*, 88-95. doi:10.1016/j.schres.2017.01.008
- Javed, A., & Charles, A. (2018). The Importance of Social Cognition in Improving Functional Outcomes in Schizophrenia. *Front Psychiatry, 9*, 157. doi:10.3389/fpsy.2018.00157
- Keech, B., Crowe, S., & Hocking, D. R. (2018). Intranasal oxytocin, social cognition and neurodevelopmental disorders: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology, 87*, 9-19. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.09.022
- Kimoto, S., Makinodan, M., & Kishimoto, T. (2019). Neurobiology and treatment of social cognition in schizophrenia: Bridging the bed-bench gap. *Neurobiol Dis, 131*, 104315. doi:10.1016/j.nbd.2018.10.022
- Kirkwood, B. R., & Sterne, J. A. C. (2003). *Essential medical statistics*. Oxford: Blackwell.
- Langdon, R., Michie, P. T., Ward, P. B., McConaghy, N., Catts, S. V., & Coltheart, M. (1997). Defective Self and/or Other Mentalising in Schizophrenia: A Cognitive Neuropsychological Approach. *Cogn Neuropsychiatry, 2*(3), 167-193. doi:10.1080/135468097396324
- Leng, G., & Ludwig, M. (2016). Intranasal Oxytocin: Myths and Delusions. *Biol Psychiatry, 79*(3), 243-250. doi:10.1016/j.biopsych.2015.05.003
- Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., & Gilmore, J. (2001). The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry, 50*(11), 884-897.
- Liu, Y., & Wang, Z. X. (2003). Nucleus accumbens oxytocin and dopamine interact to regulate pair bond formation in female prairie voles. *Neuroscience, 121*(3), 537-544.
- Love, T. M. (2014). Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacol Biochem Behav, 119*, 49-60. doi:10.1016/j.pbb.2013.06.011
- McDonald, S., Flanagan, S., Rollins, J., & Kinch, J. (2003). TASIT: A new clinical tool for assessing social perception after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil, 18*(3), 219-238.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev, 30*, 67-76. doi:10.1093/epirev/mxn001
- Mercedes Perez-Rodriguez, M., Mahon, K., Russo, M., Ungar, A. K., & Burdick, K. E. (2015). Oxytocin and social cognition in affective and psychotic disorders. *European Neuropsychopharmacology, 25*(2), 265-282. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.07.012
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., . . . Group, P.-P. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev, 4*, 1. doi:10.1186/2046-4053-4-1
- Maat, A., van Haren, N. E. M., Bartholomeusz, C. F., Kahn, R. S., & Cahn, W. (2016). Emotion recognition and theory of mind are related to gray matter volume of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol, 26*(2), 255-264. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.12.013
- Nelson, M. D., Saykin, A. J., Flashman, L. A., & Riordan, H. J. (1998). Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry, 55*(5), 433-440.
- Pedersen, C., Mors, O., Bertelsen, A., & et al. (2014). A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry, 71*(5), 573-581. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.16
- Pedersen, C. A., Gibson, C. M., Rau, S. W., Salimi, K., Smedley, K. L., Casey, R. L., . . . Penn, D. L. (2011). Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves



- Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 132(1), 50-53. doi:10.1016/j.schres.2011.07.027
- Penn, D. L., Sanna, L. J., & Roberts, D. L. (2008). Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull*, 34(3), 408-411. doi:10.1093/schbul/sbn014
- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Green, M. F., Buck, B., Healey, K., & Harvey, P. D. (2014). The social cognition psychometric evaluation study: results of the expert survey and RAND panel. *Schizophr Bull*, 40(4), 813-823. doi:10.1093/schbul/sbt081
- Pogarell, O., Koch, W., Karch, S., Dehning, S., Muller, N., Tatsch, K., . . . Moller, H. J. (2012). Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry*, 45 Suppl 1, S36-41. doi:10.1055/s-0032-1306313
- Rich, M. E., & Caldwell, H. K. (2015). A Role for Oxytocin in the Etiology and Treatment of Schizophrenia. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 6, 90. doi:10.3389/fendo.2015.00090
- Rosenfeld, A. J., Lieberman, J. A., & Jarskog, L. F. (2011). Oxytocin, dopamine, and the amygdala: A neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(5), 1077-1087. doi:10.1093/schbul/sbq015
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., & van Engeland, H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 191, 5-13. doi:10.1192/bjp.bp.107.035899
- Vellante, M., Baron-Cohen, S., Melis, M., Marrone, M., Petretto, D. R., Masala, C., & Preti, A. (2013). The "Reading the Mind in the Eyes" test: systematic review of psychometric properties and a validation study in Italy. *Cogn Neuropsychiatry*, 18(4), 326-354. doi:10.1080/13546805.2012.721728