

# Oxitocin a szkizofrénia kezelésében: mítosz vagy csoda?

PLESZ SZONJA BIANKA

## A szkizofrénia

### *Etiológiája és tünettana*

A szkizofrénia a társadalom 1%-át érintő, élethosszig fennálló, komplex, multifaktoriális neuropszichiátriai kórkép.<sup>1</sup> Kialakulásának oka, patológiai háttere a mai napig tisztázatlan. A városi környezet, a kannabiszfogyasztás, a várandósság és a szülés alatt fellépő komplikációk, melyek az agy fejlődésének zavarát idézhetik elő az újszülöttnél, környezeti kockázati tényezőként bizonyítottan szerepet játszanak kialakulásában. Gyakori a betegség családon belüli halmozódása, számos gén érintettsége igazolt. Mindebből jól látszik, hogy a környezeti tényezők mellett a genetikai faktorok is hozzájárulnak a betegség kialakulásához.

A diagnózis alapjául szolgáló pszichotikus tüneteket (pl. téveszmék, dezorganizált magatartás) egy prodromális állapot előzi meg: a beteg zárkózottá, érdektelenné, olykor indulatossá válik. A manifesztálódás általában kora serdülőkorban, fiatal felnőttkorban jellemző, időnkénti subok (rohamok) formájában. A megjelenő tüneteket három csoportba oszthatjuk: pozitív, negatív és kognitív tünetcsoportra.

Pozitív tünetek közé soroljuk a kórosan megjelenő pszichotikus szimptomákat, mint a gondolatok felhangosodása, téveszmék, érzékcsalódások vagy egy mindent „kommentáló” belső hang jelenlétét. A negatív tünetek a normális viselkedésformák hiányát fogalják magukban: az egyén teljesítménye, motivációja csökken, érzelmileg elsívárosodik, családi és baráti kapcsolatait, sőt gyakran önmagát is elhanyagolja. A kognitív funkciók romlása a döntéshozás, figyelem és koncentrációs zavar formájában, vagy memóriadeficitként jelentkezik. Az esetek jelentős részében hiányzik a páciens betegségbelátása, ami a terápia során ronthatja a compliance-t (beteg együttműködését). A szkizofrénia diagnózisához legalább két tünetnek legalább 6 hónapon át kell fennállnia, és ezek közül legalább az egyiknek a pozitív tünetek közé kell tartoznia.<sup>2</sup> A kórkép gyakran csak a pozitív tünetek megjelenésekor kerül felismerésre, ugyanakkor a kevésbé észrevehető negatív tünetek dominálnak valójában. (1. ábra)

1 OWEN ÉS TÁRSAI 2016, 86–97.

2 TANDON ÉS TÁRSAI 2013, 4–5.



1. ábra: A szkizofrénia tünetei

### Neurokémiai hipotézisek

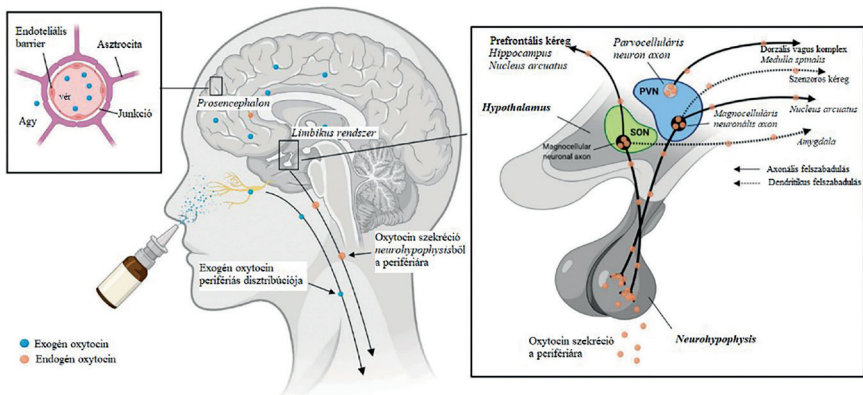
A viselkedésbeli változások hátterében a neurotranszmitterek egyensúlyának felborulása áll. A legelterjedtebb hipotézisek a dopaminerg, a szerotoninerg és a glutamáterg rendszer kóros működését feltételezik, de érintett a kolinerg, GABA-erg (gamma-aminovajsav) és az oxitocinerg rendszer is.<sup>3</sup> A gyógyszeres kezelés legjelentősebb támadáspontjai a dopamin és szerotonin receptorok, melyek működésének modulálásával a betegség tünetei javíthatóak, ugyanakkor a megjelenő mellékhatások (pl. extrapiramidális, endokrin és metabolikus mellékhatások) kellő figyelmet igényelnek. A szkizofrénia terápiájában alkalmazott antipszichotikumok elsősorban a pozitív tünetek mérséklésére képesek, míg a fennálló negatív és kognitív tünetekre nézve kevésbé hatékonyak.<sup>4</sup> Szükség van tehát újabb gyógyszertámadáspontok feltérképezésére. Az elmúlt években intenzív kutatások folytak az agyi neuropeptiderg rendszerek szerepének felderítésére, nagy hangsúlyt fektetve az oxitocinerg pályarendszerre.

3 STAHL 2018, 187–191.

4 GYIRES – FÜRST 2020, 449–458.

## Az oxitocin élettana

Az oxitocin egy kilenc aminosavból álló nonapeptid, mely a *hypothalamus magnocellularis* magjaiban termelődik, majd a *neurohypophysisben* tárolódik.<sup>5</sup> Szerepe kettős a szervezetben, a periférián hormonként, a központi idegrendszerben neurotranszmitterként funkcionál. Hatását egy 7 transzmembrán, Gq fehérje kapcsolt receptoron keresztül fejt ki, mely szignálranszdukciós folyamatának eredményeképp intracelluláris kalcium-jel keletkezik, és fehérje foszforillációs változások történnek. Hormonként a periférián előidézi az anyatej ejakulációját szoptatáskor, a méhizomzat rendezett kontrakcióját szüléskor, valamint mind a két nemből részt vesz az immunválaszok, a folyadékháztartás és a testhőmérséklet szabályozásában is.<sup>6</sup> Neurotranszmitterként az agy nem csak keletkezési helye, hanem célpontja is az oxitocinnak. Centrális hatásai közül kiemelkedően fontos a szociális viselkedés kialakításában (anyai magatartás, párválasztás, empátia), valamint tanulási folyamatokban betöltött szerepe, anxiolitikus és antidepresszív hatású. (2. ábra)<sup>7</sup>



2. ábra: Az endogén oxitocin termelése és az exogén oxitocin beadása

5 GIMPL – FAHRENHOLZ 2001, 629–683.

6 VARGA 2011, 779–784.

7 QUINTANA ÉS TÁRSAI 2021, 80–91.

Oxitocinerg projekciók és receptorok expressziója kimutatható az *amygdala*, *striatum*, *hypothalamus*, *hippocampus*, *prefrontális cortex*, *anterioi cingularis cortex* és a *nucleus accumbens* területén. Interakcióba lépve a *hypothalamus–hypophysealis–glandulae suprarenalis* tengellyel mérsékli a stresszre adott válaszreakciót, befolyásolja a noradrenalin, acetilkolin, GABA, illetve a dopamin felszabadulását, így összetett neurokémiai hatást hoz létre.

## Az oxitocin és a szkizofrénia kapcsolata

Az oxitocinerg rendszer szabályozási zavarának szerepét állatkísérletek és klinikai tanulmányok is igazolják.<sup>8</sup> Az oxitocinkoncentrációtól függően védő vagy károsító hatással rendelkezhet. Ezt az egymásnak ellentmondó eredményeket bemutató tanulmányok támasztják alá, melyek hol pozitív, hol negatív korrelációt állapítottak meg a szérum oxitocinszintje és a pozitív tünetek súlyossága között. Alacsony plazma oxitocinszint esetén a negatív (érzelmi visszahúzódás, elszigetelődés) és a kognitív (szociális kogníció, munkamemória) tünetek eszkalálódását is megfigyelték.

## Az oxitocin klinikai alkalmazása

Az oxitocin klinikai alkalmazhatósága korlátozott; *per os* (szájon át) adás esetén lebontásra kerül a vékonybélben, így alternatív beviteli kapu alkalmazása szükséges. Orrspray, orrcsepp formájában intranazálisan beadva lehetséges a neurohormon közvetlen idegrendszerbe történő juttatása.<sup>9</sup> A vér-agy gát megkerülésével a hatóanyag közvetlenül a szaglóhámról szívódik fel, majd kerül az agyszövetbe a *nervus olfactorius* és *nervus trigeminale* szenzoros idegvégződésein keresztül. Az orrüregbe juttatott oxitocin abszorpciója gyors, hála a gazdagon érzett, nagy permeabilitású ornyálkahártyának.

Bujanow és munkatársai oxitocinterápiával már az 1970-es években is sikereket értek el, intramuszkuláris (20–25 nemzetközi egység (NE)) és intravénás (10–15 NE) beadást követően is pozitív eredményekről számoltak be.<sup>10</sup> Azóta számos preklinikai és klinikai tanulmány született, ahol intranazális sprayként alkalmazva szintén eredményesnek bizonyult a kezelés.<sup>11</sup> A vizsgálatok többségében antipszichotikum terápia mellett mérték az adjuváns oxitocin hatásait.

A kezelést megelőző, valamint az azt követő fejlődés mérésére számos becslő skála (Pozitív és negatív tüneteket becslő skála, Rövid pszichológiai

8 GOH ÉS TÁRSAI 2021, 1–26.

9 LENG – LUDWIG 2016, 243–250.

10 BUJANOW 1972, 298.

11 GOH ÉS TÁRSAI 2021, 1–26.

értékelő skála),<sup>12</sup> érzelemfelismerési teszt (Ekman 60 arc teszt, Érzelmi hexagon teszt),<sup>13</sup> tekintetkövetési teszt,<sup>14</sup> valamint tudatelméleti próbák (Hamis vélekedés teszt, Faux Pas felismerési teszt),<sup>15</sup> tanulási tesztek (Kaliforniai verbális tanulási teszt)<sup>16</sup> állnak a klinikusok, kutatók rendelkezésére.

Habár a klinikai eredmények nem egységesek, az elmondható, hogy a kiegészítő kezelésként alkalmazott oxitocin a betegek állapotát nem rontotta és jelentős mellékhatások sem jelentkeztek. Számos klinikai tanulmányban a tünetek mérséklődését írták le. Kiemelendő, hogy a nehezen kezelhető kognitív tünetek esetében is javulás érhető el megfelelő dózissal.

## Összefoglalás, következtetés

A szkizofrénia egy krónikus, igen változatos tüneti megjelenést mutató neuropszichiátriai kórkép, mely kialakításában az oxitocinerg rendszer szabályozási zavara bizonyítottan szerepet játszik. Éppen ezért fontos, hogy az oxitocin terápiás alkalmazásában rejlő lehetőségeket minél jobban megismerjük. Tekintettel a neurohormon szociális kognícióban betöltött szerepére, számos tanulmány vizsgálja és találja hatásosnak e tünetek kezelésére, melyekre a jelenleg alkalmazott antipszichotikumok kevésbé alkalmasak. A klinikai vizsgálatokból származó eredmények biztatóak az antipszichotikum terápia kiegészítéseként alkalmazott intranazális oxitocinnal kapcsolatban; javulás érhető el a pozitív, a negatív és a kognitív tünetekben is. Biztató továbbá, hogy a klinikai vizsgálatok során a kezelést jól tolerálhatónak találták, szinte semmilyen mellékhatás nem lépett fel, illetve egy esetben sem számoltak be oxitocin adását követő további állapotromlásról.

Mindezek alapján az oxitocin ígéretes farmakonjelölt a szkizofrénia terápiajában.

## Irodalom

BRÜNE 2005 = Brüne M.: „Theory of Mind” in Schizophrenia: A Review of the Literature *Schizophrenia Bulletin* (2005) 21–42.

BUJANOW 1972 = Bujanow W.: Hormones in the treatment of psychoses *British Medical Journal* (1972) 298.

12 MORTIMER 2007, 7–14.

13 RÓZSA ÉS TÁRSAI 2012, 229–251.

14 CSÁKVÁRI ÉS TÁRSAI 2014, 5–26.

15 BRÜNE 2005, 21–42.

16 ELWOOD 1995, 173–201.

CSÁKVÁRI ÉS TÁRSAI 2014 = Csákvári J. – Várnagy-Tóth Z. – Győri M. : A tekintetkövetés (eye-tracking) módszer alkalmazhatósága és a vizuálisan vezérelt szakkádok jellemzői intellektuális képességzavarral élő felnőtteknél *Magyar Pszichológiai Szemle* (2014) 5–26.

ELWOOD 1995 = Elwood R.: The California Verbal Learning Test: Psychometric Characteristics and Clinical Application *Neuropsychology Review* (1995) 173–201.

GIMPL – FAHRENHOLZ 2001 = Gimpl G. – Fahrenholz F.: The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation *Physiological Reviews* (2001) 629–683.

GOH ÉS TÁRSAI 2021 = Goh K. – Chen C. – Lane H.: Oxytocin in schizophrenia: Pathophysiology and implications for future treatment *International Journal of Molecular Sciences* (2021) 1–26.

GYIRES – FÜRST 2020 = Gyires K. – Fürst Zs. (szerk.): *A farmakológia és klinikai farmakológia* Budapest 2020, 449–458.

LENG – LUDWIG 2016 = Leng G. – Ludwig M.: Intranasal Oxytocin: Myths and Delusions *Biological Psychiatry* (2016) 243–250.

MORTIMER 2007 = Mortimer A.: Symptom rating scales and outcome in schizophrenia *The British Journal of Psychiatry* (2007) 7–14.

OWEN ÉS TÁRSAI 2016 = Owen M. – Sawa A. – Mortensen P.: Schizophrenia *The Lancet* (2016) 86–97.

QUINTANA ÉS TÁRSAI 2021 = Quintana D. – Lischke A. – Grace S. – Scheele D. – Ma Y. – Becker B.: Advances in the field of intranasal oxytocin research: lessons learned and future directions of clinical research *Molecular Psychiatry* (2021) 80–91.

RÓZSA ÉS TÁRSAI 2012 = Rózsa S. – Kálmán R. – Kő N. – Fiáth T. – Magi A. – Eisinger A. – Oláh A.: Az érzelmi arcfelismerés mérése és jelentősége a pszichológiai kutatásokban: az Ekman 60 Arc Teszttel szerzett hazai tapasztalatok (2012) *Pszichológia* 229–251.

STAHL 2018 = Stahl S.: Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate *CNS Spectrums* (2018) 187–191.

TANDON ÉS TÁRSAI 2013 = Tandon R. – Gaebel W. – Barch D. – Bustillo J. – Gur R. – Heckers S. – Malaspina D. – Owen M. – Schultz S. – Tsuang M. – Van O. – Carpenter W.: Definition and description of schizophrenia in the DSM-5 *Schizophrenia Research* (2013) 4–5.

VARGA 2011 = Varga K.: Az oxitocin mint neurotranszmitter: A perifériás hatókörön túl *Lege Artis Medicinae* (2011) 779–784.

### **Oxytocin in schizophrenia treatment: myth or a miracle?**

SZONJA BIANKA PLESZ

Schizophrenia is a complex mental disorder affecting 1% of the population. It is characterized by abnormal behavior, cognitive deficits, and hallucinations. The underlying pathological changes have not been completely discovered yet. However, it is hypothesized that the imbalance of the neurotransmitter systems like dopaminergic, serotonergic, glutamatergic, or cholinergic neural pathways are involved in the etiology of schizophrenia. There is growing evidence that the alteration of the oxytocinergic system also plays a role in its development. Moreover, several studies proved that the antipsychotic treatment combined with intranasal oxytocin could improve symptom severity. This minireview focuses on how the neurohormone oxytocin is related to schizophrenia.