

Oksitosien: 'n kort oorsig

P.F. Levay*, M. Viljoen en H.S. Meij

Departement Fisiologie, Universiteit van Pretoria, Posbus 2034, Pretoria 0001

Ontvang 24 Mei 1993; aanvaar 9 Augustus 1993

UITTREKSEL

Oksitosien is tot onlangs net met kraam en laktasie in verband gebring. Die vergelykbare basale plasmavlakke van die man en vrou dui egter daarop dat die funksies van die hormoon veel wyer mag strek. Dit wil voorkom asof oksitosien se hidrae tot laktasie nie net beperk is tot melkejksie nie, maar dat dit ook by melkproduksie betrokke is. Oksitosien het blykbaar ook 'n invloed op sowel menstruasie as swangerskap. Verder bevorder dit kontraktiliteit van die ovidukte by die vrou, en van die tunica albuginea, vas deferens en tubuli seminiferi by die man, wat respektiewelik dui op 'n rol in oösië- en spermtransport, en dus bevrugting. Talle modulerende effekte van oksitosien in die sekresiebeheer en in die werking van ander hormone is voorgestel. Aktiwiteite van die sentrale senuweestelsel waarby oksitosien moontlik betrokke kan wees, sluit in pyn, angs, geheue en die leerproses, asook seksuele gedrag. Ondersoeke word tans gedoen om die moontlike terapeutiese waarde van oksitosien op byvoorbeeld chroniese pyn en Alzheimer-siekte vas te stel.

In hierdie kort oorsig word die biochemiese en fisiologiese aspekte wat die bekende en meer uitgebreide funksies van oksitosien onderlê, asook die moontlike terapeutiese aanwending van oksitosien, saamgevat.

ABSTRACT

Oxytocin: a short review

Oxytocin is traditionally associated with parturition and lactation. The similarity in oxytocin plasma levels in males and females implies a wider physiological role for the hormone. Oxytocin would now appear to be involved not only in milk ejection, but also in the production of milk. The hormone has further been shown to play a paracrine role in menstruation and to be of importance for normal fertilisation. Several endocrine modulatory as well as neurotransmitter effects have also been reported for oxytocin. The discovery of the role of oxytocin in central nervous system processes such as pain, anxiety, memory and learning has stimulated a search for possible therapeutic applications of oxytocin in cases such as chronic pain and Alzheimer's disease.

A short review is presented of some of the biochemical and physiological aspects underlying the functions and possible therapeutic applications of oxytocin.

INLEIDING

Oksitosien word gewoonlik in verband gebring met kraam en laktasie. Die laaste vyf tot tien jaar het dit egter duidelik geword dat die hormoon se fisiologiese rol en farmakologiese effekte 'n baie wyer omvang het. Die feit dat die funksies van oksitosien baie verder as parturisie en laktasie strek, lyk vanselfsprekend, in die lig daarvan dat vergelykbare basale plasma-oksitosienvlakke in die man en vrou aanwesig is.

OKSITOSIENMETABOLISME

Oksitosien is 'n nonapeptied wat aan dieselfde groep hormone as arginien-vasopressien en lisien-vasopressien behoort. Oksitosien is aanwesig in sowel die fetus as die volwassene, in teenstelling met die feit dat lisien-vasopressien net in die fetus voorkom, en arginien-vasopressien slegs in die volwassene.¹ Dit is bekend dat oksitosien, in die vorm van die groter prepromolekule, veral in die paraventrikulêre kern van die hipotalamus en in 'n mindere mate in die supraoptiese kern gevorm word. Die vasopressienvoorloper word hoofsaaklik in die supraoptiese, en in kleiner hoeveelhede ook in die paraventrikulêre kern gevorm. Hierdie molekules word egter nooit in dieselfde selle van óf die paraventrikulêre kerne óf die supraoptiese kerne gevorm nie.^{2,3}

Die oksitosiëengeen word op chromosoom 20 aange-tref en is deur agt kilobasisse van die vasopressiëengeen geskei. Dieselfde geen wat kodeer vir oksitosien, kodeer ook vir neurofisien. Dit bevat drie eksone en twee introne. Met die eksonaansluiting wat volg op verwydering van die introne word die mRNA geles wat tot die sintese van prepro-oksitosien-neurofisien I lei. Die sinjaalpeptied, aan die N-terminaal van die molekule, word in die endoplas-miese retikulum verwyder. Hierna word die oorblywende prepro-oksitosien-neurofisien I in sekretoriese granules verpak en deur middel van aksontransport na die neurohipofise vervoer.² In die sekretoriese granules word neurofisien deur 'n endopeptidase vanaf die pro-oksito-sien-neurofisien-kompleks verwyder, waarna 'n karbok-siepeptidase lisien en arginien van die pro-oksitosien afsplyt. Die oksitosien-glisienmolekule wat so gevorm is, word verder deur amidering na oksitosien-NH₂ omgesit.^{2,4} Hierdie ensimatiese verwerking of "rypwording" in die sekretoriese granules word waarskynlik deur die konsen-trasie van oksitosien en neurofisien in die granules beïnvloed. Dit gebeur moontlik deurdat die hoër konsentrasies aanleiding gee tot aggregasie, met die vorming van dimere en moontlik tetramere.⁴ Die aggregasie beïnvloed die ensimatiese rypwording van

*Outeur aan wie korrespondensie gerig kan word.

oksitosien deur maskering van die ensimatiese aangrypingspunte.⁴ Met die vrystelling van die sekretoriese granules in die sirkulasie word die oksitosien ongeveer 200 000 maal verdun in vergelyking met die konsentrasie daarvan in die granules. Basale plasma-oksitosienvlakke van mans stem ooreen met dié van vrouens en varieer tussen 1,5 – 4,0 pg/ml. Normale plasmavlakke vir mans en vrouens, sowel as vroulike plasmavlakke tydens die luteale fase en gedurende swangerskap en laktasie, soos deur verskeie navorsers gerapporteer, word in tabel 1 aange-
toon. Die konsentrasies van oksitosien in enkele ander tipes ekstraseellulêre vog verskyn ook in die tabel, terwyl oksitosienkonsentrasies in oorsprong van menslike weefsel in tabel 2 weergegee word.

Sirkulerende oksitosien word hoofsaaklik in die lewer en niere gekataboliseer onder die invloed van C-terminale peptidases, proteïendisulfied-oksidoreduktases en aminopeptidases.^{19,20} Sommige van hierdie ensieme is egter ook in ander organe soos die uterus, plasenta, bloed en die sentrale senuweestelsel aangetoon.¹⁹⁻²¹ Daar is verder aanduidings dat niespesifieke peptidases in die uterus, hartspier, hipofise en die hipotalamus van die mens by die afbraak van oksitosien betrokke is.¹ Navorsingsresultate

TABEL 1
Oksitosienkonsentrasies in menslike plasma en ander liggaamsvog

Ekstrasellulêre vog	Oorsprong	Konsentrasie (pg/ml)	Verwysing
Plasma: ♂ ♂		3,76 ± 0,14	5
		3,0 - 3,5	6
♀ ♀ ♀	(normaal, nie-swanger, basale waardes)	3,45 ± 0,14	5
		3,0 - 3,5	6
		1,5 - 4,0	7
♀ ♀ ♀	follikulêre fase	2,0	8
	follikulêre fase	2,0	6
	follikulêre fase	2,42 ± 0,40	9
♀	middesiklus	4,0	8
♀ ♀ ♀	luteale fase	1,5	8
	luteale fase	3,1	6
	luteale fase	3,03 ± 0,40	9
♀ ♀ ♀	swangerskap, 3-9 weke	10,4	1
	swangerskap, 37 weke	26,4	1
	swangerskap, 38 weke	74,2	1
♀ ♀ ♀	prelaktasie	10,8 ± 3,4	10
	2 minute postlaktasie	22,4 ± 3,5	10
	10 minute postlaktasie	53,2	10
♀	borsstimulasie	3,8 - 5,6	6
♀	orale kontrasepsie	9,27 ± 1,03	5
Serebrospinale vog	06h00	5,05 ± 1,31	11
	12h00	12,95 ± 2,28	11
	18h00	5,31 ± 1,23	11
	24h00	5,78 ± 2,28	11
Amnionvog	7-8 weke	7,8	1
	40 weke	43,9	1
	41-42 weke	20,8	1
Follikulêre vog		12,0	3
		299,0	12
		600,0	3

met betrekking tot die halflewe van sirkulerende oksitosien varieer tussen 2,7-17 minute, met die meeste resultate in die omgewing van 3-5 minute.^{19,22,24} Hierdie variasies kan nie noodwendig aan verskille in laboratoriumtegnieke toegeskryf word nie aangesien die halfleeftyd van oksitosien oënskynlik verkort met verhoogde oksitosienplasmavlakke en verleng met verlaagde plasmavlakke. Hierdie verskynsel kan moontlik toegeskryf word aan die verwante toename in die plasmakonsentrasie van die oksitosienkataboliserende aminopeptidase, oksitosinase, tydens toename in oksitosienvlakke.

RESEPTORE

Die funksionele status van oksitosien, soos dié van enige ander hormoon, is die produk van plasmavlakke en reseptoraktiwiteit. Die molare massa van die oksitosienreseptor, die disosiasiekonstante vir reseptor-hormooninteraksie en die meganismes betrokke by die sellulêre transduksieprosesse, is reeds op talle spesies in 'n verskeidenheid van weefsel tipes bepaal. Die waargenome interspesie- en interweefselvariasies beklemtoon die feit dat proefdierresultate nie sonder meer na die mens ekstrapoleerbaar is nie. Dit kan egter met redelike waarskynlikheid aanvaar word dat a) 'n mate van kruisreaksie plaasvind tussen die oksitosienstelsel en, onder andere, die vasopressiemeganismes,^{26,27} b) die relatief hoë molare massa gevind vir die oksitosienreseptor, dui op 'n reseptorinteraksie met ander proteïene betrokke by die regulerings- en effektorfunksies²⁸ en c)

TABEL 2
Oksitosienkonsentrasies in menslike weefsel

Weefsel	Konsentrasie	Verwysing	
Ovarium	37,7 ng/g weefsel	13	
	0,48 ng/mg proteïen	12	
	29,6 ng/g weefsel	14	
Ovidukt	1,01 ng/mg proteïen	13	
	10,8 - 53 ng/g weefsel	13	
	3,12 ng/g proteïen	12	
Corpus luteum	30 ng/g nat massa	15	
	0,35 - 3 ng/g nat massa	16	
	400 ± 140 pg/g weefsel	3	
Byniermedulla	19,9 - 162,7 pg/g weefsel	13	
Neonatale bynier	11,8 - 226 pg/g weefsel	17	
Timus	1,5 - 35 ng/g nat massa	13/18	
Pankreas	0,9 - 3,7 ng/g nat massa	13	
Fetale hipofise			
	20 weke	38,4 ng/klier	1
	32 weke	57,0 ng/klier	1
	by geboorte	544 ng/klier	1

magnesiumbinding aan die reseptor die reseptor-hormoon-interaksie beïnvloed deur die stabilisering van 'n konformasie wat hoë affiniteit en spesifieke binding begunstig.²⁹

OKSITOSIENSEKRESIE

Die neuroëndokriene refleks wat plaasvind in reaksie op taktiele stimulering van die tepel, en as gevolg van stimulering van strekreseptore in die laer genitale area, word algemeen aanvaar as die belangrikste sekresiebeheermeganisme vir oksitosien. Die impulse vanaf die tepelreseptore bereik die adenohipofise via die derde, vierde en vyfde torakale senuwees deur middel van die rugmurg vir oksitosienvrystelling. Terselfdertyd word die hipotalamus gestimuleer vir verhoogde produksie en aksiontransport.^{1,19} Die verhoogde oksitosiensekresie in respons op tepelstimulering is in nieswanger vroue van kleiner omvang as in swanger vroue, en varieer afhangend van die fase van die menstruele siklus.^{6,9} Die Fergusonre-

fleks, naamlik die vrystelling van oksitosien in respons op uitrekking van die laer genitale kanaal, is veral van belang tydens die tweede fase van kraam, maar dit is opvallend dat dit terselfdertyd aanleiding gee tot verhoogde vlakke in die sentrale senuweestelsel.^{1,19,30,31} Dit is duidelik dat talle ander faktore 'n rol speel in die sekresiebeheer van oksitosien. 'n Kort samevatting van enkele van die meganismes waardeur oksitosienvrystelling gereguleer word, verskyn in tabel 3.

EFFEKTE VAN OKSITOSIEN

Die vergelykbare oksitosien-plasmavlakke in die man en die vrou skep die indruk dat die perifere effekte van oksitosien wyer mag strek as die tradisioneel aanvaarde funksies van melksekresie en uteruskontraksies tydens kraam en koitus. Vervolgens word enkele effekte van oksitosien bespreek in die lig van resultate in proefdiere, en in sommige gevalle, die mens.

In teenstelling met die aanname dat oksitosien se aandeel in laktasie beperk is tot dié van melkejksie, wil dit voorkom asof die hormoon ook 'n rol speel by die produksie van melk deurdat dit a) in sy vasodilaterende aksie 'n verhoogde bloedvloei en dus nutriënttoevoer na die lakterende melkklier bewerkstellig;^{36,46} b) adiposietpirovaatdehidrogenase aktiveer en langs dié weg die nodige energieproduksie bevorder;⁴⁷ c) op 'n bifasiese wyse, in lae konsentrasies glikogeensintetase stimuleer, maar in hoë konsentrasies 'n glikogenolitiese effek vertoon^{1,48} (hierdie effekte word nie by fisiologiese vlakke met betrekking tot lewerglikoogen waargeneem nie¹); d) deur sy selektiewe effekte op die liggaam se insulien- en glukagonreseptore en in samewerking met prolaktien, die mobilisasie van glukose met die herdistribusie van energie vanaf die moeder se vetstore na die lakterende melkkliere bewerkstellig;^{36,49,51} e) as gevolg van die dalende vlakke tydens kaloriewanvoeding 'n rol speel in die versaking van die laktasievermoë³⁶ en f) as gevolg van sy promoverende effek op intrasellulêre proteïentransport en kaseïenvrystelling die proteïensames-telling van moedersmelk beïnvloed.

Oksitosien beïnvloed sowel menstruasie as swangerskap. Resultate bestaan wat dui op 'n direkte, asook 'n modulerende rol vir oksitosien in die verkorting van die halflewe van die corpus luteum⁵²⁻⁵⁴ sowel as 'n rol in luteale steroïedgenese.⁵⁵ Oksitosienreseptore word gereguleer deur estrogeen met 'n duidelike toename in die reseptorbevolking van die uterus vanaf middesiklus tot die middeluteale fase.⁵⁶⁻⁵⁸ Die teenwoordigheid van oksitosienreseptore in die ismus, fallopiese buise en serviks⁵⁷ en die feit dat oksitosien oviduktkontraktiliteit en motiliteit bevorder,^{3,20,59} impliseer 'n rol vir die hormoon in oösiettransport en dus in bevrugting. Ander aanduidings dat oksitosien 'n rol in die bevrugtingsproses speel, sluit in a) oksitosien se inhiberende effekte op follikulêre wandkollageen in die mens en dat oksitosienkonsentrasies van follikulêre vog afneem met follikulêre rypwording;^{3,60} b) die kontraksies van die tunica albuginea, epididimus, vas deferens en tubuli seminiferi wat deur oksitosien ontlok word;^{16,61} c) die bevindinge dat

TABEL 3
Faktore wat oksitosiensekresie beïnvloed

Faktor	Meganisme	Spesie	Verwysing
Tepelstimulasie	Tepelreseptore → 3,4, 5de torakale senuwee → hipofise. ↑ produksie en sekresie in hipofise. ↑ met swangerskap en afhangend van stadium van menstruele siklus.	Mens	19
		Mens	1
		Mens	9
Genitale weg (Fergusonrefleks)	Strekreseptore → senuwee → hipofise (bv. ↑ oksitosien in tweede fase van parturisie)	Mens	1
		Mens	31
Estrogeen	↑ β reseptore in hipotalamus. ↑ oksitosienreseptore. ↑ oksitosien produksie d.m.v. positiewe effek op oksitosientranskripsie.	Beeste	32
		Mens	31
		Mens	33
Vagusstimulasie	Elektriese stimulering van vagussenuwee ↑ oksitosienvlakke. Spysverteringskanaal-manipulasie → ↑ oksitosienvlakke. ↓ voedselinname → ↓ oksitosienvlakke.	Rotte	34
		Mens	35
		Mens	36
Sentrale hormonale beheer: Noradrenalien	↑ vlakke van NA → eksiterende effekte op die SON en PVN d.m.v. α1-reseptore. ↑ vlakke van NA → inhiberende effekte op oksitosienvrystelling d.m.v. α2- en β-reseptore. ↑ DA vlakke ↓ oksitosienvrystelling ↑ opioïedvlakke → ↓ oksitosienvlakke moontlik d.m.v. van kappa-reseptore in neurohipofise. ↑ β-inhibien → ↓ oksitosienvrystelling ↑ relaksien → ↑ opioïed → ↓ oksitosienvrystelling. ↑ VIP → ↑ oksitosienvrystelling ↑ PF2 _α en PE2 → ↑ oksitosienvrystelling ↑ Histamien → ↑ oksitosienvrystelling Morfologiese veranderinge	Rotte	37
		Rotte	37
		Rotte	38
		Mens	39
		Rotte	36
		Rotte	40
		Rotte	41
		Mens	42
		Mens	43
		Rotte	44
Rotte	45		

[SON = supraoptiese kern, PVN = paraventrikulêre kern]

oksitosien die seminale vloeistofvolume en sperm-vrystelling verhoog⁶¹ en d) die meer bekende feit dat oksitosienvlakke in sowel mans as vrouens gedurende koïtus styg en dus by implikasie 'n rol in spermtransport speel.^{6,61,62}

Talle modulerende effekte in die sekresiebeheer van, en in die meganismes van werking van ander hormone, is vir oksitosien in 'n verskeidenheid van spesies beskryf. Enkele van hierdie bevindings word in tabel 4 opgesom.

TABEL 4
Modulerende effekte van oksitosien in die sekresiemeganismes en meganisme van werking van ander hormone

Faktor	Meganisme	Spesie	Verwysing
Insulien en glukagon	↑ oksitosien → ↑ insulien d.m.v. ↑ glukose en ↑ glukagon	Honde Skape Rotte	50, 51 49 50
PGF _{2α}	↑ oksitosien → ↑ PGF _{2α} van uterus en corpus luteum	Beeste Skape	63 54
Progesteron	↑ oksitosien → ↓ progesteron produksie deur corpus luteum d.m.v. inhibisie van 3βOH-Δ ⁵ -steroid-dehidrogenase	Aap	52, 53
Dopamien Noradrenalinien Serotonien	↑ oksitosien → ↓ produksie van dopamien, noradrenalinien en serotonien	Rotte	5 64 37
Kortikotropien	Oksitosien en vasopressin werk saam → ↓ AKTH-sekresie Oksitosien → ↓ AKTH-sekresie	Skape Mens	65 66,67
Prolaktien	Oksitosien is hoofvrystellingsfaktor Geen oksitosieneffekte waarneembaar	Rotte Varke Mens	68 69

Die invloed van oksitosien op die sentrale senuweestelsel het die laaste twee dekades intensiewe belangstelling uitgelok. Dit is interessant om enkele van die effekte te noem. Oksitosien word vanweë sy analgetiese effek voorgestel as 'n moontlike nieverslawende analgetikum vir chroniese pyn.⁷⁰ 'n Verdere moontlike terapeutiese toepassing mag in die angsonderdrukkende eienskap van die hormoon lê. Dit is reeds waargeneem dat die angstelling oor die algemeen laag is in persone met hoë oksitosien-plasmavlakke.^{5,64} Hierdie anti-angseffek van oksitosien mag verband hou met ander effekte daarvan, soos die onderdrukking van geheue en die leerproses,^{71,72} sowel as verlaagde geheuekonsolidasie en herroepingsvermoë.^{73,74} Die waargenome resultate in die mens is nog ietwat verwarrend, maar dit wil voorkom asof oksitosien langtermyngeheue benadeel, terwyl dit blykbaar nie 'n effek op korttermyngeheue het nie.⁷⁵⁻⁷⁷ Abnormale oksitosienaktiwiteit word egter deur sommige outeurs in Alzheimer-siekte voorgestel. Post mortem-ondersoeke van sulke pasiënte toon 'n 33%-toename in oksitosienreseptore in die hippokampus.⁷⁸ Gedrags- en emosionele effekte wat aan oksitosien toegeskryf word, sluit in fasilitering van vroulike seksuele gedrag,⁷⁹ verandering van manlike seksuele gedrag,⁸⁰ versterking van moederlike gedrag^{30,64,65} en fasilitering van die emosionele moeder-kind-binding.³⁶ Daar word selfs

voorgestel dat abnormaliteite in hierdie oksitosien-moeder-kind-bindingsproses 'n rol mag speel in die voorkoms van kindermishandeling.⁸¹

OPSOMMING

Oksitosien speel 'n belangrike rol in voortplantingsfisiologie. Dit beïnvloed onder andere die menstruele siklus, gameettransport, die bevrugtingsproses, kraam en melkproduksie, sowel as melkejksie. Navorsingsbevindings oor die affektiewe en kognitiewe effekte van oksitosien het daartoe gelei dat oksitosien huidig ook as 'n "breinhormoon" beskryf word.

LITERATUURVERWYSINGS

- Dawood, M.Y. (1983). In *Endocrinology of pregnancy*, Fuchs, F. & Klopper, A. eds. (Harper and Rows, New York) p. 204.
- Richter, D. (1988). Molecular events in expression of vasopressin and oxytocin and their cognate receptors, *Am. J. Physiol.*, 255, F207-F219.
- Wathes, D.C. (1989). Oxytocin and vasopressin in the gonades, *Oxf. Rev. Reprod. Biol.*, 11, 225-283.
- Ando, S., Murthy, A.S.N., Eipper, B.A. & Chaileen, I.M. (1988). Effect of neurophysin on enzymatic maturation of oxytocin from its precursor, *J. Biol. Chem.*, 263, 769-775.
- Amico, J.A., Seif, S.M. & Robinson, A.G. (1981). Oxytocin in human plasma: correlation with neurophysin and stimulation with estrogen, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52, 988-993.
- Carmichael, M.S., Humbert, R., Dixon, J., Palmisano, G., Greenleaf, W. & Davidson, J.M. (1987). Plasma OT increases in the human sexual response, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 64, 27-31.
- Burd, J.M., Weightman, D.R. & Baylig, P.H. (1985). Solid phase radioimmunoassay for direct measurement of human plasma oxytocin, *J. Immunoassay*, 6, 227-243.
- Amico, J.A., Seif, S.M. & Robinson, A.G. (1981). Elevation of oxytocin and oxytocin-associated neurophysin in the plasma of normal women during midcycle, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53, 1229.
- Leake, R.D., Buster, J.E., Fisher, D.A. & Everett, S. (1984). Oxytocin secretory response to breast stimulation in women during the menstrual cycle, *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 148, 451-460.
- Dawood, M.Y., Khan-Dawood, E.S., Wahi, R.S. & Fuchs, F. (1981). Oxytocin release and plasma anterior pituitary and gonadal hormones in women during lactation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52, 678-683.
- Amico, J.A., Tenicela, R., Johnson, J. & Robinson, A.G. (1983). A time-dependant peak of oxytocin exists in cerebrospinal fluid but not in plasma of humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57, 947-951.
- Schaeffer, J.M., Liu, J., Hsueh, A.W. & Yen, S.C.C. (1984). Presence of oxytocin and arginine vasopressin in human ovary, oviduct, and follicular fluid, *J. Clin. Endocrinol.*, 59, 970-973.
- Amico, J.A., Finn, F.M. & Haldan, J. (1988). Oxytocin and vasopressin are present in human and rat pancreas, *Am. J. Med. Sci.*, 296, 303-307.
- Watches, D.C., Swann, R.W., Pickering, B.T., Porter, D.G., Hull, M.G.R. & Drife, J.O. (1982). Neurohypophysial hormones in the human ovary, *Lancet*, 2, 410-412.
- Auletta, F.J., James, D.S.C. & Flint, A.P.F. (1988). Does the human corpus luteum synthesize neurohypophysial hormones?, *J. Endocrinol.*, 116, 163-165.
- Nicholson, H.D., Swann, R.W., Burford, G.D., Watches, D.C., Porter, D.G. & Pickering, B.T. (1984). Identification of oxytocin/vasopressin in the testis and in adrenal tissue; *Regulatory Peptides*, 8, 141-146.
- Ravid, R., Oosterben, H.P. & Swaab, D.F. (1986). Localisation of oxytocin, vasopressin and part of precursors in the human neonatal adrenal, *Histochem.*, 84, 401-407.
- Milan, J., Barbijeri, M. & Kovacevic, D. (1990). Identification of neuroendocrine oxytocin activity of the human fetal thymus, *Thymus*, 15, 181-185.

19. Chard, T. (1989). Fetal and maternal oxytocin in human parturition, *Am. J. Perinatol.*, 6, 145-152.
20. Walter R. & Simmons W.H. (1977). In *Neurohypophysis*, Moses, Am & Share, L. eds. (Kegar, New York) p. 167.
21. Burbach, J.P.H., De Kloet, E.R. & De Wild, D. (1980). Oxytocin biotransformation in the rat limbic brain: characterization of peptidase activities and significance in the formation of oxytocin fragments, *Brain Res.*, 202, 401-414.
22. Edwards, C.R.W. (1979). In *Hormones in blood*, Gray, C.H. & James, V.H. eds. (Academic Press, London) p. 410.
23. Fuchs, A.R. & Fuchs, F. (1984). Endocrinology of human parturition: a review, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 91, 948-967.
24. Christensson, K., Nilsson, B.A., Stock, S., Matthiesen, A.S. & Uvnäs-Moberg, K. (1989). Effect of nipple stimulation on uterine activity and on plasma levels of oxytocin in full term, healthy pregnant women, *Acta. Obstet. Gynaecol. Scand.*, 68, 205-210.
25. Moore, D.M., Vogl, A.W., Baimbridge, K. & Emerman, J.T. (1987). Effects of Ca^{2+} on oxytocin-induced concentration of mammary gland myoepithelium as visualized by NBD-phalloidin, *J. Cell. Sci.*, 88, 563-569.
26. Watanabe, T., Oki, Y. & Orth, O.N. (1989). Kinetic actions and interactions of arginine vasopressin, angiotensin-II, and oxytocin on adrenocorticotropin secretion by rat anterior pituitary cells in the microperfusion system, *Endocrinology*, 125, 1921-1931.
27. Maggi, M., Genazzani, A.D. & Giannini, S. (1988). Vasopressin and oxytocin receptor in vagina, myometrium, and oviduct of rabbits, *Endocrinology*, 122, 2970-2980.
28. Soloff, M.S., Beaugard, G. & Potier, M. (1988). Determination of the functional size of oxytocin receptors in plasma membranes from mammary gland and uterine myometrium of the rat by radiation inactivation, *Endocrinology*, 122, 1769-1772.
29. Antoni, E.A. & Chadio, S.E. (1989). Essential role of Mg^{2+} in oxytocin-receptor affinity and ligand specificity, *Biochem. J.*, 251, 611-614.
30. Kendrick, K.M. & Keverne, E.B. (1989). Effects of intracerebroventricular infusions of naltrexone and phentolamine on central and peripheral oxytocin release and on maternal behaviour induced by vaginocervical stimulation in the ewe, *Brain Res.*, 505, 329-332.
31. Caldwell, J.D., Jirikowski, G.E., Greer, E.R. & Pedersen, C.A. (1989). Medical preoptic area, oxytocin and fenol sexualreceptivity, *Behav. Neurosci.*, 103, 655-662.
32. McCann, Sm., Franci, C.R. & Antunes-Rodrigues, J. (1989). Hormonal control of water and electrolyte intake and output, *Acta. Physiol. Scand.*, 136, 97-104.
33. Richard, S. & Zingg, H.H. (1990). The human oxytocin gene promoter is regulated by estrogens, *J. Biol. Chem.*, 265, 6098-6103.
34. Stock, S. & Uvnäs-Moberg, K. (1988). Increased plasma levels of oxytocin in response to afferent electrical stimulation of the sciatic and vagal nerves and in response to touch and pinch in anaesthetized rats, *Acta. Physiol. Scand.*, 132, 29-34.
35. Nussey, S.S., Page, S.R., Ang, V.T.V. & Jenkins, J.S. (1988). The response of plasma oxytocin to surgical stress, *Clin. Endocrinology*, 28, 277-282.
36. Uvnäs-Moberg, K. (1989). Physiological and psychological effects of oxytocin and prolactin in connection with motherhood with special reference to food intake and the endocrine system of the gut, *Acta. Physiol. Scand.*, 136, 41-48.
37. Carter, D.A. & Lightman, S.L. (1987). Modulation of oxytocin secretion by ascending noradrenergic pathways: sexual dimorphism in rats, *Brain Res.*, 406, 313-316.
38. Crowley, W.R., Shyr, S.W., Kacssoh, B. & Grosvenor, C.E. (1987). Evidence for stimulating noradrenergic and inhibitory dopaminergic regulation of oxytocin release in the lactating rat, *Endocrinology*, 121, 14-20.
39. Seckel, J.R., Haddock, J.A., Dunne, M.J. & Lightman, S.L. (1988). Opioid-mediated inhibition of oxytocin during insulin-induced hypoglycaemia stimulation of vasopressin in man, *Acta. Endocrinol.*, 118, 77-81.
40. Dayanithi G., Cazalis, M. & Nordmann, J.J. (1987). Relaxin affects the release of oxytocin and vasopressin from the neurohypophysis, *Nature*, 325, 813-816.
41. Jones S.A. & Summerlee, J.S. (1986). Relaxin acts centrally to inhibit oxytocin release during parturition: an effect that is reversed by naloxone, *J. Endocrinol.*, 111, 99-102.
42. Bardrum, B., Ottesen, B., Fahrekurg, J. & Fuchs, A.R. (1988). Release of oxytocin and vasopressin by intracerebro-ventricular vasoactive intestinal polypeptide, *Endocrinology*, 125, 2249-2254.
43. Cobo, E., Rodrihuez, A. & De Villamizar, M. (1974). Milkejection activity induced by prostaglandin $F_{2\alpha}$, *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 118, 831-836.
44. Summy-Long, J.Y., Deanlinger, C., Palm, D., Hartman, R.D. & Rosella-Dampman, L.M. (1986). Naloxone effects on plasma vasopressin and oxytocin concentrations elevated by histamine, nicotine, iso-proterenol and an acute increase in $[NaCl]$ in cerebrospinal fluid, *Neuroendocrinology*, 44, 157-162.
45. Moos, F., Freund-Mercier, M.J., Gurenc, Y., Stoeckel, M.E. & Richard P.H. (1984). Release of oxytocin and vasopressin by magnocellular nuclei *in vitro*: specific facilitator effect of oxytocin on its own release, *J. Endocrinol.*, 102, 63-72.
46. Katusic, Z.S., Sheperd, J.T. & Vanhoutte, P.M. (1986). Oxytocin causes endothelium-dependant relaxations of canine basilar arteries by activating V1-vasopressinergic receptors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 236, 166-170.
47. Wong, E.H.A., Smith, J.A. & Jarrett, L. (1987). Antigonadotropic effect of oxytocin on the isolated human corpus luteum, *FEBS. Lett.*, 213, 419-422.
48. Arino, J., Bosch, F., Gomez-Foix, A.M. & Guinovart, J. (1989). Oxytocin inactivates and phosphorylates rat hepatocyte glycogen synthase, *Biochem. J.*, 261, 827-830.
49. Wallin, L.A., Fawcett, G.P. & Rosenfeld, C.R. (1989). Oxytocin stimulates glucagon and insulin secretion in fetal and neonatal sheep, *Endocrinology*, 125, 2289-2296.
50. Stock, S. & Uvnäs-Moberg, K. (1989). Interaction between gastrin-17 and oxytocin levels of insulin, glucagon and glucose in conscious dogs, *Acta. Physiol. Scand.*, 135, 559-564.
51. Stock, S. & Uvnäs-Moberg, K. (1987). L-Vasopressin inhibits oxytocin-induced increases of plasma levels of insulin in conscious dogs, *Acta. Physiol. Scand.*, 130, 55-61.
52. Fuchs, A.R. (1988). Prostaglandin $F_{2\alpha}$ and oxytocin interactions in ovary and uterine function, *J. Steroid. Biochem.*, 18, 73-79.
53. Bennegard, B., Hahlin, M. & Dennefors, B. (1987). Antigonadotropic effect of oxytocin on the isolated human corpus luteum, *Fertil. Steril.*, 57, 431-435.
54. Jarry, H., Einspanier, A. & Kanngieber, L. (1990). Release and effects of oxytocin on estradiol and progesterone secretion in porcine corpora lutea as measured by an *in vivo* microdialysis system, *Endocrinology*, 126, 2350-2358.
55. Dawood, M.Y. & Khan-Dawood, F.S. (1986). Human ovarian oxytocin: its source and relationship to steroid hormones, *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 154, 756-763.
56. Baker, P.N., Peat, M.L., Symonds, M. & Maynard, P.V. (1990). Endometrial oxytocin binding sites in normal women and in subfertile patients, *Postgrad. Med.*, 66, 195-199.
57. Fuchs, A.R., Fuchs, F. & Soloff, M.S. (1985). Oxytocin receptors in nonpregnant human uterus, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 60, 37-41.
58. Truchan, B., Taylor, P., Goren, H.J., Lederis, K., Hollenberg, M.D. & Okabe, T. (1987). Basal oxytocin- and insulin-stimulated glucose oxidation in human endometrium, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65, 325-327.
59. Schaeffer, J.M., Liu, J., Hsueh, A.J.W. & Yen, S.S.C. (1984). Presence of oxytocin and arginine vasopressin human ovary, oviduct, and follicular fluid, *J. Clin. Endocrinol.*, 59, 970-973.
60. Pellicer, A., Diamond, M.P., De Cherney, A.H. & Naftolin, F. (1987). Intraovarian markers of follicular and oocyte maturation, *J. In Vitro Fertil. Embryo. Transf.*, 4, 205-218.
61. Maggi, M., Malozowski, S., Kassis, S., Guaerdabasso, V. & Rodbard, D. (1987). Identification and characterization of 2 classes of receptors for oxytocin and vasopressin in porcine tunica albuginea, epididymis, and vas deference, *Endocrinology*, 120, 986-994.
62. Murphy M.R., Seckl, J.R., Burton, S., Checkley, S.A. & Lightman, S.L. (1987). Changes in oxytocin and vasopressin secretion during sexual activity in man, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65, 738-741.

63. Burgess, K.M., Ralph, M.M., Jankin, G. & Thorburn, G.D. (1990). Effect of oxytocin and estradiol on uterine prostaglandin release in nonpregnant and early pregnant ewes, *Biol. Reprod.*, 42, 822-833.
64. Drago, E., Pedersen, G.A., Caldwell, J.D. & Prange, A.J. (1986). Oxytocin potentially enhances novelty-induced grooming behaviour in the rat. *Brain Res.*, 368, 287-295.
65. Hoffman, G.E., McDonald, T., Figueroa, J.P. & Nathanielsz, P.W. (1989). Neuropeptide cells and fibers in the hypothalamus and pituitary of the fetal sheep, *Neuroendocrinology*, 50, 633-643.
66. Chiodera, P. & Coiro, V. (1987). Oxytocin reduces metyapone-induced ACTH secretion in human subjects, *Brain Res.*, 420, 178-181.
67. Legros, J.J., Childera, P., Geenen, V. & Von Frenckell, R. (1987). Confirmation of the inhibitory influence of exogenous oxytocin on cortisol and ACTH in man: evidence of reproducibility, *Acta. Endocrinol.*, 114, 345-349.
68. Mori, M., Vigh, S., Miyata, A., Yorshihara, T., Oka, S. & Arimura, A. (1990). Oxytocin is the major prolactin releasing factor in the posterior pituitary, *Endocrinology*, 126, 1009-1013.
69. Coiro, V., Onudi, A. & Volpi, R. (1987). Oxytocin enhances thyrotropin releasing hormone-induced prolactin release in normal menstruating women, *Fertil. Steril.*, 47, 565-569.
70. Madrazo, I., Franco-Bourland, R.E., Leon-Meza, V.M. & Mena, I. (1987). Intraventricular somatostatin-14, arginine vasopressin and oxytocin: analgesic effect in a patient with intractable cancer pain, *Appl. Neurophysiol.*, 50, 427-431.
71. Sarnyai, Z., Viski, S., Krivan, M., Szabo, G., Kovacs, G.L. & Telegdy, G. (1988). Endogenous oxytocin inhibits morphine tolerance through limbic forebrain oxytocin receptors, *Brain Res.*, 463, 284-288.
72. Melis, M.R., Argiolas, A. & Gessa, G.L. (1986). Oxytocin-induced penile erection and yawning: site of action in the brain, *Brain Res.*, 398, 259-265.
73. Kovacs, G.L., Bohus, B., Versteeg, D.A., De Kloete, R. & De Wied, D. (1979). Effect of oxytocin and vasopressin on memory consolidation: site of action and catecholaminergic correlates after local microinjection into limbic midbrain structures, *Brain Res.*, 175, 303-314.
74. Van Wimersma Greidanus, T.B. & Wintzen, A.R. (1980). Neurohypophysial hormones and memory function, *Int. J. Neurol.*, 14, 153-161.
75. Fehm-Wolfsdorf, G., Born, J., Voigt, K.H. & Fehm, H. (1984). Human memory and neurohypophysial hormones: opposite effects of vasopressin and oxytocin, *Psychoneuroendocrinol.*, 9, 285-292.
76. Kennett, D.J., Devlin, M.C. & Ferrier, B.M. (1982). Influence of oxytocin on human memory processes: validation by a control study, *Life Sci.*, 31, 273-275.
77. Ferrier, B.M., Kennett, D.J. & Devlin, M.C. (1980). Influence of oxytocin on human memory processes, *Life Sci.*, 27, 2311-2317.
78. Mazurek, M.E., Beal, M.F., Bird, E.D. & Martin, J.B. (1987). Oxytocin in Alzheimers disease postmortem brain levels, *Neurology*, 37, 1001-1003.
79. Caldwell, J.D., Barakat, A.S., Smith, D.D., Hruby, V.J. & Pedersen, C.A. (1990). A uterotonic antagonist blocks the oxytocin-induced facilitation of female sexual receptivity, *Brain Res.*, 512, 291-196.
80. Johnson, A.E., Coirini, H., McEwen, B.S. & Insel, T.R. (1989). Testosterone modulates oxytocin binding in the hypophysis of castrated male rats, *Neuroendocrinology*, 50, 199-203.
81. Pedersen, C.A. & Prange, A.J. (1985). Oxytocin and mothering behaviour in the rat, *Pharmacol. Ther.*, 28, 287-302.