

Rola oksytocyny i wazopresyny w czynności ośrodkowego układu nerwowego i w zaburzeniach psychicznych

The role of oxytocin and vasopressin in central nervous system activity and mental disorders

Paweł Wójciak, Agnieszka Remlinger-Molenda, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

Summary

Oxytocin and vasopressin, “peptides of love and fear”, except for their classic role in control of labor and breastfeeding and blood pressure regulation, are also implicated in various processes like sexual behaviours, social recognition and stress response. These hormones seem to be essential for appropriate and beneficial social interactions, play a very important role in maternal care and closeness, promote general trust and cooperation and prolong social memory. They also play a very important role in modulating fear and anxiety response, especially by regulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and amygdala activity by its projections to the brain stem and hypothalamic structures. Both hormones, particularly oxytocin, appear to be activating sexual behaviour or is responsible for increased sexual arousal. Evidence from clinical trials suggests their potential role in pathogenesis of schizophrenia, depression, autism and addiction together with possible therapeutic use in the above conditions. In schizophrenia, patients with higher peripheral oxytocin levels showed less severe positive, general and social symptoms and better prosocial behaviours. Literature suggests that exogenous oxytocin may be effective as an adjunctive therapy for that illness. Some data suggest that naturally occurring autoantibodies reacting with oxytocin and vasopressin are involved in depression, eating disorders and conduct disorder genesis.

Słowa kluczowe: oksytocyna, wazopresyna, schizofrenia, depresja, autyzm, zachowania społeczne

Key words: oxytocin, vasopressin, schizophrenia, depression, autism, social behaviours

Fizjologiczna rola oksytocyny i wazopresyny w organizmie ludzkim

Oksytocyna i wazopresyna pełnią w organizmie liczne funkcje regulacyjne. Są typowymi neurohormonami, to jest hormonami wydzielanymi do krwiobiegu przez komórki nerwowe tylnego płata przysadki mózgowej. Ponadto oba hormony syntetyzowane są w gonadach i korze nadnerczy, a oksytocyna występuje również w grasicy [1].

Oksytocyna jest cyklicznym nonapeptydem o masie cząsteczkowej 1007. Wydzielanie jej z części nerwowej przysadki zachodzi na drodze odruchowej w wyniku podrażnienia receptorów brodawek sutków lub receptorów szyjki macicy i pochwy. Wśród czynników hormonalnych wpływających na wydzielanie oksytocyny estrogeny wzmagają jej wytwarzanie, a progesteron hamuje. Wzmoczenie wydzielania oksytocyny powoduje silny skurcz macicy, co przyspiesza akcję porodową, w czasie zaś stosunku płciowego umożliwia transport nasienia w kierunku jajowodów [2].

Wazopresyna, zwana dawniej hormonem antydiuretycznym, jest cyklicznym nonapeptydem o masie cząsteczkowej 1084. Uwalniana jest z zakończeń neuronów w tylnym płacie przysadki mózgowej. We krwi transportowana jest w postaci luźnych połączeń z globulinami osocza, jej okres biologicznego półtrwania wynosi u człowieka 18 minut. Do głównych czynników pobudzających uwalnianie wazopresyny należą wzrost ciśnienia osmotycznego krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego, zmniejszenie się objętości krwi i ciśnienia tętniczego, działanie angiotensyny II, pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego przez stres, działanie prostaglandyn i nikotyny. Pełni ona podstawową rolę w regulacji osmolarności płynów ustrojowych, głównie przez działanie hamujące wydzielanie wody (tak zwane działanie antydiuretyczne – proces zachodzący w komórkach kanalików dystalnych nerek). W dużych dawkach wazopresyna obkurcza błonę mięśniową gładką naczyń krwionośnych, a także macicy i przewodu pokarmowego. Wydzielana razem z kortykoliberyną (CRH) silnie pobudza uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) z przedniego płata przysadki i przez to wzmaga steroidogenezę w korze nadnerczy. Najczęstszym zaburzeniem wydzielania wazopresyny jest moczówka prosta, związana z brakiem tego hormonu w organizmie i w konsekwencji z charakterystyczną poliurią i polidypsją [2]. Nadmierne wydzielanie tego hormonu prowadzi do zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH – syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion), nazywanego także zespołem Schwarza–Barttera. Główną przyczyną tego zaburzenia są patologie ośrodkowego układu nerwowego (zmiany nowotworowe i wady rozwojowe) oraz choroby płuc (zapalenia i nowotwory), a także działania uboczne wielu leków, w tym przeciwdepresyjnych (głównie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, wenlafaksyny i mirtazapiny), przeciwpsychotycznych (pimozyd, haloperidol, chlorpromazyna, flufenazyna) oraz karbamazepiny. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia się ilości wydalanego moczu, co prowadzi do hiponatremii, czego klinicznym przejawem mogą być między innymi zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, obniżenie się napięcia mięśniowego, nadpobudliwość i labilność emocjonalna.

Rola oksytocyny i wazopresyny w czynności ośrodkowego układu nerwowego

Nerwy wydzielające wazopresynę znajdują się w jądrach nadskrzyżowaniowych, a wazopresynę i oksytocynę – w zakończeniach neuronów jąder przykomorowych wysyłających projekcje do pnia mózgu i rdzenia kręgowego.

Działanie oksytocyny i wazopresyny na poziomie ośrodkowego układu nerwowego wiąże się głównie z regulacją procesów emocjonalnych i poznawczych. Prowadzone

aktualnie prace skupiają się także na udziale tych peptydów w patogenezie różnych zaburzeń psychicznych oraz na potencjalnych możliwościach wykorzystania ich w diagnostyce i leczeniu.

Oksytocyna odgrywa istotną rolę w formowaniu zachowań społecznych, w tym warunkuje między innymi zjawiska przywiązania między matką a dzieckiem [3, 4]. Z drugiej strony kontakty społeczne są czynnikiem warunkującym jej uwalnianie [5]. Jedno z badań oceniało wpływ donosowo podawanej oksytocyny na charakter wspomnień z okresu dzieciństwa. Uzyskano interesującą zależność – u osób z niskim poziomem lęku separacyjnego oksytocyna wzmacniała pozytywne wspomnienia związane z opiekunami, u osób zaś z jego wysokim poziomem negatywne doznania i wspomnienia z tego okresu [6]. Wynik ten wydaje się kontrastować z wcześniejszymi spostrzeżeniami, iż oksytocyna generalnie poprawia ocenę kontaktów społecznych u ludzi [7]. W świetle powyższych obserwacji hormon ten pełni raczej rolę modulującą niż warunkującą procesy przywiązania [6].

Niektórzy badacze sugerują, iż efekty działania oksytocyny mogą się wiązać ze strukturą genów warunkujących syntezę oksytocyny i jej receptorów. W jednej z prac [8] badano wpływ polimorfizmu genu OXTR (oxitocin receptor) rs2254298 na funkcjonowanie społeczne dojrzewających dziewcząt poddanych silnemu stresowi związanemu z występowaniem u ich matek nawracających zaburzeń depresyjnych. Dziewczęta będące heterozygotami (AG) OXTR rs2254298 prezentowały wyższy poziom lęku, zaburzeń nastroju i problemów społecznych niż dziewczęta będące homozygotami (GG) OXTR rs2254298. Wyniki tych ostatnich zbliżone były do wyników grupy kontrolnej dziewcząt bez czynnika ryzyka, niezależnie od ich profilu genetycznego.

W odróżnieniu od wazopresyny, która podwyższa poziom lęku, agresji i stresu, oksytocyna działa redukująco na te parametry. Proces ten zachodzi najprawdopodobniej przy udziale ciała migdałowego (włączonego w rozpoznawanie i uruchamianie zachowań obronnych) oraz jego połączenia z pniem mózgu i podwzgórzem [9]. Oksytocyna pobudza neurony okolicy zewnętrznej i bocznej jądra migdałowego, wazopresyna zaś okolicy przyśrodkowej. Ta grupa neuronów jest najprawdopodobniej odpowiedzialna za wyzwalanie odpowiedzi lękowej przy udziale wazopresyny. Hamowanie lęku odbywa się pośrednio przez oksytocynę, która działając na neurony okolicy zewnętrznej i bocznej wyzwała aktywność GABA-ergiczną blokującą komórki okolicy przyśrodkowej jądra migdałowego [9].

Oksytocyna wydzielana w strukturach mózgu hamuje aktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza u szczurów [10], podana zaś donosowo u ludzi zmniejsza aktywność ciała migdałowego w odpowiedzi na stres wywołany oglądaniem scen przemocy [11]. Dalsze badania wykazały, że wpływ oksytocyny na aktywność ciała migdałowego zależy w dużym stopniu od płci. Donosowo podana oksytocyna podwyższała aktywność ciała migdałowego u kobiet w testach oceny ekspresji twarzy, u mężczyzn zaś redukowała aktywność tej struktury. Domes i wsp. [12] sugerują, że ten dymorficzny schemat reakcji na oksytocynę ma znaczenie ewolucyjne, wynikające z zachowań preferowanych przez kobiety, a mających na celu unikanie potencjalnych zagrożeń oraz zapewnienie poczucia bezpieczeństwa.

Potwierdzeniem mogą być obserwacje wyższego poziomu przeciwciał przeciwko oksytocynie u agresywnych pacjentów [13] oraz obniżenie się poziomu lęku, ciśnienia krwi, poziomu kortyzolu, a także szybsze gojenie się ran u osób poddanych stresowi po zastosowaniu oksytocyny [14]. W badaniach nad myszami aplikacja oksytocyny redukowała częstość zabijania młodych myszy przez ciężarne samice oraz dojrzałe samice nie będące w ciąży [15]. Podanie antagonistów oksytocyny do komór mózgu tłumilo zachowania rodzicielskie u myszy [16]. U ludzi obserwowano wzrost poziomu oksytocyny u matek często dotykających swoje niemowlęta [17], większą aktywność struktur bogatych w oksytocynę (substancja czarna, gałka biała) u kobiet oglądających zdjęcia swoich dzieci lub przyjaciół [18] oraz uwalnianie oksytocyny u dzieci w odpowiedzi na stres łagodzony dotykiem lub głosem matki [19]. Ojcowie, którym podano donosowo oksytocynę, byli bardziej wyrozumiali dla swoich dzieci i chętniej bawili się z nimi [20]. Jednocześnie stwierdzono niższy poziom oksytocyny u osób, które w dzieciństwie doświadczyły przemocy lub innych silnie stresujących sytuacji [21]. Powyższe obserwacje skłoniły do prób zastosowania donosowo oksytocyny w celu uzyskania jej właściwego poziomu oraz odbudowy zaufania i prawidłowych więzi społecznych u ofiar przemocy [22]. Oksytocyna bierze także udział w budowaniu zaufania. W klasycznych badaniach [23, 24] osoby, które otrzymywały oksytocynę, rozpoznawały twarze na fotografiach jako bardziej przyjazne i atrakcyjne w porównaniu z oceną wyrażaną przez badanych zakwalifikowanych do grupy kontrolnej.

Wazopresyna odgrywa kluczową rolę w warunkowaniu zachowań społecznych u ludzi i zwierząt [25]. Badania doświadczalne polegające na domózgowym podaniu wazopresyny szczurom wykazały poprawę ich funkcjonowania społecznego i pamięci społecznej [26]. Wydaje się, że obszarem działania wazopresyny u tych gryzoni jest przegroda boczna związana z układem węchowym [27]. Opierając się na wynikach tych obserwacji, przeprowadzono między innymi badania wpływu podanej donosowo wazopresyny na rozpoznawanie i zapamiętywanie charakteru emocji wyrażanych przez umieszczone na planszach zdjęcia ludzkich twarzy [25]. Wazopresyna zdecydowanie poprawiała te funkcje, a w funkcjonalnym rezonansie magnetycznym zaobserwowano aktywację w obrębie lewego połączenia skroniowo-ciemieniowego (TPJ – temporoparietal junction). Może to dowodzić obecności w ludzkiej korze mózgowej receptorów dla wazopresyny V1a. Obecność tych receptorów potwierdzono u wielu naczelnych, brak jest jednakże jednoznacznych dowodów na ich występowanie u ludzi. Autorzy badania sugerują przyszłe możliwości bezpośredniego wykorzystania wazopresyny lub innych substancji mogących działać na wymienione wyżej obszary mózgu potencjalnie warunkujące mechanizmy poznania społecznego w terapii zaburzeń przebiegających z upośledzeniem tych funkcji, np. autyzmu lub fobii społecznej [25].

Rola oksytocyny i wazopresyny w patogenezie i leczeniu zaburzeń psychicznych

Za bardzo ważne uznać należy obserwacje sugerujące udział oksytocyny w patogenezie schizofrenii. Stwierdzono między innymi, że jej poziom w surowicy kobiet ze schizofrenią jest odwrotnie proporcjonalny do natężenia choroby, u obu zaś płci

wyższy poziom tego hormonu wiązał się z lepszym funkcjonowaniem społecznym [28]. Jednocześnie stwierdzono, że obwodowe podanie oksytocyny hamuje transmisję dopaminergiczną w układzie mezolimbicznym [29]. Zaobserwowano, że leki przeciwpsychotyczne podnoszą centralny [30] i obwodowy [31] poziom oksytocyny w organizmach zwierząt i ludzi. Już w latach 70. pojawiła się praca, w której wykazano antypsychotyczne działanie oksytocyny [32]. Te wczesne obserwacje zostały potwierdzone przez najnowsze badania, w których pacjentom ze schizofrenią oprócz standardowej terapii neuroleptycznej podawano donosowo oksytocynę. Pacjenci ci po średnio 2 tygodniach terapii prezentowali znacząco lepsze wyniki w zakresie pamięci werbalnej i zachowań społecznych niż grupa chorych leczonych tylko neuroleptykami [33, 34].

Wynikom tych badań towarzyszą liczne pytania, między innymi: czy podobny efekt terapeutyczny uzyska się w innych niż schizofrenia zaburzeniach psychotycznych lub w depresji z objawami psychotycznymi, czy poprawa funkcji poznawczych pojawia się tylko w razie suplementacji za pomocą oksytocyny terapii neuroleptycznej, czy też podobny efekt może dać monoterapia tym hormonem, w końcu – czy oksytocyna może być przydatna do zastosowania w fazie prodromalnej zespołów psychotycznych, kiedy to pojawiają się pierwsze, słabo jeszcze uchwytnie problemy z funkcjonowaniem społecznym [35].

Najnowsze prace ogniskują się na próbie znalezienia związku między różnymi wariantami genu dla oksytocyny (chromosom 20) oraz genu dla receptora oksytocyny (chromosom 3) a przebiegiem i podatnością na leczenie schizofrenii. Wstępne wyniki sugerują zależność między polimorfizmem genu dla oksytocyny a podatnością na leczenie kłozapiną, oraz między polimorfizmem genu dla receptora oksytocyny a nasileniem objawów choroby [36].

Kolejnym schorzeniem, w którego powstawaniu i przebiegu może brać udział oksytocyna, są zaburzenia depresyjne. W zaburzeniach tych obserwuje się zmiany poziomu IgG oraz innych immunoglobulin. Wydaje się, że kluczową rolę odgrywa tutaj zmiana poziomu autoprzeciwciał wiążących wazopresynę i oksytocynę oraz inne neuropeptydy biorące udział w regulacji zachowania oraz osi stresowej. Niski poziom autoprzeciwciał klasy IgG przeciwko oksytocynie obserwowany był w restrykcyjnej postaci jadłowstrętu psychicznego, co sugeruje podobny mechanizm w depresji, która często współwystępuje z zaburzeniami jedzenia [37, 38]. Potwierdziły to badania kliniczne, w których stwierdzono niski osoczowy poziom przeciwciał przeciwko oksytocynie i wazopresynie, wynikający najprawdopodobniej z obniżenia się całkowitej ilości IgG i korelujący z natężeniem depresji u tych chorych [39]. Jednocześnie pozytywny wpływ oksytocyny na reakcje lękowe oraz na regulację osi stresowej (między innymi obniżanie poziomu kortyzolu) sugerują także jej wykorzystanie w terapii depresji [40].

Z uwagi na potencjalny wpływ oksytocyny na warunkowanie zachowań społecznych rozważano także jej ewentualną rolę w patogenezie zaburzeń rozwojowych, takich jak autyzm, oraz możliwość wykorzystania jej w terapii tych zaburzeń. Badania eksperymentalne wykazały, że poziom oksytocyny w surowicy dzieci z autyzmem przed okresem dojrzewania był niższy niż w adekwatnej grupie kontrolnej. W miarę

dojrzewania w grupie kontrolnej obserwowano dalszy wzrost poziomu oksytocyny [41], podobnej zależności nie stwierdzono u dzieci z autyzmem. Obserwacje te dały asumpt do prób zastosowania oksytocyny (podawanej donosowo lub dożylnie) do łagodzenia objawów autyzmu. W części badań zaobserwowano poprawę zachowania i funkcjonowania pacjentów, pojawiające się zaś objawy uboczne były łagodne, obejmowały głównie bezsenność, lęk, obniżenie nastroju i bóle głowy o natężeniu podobnym do natężenia objawów w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [42, 43]. Istnieją dane łączące oksytocynę z zespołem nadpobudliwości ruchowej oraz zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi, często towarzyszącymi zespołom z kręgu autyzmu [22].

Sugeruje się także możliwość wykorzystania jej w terapii uzależnień. Badania doświadczalne wykazały poprawę deficytów społecznych pojawiających się na skutek długotrwałego używania metamfetaminy, marihuany, fencyklidu oraz redukcję objawów odstawiennych po zastosowaniu oksytocyny [44].

Mimo obiecujących wyników stosowania oksytocyny w wyżej wymienionych stanach chorobowych i zaburzeniach, pamiętać należy jednak o potencjalnych ograniczeniach terapii za jej pomocą, między innymi o możliwości zaburzenia procesu formowania nieufności jako mechanizmu obronnego [45], o zaburzeniu procesów zapamiętywania [46] oraz nadmiernej aktywacji zachowań seksualnych [47, 48].

Jak wspomniano powyżej, także wazopresyna odgrywa bardzo istotną rolę w regulacji zachowań społecznych u ludzi. Brak jest aktualnie doniesień wiążących ją bezpośrednio z patogenezą zespołów psychotycznych oraz chorób afektywnych, pojawiają się jednak sugestie zastosowania jej w autyzmie lub fobii społecznej [25], czyli w tych zaburzeniach, w których istotnym elementem składowym schorzenia są problemy z funkcjonowaniem społecznym.

Podsumowanie

Powyższe rozważania prowadzą do konkluzji, iż oksytocyna i wazopresyna, dwa neurohormony, które w klasycznym ujęciu omawiane były w aspekcie ich wpływu na ciśnienie krwi oraz procesy porodu i karmienia, dzisiaj intrygują także psychologów i socjologów z uwagi na ich udział w interakcjach społecznych. Coraz częściej też stanowią obszar zainteresowania psychiatrii, zarówno w kontekście ich udziału w patogenezie wielu schorzeń psychicznych, jak i potencjalnych możliwości wykorzystania w leczeniu tych dolegliwości.

Роль окситоцина и вазопрессина в деятельности центральной нервной системы и психических нарушениях

Содержание

Окситоцин и вазопрессин, называемые гормоном любви и страха, кроме классической функции регуляции процессов родов и кормления, а также регуляции кровяного давления, играют важную роль в обусловливании сексуальных поведений как и общественных, а также в ответе на стресс. Они, по-видимому, участвуют в общественных, контролируют материнские поведения, доверенность совместную работу и общественную память. Они играют важную роль в регуляции фобии, т.о. через подбугровую область – гипофиз – надпочечники.

Окситоцин и вазопрессин вовлекают также мигдальное зерно, а также соединения этих областей со стволом мозга и подбугровымн структурами. Оба гормона, а особенно окситоцин, влияют на активность и сексуальное поведение. Результаты клинических исследований указывают также на их потенциальную роль в патогенезе шизофрении, депрессии, аутизма и зависимостей, а также на возможность использования обоих гормонов в терапии выше указанных заболеваний.

Больные шизофренией с высшим уровнем периферического окситоцина характеризуются меньшим утяжелением позитивных симптомов и лучшим общественном приспособлении. Существуют предположения, что введение экзогенного окситоцина может быть поддержкой для классической нейролептической терапии. Другие работы указывают на факт, что автопротивотела, реагирующие с окситоцином и вазопрессином могут иметь патогенетическое значение для появления депрессии, анорексии и нарушений развития.

Слова-ключи: окситоцин, вазопрессин, вшзофрeння, депрессия, аутизм, общественное поведение

Rolle von Oxytocin und Vasopressin im zentralen Nervensystem und in psychischen Störungen

Zusammenfassung

Oxytocin und Vasopressin, auch Hormone der Liebe und Angst genannt, spielen außer der klassischen Funktion der Regulation von Geburt und Stillphase, Regulation des Blutdrucks, eine wichtige Rolle im Sexualverhalten, sozialen Verhalten und als Antwort auf Stress. Die nehmen wohl an sozialen Interaktionen teil, kontrollieren mütterliches Verhalten, Vertrauen, Zusammenarbeit und soziales Gedächtnis. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Regulation von Angst, hauptsächlich durch die Hypothalamus – Hypophysen – Nebennierenrinden - Achse und Amygdalae und die Verbindung dieser Bereiche mit dem Hirnstamm und den Hypothalamusstrukturen. Die beiden Hormone, insbesondere Oxytocin beeinflussen die Aktivität und sexuelles Verhalten. Die Befunde der klinischen Untersuchungen zeigen auch auf ihre potentielle Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie, Depression, Autismus und Abhängigkeiten, und auch auf die Möglichkeit, die beiden Hormone in der Therapie der obengenannten Erkrankungen einzusetzen. Die Schizophrenie - kranken Patienten, mit dem höheren Spiegel der peripheren Oxytocin charakterisieren sich mit einer kleineren Intensität der Positiv – Symptome und besserer sozialen Funktionsweise. Es gibt Annahmen, dass die Gabe von exogenem Oxytocin eine Unterstützung für klassische Neuroleptika - Therapie sein kann. Die anderen Studien bewiesen, dass die Antikörper, die mit Oxytocin und Vasopressin reagieren, pathogenetische Bedeutung bei der Entstehung der Depression, Essstörungen und Entwicklungsstörungen haben können.

Schlüsselwörter: Oxytocin, Vasopressin, Schizophrenie, Depression, Autismus, soziales Verhalten

Le rôle de l'ocytocine et de vasopressine dans l'activité du système nerveux central et dans les troubles mentaux

Résumé

L'ocytocine et la vasopressine, nommés peptides de l'amour et de la peur, sauf leur rôle classique de contrôler l'accouchement et l'allaitement ainsi que de réguler la pression artérielle, jouent le rôle important dans les comportements sexuels, sociaux et dans la réponse au stress. Ces hormones semblent participer aux interactions sociales, ils contrôlent les soins maternels, ils influent sur la coopération, la confiance et la mémoire sociale. Ils jouent le rôle important dans la modulation de la réponse à l'anxiété et à la peur en régulant l'activité de l'axe : hypothalamus – glande pituitaire – glandes surrénales et d'amygdale ainsi que leurs relations avec le tronc cérébral et les structures de l'hypothalamus. Ces hormones, mais surtout l'ocytocine influent sur l'activité et les comportements sexuels. Les résultats des recherches cliniques démontrent qu'ils peuvent jouer un certain rôle dans la pathogénèse de la schizophrénie, de la dépression, de l'autisme et des dépendances, on peut

d'en profiter aussi dans leurs thérapies. Chez les patients schizophrènes avec le niveau plus élevé d'ocytocine périphérique on observe plus faible intensité des symptômes positifs et le meilleur fonctionnement social. On suppose que les doses d'ocytocine peuvent soutenir la thérapie des neuroleptiques classiques. Les autres travaux indiquent que les auto-anticorps réagissant avec l'ocytocine et vasopressine peuvent causer la dépression, les troubles des conduites alimentaires et les troubles du développement.

Mots-clés : ocytocine, vasopressine, schizophrénie, dépression, autisme, comportements sociaux

Piśmiennictwo

1. Ganong W. *Fizjologia*. Warszawa: PZWL; 2007, s. 240.
2. Konturek S. *Wydzielanie wewnętrzne*. W: Traczyk W., Trzebski A. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Wyd. III. Warszawa: PZWL; 2007, s. 343–345.
3. Carter CS. *Neuroendocrine perspectives on social attachment and love*. *Psychoneuroendocrinol.* 1998; 23: 779–818.
4. Ross HE, Young LE. *Oxytocin and the neural mechanism regulating social cognition and affiliative behavior*. *Front. Neuroendocrinol.* 2009; 30: 534–547.
5. Insel TR, Young LJ. *The neurobiology of attachment*. *Nat. Rev. Neurosc.* 2002; 2: 129–136.
6. Bartz J, Zaki J, Ochsner K, Bolger N, Kolevzon A, Ludwig N, Lydon J. *Effects of oxytocin on recollections of maternal care and closeness*. *Psychol. Cogn. Sc.* 2010; 107 (50): 21371–21375.
7. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fishbacher U, Fehr E. *Oxytocin increased trust in humans*. *Nature* 2005; 435: 673–676.
8. Thompson R, Parker K, Hallmayer J, Waugh Ch, Gotlib I. *Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls*. *Psychoneuroendocrinol.* 2011; 36: 144–147.
9. Dębiec J. *Peptides of love and fear; vasopressin and oxytocin modulate the integration of information in the amygdala*. *BioEssays* 2005; 27: 869–873.
10. Neumann ID. *Involvement of the brain oxytocin system in stress doping: interactions with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. W: Poulain D, red. *Vasopressin and oxytocin*. *Progress in Brain Research*. Vol. 139. Amsterdam: Elsevier Science; 2002, s. 147–162.
11. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. *Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans*. *J. Neurosc.* 2005; 25: 11493–11498.
12. Domes G, Lischke A, Berger C, Grossmann A, Hauenstein K, Heinrichs M, Herpertz SC. *Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women*. *Psychoneuroendocrinol.* 2010; 35: 83–93.
13. Fetissov SO, Hallman J, Nilsson I, Lefvert AK, Orelund L, Hökfelt T. *Aggressive behavior linked to corticotropin-reactive autoantibodies*. *Biol. Psychiatry* 2006; 60 (8): 799–802.
14. Uvnäs-Moberg K. *Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions*. *Psychoneuroendocrinol.* 1998; 23 (8): 819–835.
15. McCarthy MM. *Oxytocin inhibits infanticide in female house mice (*Mus domesticus*)*. *Horm. Behav.* 1990; 24 (3): 365–375.
16. Van Leengoed E, Kerker E, Swanson AH. *Inhibition of post-partum maternal behavior in the rat by injecting an oxytocin antagonist into the cerebral ventricles*. *J. Endocrinol.* 1987; 112 (2): 275–282.
17. Strathearn L, Fonagy P, Amico J, Montague PR. *Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues*. *Neuropsychopharmacol.* 2009; 34 (13): 2655–2666.

18. Bartels A, Zeki S. *The neural correlates of maternal and romantic love*. Neuroim. 2004; 21 (3): 1155–1166.
19. Seltzer LJ, Ziegler TE, Pollak SD. *Social vocalizations can release oxytocin in humans*. Proc. Biol. Sc. 2010; (Epub).
20. Naber F, Ijzendoorn HM, Deschamps P, van Engeland H, Bakermans-Kranenburg MJ. *Intranasal oxytocin increases fathers observed responsiveness during play with their children; a double-blind within-subject experiment*. Psychoneuroendocrinol. 2010 (Epub).
21. Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. *Lower CSF. Oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse*. Mol. Psychiatry 2009; 14 (10): 954–958.
22. Netherton E, Schatte D. *Potential for oxytocin use in children and adolescents with mental illness*. Hum. Psychopharmacol. 2011; 26: 271–281.
23. Zaka P.J, Kurzband R, Matzner W.T. *Oxytocin is associated with humans trust worthiness*. Horm. Behav. 2005; 48: 522–527.
24. Theodoridou A, Rowe AC, Penton-Voak IS, Rogers PJ. *Oxytocin and social perceptions; oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness*. Horm. Behav. 2009; 56 (1): 128–132.
25. Zink CF, Kempf L, Hakimi S, Rainey CA, Stein JL, Meyer-Lindenberg A. *Vasopressin modulates social recognition-related activity in the left temporoparietal junction in humans*. Transl. Psychiatr. 2011; 1: 3.
26. Le Moal M, Dantzer R, Michaud B, Koob G.F. *Centrally injected arginine vasopressin (AVP) facilitates social memory in rats*. Neurosc. Lett. 1987; 77: 353–359.
27. Bielsky BF, Hu SB, Ren X, Terwilliger EF, Yuong LJ. *The V1a vasopressin receptor is necessary and sufficient for normal social recognition; a gene replacement study*. Neuron. 2005; 47: 503–513.
28. Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA, Maki PM. *Peripheral oxytocin associated with reduced symptom severity in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2010; 124 (1–3): 13–21.
29. Sarnay Z, Kovacs GL. *Role of oxytocin in the neuroadaptation to drugs of abuse*. Psychoneuroendocrinol. 1994; 19: 85–117.
30. Beckmann H, Lang RE, Gattaz WF. *Vasopressin-oxytocin in cerebro-spinal fluid of schizophrenic patients and normal controls*. Psychoneuroendocrinol. 1985; 10: 187–191.
31. Uvnas-Moberg K, Alster P, Svensson TH. *Amperozide and clozapine but not haloperidol and raclopride increase the secretion of oxytocin in rats*. Psychopharmacol. 1992; 109: 473–476.
32. Bujanow W. *Is oxytocin an anti-schizophrenic hormone?* Can. Psychiatr. Assoc. J. 1974; 19: 323.
33. Feifel D, Macdonald K, Nguyen A. *Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients*. Biol. Psychiatry 2010; 68 (7): 678–680.
34. Pedersen C, Rau S, Salimi K, Gibson C, Leserman J, David P. *Oxytocin treatment improves social cognition and reduces psychotic symptoms in schizophrenia*. Neuropsychopharmacol. 2010; 35: 211.
35. Pedersen C, Gibson C, Rau S, Salimi K, Smedley K, Casey R, Laserman F, Jarskag L, Penn D. *Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves theory of mind and social perception in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2011; 132 (1): 50–53.
36. Souza R, Luca V, Meltzer H, Lieberman J, Kennedy J. *Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010; 13: 793–798.

37. Fetissov S, Harro J, Jaanisk M, Järv A, Podar I, Allik J. *Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in heating disorders*. Proc. Nat. Acad. Sc. 2005; 102 (41): 14865–14870.
38. O'Brien KM, Vincent NK. *Psychiatric comorbidity in anorexia and bulimia nervosa; nature, prevalence and causal relationships*. Clin. Psychol. Rev. 2003; 23 (1): 57–74.
39. Duarte Garcia F, Coquerel Q, Kiive E, Dechelotte P, Harro J, Fetissov S. *Autoantibodies reacting with vasopressin and oxytocin in relation to cortisol secretion in mild and moderate depression*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2011; 35: 118–125.
40. Rao U, Hammen CL, Poland RE. *Longitudinal course of adolescent depression; neuroendocrine and psychosocial predictors*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2010; 49 (2): 141–151.
41. Modahl C, Green L, Fein D. *Plasma oxytocin levels in autistic children*. Biol. Psychiatry 1998; 43: 270–277.
42. Hollander E, Novotny S, Hanratty M. *Oxytocin infusion reduces repetitive behaviours in adult with autistic and Asperger's disorders*. Neuropsychopharmacol. 2003; 28: 193–198.
43. Hollander E, Bartz J, Chaplin W. *Oxytocin increases retention of social cognition in autism*. Biol. Psychiatry 2007; 61: 498–503.
44. McGregor IS, Callaghan PD, Hunt GE. *From ultrasocial to antisocial; a role for oxytocin in the acute reinforcing effects and long-term adverse consequences of drug use?* Brit. J. Pharmacol. 2008; 154 (2): 358–368.
45. Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E. *Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans*. Neuron. 2008; 58 (4): 639–650.
46. Fehm-Wolfsdorf G, Born J, Voigt KH, Fehm HL. *Human memory and neurohypophyseal hormones: opposite effects of vasopressin and oxytocin*. Psychoneuroendocrinol. 1984; 9 (3): 285–292.
47. Marazziti D, Dell'osso M. *The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders*. Curr. Med. Chem. 2008; 15 (7): 698–704.
48. Anderson-Hunt M, Dennerstein L. *Drug points: increased female sexual response after oxytocin*. BMJ 1994; 309–928.

Adres: Paweł Wójciak
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 27.12.2011
Zrecenzowano: 13.10.2012
Otrzymano po poprawie: 14.10.2012
Przyjęto do druku: 19. 10.2012
Adiustacja: L. Sz.