

Kerstin Uvnäs-Moberg, med dr, professor, institutionen för anatomi och fysiologi, Statens Lantbruksuniversitet, Uppsala (kerstin.uvnas-moberg@fyfa.ki.se)

Maria Petersson, docent, ST-läkare, institutionen för molekylär medicin, enheten för endokrinologi och diabetologi, Karolinska institutet, Stockholm

Oxytocin – biokemisk länk för mänskliga relationer

Mediator av antistress, välmående, social interaktion, tillväxt, läkning ...

■ Konturerna av ett psykofysiologiskt mönster som karakteriseras av social interaktion, mentalt lugn och fysisk avslappning samt stimulering av tillväxt och läkning börjar skönjas. Detta mönster är komplementärt till och delvis motsatt de kamp–flyktmönster och stressreaktioner som beskrivits av Cannon och Selye [1, 2]. I motsats till kamp/flykt och stressreaktioner utvecklas detta långsamt, på samma sätt som den måttnad och avslappning som följer efter en måltid. Den subjektiva upplevelsen är finstämd och upplevs nästan tydligare när den saknas. Puls och blodtryck ligger på en låg och hälsosam nivå, och mag–tarmkanalen är lagom aktiverad. Detta leder till att matsmältning och näringsupplagring stimuleras; energi används snarare för tillväxt och läkning än för muskelaktivitet eller produktion av värme. Aktiviteten i den hypotalama hypofysära adrenal (HPA) axeln och i det sympatiko-adrenal systemet är dämpad, samtidigt som aktiviteten i den parasympatiska, vagala delen av det autonoma nervsystemet är förhöjd.

Ur psykologisk synvinkel karakteriseras tillståndet av minskad vaksamhet, lugn och ro samt ökad social kompetens samtidigt som en känsla av välbefinnande och avslappning råder. Detta tillstånd är naturligtvis bra för hälsan, men underlättar också koncentration och inläring.

Oxytocin är en av många mediatorer i detta system, och den är sannolikt viktig. Nyare forskning har nämligen visat att oxytocin, som länge varit känd för att stimulera mjölkutdrivning vid amning och värkarbete i samband med förlossning, har ett brett icke-könsbundet effektspektrum. Oxytocin har visats spela en central roll för framkallande av fysisk avslappning och psykiskt välbefinnande samtidigt som social interaktion av olika typ stimuleras. Även näringsinlagring, tillväxt och läkning stimuleras. Det är av stort kliniskt intresse att upprepad tillförsel av oxytocin leder till långvariga effekter av ovan nämnda natur genom att funktionen i andra transmittersystem påverkas.

Oxytocin och oxytocineffekter kan induceras av värme och beröring och andra typer av sensorisk stimulering, t ex via vissa typer av lukt, ljud och ljus samt av analoga psykologiska stimuli. Dessutom kan vissa läkemedel frisätta oxytocin och därmed utlösa oxytocinmedierade effekter. Sammanfattningsvis kan oxytocin vara en gemensam mediator för olika typer av somatiska, psykologiska och farmakologiska interventioner som stimulerar psykiskt välbefinnande, so-

Sammanfattat



Oxytocin är en viktig mediator i ett psykofysiologiskt mönster, som karakteriseras av social interaktion, mentalt lugn och fysisk avslappning samt stimulering av tillväxt och läkning.

Oxytocin frisätts inte bara hos kvinnor vid amning och förlossning utan även via icke-noxisk sensorisk stimulering av nerver från t ex hud och slemhinnor (beröring, värme, lätt tryck och födoing) samt av vissa feromoner hos bägge könen.

Oxytocintillförsel ger upphov till t ex lugn, ökad social interaktion, minskad smärtekänslighet, sänkt blodtryck, sänkt aktivitet i den hypotalama hypofysära adrenal (HPA) axeln och i det sympatoadrenal nervsystemet samt till ökad aktivitet i det parasympatiska nervsystemet och stimulering av tillväxt och läkning.

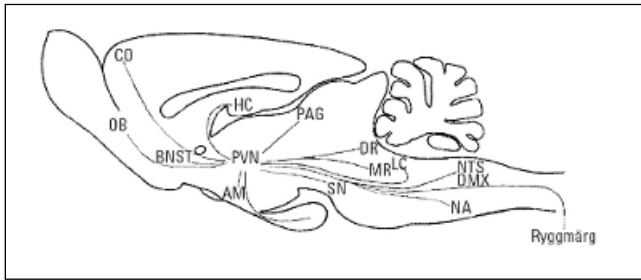
Långtidseffekter (veckor) induceras genom att aktiviteten i andra transmittor-/hormonsystem påverkas, t ex alfa-2-adrenoreceptorer och HPA-axeln samt serotoninerga, kolinerga och opioiderga mekanismer.

Oxytocin frisätts av vissa läkemedel, t ex 5-HT_{1A}-agonister, selektiva serotoninupptagshämmare, litium och vissa atypiska neuroleptika som klozapin samt av alkohol.

cial interaktion och fysisk avslappning. Detta utesluter förstås inte andra parallella system.

Syntes och frisättning

Oxytocin neuron utgående från den paraventrikulära (PVN) och den supraoptiska kärnan i hypotalamus når hypofysens baklob varifrån oxytocin frisätts till blodbanan. Dessutom utgår oxytocinnehållande neuron från PVN till många andra områden av centrala nervsystemet (CNS) exempelvis hjär-



Figur 1. Viktiga banor från de parvocellulära oxytocin-neuronerna i nucleus paraventricularis (PVN): OB = olfaktoribulben, CO = kortex, BNST = bed nucleus stria terminalis, HC = hippocampus, AM = amygdala, PAG=periaqueductal grey, SN = substantia nigra DR/MR = rafekärnorna, LC = locus coeruleus, NTS = nucleus tractus solitarius, DMX = dorsala vaguskärnan, NA = nucleus ambiguus.

nans luktcentra (bulbus olfactorius), frontala kortex, amygdala, locus coeruleus (LC), hippocampus, periaqueductal grey (PAG), rafekärnorna, striatum, vagala motoriska och sensoriska centra (DMX och NTS) samt ryggmärgens fram- och bakhorn (Figur 1). I princip ser oxytocininnervationen likadan ut hos honor och hanar [3, 4]. Genom att oxytocinfrisättning induceras samtidigt på flera av dessa ställen kan sammansatta effektmönster skapas.

Endast en oxytocinreceptor, den uterina receptorn, har beskrivits, och denna har påvisats även i CNS [5]. Sannolikt kommer flera receptorer att identifieras eftersom vissa fragment av oxytocinmolekylen kan inducera olika oxytocineffekter. Effekterna på tillväxt och lugn förefaller vara knutna till den c-terminala delen av oxytocinet. Dessutom är några av de centrala effekterna av oxytocin inte möjliga att blockera med oxytocinantagonist [6].

Östrogen stimulerar syntes och frisättning av oxytocin och ökar även antalet oxytocinreceptorer i vissa regioner [7-9]. Till exempel stimuleras frisättningen via β -östrogenreceptor, och man har nyligen visat att den östrogeninducerade ökningen av oxytocinreceptorer i amygdala är förmedlad via α -östrogenreceptorn [10-12]. Härigenom uppstår ett starkt funktionellt samband mellan östrogen och oxytocin och en kvantitativ könsskillnad avseende vissa av oxytocinets effekter. Innervationen av PVN är komplex, och oxytocinfrisättningen stimuleras exempelvis av acetylkolin [13], noradrenalin (alfa 1-adrenoreceptorer) [14], dopamin (D2-, D3-receptorer) [15, 16], serotonin (5-HT1a-receptorer) [17], vasoaktiv intestinal polypeptid (VIP) [18] ocholecystokinin-8 (CCK-8) [19].

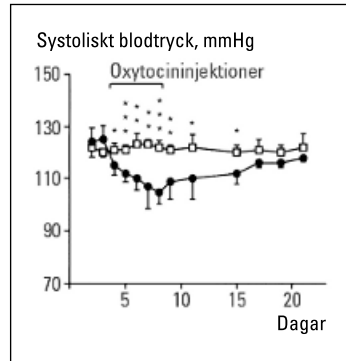
Oxytocin kan självt, vilket är ovanligt, stimulera sin egen frisättning [20], och vid mycket kraftig stimulering, t ex vid amning, ökar antalet synapser, och de gliaceller som omger oxytocin-neuronerna drar sig åt sidan så att neuronerna närmar sig varandra. Då blir den kraftiga fyrning som karakteriserar de magnocellulära oxytocin-neuronerna synkroniserad, och oxytocin frisätts pulsatilt [21]. Huruvida detta gäller även de parvocellulära oxytocin-neuronerna är inte känt.

Opioider [22], GABA [23] och oxytocins c-terminala fragment hämmar oxytocinfrisättningen [opubl data].

Effekter av akut oxytocintillförsel

Förutom de klassiska hormonella effekterna på livmoderkontraktion och mjölkutdrivning ger oxytocintillförsel upphov till en mängd effekter av beteendemässig och fysiologisk natur via receptorer i CNS. Modersbeteende, sexuellt beteende och social interaktion stimuleras liksom bindning mellan mor och unge samt hona och hane hos parlevande däggdjur [24-27].

Oxytocin utövar också en anxiolytisk och sederande (i högre doser) effekt [28, 29]. Den anxiolytiska effekten är



Figur 2. Systoliskt blodtryck hos hanrättor som fått oxytocin intracerebroventrikulärt (1 μ g/kg kroppsvikt) 1 gång per dag i 5 dagar (●) jämfört med koksaltinjicerade kontroller (□). (Från Petersson och medarbetare [47].)

knuten till amygdala, vars centrala kärna är rikligt försedd med oxytocinreceptorer [30]. Samma område är också av betydelse för förmågan att känna igen andra individer, framför allt via doften. Som stöd för detta kan nämnas att möss som saknar genen för oxytocinproduktion inte kan lära sig att känna igen andra djur och att denna förmåga återställs om oxytocin appliceras i amygdala. [31, 32]. Såväl den anxiolytiska effekten som förmågan att känna igen andra individer är av vikt för oxytocinets förmåga att öka den sociala kompetensen.

Smärtröskeln höjs av oxytocin genom att oxytocin aktiverar en opioiderg mekanism. Denna effekt är knuten till PAG samt ryggmärgens dorsalhörn [33-35]. Många av de övriga fysiologiska effekterna är även de i huvudsak av anti-stressnatur, dvs puls och blodtryck samt halt av stresshormoner sjunker, samtidigt som aktiviteten i mag-tarmkanalens och pankreas endokrina system ökar. Dessa oxytocineffekter utövas framför allt i hypotalamus och i de vagala motoriska och sensoriska kärnorna (DMX och NTS) [26, 36-39]. Oxytocin kan även verka direkt på pankreas och fettväv och bl a påverka insulin- och glukagonsekretion samt stimulera lipogenes. Även blodflöde och näringstransport stimuleras via perifera mekanismer ute i vävnaderna [37, 40, 41].

Akut tillförsel av oxytocin till råttor har en antiinflammatorisk effekt, och in vitro har antioxidativa effekter av oxytocin demonstrerats [42, 43]. Dessutom stimulerar oxytocin tillväxten av ett antal celltyper såsom osteoblaster, hypofysceller och blastocyster [44-46].

Upprepad behandling ger långvariga effekter

Oxytocin (1 μ g/kg kroppsvikt intracerebroventrikulärt) givet dagligen under en 5-dagarsperiod till rättor sänker blodtrycket i drygt 1 eller 3 veckor efter sista behandlingen hos hanar respektive honor (den mer långdragna effekten hos honor beror sannolikt på östrogenets förmåga att öka antalet oxytocinreceptorer). Man kan också få effekter vid subkutan administrering (1 mg/kg kroppsvikt). Det faktum att lägre doser erfordras för att utlösa effekterna i hjärnan talar för att effekterna är centralnervöst medierade [6, 47, 48] (Figur 2). Råttorna får också en förhöjd smärtröskel [49], lägre nivåer av kortikosteron (rättans motsvarighet till kortisol) [50], förbättrad förmåga till inlärning [51], dessutom är de mer orädda i mer än 10 dagar efter sista oxytocininjektionen [6, 51]. Denna behandling ger också upphov till en antidepressiv effekt [52]. Aktiviteten i mag-tarmkanalens endokrina system är förhöjd, och långsamt växande honor kan öka i vikt utan att öka födointaget [53, 54]. Råttorna har också lägre nivåer av sköldkörtelhormon [55]. Sårhäkning påskyndas, och nivåerna av flera tillväxtfaktorer, t ex insulin like growth factor-I (IGF-I) och nerve growth factor (NGF), ökar i blodet [56, 57].

Om motsvarande behandling ges i neonatalperioden skapas mer eller mindre livslånga effekter av samma karaktär. Sälunda har rättungar som erhållit oxytocin under en kort pe-



Figur 3. Alfa-2-adrenoreceptorbindning visat med autoradiografi i en kontrollråtta (överst) och en oxytocinbehandlad råtta (1 mg/kg subkutant 1 gång per dag i 5 dagar) (underst). (Från Diaz-Cabiale och medarbetare [63].)

riod några dagar efter födseln lägre blodtryck och kortikosteronhalt samt högre smärtröskel och vikt som vuxna. Flera av dessa effekter syns tydligast om djuren blivit utsatta för någon form av stress före födseln [58-60]. Dessutom får honråttor som behandlats med oxytocin postnatalt större placentor och foster när de blir gravida [61].

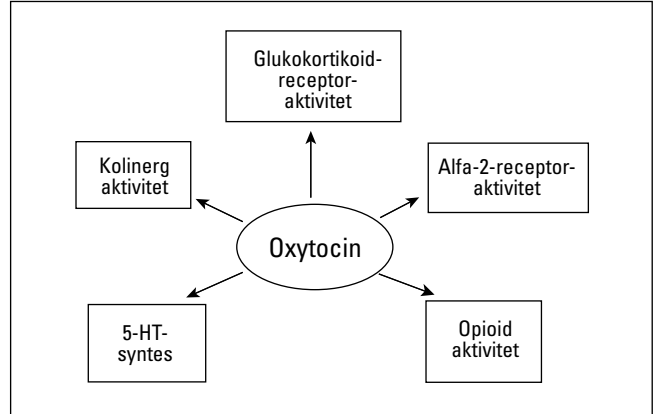
Sammanfattningsvis leder upprepad oxytocinbehandling till ett antistressmönster genom att bl a aktiviteten i HPA-axeln och det sympatikoadrenala systemet sänks. Dessutom induceras lugn och en höjning av smärtröskeln. Samtidigt stimuleras näringsinlagring, läkning och tillväxt genom bl a ökad stimulering av den parasympatiska, vagala aktiviteten. Man kan säga att energi används för inlagring av näring och tillväxt i stället för att förbrännas, exempelvis till följd av motorisk aktivitet.

Aktiviteten i andra transmittersystem påverkas

De långvariga oxytocineffekterna medieras troligen indirekt genom att oxytocin på ett mer eller mindre bestående sätt påverkar aktiviteten i andra transmittersystem. Den långvariga smärtröskelhöjande effekten förefaller vara relaterad till en ökad aktivitet i de endogena opioiderga systemen [49], och många av antistresseffekterna kan knytas till en förhöjd funktion i centrala alfa-2-adrenoreceptorer. Endast hälften så mycket av alfa-2-adrenoreceptoragonisten klonidin behövs för att slå ut den elektriska aktiviteten i de noradrenerga LC-neuronen (mätt genom elektrisk aktivitet i enstaka celler) på oxytocinbehandlade råttor jämfört med koksaltbehandlade djur [62]. Samtidigt är den blodtryckssänkande och lugnande effekten av klonidin potentierad på oxytocinbehandlade djur [6].

Med autoradiografisk teknik kan man påvisa en ökad bindning till alfa-2-adrenoreceptorer i exempelvis hypotalamus, amygdala och NTS hos råttor som exponerats för upprepad oxytocinbehandling [63] (Figur 3). Dessutom ger upprepad oxytocinbehandling upphov till förändringar i HPA-axeln på flera nivåer. Såsom nämnts ovan är kortikosteronnivåerna sänkta, men det finns även förändringar i CNS, t ex i mängden mRNA för glukokortikoidreceptorerna i hippocampus [64]. En möjlig förklaring till förändringarna i HPA-axeln kan vara den ökade aktiviteten i alfa-2-adrenoreceptorer som på så sätt skulle kunna påverka aktiviteten i HPA-axeln på flera nivåer. Alfa-2-adrenoreceptorer minskar även aktiviteten i det sympatikoadrenala systemet [65].

Oxytocinbehandlade råttor har även en ökad syntes av 5-HT i såväl frontala kortex som i hjärnstammen [opubl data]. Det är sannolikt att andra mekanismer, inklusive kolinerger transmission, också påverkas av upprepad oxytocinbehand-



Figur 4. Tänkbara mekanismer för oxytocins långvariga effekter.

ling [38, 66, 67] (Figur 4). Effekterna är åldersberoende såtillvida att de råttor som behandlats med oxytocin postnatalt har en påverkad alfa-2-adrenoreceptorfunktion som vuxna i de områden av CNS som är av relevans för ovan diskuterade antistresseffekter [68]. Förutom detta påverkar även östrogen det långvariga effektmönster som induceras av upprepad oxytocinbehandling.

Sensorisk stimulering frisätter oxytocin

Förlossning och digivning leder till att oxytocin frisätts såväl till blodbanan som till CNS. Förhöjda halter av oxytocin kan uppmätas i cerebrospinalvätskan (CSF) och i mer specifika delar av hjärnan, t ex amygdala och ryggmärgen. Detta visar att oxytocin kan frisättas i de områden av hjärnan som nås av oxytocininnehållande nerver parallellt med frisättningen av oxytocin till blod [69].

Även annan typ av sensorisk stimulering, t ex födointag, sug, värme, beröring, penselborstning, lätt tryck och massageliknande strykningar, höjer oxytocinhalten i såväl blodbanan som CSF [35, 70, 71].

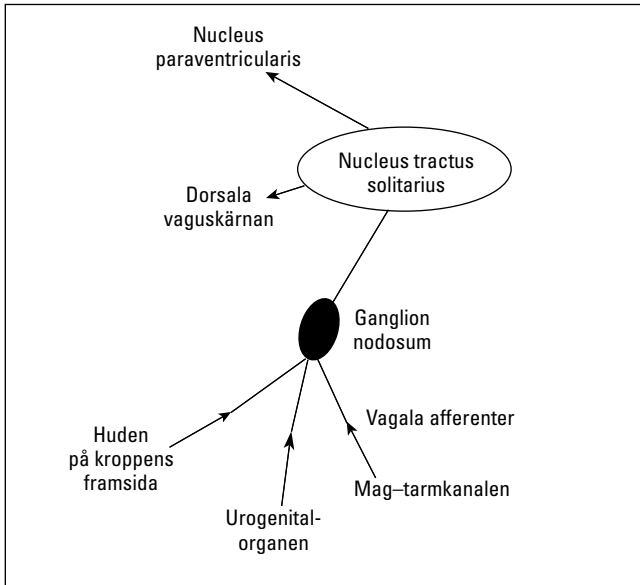
Födointag och diande ger inte bara upphov till oxytocinfrisättning utan också till ett antistressliknande effektspektrum som till viss del liknar oxytocinets. Det är visat att oxytocin frisätts efter måltid och efter administrering av det gastrointestinala hormonetolecystokinin (CCK). CCK aktiverar vagala afferenter, inducerar oxytocinfrisättning och vissa av de effekter som följer på måltid [19].

Vad beträffar beröring kan både de tjocka myeliniserade A-beta-fibrerna och en subpopulation av de mer långsamt ledande C-fibrerna, som aktiveras av lågintensiv stimulering, vara involverade i oxytocinfrisättningen. Aktivering av de senare har visats ge upphov till förändringar i insulära kortex, en del av hjärnan som är förbunden med känslor och tolkning av taktila stimuli [72, 73]. Dessutom är bröstorgans framsida, buken och urogenitalorganen försedda med innervation som är av vagal natur såtillvida att de sensoriska fibrerna går förbi ryggmärgen direkt till medulla oblongata [74, 75]. Härifrån finns en direkt koppling via noradrenerga fibrer till PVN och därmed till oxytocinfrisättning (Figur 5).

När vi i det följande avsnittet diskuterar effekten av beröring är det således inte den kortikalt medierade upplevelsen av beröring som avses utan snarare påverkan av emotioner och autonoma funktioner i djupare limbiska delar av hjärnan.

Som stöd för detta kan nämnas att icke-noxisk sensorisk stimulering, t ex beröring men också lågintensiv elektrisk stimulering av somatosensoriska afferenter på sövda råttor, kan ge upphov till ett fysiologiskt antistressmönster liknande det som induceras av digivning/amning [76-84].

Om vakna råttor (hanar eller honor) utsätts för strykning-



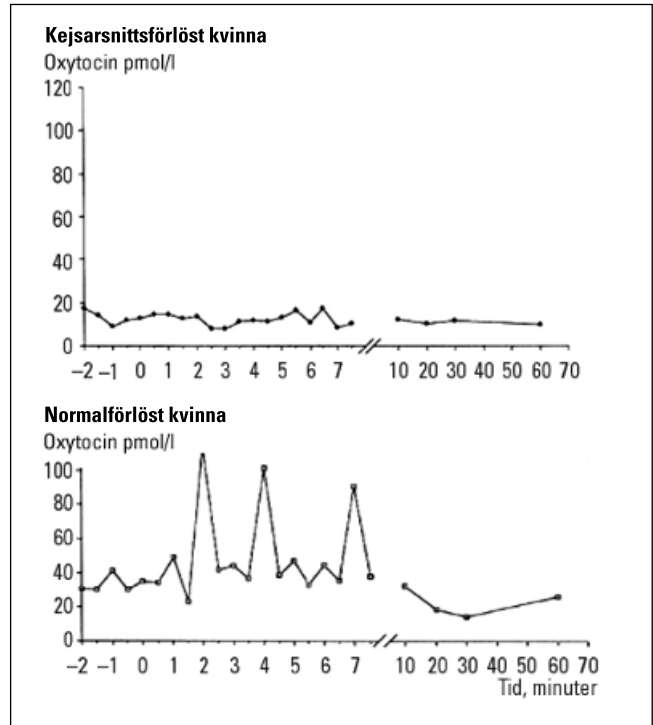
Figur 5. Schematisk skiss över hur vagala afferenter från olika delar av kroppen kan stimulera oxytocinfrisättning från nucleus paraventricularis.

är (40/minut) stiger oxytocinhalten, och ett oxytocinliknande effektspektrum induceras. Puls och blodtryck sjunker, halten av gastrointestinala hormoner ökar, smärtröskeln höjs och djuren blir lugnare. Oxytocinantagonister blockerar exempelvis den smärtröskelhöjande effekten [34, 35, 85-87]. Upprepad behandling med denna massageliknande teknik leder, liksom upprepade oxytocinbehandling, till långvariga effekter av samma karaktär som de som induceras av akuta behandlingar. Djuren växer också bättre, framför allt om de varit stressade. De blir också mer interaktiva, och inlärningsförmågan förbättras (i en modell för test av inlärning) [88].

De massagebehandlade djuren uppvisar således ett effektmönster som är snarlikt det som induceras av oxytocininjektioner. Denna likhet tillsammans med det faktum att oxytocin frisätts av behandlingen och att oxytocinantagonister blockerar ett flertal av de massageinducerade effekterna, t ex höjning av smärtröskeln, talar för att oxytocin är en viktig mediator av de massageinducerade effekterna. Det är sannolikt att upprepade frisättning av endogent oxytocin leder till liknande effekter som upprepade tillförelse av exogent oxytocin, dvs sekundära förändringar av aktiviteten i andra transmittersystem, t ex en ökning av aktiviteten i alfa-2-adrenoreceptorer.

Tillförelse av extra sensorisk stimulering i nyföddhetsperioden leder till snabbare tillväxt och till att djuren blir lugnare och har en dämpad aktivitet i HPA-axeln som vuxna. Deras blodtryck är också lägre. Denna behandling har också visats ge upphov till en ökad aktivitet i bl a alfa-2-adrenoreceptorer hos vuxna råttor [89-91]. Det är möjligt att de postnatala effekterna av denna typ delvis indirekt är medierade via oxytocinfrisättning.

Oxytocinfrisättning kan också stimuleras av doft, ljud och ljussignaler. Oxytocinbehandlade djur avger exempelvis en doft som höjer smärtröskeln och motverkar stress på djuren i samma bur. Oxytocin frisätts i de djur som nås av doftsignalen, och de doftinducerade effekterna kan blockeras inte bara med lokalbedövning av näsleminnan utan också med oxytocinantagonist. Det senare fyndet visar att effekterna är oxytocinmedierade även i mottagardjuret [92, 93]. En doftsubstans som lugnar och stimulerar social interaktion har isolerats från lakterande hundar [94]. Ett annat viktigt faktum är att oxytocinfrisättning kan konditioneras till andra stimuli,



Figur 6. Oxytocinmönster i samband med amning tre dagar efter förlossning. Kvinnor förlösta med kejsarsnitt har färre oxytocinpulsar än normalförlösta. (Från Nissen och medarbetare [119].)

t ex ljud, lukter och personer [95]. Även tankar, associationer och minnen kan sannolikt utlösa oxytocinfrisättning.

Oxytocin, närhet och amning

Nyfödda barn läggs numera hud mot hud på mammans mage direkt efter förlossningen. Om barnen får agera ostört kan de krypa upp och börja amma själva inom 1-2 timmar [96]. Innan de suger masserar de mammans bröst med sina händer. Moderns oxytocinnivåer uppvisar ett pulsatilt mönster under denna tidsperiod (Figur 6). Det är sannolikt att barnets aktivitet ligger bakom dessa oxytocintoppar, eftersom mängden massageliknande rörelser den nyfödda utför samt sugaktiviteten korrelerar starkt till rörligheten i moderns oxytocinmönster [97]. Oxytocinet som frisätts till blodet hos modern stimulerar givetvis utdrivningen av mjölk, men vidgar också blodkärlen på bröstorgans framsida, varvid modern också avger värme till barnet [98]. Det är sannolikt att det samtidigt med frisättningen av oxytocin till blodet sker en parallell oxytocinfrisättning i CNS, såsom visats hos djur, och att denna bidrar till att öka mammans interaktion med och bindning till barnet samt att den leder till att hon blir lugn och mår bra.

Den kroppsliga avslappningen kommer till uttryck genom att kortisolhalt samt blodtryck sjunker och att mag-tarmkanalens endokrina system aktiveras [81, 99, 100]. Moderns välbefinnande ökar ytterligare genom att hon känner sig varm av de vidgade kärlen i sin hud. Den ömsesidiga närheten påverkar självfallet också det nyfödda barnet. Kontakten och värmen från mammans hud stimulerar barnets interaktion med mamman, vilket bl a kommer till uttryck genom att barnet kryper till bröstet [96]. Barnet blir också lugnare, det skriker inte så länge det får ligga på mammans mage [101]. Den fysiologiska avslappningen leder till att den perifera genomblödningen ökar och därigenom blir barnets fötter varma [102]. Det finstämda samspelet mellan mor och barn avslöjas genom att det finns ett samband mellan moderns bröst och axillartemperatur

och ökningen av temperaturen i barnets fötter. Ju varmare mamma, desto varmare blir den nyföddas fötter [102].

Oxytocinfrisättningen har inte studerats hos de nyfödda, men eftersom halten av stresshormonet kortisol och magsäckkanalshormonet CCK sjunker (effekter som kan vara sekundära till ökad oxytocinfrisättning i hypotalamus respektive i dorsala vaguskärnan) hos prematura barn som får »sitta känguru« hos sina mammor (dvs med ventral hudkontakt) kan man anta att oxytocinfrisättningen stimuleras [103, 104]. Sugningen i samband med amningen förstärker de beröringsutlösta effekterna [81, 100, 105]. Även stimulering av andra sinnen (synintryck, ljud och dofter – och inte minst ögonkontakten, ett slags indirekt beröring mellan mor och barn) spelar en väsentlig roll för att de ömsesidiga effekterna skall utlösas.

Långtidseffekter av närhet och amning

Kontakt hud mot hud mellan det nyfödda barnet och mamman samt amning omedelbart efter förlossningen leder inte bara till de omedelbara förändringar som beskrivits ovan, utan också till långvariga effekter. Bindningen mellan mor och barn kan bli starkare såtillvida att mammorna interagerar mer och tillbringar mer tid med sina barn under vistelsen på BB och är mindre benägna att lämna bort dem. Dessutom visar somliga studier att mjölkproduktionen förbättras och att amningstiden förlängs [106-111].

Ammande kvinnor blir efter en tids amning generellt sett lugnare och mer interaktiva (mätt med KSP; Karolinska Scale of Personality [personlighetsskalor som mäter personlighetsdrag]) [112-115]. Dessutom är blodtrycket sänkt och den kortisolfrisättning som induceras av fysisk aktivitet reducerad [116, 117], samtidigt är den vagala styrningen av gastrointestinala hormoner förändrad på ett sätt som är förenligt med optimal digestion och näringsinlagring [118]. Som ett stöd för att oxytocin verkligen bidrar till de psykologiska förändringarna vid amning kan nämnas att antalet oxytocintoppar i samband med en enskild amning korrelerar inte bara till mängden mjölk som barnet får i samband med amningen, utan också till mammans grad av lugn och förmåga och lust till social interaktion. Även prolaktinnivåerna hos dessa mammor korrelerar till lugn och avslappning [112, 113].

Det finns ytterligare experimentella data som antyder att oxytocin under neonatalperioden kan ha fysiologisk betydelse. Kvinnor som förlöstes med kejsarsnitt har genomsnittligt färre oxytocintoppar vid amning 2-3 dagar senare än de som förlöstes vaginalt (Figur 6). De är inte heller lika lugna och socialt interaktiva som normalförlösta kvinnor. Uppenbarligen fördröjs eller motverkas utvecklingen av det amningsrelaterade oxytocinmönstret och den beteendemässiga omställningen av kejsarsnitt.

Det går inte att avgöra om dessa effekter beror på att den förlossningsrelaterade oxytocinfrisättningen minskats eller uteblivit eller på en försenad närkontakt mellan mor och barn [113, 119]. Alternativt kan smärta och stress i samband med det operativa ingreppet tänkas ha motverkat oxytocinfrisättning/-effekter hos den nyblivna mamman. I alla händelser förefaller det som om reducerad oxytocinexposition under denna kritiska period fördröjer utvecklingen av den psykofysiologiska omställning som äger rum i samband med födandet, framför allt hos förstföderskor. På sikt kan detta leda till amningsproblem och försämrad interaktion mellan mor och barn. Men även andra smärtlindrande interventioner i samband med förlossningen, t ex epiduralanestesi, dämpar oxytocinfrisättningen och kan därmed påverka den begynnande mor-barninteraktionen [120].

Frisättning av oxytocin i andra sammanhang

De psykofysiologiska effekter som uppstår vid närhet mellan

mor och barn kan ses som en prototyp för ett reaktionsmönster som utlöses vid många olika typer av kontakter och relationer mellan människor av olika ålder och kön. Inte minst är sexuell aktivitet knuten till ett kraftigt oxytocinpåslag hos bägge könen [121]. I grunden är det samma psykofysiologiska system som aktiveras med ökat lugn, social interaktion, avslappning och därmed hälsofrämjande effekter som följd. Dessa effekter kan vara en av orsakerna till att människor med goda sociala relationer och positiv natur har bättre hälsa [122-124].

Kamp-flyktmönster kan utlösas av hotfulla situationer. Såväl yttre som inre omständigheter som av en viss individ upplevs som farliga eller övermäktiga leder till stress. Via aktivering av amygdala-/hippocampusområdet ökas aktiviteten i locus coeruleus och frisättningen av det kortikotropinutlösande hormonet CRF (corticotropin-releasing factor), vilket leder till stimulering av HPA-axeln och det sympatikoadrenala systemet [125, 126].

Sannolikt kan lugn och avslappning också utlösas via rent psykologiska mekanismer, t ex en lugn, trygg, varm och stödjande omgivning. Det återstår att visa om oxytocin är involverat i den känsla av lugn och i de fysiologiska effekter av anti-stressnatur som kan utlösas via dessa mekanismer. Det faktum att oxytocinfrisättning kan konditioneras till såväl sinnesintryck som tankar och associationer stödjer detta antagande.

Det är möjligt att kombinationen av beröring och ett positivt, bekräftande psykologiskt bemötande kan få extra gynnsamma effekter. Om en individ är mycket orolig och rädd kan det vara svårt för det psykologiska »stödet« att nå in. Beröring kan ibland fungera bättre genom att somatosensorisk stimulering aktiverar oxytocinfrisättningen från PVN via en direkt mekanism, som inte så lätt blockeras av ångslan och oro.

En doula är en kvinna, som berör, håller och stödjer den födande modern under hela förlossningen, såväl kroppsligt som mentalt. Med denna typ av stöd har man visat att en kvinna föder fortare och att behovet av kejsarsnitt och smärtlindring minskar signifikant. Kvinnans upplevelse av förlossningen blir också mer positiv. Nyligen har ett flertal väl dokumenterade artiklar publicerats, vilka visar att närvaron av en sådan hjälpamma också ger upphov till positiva långtidseffekter. Två månader efter förlossningen har de mammor som haft hjälp av en doula vid förlossningen en bättre relation till sitt barn och även till sin partner än de som inte haft detta stöd. De är därtill mindre deprimerade. Det är möjligt att det är kombinationen av kroppslig beröring och emotionellt stöd som ligger bakom dessa effekter [127-129].

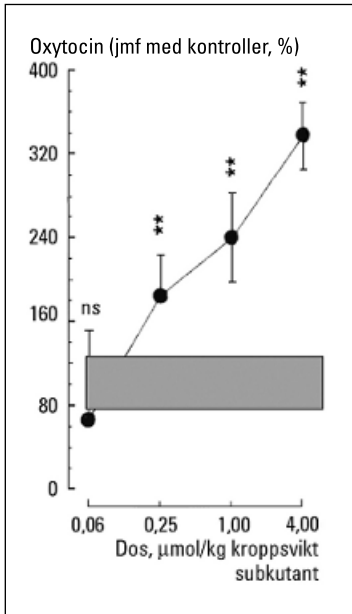
Kanske induceras genom beröring, värme och stöd samt analoge psykiska stimuli förändringar i hjärnan liknande dem som induceras av upprepad oxytocintillförsel i djurförsök: effekter som leder till att individen blir mindre stressad, lugnare men även mer socialt interaktiv.

Resultaten från dessa studier med hjälpammor visar således att öppenheten för intryck och påverkbarheten är mycket stor när oxytocinhalten är hög. De visar också att kärleksfull och positiv behandling under sådana omständigheter kan påverka individen på ett djupgående och långvarigt sätt.

Det är möjligt att liknande effekter utvecklas vid en kombination av tillförsel av värme, beröring eller massage och ett vänligt och stödjande bemötande. Detta förfaringsätt kan självfallet användas (och används sannolikt redan) i olika terapeutiska sammanhang.

Oxytocinfrisättande läkemedel

Som beskrivits ovan leder oxytocintillförsel till minskad oro och ökad social interaktion. Oxytocin har också visats ha antidepressiva och ångestdämpande effekter [24-32]. Det finns data som visar att oxytocinhalterna kan vara sänkta hos patienter med depression, stress, ångest, anorexi och smärta



Figur 7. Injektion av 5-HT_{1a}-agonisten 8-OH-DPAT ökar oxytocinhalten hos råttor [opubl data].

[130-137]. Den antidepressiva och anxiolytiska effekten av serotoninupptagshämmare (SSRI) är väl dokumenterad liksom den anxiolytiska effekten av 5-HT_{1a}-agonisterna 8-OH-DPAT och buspiron [138-140]. Det är i detta sammanhang intressant att notera att oxytocinfrisättningen stimuleras av 5-HT_{1a}-agonister (Figur 7). Även SSRI ger upphov till oxytocinfrisättning, vilket skulle kunna bero på att den stegrade serotoninhalten bl a leder till en aktivering av 5-HT_{1a}-receptorer [38, 141, 142].

Det är därför möjligt att den anxiolytiska

och interaktionsbefrämjande effekten av 5-HT_{1a}-agonister och SSRI delvis utövas via frisättning av oxytocin i t ex centrala amygdala. Möjligen kan oxytocin också bidra till den antidepressiva effekten av SSRI. 5-HT_{1a}-agonister påverkar också frisättningen av gastrointestinala hormoner via en oxytocinerg mekanism [38]. En annan typ av läkemedel som är relaterad till oxytocinfrisättning är s k atypiska neuroleptika. Klozapin och amperozid är exempel på substanser inom denna läkemedelsgrupp, som höjer oxytocinhalten i djurexperiment. Den förhöjda oxytocinnivån skulle kunna bidra till den positiva effekten på social kompetens som dessa substanser ger upphov till [143-146]. Även låga doser alkohol frisätter oxytocin [147]. Det är också känt att oxytocin kan lindra abstinenssymtom orsakade av alkohol och morfiummissbruk [148, 149]. Dessutom har man nyligen visat att litiums förmåga att motverka cannabisinducerade abstinenssymptom involverar oxytocinaktivitet, vilket är ytterligare ett exempel på läkemedelsmedierade oxytocineffekter [150].

Framtida läkemedel

I vår tid sjukskrivs och sjukpensioneras alltför många individer av diagnoser som utbrändhet och depression. Det är viktigt att studera orsakerna bakom denna galopperande översjuklighet. Det är emellertid inte bara av vikt att identifiera de faktorer som leder till stress utan också att kartlägga de psykologiska och fysiologiska mekanismer som läker kropp och själ. Det handlar om att utveckla läkemedel och vårdrutiner som botar.

Oxytocinfrisättning kan vara en gemensam mekanism genom vilken vissa typer av sensorisk stimulering, psykologiska stimuli och läkemedel inducerar lugn, avslappning och välbefinnande. Beröring och stöd ingår i vardagens fysiologi, men är även viktiga komponenter i olika typer av vård och terapi. Sannolikt existerar redan läkemedel som delvis utövar sin effekt via endogen oxytocinfrisättning.

Det borde också vara möjligt att i framtiden skapa läkemedel baserade på oxytocins förmåga att på ett långvarigt sätt dämpa stress och stimulera tillväxt och läkning genom att påverka funktionen i andra signalsystem, exempelvis opioider, alfa-2-adrenoreceptorer och 5-HT. Detta skulle kunna ske ge-


nom exempelvis oxytocinfrisättande läkemedel, t ex 5-HT_{1a}-agonister, användning av mer specifikt verkande oxytocinanaloger eller fragment av oxytocinmolekylen.

*
Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Kerstin Uvnäs-Moberg är delägare i två företag som innehar ett antal patentansökningar rörande olika oxytocineffekter. Dessa patentansökningar har inte i någon form kommersialiserats. Maria Petersson: Inga uppgivna.

Referenser

1. Cannon WB. The wisdom of the body. New York: Norton; 1932.
2. Buijs RM, De Vries GJ, Van Leeuwen FW. The distribution and synaptic release of oxytocin in the central nervous system. In: Amico JA, Robinson AG, editors. Oxytocin: Clinical and laboratory studies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1985. p. 77-86.
3. Choleris E, Gustafsson JA, Korach KS, Muglia LJ, Pfaff DW, Ogawa S. An estrogen-dependent four-gene micronet regulating social recognition: a study with oxytocin and estrogen receptor-alpha and -beta knockout mice. Proc Natl Acad Sci 2003;100:6192-7.
4. Carter CS. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. Psychoneuroendocrinology 1998;23:779-818.
5. Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, Young LJ. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. J Neurosci 2001;21:278-85.
6. Uvnäs-Moberg K. Antistress pattern induced by oxytocin. News Physiol Sci 1998;13:22-6.
7. Petersson M, Alster P, Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin causes a long-term decrease of blood pressure in female and male rats. Physiol Behav 1996;60:1311-5.
8. Uvnäs-Moberg K, Eklund M, Hillegaard V, Ahlenius S. Improved conditioned avoidance learning by oxytocin administration in high-emotional male Sprague-Dawley rats. Regul Pept 2000;88:27-32.
9. Petersson M, Uvnäs-Moberg K, Erhardt S, Engberg G. Oxytocin increases locus coeruleus alpha 2-adrenoceptor responsiveness in rats. Neurosci Lett 1998;255:115-8.
10. Diaz-Cabiale Z, Petersson M, Narváez JA, Uvnäs-Moberg K, Fuxe K. Systemic oxytocin treatment modulates alpha2/adrenoceptors in telencephalic and diencephalic regions of the rat. Brain Res 2000;887:421-5.
11. Olsson H, Lamarre Y, Backlund H, Morin C, Wallin BG, Starck G, et al. Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. Nature 2002;5:900-4.
12. Eriksson M, Lindh B, Uvnäs-Moberg K, Hökfelt T. Distribution and origin of peptide-containing nerve fibres in the rat and human mammary gland. Neuroscience 1996;70:227-45.
13. Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky PM, Meaney MJ. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:5335-40.
14. Matthiesen AS, Ransjö-Arvidson AB, Nissen E, Uvnäs-Moberg K. Postpartum maternal oxytocin release by newborns: effects of infant hand massage and suckling. Birth 2001;28:13-9.
15. Uvnäs-Moberg K. Neuroendocrinology of mother child interaction. Trends Endocrinol Metab 1996;7:126-31.
16. Nissen E, Uvnäs-Moberg K, Svensson K, Stock S, Widström AM, Winberg J. Different patterns of oxytocin, prolactin but not cortisol release during breastfeeding in women delivered by Caesarean section or by the vaginal route. Early Hum Dev 1996;45:103-18.
17. Uvnäs-Moberg K. Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions. Psychoneuroendocrinology 1999;23:819-35.
18. Landry SH, McGrath SK, Kennel JH, Martin S, Steelman L. The effects of doula support during labor on mother-infant interaction at 2 months. Pediatr Res 1998;43:13A.
19. Cui, SS, Bowen RC, Gu GB, Hannesson DK, Yu PH, Zhang X. Prevention of cannabinoid withdrawal syndrome by Lithium: Involvement of oxytocinergic neuronal activation. J Neurosci 2001;21:9867-76.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

 = artikeln är referentgranskad