



UiT – Norges Arktiske universitet

## **Oksytocin og postpartum depresjon**

Kan syntetisk oksytocin brukes som behandling av postpartum depresjon?

Ingrid Solbakken

Masteroppgave i medisin, MED-3950, 24.05.2023

Veileder: Anne Høye

# 1 Forord og takksigelser

Postpartum depresjon er i mine øyne et spennende tema innenfor psykiatri og kvinnehelse. Før jeg satte i gang med oppgaven var det ønskelig å lære mer om diagnosen, samt dagens behandling og begrensinger. Ved å rette fokus mot hormonet oksytocin i denne sammenhengen, fikk jeg samtidig mulighet til å utforske fysiologiske aspekter med kvinnekroppen under graviditet og postpartum.

Arbeidet med litteraturstudien har vært en lærerik prosess. Det har gitt meg faglig påfyll av medisinske temaer, samtidig som det har utvidet min kompetanse når det kommer til gjennomføring av litteratursøk og lesing av forskningstekster.

Jeg ønsker å rette en stor takk til veileder og psykiater Anne Høye, som har bidratt med god hjelp under utviklingen av oppgaven. I tillegg takker jeg førstebibliotekar og fagansvarlig for helse- og omsorgsfag ved UiT, Eirik Reiherth, for god hjelp til litteratursøk.

24.05.23, Tromsø

Ingrid Solbakken

## 2 Innholdsfortegnelse

1	Forord og takksigelser .....	1
2	Innholdsfortegnelse .....	2
3	Sammendrag .....	5
3.1	Bakgrunn .....	5
3.2	Problemstilling .....	5
3.3	Metode .....	5
3.4	Resultater .....	5
3.5	Konklusjon .....	5
4	Innledning .....	6
4.1	Oksytocin .....	6
4.1.1	Syntese av endogent oksytocin .....	6
4.1.2	Endogene oksytocin-nivåer ved graviditet og postpartum .....	6
4.1.3	Effekter av endogent oksytocin .....	7
4.1.4	Dagens bruk av syntetisk oksytocin .....	8
4.1.5	Spørsmål om terapeutisk potensiale av syntetisk oksytocin ved PPD .....	8
4.2	Postpartum depresjon .....	9
4.2.1	Diagnostisering .....	9
4.2.2	Symptomer .....	9
4.2.3	Debut og varighet .....	10
4.2.4	Maternity blues .....	10
4.2.5	Forekomst .....	10
4.2.6	Spørreskjemaer til screening .....	10
4.2.7	Årsaker .....	11
4.2.8	Konsekvenser .....	11

4.2.9	Dagens behandling .....	12
4.3	Avgrensning av oppgaven .....	12
4.4	Litteraturstudiets problemstilling og formål.....	13
5	Forkortelser .....	13
6	Materiale og metode.....	14
6.1	Litteratursøk.....	14
6.2	Inklusjon og eksklusjon av litteratur .....	15
7	Resultater.....	16
7.1	Sammenheng mellom oksytocin-nivåer og PPD.....	21
7.1.1	Studier som finner sammenheng mellom lavt oksytocin-nivå og PPD.....	21
7.1.2	Studier som finner sammenheng mellom høyt oksytocin-nivå og PPD.....	25
7.1.3	Studier som ikke finner noen sammenheng mellom oksytocin-nivå og PPD....	27
7.1.4	Studier der sammenhengen mellom oksytocin-nivå og PPD er usikker .....	28
7.2	Syntetisk oksytocin som en potensiell behandling av PPD.....	29
7.2.1	Studier som finner positiv effekt av syntetisk oksytocin på PPD .....	29
7.2.2	Studier som finner ingen eller negativ effekt av syntetisk oksytocin på PPD ...	30
7.2.3	Studier der effekten av syntetisk oksytocin på PPD er usikker.....	32
8	Diskusjon.....	34
8.1	Variierende metoder i ulike studier .....	34
8.1.1	Ulike metoder for prøvetakning av oksytocin.....	34
8.1.2	Ulike metoder for analysering av oksytocin i prøvemateriale .....	36
8.1.3	Ulike metoder for evaluering av PPD-symptomer m.m.....	36
8.1.4	Ulike tidspunkt for innhenting av data- og prøvemateriale.....	38
8.1.5	Ulike doser og administreringsmåter av oksytocin i eksperimentelle studier....	40
8.2	Variierende studiepopulasjoner .....	40
8.2.1	Ulike størrelser på studiegruppene .....	40

8.2.2	Ulike karakteristika hos studiedeltakere (seleksjonsbias).....	41
8.3	Effekten av syntetisk oksytocin på PPD.....	43
8.3.1	Hva sier litteraturen om sammenhengen mellom oksytocin og PPD?.....	43
8.3.2	Hva sier litteraturen om hvilke effekter syntetisk oksytocin kan gi?.....	44
8.3.3	Hvilke individuelle og farmakologiske faktorer kan påvirke effekten av oksytocin?.....	45
9	Konklusjon .....	46
10	Referanser.....	47
11	Vedlegg .....	52
11.1	Utvidet oversiktstabell over inkluderte tekster .....	52

## **3 Sammendrag**

### **3.1 Bakgrunn**

Postpartum depresjon (PPD) er en tilstand som rammer et antall av kvinner både under graviditet og postpartum. Dagens behandlingsmuligheter er kognitiv terapi og eventuelt medikamentell behandling med antidepressiva. Oksytocin er et naturlig hormon som blant annet er kjent for å ha viktige effekter under svangerskap og fødsel, og som i tillegg skal kunne bedre humør og velvære. En syntetisk fremstilling av hormonet har derfor blitt foreslått som en potensiell behandling av PPD, og det er gjort flere studier innenfor temaet.

### **3.2 Problemstilling**

Kan syntetisk oksytocin brukes som behandling av postpartum depresjon?

### **3.3 Metode**

Oppgaven er en litteraturstudie. Det ble gjennomført et litteratursøk i databasen Medline, basert på aktuelle søkeord. Ved bruk av inklusjons- og eksklusjonskriterier ble et utvalg på 23 studier inkludert. Disse studiene ble nøye gjennomgått og oppsummert, og var grunnlag for diskusjon rundt oppgavens problemstilling.

### **3.4 Resultater**

Resultatene er sprikende. En overvekt av de undersøkte studiene finner at det er en sammenheng mellom lave oksytocin-nivåer og utvikling av PPD, men noen viser også det motsatte. Enkelte studier finner at syntetisk oksytocin har effekt på aspekter ved PPD, mens andre finner at det har ingen eller negativ effekt.

### **3.5 Konklusjon**

Grunnet store ulikheter i de inkluderte studienes metode og populasjonsutvalg, er det vanskelig å besvare om syntetisk oksytocin kan brukes som behandling av PPD. Mer forskning er nødvendig for å kartlegge sammenhengen mellom endogene oksytocin-nivåer og PPD, samt effekter og eventuelle bieffekter av syntetisk oksytocin hos kvinner under og etter graviditet. Individuelle forskjeller blant kvinner med PPD som påvirker effekten av oksytocin bør også undersøkes nærmere.

## 4 Innledning

Postpartum depresjon (PPD) går også under navnene peripartum-, svangerskaps- og barselsdepresjon (1). Tilstanden rammer antagelig 8-15% av gravide kvinner og kvinner postpartum (2). Tilgjengelig behandling for PPD er i dag begrenset, med en positiv effekt hos under 50% ved alvorlige tilfeller (3). Nye behandlingsalternativer bør derfor undersøkes, og fortjener oppmerksomhet i dagens forskning. I denne sammenheng har rollen til hormonet oksytocin hos gravide kvinner og ferske mødre blitt et tema av økende interesse. Hormonet har vist seg å ha positiv effekt på humør og velvære, samt å redusere angst og psykologisk stress. En mulig effekt av syntetisk oksytocin ved behandling av postpartum depresjon er derfor viktig å undersøke.

### 4.1 Oksytocin

#### 4.1.1 Syntese av endogent oksytocin

Oksytocin er et ringformet peptidhormon på 9 aminosyrer (4). Hormonet syntetiseres i magnocellulære nevroner i to forskjellige nucleus i hypothalamus; nucleus supraopticus og nucleus paraventricularis. Aksoner fra disse områdene strekker seg ned til den bakre hypofysestilken (nevrohypofysen). På denne måten kan oksytocin transporteres fra hypothalamus og lagres i de terminale delene av aksonet i nevrohypofysen. Herfra kan oksytocin utskilles til blodstrømmen ved ulike stimuli. Slike stimuli kan for eksempel være sosiale interaksjoner, fødselsprogresjon og amming (5). Når det oppstår elektrisk stimulering og dannelse av aksjonspotensialer i de oksytocinproduserende cellene i hypothalamus, kan oksytocin frigjøres fra de nevrosekretoriske endene (4). Da vil depolarisering av aksonene medføre en frigjøring av oksytocin ved eksocytose. Oksytocin kan også skilles ut i små mengder i flere typer perifert vev. Eksempler er uterus, placenta, corpus luteum, testis og hjertet (3).

#### 4.1.2 Endogene oksytocin-nivåer ved graviditet og postpartum

Oksytocin-nivåer i plasma viser store interindividuelle forskjeller gjennom graviditet (6). Noen kvinner har verdier mindre enn 50 pikogram per milliliter (pg/mL), og andre har mer enn 2000 pg/mL. For de fleste kvinner ser oksytocin-nivåer ut til å øke fra første til tredje trimester, og når sin topp ved fødsel. Deretter faller nivåene normalt gjennom postpartum perioden.

### **4.1.3 Effekter av endogent oksytocin**

#### **4.1.3.1 Effekter på adferd**

Mye tyder på at oksytocin kan påvirke menneskets adferd (4). Dette skjer når hormonet binder til oksytocinreseptorer som finnes naturlig i sentralnervesystemet hos mennesker og dyr. Oksytocineffekter på forhold som angst, tillit, dannelse av parforhold, seksuell adferd og orgasme har blitt registrert hos forsøksdyr. Oksytocin har vist seg å ha en betydning for dyrenes sosiale tilknytning, og at det påvirker dem til å ta ekstra godt vare på sitt avkom (7). Hormonet forbedrer humør og fremmer velvære, samtidig som det reduserer angst, smerte, fysisk og psykologisk stress (8). I tillegg vil oksytocin kunne redusere sympatisk aktivitet av nervesystemet, og øke parasympatisk aktivitet.

#### **4.1.3.2 Effekter under graviditet, fødsel og postpartum**

Oksytocin har flere viktige effekter under svangerskap og fødsel. I løpet av et svangerskap vil det, i takt med økende oksytocin-nivåer i plasma, utvikles oksytocinreseptorer i livmorens myometrium og endometrium (4). Når disse reseptorene stimuleres ved sterk oksytocinfrigjøring under fødsel, vil myometriet kontrahere og bidra til at fosteret presses ut mot fødselskanalen. Prosessen involverer en positiv feedback mekanisme, hvor strekk eller dilatasjon av cervix og vagina stimulerer hypofysen til ytterligere oksytocin-frigjøring (9). Dette medfører følgelig økende uteruskontraksjoner. Man kaller mekanismen for Ferguson refleks. Oksytocin-nivåer øker også i cerebrospinalvæsken (CSF) til en fødende kvinne, noe som gjør at hormonet kan binde seg til oksytocinreseptorer i hjernen (10). Følgelig kan oksytocin ha effekter på kvinnens adferd under og like etter fødsel.

Etter fødsel er oksytocin viktig for melkeutdrivning hos ammende kvinner (4). Ved amming oppstår det en stimulering av mekanoreseptorer ved brystvorten. Det dannes da et nervesignal som ledes til de oksytocinproduserende cellene i hypothalamus, hvor resultatet er en kraftig og koordinert sekresjon av oksytocin. Dette vil medføre en kontraksjon av de myoepiteliale cellene slik at melk drives ut av kjertlene.

Oksytocin ser ut til å spille en nøkkelrolle i tilknytning mellom mor og barn i tiden etter fødsel. Siden oksytocin er involvert i regulering av mors adferd, har dysregulering av oksytocin-systemet derfor blitt antatt å være en av de underliggende mekanismene for utvikling av PPD (11).



#### **4.1.4 Dagens bruk av syntetisk oksytocin**

I dag brukes syntetisk oksytocin i enkelte tilfeller i relasjon til fødsel (4). Det gis da som en langsom intravenøs infusjon, for å sette i gang fødsel eller for å stimulere rier ved riervekkelse. Det kan også gis parenteralt etter fødselen for å stanse uterusblødninger, da oksytocin får uterus til å kontrahere. Oksytocin gis i andre tilfeller som nesenspray for å fremkalle melkeutdrivning og for å lette amming. Oksytocin-nesenspray kan også fungere som en profylakse mot mastitt, eller den kan gi avlastende effekt ved allerede etablert mastitt (12).

#### **4.1.5 Spørsmål om terapeutisk potensiale av syntetisk oksytocin ved PPD**

Syntetisk oksytocin har blitt funnet å redusere stress og angst hos voksne, samt å redusere kortisol-nivåer i spytt (13). Det ser også ut til at administrering av oksytocin er koblet til aktivering av hjerneområder involvert i emosjonell regulering, og har en positiv effekt på tillit, emosjonell gjenkjenning, ansiktsmimikk og øyekontakt. Hormonet kan videre spille en viktig rolle i å regulere mors adferd og relasjon til barnet (3). Resultater fra dyrestudier peker i retning av at syntetisk oksytocin kan ha potensiale ved behandling av PPD hos mennesker. Underliggende hypotese vil da være at behandling med syntetisk oksytocin kan stimulere til en ytterligere frigjøring av endogent oksytocin (14). Dette kan ligne på Ferguson-refleksjonen, da det utløses en positiv feedback mekanisme hvor oksytocin-frigjøring igangsetter en prosess som igjen forsterker oksytocin-frigjøring (9).

##### **4.1.5.1 Blod-hjerne-barriere og valg av administrasjonsmåte**

Tidligere eksperimenter med intravenøs administrering av høye doser oksytocin har vist skuffende resultater når det gjelder adferdsmessig effekt (14). Dette skyldes mest sannsynlig at blod-hjerne-barrieren er vanskelig å passere for oksytocin som injiseres i vener. Intranasal administrering av oksytocin ser derimot ut til å finne en vei rundt denne blod-hjerne-barrieren, da den har vist seg å føre til endringer i hjernefunksjon, persepsjon og adferd. Neseslimhinnen har en direkte forbindelse med sentralnervesystemet, og fem absorpsjonsveier fra nesehulen til sentralnervesystemet har blitt foreslått. Disse inkluderer transport av oksytocin gjennom 1) lukteepitelet inn i den systemiske sirkulasjonen, 2) munnslimhinnen (etter svelging), 3) luktelappen (olfactory bulb) direkte inn i CSF og hjernen, 4) trigeminusnerven som innnerverer luftveiene og lukteepitelet og går inn i hjernestammen og pons, og 5) de paravaskulære

rommene som kobles inn i de interstitielle rommene i hjerneparenkymet. Ikke alle disse transportveiene har blitt støttet av forskning på mennesker.

## **4.2 Postpartum depresjon**

### **4.2.1 Diagnostisering**

Postpartum depresjon er definert som en alvorlig depressiv episode som følge av fødsel (3). Slik som for depresjon ellers, må tilstanden ha vart mer enn to uker for å kunne defineres som PPD. Det finnes imidlertid uenigheter angående tidskriteriet for debut av lidelsen. De ulike tidskriteriene kommer frem i «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM) og i «International Classification of Diseases» (ICD) (15; 16).

#### **4.2.1.1 DSM-5**

DSM er det amerikanske systemet for psykiatriske diagnoser, og omfatter beskrivelser, symptomer og kriterier for å diagnostisere psykiske lidelser (15). DSM-5 (femte utgave) benyttes i USA, og også innenfor forskning i flere andre land. I DSM-5 har man erstattet den tidligere betegnelsen «postpartum depression» med «peripartum depression», trolig for å signalisere at en postpartum depresjon også kan starte i perioden før fødsel. DSM-5 klassifiserer svangerskapsdepresjon som en alvorlig depressiv episode som påvises under svangerskapet eller innen fire uker etter fødsel (1). Videre skiller DSM-5 mellom mild, moderat og alvorlig depresjon, basert på symptomer og daglig funksjon.

#### **4.2.1.2 ICD-10**

ICD er World Health Organization (WHO) sitt diagnosesystem som brukes av en rekke land, inkludert Norge (16). ICD-10 (tiende utgave) klassifiserer svangerskapsdepresjon som en tilstand som har debut innen seks uker etter fødselen (1). Depresjonen skal ikke være et direkte resultat av somatisk sykdom eller rusmisbruk. Svangerskapsdepresjon i ICD-10 bruker ellers de samme diagnostiske kriteriene som gjelder for vanlig depresjon. Det må forekomme minst to hovedsymptomer, og eventuelt andre depressive symptomer i tillegg. De tre hovedsymptomene er depressivt stemningsleie, interesse- og gledesløshet, energitap eller økt trettbarhet.

### **4.2.2 Symptomer**

Symptomer på PPD kan være nedstemthet, slapphet, søvnløshet, gråtabilitet, manglende evne til å glede seg, spiseforstyrrelser og selvmordstanker (1). Angst inngår ikke som en del av de

9

diagnostiske kriteriene for PPD, men anses likevel som et betydningsfullt trekk ved lidelsen (3). Angstsymptomer forekommer hos omtrent 50% av kvinner med PPD. I alvorlige tilfeller kan PPD være ledsaget av psykotiske trekk, som vrangforestillinger eller kommanderende hørselshallusinasjoner.

### **4.2.3 Debut og varighet**

PPD kan, basert på ulike tidskriterier i diagnosesystemene, inntreffe i svangerskapet og/eller etter fødselen (3). Studier viser at omtrent en tredjedel av alle kvinner med svangerskapsdepresjon etter fødsel hadde debut av plagene allerede under svangerskapet (17). Erfaringsbasert kunnskap viser at kvinner har økt risiko for depresjon i minst seks måneder etter en fødsel. En norsk studie har funnet at risikoen for utvikling av svangerskapsdepresjon er omtrent like stor de fire første månedene etter fødselen som i siste del av svangerskapet og i tiden umiddelbart etter fødsel. Gjennomsnittlig varighet på en ubehandlet fødselsdepresjon ble i en studie antatt å være syv måneder (17). En annen studie hevder at de fleste episoder går over av seg selv innen tre til seks måneder.

### **4.2.4 Maternity blues**

«Maternity blues» er en differensialdiagnose til PPD. Tilstanden kalles også «baby blues» eller «barselstårer» (O90.6 i ICD-10) (1). Dette er en forbigående nedstemthet hos mødre postpartum, og sees hos opp til 50%. Som regel når tilstanden sin topp omkring fire dager etter fødsel, og forsvinner gradvis etter dager til uker. Funksjonsevnen hos mødre ved maternity blues er bevart.

### **4.2.5 Forekomst**

Det antas at omtrent 8-15% av kvinner berøres av PPD i forbindelse med svangerskap (2). Forekomsten kan se ut til å være høyere i spesifikke grupper, spesielt der kvinner har lavere alder, lavere sosioøkonomisk status og tidligere historie med depresjon. I Norge mangler man sikre tall på forekomsten av postpartum depresjon (1). I USA rapporteres en forekomst av svangerskapsdepresjon på 13% etter fødsel (17). Dette tilsvarer en av syv kvinner.

### **4.2.6 Spørreskjemaer til screening**

Flere spørreskjemaer benyttes for å oppdage kvinner med symptomer på PPD. «Edinburgh Postnatal Depression Scale» (EPDS) er et eksempel på et spørreskjema som har fått stor utbredelse, og brukes i mange land (18). EPDS er et internasjonalt validert instrument for å

screene for depresjon både under graviditet og etter fødsel, men er ikke alene tilstrekkelig for diagnostisering av PPD (1). Spørreskjemaet inneholder ti spørsmål som utforsker varierende kliniske depresjonssymptomer og suicidale tanker fra et subjektivt synspunkt (19). I Norge er skjemaet også testet ut og funnet nyttig, men systematisk screening med EPDS av alle gravide og kvinner postpartum er ikke anbefalt (1). Dette grunnet mangel på kunnskap om effekten av et slikt tiltak. Dersom man imidlertid vurderer at en kvinne har symptomer på/økt risiko for PPD, gjør man gjerne målrettet screening med EPDS. Hvis kvinnen får en EPDS-skår som er over grensen for det normale, vil videre utredning for depresjon anbefales. I Norge settes ofte denne grensen til  $\geq 10$  poeng, men man ser gjerne at grensen varierer mellom ulike studier og ulike land (1; 20).

#### **4.2.7 Årsaker**

Årsakene til postpartum depresjon er ikke fullstendig kartlagt (1). Likevel har man sett på flere faktorer som kan ha betydning. Sannsynligvis er årsaken multifaktoriell. Genetiske faktorer spiller inn, og har muligens enda større betydning enn ved depresjon uavhengig av svangerskap og fødsel. Andre mulige årsaksforhold er unormale maternelle neurotransmittere, redusert østrogen-nivå, dysfunksjon i hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen, dysfunksjon i thyreoidea, eller hurtig nedgang i nivået av reproduktive hormoner postpartum. Antakelig er den sterkeste risikofaktoren for postpartum depresjon tidligere svangerskapsdepresjoner. Andre risikofaktorer er søvnmangel, somatiske plager, stressfulle livshendelser, lav sosial støtte og affektiv sykdom i familien.

Kvinner med erkjent bipolar lidelse har økt risiko for PPD (21). Sammenlignet med kvinner med alvorlig depressiv lidelse, har kvinner med bipolar lidelse større tendens til humørforverring umiddelbart etter fødsel, og 50% større sannsynlighet for å utvikle PPD. Kvinner med bipolar lidelse har også syv ganger større sannsynlighet for å bli innlagt for en førstegangs stemningsepisode tidlig etter fødsel. Hos flere kvinner vil postpartum depresjon være den første erkjente episoden i en bipolar lidelse (22).

#### **4.2.8 Konsekvenser**

Mødre med PPD viser i noen tilfeller nedsatt tilknytning til barnet sitt (11). Dette kan få konsekvenser for spebarnet i form av usikre tilknytningsmønstre, kombinert med kognitive, emosjonelle, verbale og sosiale mangler. Videre ser det ut til at barn av deprimerte mødre har

høyere risiko for å utvikle mentale lidelser. PPD assosieres i tillegg med økt selvmordsrisiko. I følge Jobst A. et al. (2016) står selvmord for omtrent 20% av alle dødsfall postpartum. Kvinner med PPD takler ofte overgangen til morsrollen dårligere enn mødre ellers. De har gjerne følelse av sosial svikt, utilstrekkelighet, ambivalens og skyld.

#### **4.2.9 Dagens behandling**

Ved mild til moderat PPD er førstelinjebehandling ikke-medikamentelle tiltak i form av samtalerterapi, kognitiv terapi, interpersonlig terapi, familierterapi og andre psykososiale tiltak (1). Ved moderat til alvorlig depresjon kan det være indikasjon for bruk av antidepressiva, som et tillegg til psykoterapi. Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) i laveste effektive dose foreslås som førstevalg, da det er mest studert. Vanligvis velges sertralin, eventuelt citalopram eller escitalopram. Nytteverdi i forhold til eventuelle skadelige effekter under graviditet og amming skal alltid vurderes. De fleste SSRI går over i brystmelken i en dose som er under 10% av mors serumnivå, og anses trygge ved amming av friske spedbarn født til termin. Det finnes imidlertid motstridende funn angående en liten økt risiko for medfødte strukturelle misdannelser ved bruk av SSRI i svangerskap. I dag ses en forståelig motvilje mot bruken av antidepressiva i behandling av PPD, da disse potensielt kan ha uønskede bivirkninger, samt har høy tilbakefallsrate (13).

### **4.3 Avgrensning av oppgaven**

I denne litteraturstudien ble det besluttet å bruke begrepet «postpartum depresjon» (PPD) om depresjon som forekommer både under svangerskap og tiden etter fødsel. Dette begrunnes i tilstedeværelse av ulike kriterier for debuttidspunkt av lidelsen, og at DSM-5 og ICD-10 følgelig definerer sykdomsbegrepet basert på ulike tidskriterier. I DSM-5 spesifiseres at svangerskapsdepresjon kan oppstå under svangerskapet og inntil fire uker postpartum, og bruker derfor begrepet «peripartum depression» (1; 17). Derimot spesifiseres det i ICD-10 at lidelsen har debut innen de seks første ukene etter fødsel. Erfaringsbasert kunnskap viser dessuten at kvinner har økt risiko for depresjon i minst seks måneder etter en fødsel (17). Ved å inkludere studier som har forsket på PPD både under svangerskap og opp mot et år postpartum, vil man kunne sammenligne funn som er gjort ved ulike tidspunkt. Kanskje vil det være mulig se om sammenhenger mellom oksytocin og PPD er sterkere eller svakere ved spesifikke perioder pre- eller postpartum.

## 4.4 Litteraturstudiets problemstilling og formål

Litteraturstudien er gjort på bakgrunn av problemstillingen «Kan syntetisk oksytocin brukes som behandling av postpartum depresjon?». Formålet med studien var å gjennomgå relevant litteratur som vil kunne hjelpe til å svare på dette. Ved å sammenligne funn fra ulike studier var det ønskelig å 1) vurdere sammenhengen mellom endogene oksytocin-nivåer og utvikling av PPD, og 2) vurdere om syntetisk oksytocin har et terapeutisk potensiale i behandling av PPD.

## 5 Forkortelser

- BDI – Beck Depression Inventory
- CESD – Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
- CSF – Cerebrospinal fluid/Cerebrospinalvæske
- CTQ – Childhood Trauma Questionnaire
- DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- EPDS – Edinburgh Postnatal Depression Scale
- ELISA – Enzyme-linked immunoassay
- HRSD – Hamilton Rating Scale for Depression
- ICD – International Classification of Diseases
- MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
- PAI – Prenatal Attachment Inventory
- PANAS – Positive and Negative Affect Scale
- PNTQ – Postnatal Negative Thoughts Questionnaire
- PPD – Postpartum depresjon
- SCID-IV – Structured Clinical Interview for DSM-IV
- SCID-5-CV – Structured Clinical Interview for DSM-5, Clinician Version
- SCL-90 – Symptom checklist 90
- SSRI – Selektive serotonin reopptakshemmere
- STAI – State/Trait Anxiety Inventory
- SWAP – Shedler-Westen Assessment Procedure
- WHO – World Health Organization

## 6 Materiale og metode

Oppgaven er en litteraturstudie. Det ble først gjort et litteratursøk, og deretter valgt ut forskningstekster basert på egendefinerte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Videre oppsummertes den inkluderte litteraturen. Ved å sammenligne resultater fra ulike studier var målet å komme nærmere et svar på litteraturstudiens problemstilling; «Kan syntetisk oksytocin brukes som behandling av postpartum depresjon?».

### 6.1 Litteratursøk

Det ble utført et litteratursøk i databasen Medline. For å finne relevante søkeord ble det tatt utgangspunkt i ordene «oksytocin» og «postpartum depresjon», og engelske synonymer av disse. For å benytte autoriserte søkeord, undersøktes også ulike Mesh-hovedtermer. Ordene som ble inkludert i søket var oxytocin, syntocinon, synthetic oxytocin, exogenous oxytocin og pitocin, samt postpartum depression, post-partum depression, post partum depression, postnatal depression, post-natal depression, post natal depression og perinatal depression. I løpet av oppgaveskrivingen ble det i tillegg gjort et søk hvor «peripartum depression» ble inkludert som søkeord, da dette hadde blitt glemt ved første søk. Søket resulterte i kun en ekstra forskningstekst. Denne viste seg å være irrelevant for litteraturstudien. Inkluderingen av søkeordet medførte dermed ingen endring i resultatet.

For å begrense søket ble det satt som et kriterium at alle søkeordene måtte være en del av abstrakt, tittel eller nøkkelord i forskningsteksten. Dette ble utført ved å legge til «ab,ti,kw» bak alle søkeordene. Ved å inkludere «adj3» mellom todelte søkeord, ble rekkefølgen på søkeordene ubetydelig. I tillegg ble asterisk (\*) lagt til bak enkelte ord, for å inkludere både entalls- og flertallsformer av ordet. I søket ble synonymer gruppert med «OR», og deretter de ulike gruppene av synonymer med «AND». Det ble ikke satt noe begrensning med tanke på årstallet tekstene er skrevet, da det var ønskelig å vurdere både eldre og nyere litteratur. Søket resulterte i 122 treff. Tabell 1 viser hvordan søket ble skrevet inn på databasen Medline.

Tabell 1: Søk på Medline som ga 122 treff. Søkets oppbygning vises i kolonnen "Query".

#	Query	Resultater fra 12/08/22
1	oxytocin.ab,ti,kw.	25,129
2	syntocinon.ab,ti,kw.	281

3	(synthetic adj3 oxytocin*).ab,ti,kw.	378
4	(exogenous adj3 oxytocin*).ab,ti,kw.	290
5	pitocin.ab,ti,kw.	228
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	25,473
7	(postpartum adj3 depression*).ab,ti,kw.	5,112
8	(post-partum adj3 depression*).ab,ti,kw.	351
9	post partum depression*.ab,ti,kw.	315
10	(postnatal adj3 depression*).ab,ti,kw.	4,364
11	(post-natal adj3 depression*).ab,ti,kw.	166
12	post natal depression*.ab,ti,kw.	167
13	(perinatal adj3 depression*).ab,ti,kw.	1,552
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	9,381
15	6 and 14	122

## 6.2 Inklusjon og eksklusjon av litteratur

Abstraktene til alle de 122 forskningstekstene ble gjennomgått. På denne måten kunne relevant litteratur inkluderes, og irrelevant litteratur ekskluderes. Det var ønskelig å inkludere tekster som fokuserte på spørsmålet om oksytocin-nivåer påvirker utvikling av PPD. I tillegg var det hensiktsmessig å inkludere de tekstene som omhandlet potensiell behandling av PPD med syntetisk oksytocin, uansett hvilken årsak reduserte oksytocin-nivåer skulle komme av. For å begrense omfanget og mengden litteratur, ekskludertes forskningstekster som fokuserte i detalj på hvorfor oksytocin-nivåer varierer hos den enkelte mor.

Inklusjonskriterier var:

- Teksten skal ha et relativt stort fokus på oksytocin og PPD.
- Populasjonen som undersøkes er gravide kvinner eller ferske mødre.
- Teksten er tilgjengelig på norsk eller engelsk.

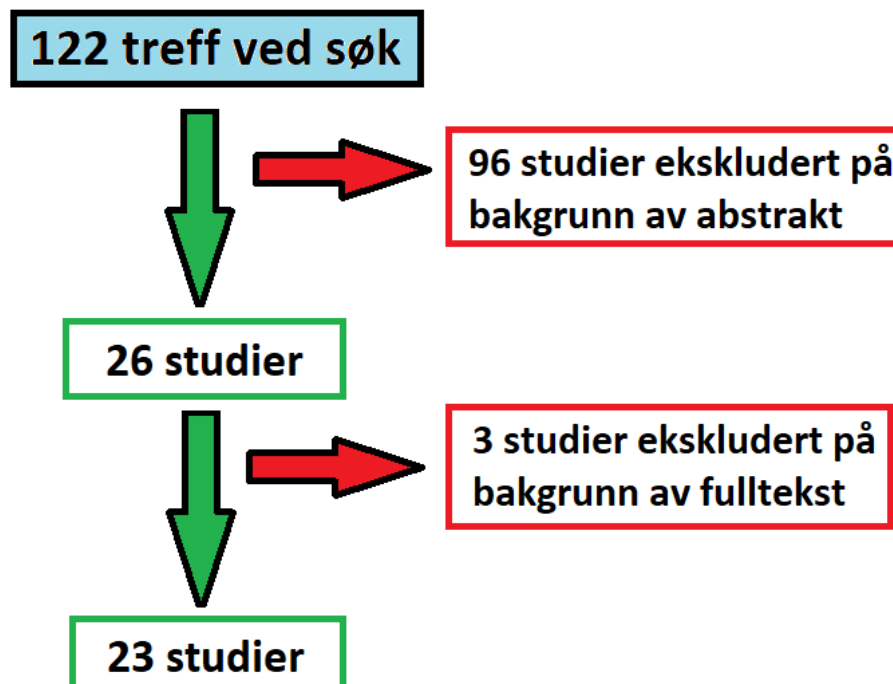
Eksklusjonskriterier var:

- Teksten omhandler bare depresjon generelt, og ikke PPD.



- Teksten har hovedfokus på genetik og oppbygning av oksytocin-reseptoren, amming, eller bruk av syntetisk oksytocin under fødsel.
- Teksten omtaler i hovedsak fedre eller barn.

Etter gjennomgang av abstrakter ble antall interessante forskningstekster nedvalgt til 26 stykk. Deretter sto det igjen 23 tekster etter å ha lest fulltekst. Basert på inklusjons- og eksklusjonskriteriene var disse relevante for denne litteraturstudien.



Figur 1: Inkludering og ekskludering av studier.

## 7 Resultater

Under oppsummeres ulike studier, kategorisert under overskrifter som viser til deres hovedfunn. I første omgang sammenfattes studier omhandlende sammenheng mellom oksytocin-nivåer og PPD, mens det i andre omgang sammenfattes studier som har vurdert syntetisk oksytocin som en potensiell behandling av PPD. I tabell 2 og 3 ses resultater kort oppsummert i samme rekkefølgen som de omtales videre. I vedlegg 11.1 ses en utvidet oppsummering av de ulike studiene.

Tabell 2: Oppsummering av funn i studier om sammenheng mellom oksytocin-nivåer og PPD

<b>Studier som finner sammenheng mellom lavt oksytocin-nivå og PPD</b>	
<b>Trifu S, Vladuti A og Popescu A (2019)</b>	Finner generelt en sammenheng mellom lavt oksytocin-nivå og PPD (23).
<b>Cevik A. og Alan S. (2021)</b>	Finner sammenheng mellom lavt oksytocin-nivå i tredje trimester og PPD fire til seks uker etter fødsel (24).
<b>Serati M. et al. (2021)</b>	Finner sammenheng mellom lavt oksytocin-nivå i tredje trimester og PPD i tredje trimester (6).
<b>Shishido E, Shuo T, Takahata K og Shigeiko H (2019)</b>	Finner sammenheng mellom lavt oksytocin-nivå i tredje trimester til fem dager postnalt, og postpartum fatigue etter fødsel (samt maternity blues) (25).
<b>Jobst A. et al. (2016)</b>	Finner sammenheng mellom fall i oksytocin-nivå i svangerskapsuke 38 til to dager postpartum, og PPD i tredje trimester og opp mot seks måneder etter fødsel (11).
<b>Garfield L. et al. (2015)</b>	Finner sammenheng mellom lavt oksytocin-nivå i andre/tredje trimester og PPD i andre/tredje trimester (5).
<b>Skrundz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer D og Meinschmidt G (2011)</b>	Finner sammenheng mellom lavt oksytocin-nivå i tredje trimester og PPD to uker etter fødsel (26).
<b>Chen Q. et al. (2022)</b>	Finner sammenheng mellom lavt oksytocin-nivå i tredje trimester og PPD tre uker etter

	fødsel (27).
<b>Moura D, Canavarro M.C og Figueiredo M (2016)</b>	Finner generelt en sammenheng mellom lavt oksytocin-nivå og PPD (28).
<b>Studier som finner sammenheng mellom høyt oksytocin-nivå og PPD</b>	
<b>Saxbe D, Khaled M, Horton K.T og Mendez A.J (2019)</b>	Finner sammenheng mellom høyt oksytocin-nivå i andre/tredje trimester og PPD i andre/tredje trimester (29).
<b>Lara-Cinisomo S, D'Anna-Hernandez K, Fujimoto E.M og Pedersen C.A (2019)</b>	Finner sammenheng mellom høyere gjennomsnittlig oksytocin-nivå i tredje trimester til seks uker postpartum, og PPD seks uker etter fødsel (30).
<b>Studier som ikke finner noen sammenheng mellom oksytocin-nivå og PPD</b>	
<b>Rawashdeh H, Alalwani Z, Sindiani A, Alodetalah R og Alqudah M (2022)</b>	Finner ingen sammenheng mellom oksytocin-nivåer i tredje trimester og PPD fire til seks uker etter fødsel (31).
<b>Rodriguez A.C.I. et al. (2022)</b>	Finner ingen sammenheng mellom oksytocin-nivåer og PPD verken i andre/tredje trimester eller fire til seks uker etter fødsel (32).
<b>Galbally M. et al. (2020)</b>	Finner ingen sammenhenger mellom oksytocin-nivåer og PPD verken gjennom graviditet eller postpartum (33).
<b>Studier der sammenhengen mellom oksytocin-nivå og PPD er usikker</b>	
<b>Thul T.A, Corwin E.J, Carlson N.S, Brennan P.A og Young L.J (2020)</b>	Oversiktsartikkel som oppsummerer forskning med varierende funn (34).

Tabell 3: Oppsummering av funn i studier om syntetisk oksytocin som en potensiell behandling av PPD

<b>Studier som finner positiv effekt av syntetisk oksytocin på PPD</b>	
<b>Baron-Cohen L.K, Feldman R, Fearon P og Fonagy P (2022)</b>	Finner at intranasal oksytocin har positiv effekt på humør tre til ni måneder postpartum i gruppen med moderat forhøyet EPDS-skår (6-10 poeng) (13).
<b>Donadon M.F, Martin-Santos R og Osório F.L (2021)</b>	Finner at intranasal oksytocin reduserer negative tanker null til seks uker postpartum i den deprimerte gruppen (EPDS $\geq$ 10 poeng) (2).
<b>Studier som finner ingen eller negativ effekt av syntetisk oksytocin på PPD</b>	
<b>Mah B.L, van Ijzendoorn M.H, Out D, Smith R og Bakermans-Kranenburg (2013)</b>	Finner at mødre med PPD som fikk intranasal oksytocin tre til tolv måneder postpartum var signifikant tristere og beskrev barnet sitt mer negativt. Samtidig hadde de en bedre selvopplevd relasjon til barnet sitt (35).
<b>Mah B.L, van Ijzendoorn M.H, Out D, Smith R og Bakermans-Kranenburg (2017)</b>	Finner at mødre med PPD som fikk intranasal oksytocin tre til tolv måneder postpartum hadde ingen påvirkning på sensitiv interaksjon med barnet sitt under lek. De vurderte oftere barneskrik som større hastverk, men valgte samtidig en strengere omsorgsstrategi ovenfor barnet (36).
<b>Clarici A. et al. (2015)</b>	Finner at mødre med PPD som fikk intranasal oksytocin + psykoterapi over en tolvukersperiode tre til tolv måneder postpartum hadde ingen positiv effekt på

	depressive symptomer. Depressive symptomer ble derimot redusert hos mødre med PPD som fikk placebo + psykoterapi. Et positivt funn var likevel reduksjon av narsissistiske trekk hos kvinnene som fikk oksytocin (19).
<b>Bakermans-Kranenburg M.J og Van IJzendoorn M.H (2013)</b>	Finner med sin meta-analyse at tidligere forskning tyder på at syntetisk oksytocin bedrer mors oppfatning av forholdet til babyen sin, men gjør henne likevel ikke mindre deprimert. Oksytocin-systemet ser ut til å kunne påvirkes på gennivå av negative barndomsopplevelser, og dermed redusere effekten av syntetisk oksytocin (14).
<b>Studier der effekten av syntetisk oksytocin på PPD er usikker</b>	
<b>Misrani A, Tabassum S og Long C (2017)</b>	Finner at det kreves mer forskning relatert til farmakodynamikk bak administrering av syntetisk oksytocin (37).
<b>Sohye K. et al. (2014)</b>	Finner at det kreves mer forskning relatert til individuelle forskjeller hos kvinner med PPD som kan påvirke oksytocin-effekt, samt administreringsmåte av syntetisk oksytocin, dose, sideeffekter og eventuelle kombinasjoner med annen PPD-behandling (3).

## 7.1 Sammenheng mellom oksytocin-nivåer og PPD

### 7.1.1 Studier som finner sammenheng mellom lavt oksytocin-nivå og PPD

Flere forskningstekster foreslår at lave oksytocin-nivåer hos en kvinne øker risikoen for PPD. Blant dem nevner Trifu S. et al. (2019) at et stort antall studier påviser en relasjon mellom PPD og lave oksytocin-nivåer hos kvinner med høyt psykososialt stress (23). Forskerne påpeker at tidlig motgang i livet, spesielt opplevde traumer, kan ha en stor effekt på oksytocin-nivåer hos mor. Videre kan dette igjen øke risikoen for utvikling av PPD. Oksytocin-systemet kan i slike situasjoner påvirkes på genuttrykk, hvor endret metylering av oksytocinreseptoren ser ut til å redusere effekten av oksytocin.

En studie fra Tyrkia utforsket oksytocin-nivåer hos gravide og ferske mødre (24). Cevik A. og Alan S. (2021) hadde en hypotese om at oksytocin-nivåer i sen graviditet eller postpartum er en prediktiv biomarkør for PPD. I studien ble det tatt spyttprøver for måling av oksytocin-nivåer hos 68 kvinner. Datainnsamling ble gjort på to ulike tidspunkt; i svangerskapsuke 30 til 38, og fire til tolv uker postpartum. Her ble det gjennomført intervjuer basert på skåringskjemaene «Edinburgh Postnatal Depression Scale» (EPDS) og «Beck Depression Inventory» (BDI). Studien fant at oksytocin-nivåer i sen graviditet var signifikant høyere enn i postpartum-perioden. Samtidig var depressive symptomer i postpartum-perioden signifikant høyere enn i sen graviditet. Det var en signifikant negativ korrelasjon mellom depressive symptomer postpartum og oksytocin-nivåer i sen graviditet. Altså så det ut til at risikoen for PPD etter fødsel var høyere hos kvinner med lavere oksytocin-nivåer sent i svangerskapet. Det ble ikke funnet en signifikant korrelasjon mellom depressive symptomer postpartum og oksytocin-nivåer i postpartum perioden, selv om oksytocin-nivåer også her var noe lavere hos kvinner med depressive symptomer. Studien foreslår avslutningsvis at lave oksytocin-nivåer i sen graviditet kan være en prediktiv biomarkør for PPD. Dette kan dermed gjøre det mulig å anslå risiko for PPD allerede under svangerskapskontroller, og tidlig diagnose og behandling blir enklere.

Serati M. et al. (2021) undersøkte relasjonen mellom affektive symptomer og oksytocin-nivåer i tredje trimester (6). Trettifire gravide kvinner i Milano deltok i studien, hvorav tretten hadde en affektiv lidelse, ni hadde preeklampsi og tolv var friske kontroller. Preeklampsi ble inkludert som en gruppe i studien fordi det er assosiert med økt inflammasjon under

graviditet, og en antakelse om at dette kan påvirke oksytocin-nivåer i plasma. Affektive symptomer ble målt gjennom EPDS, «State/Trait Anxiety Inventory» (STAI) og «Prenatal Attachment Inventory» (PAI). For å sammenligne oksytocin-nivåer hos de ulike diagnosegruppene, ble en enkelt blodprøve tatt på det tidspunktet kvinnene gikk med på å delta i studien. For å unngå mest mulig døgnvariasjon i hormonnivåer, ble prøven tatt på morgenen. Studien fant ingen signifikant forskjell mellom oksytocin-nivåer hos diagnosegruppene. Uavhengig av tilstedeværelse av preeklampsi eller en affektiv lidelse, skåret kvinner med lavere oksytocin-nivå høyest på både EPDS og STAI. Studien konkluderer med at oksytocin tilsynelatende har innvirkning på angst- og depresjonssymptomer under den perinatale perioden, uavhengig av medisinsk eller psykiatrisk diagnose.

Shishido E. et al. (2019) sammenlignet oksytocin-nivåer hos 13 gravide kvinner i Japan over tid, fra sen graviditet til tidlig postpartum (25). For evaluering av oksytocin-nivåer ble spyttprøver samlet inn på fire tidspunkter; 36.-37. svangerskapsuke, 38.-39. svangerskapsuke, en til to dager postpartum, og fire til fem dager postpartum. Prøvene ble tatt mellom klokken 08.00 og 12.00 på dagen, for å unngå døgnvariasjon. Gjennomføringen av spyttprøven ble gjort med en detaljert teknikk som blant annet inkluderte visuelle hjelpemidler som fremprovoserte spyttproduksjon. Etter prøvetakning ble deltakerne bedt om å svare på flere spørreskjemaer. Blant annet fylte deltakerne prenatalt ut «Center for Epidemiologic Studies Depression Scale» (CESD), og postnatalt «Stein's Maternity Blues Scale». Studien fant at oksytocin-nivåene i spytt økte fra sen graviditet (36.-39. svangerskapsuke) opptil en dag postpartum, for deretter å synke inntil fem dager postpartum. Den gjennomsnittlige oksytocin-konsentrasjonen var signifikant høyere ved 38.-39.svangerskapsuke, sammenlignet med 36.-37.svangerskapsuke. På den andre siden var det en signifikant nedgang i konsentrasjonen fem dager etter fødsel, sammenlignet med en dag etter fødsel. Oksytocin-nivåer i spytt var signifikant negativt korrelert med postpartum fatigue. I tillegg var oksytocin-nivåene postpartum moderat negativt korrelert med «Stein's Maternity Blues score», men funnet var ikke signifikant. Jo høyere skår, jo større tendens til synkende oksytocin-nivåer. Forskerne hevder at det er viktig med riktig diagnostisering av maternity blues, da ca. 5% av disse tilfellene utvikles til PPD. Målinger av oksytocin-nivåer kan muligens støtte en slik diagnose.

Jobst A. et al. (2016) gjennomførte en studie på oksytocin-nivå i plasma og depressive symptomer under graviditet og postpartum hos 100 kvinner (11). Kvinnene ble evaluert på fem forskjellige tidspunkt; 35. og 38. svangerskapsuke, samt to dager, syv uker og seks måneder etter fødsel. Alle de fem undersøkelsene inkluderte først blodprøvetaking og deretter gjennomføring av spørreskjema. Det ble alltid gjort mellom kl. 08.00 og 10.00, for å unngå døgnvariasjon i hormoner. Depressive symptomer ble målt ved «Montgomery-Asberg Depression Rating Scale» (MADRS), og kvinnene med en skår på  $\geq 10$  ble regnet som deprimerte. Studien fant at oksytocin-nivåer i plasma hadde en signifikant økning fra 35. svangerskapsuke til seks uker postpartum hos alle kvinner. Imidlertid sank oksytocin-nivåer fra 38. svangerskapsuke til to dager postpartum i den deprimerte gruppen, samtidig som nivåene kontinuerlig økte i den ikke-deprimerte gruppen. Forskjellen mellom disse to gruppene var signifikant. Man så at prenatale oksytocin-nivåer i svangerskapsuke 35 og 38 ikke hadde en signifikant påvirkning av postpartum depressive symptomer. Likevel hadde fallet i oksytocin-nivåer mellom 38. svangerskapsuke og to dager postpartum hos den deprimerte gruppen en signifikant sammenheng med prediksjonen av depressive symptomer postpartum. Forskerne konkluderer med at endringer i oksytocin-systemet og fluktuasjoner i oksytocin-nivåer kan være spesifikt for kvinner med PPD, og at man videre bør undersøke hvorvidt plasmanivåer av oksytocin kan ha en prediktiv verdi hos kvinner med høy risiko for denne diagnosen.

Garfield L. et al. (2015) undersøkte oksytocin-nivåer i plasma og depressive symptomer hos en spesifikk populasjon (5). Studiepopulasjonen var gravide afrikansk-amerikanske kvinner, hvor man generelt ser at forekomsten av depressive symptomer er omtrent dobbelt så høy som hos gravide kvinner i majoritetsbefolkningen. Basert på tidligere forskning, hadde denne studien en hypotese om at oksytocin-nivåer kunne være en biologisk prediktor for perinatal depresjon. Deltakerne i studien inkluderte 57 kvinner. Rundt 85% av deltakerne hadde lav inntekt og lavt utdanningsnivå. Datamateriale ble innhentet to ganger gjennom kvinnenens graviditet; i svangerskapsuke 15-22 og 25-37. Det inkluderte blodprøver til oksytocin-analyse i plasma, og selvrapporterte spørreskjema. Oksytocin-nivåer ble kategorisert inn i kategoriene «lav, medium eller høy». Prenatale depressive symptomer ble målt med CESD. Deltakere med en skår på  $\geq 16$  ble antatt å ha forekomst av depressive symptomer, noe som gjaldt 35% av studiepopulasjonen. Det var ingen signifikante endringer ved depressive symptomer eller oksytocin-nivåer mellom første og andre undersøkelsestidspunkt. Oksytocin-nivåer og

23



depressive symptomer var imidlertid signifikant negativt korrelert. Forekomsten av depressive symptomer var høyere hos kvinner med lave nivåer av oksytocin, sammenlignet med kvinner med høye nivåer med oksytocin. Studien hevder at ved å forstå de biologiske mekanismene for prenatal depresjon hos afrikansk-amerikanske kvinner, vil man kanskje kunne øke muligheten for å identifisere risiko-kvinner før symptomer oppstår.

Skrundz M. et al. (2011) forsket på sammenhengen mellom oksytocin-nivåer i plasma gjennom graviditet, og utvikling av symptomer på PPD (26). Totalt 73 friske og gravide kvinner i Sveits ble inkludert i studien. Konsentrasjonen av oksytocin i plasma ble målt i tredje trimester; i svangerskapsuke 30-34. Symptomer på PPD ble målt både i tredje trimester og to uker postpartum. Symptomene ble målt ved hjelp av EPDS. I alt hadde 14 deltakere en EPDS-skår som overskred ti poeng, og som dermed presenterte en gruppe med større risiko for å utvikle PPD. Studien fant at plasma-konsentrasjon av oksytocin i tredje trimester signifikant predikerte utvikling av PPD. Gruppen med høyere EPDS-skår to uker postpartum var karakterisert med lavere oksytocin-nivåer, sammenlignet med gruppen med lavere EPDS-skår to uker postpartum. Etter å ha kontrollert for prepartum EPDS-skår, vedvarte denne sammenhengen. Forfatterne hevder at dersom det er en kausal sammenheng, kan økt oksytocin-frigjøring under graviditet tjene som et potensielt mål i forebygging av PPD.

En studie fra Kina undersøkte sammenheng mellom PPD og oksytocin-nivåer i både plasma, spytt og CSF (27). Forskerne ønsket også å evaluere interaksjonen mellom sentralt og perifert utslipp av oksytocin. Ifølge Chen Q. et al. reflekterer neuropeptid-nivåer i CSF generelt utslippsmønsteret og aktiviteten til neuropeptider i hjernen. Det hevdes at kun sentrale neuropeptider er ansett å være assosiert med sosioemosjonell oppførsel. Det vil derfor kun gi mening å bruke perifere oksytocin-nivåer i plasma eller spytt som biomarkør for PPD dersom disse nivåene korrelerer med oksytocin-konsentrasjonen i hjernen. Forskerne poengterer at det er svært få andre studier enn denne som fokuserer på nettopp dette. Deltakerne i studien var 94 kvinner med kliniske indikasjoner for elektivt keisersnitt. Prøver fra CSF, blod og spytt ble tatt like før kvinnene skulle gjennomgå keisersnitt. Spørreskjemaet EPDS ble gjennomført tre måneder postpartum, hvor en skår på ti eller mer indikerte sannsynlig PPD. Studien fant at oksytocin-konsentrasjon i CSF, plasma og spytt var negativt korrelert med EPDS-skår tre måneder postpartum. Sammenlignet med oksytocin-nivåer i plasma eller spytt, var oksytocin-nivåer i CSF sterkere korrelert med EPDS-skår, og var derfor mest betydningsfull for å

predikere PPD. I tillegg fant studien at oksytocin-konsentrasjon i både plasma og spytt var positivt korrelert med oksytocin-konsentrasjon i CSF, men at spytt korrelerte aller best. Studien konkluderer med at sentralt og perifert utslipp av oksytocin er koordinert, og at oksytocin-nivåer målt prenatalt både i CSF, plasma eller spytt er verdifullt for prediksjon av PPD. Ikke-invasive spyttprøver foreslås som den enkleste og beste metoden for å undersøke biomarkører for PPD.

Moura D. et al. (2016) har utarbeidet en systematisk oversiktsartikkel (28). Målet var å vurdere og oppsummere gjeldende litteratur som sammenligner oksytocin som en potensiell depressiv biomarkør, og depresjon i den perinatale perioden. Etter litteratursøk møtte seks studier oversiktsartikkelens inklusjonskriterier. Alle inkluderte studier ble kritisk gjennomgått ved hjelp av «Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale», for å evaluere deres kvalitet. Til sammen i de seks studiene, ble totalt 620 gravide kvinner rekruttert og fullførte oppfølgingen. Kvinnene kom fra tre forskjellige land. Perifere oksytocin-nivåer og depresjon ble vurdert gjennom graviditet og/eller etter fødsel. Depressive symptomer ble evaluert ved bruk av tre forskjellige selvrapporterings skjemaer, og i tre studier ble diagnosen alvorlig depresjon bekreftet ved hjelp av intervjuer. I fem av studiene ble oksytocin-nivåer målt i venøse blodprøver, mens det i et av studiene ble målt i spytt. Fire av studiene evaluerte oksytocin og depressive symptomer gjennom graviditet og postpartum perioden, mens to av studiene fokuserte på enten graviditet eller postpartum perioden. Oversiktsartikkelen konkluderer med at høyere oksytocin-nivåer var assosiert med lavere depressive symptomer i alle studiene, selv om denne assosiasjonen manglet statistisk signifikans i to av dem. Ifølge forfatterne begynner flere studier å belyse den komplekse effekten av oksytocin på depresjon, men rollen som et diagnostisk verktøy ved PPD er fortsatt usikker. For å definere spesifikke relasjoner til oksytocin-dysfunksjon, hevdes det at det trengs mer forskning for å avklare neuroendokrinologiske og psykososiale særtrekk hos kvinner med PPD.

### **7.1.2 Studier som finner sammenheng mellom høyt oksytocin-nivå og PPD**

Saxbe D. et al. (2019) undersøkte forholdet mellom oksytocin-nivåer i plasma og samtidige symptomer på angst og depresjon i en gruppe med 75 gravide kvinner (29). Det var også et mål å finne ut om bruken av ekstraksjon ved analysing av plasma kunne påvirke oksytocin-konsentrasjonen. Deltakerne var i midt- til sen graviditet, mellom svangerskapsuke 20 og 38.

Undersøkelsen startet med en arrangert interaksjon mellom kvinnene og deres partner, hvor de fikk spesifikke diskusjonsoppgaver. Deretter gjennomførte kvinnene spørreundersøkelsen «Symptom checklist 90» (SCL-90) med underkategorien «Depression». Her vurderes symptomer innenfor de to siste ukene. Forskerne understreker at dette er en godt validert spørreundersøkelse som er i stand til å skille mellom deprimerte og ikke-deprimerte kvinner postpartum. Til slutt ble det tatt blodprøver for måling av oksytocin. Plasma ble analysert med to forskjellige tilnærminger; med og uten ekstraksjon i forkant av enzyme-linked immunoassay (ELISA). Oksytocin med ekstraksjon anses som gullstandarden i tidligere litteratur. Studien fant at både ekstrahert og uekstrahert oksytocin var positivt korrelert med prenatale depressive symptomer. Det var imidlertid ingen korrelasjon mellom nivåer av immunoreaktivt oksytocin målt med og uten ekstraksjon. Oksytocin-nivåer som var målt uten ekstraksjon var mer enn 100 ganger høyere enn oksytocin-nivåer målt med ekstraksjon. Hos 21 av kvinnene (28% av gruppen) var oksytocin-nivåer målt med ekstraksjon ikke detekterbare. Studien konkluderer med at høyere plasmanivåer av oksytocin hos gravide kvinner kan indikere en økt risiko for depresjonssymptomer i den prenatale perioden.

En annen studie fra 2019 undersøkte sammenhengen mellom oksytocin og PPD hos 108 latinamerikanske kvinner (30). Lara-Cinisomo S. et al. hevder her at latinamerikanske kvinner har en høyere forekomst av PPD enn den generelle populasjonen. Årsaken bak dette er ukjent. Depresjonssymptomer og oksytocin-nivåer i urin ble vurdert i svangerskapsuke 35-36 og seks uker postpartum. Det ble gjennomført hjemmebesøk hos deltakerne, med intervjuer for måling av depresjonssymptomer. Man benyttet seg da av EPDS, og grensen for sannsynlig PPD var satt til  $\geq 10$  poeng. I tillegg ble 24-timers urinprøver samlet for måling av oksytocin-konsentrasjon. Studien fant sannsynlig PPD hos 28% av deltakerne under svangerskapet, og hos 23% av deltakerne seks uker postpartum. Oksytocin-nivåer sank signifikant fra prenatalt til postpartum i hele gruppen. Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlige oksytocin-nivåer hos gruppen med sannsynlig PPD, sammenlignet med den ikke-deprimerte gruppen. Deltakere med sannsynlig PPD seks uker postpartum hadde imidlertid høyere gjennomsnittlige oksytocin-nivåer over tid (både under graviditet og postpartum), sammenlignet med den ikke-deprimerte gruppen. Altså sank oksytocin-nivået gradvis hos alle deltakere, men det var likevel gjennomsnittlig høyere hos gruppen som hadde sannsynlig PPD seks uker postpartum. Studien konkluderer med at høyere oksytocin-nivåer kan være en av

mange viktige neuroendokrine faktorer som bidrar til PPD-symptomer hos latinamerikanske kvinner.

### **7.1.3 Studier som ikke finner noen sammenheng mellom oksytocin-nivå og PPD**

Rawashdeh H. et al. (2022) utforsket sammenhengen mellom oksytocin-nivåer i blod sent i tredje trimester og symptomer på PPD fire til seks uker postnatalt (31). Totalt 172 friske kvinner fra Jordan deltok i studien. Halvparten av deltakerne var arbeidsløse, og 128 av dem hadde en total månedlig familieinntekt på under 1400 US dollar (omtrent 15 000 kr). Oksytocin-nivåer ble målt mellom svangerskapsuke 34 og 37. EPDS ble brukt til å måle symptomer på PPD fire til seks uker etter fødsel. Skåringen foregikk over et telefonintervju. Deltakere som skåret 13 eller mer på EPDS ble vurdert til å ha depressive symptomer. Totalt havnet 53 av kvinnene (30,8%) innenfor denne kategorien. Studien fant ingen sammenheng mellom EPDS-skår og oksytocin-nivå. Sammenhengen ble heller ikke funnet hos kvinner som hadde en tidligere historie med depresjon. Det konkluderes med at man ikke kan bruke isolerte oksytocin-verdier sent i tredje trimester som en verdifull markør for tidlig PPD. Studien fant på den andre siden at deltakere med lavere utdanning, lav inntekt, tidligere historie med depresjon, familiehistorie med depresjon, familiekonflikter, og fraværende støtte fra familie hadde signifikant høyere EPDS-skår enn andre deltakere uten disse faktorene. Sterkest var assosiasjonen til tidligere historie med depresjon. Derfor foreslås det at disse variablene tas med under fremtidige screeninger for PPD.

Rodriguez A.C.I. et al. (2022) undersøkte oksytocin-nivåer hos latinamerikanske kvinner, prenatalt og postpartum (32). Hypotesen bak studien var at diskriminering er sterkt relatert til depressive symptomer hos kvinner i denne perioden, og at dette skjer via påvirkning på oksytocin-systemet. Deltakerne var 150 latinamerikanske gravide kvinner. Innhenting av data ble gjort underveis i deres fødselskontroller, første gang i svangerskapsuke 24-32 og andre gang fire til seks uker postpartum. Ulike spørreskjemaer ble brukt til å måle subjektive opplevelser av diskriminering og akkulturasjon, i tillegg til symptomer på angst og depresjon. For evaluering av PPD, ble spørreskjemaet EPDS benyttet. Venøse blodprøver ble tatt for å gjøre målinger av oksytocin-nivåer. Studiens resultater viser ingen direkte signifikant sammenheng mellom oksytocin-nivåer i plasma og prenatale eller postnatale depressive symptomer. Studien fant imidlertid at hos mødre med lavere oksytocin-nivåer, så var økende

nivåer av opplevd akkulturasjon assosiert med PPD. En slik signifikant sammenheng ble ikke funnet hos mødre med høyere oksytocin-nivåer. Til slutt konkluderes det med at oksytocin-systemet sannsynligvis har en viktig etiologi bak PPD hos høy-risiko populasjoner.

Galbally M. et al. (2020) hadde med sin studie et mål om å kartlegge nivået og mønsteret av maternell sirkulerende oksytocin gjennom graviditet og det første året postpartum (33). Verdiene skulle sammenlignes mellom kvinner med og uten sannsynlig PPD i tidlig graviditet. Totalt ble 203 kvinner inkludert i studien, hvor 41 var i gruppen «deprimert» og 162 var i gruppen «ikke deprimert». PPD ble vurdert ved bruk av «Structured Clinical Interview for DSM-IV» (SCID-IV) før svangerskapsuke 20, og seks måneder postpartum. Maternell traumehistorie ble i tillegg vurdert ved bruk av selvrapporingen «Childhood Trauma Questionnaire» (CTQ) tolv måneder postpartum. Oksytocin-nivåer ble målt i venøst blod før svangerskapsuke 20, i tredje trimester, seks måneder postpartum og tolv måneder postpartum. Studien fant ingen signifikant forskjell i oksytocin-nivå mellom den deprimerte og den ikke-deprimerte gruppen. Oksytocin-nivåer økte gjennom graviditet og postpartum hos begge grupper. Traumer fra barndommen hos mor var heller ikke assosiert med oksytocin-nivåer.

#### **7.1.4 Studier der sammenhengen mellom oksytocin-nivå og PPD er usikker**

Thul T.A. et al. (2020) oppsummerer i en systematisk oversiktsartikkel tolv studier hvor fokuset er endogent oksytocin (34). Målet var å vurdere kvalitet og pålitelighet til litteratur omhandlende potensielle sammenhenger mellom oksytocin og PPD. Dette for å avgjøre om det er tilstrekkelig med data til å vurdere sammenhengenes styrke. Postpartum ble definert som perioden opptil et år etter fødsel. Depressive symptomer i de ulike studiene var stort sett målt ved bruk av EPDS. Oksytocin-nivåer var i hovedsak målt i plasma, selv om det var forskjeller i laboratoriemetoder. Av de tolv inkluderte studiene, mente åtte av disse at det er en signifikant negativ korrelasjon mellom oksytocin-nivå i plasma og depressive symptomer. En studie fant derimot en signifikant positiv korrelasjon, mens en annen fant en signifikant sammenheng mellom PPD og oksytocin-svingninger. To av studiene fant ingen signifikante relasjoner. Oversiktsartikkelen nevner at flere ting kan medføre at studier rundt samme tema får ulike resultater. Dette kan gjelde individuelle studiebegrensninger og inkonsekvent metode, forskjellige hensyn til kovariater, varierende laboratoriemetode for måling av

oksytocin, og ulike gruppestørrelser og intervall for oppfølging. Det konkluderes med at den inkluderte litteraturen ikke har god nok kvalitet til å si om det er en sikker assosiasjon mellom endogen oksytocin og PPD.

## **7.2 Syntetisk oksytocin som en potensiell behandling av PPD**

### **7.2.1 Studier som finner positiv effekt av syntetisk oksytocin på PPD**

Baron-Cohen L.K. et al. (2022) undersøkte om intranasal administrasjon av oksytocin reduserer dårlig humør hos nye mødre med PPD (13). Deltakere i studien var 58 mødre mellom tre og ni måneder postpartum. De ble i begynnelsen av studien screenet for PPD ved hjelp av EPDS. Kvinner som fikk ni eller flere poeng ble definert som tilfeller med sannsynlig PPD. Dette gjaldt 26 av deltakerne. Deltakere vurderte ved hjelp av «Positive and Negative Affect Scale» (PANAS) sitt nåværende humør ved tre tidspunkt; før nasal administrering, etter oksytocin- eller placebo-administrering første gang, og etter nok en oksytocin- eller placebo-administrering en uke senere. Halvparten av deltakerne mottok neseppray med 24 IU oksytocin første gang, mens den andre halvparten mottok 24 IU oksytocin andre gang. Deltakerne var fullstendig uvitende om hva de fikk til de forskjellige tidspunktene. Studien fant at administrering av oksytocin ikke påvirket humør hos kvinner med EPDS-skår på ni eller mer, men signifikant reduserte dårlig humør hos kvinner med EPDS-skår under ni. For å undersøke subgrupper nærmere, ble deltakerne delt opp etter mild ( $\leq 5$ ), moderat (6-10) eller alvorlig ( $\geq 11$ ) EPDS-skår. Ved sammenligning av disse gruppene fant man at oksytocin-administrering signifikant reduserte negativt humør hos kvinner med moderat EPDS-skår. Man fant ingen signifikant sammenheng hos gruppene med høyest og lavest EPDS-skår. Studien konkluderer med at det er individuelle forskjeller i respons på oksytocin-administrering. Det foreslås at enkelte doser med 24 IU intranasal oksytocin kan være en behandling for nye mødre med moderate subkliniske nivåer av depresjon. Videre vil det være nødvendig med undersøkelser av timing, dose-respons og eventuelle sideeffekter av syntetisk oksytocin før dette funnet kan brukes i klinisk praksis.

En studie fra Brasil av Donadon M.F. et al. (2021) undersøkte effekten av intranasal oksytocin i en gruppe på 55 mødre i barseltiden (opptil seks uker postpartum) (2). Tjue av mødrene hadde kjent PPD, basert på «Structured Clinical Interview for DSM-5, Clinician Version» (SCID-5-CV), og EPDS-skår  $\geq 10$ . Deltakerne gjennomførte først en spørreundersøkelse om postnatale negative tanker, kalt «Postnatal Negative Thoughts

Questionnaire» (PNTQ). Deretter fikk de administrert nesenspray som enten var placebo eller som inneholdt en dose med 24 IU oksytocin, fullstendig uvitende om hvilket produkt de fikk. Mødrene hadde så en periode med 30 minutters avslapping i et privat rom med lyd- og lyskontroll. De gjennomførte deretter en ny PNTQ. Den samme prosedyren ble deretter gjentatt 7-14 dager senere, hvor deltakeren fikk det motsatte intranasale produktet som sist runde (placebo eller oksytocin). Forskerne fant at mødre med PPD hadde mer negative tanker sammenlignet med mødre uten PPD. Oksytocin var signifikant assosiert med reduksjon av negative tanker hos mødre med PPD, og sammenhengen ble ikke funnet hos de friske mødrene. Studien konkluderer med at syntetisk oksytocin kan ha positive effekter hos mødre med PPD, men at det kreves mer forskning før man med sikkerhet vet at det har et terapeutisk potensiale.

### **7.2.2 Studier som finner ingen eller negativ effekt av syntetisk oksytocin på PPD**

Mah B.L. (2013) testet effekten av intranasal oksytocin hos 25 mødre med diagnosen PPD (35). Hypotesen var at oksytocin ville påvirke mødres selvopplevde relasjon til barnet, og skape et bedre grunnlag for sensitiv foreldreomsorg. Forskerne forventet i tillegg at syntetisk oksytocin skulle ha bedre effekt på kvinner med optimale barndomsopplevelser, sammenlignet med dem som hadde opplevd fysisk mishandling. Ved deltakelse hadde alle kvinnene en EPDS-skår på tolv eller høyere, og barn i alderen tre til tolv måneder. Kvinnene mottok en intranasal administrering med 24 IU oksytocin eller placebo, uvitende om hva de fikk. Deretter mottok de den motsatte administreringen omtrent en uke senere. I etterkant av hver administrering fullførte kvinnene spørreskjemaer gjeldende nåværende humør og tilstedeværelse av barnemishandling og omsorgssvikt i fortiden. Til slutt ble mødrene bedt om å snakke fritt i fem minutter uten avbrytelse, hvor temaet skulle være holdninger og relasjon til barnet sitt. Studien fant at mødre som fikk oksytocin var signifikant tristere, sammenlignet med mødre som fikk placebo. Mødrene som fikk oksytocin beskrev også barnet sitt mer negativt, samtidig som de hadde en bedre selvopplevd relasjon til barnet. Forhistorie med utfordrende oppvekst viste ingen signifikante sammenhenger i studiens resultater. Studien konkluderer med at intranasal oksytocin hos deprimerte mødre ikke ser ut til å bedre humør, men at det kan ha en positiv effekt på mors forhold til barnet. Forskerne poengterer at eventuelle negative sideeffekter av syntetisk oksytocin bør kartlegges nærmere.

I 2017 gjorde Mah B.L. et al. nok en studie rundt syntetisk oksytocin og PPD (36). Denne gangen testet de effekten av intranasal oksytocin på sensitiv interaksjon og barneomsorg hos fødselsdeprimerte kvinner. 25 kvinner med diagnosen PPD deltok i studien. De måtte alle gjennomføre EPDS i forkant av deltakelsen, for å forsikre seg om at deres depressive symptomer var nåværende. Spørreundersøkelsen ble gjort over telefon, og deltakerne måtte ha en EPDS-skår på tolv eller mer for å bli inkludert. Kvinnene hadde født barn som under studien var mellom tre og tolv måneder gamle. I studien fikk deltakerne en dose nesenspray til to ulike tidspunkt, hvor den ene inneholdt 24 IU oksytocin og den andre var placebo. Forsøkene skjedde med en ukes mellomrom, og deltakerne var uvitende om hva de fikk til hvilken tid. Førstifem minutter etter intranasal administrering ble kvinnene bedt om å leke sammen med barnet sitt i ti minutter. Dette ble filmet, og deretter vurdert av to trente observatører som var uvitende om kvinnen hadde fått oksytocin eller placebo. Ved hjelp av validerte skåringsskjemaer registrerte de mødrenes interaksjon med og sensitivitet ovenfor barnet. Etter runden med lek, fikk mødrene presentert ulike klipp av forhåndsinnspilt barnegråt. Deretter fikk de gi sin vurdering av hastegrad for de ulike gråtelydene, samt velge ut omsorgsstrategier de ville gjennomført ovenfor barnet. De ulike omsorgsstrategiene ble kategorisert i gruppene «positiv», «vent-og-se» og «streng». Studien fant ingen signifikant effekt av oksytocin på mødrenes sensitive interaksjon med barnet under lek. Den fant imidlertid at mødre med PPD som fikk oksytocin, oftere vurderte et barneskrik til å kreve større hastverk. Generelt valgte de fleste kvinner en positiv omsorgstrategi med blant annet kos og mating, uavhengig av om de fikk oksytocin eller placebo. Når det gjaldt gruppen som valgte en streng omsorgstrategi ovenfor barnet (med blant annet bestemt tilsnakk), var det likevel et flertall av kvinner som fikk oksytocin. Forskerne mener det trengs mer forskning for å kartlegge effekten av oksytocin på deprimerte mødre.

Clarici A. et al. (2015) gjorde en studie hvor man undersøkte effekten av oksytocin på 16 kvinner med PPD, kombinert med psykoterapi (19). Alle kvinnene hadde barn i alderen tre til tolv måneder. En hypotese bak studien var at fødselsdepresjon preges av en psykisk ubalanse som fremmer både narsissistiske/selvsentrerte og depressive trekk hos mor. Forskerne hadde som mål å finne ut om intranasal oksytocin påvirket disse narsissistiske og/eller depressive sidene ved PPD. Kvinnene tok del i tolv ukentlige møter med psykodynamisk psykoterapi, som ble ledet av en trent psykoterapeut. Gjennom de tolv ukene fikk de også en daglig dose med intranasal oksytocin eller placebo, blindet for hva de fikk. Fem av deltakere mottok 16



IU daglig, mens elleve av deltakerne mottok en placebo saltvannsløsning. Symptomatisk depresjon og personlighetstrekk hos deltakerne ble evaluert både før og etter terapiperioden. For å måle depressive symptomer ble blant annet spørreskjemaene EPDS og «Hamilton Rating Scale for Depression» (HRSD) brukt. I tillegg fylte psykoterapeuten ut en skala kalt «Shedler-Westen Assessment Procedure» (SWAP), for evaluering av depressive og narsissistiske personlighetstrekk hos deltakerne. Psykoterapeuten var blindet for om deltakerne hadde fått oksytocin eller placebo. Studien fant, ifølge HRSD, ingen signifikant effekt av intranasal oksytocin på depressive symptomer etter terapiperioden. Derimot ble depressive symptomer signifikant redusert hos gruppen som mottok placebo. Ifølge psykoterapeutene og SWAP ble de narsissistiske personlighetstrekkene imidlertid signifikant redusert bare hos kvinnene som fikk intranasal oksytocin. Forskerne mener at det kreves flere standardiserte og eksperimentelle studier for å kartlegge denne effekten av syntetisk oksytocin nærmere.

En metaanalyse av Bakermans-Kranenburg M.J og van IJzendoorn M.H fra 2013 oppsummerer hva tidligere forskning sier om oksytocins terapeutiske potensiale, samt dets begrensinger (14). Totalt ble det inkludert 19 kliniske studier med fokus på ulike psykiske lidelser, blant annet en studie om PPD. De 19 studiene inkluderte til sammen 304 deltakere. I samtlige studier ble effekter av oksytocin-administrering testet og sammenlignet med placebo, med doser varierende fra 15 IU til mer enn 7000 IU oksytocin. Av alle lidelsene var det kun autismespektrumlidelser som så ut til å ha en positiv effekt av oksytocin. Når det gjelder fødselsdeprimerte mødre, fant metaanalysen at syntetisk oksytocin bedret mors oppfatning av forholdet til babyen sin. Likevel ble dem ikke mindre deprimerte. Forskerne bak metaanalysen antar at etiologiske faktorer med røtter i negative barndomsopplevelser kan påvirke menneskers oksytocin-system på gennivå. Dermed vil også behandlingseffekten til oksytocin kunne bli redusert hos personer med diverse psykiske lidelser. Forfatterne gjør oss oppmerksomme på at antallet inkluderte studier per lidelse er små, og at videre klinisk forskning eventuelt kan endre denne metaanalysens noe skuffende resultat.

### **7.2.3 Studier der effekten av syntetisk oksytocin på PPD er usikker**

En oversiktsartikkel av Misrani A. et al. (2017) fremhever oksytocins bidrag til forskjellige fysiologiske funksjoner og psykologiske lidelser (37). Samtidig diskuteres hormonets potensiale som et terapeutisk agens. Blant annet nevnes PPD som en psykisk lidelse hvor

oksytocin kan ha en viktig psykoterapeutisk intervensjon. Artikkelen oppsummerer både molekylære, cellulære og adferdsmessige studier som fastslår at oksytocin spiller en rolle for både læring og minne, sosial oppførsel, angst, stress og forskjellige nevropsykiatriske lidelser. Farmakodynamikken bak administrering av oksytocin hevdes likevel fortsatt å være usikker. Spesielt trengs det mer forskning for å kartlegge mekanismen bak oksytocins penetrering til hjernen ved ulike administreringsmåter.

Sohye K. et al. (2014) har laget en oversiktsartikkel med kritisk gjennomgang av studier omhandlende oksytocin som potensiell behandling av PPD (3). Forskerne har gjennomgått tilgjengelige dyre- og menneskestudier med fokus på effekten av oksytocin på angst, depresjon og maternell funksjon. Artikkelen nevner studier som har gjort intraperitoneal, subcutan og intracerebral administrasjon av oksytocin på dyr, hvor det via oppførsel har blitt registrert både antidepressive og angstdempende effekter. Når det gjelder menneskestudier, oppsummerer oversiktsartikkelen sprikende resultater omhandlende sammenheng mellom oksytocin-nivåer og PPD. En rekke faktorer ser ut til å kunne påvirke oksytocin-systemet hos mor, blant annet interaksjon med eget barn eller kvinnens tidligere historie med overgrep og omsorgssvikt i barndommen. Administrering av syntetisk oksytocin har imidlertid gitt tvetydige funn både hos menn og kvinner. De fleste studier rundt dette temaet er blitt gjort på menn. Generelt ser det ut til at effekt av syntetisk oksytocin kan påvirkes av kontekstuelle og personlige faktorer. Flere studier mener at psykiatriske pasienter kan ha svekkede oksytocin-reseptorer i forhold til friske mennesker, og dermed har syntetisk oksytocin dårligere effekt hos dem. Når det gjelder mors funksjon, oppførsel og relasjon til barnet, beskriver oversiktsartikkelen et komplekst bilde av mulige bakenforliggende faktorer. Sannsynligvis kan ikke oksytocin alene forklare disse fenomenene, men påvirker i et samspill med andre nevroendokrine faktorer, som f.eks. neuropeptidet dopamin. Artikkelen tar opp at det gjenstår mye forskning før vi kan forstå det terapeutiske potensiale til eksogen oksytocin. Det er viktig at videre studier rekrutterer kvinnelige deltakere, spesielt kvinner postpartum, for å undersøke effekten av oksytocin i denne unike populasjonen. Dose, timing, og sideeffekter assosiert med langtidsbruk av syntetisk oksytocin må også utforskes nøyere. Til slutt vil det være nødvendig å vite om man kan bruke syntetisk oksytocin som eneste terapeutiske behandling, eller om det fungerer best i kombinasjon med annen behandling.

## 8 Diskusjon

### 8.1 Varierende metoder i ulike studier

Varierende studiemetoder kan medføre varierende studieresultater. Under vil et utvalg av metoder som brukes i de inkluderte studiene diskuteres, og sees i sammenheng med hvordan studiene kommer frem til ulike funn.

#### 8.1.1 Ulike metoder for prøvetakning av oksytocin

##### 8.1.1.1 Materiale til analysering av oksytocin

Materiale for analysering av oksytocin varierer i forskjellige studier. De ulike materialene har vært spytt, plasma, CSF og urin, med en klar overvekt av plasma fra venøse blodprøver.

Deretter er spyttprøver hyppigst analysert. Alle studiene som benyttet seg av spyttprøver fant en eller annen negativ korrelasjon mellom oksytocin-nivå og depressive symptomer hos den gravide/ferske mor (24; 25; 27). Når det gjelder plasma, fant studiene en blanding av både negativ, positiv og ingen korrelasjon mellom oksytocin og PPD-symptomer (5; 6; 11; 26; 27; 29; 31; 32; 33). Studien som inkluderer CSF fant en negativ korrelasjon, mens studien som inkluderer 24-timers urinprøve fant en positiv korrelasjon (27; 30).

Studien til Chen Q. et al. er den eneste blant de inkluderte studiene som har sammenlignet ulike former for prøvemateriale (27). Forskerne analyserte oksytocin i både spyttprøver, blodprøver og CSF-prøver, med en påstand om at kun sentrale neuropeptider kan påvirke sosial og emosjonell atferd og følgelig PPD. Studien fant at oksytocin-nivå i alle former for prøvemateriale var negativt korrelert med deltakernes EPDS-skår, men at korrelasjonen var sterkest ved måling i CSF. Gitt at sammenhengen med EPDS-skår er reell, kan funnet være en indikator på at CSF er det beste prøvematerialet for analysering av oksytocin. Samtidig er dette en invasiv og ressurskrevende form for prøvetakning, med større infeksjonsrisiko enn for eksempel spyttprøver. Videre fant Chen Q. et al. at spyttprøver reflekterte oksytocin-verdiene i CSF best, sammenlignet med plasma (27). Ut ifra denne studien vil det derfor være mest effektivt å bruke spyttprøver til analysering av oksytocin. Da ingen av de andre inkluderte studiene har sammenlignet ulike prøvematerialer, er det manglende grunnlag for å konkludere med hvilket stoff som er best egnet til analysering av oksytocin. Uansett vil konsentrasjonen av oksytocin sannsynligvis kunne variere i ulike prøvematerialer. Dette kan være en av årsakene til at studier får forskjellige resultater.

### **8.1.1.2 Tidspunkt for prøvetakning**

Døgntidspunkt for prøvetakning er en annen faktor som varierer fra studie til studie. Flere studier har tatt prøver for måling av oksytocin på konkrete tidspunkt, med mål om å unngå døgnvariasjon i hormonnivåer. Blant disse oppgir Serati M. et al. å ha tatt alle prøvene på morgenen, Shishido E. et al. mellom kl. 08.00 og 12.00, Skrundz M. et al. mellom kl. 13.00 og 15.00, Rawashdeh H. et al. mellom kl. 11.00 og 15.00, og Saxbe D. et al. mellom kl. 13.30 og 16.00 (6; 25; 26; 29; 31). Dersom endogent oksytocin-nivå varierer i løpet av døgnet, så vil følgelig oksytocin-konsentrasjonen i et prøvemateriale variere etter når på døgnet prøven ble tatt. Det kan derfor være nyttig for en studie å sette konkrete tidsrammer for prøvetakning, slik at man lettere kan sammenligne prøveresultater innenfor studiens populasjon. Når ulike studier benytter seg av forskjellige prøvetakingstidspunkt, vil det imidlertid være vanskeligere å sammenligne resultater på tvers av studiene. Flere av de inkluderte forskningstekstene nevnte ikke tidspunkt for prøvetakning av sin populasjon. Dette gjør det vanskelig å vurdere resultater opp mot døgnvariasjon av oksytocin.

### **8.1.1.3 Forberedelser og miljørammer rundt prøvetakning**

Forberedelser før prøvetakning er faktorer som kan ha innvirkning på resultater. I studien til Cevik A. og Alan S. ble det anbefalt at mor ikke skulle ha spist, drukket eller ammet barnet sitt minst 30 minutter før spyttprøver ble tatt (24). Shishido E. et al. ba deltakerne i studien sin om å unngå alkohol, koffein og tannlegebesøk døgnet før prøvetakning, samt ikke bruke leppepomade eller pusse tenner en time før (25). Mange studier nevner derimot ingen konkrete ting som deltakerne måtte unngå før prøvetakning. Dersom den endogene produksjonen av oksytocin påvirkes av diverse næringsstoffer og/eller kjemikalier, vil studienes ulike anbefalinger kunne bidra til varierende resultater. I tillegg har man ingen garanti for at deltakerne fulgte rådene de fikk. Man vet derfor ikke sikkert om prøveresultatene er påvirket av slike ytre faktorer eller ikke.

Miljørammene rundt selve prøvetakningen har også vist seg å variere i forskjellige studier. Shishido E. et al. gjennomførte spyttprøvetakning ved en detaljert teknikk som blant annet inkluderte visuelle hjelpemidler (25). Målet var å fremprovosere spyttproduksjon. Samtidig er det tenkelig at visuelle hjelpemidler også kan vekke følelser hos deltakeren, og eventuelt stimulere hormonproduksjon. Saxbe D. et al. gjorde målinger av oksytocin like etter en arrangert interaksjon mellom kvinnen og hennes partner (29). Parene måtte da engasjere seg i

tre 10-15 minutters diskusjonsoppgaver som omhandlet forventninger til det å bli foreldre, fordeling av omsorgsoppgaver og konflikter i parforholdet. Diskusjon rundt sårbare temaer kan trolig, på samme måte som visuell stimuli, også påvirke hormonproduksjon. Hvorvidt oksytocin-nivåer har blitt påvirket av disse miljørammene, er usikkert. Likevel vanskeliggjøres sammenligningsgrunnlaget med andre studier uten spesifiserte miljørammer, og det kan medføre varierende resultater.

## **8.1.2 Ulike metoder for analysering av oksytocin i prøvemateriale**

### **8.1.2.1 Analyseringssett**

De fleste studier bruker ELISA for analysering av oksytocin-verdier i prøvemateriale (5; 6; 11; 24; 25; 27; 29; 31; 32; 33). Skrundz M. et al. gjør derimot analysering ved bruk av radioimmunoassay (26). Lara-Cinisomo S. et al. angir å ha benyttet seg av et analysesett fra Enzo Life Sciences (30). Videre mangler det informasjon om hvilken type analysesett dette er. Når studier benytter forskjellige teknikker for analysering, kan prøveresultater potensielt variere.

### **8.1.2.2 Bruk av ekstraksjon**

Rodriguez A.C.I. et al. har benyttet ekstraksjon av prøvemateriale før analysering av oksytocin-verdier (32). Dette skiller seg fra de fleste andre inkluderte studiene som ikke har brukt ekstraksjon. Saxbe D. et al. gjorde et forsøk hvor de gjennomførte oksytocin-analyser både med og uten bruk av ekstraksjon (29). De fant at oksytocin-verdier som var målt uten ekstraksjon var mer enn 100 ganger høyere enn oksytocin-verdier målt med ekstraksjon. Altså kan bruken av ekstraksjon se ut til å ha mye å si for prøveresultatene til en studie. Rodrigues A.C.I. et al. fant ingen direkte signifikant sammenheng mellom oksytocin-nivåer i plasma og prenatale eller postnatale depressive symptomer (32). Kanskje hadde prøveresultatene vært annerledes dersom de ikke hadde brukt ekstraksjon.

## **8.1.3 Ulike metoder for evaluering av PPD-symptomer m.m.**

Studier gjør ulike vurderinger av deltakernes symptomer på PPD, humør, oppførsel, fremtoning eller annet. Varierende metoder vil kunne medføre at en deltaker kanskje oppfyller kravene for å være deprimert i én studie, mens hun i en annen studie ikke tilfredsstillt kravene. Sammenligningsgrunnlaget mellom ulike studier vil dermed svekkes. Følgelig diskuteres forskjellige sider ved disse varierende evalueringsmetodene.

### **8.1.3.1 Bruk av spørreskjemaer og «cut-off scores»**

En rekke studier bruker validerte spørreskjemaer for å vurdere forekomst av PPD-symptomer hos sine deltakere, og eventuelt kartlegging av andre faktorer. Valg av spørreskjema varierer imidlertid. Blant de inkluderte forskningstekstene er EPDS hyppig brukt. Samtidig benyttes en mengde andre spørreskjemaer, enten alene eller i kombinasjon med flere. En annen faktor som bør belyses er bruken av ulike «cut-off scores» for spørreskjemaene. Det vil si at poenggrensen for å bli regnet som sannsynlig fødselsdeprimert varierer. Når det gjelder EPDS, har de inkluderte studiene satt poenggrenser fra alt mellom 9 til 13 poeng. Oftest har studier oppgitt å benytte en cut-off score på  $\geq 10$  poeng (2; 26; 27; 30). Flere studier oppgir ikke hvilken cut-off score de benytter.

### **8.1.3.2 Oversettelser av spørreskjemaer til ulike språk**

Forskjellige studier har blitt gjort i ulike land, og spørreskjemaer har dermed blitt gjennomført på ulike språk. Blant annet nevner Rawashdeh H. et al. å ha brukt en validert oversettelse av EPDS til arabisk (31). Spørreskjemaer som er oversatt til ulike språk vil kunne inneholde nyanser i ordbruk som kan påvirke tolkningen av spørsmålene som stilles. Følgelig vil det kunne påvirke hva deltakerne svarer.

### **8.1.3.3 Selvrapportering i form av skriftlige spørreskjemaer eller muntlige intervjuer**

De fleste studier benytter selvrapportering når det gjelder innhenting av symptomdata, oftest ved hjelp av skriftlig utfylling av spørreskjemaer. Noen studier benytter derimot intervju for gjennomføring av spørreskjemaer, deriblant Cevik A. og Alan S, Lara-Cinisomo S. et al, og Rawashdeh H. et al. (24; 30; 31). Selvrapportering kan generelt medføre under- eller overrapportering av symptomer. Det er også tenkelig at personer vil kunne svare ulikt på spørsmål ut fra om de får det presentert skriftlig eller muntlig. For eksempel vil skam rundt et tema kunne medføre at personen unngår å gi det virkelige svaret ovenfor en intervjuer. Skrundz M. et al. målte PPD-symptomer ved hjelp av EPDS, men forskerne mener at fremtidige studier i tillegg til denne spørreundersøkelsen bør bruke strukturerte og standardiserte intervjuer for å verifisere tilstedeværelsen av diagnosen postpartum depresjon (26). De påpeker at det i ulike studier er en varierende estimering av sensitivitet og spesifisitet for bruk av EPDS til detektering av PPD. Imidlertid nevnes det at det også eksisterer validerte studier som rapporterer god sensitivitet og spesifisitet for bruk av EPDS i henhold til DSM-III og ICD-10 kriteriene. Det er altså omstridt på hvilken måte man bør innhente symptomdata

for PPD. Da metodene varierer fra studie til studie, vil man også kunne forvente å få forskjellige resultater.

#### **8.1.3.4 Vurdering av oksytocin-effekt på PPD i eksperimentelle studier**

Vurdering av oksytocin-effekt på PPD i eksperimentelle studier gjøres på ulike måter. Ofte er EPDS brukt ved baseline i slike studier, for å gjøre et skille mellom friske kvinner og kvinner med sannsynlig PPD (2; 13; 19; 35; 36). I de samme studiene brukes gjerne flere andre spørreskjemaer for å vurdere om kvinnene har hatt effekt av en administrering med syntetisk oksytocin. For eksempel bruker Baron-Cohen L.K. et al. spørreskjemaet PANAS både før og etter intranasal administrering av syntetisk oksytocin eller placebo (13). Dette er et spørreskjema som evaluerer deltakernes humør. Donadon M.F. et al. bruker derimot spørreskjemaet PNTQ, som evaluerer negative tanker hos deltakerne (2). Til forskjell fra disse studiene bruker Mah B.L. et al. trente observatører for å for å vurdere deltakernes effekt av syntetisk oksytocin (36). Disse metodiske forskjellene vil kunne bidra til ulike konklusjoner rundt oksytocin-effekt på PPD.

#### **8.1.4 Ulike tidspunkt for innhenting av data- og prøvemateriale**

Blant de inkluderte studiene ser man at det er varierende tidspunkt for når data- og prøvemateriale innhentes. Noen studier har tatt utgangspunkt i tiden under graviditet, i ett eller flere trimester. Andre studier har sett spesifikt på tiden etter fødsel, mens enkelte studier har forsket på tiden både før og etter fødsel.

##### **8.1.4.1 Tidspunkt for observasjonsstudier**

Blant de inkluderte tolv observasjonsstudiene som har utforsket sammenheng mellom oksytocin og PPD, har samtlige gjort målinger av oksytocin-nivåer og PPD-symptomer under graviditet. Ti av disse studiene gjorde målinger i tredje trimester, alt mellom uke 30 og 39. En av studiene har i tillegg gjort målinger i andre trimester, mens en annen angir å ha gjort det før svangerskapsuke 20 (5; 33). Et par studier har innhentet data- og prøvemateriale på et tidspunkt mellom andre og tredje trimester (29; 32). Blant dem har Saxbe D. et al. undersøkt og tatt blodprøver av sine deltakere en gang mellom uke 20 og 38 (29). Deltakere i samme studie kan altså ha 18 ukers forskjell i gestasjonsalder. Dersom oksytocin-nivåer naturlig varierer gjennom graviditet, er det åpenbart at man kan få forskjellige prøvesvar ved prøvetakning på ulike tidspunkter i graviditeten. Dette kan skape ulikheter mellom studier

som baserer seg på forskjellige prøvetidspunkt. Samtidig kan det medføre inkonsekvente prøvesvar innad i samme studie hvor det er stor forskjell mellom deltakernes gestasjonsalder.

Ni av tolv observasjonsstudier har, i tillegg til å gjøre målinger under graviditet, også innhentet data- og/eller prøvemateriale etter fødsel. Her er det stor variasjon i når målingene blir gjort. Det varierer fra to dager til seks måneder postpartum. De fleste studiene gjør målinger mellom uke fire og seks etter fødsel (11; 24; 25; 26; 27; 30; 31; 32). Tre av observasjonsstudiene har gjort PPD-vurderinger selektivt etter fødsel, kombinert med oksytocin-målinger selektivt under graviditet (26; 27; 31). Altså har disse tre studiene hatt et fokus på å vurdere om det er sammenheng mellom oksytocin-nivåer prenatalt og PPD-symptomer postnalt. Det store tidsmessige spennet for målinger postpartum vil, på samme måte som nevnt tidligere, kunne medføre varierende resultater i ulike studier.

Det er også verdt å påpeke at postpartum depresjon defineres som gjeldende etter en varighet på minst to uker (1). Observasjonsstudier som kun har vurdert depressive symptomer på et enkelt tidspunkt eller gjennom en periode på under to uker, kan derfor ikke si noe sikkert om utvikling av PPD. Dersom en studie finner nedstemthet hos mor på et enkelt tidspunkt like etter fødsel, kan det også være en sannsynlighet for at dette skyldes den forbigående tilstanden «maternity blues». Shishido E. et al. har eksempelvis gjort en studie som retter fokus mot nettopp dette (25). Her ble det funnet en ikke-signifikant negativ korrelasjon mellom oksytocin-nivåer og nedstemthet hos mor opp mot fem dager postpartum. Det ble da bevisst benyttet et spørreskjema som er laget med tanke på maternity blues, nemlig «Stein's Maternity Blues score». Studien har en styrke ved at den tydeliggjør at funnet ikke nødvendigvis handler om PPD, men eventuelt en forbigående nedstemthet.

#### **8.1.4.2 Tidspunkt for eksperimentelle studier**

Blant de eksperimentelle studiene som har utforsket effekten av syntetisk oksytocin på PPD, har tre av dem gjort sine forsøk tre til tolv måneder postpartum (19; 35; 36). Baron-Cohen L.K. et al. gjennomførte til forskjell sitt forsøk tre til ni måneder postpartum, mens Donadon M.F. et al. gjorde det allerede null til seks uker postpartum (2; 13). Her kan det altså forekomme forskjeller på opp til et helt års tid etter fødsel. Dette er viktig å bemerke når man skal sette de ulike studieresultatene opp mot hverandre. Det vil være tenkelige at kvinner i dette tidsrommet kan ha diverse fysiologiske forskjeller, for eksempel gjeldende naturlige hormonnivåer.



### **8.1.5 Ulike doser og administreringsmåter av oksytocin i eksperimentelle studier**

I fire av de fem inkluderte eksperimentelle studiene rundt oksytocin-effekt på PPD, doseres syntetisk oksytocin som en intranasal engangsdose på 24 IU hos alle deltakerne (2; 13; 35; 36). Symptomer på PPD ble i alle disse studiene målt like før og like etter administreringen. Til forskjell fra disse studiene brukte Clarici A. et al. en annen fremgangsmåte for administrering av syntetisk oksytocin. Her fikk deltakerne daglige doseringer på 16 IU intranasal oksytocin over en periode på tolv uker. Symptomer på PPD ble målt like før og like etter denne tolvukersperioden. Vi ser altså at de ulike studiene har undersøkt enten akutte effekter eller langtidseffekter av syntetisk oksytocin i forskjellige doser. To av fire studier som undersøkte den akutte effekten av 24 IU syntetisk oksytocin var jevnt over positive til virkningen på PPD-symptomer (2; 13). De resterende to var negative til virkningen på PPD-symptomer (35; 36). Studien som testet langtidseffekten av 16 IU oksytocin etter en tolvukersperiode var negative til virkningen på PPD-symptomer (19). Da studiene har sprikende metoder og funn, er det vanskelig å si noe sikkert om den syntetiske oksytocin-effekten.

Sohye K. et al. nevner i sin oversiktsartikkel at dose, timing, og sideeffekter assosiert med langtidsbruk av syntetisk oksytocin må utforskes nøyere (3). Forskerne kommenterer også at alle nåtidens studier har brukt små doser syntetisk oksytocin under et kort tidsrom, og videre rapportert minimale sideeffekter. Dette er opplysninger og anbefalinger som bør tas med i senere eksperimentelle studier rundt effekten av syntetisk oksytocin på PPD.

## **8.2 Varierende studiepopulasjoner**

Når det gjelder forskning på oksytocin og PPD, ses et varierende spekter av studiepopulasjoner. Det gjelder både størrelser på studiegruppene, og spesifikke karakteristika hos deltakerne som inkluderes. Dette er faktorer, som på samme måte som varierende metode, kan påvirke resultater.

### **8.2.1 Ulike størrelser på studiegruppene**

Blant de inkluderte eksperimentelle og observasjonelle studiene, varierer størrelsen på studiegruppene fra alt mellom 13 til 203 deltakere (25; 33). De to studiene med færrest og flest deltakere gjør ulike funn. Studien med 13 deltakere finner at oksytocin-nivåer øker i sen graviditet, og deretter synker noen dager postpartum hos alle deltakere. I tillegg fant den en

signifikant korrelasjon mellom lave oksytocin-nivåer og postpartum fatigue. Studien med 203 deltakere finner derimot at oksytocin-nivåer øker kontinuerlig gjennom graviditet og til seks måneder postpartum hos alle deltakere, og fant ellers ingen signifikant korrelasjon mellom oksytocin-nivåer og depressive symptomer. Det skal nevnes at det er flere forskjeller mellom studienes metoder, men størrelse på studiepopulasjon kan også påvirke de ulike resultatene. Få inkluderte deltakere vil kunne redusere studiens statistiske styrke, og eventuelle tilfeldige feil eller unntak i studiepopulasjonen kan få større innvirkning på resultater. En økning av studiepopulasjon vil redusere tilfeldige feil mot null (38). Man får altså i en liten studiepopulasjon en økt sannsynlighet for statistisk bias, og følgelig en redusert statistisk styrke.

### **8.2.2 Ulike karakteristika hos studiedeltakere (seleksjonsbias)**

Man ser ofte at studier har spesifikke karakteristika som går igjen hos sine deltakere. Dette kan øke risikoen for seleksjonsbias, som betyr at det er en skjevhet i utvalg av studiepopulasjonen (38). Valget av studiepopulasjon har betydning for generaliserbarheten av forskningsresultatene. Det handler om i hvilken grad resultatene er representative for den generelle befolkningen, eller for gruppen som ønskes undersøkt. Følgelig vil karakteristika hos deltakere i ulike studier potensielt påvirke resultatene, og gjøre sammenligning på tvers mer problematisk.

#### **8.2.2.1 Alder**

Deltakernes alder kan være svært ulik i forskjellige studier. Den varierer fra en gjennomsnittsalder på 23 i en studie, til en gjennomsnittsalder på 36 i en annen studie (5; 6). Begge disse studiene fant for øvrig en negativ korrelasjon mellom oksytocin-nivåer og PPD-symptomer prenatalt. Dersom hormonnivåer og/eller depressive symptomer påvirkes av alder, er det imidlertid tenkelig at studiepopulasjonens gjennomsnittsalder kan ha en innvirkning på forskningsresultater. Det har for eksempel blitt foreslått at forekomsten av PPD er høyere hos kvinner med lavere alder (2).

#### **8.2.2.2 Nasjonalitet**

Nasjonalitet er en annen faktor som varierer blant deltakere i ulike studier. Blant annet har studier blitt gjort i land som Tyrkia, Italia, Japan og Tyskland (6; 11; 24; 25). Rodriguez A.C.I. et al. fant at hos kvinner med lavere oksytocin-nivåer, så var økende nivåer av opplevd akkulturasjon assosiert med PPD (32). Man ser altså i dette tilfellet at funn har sammenheng

med kulturopplevelse, som gjerne vil variere fra nasjonalitet til nasjonalitet. Ifølge enkelte studier er forekomsten av PPD økt i noen nasjonaliteter. Garfield L. et al. (2015) nevner at forekomsten av depressive symptomer hos gravide afrikansk-amerikanske kvinner er omtrent dobbelt så høy som hos gravide kvinner ellers (5). Studien fant en negativ korrelasjon mellom oksytocin-nivåer og PPD-symptomer under graviditet. Lara-Cinisomo S. et al. nevner på samme måte at latinamerikanske kvinner har en høyere forekomst av PPD enn den generelle populasjonen (30). Til forskjell fra Garfield L. et al. fant de ingen negativ korrelasjon mellom oksytocin-nivåer og PPD-symptomer. Det ble derimot funnet at deltakere med sannsynlig PPD postnatalt hadde høyere oksytocin-nivåer gjennom graviditet. Da forskerne bare har undersøkt én enkelt nasjonalitet ved sin studie, er det uvisst om man kan knytte funnene til de gitte populasjonene.

### **8.2.2.3 Sosioøkonomisk bakgrunn**

Sosioøkonomisk bakgrunn er en faktor som tenkelig kan påvirke resultater. Man ser ofte at forskere har gjort studier på en gruppe mennesker med en bestemt sosioøkonomisk bakgrunn. For eksempel hadde omtrent 85% av deltakerne i studien til Garfield L. lav inntekt og ingen universitetsgrad (5). Skrundz M. et al. angir derimot at deres deltakere for det meste besto av kvinner med medium til høy sosioøkonomisk status (26). Resultater presenterer i disse tilfellene ikke en heterogen gruppe mennesker, og kan muligens være farget av populasjonen som forskes på. Rawashdeh H. et al. påstår ut fra sin studie at deltakere med lavere utdanning og inntekt hadde signifikant høyere EPDS-skår enn andre deltakere uten disse faktorene (31). På den andre siden skriver Jobst A. et al. at PPD-symptomer ikke endret seg signifikant ved varierende utdanningsnivå (11). Det er altså uenighet rundt hvorvidt sosioøkonomisk bakgrunn påvirker studieresultatene.

### **8.2.2.4 Historie med psykisk lidelse**

Rawashdeh H. et al. undersøkte flere faktorer hos deltakerne som potensielt kunne ha sammenheng med EPDS-skår (31). Forskerne fant at tidligere historie med depresjon hadde den aller sterkeste signifikante relasjonen med forhøyet EPDS-skår. Denne sammenhengen var sterkere enn relasjonen til både utdanning og inntekt. Ikke alle studier har screenet sine deltakere for tidligere historie med psykisk lidelse. Dersom det faktisk har en sammenheng med utvikling av PPD, vil det være fordelaktig å kartlegge dette i flere studier.

## **8.3 Effekten av syntetisk oksytocin på PPD**

Vet vi, basert på tidligere forskning, om administrering av syntetisk oksytocin vil kunne ha en positiv virkning på kvinner med PPD? Etter en gjennomgang av relevant litteratur, er det fortsatt flere ledd med problemstillingen som bør diskuteres. Det vil nå drøftes hva tidligere litteratur har funnet.

### **8.3.1 Hva sier litteraturen om sammenhengen mellom oksytocin og PPD?**

Blant den inkluderte litteraturen finner ni studier at det er en sammenheng mellom lave oksytocin-nivåer og økt forekomst av PPD (5; 6; 11; 23; 24; 25; 26; 27; 28). De fleste av disse studiene har målt de lave oksytocin-nivåene sent i tredje trimester, mens noen også har målt lave nivåer i andre trimester og/eller noen få dager postpartum. Økt tendens til PPD har i de samme studiene blitt funnet i andre til tredje trimester, tre til seks uker postpartum og videre opp til seks måneder etter fødsel. Jevnt over ses det i størst grad at lave oksytocin-nivåer i tredje trimester samkommer med økt forekomst av PPD på samme tidspunkt, eller i uker/måneder etter fødselen.

To av de inkluderte studiene har funnet at høye oksytocin-nivåer har en sammenheng med utvikling av PPD-symptomer (29; 30). I en av studiene gjaldt det en sammenheng mellom høye oksytocin-nivåer i andre/tredje trimester og økt forekomst av PPD på samme tidspunkt. I den andre studien ble det funnet at gjennomsnittlig høyere oksytocin-nivåer fra tredje trimester til seks uker postpartum hadde en relasjon til økt forekomst av PPD seks uker postpartum. Fire andre studier finner derimot ingen sammenheng mellom oksytocin-nivå og PPD, eller mener sammenhengen er usikker (31; 32; 33; 34).

Hvilke slutninger kan man trekke ut ifra disse sprikende resultatene? Blant den inkluderte litteraturen er det altså flest studier som påstår å finne en sammenheng mellom lave endogene oksytocin-nivåer og utvikling av PPD. Dersom dette funnet er en realitet, vil det være tenkelig at behandling med syntetisk oksytocin kunne vært et alternativ. Likevel er det flere studier som finner motstridende resultater, hvor endogent oksytocin ikke ser ut til å ha positive effekter på PPD. Basert på disse studiene vil det til forskjell være ugunstig å behandle PPD med syntetisk oksytocin. Det bør gjennomføres mer forskning for å finne eventuelle sikre sammenhenger mellom en kvinnes oksytocin-nivåer og PPD. Dersom man forsøksvis skal

prøve ut syntetisk oksytocin som en behandling av PPD, vil det være fordelaktig å vite om det er en faktisk sammenheng med endogene verdier eller ikke.

### **8.3.2 Hva sier litteraturen om hvilke effekter syntetisk oksytocin kan gi?**

To av de inkluderte studiene finner at deprimerte mødre har gode effekter av syntetisk oksytocin (2; 13). Baron-Cohen L.K. et al. påstår at syntetisk oksytocin har en positiv effekt på humør tre til ni måneder postpartum utelukkende hos kvinner som har en moderat forhøyet EPDS-skår på 6-10 poeng (13). Donadon M.F. påstår derimot at syntetisk oksytocin reduserer negative tanker null til seks uker postpartum hos kvinner som har EPDS-skår  $\geq 10$  poeng (2). Ifølge disse studiene kan det altså tyde på at oksytocin har en god effekt hos kvinner med moderat forhøyede PPD-symptomer måneder etter fødselen, mens det har en utelukkende god effekt hos kvinner med alvorlig forhøyede PPD-symptomer i ukene like etter fødsel. Det er dermed ikke dokumentert at syntetisk oksytocin har positive effekter hos mødre med lavgradige til moderate PPD-symptomer like etter fødsel, eller hos mødre med alvorlige PPD-symptomer måneder etter fødsel.

Clarici A. et al. finner at kvinner med PPD hadde reduksjon av narsissistiske trekk etter en tolvukersperiode med daglig administrering av intranasal oksytocin kombinert med psykoterapi (19). Samme funn ble ikke gjort hos kvinnene som fikk placebo kombinert med psykoterapi. Studien fant ingen direkte reduksjon av PPD-symptomer av syntetisk oksytocin, men gjorde likevel et interessant bifunn ved reduksjon av et negativt personlighetstrekk hos mødre med PPD. Det foreslås at oksytocin spiller en rolle for modulering av cerebrale funksjoner involvert i selvcentrerte dimensjoner ved PPD. Administrering av syntetisk oksytocin kan ifølge denne studien se ut til å motvirke narsissistisk ubalanse hos mor, noe som i sin tur kan tilrettelegge for bedre mellommenneskelig aksept, interaksjon med barnet, og gjenkjenning av barnets behov.

Fire av de inkluderte studiene finner ingen eller negative effekter av syntetisk oksytocin på PPD (14; 19; 35; 36). Mah. B.L. et al. (2013) fant at kvinner med PPD som fikk syntetisk oksytocin ble tristere og beskrev barnet sitt mer negativt, samtidig som de hadde en bedre selvopplevd relasjon til barnet sitt (35). Det sistnevnte funnet støttes av Bakermans-Kranenburg M.J. og van IJzendoorn M.H., som skriver at tidligere forskning tyder på at syntetisk oksytocin bedrer mors oppfatning av forholdet til babyen sin, men gjør henne

likevel ikke mindre deprimert (14). Mah B.L. et al. (2017) fant at mødre med PPD ofte vurderte et barneskrik som større hastverk, men valgte samtidig en strengere omsorgsstrategi ovenfor barnet sitt (36). Forskerne mener at kombinasjonen av funnene kan indikere at oksytocin forsterker deprimerte mødres allerede negative kognitive prosess. Ifølge disse studiene kan det altså se ut til at syntetisk oksytocin mulig har noen negative sideeffekter. Dette er noe som bør vurderes nøye før man bruker preparatet i terapeutisk kontekst ved PPD.

Oppsummerende har det blitt observert ulike virkninger av syntetisk oksytocin på kvinner med PPD. Dette omfatter både positive og negative effekter, samt effekter på andre faktorer enn PPD-symptomer direkte. Det er mulig at oksytocin bare har en positiv virkning ved spesielle grader av PPD, og til konkrete tidspunkter postpartum (2; 13).

### **8.3.3 Hvilke individuelle og farmakologiske faktorer kan påvirke effekten av oksytocin?**

Tidligere negative opplevelser hos mor er et tema som trekkes frem i flere forskningstekster omhandlende oksytocin og PPD. Trifu S. et al. foreslår at tidlig motgang i livet, spesielt traumer, kan ha negativ effekt på endogene oksytocin-nivåer (23). Oksytocin-systemet påvirkes da på genuttrykk, og man får redusert effekt av oksytocin. Dette støttes av Bakermans-Kranenburg M.J og van IJzendoorn M.H., som også antar at negative barndomsopplevelser kan påvirke menneskers oksytocin-system på gennivå (14). Sohye K. et al. følger opp argumentet med å påstå at kvinnens tidligere historie med overgrep og omsorgssvikt i barndommen svekker oksytocin-systemet, inkludert oksytocin-reseptorer (3). Med svekkede oksytocin-reseptorer vil man samtidig ha en dårligere effekt av oksytocin, både endogent og eksogent. Dersom man tar utgangspunkt i denne påstanden, vil det gi mening at syntetisk oksytocin ikke nødvendigvis har effekt hos enkelte kvinner med PPD. Samtidig vil man kanskje kunne måle normale endogene oksytocin-nivåer hos disse kvinnene, på tross av at de har redusert virkning av oksytocinet sammenlignet med friske mødre ellers.

Administrasjonsmåte for syntetisk oksytocin er en annen faktor som har blitt diskutert i tidligere studier. Misrani A. et al. mener at det trengs mer forskning for å kartlegge mekanismen bak penetrering av oksytocin til hjernen ved ulike administreringsmåter (37). Chen Q et al. hevder at kun sentrale neuropeptider er ansett å være assosiert med sosioemosjonell oppførsel (27). Hvis så er riktig, vil det være ønskelig at syntetisk tilført oksytocin når frem til hjernen og sentralnervesystemet. Sohye K. et al. nevner at ulike

dyrestudier har gjort både intraperitoneal, subcutan og intracerebral administrasjon av oksytocin, hvor man via oppførsel har registrert både antidepressive og angstdempende effekter (3). I forskning på mennesker ser man derimot at det ofte velges en intranasal administrasjonsform (2; 13; 19; 35; 36). Dette er en ikke-invasiv administrasjonsform som både er enkel å gjennomføre og som har lav infeksjonsrisiko. Den har altså sine fordeler, men er ikke nødvendigvis den mest effektive metoden for optimal effekt. Videre trengs grundig forskning på fordeler og ulemper med ulike administrasjonsformer for syntetisk oksytocin hos mennesket. Dette vil være fordelaktig å kartlegge dersom syntetisk oksytocin skal brukes som et terapeutisk agens mot PPD.

## 9 Konklusjon

En overvekt av studiene antyder at det er en sammenheng mellom lave oksytocin-nivåer og utvikling av PPD, men resultatene er motstridende. Det er også sprikende resultater i de eksperimentelle studiene som har undersøkt det terapeutiske potensialet til syntetisk oksytocin ved PPD, og det er ikke mulig å trekke noen klar konklusjon. Stor variasjon i studienes metoder og populasjonsutvalg kan være medvirkende årsaker til de varierende funnene.

I videre forskning vil det være fordelaktig å få kartlagt om det er en sikker kausal sammenheng mellom endogent oksytocin-nivå og PPD, før man vurderer syntetisk oksytocin som en potensiell behandling av PPD. Det er dessuten viktig å gjennomføre studier hvor bruk av metode spriker mindre enn tidligere, slik at sammenligningsgrunnlaget blir sterkere.

Videre forskning bør også fokusere på å kartlegge individuelle forskjeller blant kvinner med PPD som påvirker effekten av oksytocin, og eventuelle bieffekter av syntetisk oksytocin bør undersøkes nærmere. På denne måten kan man kanskje utvikle kognitive, adferdsmessige og nevrobiologiske markører som kan indikere i hvilken grad PPD-pasienter vil være responsive til syntetisk administrering av oksytocin.

## 10 Referanser

1. **Norsk Elektronisk Legehåndbok.** *legehandboka-no*. [Internett] Norsk Helseinformatikk AS, 30 november 2022. [Sisert: 16 mars 2023.] <https://legehandboka-no.mime.uit.no/handboken/kliniske-kapitler/obstetrikk/tilstander-og-sykdommer/etter-fodselsvangerskaps--og-barselsdepresjon>.
2. **Donadon, Fortunata Mariana, Martin-Santos, Rocio og Osório, Flávia L.** Oxytocin effects on the cognition of women with postpartum depression: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 1, 2021, Vol. 111.
3. **Sohye, Kim, et al.** Oxytocin and Postpartum Depression: Delivering on What's Known and What's Not. *Brain Research*. 1, 2014, Vol. 1580, s. 219-232.
4. **Hagve, Tor-Arne og Berg, Jens Petter.** Klinisk biokjemi og fysiologi. Oslo : Gyldendal, 2012, ss. 341-342.
5. **Garfield, Lindsey, et al.** Depressive symptoms in the second trimester relate to low oxytocin levels in African-American women: a pilot study. *Arch Womens Ment Health*. 1, 2015, Vol. 18, 1.
6. **Serati, Marta, et al.** Is There an Association Between Oxytocin Levels in Plasma and Pregnant Women's Mental Health. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*. 1, 2021, Vol. 27, 3.
7. **Berg, Jens Petter.** *sml.snl.no*. [Internett] Store Norske Leksikon, 5 mars 2021. [Sisert: 23 mars 2023.] <https://sml.snl.no/oksytocin>.
8. **Uvnäs-Moberg, Kerstin, et al.** Maternal plasma levels of oxytocin during physiological childbirth – a systematic review with implications for uterine contractions and central actions of oxytocin. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 1, 2019, Vol. 19, 1, ss. 1-2.
9. **Plant, Tony M. og Zeleznik, Anthony J.** Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, 4th edition. s.l. : Academic Press, 2015.



10. **Uvnäs-Moberg, Kerstin, Handlin, Linda og Petersson, Maria.** Self-soothing behaviors with particular reference to oxytocin release induced by non-noxious sensory stimulation. *Frontiers in Psychology*. 12 januar 2015, Vol. 5, s. 1.
11. **Jobst, Andrea, et al.** Oxytocin course over pregnancy and postpartum period and the association with postpartum depressive symptoms. *Arch Womens Ment Health*. 1, 2016, Vol. 2016, 19.
12. **Norsk Legemiddelhåndbok.** *legemiddelhandboka.no*. [Internett] 22 september 2021. [Sisert: 22 mars 2023.] <https://www.legemiddelhandboka.no/L3.5.1/Oksytocin>.
13. **Baron-Cohen, Kate Lindley, et al.** Intranasal oxytocin administration improves mood in new mothers with moderate low mood but not in mothers with elevated symptoms of postnatal depression: A randomised controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. 1, 2022, Vol. 300, s. 358-365.
14. **Bakermans-Kranenburg, M.J og van IJzendoorn, M.H.** Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Translational Psychiatry*. 1, 2013, Vol. 3, 5.
15. **American Psychiatric Association.** *psychiatry.org*. [Internett] 1 oktober 2021. [Sisert: 22 mars 2023.] <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/feedback-and-questions/frequently-asked-questions>.
16. **World Health Organization.** *who.int*. [Internett] [Sisert: 21 mars 2023.] <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>.
17. **Norsk Elektronisk Legehåndbok.** *legehandboka.no*. [Internett] Norsk Helseinformatikk AS, 24 mars 2021. [Sisert: 22 mars 2023.] [https://legehandboka-no.mime.uit.no/handboken/kliniske-kapitler/obstetrikk/pasientinformasjon/fodsel/fodselsdepresjon](https://legehandboka.no/mime.uit.no/handboken/kliniske-kapitler/obstetrikk/pasientinformasjon/fodsel/fodselsdepresjon).
18. **Norsk Helseinformatikk.** *nhi.no*. [Internett] 16 mars 2023. [Sisert: 22 mars 2023.] <https://nhi.no/skjema-og-kalkulatorer/kalkulatorer/psykiatri/edinburgh-postnatal-depresjonsskar/>.

19. **Clarici, Andrea, et al.** Intranasal administration of oxytocin in postnatal depression: implications for psychodynamic psychotherapy from a randomized double-blind pilot study. *Frontiers in Psychology*. 1, 2015, Vol. 6.
20. **Wickberg, Birgitta.** rikshandboken-bhv. [Internett] 13 april 2019. [Sisert: 22 mars 2023.] <https://www.rikshandboken-bhv.se/metoder--riktlinjer/screening-med-epds/epds-formular/>.
21. **Clark, Crystal T. og Wisner, Katherine L.** Treatment of Peripartum Bipolar Disorder. *HHS Public Access*. 2018, Vol. 45, 3.
22. **Perry, Amy, et al.** Phenomenology, Epidemiology and Aetiology of Postpartum Psychosis: A Review. *Brain Sciences*. 2021, Vol. 11, 1.
23. **Trifu, S., Vladuti, A. og Popescu, A.** The neuroendocrinological aspects of pregnancy and postpartum depression. *Acta Endocrinologica (Buc)*. 1, 2019, Vol. 15, 3.
24. **Cevik, Ayseren og Alan, Sultan.** Are pregnancy and postpartum oxytocin level a predictive biomarker for postpartum depression? *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 1, 2021, Vol. 47, 12.
25. **Shishido, Eri, Takahata, Kaori og Horiuchi, Shigeko.** Changes in salivary oxytocin levels and bonding disorder in women from late pregnancy to early postpartum: A pilot study. *PLOS ONE*. 1, 2019, Vol. 14, 9.
26. **Skrundz, Marta, et al.** Plasma Oxytocin Concentration during Pregnancy is associated with Development of Postpartum Depression. *Neuropsychopharmacology*. 1, 2011, Vol. 2011, 36.
27. **Chen, Qianmin, et al.** Exploring associations between postpartum depression and oxytocin levels in cerebrospinal fluid, plasma and saliva. *Journal of Affective Disorders*. 1, 2022, Vol. 315, s. 198-205.
28. **Moura, Diana, Canvarro, Maria Cristina og Figueiredo-Braga, Margarida.** Oxytocin and depression in the perinatal period – a systematic review. *Arch Womens Ment Health*. 1, 2016, Vol. 19, 4.

29. **Saxbe, Darby, et al.** Maternal prenatal plasma oxytocin is positively associated with prenatal psychological symptoms, but method of immunoassay extraction may affect results. *Biological Psychology*. 1, 2019, Vol. 147, 107718.
30. **Lara-Cinisomo, Sandraluz, et al.** Exploring associations between perinatal depression, anxiety, and urinary oxytocin levels in Latinas. *Arch Womens Ment Health*. 1, 2019, Vol. 22, 4.
31. **Rawashdeh, Hasan, et al.** The Association between Late Third-Trimester Oxytocin Level and Early-Onset Postpartum Depression Symptoms among Jordanian Mothers: A Cross-sectional Study. *Depression Research and Treatment*. 1, 2022, Vol. 2022.
32. **Rodriguez, Angela C. Incollingo, et al.** Oxytocin modulates sensitivity to acculturation and discrimination stress. *Psychoneuroendocrinology*. 1, 2022, Vol. 141.
33. **Galbally, Megan, et al.** Maternal perinatal depression, circulating oxytocin levels and childhood emotional disorders at 4 years of age: The importance of psychosocial context. *Journal of Psychiatric Research*. 1, 2020, Vol. 130, s. 247-253.
34. **Thul, Taylor A, et al.** Oxytocin and postpartum depression: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 1, 2020, Vol. 120.
35. **Mah, Beth L, et al.** Oxytocin in postnatally depressed mothers: Its influence on mood and expressed emotion. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 1, 2013, Vol. 40, s. 267-272.
36. **Mah, Beth L, et al.** The Effects of Intranasal Oxytocin Administration on Sensitive Caregiving in Mothers with Postnatal Depression. *Child Psychiatry & Human Development*. 1, 2017, Vol. 48, 2.
37. **Misrani, Afzan, Tabassum, Sidra og Long, Cheng.** Oxytocin system in neuropsychiatric disorders: Old concept, new insights. *Acta Physiologica Sinica*. 1, 2017, Vol. 69, 2.

38. **Staff, Annetine.** De nasjonale forskningsetiske komiteene. *Forskningsetikk*. [Internett] 23 juni 2015. [Sitert: 16 mars 2023.]  
<https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/uavhengighet/bias/>.

# 11 Vedlegg

## 11.1 Utvidet oversiktstabell over inkluderte tekster

Oversiktstabellen oppsummerer de inkluderte forskningstekstene i samme rekkefølge som de omtales under resultater.

Tekst + Forfattere	Type studie	Populasjon	Spørreskjemaer og prøvemateriale for analysering av oksytocin, inkludert tidspunkt for målinger	Hovedfunn
<p><b>The neuroendocrinological aspects of pregnancy and postpartum depression</b></p> <p><i>Trifu S et al. (2019) (23)</i></p>	<p>Journal-artikkel/ oversikts-artikkel</p>	<p>–</p>	<p>–</p>	<p>Mener det er nok bevis på at lavt nivå av oksytocin er en av flere hormonelle faktorer som påvirker utvikling av PPD. Foreslår at tidligere traumer i barndommen kan ha effekt på oksytocin-nivåer.</p>
<p><b>Are pregnancy and postpartum oxytocin level a predictive biomarker for</b></p>	<p>Kohortstudie</p>	<p>68 kvinner i Tyrkia</p>	<p>- Spyttprøver - EPDS - BDI</p> <p>Målinger gjort en</p>	<p>Finner høyere oksytocin-nivåer prenatalt enn postnatalt, men samtidig mer depressive symptomer</p>

<p><b>postpartum depression?</b></p> <p><i>Cevik A. og Alan S. (2021) (24)</i></p>			<p>gang prenatalt (svangerskapsuke 30-38) og en gang postnatalt (fire til tolv uker postpartum).</p>	<p>postnatalt enn prenatalt. Det er en signifikant negativ relasjon mellom symptomer på depressive symptomer postpartum og oksytocin-nivåer under sen graviditet. Ingen signifikant sammenheng mellom depressive symptomer postpartum og oksytocin-nivåer postpartum.</p>
<p><b>Is There an Association Between Oxytocin Levels in Plasma and Pregnant Women's Mental Health?</b></p> <p><i>Serati M. et al. (2021) (6)</i></p>	<p>Kasus-kontroll-studie</p>	<p>34 gravide kvinner i Milano; 9 stk. med preeklampsi, 13 med affektiv lidelse og 12 friske kontroller</p>	<p>- Venøse blodprøver - EPDS - STAI - PAI</p> <p>Målinger gjort en gang i tredje trimester (gjennomsnittlig svangerskapsuke 33).</p>	<p>Finner ingen signifikant forskjell mellom oksytocin-nivåer hos gravide med preeklampsi, affektiv lidelse eller friske kontroller.</p> <p>Uavhengig av gruppe, hadde kvinner med lave oksytocin-nivåer høyere forekomst</p>

				av symptomer på angst og depresjon.
<p><b>Changes in salivary oxytocin levels and bonding disorder in women from late pregnancy to early postpartum: A pilot study</b></p> <p><i>Shishido E. et al. (2019) (25)</i></p>	Kohortstudie	13 kvinner i Japan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spyttprøver</li> <li>- Parental Bonding Instrument (PBI)</li> <li>- STAI</li> <li>- CESD</li> <li>- Mother to Infant Bonding Scale Japanese Version</li> <li>- Stein's Maternity Blues Scale</li> <li>- Visual Analogue Scale (VAS)</li> </ul> <p>Målinger gjort to ganger prenatalt (svangerskapsuke 36-37 og 38-39), og to ganger postnatalt (en til to dager og fire til fem dager postpartum).</p>	<p>Finner en økning av oksytocin-nivåer i spytt fra svangerskapsuke 36-39 til en dag postpartum. Deretter en reduksjon av oksytocin-nivåer inntil fem dager postpartum. Oksytocin-nivåer var signifikant negativt korrelert med postpartum fatigue, og moderat negativt korrelert (men ikke signifikant) med grad av maternity blues. Målinger av oksytocin-nivåer kan muligens støtte diagnostisering av maternity blues.</p>
<p><b>Oxytocin course over pregnancy</b></p>	Kohortstudie	100 kvinner i Tyskland	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Venøse blodprøver</li> <li>- MADRS</li> </ul>	<p>Finner en signifikant økning av oksytocin-</p>

<p><b>and postpartum period and the association with postpartum depressive symptoms</b></p> <p><i>Jobst A. et al. (2016) (11)</i></p>			<p>Målinger gjort to ganger prenatalt (svangerskapsuke 35 og 38), og tre ganger postnatalt (to dager, syv uker og seks måneder postpartum).</p>	<p>nivåer i blod fra svangerskapsuke 35 til seks uker postpartum hos alle kvinnene. Likevel var det en kontinuerlig økning hos den ikke-deprimerte gruppen, mens den deprimerte gruppen hadde et signifikant fall i oksytocin-nivåer fra svangerskapsuke 38 til to dager postpartum. Dette fallet hadde en signifikant sammenheng med prediksjonen av PPD-symptomer.</p>
<p><b>Depressive symptoms in the second trimester relate to low oxytocin levels in African-</b></p>	<p>Kohortstudie</p>	<p>57 afrikansk-amerikanske kvinner</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Venøse blodprøver</li> <li>- CESD</li> <li>- STAI</li> </ul> <p>Målinger gjort to ganger i andre/tredje</p>	<p>Finner forekomst av prenatale depressive symptomer hos 35% av deltakerne, og ingen signifikant endring av symptomer eller</p>



<p><b>American women: a pilot study</b></p> <p><i>Garfield L. et al. (2015) (5)</i></p>			<p>trimester (svangerskapsuke 15-22 og 25-37).</p>	<p>oksytocin-nivåer mellom de to målingene som ble gjort. Oksytocin-nivåer og prenatal depressive symptomer var signifikant negativt korrelert.</p>
<p><b>Plasma Oxytocin Concentration during Pregnancy is associated with Development of Postpartum Depression</b></p> <p><i>Skrundz M et al. (2011) (26)</i></p>	<p>Tverrsnitt-studie</p>	<p>73 gravide kvinner i Sveits</p>	<p>- Venøse blodprøver - EPDS</p> <p>Målinger av oksytocin gjort i tredje trimester (svangerskapsuke 30-34), og EPDS gjennomført i tredje trimester og to uker postpartum.</p>	<p>Finner en signifikant negativ korrelasjon mellom oksytocin-nivåer i plasma i tredje trimester og symptomer på PPD to uker etter fødsel.</p>
<p><b>Exploring associations between postpartum depression and oxytocin levels in cerebrospinal fluid, plasma</b></p>	<p>Tverrsnitt-studie</p>	<p>94 kvinner i Kina som skulle gjennomgå elektivt keisersnitt</p>	<p>- Venøse blodprøver, spyttprøver og CSF-prøver fra lumbalpunksjon - EPDS</p> <p>Målinger av</p>	<p>Finner en negativ korrelasjon mellom EPDS-skår tre måneder postpartum og oksytocin-nivå i både plasma, spytt og CSF like før fødsel. Oksytocin i</p>

<p><b>and saliva</b></p> <p><i>Chen Q. et al. (2022) (27)</i></p>			<p>oksytocin gjort like før gjennomføring av elektivt keisersnitt, og EPDS gjennomført tre uker postpartum.</p>	<p>CSF hadde sterkest korrelasjon. Plasma- og spyttkonsentrasjon av oksytocin korrelerte positivt med CSF-konsentrasjon, men spytt reflekterte verdiene i CSF best. Det var signifikant lavere oksytocin-nivåer i CSF hos gruppen med PPD, sammenlignet med gruppen uten PPD.</p>
<p><b>Oxytocin and depression in the perinatal period – a systematic review</b></p> <p><i>Moura D, Canavarro M.C og Figueiredo M (2016) (28)</i></p>	<p>Systematisk oversiktsartikkel</p>	<p>6 inkluderte studier, med totalt 620 kvinner fra tre ulike land</p>	<p>- Venøse blodprøver i fem studier, og spyttprøver i en studie</p> <p>- EPDS</p> <p>- BDI</p> <p>- CESD</p> <p>- Semistrukturerte intervjuer til bekrefting av depresjonsdiagnose</p>	<p>Finner at høyere oksytocin-nivåer er assosiert med lavere depressive symptomer i alle seks studiene, men at funnet bare er signifikant i fire av dem.</p>

			(i tre av studiene)	
			Målinger gjort på varierte tidspunkt gjennom graviditet og postpartum.	
<b>Maternal prenatal plasma oxytocin is positively associated with prenatal psychological symptoms, but method of immunoassay extraction may affect results</b>  <i>Saxbe D. et al. (2019) (29)</i>	Tverrsnitt-studie	75 kvinner i Los Angeles	- Venøse blodprøver - SCL-90 - STAI  Alle målinger gjort en gang prenatalt mellom svangerskapsuke 20 og 38.	Finner en positiv korrelasjon mellom prenatale oksytocin-nivåer og prenatale depressive symptomer. Plasma-prøver som er analysert uten ekstraksjon ga mer enn 100 ganger høyere oksytocin-nivå, sammenlignet med prøver analysert med ekstraksjon.
<b>Exploring associations between perinatal depression, anxiety, and urinary</b>	Kohortstudie	108 latin-amerikanske kvinner	- 24-timers urinprøver - EPDS  Alle målinger gjort	Finner en signifikant reduksjon i oksytocin-nivåer fra prenatalt til postnatalt i hele gruppen. Det var

<p><b>oxytocin levels in Latinas</b></p> <p><i>Lara-Cinisomo S. et al. (2019) (30)</i></p>			<p>prenatalt i svangerskapsuke 35-36, og seks uker postpartum.</p>	<p>ingen signifikant forskjell i oksytocin-nivåer hos den deprimerte gruppen prenatalt, sammenlignet med den ikke-deprimerte gruppen prenatalt. Likevel var det et gjennomsnittlig høyere oksytocin-nivå hos den deprimerte gruppen seks uker postpartum.</p>
<p><b>The Association between Late Third-Trimester Oxytocin Level and Early-Onset Postpartum Depression Symptoms among Jordanian Mothers: A Cross-</b></p>	<p>Tverrsnittstudie</p>	<p>172 kvinner i Jordan</p>	<p>- Venøse blodprøver - EPDS</p> <p>Målinger av oksytocin gjort en gang prenatalt i svangerskapsuke 34-37. EPDS gjennomført fire til seks uker postpartum.</p>	<p>Finner ingen sammenheng mellom EPDS-skår og oksytocin-nivåer. Finner at kvinner med spesifikke variabler gir signifikant høyere EPDS-skår, blant annet lavere utdanning, lav inntekt og tidligere depresjonshistorie.</p>

<b>sectional Study</b>  <i>Rawashdeh H. et al. (2022) (31)</i>				
<b>Oxytocin modulates sensitivity to acculturation and discrimination stress in pregnancy</b>  <i>Rodriguez A.C.I. et al. (2022) (32)</i>	Kohortstudie	150 latin-amerikanske kvinner	- Venøse blodprøver  - EPDS  Målinger gjort en gang prenatalt (svangerskapsuke 24-32) og en gang postnatalt (fire til seks uker postpartum).	Finner ingen signifikant sammenheng med plasmanivåer av oksytocin verken for pre- eller postnatale depressive symptomer. Imidlertid er økende nivå av akkulturasjon signifikant assosiert med postnatale depressive symptomer hos utelukkende mødre med lavere oksytocin-nivåer.
<b>Maternal perinatal depression, circulating oxytocin</b>	Kohortstudie	203 kvinner i Australia	- Venøse blodprøver  - SCID-IV  - CTQ	Finner at oksytocin-nivåer øker gjennom graviditet og postpartum både

<p><b>levels and childhood emotional disorders at 4 years of age: The importance of psychosocial context</b></p> <p><i>Galbally M. et al. (2020) (33)</i></p>			<p>Målinger av oksytocin gjort tre ganger; før svangerskapsuke 20, i tredje trimester og seks måneder postpartum. SCID-IV ble evaluert før svangerskapsuke 20 og seks måneder postpartum, og CTQ tolv måneder postpartum.</p>	<p>hos deprimerte og ikke-deprimerte kvinner. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Traumer i barndom og bruk av antidepressiva hadde heller ingen assosiasjon med oksytocin-nivåer.</p>
<p><b>Oxytocin and postpartum depression: A systematic review</b></p> <p><i>Thul T.A. et al. (2020) (34)</i></p>	<p>Systematisk oversikts-artikkel</p>	<p>12 inkluderte studier</p>	<p>- Venøse blodprøver - EPDS</p> <p>Fem av studiene gjorde målinger eksklusivt postpartum, og syv av studiene gjorde målinger både prenatalt og postpartum.</p>	<p>Finner at åtte av tolv studier mener det er en signifikant negativ korrelasjon mellom oksytocin-nivå i plasma og depressive symptomer. En studie mener det er en signifikant positiv korrelasjon, mens en annen mener det er en signifikant sammenheng mellom PPD og</p>

				<p>oksytocin-svingninger. To av studiene fant ingen signifikante relasjoner.</p> <p>Konkluderer med at man ikke kan si sikkert om det finnes en assosiasjon.</p>
<p><b>Intranasal oxytocin administration improves mood in new mothers with moderate low mood but not in mothers with elevated symptoms of postnatal depression: A randomised controlled trial</b></p> <p><i>Baron-Cohen L.K. (2022)</i> (13)</p>	<p>Dobbelt blindet randomisert kontrollert studie (RCT)</p>	<p>58 kvinner i Storbritannia</p>	<p>- EPDS - PANAS</p> <p>Målinger gjort tre til ni måneder postpartum. EPDS ved baseline, og PANAS før og etter administrering med oksytocin/placebo.</p>	<p>Finner at administrering av oksytocin ikke påvirket humør hos kvinner med EPDS-skår <math>\geq 9</math>, men signifikant reduserte dårlig humør hos kvinner med EPDS-skår <math>&lt; 9</math>. Ved sammenligning av subgrupper basert på EPDS-skår, viste det seg at det bare var gruppen med moderat forhøyet skår (6-10) som hadde en positiv effekt av syntetisk oksytocin</p>

				på negativt humør.
<p><b>Oxytocin effects on the cognition of women with postpartum depression: A randomized, placebo-controlled clinical trial</b></p> <p><i>Donadon M.F. et al. (2021) (2)</i></p>	Dobbel blindet RCT	55 kvinner i Brasil	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SCID-5-CV</li> <li>- EPDS</li> <li>- PNTQ</li> </ul> <p>Målinger gjort null til seks uker postpartum. SCID-5-CV og EPDS ved baseline, og PNTQ før og etter administrering med oksytocin/placebo.</p>	<p>Finner at mødre med PPD hadde mer negative tanker sammenlignet med mødre uten PPD. Syntetisk oksytocin var signifikant assosiert med reduksjon av negative tanker hos mødre med PPD, og sammenhengen ble ikke funnet hos de friske mødrene.</p>
<p><b>Oxytocin in postnatally depressed mothers: its influence on mood and expressed emotion</b></p> <p><i>Mah B.L. et al. (2013) (35)</i></p>	Dobbelt blindet RCT	25 kvinner i Australia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EPDS</li> <li>- Conflict Tactic Scales: Parent–Child Version</li> <li>- Self-Assessment Manikin</li> <li>- Five Minute Speech Sample</li> </ul> <p>Målinger gjort tre til tolv måneder postpartum. EPDS</p>	<p>Finner at mødre med PPD som fikk syntetisk oksytocin var signifikant tristere, sammenlignet med mødre med PPD som fikk placebo. Mødrene som fikk oksytocin beskrev også barnet sitt mer negativt, samtidig som de hadde en bedre selvopplevd relasjon til barnet.</p>



			ved baseline. Resterende målinger ble gjort før og etter administrering med oksytocin/placebo.	Forhistorie med utfordrende oppvekst viste ingen signifikante sammenhenger.
<b>The Effects of Intranasal Oxytocin Administration on Sensitive Caregiving in Mothers with Postnatal Depression</b>  <i>Mah B.L. et al. (2017) (36)</i>	Dobbelt blindet RCT	25 kvinner i Australia	- EPDS - Vurdering av samspill med barn vha. validerte skåringsskjemaer (gjort av trente observatører) - Selvrapportert vurdering av forhåndsinnspilte barnegråtlyder  Målinger gjort tre til tolv måneder postpartum. EPDS ved baseline. Vurdering av interaksjon med barn og barnegråtlyder før og etter administrering med	Finner ingen signifikant effekt av syntetisk oksytocin på mødrenes sensitive interaksjon med barnet under lek. Finner at mødre med PPD som fikk oksytocin, oftere vurderte et barneskrik som større hastverk. I gruppen som valgte en streng omsorgsstrategi ovenfor barnet, var det et flertall av kvinner som fikk oksytocin. Det foreslås at oksytocin kan forsterke deprimerte mødres allerede negative

			oksytocin/placebo.	kognitive prosess.
<b>Intranasal administration of oxytocin in postnatal depression: implications for psychodynamic psychotherapy from a randomized double-blind pilot study</b>  <i>Clarici A. et al. (2015) (19)</i>	Dobbelt blindet RCT	16 kvinner i Italia	- EPDS - HRSD - SWAP  Alle målinger gjort tre til tolv måneder postpartum, både før og etter en tolvukersperiode med daglig administrering med oksytocin/placebo.	Finner ingen signifikant effekt av intranasal oksytocin på depressive symptomer kombinert med psykoterapi. Derimot ble depressive symptomer signifikant redusert hos gruppen som mottok placebo og psykoterapi. Narsissistiske personlighetstrekk ble imidlertid kun signifikant redusert hos kvinnene som fikk intranasal oksytocin.
<b>Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical</b>	Meta-analyse	–	–	Oppsummerer forskning som tyder på at syntetisk oksytocin bedrer mors oppfatning av forholdet til babyen sin, men

<p><b>groups with implications for pharmacotherapy</b></p> <p><i>Bakermans-Kranenburg M.J og van IJzendoorn M.H (2013) (14)</i></p>				<p>gjør henne likevel ikke mindre deprimert. Det antas at etiologiske faktorer med røtter i negative barndomsopplevelser kan påvirke menneskers oksytocin-system på gennivå, og videre redusere effekten av syntetisk oksytocin.</p>
<p><b>Oxytocin system in neuropsychiatric disorders: Old concept, new insights</b></p> <p><i>Misrani A. et al. (2017) (37)</i></p>	<p>Oversiktsartikkel</p>	<p>–</p>	<p>–</p>	<p>Finner at oksytocin spiller en rolle for både læring og minne, sosial oppførsel, angst, stress og forskjellige nevropsykiatriske lidelser. Farmakodynamikken bak administrering av syntetisk oksytocin er likevel fortsatt usikker, spesielt når det gjelder mekanismer bak</p>

				penetrering til hjernen ved ulike administreringsmåter.
<p><b>Oxytocin and postpartum depression: delivering on what's known and what's not.</b></p> <p><i>Sohye K. et al. (2014) (3)</i></p>	Oversiktsartikkel	–	–	<p>Mener det kreves mer forskning før man forstår det terapeutiske potensiale til syntetisk oksytocin. Man må kartlegge individuelle forskjeller blant kvinner med PPD som påvirker hormonets effekt. Dose, timing, og sideeffekter assosiert med langtidsbruk av syntetisk oksytocin må også kartlegges, samt om preparatet bør brukes i kombinasjon med annen behandling.</p>

