

Az oxitocin mint neurotranszmitter: a perifériás hatókörön túl

VARGA Katalin

Az oxitocin méhre és emlőre gyakorolt hatásán túl az affiliatív viselkedést is szabályozza. Az úgynevezett centrális oxitocinhatás az agyon belül, neurotranszmitterként működő oxitocin szabályozó szerepén keresztül hat a párkapcsolatra, az anyai gondoskodásra, a kötődésre. A centrális oxitocinhatás növeli a bizalmat, a társas támaszt, csökkenti a félelmet, a szorongást, elősegíti a sebgyógyulást. Ezekre a hatásokra épül a stressz kiváltotta, oxitocin alapú, „nyugalom és összetartozás” reakció.

A modern szülészeti gyakorlatban néhány széles körben alkalmazott módszer – például a szülés indítására, illetve gyorsítására használt szintetikus oxitocin vagy az epiduralis anesztézia – a természetes oxitocinra alapuló pszichoemotív hatásokat visszaveti. Az állatkísérletekre épülő epigenetikai vizsgálatok arra mutatnak rá, hogy a születéskor megtapasztalt oxitocinhatás generációkon átívelhet.

oxitocin, anyai gondoskodás, stressz, epigenetika

OXYTOCIN AS A NEUROTRANSMITTER: BEYOND THE PERIPHERAL SCOPE

Apart from on its effect on uterus and breast, the third main role of oxytocin is the regulation of affiliative behavior. This is based on the central oxytocin system – as opposed to the peripheral one – that regulates the psycho-affective effects connected to pair bonding maternal care and breast feeding.

In the brain oxytocin functions as a neurotransmitter: central oxytocin increases trust, social support, decreases fear, anxiety, and speeds up wound healing. These effects form the basis of the oxytocin regulated 'calm and connection' stress reaction.

Some widely used methods – like synthetic oxytocin for inducing or speeding up labour, and epidural anesthesia – seems to hinder the natural central oxytocin effect, thereby preventing the development of the psycho-emotive changes connected to natural labour and birth. Epigenetic studies of animals provide evidence for the transgenerational transfer of oxytocin effects.

oxytocin, maternal care, stress, epigenetics

dr. VARGA Katalin (levelezési cím/correspondence): Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Pszichológiai Intézet, Affektív Pszichológiai Intézeti Központ/ Center for Affective Psychology, Institute of Psychology, Faculty of Education and Psychology, Eötvös Loránd University; H-1384 Budapest, Pf. 755. E-mail: vkata@vnet.hu

~~Érkezett: 2009. szeptember 8.~~

~~Elfogadva: 2010. február 12.~~

Jól ismert az oxitocin (OT) két fő perifériás hatása: a szüléskor a méhizomzatra, illetve a szoptatás során az emlőre kifejtett hatás. Egyre nagyobb figyelmet kap azonban az 1970-es évektől leírt, agyon belüli OT-rendszer is.

Centrális és perifériás oxitocinrendszer

A hypothalamust elhagyó, a központi idegrendszeren belül különféle magcsoportokhoz futó

OT-rostokat, illetve OT-receptorokat írtak le az agy különféle részein, elsősorban az amygdala, a ventromedialis hypothalamus, a septum és az agytörzs területein. Igazolást kapott tehát mind az agyon belüli projekciós rendszer, mind a fagadó felületek léte (1, 2). Mindez ahhoz a felismeréshez vezetett, hogy az agy maga is célszerve az oxitocinnak. Az OT tehát nemcsak a periférián ható hormon, hanem az agyon belüli neurotranszmitter is, vagyis neuromodulátor szerepet is betölt.

A centrális rendszer működése független a perifériálistól, olyan értelemben, hogy bizonyos

ingerek hatására az OT-felszabadulás a centrális, illetve a perifériás rendszerben nem korrelál egymással (3). Felnőttben a perifériáról az OT a vér-agy gát miatt nem tud visszajutni az agyba (esetleg igen magas perifériás koncentráció esetén 1-2%-a lép csak át a vér-agy gáton). Így az OT-hez köthető viselkedéses, valamint pszichoemotív hatások a centrális rendszernek tulajdoníthatók. A két rendszert elkülönítendő, a továbbiakban a centrális esetben a cOT, a perifériás esetben a pOT jelölést használom.

Az oxitocin további perifériás hatásai

Az agy maga is célszerve az oxitocinnak.

Az OT perifériás hatásairól is egyre árnyaltabb képet rajzolnak a modern kutatások. A jól ismert, méhre, illetve emlőre gyakorolt hatásán túl számos szervekre hat az OT. Kimutatták például, hogy az érfalban a méhben és emlőben található receptorokkal azonos szerkezetű receptorok találhatók, amelyek vasodilatatoros hatást mediálnak (4). Az OT szerepet kap a folyadék-háztartás és a testhőmérséklet szabályozásában, kimutatták a herékben, nem terhes nők reproduktív szerveiben, ezek mellett az OT részt vesz az immunválaszok szabályozásában, a gliogén-, illetve inzulinháztartásban, hat a vesékre, a zsírszövetekre, az étvágyra, és még sorolhatnánk (5, 6).

A szünetes módjával, azon belül a magzatot (kölyköt) érő OT-hatások távoli következményeivel kapcsolatban egyre több, perifériás hatásra vonatkozó adat kerül napvilágra. A születéskor jellemző OT-szint közvetlenül befolyásolhatja az autonóm idegrendszer egyensúlyát. Ráadásul ezzel a vérnyomásra, a kortizolszintre, a fájdalomküszöbre és a testsúlygyarapodásra oly módon hat, hogy a hatás egészen a felnőttkorig nem jelenik meg (7).

Az oxitocin pszichoemotív hatásköre

A cOT-rendszer főképp társas és affektív folyamatokat szabályoz. Az affektív hatások között élre kívánczik, hogy az oxitocin csökkenti a szorongást, a félelmet (8) és a depressziót (9). Társas hatáskörén belül nemcsak egyszerűen csökkenti az antiszociális viselkedést, hanem elősegíti a társas támasz nyújtását és fogadását egyaránt (10). Növeli a bizalmat (11–13). Erősíti a szociális viselkedést, akár autistáknál is csökkenti a repetitív tüneteket (14). Az agyi ingerléssel megemelt cOT-szint az egerekben fájdalom-

csillapító hatású (15), az OT gyorsítja a sebgyógyulást is (16).

Ezek alapján a méhösszehúzó, illetve tejkilövellő perifériás hatáson túl az OT harmadik alapfunkcióját is számon tartjuk: ez az OT szociális affiliációban (társas kapcsolatokban) betöltött szerepe (3). A centrális OT-rendszer kulcsszerepet kap tehát a társas viselkedésformák szabályozásában: ilyen például maga a szülői viselkedés, az újszülöttel kapcsolatos kötődési magatartásformák (például megkapaszkodás, izolációs vokalizáció), valamint felnőttkorban a reproduktív viselkedés, annak számos elemével. Ebbe a körbe tartozik még a társas közegben végzett egymásba kapaszkodás, egymás közelségének keresése, a társak kurkászása, gondozása, nyalogatása és így tovább (3, 17).

Az oxitocinalapú stresszválasz

A hagyományos, cannoni támadási-menekülési (üss vagy fuss: „fight or flight”) stresszválasszal szemben egészen más reakciósort generál az OT-alapú stresszválasz. A cOT megemelkedett szintje csökkenti a plazma kortizolszintjét. Nyugtató hatásán keresztül az OT-alapú stresszkezelés az adott helyen, társai közelében (adott esetben összekapaszkodva), nyugalomban tartja az egyedtet. Az OT-alapú pszichoaffektív hatáskör és stresszkezelési mód azt mutatja, hogy ez a rendszer főképp megfelelő szociális támasz közegében aktiválódik. Az egyedek veszélyhelyzetben higgadtan egymás közelségében maradnak. A „küzdj vagy menekülj” móddal szemben ez a stresszválaszminta a „nyugalom és összetartozás” (calm and connection) nevet kapta (18–20).

E stresszválasz adaptív jellegét többen kiemelik (18, 21, 22). A hagyományos életfeltételek között élő nők és gyermekeik túlélési esélyét növelte, ha a leselkedő veszélyhelyzetekben nem a feltehetően esélytelen szembeszállást választották, hanem – akár szó szerint – összekapaszkodva együtt maradtak, fizikai és lelki értelemben nyugodtabban.

Az oxitocin szerepe a szaporodásban és utódgondozásban

Az oxitocin neuromodulátorszerepe a szaporodásban több ponton is igazolt. A szexualitásban, különösképp az orgazmus esetén, a megnövekedett OT-szint egyik szerepe a felek nyugton tartása, hogy a posztorgazmikus időszakban átéljék pozitív élmények az adott partnerhez asszociá-

lódjanak (5). Mindennek alapvető szerepe lehet a tartós elköteleződés elősegítésében, a párkapcsolat erősítésében.

Oxitocin hiányában – például az OT-antagonistával kezelt patkánynősténynél – dóziszfüggő módon csökkent a hím felvételét elősegítő testhelyzet (lordosis) megjelenése, az állatok négy-szer annyi hallható vokalizációt produkáltak, és rúgtak a hímek felé (3, 23), mint kezeletlen társaik. Mindez úgy értelmezhető, hogy OT hiányában az aktus averzív, feltehetően fájdalmas is.

Az állatkísérletek egyértelmű képet adnak az OT hatásáról az anyai viselkedésre nézve is. 1979-ben Pedersen és Prange (24) mutatták ki először, hogy közvetlenül az agyba juttatott cOT egy órán belül kiváltja az anyai viselkedést olyan patkányokban is, akiknek még sosem volt kölykük, míg természetes esetben egyáltalán nem mutatnak érdeklődést a patkánykölykök iránt, sőt gyakran megtámadják, felfalják azokat. Ugyanezt a hatást (intravénásan) a perifériára juttatott pOT nem hozza. Hasonlóképp: a cOT anyai viselkedést aktivizál még nem szült anyajuhokban is, akik egyébként kerülnék az újszülött juhokat, ezúttal explorálni kezdik, és gondoskodnak róluk. Mindezt erősítik az OT-antagonistákkal kapott eredmények, ezekkel ugyanis „kivédhető” az anyai viselkedés, akár kísérletileg beindított, akár természetes ellésről van szó. Ezekben a vizsgálatokban az adatok arra utalnak, hogy a cOT szerepe nem az anyai viselkedésre magára hat főképp, hanem annak beindulására (25).

Az OT a gyerek (kölyök) anyához való kötődését is elősegíti, főképp azzal, hogy facilitálja az anyához kötődő jelzőingerek (például az anya szaga) rögzülését az utód memóriájában. Megfelelő cOT-szint a kölyökben a biztonság élményét közvetítheti. Centrálisan alkalmazott OT – dóziszfüggő módon – csökkentette az anyjukól távol kerülő patkánykölykök ultrahangú „izolációs hívásainak” arányát (3, 25).

Az oxitocinnak a szoptatás során betöltött perifériás szerepén túl lényeges a centrális hatása is: a felek megfelelő pszichoemotív hangolása elősegíti a helyzet kölcsönösen pozitív megélését, ezáltal a kötődést.

Az OT társas viselkedés szabályozásában betöltött szerepével kapcsolatban tehát egyértelmű kép körvonalazódik: az agyi OT-szint növekedésével a reprodukzív, illetve szülői-anyai viselkedés beindulása elősegíthető, a kölykök kötődési viselkedése kedvező. Az OT-antagonisták megakadályozzák ezek megjelenését, noha a már kialakult viselkedésre nincsenek érdemi hatással. Feltehetően a szociális ingerek affektív minősítése lesz kedvezőbb megfelelő OT-szint hatására.

A modern szülészeti gyakorlat a centrális oxitocin szemszögéből

Vincent du Vigneaud amerikai biokémikus 1953-ban leírta az oxitocinmolekula szerkezetét, és meghatározta teljes szintézisét (26). A kívülről adagolható OT (továbbiakban exogén oxitocin, xOT) tökéletes eszköznek tűnt a szülészorvos kezében a szülés indítására vagy gyorsítására, azonnal alkalmazni is kezdték, és mind népszerűbb napjaink modern szülészeti ellátásában.

Nincsen teljesen egyértelmű kép arról, vajon mi történik az endogén, centrális OT-rendszerrel, amikor xOT-t adnak be. Az idevonatkozó cikkek, nyomtatott, illetve elektronikus szakönyvek nem közölnek erről a kérdésről konkrét adatot. Szinte mindenhol azt írják, hogy a beadott OT nem, illetve csak 1-2%-ban jut át a vér-agy gáton, így ennek központi idegrendszeri hatásaival nem számolnak. Feltehető ugyanakkor, hogy a szintetikus OT perifériás hatásával nem fut párhuzamosan a centrális OT-rendszer által modulált pszichoemotív hatáskör.

Igazolt, hogy a szülés közben alkalmazott xOT hat az anyai adrenokortikotrop hormon- és kortizolszintre (19). Feltehető, hogy az OT akár a dopaminrendszeren keresztül, vagy akár közvetlenül is hathat a prolaktin, illetve az endogén opiátok szintjére, amely anyagok szintén befolyásolják az anyai viselkedést (25). E neurokémiai rendszer testi (perifériális) hatásain túl rendkívül fontos érzelmi, euforizáló hatást ébreszt az anyában (27), ami kulcsfontosságú ahhoz, hogy az interakciós partnerekkel (elsősorban az újszülöttel, de együttműködés esetén az apával is) szoros érzelmi közösséget éljen át, ezzel is segítve a kötődést, valamint a szülők egymás iránti tartós elköteleződését.

Az epiduralis analgesia (EDA) centrálisan és perifériásan egyaránt csökkenti az oxitocinszintet, az anyában és a gyerekekben is (7, 28, 29). Ennek következtében gyakran tapasztalható a méh-tevékenység lanyhulása. Ez látszólag könnyen pótolható külsőleg bevitt, szintetikus oxitocin adásával, ám az nem hozza a cOT pszichoemotív kísérőjelenségeit. Ezzel szemben az EDA és xOT együttes hatása a magzat szívritmuszavarát idézheti elő, ami gyakran vezet a szülés gyors, műszeres befejezéséhez. Az EDA alkalmazásával olyan folyamatok sora indul el, amelyek több kedvezőtlen testi következményen túl sajnos megzavarhatják a szülés pozitív érzelmi megélését biztosító folyamatokat. Az EDA az OT csökkentésén túl csökkenti a béta-endorfin-szintet is, ami ugyancsak fontos eleme a szülést pozitív, akár extatikus élménnyé tevő neurokémiai változásoknak.

Az oxitocin csökkenti a szorongást, a félelmet és a depressziót elősegíti a társas támasz nyújtását és fogadását.

Az epiduralis analgesia centrálisan és perifériásan egyaránt csökkenti az oxitocin-szintet.

Emellett az anyai szervezet – a magzatával összefüggő – hormonális változásainak sora épül egymásra, ideértve a méh izomzatában az OT-receptorok aktiválódását. Megfelelő számú aktív OT-receptor hiányában ugyanis hiába emelkedik drasztikusan az xOT-szint (például az intravénás adagolás hatására), nincs kellő fogadóhely ezeknek (27, 30). Így a mind magasabb xOT az anyai szervezetben nemkívánatos további perifériás hatásokat kelt, és egyre inkább támadja a védetlen magzati rendszert. Nem ismert teljesen, hogy mi történik a szülés során az anyának intravénásan adott xOT-vel az újszülött agyában. Azt tudjuk, hogy a placenta is és a gyermek éretlen vér-agy gátja is átengedi az anyai pOT-t, de hogy ez után az újszülött mely agyterületein kötődik, és ott mit fejt ki, nem ismert. Sejthető azonban, hogy az anyai szervezetben is megnövekedett plazmadózis a gyermek fiziológiás OT-dózisának többszörösét hozhatja létre (25, 31, 32).

A fentiek alapján érdemesebbnek látszik azokat a módszereket használni, amelyekkel természetes úton lehet aktiválni úgy a centrális, mint a perifériás OT-rendszert. Így a szervezet „maga döntheti el”, milyen egyensúlyt tart fenn e két rendszer között, illetve hogy milyen, a perifériás változásokkal összhangban lévő pszichoemotív hatásokat indít el. E szempontok mentén magyarázatot kap, hogy miért lehet olyan jelentős segítséget a szülő nő által elfogadott, érzelmi támaszt nyújtó, a pozitív érzéki érintéseket természetesen és kölcsönösen adó társ a szülésnél, legyen az a partner, dűla, szülésznő vagy orvos (27, 33–36).

Az oxitocin transzgenerációs hatása az epigenetikai kutatások tükrében

A generációk közötti módosulás mechanizmusa- it leírva az epigenetika olyan folyamatokra utal, amelyekben megfigyelhető változás megy végbe a fenotípusban vagy a génexpresszióban (génki-fejeződésben), anélkül, hogy a DNS alapszerkezete megváltozna, ezzel a transzgenerációs információátvitel rugalmas formáját adva. Az utóbbi évek epigenetikai irodalma széles körben foglalkozik azzal a jelenséggel, hogy a magas szinten gondoskodó anyaállat (úgynevezett hLG, „high licking and grooming”) kölyke maga is gondos anya lesz, szemben a hanyag anya (úgynevezett lLG, „low licking and grooming”) utódaival, amelyek maguk is hanyag anyává válnak (37–39).

A hLG- és lLG-anyák közötti eltérés finom neurokémiai háttérében a szülés (ellés) időszaka- ban megemelkedő ösztrogénszint háttérében ki-

bontakozó centrális oxitocinhatás felel (40). Az ösztrogén hatására ugyanis egyrészt megnő az OT termelődése a hypothalamusban, ahonnan a rendszer projiciál az MPOA-ra (medialis prae-opticus area), amely az anyai viselkedés közpon- ti szabályozó agyterülete; másrészt megemelkedik az OT-gén-expresszió és harmadrészt az MPOA-ban a receptorkötés. A szoptatás maga is megnöveli az OT-receptorok számát az MPOA-ban.

Az anyai viselkedés során felszabaduló OT célpontja a mesolimbicus dopaminrendszer kiindulópontja, a ventralis tegmentalis area (VTA). Az MPOA OT-neuronjai közvetlenül a VTA-ba érkezik. A dopaminszint a mesolimbicus dopaminrendszerhez tartozó nucleus accumbensben (nAcc) az utódgondozás, különösképp az utód nyalogatása és ápolása során emelkedik meg. Az ösztrogénhatás tehát az MPOA neuronjainak OT iránti érzékenységet szabályozza, amely ha magas, akkor a VTA-n keresztül a dopaminrendszer is felhangolt lesz, vagyis az anyai viselkedés magas jutalmazó értékű lesz (40).

A hLG- és lLG-anyák közötti különbség az OT-rendszerre vezethető vissza. A hLG-anyák esetén az imént vázolt ösztrogén-OT-dopamin rendszer „felhangoltan” működik, az lLG-anyáknál nem. Az nAcc-ben például a hLG-anyáknál magasabb a dopaminszint, mint az lLG-anyáknál. A laktáció során megfigyelhető cOT-receptorszint-növekedés jóval kifejezettebb a hLG-anyáknál, mint az lLG-knél. Ráadásul egy pozitív feed-forward rendszer tartja magas szinten az OT-t: az OT-receptorok aktiváltsága megnöveli az OT-expressziót. Figyelembe véve, hogy az oxitocin és a dopamin fontos jutalmazórendszereket kormányoz, mindez arra utal, hogy a rendszer az anyai teendők örömteli ellátásával járó „jutalom” átélésében is szerepet játszik (41).

A hLG-, illetve lLG-anyák nőstény utódainak majdani anyai viselkedési minősége eldől tehát perinatalis életük során. Ez megmutatkozik abban is, hogy azok az egérkölykök, akiket korábban választottak el, felnőttként maguk is korán választották el kicsinyeiket. Ezt a hatást is a hypothalamicus OT- és vazopresszinreceptor-sűrűsége vezet vissza (38). Mi több, az anyai gondoskodás újszülöttkorban megtapasztalt mintázata nemcsak a felnőtté vált állat gondoskodási minőségére, hanem már a szaporodási készségére is hat (41).

Ebben a generációk közötti átvitelben az MPOA-ösztrogénreceptor (ER-alfa) kifejeződésében mutatkozó eltérés játsza a kulcsszerepet (42). Mindez már akkor bekövetkezik, ami-

kor a kölyök még nem anya: élete első hetében kialakul az a mintázat, ami felnőttkoráig megmarad, ha a környezeti feltételek változatlanok.

Még érdekesebb, hogy az utódok sorsát nem közvetlenül a genetikai örökségük, hanem a post partum megtapasztalt anyai gondoskodás minősége szabja meg: ha közvetlenül a születéskor kicserélik az utódokat, és a hLG-anyák kölykeit ILG-anyához teszik (és megfordítva, úgynevezett cross fostering), akkor a kölykök a nevelőanyának megfelelő ösztrogénreceptor-szintet mutatnak az MPOA-ban. Az ILG-anyák által gondozott kölyköknél a magas metilációs-szint lecsendesíti azon gének java részét, amelyek az ösztrogénreceptorok kifejeződéséért felelnek, még akkor is, ha a biológiai anyjuk hLG volt (43).

Az OT-szinttel összefüggő anyai gondoskodás minősége meghatározza az utód stresszreaktivitását is (39, 44). Az ILG-anyák kölykeinél a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely megnövekedett aktivitását írták le, ami annak következtében állt elő, hogy esetükben hiányzott a rendszer lecsendesítését végző mechanizmus. Felnőttkori akut stressz esetén minél magasabb volt a nyalogatás-ápolás gyermekkorban (hLG-anyák), annál kevésbé jelent meg az ACTH és a kortikoszteron az utód plazmájában (44). Újabb adatok szerint az anyai gondoskodás minősége az unokákig elhat (38). A hLG-anyák unokáinál is megfelelően csillapított stresszválasz figyelhető meg viselkedés és fiziológiai szinten egyaránt.

Az anya és az utód stresszrendszere szorosan összefügg. Az anyát vemhessége során ért stressz kedvezőtlen hatásaitól bizonyos határon belül mentesül az utód, hiszen a placenta enzimek inaktíválják a glükokortikoidokat. Amennyiben az anyát ért stressz meghaladta ennek a védelmi rendszernek a képességeit, az utódban praenatalis korban megnövekedett glükokortikoidszint hiperaktivitáshoz, az újdonságok explorációjának csökkent szintjéhez, a kognitív és szociális viselkedés károsodásához vezet (37).

Ugyanakkor az anyát ért stressz azon az úton is hathat az utód stresszérzékenységére, hogy az anya gondoskodó viselkedése módosul a születés utáni időszakban. Az eredetileg hLG-anyák gondoskodása, ha a vemhességük utolsó hetében stresszt szenvedtek el, olyan szintre csökken, mint az ILG-anyáké, saját és utódaik oxitocin-rendszerét egyaránt érintve (csökkent hypothalamicus OT-receptor-kötő képességhez vezetve). Az OT szerepét mutatja a folyamatban az az adat is, hogy ha hLG-anyákat OT-receptor-antagonista kezelésnek tették ki, akkor ILG-anyáknak megfelelővé alakult a viselkedésük: kölykeik helyett önmagukkal foglalkoztak inkább (self grooming), a szoptatást elősegítő testhelyzet felvétele helyett ráfeküdtek a kölykökre (45).

Összegzés

Az orvoslás számos terén érdemel nagyobb figyelmet az oxitocin centrális rendszere, valamint a „klasszikus” hatásnál jóval szélesebb körű perifériás hatásköre. Megfontolandó a szintetikus oxitocin rutinszerű, kiterjedt alkalmazása a szülesszeti gyakorlatban.

Az epigenetikai kutatások adatai arra mutatnak rá, hogy az anyai gondoskodás szintjétől függően akár generációkon át módosulhat az utód szaporodási készsége, stresszreaktivitása, illetve önnön anyai viselkedési mintája. Ez a kölyökben az elválasztás időszakára végérvényesen beállhat, és generációkon át változatlan marad, amennyiben nem történik olyan hatás, ami megszakítja ezt a láncolatot (43, 45).

Köszönetnyilvánítás:

Köszönetemet fejezem ki az alábbi kollégáknak a kéziratral kapcsolatos megjegyzéseikért, illetve a szakirodalom megszerzésében nyújtott segítségükért: Zack Boukydis, Sarah Buckley, Bödecs Péter, Fritúz Gábor, Józsa Emese, Kulcsár Zsuzsanna, Molnár Márk, Ortutay András.

Az oxitocin és a dopamin fontos jutalmazórendszereket kormányoz.

Irodalom

1. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiol Rev* 2001;81:642-3.
2. Kendrick KM. Oxytocin, motherhood and bonding. *Experimental Physiology* 2000;85(Suppl 1):111S-124S.
3. Insel TR. Oxytocin, a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:3-35.
4. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Plesnicher CL, Dweik RA, Erzurum SC. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology* 1999;140(3):1301-9.
5. Evans JJ. Oxytocin in the human-regulation of derivations and destinations. *European Journal of Endocrinology* 1997;137:559-71.
6. Tlippert TH, Mueck AO, Seeger H, Pfaff A. Effects of oxytocin outside pregnancy. *Hormone Research* 2003;60(6):262-71.
7. Jonas W, Wiklund I, Nissen E, Ransjö-Arvidson AB, Uvnäs-Moberg K. Newborn skin temperature two days post-partum during breastfeeding related to different labour ward practices. *Early Human Development* 2007;83(1):55-62.
8. Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science* 2005;308(5719):245-8.

9. Uvnäs-Moberg K, Bjökstrand E, Hillegaard V, Ahlenius S. Oxytocin as a possible mediator of SSRI-induced antidepressant effects. *Psychopharmacology* 1999;142(1):95-101.
10. Grewen KM, Girdler SS, Amico J, Light KC. Effects of partner support on resting oxytocin, cortisol, norepinephrine, and blood pressure before and after warm partner contact. *Psychosomatic Medicine* 2005;67(4):531-8.
11. Damasio A. Brain trust. *Nature* 2005;435:571-2.
12. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435:673-6.
13. Zak PJ, Fakhra A. Neuroactive hormones and interpersonal trust: International evidence. *Economics and Human Biology* 2006;4:412-29.
14. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(1):193-8.
15. Miranda-Cardenas G, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana J, Rodríguez-Jiménez M, López-Hidalgo M, Freund-Mercier M, et al. Oxytocin and electrical stimulation of the paraventricular hypothalamic nucleus produce antinociceptive effects that are reversed by an oxytocin antagonist. *Pain* 2003;122(1-2):182-9.
16. Detillion CE, Craft TK, Glasper ER, Prendergast BJ, DeVries AC. Social facilitation of wound healing. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29(8):1004-11.
17. Insel TR, Winslow JT. Serotonin and neuropeptides in affiliative behaviors. *Biological Psychiatry* 1998;44:207-19.
18. Uvnäs-Moberg K, Arn I, Magnusson D. The psychobiology of emotion: The role of the oxytocinergic system. *International Journal of Behavioral Medicine* 2005;12(2):59-65.
19. DeVries AC, Glasper ER, Detillion CE. Social modulation of stress responses. *Physiology & Behavior* 2003;79(3):399-407.
20. Petersson M, Diaz-Cabiale Z, Fuxe K, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin increases the density of high affinity alpha 2-adrenoreceptors within the hypothalamus, the amygdala and the nucleus of the solitary tract in ovariectomized rats. *Brain Research* 2005;1049:234-9.
21. Uvnäs-Moberg K. Antistress pattern induced by oxytocin. *News in Physiological Sciences* 1998;13(1):22-6.
22. Uvnäs-Moberg K, Petersson M. Oxytocin ? biochemical link for human relations. Mediator of antistress, well-being, social interaction, growth, healing. *Läkartidningen* 2004;101(35):2634-9.
23. Pedersen CA, Boccia ML. Oxytocin maintains as well as initiates female sexual behavior: effects of a highly selective oxytocin antagonist. *Hormones and Behavior* 2002;41(2):170-7.
24. Pedersen CA, Prange AJ Jr. Induction of maternal behaviour in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;66:61-5.
25. Insel TR. A neurobiological basis of social attachment. *American Journal of Psychiatry* 1997;44:207-19.
26. duVigneaud V, Ressler C, Trippett S. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem* 1953;205:949-57.
27. Romano A M, Lothian JA. Promoting, protecting and supporting normal birth: a look at the evidence. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing* 2008;37(1):94-105.
28. Buckley S. Epidurals: risks and concerns for mother and baby. *Midwifery Today Int Midwife, Spring* 2005;81:21-3, 63-6. <http://www.sarahjbuckley.com/articles/epidural-risks.htm>, letöltve: 2008. 04. 24.
29. Rahm, VA, Hallgren A, Hogberg H, Hurtig I, Odland V. Plasma oxytocin levels in women during labor with or without epidural analgesia: a prospective study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2002;81(11):1033-9.
30. Phaneuf S, Rodriguez Linares B, TambyRaja RL, MacKenzie IZ, Lopez-Bernal A. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *Journal of Reproduction and Fertility* 2000;120:91-7.
31. Carter CS. Developmental consequences of oxytocin. *Physiology & Behavior* 2003;79:383-97.
32. Odent M. Unasked questions about synthetic oxytocin. *Primal Health Research* 2010; 18(1), online: <http://villagemidwife.blogspot.com/2010/09/unasked-questions-about-synthetic.html> letöltve: 2010. 10. 25.
33. Hodnett ED, Gates S, Hofmeyr GJ, Sakala C. Continuous support for women during childbirth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Art. No. CD003766. DOI: 10.1002/14651858.CD003766.pub2
34. Lothian JA. The coalition for improving maternity services: Discussion. *Journal of Perinatal Education* 2007;16(Suppl 1):895-925.
35. Simkin P, O'Hara M. Nonpharmacologic relief of pain during labor: systematic reviews of five methods. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2002;186(5 Suppl Nature):S131-59.
36. Simkin P, Bolding A. Update on nonpharmacologic approaches to relieve labor pain and prevent suffering. *Journal of Midwifery & Women's Health* 2004;49(6):489-504.
37. Champagne FA, Curley JP. Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2009;33(4):593-600.
38. Curley JP, Champagne FA, Bateson P, Keverne EB. Trans-generational effects of impaired maternal care on behaviour of offspring and grandoffspring. *Animal Behaviour* 2008;75(4):1551-61.
39. Weaver ICG. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. Nature versus nurture: let's call the whole thing off. *Epigenetics* 2004;2(1):22-8.
40. Cameron NM, Shahrokh D, Del Corpo A, Dhir SK, Szyf M, Champagne FA, et al. Epigenetic programming of phenotypic variations in reproductive strategies in the rat through maternal care. *Journal of Neuroendocrinology* 2008;20(6):795-801.
41. Esch T, Stefano GB. The neurobiology of love. *Neuroendocrinology Letters* 2005;26(3):175-92.
42. Champagne FA, Weaver IC, Diorio J, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology* 2006;147(6):2909-15.
43. Champagne FA. Epigenetic mechanisms and the trans-generational effects of maternal care. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2008;29(3):386-97.
44. Fish EW, Shahrokh D, Bagot R, Caldji C, Bredy T, Szyf M, et al. Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004;1036:167-80.
45. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS. Oxytocin: the great facilitator of life. *Progress in Neurobiology* 2009; 88(2):127-51.