

Oksytocynowy model powstawania objawów psychotycznych a implikacje dla badań nad rolą systemu oksytocynergicznego w schizofrenii

Oxytocin model of formation of psychotic symptoms and its implications for research on oxytocinergic pathway in schizophrenia

Justyna Holka-Pokorska, Marek Jarema

III Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

Summary

There are more and more data to support the dysregulation of the oxytocinergic pathway in schizophrenia. The development of the above branch of knowledge began to evolve alongside the mainstream of studies concerning gene polymorphisms for dopaminergic, glutamatergic and serotonergic systems. Both experimental studies and clinical trials have demonstrated an antipsychotic effect of oxytocin. Starting with the pioneering neuroendocrinobehavioral experiment which demonstrated that oxytocin nasal spray increases the level of trust in healthy volunteers dozens of experiments were carried out confirming the modulatory role of oxytocin for the recognition of emotion, social memory, pro-social behaviours, collaborative behaviours and behaviours that require generosity and altruism. According to 'oxytocin model' of development of psychotic symptoms – oxytocinergic system dysregulation may affect the incorrect attribution of meaning of emotional information from the environment. This can be manifested in the form of social cognition dysfunction and leads to abnormal social behaviour as withdrawal from social contact, isolation and formulation of paranoid delusions. From the clinical psychiatry point of view it became crucially need for research on selective oxytocin receptor agonists, as they may be used in the treatment of diseases which manifest in social withdrawal, lack of trust and the absence of affiliation behaviour as in schizophrenia.

Słowa kluczowe: schizofrenia, oksytocyna, poznanie społeczne, agoniści receptorów oksytocynowych

Key words: schizophrenia, oxytocin, social cognition, oxytocin receptors agonists

Wstęp

Badania funkcji poznawczych u chorych ze schizofrenią (poznanie niespołeczne, neuropoznanie) mają już długą historię w rozwoju nauki, natomiast poznanie społeczne dopiero niedawno pojawiło się w kręgu zainteresowań badaczy schizofrenii [1]. Ba-

dania z tego zakresu w dziedzinie schizofrenii wydają się o tyle ważne, że poznanie społeczne znalazło się wśród innych czynników (takich jak objawy negatywne), które w sposób istotny łączą się z zaburzeniami funkcjonowania społecznego u chorych na schizofrenię [2]. Jedną z pierwszych definicji poznania społecznego została sformułowana przez Brothersa jako „umiejętność i zdolność jednostki do uświadamiania sobie intencji i nastawień innych ludzi“ [3].

W badaniach nad schizofrenią wyróżnia się trzy główne domeny poznania społecznego: teorię umysłu, styl atrybucji oraz rozpoznawanie emocji na podstawie wyrazu twarzy [1]. Chorzy na schizofrenię osiągają znacząco gorsze wyniki w testach badających zdolność do rozpoznawania emocji na podstawie wyrazu twarzy niż pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową oraz osoby zdrowe z grupy kontrolnej [4]. Natomiast wyniki osiągane przez chorych na schizofrenię w badaniach z zakresu teorii umysłu wyraźnie korelują z poziomem funkcjonowania społecznego badanych chorych [5] oraz wydają się niezależne od poziomu ogólnego funkcjonowania poznawczego [6]. Nadal nie udało się doprowadzić do rozwoju skutecznych strategii farmakologicznych mających wpływ na istotną poprawę funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię. Natomiast ocena tak specyficznych dysfunkcji poznawczych jak deficyty poznania społecznego nie została jeszcze włączona do standardów badań nad nowymi strategiami farmakologicznymi w terapii schizofrenii. Wynika to z faktu, że wobec żadnej spośród badanych substancji, czy to nakierowanych na regulację dysfunkcji układu dopaminergicznego, glutaminianergicznego czy – uzupełniająco – serotoninericznego, nie istniały dotychczas naukowe przesłanki dotyczące efektów działania związanych z poprawą funkcji poznania społecznego czy teorii umysłu.

W latach 90. XX w. udowodniono, że system oksytocynergiczny odgrywa znaczącą rolę w regulacji tworzenia więzi, zachowaniach związanych z reprodukcją oraz jakością opieki rodzicielskiej u gryzoni [7]. Intensywne badania prowadzone na zwierzętach różnych gatunków, włączając naczelne, wykazały, że oksytocyna jest centralnym mediatorem zachowań prospołecznych, jest niezbędna w procesach społecznej pamięci oraz zachowań związanych z rozpoznawaniem kodów społecznych [8]. Natomiast zachowania związane z komunikacją wewnątrzgatunkową oraz formowanie więzi przez osobniki tego samego gatunku mogą odpowiadać za zachowania związane z poznaniem społecznym u ludzi [9]. Pojawia się coraz więcej danych świadczących o dysregulacji systemu oksytocynergicznego w schizofrenii. Rozwój opisywanej gałęzi wiedzy dotyczącej schizofrenii zaczął ewoluować niejako obok głównego nurtu dotyczącego polimorfizmów genów systemu dopaminergicznego i glutaminianergicznego oraz – uzupełniająco – serotoninericznego, które dały podstawy badaniom z zakresu psychofarmakologii doświadczalnej oraz poszukiwaniom nowych celów terapeutycznych w schizofrenii.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie i omówienie najnowszych badań z zakresu psychofarmakologii doświadczalnej, klinicznej oraz neuroendokrynologii behawioralnej, dotyczących roli układu oksytocynergicznego w badaniach nad schizofrenią.

Badania eksperymentalne dotyczące fizjologicznej roli hormonów podwzgórzowych

U ptaków, płazów oraz ryb pojedynczy hormon wazotocyna regulował zachowania afiliacyjne, takie jak aktywność seksualna oraz dźwięki godowe [10]. W toku ewolucji inwersja i duplikacja genów na poziomie gadów doprowadziły do wykształcenia dwóch blisko związanych nonapeptydów, tj. arginino-wazopresyny i oksytocyny oraz korespondujących z nimi receptorów [11]. W mózgu ssaków, wraz z ewolucją prowadzącą do wytworzenia bariery krew-mózg, wykształcił się centralny rodzaj komunikacji „peptyderygicznej“ niezależny od obwodowych efektów działania neuropeptydów. Dla tzw. mózgu społecznego charakterystyczny jest zatem odmienny rodzaj neurotransmisji, tzw. transmisja „peptyderygiczna“ w odróżnieniu od neuronalnej synaptycznej struktury kory mózgu [12]. Oksytocyna i wazopresyna to związki strukturalnie bardzo podobne, z różnicą dotyczącą jedynie dwóch aminokwasów, a receptory dla oksytocyny, jak i wazopresyny aktywowane są krzyżowo przez oba neuropeptydy [11]. Receptory dla oksytocyny i arginino-wazopresyny należą do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G. Ośrodkowy efekt oksytocyny jest mediowany poprzez receptory oksytocynowe, które są szeroko rozdystrybuowane w całym mózgu w sposób charakterystyczny dla danego gatunku. Największe skupienie receptorów oksytocynowych występuje w jądrze brzuszno-przyśrodkowym podwzgórza, ciele migdałowatym, przegrodzie bocznej, obszarze brzusznej nakrywki, obszarze przedwzrokowym oraz w hipokampie [13]. Dodatkowo receptory oksytocynowe i wazopresynowe rozsiane są szeroko w większości regionów mózgu związanych z detekcją oraz przekazywaniem sygnałów węchowych, tj. głównym i dodatkowym nabłonku węchowym, głównej oraz dodatkowej opuszce węchowej, przednim jądrze węchowym oraz korze zachyłka gruszkowatego [14]. Dla większości ssaków, w tym naczelnych, odczytywanie sygnałów wewnątrzgatunkowych (odpowiednik „poznania społecznego“ u ludzi), zachodzi za pośrednictwem głównego oraz dodatkowego (lemieszowo-nosowego) nabłonka węchowego, które stanowią wrota głównego oraz dodatkowego systemu węchowego [15]. Oksytocyna i wazopresyna są uwalniane przez neurony olbrzymio-komórkowe skupione w jądrze przykomorowym oraz nadwzrokowym podwzgórza dwukierunkowo, tj. zarówno aksonalnie, jak i somatodendrytycznie. Oba rodzaje transportu są regulowane w odmienny sposób, a pojawia się coraz więcej dowodów na to, że somatodendrytyczne uwalnianie obu neuropeptydów jest w mózgu szeroko rozpowszechnione [16, 17].

W badaniach na zwierzętach wykazano znaczenie oksytocyny jako ważnego modulatora reakcji stresowej oraz stabilizatora poziomu lęku [18]. Modele zwierzęce sugerują także, że centralna rola oksytocyny w mediowaniu skomplikowanych zachowań społecznych zależy od funkcji ciała migdałowatego, a oksytocyna – poprzez oddziaływanie na ciało migdałowate – powoduje osłabienie reakcji lękowej [18]. Natomiast myszy pozbawione genu oksytocyny (OXT -/-) pomimo zachowania prawidłowych zdolności węchowych oraz przestrzennych wykazują głęboki deficyt poznania społecznego, który w eksperymentach mógł być zniwelowany poprzez podawanie oksytocyny w rejonie środkowym ciała migdałowatego (medial amygdala)

[19]. Dodatkowo wykazano, że oksytocyna – poprzez działanie w rejonie centralnym ciała migdałowatego – hamuje przewodzenie pobudzenia z ciała migdałowatego do tych ośrodków rdzenia przedłużonego, gdzie mediowana jest odpowiedź lękowa [20], co potwierdza jej efekt powodujący wygaszanie reakcji lękowej.

Pierwsze badania, które udowodniły znaczenie oksytocyny i wazopresyny dla skomplikowanych zachowań społecznych u zwierząt, przeprowadzono w latach 70. XX w. Cort Pedersen udowodnił, że podawanie oksytocyny domózgowo promuje macierzyńskie zachowania pielęgnacyjne u niedojrzałych płciowo samic szczurzych, sugerując znaczenie tego związku nie tylko dla obwodowej fizjologii reprodukcji, ale także dla transformacji mózgu przyszłej matki w kierunku podejmowania zachowań afiliacyjnych, mających na celu ochronę potomstwa [21]. W latach 90. udowodniono, że system oksytocynergiczny odgrywa znaczącą rolę w regulacji tworzenia więzi, zachowaniach związanych z reprodukcją oraz łączeniem się w pary i jakością opieki rodzicielskiej u gryzoni [7]. Współcześnie udowodniono nie tylko w badaniach eksperymentalnych, ale także z udziałem ludzi, że polimorfizm w zakresie receptorów oksytocyny i wazopresyny łączy się ze zdolnością do tworzenia więzi, szczodrości oraz łączenia się w pary [22], co zostanie szerzej omówione w jednym z podrozdziałów.

Z konceptualizacji dotyczących roli oksytocyny dla zachowań prospołecznych u zwierząt i ludzi wyewoluowały próby wykazania roli tego związku jako naturalnej substancji przeciwpsychotycznej. W ciągu ostatnich kilkunastu lat wykazano efekt oksytocyny przeciwdziałający objawom negatywnym psychoz, a także efekt przeciwwytwórczy w zwierzęcych modelach psychoz. Dotychczasowe badania eksperymentalne potwierdziły, że oksytocyna może wykazywać efekt przeciwpsychotyczny, odwracając deficyty bramkowania sensorycznego powodowane działaniem amfetaminy i MK801 [23], co stanowi efekt paralelny do efektu działania atypowych leków przeciwpsychotycznych. Na podstawie innego eksperymentu wykazano, że zwierzęta pozbawione genu oksytocyny (OXT $-/-$) są bardziej wrażliwe w pomiarach testami bramkowania sensorycznego, co warunkuje większy deficyt tych zwierząt w trakcie stosowania substancji propsychotycznych, a zwłaszcza fencyklidyny [24]. Lee i wsp. wykazali natomiast, że deficyty interakcji społecznych zwierząt eksperymentalnych, które zostały poddane przewlekłemu podawaniu fencyklidyny, ulegają odwróceniu poprzez administrację oksytocyny [25]. Wydaje się zatem, że pojawia się szereg dowodów z badań eksperymentalnych potwierdzających rolę dysfunkcji układu oksytocynergicznego w promowaniu objawów psychotycznych oraz samego przeciwpsychotycznego efektu tego związku. Sformułowano także założenia „oksytocynowej teorii powstawania objawów psychotycznych“, które dalej zostaną szerzej omówione.

Badania neuroendokrynobehawioralne oraz genetyczne z zakresu roli układu oksytocynergicznego a ich implikacje dla badań nad schizofrenią

Mimo że nadal nie do końca wiadomo, w jaki sposób neuropeptydy penetrują przez nabłonek węchowy do ośrodkowego układu nerwowego, to w jedynym jak dotychczas badaniu wykazano, że peptydy podawane donosowo powodują wzrost stężenia badanych związków w płynie mózgowo-rdzeniowym już w 30 minut od

aspiracji donosowej, osiągając znaczące stężenia [26]. Wyniki badania Borna dały podstawę do dalszych badań z zastosowaniem oksytocyny i wazopresyny donosowej, co pozwoliło na kliniczną ocenę efektów obu neurohormonów podwzgórzowych w wielu eksperymentach neuroendokrynobehawioralnych oraz dało możliwość oceny efektu tych związków wobec objawów psychopatologicznych chorób psychicznych. Używana wcześniej w badaniach z udziałem ludzi oksytocyna w postaci parenteralnej nie przekraczała bariery krew-mózg w stężeniach wystarczających do wywierania efektów ośrodkowych [13]. W pionierskiej pracy Kosfelda i wsp. z zakresu neuroendokrynologii behawioralnej udowodniono, że donosowe podawanie oksytocyny powoduje zwiększanie poziomu zaufania u badanych, co skutkowało przekazywaniem większych niż w eksperymencie kontrolnym sum pieniędzy w oczekiwaniu, że partner interakcji zrewanżuje się podobnie wysokim transferem [27]. Na podstawie powyższego oraz kilku podobnych eksperymentów neuroendokrynobehawioralnych stwierdzono, że oksytocyna jest pierwszym związkiem, który może wpływać na wyższe czynności psychiczne, tj. procesy związane z poziomem zaufania, mentalizacji, kooperacji, a obwody związane z receptorami oksytocynowymi uznano za potencjalne cele farmakoterapii związane z funkcjami społeczno-kognitywnymi.

Od tego czasu przeprowadzono już dziesiątki eksperymentów neuroendokrynobehawioralnych u ludzi zdrowych dotyczących roli oksytocyny w rozpoznawaniu emocji, pamięci społecznej, zachowaniach prospołecznych, zachowaniach wymagających współpracy i kooperacji, zachowaniach wymagających altruizmu, szczodrości, odpowiedzi na odrzucenie oraz wielu innych. Jednak analiza tych badań przekracza łamy tej pracy [28]. Natomiast polimorfizm w zakresie receptorów oksytocyny i wazopresyny zaczął być łączony z powstawaniem przywiązania, szczodrości w zakresie działań finansowych oraz jakości tworzenia więzi międzyludzkich [22]. Niedawno wykazano także, że polimorfizm w zakresie genów oksytocynergicznym jest związany ze zwiększoną podatnością na zachorowanie na schizofrenię [29] oraz zidentyfikowano kilka wariantów genów oksytocyny i wazopresyny związanych z występowaniem schizofrenii w populacji arabsko-izraelskiej [30]. Dodatkowo wykazano, że u chorych na schizofrenię niższe stężenie oksytocyny w płynie mózgowo-rdzeniowym koreluje z silniej wyrażonymi objawami negatywnymi oraz koniecznością stosowania wyższych dawek neuroleptyków [31]. W badaniach korelacyjnych wykazano natomiast, że u kobiet ze schizofrenią wyższy poziom oksytocyny koreluje z rozpoznawaniem twarzy jako bardziej szczęśliwych [32] oraz z niższym nasileniem objawów pozytywnych oraz ogólnych objawów psychopatologicznych [33].

Oksytocynowy model powstawania objawów psychiatrycznych w schizofrenii według Rosenfelda

Jak wynika z badań eksperymentalnych omówionych wcześniej, ciało migdałowe jest kluczowym ośrodkiem pośredniczącym w przekazywaniu informacji z zakresu poznania społecznego u zwierząt. Znacząca rola tej struktury w przekazywaniu informacji społecznej została także potwierdzona w badaniach neurostrukturalnych oraz neuroobrazowych u ludzi [34]. W literaturze udokumentowano bardzo szeroko rolę

ciała migdałowego dla wielu wymiarów z zakresu analizy informacji emocjonalnej [34]. Chorzy z uszkodzeniami na poziomie ciała migdałowego nie potrafią nadać społecznego znaczenia bodźcom niespołecznym w eksperymentach związanych z prezentacją kształtów, które przez osoby zdrowe są interpretowane jako niosące znaczenie emocjonalno-społeczne [34]. Takie osoby rozpoznają prezentowane twarze jako wzbudzające zaufanie w porównaniu z badanymi bez opisywanych uszkodzeń, którzy te same twarze interpretują jako niewzbudzające zaufania [34].

Rozpoznawanie emocji na podstawie wyrazu twarzy to jedna z najlepiej poznanych domen z zakresu poznania społecznego u chorych na schizofrenię. Większość z tych chorych przejawia deficyty w zakresie rozpoznawania emocjonalnej ekspresji ludzkich twarzy, zwłaszcza w zakresie wymiarów dotyczących emocji negatywnych lub odzwierciedlających strach lub przerażenie, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej oraz osobami z chorobą afektywną dwubiegunową [4, 35]. Natomiast w badaniach neuroobrazowych przeprowadzonych na ludziach zdrowych potwierdzono, że oksytocyna nie tylko wpływa na supresję aktywacji ciała migdałowego przy prezentowaniu bodźców nieprzyjemnych, ale także wzmacnia aktywność ciała migdałowego przy prezentowaniu bodźców przyjemnych [36], co może w sposób pośredni modyfikować procesy uczenia się (w tym społecznego uczenia się).

Kolejną kwestią niosącą istotne implikacje dla roli systemu oksytocynergicznego w badaniach nad schizofrenią stanowią strukturalne powiązania pomiędzy ciałem migdałowym a układem dopaminergicznym – z uwzględnieniem struktur, takich jak jądro połączone oraz obszar brzuszny nakrywki [37].

Według Rosenfelda takie powiązania strukturalne mogą nieść ze sobą istotne implikacje dla terapii schizofrenii, wynikające z tego, że chorzy ze schizofrenią – przyjmujący leki przeciwpsychotyczne o działaniu antydopaminergicznym na rzecz korzyści wynikających z efektu przeciwwytwórczego tych leków – mogą tracić niektóre aspekty z zakresu poznania społecznego [9]. Na poparcie swojej tezy Rosenfeld i wsp. przytoczyli badania, z których wynika, że preparaty o działaniu antydopaminergicznym powodują zniesienie wzmacniającego zapamiętywanie efektu informacji ze znaczeniem emocjonalnym w porównaniu z informacją bez takiego znaczenia. We wzmacnianiu efektu informacji z ładunkiem emocjonalnym pośredniczy ciało migdałowe [9, 38, 39]. Istnieją także badania, które potwierdziły dysfunkcję ciała migdałowego, wykazując zmniejszenie objętości tej struktury u chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi. Z metaanalizy 58 badań strukturalnego rezonansu magnetycznego (MRI) wynika, że u chorych na schizofrenię obserwuje się 6% redukcję objętości ciała migdałowego w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej [40]. Dodatkowo całkiem niedawno wykazano, że u chorych z objawami prepsychotycznymi (spełniających kryteria stanu wysokiego ryzyka rozwoju psychozy) obserwuje się zwiększenie objętości przysadki mózgowej w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej [41]. U chorych na schizofrenię raportowano zarówno zwiększenie [42–44], jak i zmniejszenie objętości przysadki mózgowej w porównaniu z grupami kontrolnymi [42, 45]. Oksytocyna i wazopresyna uwalniane są przez neurony olbrzymiokomórkowe skupione w jądrze przykomorowym oraz nadwzrokowym podwzgórza na drodze tzw. neurosekrecji do tylnego płata przysadki, skąd trafiają do krążenia wrotnego przysadki mózgowej. Nie

wiadomo jednak, czy pobudzenie układu oksytocynergicznego – skutkujące zwiększeniem sekrecji oksytocyny – może wyzwać morfologiczne zmiany dotyczące objętości przysadki mózgowej. Obecnie uważa się raczej, że zmiany objętości tej struktury u chorych na schizofrenię w przebiegu choroby mogą wynikać z blokowania aktywności genów hormonu uwalniającego kortykotropinę w trakcie kuracji neuroleptykami [46] lub stymulacji komórek produkujących prolaktynę [47].

Jednak badania neurostrukturalne wskazujące na zmiany objętości przysadki mózgowej u chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi mogą świadczyć nie tylko o dysregulacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej czy dysfunkcji z zakresu produkcji prolaktyny przez komórki laktotropowe przysadki mózgowej, ale także stanowić pośredni dowód potwierdzający zaburzenia układu oksytocynergicznego oraz neurosekrecji oksytocyny u chorych na schizofrenię.

Rosenfeld i wsp. po raz pierwszy sformułowali „oksytocynowy model powstawania objawów psychiatrycznych“, wedle którego „deficyty poznania społecznego u chorych na schizofrenię łączą się z zaburzeniami przetwarzania informacji emocjonalnej. Ciało migdałowe, jako miejsce przetwarzania i przekazywania informacji emocjonalnej, może podlegać dysfunkcji w przebiegu schizofrenii. W schizofrenii może dochodzić zatem do zaburzeń interakcji pomiędzy układem dopaminergicznym, ciałem migdałowatym oraz układem oksytocynergicznym. Nieprawidłowości dotyczące neurohormonu oksytocyny mogą zakłócać funkcjonowanie środowiska neuronalnego, co powoduje nieprawidłowe przypisywanie znaczeń informacji emocjonalnej płynącej ze środowiska zewnętrznego. Może to powodować zaburzenia poznania społecznego i tym samym prowadzić do nieprawidłowych zachowań społecznych, a w tym wycofywania się z kontaktów społecznych, izolacji, formułowania sądów paranoicznych oraz urojeń“ [9].

Dodatkowo wykazano, że u chorych na schizofrenię niższe stężenie oksytocyny w płynie mózgowo-rdzeniowym koreluje z silniej wyrażonymi objawami negatywnymi oraz koniecznością stosowania u chorych na to schorzenie wyższych dawek neuroleptyków [31].

Według Rosenfelda na obecnym etapie badań nadal nie wiadomo, w jaki sposób, ani w jakim stopniu zmiany stężenia oksytocyny mogą wpływać na przetwarzanie informacji społeczno-emocjonalnej [9]. Nie wiadomo także, czy jest to spowodowane poprawą percepcji emocji czy innych funkcji społeczno-kognitywnych, jak funkcje z zakresu teorii umysłu. Efekt działania oksytocyny może łączyć się ze zwiększeniem społecznej motywacji oraz poziomu hedonii [9], powodując zwiększenie wysiłku związanego z poszukiwaniem, a następnie większą satysfakcją z podejmowanych kontaktów społecznych.

Potencjalizacja terapii przeciwpsychotycznej za pomocą oksytocyny – badania kliniczne

W przypadku ligandów receptorów oksytocynowych ścieżka badań psychofarmakologicznych przebiega w oparciu o tzw. „odwrotną farmakologię“, począwszy od badań klinicznych dotyczących nowych efektów działania oksytocyny syntetycznej (które

to efekty odbiegają od znanych efektów działania neuroleptyków) do konieczności opracowania nowych, doskonalszych agonistów tego receptora. Oksytocyna została laboratoryjnie zsyntetyzowana przez Vincenta de Vigneauda w latach pięćdziesiątych XX wieku [48], za co badacz otrzymał Nagrodę Nobla. Od tego czasu w wielu laboratoriach na świecie dokonano syntezy setek analogów obu neurohormonów podwzgórzowych. Dokonanie nawet przybliżonego omówienia badanych dotychczas związków z grupy agonistów lub antagonistów receptorów OXT lub AVP przekracza jednak ramy tego opracowania. Warto jednak podkreślić, że wiele wiodących firm farmaceutycznych dokonało wielu syntez analogów receptorów podwzgórzowych, ale większość z nich zatrzymano na różnych etapach badań (zarówno jeszcze doświadczalnych, jak i I czy II fazy badań klinicznych) [49]. Zarówno firma Merck, jak i Pfizer przestały kontynuować programy dotyczące rozwoju antagonistów receptorów oksytocynowych (z przeznaczeniem do stosowania w położnictwie w celu zapobiegania porodowi przedwczesnemu) jeszcze na etapie badań przedklinicznych. W chwili obecnej jedynie firma Glaxo-SmithKline kontynuuje program dotyczący antagonistów receptorów oksytocynowych w położnictwie. Natomiast produkt firmy Pfizer – będący agonistą receptorów oksytocynowych WAY-267464 – był pierwszym syntetycznym lekiem z grupy ligandów receptorów oksytocynowych, który badano we wskazaniu z dziedziny psychofarmakologii, tj. zaburzeń lękowych oraz/lub autyzmu. Jednak prace nad tym lekiem zarzucono jeszcze na etapie przedklinicznym, co spowodowało całkowite zamknięcie programu rozwoju substancji z grupy agonistów receptorów OXT przez tę firmę [50–52].

Z informacji dostępnych autorom pracy żadna z wiodących firm farmaceutycznych nie kontynuuje obecnie prac nad selektywnymi agonistami receptorów oksytocynowych do zastosowań w psychofarmakologii. Natomiast z coraz liczniejszych badań klinicznych wynika, że stosowana (poza wskazaniami) oksytocyna w formie donosowej wykazuje skuteczność wobec wielu objawów chorób psychicznych, w tym schizofrenii.

Poniżej skupimy się na omówieniu badań klinicznych z zastosowaniem oksytocyny donosowej w terapii psychoz.

Pierwsze doniesienia na temat klinicznych zastosowań oksytocyny w terapii schizofrenii pochodzą z lat 70. Zostały opublikowane przez Bujanowa, który postulował istotny efekt kliniczny oksytocyny podawanej dożylnie we wlewie z glukozy w dawce 10–15 IU lub domięśniowo w jednokrotnej w ciągu doby dawce 20–25 IU. Opisując swoje doświadczenia, w liście do wydawcy *British Journal of Psychiatry* sugerował, że oksytocyna jest skuteczna w zaostreniu schizofrenii, a podawana w ten sposób zapobiega hospitalizacji psychiatrycznej u chorych z nawrotem psychozy. W mniejszym stopniu obserwował efekt przeciwpsychotyczny u chorych z objawami schizofrenii przewlekłej [53].

Rozwój badań nad ośrodkowymi efektami oksytocyny donosowej nabrał ogromnego tempa po tym, jak wprowadzono na rynek donosową formę oksytocyny (Syn-tocinon, Novartis). Wprowadzie lek w swoim pierwotnym wskazaniu do stosowania w postaci donosowej (tj. promowaniu laktacji po porodzie) nie jest szeroko stosowany, a w badaniach klinicznych nie potwierdzono jego efektu terapeutycznego [54], to

wprowadzenie oksytocyny w postaci donosowej umożliwiło bardzo szybki rozwój badań z zakresu neuroendokrynologii behawioralnej oraz psychoneuroendokrynologii klinicznej. Natomiast w literaturze przedmiotu pojawia się coraz więcej prac z tego zakresu o charakterze „proof-of-concept“, w których wykazano korzystny wpływ oksytocyny na objawy psychopatologiczne, funkcje poznawcze oraz poznanie społeczne u chorych ze schizofrenią. Pierwsze dwa kliniczne badania randomizowane z kontrolą placebo, dotyczące potencjalizacji terapii przeciwpsychotycznej z zastosowaniem oksytocyny, były krótkoterminowe (2- i 3-tygodniowe) oraz dotyczyły bardzo niewielkich grup badawczych (N = 15, N = 19) [55, 56]. W badaniu Feifela wykazano skuteczność oksytocyny wobec wybranych objawów psychopatologicznych schizofrenii [55], natomiast w badaniu Pedersena wykazano skuteczność oksytocyny wobec wybranych wymiarów poznania społecznego oraz funkcjonowania poznawczego u chorych na schizofrenię [56].

W związku z tym, że w latach 70. i 80. XX w. oksytocyna była badana pod kątem jej korzystnego lub niekorzystnego wpływu na pamięć i uczenie [57], pojawiła się także wątpliwość dotycząca tego, czy oksytocyna donosowa nie wpływa negatywnie na funkcjonowanie poznawcze u chorych na schizofrenię. W niewielkim (N = 15, 2 tyg.) badaniu Feifela wykluczono jednak amnestyczny wpływ oksytocyny, potwierdzając jej korzystne właściwości wobec pamięci werbalnej [55]. Badanie kliniczne przeprowadzone przez Modabbernia i wsp. dotyczyło 40 chorych ze schizofrenią, było dłuższe (8 tyg.), a oksytocyna była stosowana jako potencjalizacja monoterapii risperidonem [58]. Pierwszorzędowe punkty końcowe tego badania stanowiła różnica w zakresie objawów psychopatologicznych w pomiarze skalą PANSS pomiędzy grupą oksytocyny i placebo na końcu okresu obserwacji. Wykazano, że oksytocyna była skuteczniejsza od placebo zarówno w zakresie całkowitego nasilenia psychopatologii, jak i objawów negatywnych, objawów pozytywnych oraz ogólnych objawów psychopatologicznych w pomiarze skalą PANSS [58]. Natomiast w kolejnym badaniu, które znów dotyczyło dość niewielkiej grupy badawczej (N = 28) i krótkiego okresu obserwacji (3 tyg.), nie potwierdzono korzystnego wpływu oksytocyny ani wobec objawów pozytywnych, negatywnych, ani całkowitego nasilenia objawów psychopatologicznych w pomiarze skalą PANSS u obojga płci chorych ze schizofrenią [25]. Zaskakująco – poprawę całkowitego nasilenia objawów psychopatologicznych obserwowano dla podgrupy placebo, natomiast poprawę objawów negatywnych obserwowano w wydzielonej z podgrupy placebo i oksytocyny grupy chorych hospitalizowanych w porównaniu z chorymi prowadzonymi ambulatoryjnie. W opisywanym badaniu zaobserwowano także, że oksytocyna wpływa na poprawę identyfikacji zapachów zarówno w zakresie całkowitej punktacji, jak i podskali rozpoznawania zapachów przyjemnych w pomiarze narzędziem University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) [25]. Na podstawie tego badania potwierdzono, że oksytocyna poprawia percepcję pozytywnych bodźców zapachowych, co okazało się paralelne z rezultatami badań dotyczących zakresu percepcji różnych bodźców przez ludzi zdrowych, w których to badaniach oksytocyna wywierała większy efekt w zakresie poprawy rozpoznawania bodźców przyjemnych, np. twarzy czy słów [25, 59] w porównaniu z bodźcami o wydźwięku negatywnym.

Podsumowanie

Pojawia się coraz więcej danych świadczących o dysregulacji systemu oksytocynergicznego w schizofrenii. Rozwój opisywanej gałęzi wiedzy dotyczącej farmakoterapii psychoz ewoluuje niejako obok głównego nurtu dotyczącego polimorfizmów genów systemu dopaminergicznego i glutaminianergicznego oraz, uzupełniając, serotonergicznego, które dały podstawy do poszukiwań nowych celów terapeutycznych w schizofrenii. Rezultaty dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących roli systemu oksytocynergicznego wydają się o tyle zachęcające, że potwierdzono modulującą rolę oksytocyny dla rdzennych mechanizmów formowania afiliacyjnych przekonań społecznych oraz poziomu społecznej współpracy.

Wydaje się mało realne, że jedyna dopuszczona w chwili obecnej do obrotu syntetyczna oksytocyna w postaci donosowej (Syntocinon, Novartis) znajdzie szerokie kliniczne zastosowanie w psychiatrii – ze względu na bardzo krótki okres półtrwania tej substancji. Z punktu widzenia psychiatrii klinicznej pojawiła się zatem bardzo pilna potrzeba rozwoju selektywnych ligandów receptorów oksytocynowych o długim okresie półtrwania, gdyż badania kliniczne substancji z tej grupy potwierdziły, że mogą one znaleźć zastosowanie w terapii wielu schorzeń psychiatrycznych. Niestety, z informacji dostępnych autorom wynika, że żaden z wiodących koncernów farmaceutycznych nie prowadzi obecnie badań w tym kierunku [49].

Zastosowanie preparatów z grupy agonistów receptorów oksytocynowych wydaje się najbardziej uzasadnione w przypadku schorzeń psychiatrycznych, w których obrazie klinicznym występują objawy społecznego wycofania, braku dążenia do interakcji społecznych czy braku satysfakcji z takich kontaktów, w tym schizofrenii. Niektórzy badacze schizofrenii prognozują (nie bez oparcia w Evidence Based Medicine), że kolejna dekada badań nad schizofrenią będzie nazywana „dekadą oksytocynową”. Badania dotyczące roli układu oksytocynergicznego dla terapii schizofrenii mogą okazać się o tyle istotne, że w pewien sposób zmieniają myślenie o tej chorobie, „wprowadzając na scenę naukową” badań nad schizofrenią zupełnie nowy układ neurotransmisji, obok tych, na których koncentrowała się uwaga badaczy w ostatnich kilku dekadach.

Окситоцинная модель появления психотических симптомов и импликация для исследований над ролью окситоцинергической системы шизофрении

Содержание

Появление все более многочисленных данных свидетельствующих о дисрегуляции окситоцинергической системы при шизофрении. Развитие описываемой ветви знаний началось накапливаться рядом с главным направлением, относящихся к полиморфизму генов допаминергической и глютаминергической систем, а также дополняющей серотонинергической системы. Как в экспериментальных, так и клинических исследованиях установлен антипсихотический эффект окситоцина. Со времен пионерского нейроэндокринобихавиорального эксперимента, в котором доказано, что окситоцин в форме носовых капель влияет на улучшение чувства доверенности. Проведены десятки экспериментов подтверждающих моделирующую роль окситоцина для распознавания эмоции, социальной памяти, прообщественных поведений, требующих совместной работы и кооперации, а также уровня, проявляемой доброты и альтруизма. По „окситоциновой модели” развития психотических симптомов – отклонения из области окситоцинергической

системы могут влиять на неправильное приписывание значений эмоциональной информации истекающей из внешней среды. Это может проявляться в форме нарушений общественного понимания и приводит к ошибочным общественным поведением в форме изолирования из социальных связей параноидального отношения к окружающим и бреда. С точки зрения клинической психиатрии появилась необходимость исследований, относящихся к субстанции с характером антагонистических селективных окситоциновых рецепторов с длительным периодом распада. Эти последние могут найти себе применение в лечении заболеваний в картине которых появляется общественная изоляция больного, отсутствие доверенности к людям и отсутствие аффилиционных поведений как при шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, окситоцин, общественное сознание, агонисты рецепторов окситоцина

Oxytocinmodell für Entstehung von psychotischen Symptomen und Implikationen für Studien zu oxytocinergem System in Schizophrenie

Zusammenfassung

Es gibt immer mehr Angaben, die von der Dysregulation des oxytocinergen Systems in der Schizophrenie zeugen. Die Entwicklung des beschriebenen Wissenschaftszweiges entwickelte sich neben der Hauptrichtung, die auf Genpolymorphismus des dopaminergen, glutamatergen und ergänzend serotonergen Systems fokussiert. Sowohl in den Untersuchungsstudien als auch in den klinischen Studien wurde der antipsychotische Effekt von Oxytocin nachgewiesen. Seit der Zeit des Pionier-Experiments, des neuroendokrin-behavioralen, in dem nachgewiesen wurde, dass Oxytocin in nasaler Gabe den Level des Vertrauens erhöht, wurden schon mehrere Experimente durchgeführt. Sie bestätigen die modulierende Rolle von Oxytocin für die Erkennung von Emotionen, soziales Gedächtnis, prosoziales Verhalten, Verhalten, die Zusammenarbeit und Kooperation erfordern, und den Level der Großzügigkeit und Altruismus. Gemäß dem „Oxytozin-Modell“ der Entwicklung von psychotischen Symptomen, können die Unrichtigkeiten aus dem oxytocinergen System die falsche Zuschreibung von Bedeutung der emotionellen Information beeinflussen, die von der äußeren Umgebung kommen. Es kann sich als die Störung der sozialen Kognition äußern und führt zur nicht richtigen sozialen Verhaltensweise, wie soziales Rückziehen, Isolierung, Formulierung von paranoider Äußerungen und Wahn. Aus dem Sichtpunkt der klinischen Psychiatrie erschien ein dringendes Bedürfnis an Studien zu Substanzen vom Typ der selektiven Rezeptor-Agonisten von Oxytocin von langer Zeitdauer, weil sie bei der Therapie der Erkrankungen Anwendung finden können, im Bild deren das soziale Rückziehen, Mangel an Vertrauen und affiliatives Verhalten erscheinen können, wie in der Schizophrenie. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Besprechung der neuesten Studien aus dem Gebiet der Untersuchung - Psychopharmakologie, der klinischen Psychopharmakologie und der behavioralen Neuroendokrinologie zur Rolle des oxytocinergen Systems in den Studien an der Schizophrenie.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, Oxytocin, soziale Kognition, Oxytocin-Rezeptor-Agonisten

Le modèle de l'ocytocine de la formation des symptômes psychotiques et les implications pour les recherches concernant le rôle du système ocytocinergique dans la schizophrénie

Résumé

Nous observons la quantité croissante des données parlant de la dérégulation du système ocytocinergique dans la schizophrénie. Le développement de cette branche du savoir évolue à côté des théories concernant le polymorphisme des gènes des systèmes : dopaminergique, glutaminianergique et sérotoninergique. Depuis l'expérience novatrice neuroendocrinobehaviorale prouvant que l'ocytocine augmente le niveau de confiance, on fait plusieurs expériences confirmant le rôle de l'ocytocine comme modulateur de la reconnaissance des : émotions, mémoire sociale, comportements pro sociaux, comportements exigeant la coopération et de niveau de la générosité et de l'altruisme. D'après « le modèle de l'ocytocine » du développement des symptômes psychotiques, les anomalies

du système ocytocinergique peuvent influencer sur l'attribution incorrecte de la signification de l'information émotionnelle venant du milieu extérieur. Cela peut se manifester par les dysfonctions cognitives et peut causer les comportements anormaux – le refus des contacts sociaux, isolation, pensées paranoïaques, illusions. Du point de vue de la psychiatrie clinique il est nécessaire de faire des recherches concernant les antagonistes sélectifs des récepteurs de l'ocytocine car ils peuvent être utiles dans la thérapie des troubles avec le refus des contacts sociaux et le manque de confiance et des comportements pro-sociaux. Cet article présente la revue des recherches les plus récentes concernant la psychopharmacologie, la neuroendocrinologie comportementale et le rôle du système ocytocinergique dans la schizophrénie.

Mots clés : schizophrénie, ocytocine, cognition sociale, antagonistes sélectifs des récepteurs de l'ocytocine

Piśmiennictwo

1. Penn DL, Addington J, Pinkham A. *Zaburzenia poznania społecznego*. W: Lieberman J, Stroup TS, Perkins DO. red. *Schizophrenia*. Washington, DC, London, UK: American Psychiatric Publishing Inc., 2006. s. 263–278.
2. Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. *The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35(3): 573–588.
3. Brothers L. *The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain*. *Concepts Neurosci.* 1990; 1: 27–51.
4. Addington J, Addington D. *Facial emotion recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder*. *Schizophr Res.* 1998; 32: 171–181.
5. Roncone R, Falloon IHR, Mazza M, De Risio A, Pollice R, Necozone S i wsp. *Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits?* *Psychopathology* 2002; 35: 280–288.
6. Brune M. *Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia*. *Schizophr. Res.* 2003; 60: 57–64.
7. Williams JR, Insel TR, Harbaugh CR, Carter CS. *Oxytocin administered centrally facilitates formation of a partner preference in prairie voles*. *J. Neuroendocrinol.* 1994; 6: 247–250.
8. Insel TR, Fernald RD. *How the brain processes social information: searching for the social brain*. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004; 27: 697–722.
9. Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF. *Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia*. *Schizophr. Bull.* 2011; 37: 1077–1087.
10. Goodson JL, Bass AH. *Forebrain peptides modulate sexually polymorphic vocal circuitry*. *Nature* 2000; 403: 769–772.
11. Gimpl G, Fahrenholz F. *The oxytocin receptor system: structure, function and regulation*. *Physiol. Rev.* 2001; 81: 629–683.
12. Herbert J. *Peptides in the limbic system: neurochemical codes for co-ordinated adaptive response to behavioural and physiological demand*. *Prog. Neurobiol.* 1993; 41: 723–791.
13. Viero C, Shibuya I, Kitamura N, Verkhatsky A, Fujihara H, Katoh A i wsp. *Oxytocin: crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy*. *CNS Neurosci. Ther.* 2010; 16: e138–e156.
14. Vaccari C. *Comparative distribution of vasopressin V1b and oxytocin receptor messenger ribonucleic acids in brain*. *Endocrinology* 1998; 139: 5015–5033.
15. Shipley MT i wsp. *The olfactory system*. W: Conn PM. red. *Neuroscience in medicine*. Totowa: Humana Press; 2008. s. 611–622.

16. Landgraf R, Neuman JD. *Vasopressin and oxytocin release with in the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication*. Front Neuroendocrinol. 2004; 25: 150–176.
17. Landry M. *Differential routing of coexisting neuropeptides in vasopressin neurons*. Eur. J. Neurosci. 2003; 17: 579–589.
18. McCarthy MM, McDonald CH, Brooks PJ, Goldman D. *An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse*. Physiol. Behav. 1996; 60: 1209–1215.
19. Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, Young LJ. *Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse*. J. Neurosci. 2001; 21: 8278–8285.
20. Huber D, Veinante P, Stoop R. *Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in central amygdala*. Science 2005; 308: 245–248.
21. Pedersen CA, Prange Jr AJ. *Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1979; 76: 6661–6665.
22. Ebstein RP, Knafo A, Mankuta D, Chew SH, Lai PS. *The contributions of oxytocin and vasopressin pathway genes to human behavior*. Horm. Behav. 2012; 61: 359–379
23. Feifel D, Reza T. *Oxytocin modulates psychotomimetic-induced deficits in sensorimotor gating*. Psychopharmacology 1999; 141(1): 93–98.
24. Caldwell HK, Stephens SL, Young WS. *Oxytocin as a natural antipsychotic: a study using oxytocin knockout mice*. Mol. Psychiatry 2009; 14(2): 190–196.
25. Lee PR, Brady DL, Shapiro RA, Dorsa DM, Koenig JI. *Social interaction deficits caused by chronic phencyclidine administration are reversed by oxytocin*. Neuropsychopharmacology 2005; 30: 1883–1894.
26. Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL. *Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain*. Nat. Neurosci 2002; 5(6): 514–516.
27. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. *Oxytocin increases trust in humans*. Nature 2005; 2: 435(7042): 673–676.
28. Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Ochsner KN. *Social effects of oxytocin in humans: context and person matter*. Trends Cogn. Sci. 2011; 15(7): 301–309.
29. Montag C, Brockmann EB, Bayerl M, Rujescu D, Müller DJ, Gallinat J. *Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study*. World J. Biol. Psychiatry 2013; 14(7): 500–508.
30. Teltsh O, Kanyas-Samer K, Rigbi A, Greenbaum L, Lerer B, Kohn Y. *Oxytocin and vasopressin genes are significantly associated with schizophrenia in a large Arab-Israeli pedigree*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2011; 7: 1–11.
31. Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Hori H, Ota M, Yoshida S i wsp. *Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia*. Schizophr. Res. 2012; 139(1–3): 201–206.
32. Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Jamadar R, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA i wsp. *Sex-specific associations between peripheral oxytocin and emotion perception in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2011; 130(1–3): 266–270.
33. Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA, Maki PM. *Peripheral oxytocin associated with reduced symptoms severity in people with schizophrenia*. Schizophr. Res. 2010; 124: 13–21.
34. Phelps EA, LeDoux JE. *Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to humans behavior*. Neuron 2005; 48: 175–187.
35. Edwards J, Pattison PE, Jackson HJ, Wales RJ. *Facial affect and affective prosody recognition in first- episode schizophrenia*. Schizophr. Res. 2001; 48: 235–253.
36. Gamer M. *Does amygdala mediate oxytocin effects on socially reinforced learning?* J. Neurosci. 2010; 30(28): 9347–9348.

37. Laviolette SR. *Dopamine modulation of emotional processing in cortical and subcortical neural circuits: evidence for a final common pathway in schizophrenia?* Schizophr. Bull. 2007; 33: 971–981.
38. Gibbs AA, Naudts KH, Spencer EF, David AS. *The role of dopamine in attentional and memory biases for emotional information.* Am. J. Psychiatry 2007; 164: 263–285.
39. Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD. *Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli.* Nat. Neurosci. 1999; 2: 289–293.
40. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. *Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 2000; 157: 16–25.
41. Buschlen J, Berger GE, Borgwardt SJ, Aston J, Gschwandtner U, Pflueger MO i wsp. *Pituitary volume increase during emerging psychosis.* Schizophr. Res. 2011; 125(1): 41–48.
42. Pariante CM, Vassilopoulou K, Velakoulis D i wsp. *Pituitary volume in schizophrenia.* Br. J. Psychiatry 2004; 185: 5–10.
43. Pariante CM, Dazzan P, Danese A, Morgan KD, Brudaglio F, Morgan C i wsp. *Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AESop first-onset psychosis study.* Neuropsychopharmacology 2005; 30: 1923–1931.
44. Takahashi T, Suzuki M, Velakoulis D, Lorenzetti V, Soulsby B, Zhou SY i wsp. *Increased pituitary volume in schizophrenia spectrum disorders.* Schizophr. Res. 2009; 108: 114–121.
45. Upadhyaya AR, El-Sheikh R, MacMAster FP, Diwadkar VA, Keshavan MS. *Pituitary volume in neuroleptic-naïve schizophrenia: a structural MRI study.* Schizophr. Res. 2007; 90(1–3): 266–273.
46. Basta-Kaim A, Budziszewska B, Jaworska-Feil L, Tetich M, Kubera M, Leskiewicz M i wsp. *Antipsychotic drugs inhibit the human corticotrophin-releasing-hormone gene promoter activity in neuro-2A cells- an involvement of protein kinases.* Neuropsychopharmacology 2006; 31: 853–865.
47. Meltzer HY, Fang VS. *The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients.* Arch. Gen. Psychiatry 1976; 33: 279–286.
48. De Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG. *The synthesis of oxytocin.* J. Am. Chem. Soc. 1954; 76: 3115–3121.
49. Manning M, Stoev S, Chini B, Durroux T, Mouillac B, Guillon G. *Peptide and non-peptide agonists and antagonists for vasopressin and oxytocin V1a, V1b, V2 and OT receptors: Research tools and potential therapeutic agents.* Prog. Brain Res. 2008; 170: 473–512.
50. Ring RH, Malberg JE, Potestino L, Ping J, Boikess S, Luo B i wsp. *Anxiolytic-like activity of oxytocin in male mice: behavioral and autonomic evidence: therapeutic implications.* Psychopharmacology 2006; 185: 218–225.
51. Insel TR. *The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior.* Neuron 2010; 65: 768–779.
52. Frantz MC, Rodrigo J, Boudier L, Durroux T, Mouillac B, Hilbert M. *Subtlety of structure-affinity and structure-efficacy relationships around a nonapeptide oxytocin receptor agonist.* J. Med. Chem. 2010; 53: 1546–1562.
53. Bujanow W. *Hormones in the treatment of psychosis.* Br. Med. J. 1972; 4: 298.
54. Fawcett M, Loh K, Blake A, Ridout D, Hawdon J. *Randomised, double blind trial of oxytocin nasal spray in mothers expressing breast milk for preterm infants.* Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. 2006; 91: F169–F174.
55. Feifel D, MacDonald K, Nguyen A, Cobb P, Warlan H, Galangue B i wsp. *Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients.* Biol. Psychiatry 2010; 68(7): 678–680.
56. Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, Salimi K, Smedley KL, Casey RL i wsp. *Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia.* Schizophr. Res. 2011; 132(1): 50–53.

57. De Wied D, Diamant M, Fodor M. *Central nervous system effects of the neurohypophyseal hormones and related peptides*. Front Neuroendocrinol. 1993; 14: 251–302.
58. Modabbernia A, Rezaei F, Salehi B, Jafarina M, Ashrafi M, Tabrizi M i wsp. *Intranasal oxytocin as an adjunct to risperidone in patients with schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. CNS Drugs 2013; 27(1): 57–65.
59. Guastella AJ, MacLeod C. *A critical review of the influence of oxytocin nasal spray on social cognition in humans: evidence and future directions*. Horm Behav. 2012; 61(3): 410–418.

Adres: Justyna Holka-Pokorska
III Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa ul. Sobieskiego 9

PODZIĘKOWANIE: Serdecznie dziękuję Panu Profesorowi Przemysławowi Bieńkowskiemu oraz Panu Profesorowi Pawłowi Mierzejewskiemu za nieocenione konsultacje farmakologiczne, dzięki którym powstała ta praca.

Otrzymano: 29.04.2013
Zrecenzowano: 2.07.2013
Otrzymano po poprawie: 14.07.2013
Przyjęto do druku: 4.12.2013

