

Aus dem
Institut für Medizinische Psychologie und
Verhaltensneurobiologie

**Die akute Wirkung von intranasalem Oxytocin
auf die Glucosehomöostase
bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Moszka, Nina Alexandra
aus Stuttgart**

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hallschmid

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Rosewich

3. Berichterstatter: Professorin Dr. U. Stockhorst

Tag der Disputation: 01.04.2026

*Meinen Eltern
in Liebe und tiefer Dankbarkeit
gewidmet.*

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 <i>Allgemeines zu Oxytocin</i>	1
1.1.1 Aufbau und Struktur	1
1.1.2 Bildung und Sekretion	2
1.1.3 Oxytocinrezeptor	4
1.2 <i>Klassische Wirkungen von Oxytocin</i>	4
1.2.1 Reproduktion und Laktation	5
1.2.2 Psychosoziale Funktionen	7
1.2.2.1 Einfluss auf Sozialverhalten, Stress und Angst	7
1.2.2.2 Einfluss auf soziale Kognition und sozioaffektive Wahrnehmung.....	8
1.3 <i>Metabolische Wirkungen</i>	8
1.3.1 Einfluss auf Essverhalten und Nahrungsaufnahme	8
1.3.2 Einfluss auf Körpergewicht, Energie- und Fettstoffwechsel	9
1.3.3 Die Rolle von Oxytocin in der Glucosehomöostase	10
1.4 <i>Diabetes mellitus Typ 2</i>	12
1.4.1 Hintergründe und Epidemiologie.....	13
1.4.2 Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2.....	13
1.4.3 Diagnostik und Therapie	14
1.5 <i>Intranasale Applikation von Oxytocin</i>	15
1.6 <i>Fragestellung</i>	17
2 Material und Methoden	19
2.1 <i>Versuchsteilnehmer</i>	19
2.1.1 Beschreibung der Studienpopulation	19
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.1.3 Rekrutierung der Probanden	21
2.2 <i>Versuchsablauf</i>	21
2.2.1 Versuchsort und -zeitraum	21
2.2.2 Voruntersuchung	21
2.2.3 Experiment	22

2.3	<i>Anthropometrische Messungen</i>	24
2.3.1	Körpergröße und -gewicht	24
2.3.2	Body Mass Index	24
2.3.3	Bioelektrische Impedanzanalyse	25
2.4	<i>Intranasale Oxytocin-Applikation</i>	26
2.5	<i>Oraler Glucosetoleranztest</i>	26
2.6	<i>Indirekte Kalorimetrie</i>	27
2.7	<i>Fragebögen</i>	28
2.7.1	Power of Food Skala	28
2.7.2	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen	29
2.7.3	Visuelle Analogskalen	29
2.7.4	Symptom-Rating-Skala	30
2.8	<i>Blutentnahme und Hormonbestimmung</i>	30
2.9	<i>Statistische Methoden</i>	33
3	Ergebnisse	33
3.1	<i>Deskriptive Statistik der Studienpopulation</i>	33
3.2	<i>Blutparameter</i>	34
3.2.1	Oxytocin	34
3.2.2	Glucose	35
3.2.3	Insulin	36
3.2.4	C-Peptid	37
3.2.5	Cortisol	38
3.2.6	ACTH	39
3.2.7	Laktat	40
3.2.8	NEFA	41
3.3	<i>Blutdruck und Herzfrequenz</i>	42
3.3.1	Puls	42
3.3.2	Systole	43
3.3.3	Diastole	44
3.4	<i>Bioelektrische Impedanzanalyse</i>	45
3.5	<i>Indirekte Kalorimetrie</i>	46
3.6	<i>Fragebögen</i>	48
3.6.1	PFS	48
3.6.2	MDBF	49

3.6.3 VAS	51
3.6.4 SRS	53
4 Diskussion	55
<i>4.1 Akute Effekte von exogenem OT bei Menschen mit DMT2, adipösen und gesunden Menschen</i>	<i>56</i>
4.1.1 Einfluss von OT auf die Glucosetoleranz und Insulinsensitivität.....	57
4.1.1.1 Metabolische Erkrankungen und endogene OT-Konzentrationen	58
4.1.1.2 Bedeutung der Körperzusammensetzung für glucoregulatorische OT-Effekte..	59
4.1.2 Einfluss von OT auf Blutdruck und Puls	61
4.1.3 Einfluss von OT auf die HPA-Achse und Verhalten	63
4.1.4 Einfluss von OT auf den Energiehaushalt und Fettstoffwechsel.....	64
<i>4.2 Vermittlung von OT-Effekten auf den Glucosestoffwechsel</i>	<i>66</i>
4.2.1 Zentrale Mechanismen.....	66
4.2.2 Periphere Mechanismen	69
4.2.2.1 Stimulation des Pankreas	70
4.2.2.2 Hormonelle Mediatoren.....	71
4.2.2.3 Stimulation des Fettsäurestoffwechsels.....	71
4.2.2.4 Antiinflammatorische und antioxidative Effekte	72
<i>4.3 Limitationen</i>	<i>74</i>
<i>4.4 Ausblick</i>	<i>76</i>
5 Zusammenfassung	77
6 Literaturverzeichnis	78
7 Erklärung zum Eigenanteil	88
8 Veröffentlichungen	89
9 Danksagung.....	90
10 Lebenslauf	91
11 Anhang.....	93

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1 Strukturformel von Oxytocin ohne Stereochemie.	1
Abb. 2 Bildung und Sekretion von Oxytocin.	3
Abb. 3 Zentrale und periphere Wirkungen von Oxytocin im menschlichen Organismus	5
Abb. 4 Verteilung von exogenem (intranasalem) und endogenem Oxytocin.	16
Abb. 5 Überblick über den Versuchsablauf.	24
Abb. 6 Darstellung der Oxytocin-Konzentrationen im Blutplasma (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.	35
Abb. 7 Darstellung der Glucose-Konzentrationen im Blutplasma (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.	36
Abb. 8 Darstellung der Insulin-Konzentrationen im Blutserum (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.	37
Abb. 9 Darstellung der C-Peptid-Konzentrationen im Blutserum (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.	38
Abb. 10 Darstellung der Cortisol-Konzentrationen im Blutserum (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.	39
Abb. 11 Darstellung der ACTH-Konzentrationen im Blutplasma (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.	40
Abb. 12 Darstellung der Laktat-Konzentrationen im Blutplasma (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.	41
Abb. 13 Darstellung der NEFA-Konzentrationen im Blutplasma (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.	42
Abb. 14 Darstellung der Pulswerte (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.	43
Abb. 15 Darstellung der systolischen Blutdruckwerte (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.	44
Abb. 16 Darstellung der diastolischen Blutdruckwerte (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.	45
Abb. 17 Darstellung des Ruheenergieumsatzes (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung in der Basalphase (Messung 1) und postprandial (Messung 2).	46
Abb. 18 Darstellung des Ruheenergieumsatzes nach ICcE (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung in der Basalphase (Messung 1) und postprandial (Messung 2).	47
Abb. 19 Darstellung des Respiratorischen Quotienten (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung in der Basalphase (Messung 1) und postprandial (Messung 2).	47
Abb. 20 Darstellung des Respiratorischen Quotienten nach ICcE (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung in der Basalphase (Messung 1) und postprandial (Messung 2).	48

Abb. 21 Ergebnisse der MDBF, Kategorie „Gute-Schlechte-Stimmung“ (GS) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.....	50
Abb. 22 Ergebnisse der MDBF, Kategorie „Wachheit-Müdigkeit“ (WM) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.....	50
Abb. 23 Ergebnisse der MDBF, Kategorie „Ruhe-Unruhe“ (RU) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.....	51
Abb. 24 Ergebnisse der SRS, Kategorie „Neuroglycopenie Symptome nach Mitrakou“ (1) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.....	53
Abb. 25 Ergebnisse der SRS, Kategorie „Neuroglycopenie Symptome nach Pohl und Fehm“ (2) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.....	54
Abb. 26 Ergebnisse der SRS, Kategorie „Autonome Symptome nach Mitrakou“ (3) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.....	54
Abb. 27 Ergebnisse der SRS, Kategorie „Autonome Symptome nach Pohl und Fehm“ (4) (MW +/-SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs.....	55
Tab. 1 Labordiagnostik des Diabetes mellitus.....	15
Tab. 2 Einschlusskriterien.....	19
Tab. 3 Durchführung eines oGTT nach WHO-Richtlinie.....	27
Tab. 4 Verarbeitung der Blutproben	32
Tab. 5 Deskriptive Statistik der Studienpopulation (N = 25).....	34
Tab. 6 Ergebnisse der Bioelektrischen Impedanzanalyse (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung.....	45
Tab. 7 Auswertung der Power of Food Skala nach Kategorie und Zeitpunkt der Datenerhebung (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung.....	49
Tab. 8 Auswertung der Visuellen Analogskalen nach Kategorie "Ängstlich" (MW +/- SEM) für die Bedingungen Oxytocin und Placebo im Verlauf des Versuchs.....	52
Tab. 9 Auswertung der Visuellen Analogskalen nach Kategorie "Müde" (MW +/- SEM) für die Bedingungen Oxytocin und Placebo im Verlauf des Versuchs.....	52
Tab. 10 Auswertung der Visuellen Analogskalen nach Kategorie "Gestresst" (MW +/- SEM) für die Bedingungen Oxytocin und Placebo im Verlauf des Versuchs.....	52
Formel 1 Berechnung des Body Mass Index	25

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon, auch Vasopressin
ANCOVA	Analysis of Covariance, Kovarianzanalyse
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index, Körpermasseindex
bpm	beats per minute, (Herz-)Schläge pro Minute
Ca ²⁺	Calcium-Ion(en)
CCK	Cholezystokinin
CRF	Case Report File, Versuchsprotokoll
CV	Coefficient of Variability, Variabilitätskoeffizient
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay
FM	Fat Mass, Fettmasse
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GS	Kategorie „Gute-Schlechte Stimmung“ (MDBF)
HbA _{1c}	glykosyliertes Hämoglobin, „Langzeitblutzuckerwert“
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICcE	Individual Calibration control Evaluation
IE	Internationale Einheiten
LBM	Lean Body Mass, Magermasse
mA	Milliampere
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, (Blut-)Druckeinheit
MW	Mittelwert
NBZ	Nüchternblutzucker
NEFA	non-esterified fatty acids, nicht-veresterte freie Fettsäuren
oGTT	Oraler Glucosetoleranztest
OT	Oxytocin

OXTR	Oxytocinrezeptor(en)
PBS	phosphate buffered saline, phosphatgepufferte Salzlösung
SEM	Standard Error of the Mean, Standardfehler des MW
SON	Nucleus supraopticus
SRS	Symptom-Rating-Skala
RU	Kategorie „Ruhe-Unruhe“ (MDBF)
PFS	Power of Food Skala, Skala zur Macht des Essens
pVK	Peripherer Venenverweilkatheter
PVN	Nucleus paraventricularis
REE	resting energy expenditure, Ruheenergieverbrauch
RQ	Respiratorischer Quotient
VAS	Visuelle Analogskalen
WM	Kategorie „Wachheit-Müdigkeit“ (MDBF)

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zu Oxytocin

1.1.1 Aufbau und Struktur

Oxytocin (OT) ist ein aus neun Aminosäuren bestehendes Neuropeptid (Nonapeptid) hypothalamischen Ursprungs, das im menschlichen und tierischen Organismus natürlich vorkommt. Es verfügt u. a. über zwei Cystein-Moleküle, die durch Ausbildung einer Disulfidbrücke dem Neuropeptid eine zyklische Struktur verleihen (siehe Abbildung, Abb. 1). Der Name „Oxytocin“ (*griechisch* oxys (ὄξύς) „schnell“ und tokos (τόκος) „gebären“, „schnelle Geburt“) leitet sich aus den uteruskontrahierenden Eigenschaften des Peptidhormons ab, die erstmals 1906 von Sir Henry H. Dale beschrieben wurden (Dale, 1906). Im Jahre 1953 wurde die Aminosäuresequenz von OT entschlüsselt (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH₂) (Du Vigneaud et al., 1953; Tuppy, 1953). Kurz darauf gelang es Vincent du Vigneaud OT erstmalig zu synthetisieren (Du Vigneaud et al., 1954).

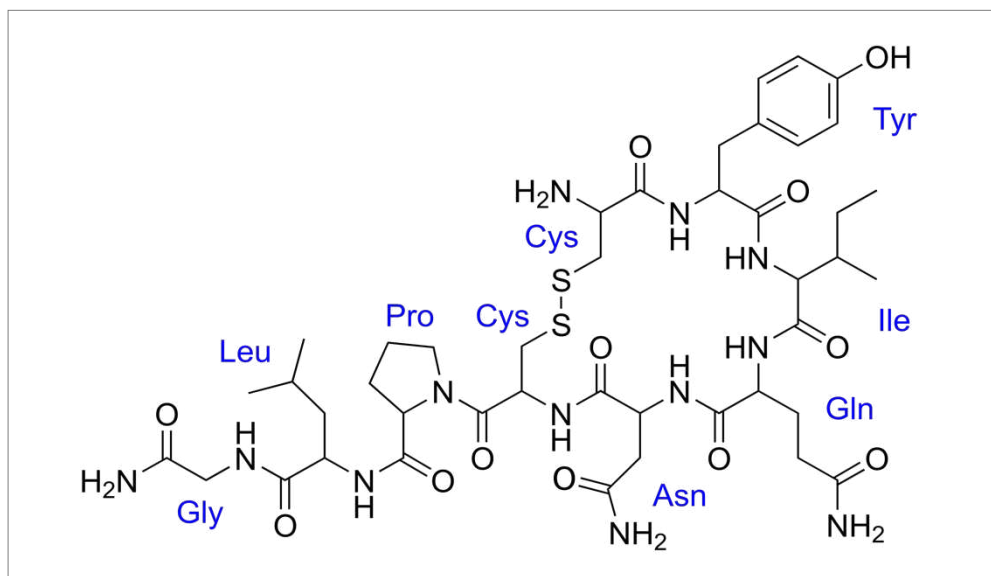


Abb. 1 Strukturformel von Oxytocin ohne Stereochemie. Aminosäuren im Dreibuchstabencode (blau markiert). Gly = Glycin, Leu = Leucin, Pro = Prolin, Cys = Cystein, Asn = Asparagin, Gln = Glutamin, Tyr = Tyrosin, Ile = Isoleucin. Grafik: (Calvero, 2006)

OT ist strukturell eng verwandt mit dem hypothalamischen Nonapeptid Vasopressin (auch Antidiuretisches Hormon, ADH), das sich lediglich in zwei Aminosäuren von OT unterscheidet. Beide Hormone zusammen gelten als einzige Vertreter der Neuro-Nonapeptide in Säugetieren.

1.1.2 Bildung und Sekretion

OT wird in magnozellulären Neuronen der hypothalamischen Nuclei supraopticus (SON) und paraventricularis (PVN) gebildet. Über axonalen Transport gelangt es in die Neurohypophyse (auch Hypophysenhinterlappen), wo es vesikulär gespeichert und bei Bedarf in den systemischen Kreislauf sezerniert wird (neuroendokrine Hormonwirkung). Ergänzend zur Sekretion aus Axonenden erreicht OT über dendritische Freisetzung den Extrazellularraum des zentralen Nervensystems (ZNS) (Ludwig & Leng, 2006) sowie den in enger Nachbarschaft zu den Kerngebieten befindlichen Liquorraum (Veening et al., 2010) (zentrale Neurotransmitterwirkung). Über Diffusionsprozesse (Ludwig & Leng, 2006) und Liquorzirkulation (Veening et al., 2010) erreicht OT so in kurzer Zeit große Teile des Gehirns und kann je nach OT-Rezeptorbesatz des jeweiligen Hirnareals seine Wirkung entfalten. Zudem gelangt OT über kleinere, parvozelluläre Neurone des PVN in unterschiedliche Regionen des Gehirns, z. B. die Amygdala und den Hippocampus (Teile des limbischen Systems) sowie den Hirnstamm. 10 % der PVN-Neurone projizieren in drei Kerngebiete des Hirnstamms (Nucleus tractus solitarius, Nucleus dorsalis nervi vagi, Area postrema), die u. a. in der zentral-nervösen Regulation metabolischer Funktionen wie der Nahrungsaufnahme eine wichtige Rolle spielen (Olszewski et al., 2010). Abbildung 3 fasst die unterschiedlichen Sekretionswege von OT zusammen. Zu geringen Anteilen wird OT auch in peripheren Geweben exprimiert u. a. Uterus, Plazenta, Hoden und Herz (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

Die Freisetzung von OT erfolgt pulsatil und beruht auf einer hohen morphologischen und funktionellen Plastizität der OT-produzierenden Zellen im Hypothalamus (Theodosius, 2002). Freisetzungssreize können hormoneller, sozialer und mechanischer Art sein, z. B. mechanische Stimuli der Vagina und der Brustwarze, Orgasmen oder das Schreien des Säuglings postpartum.

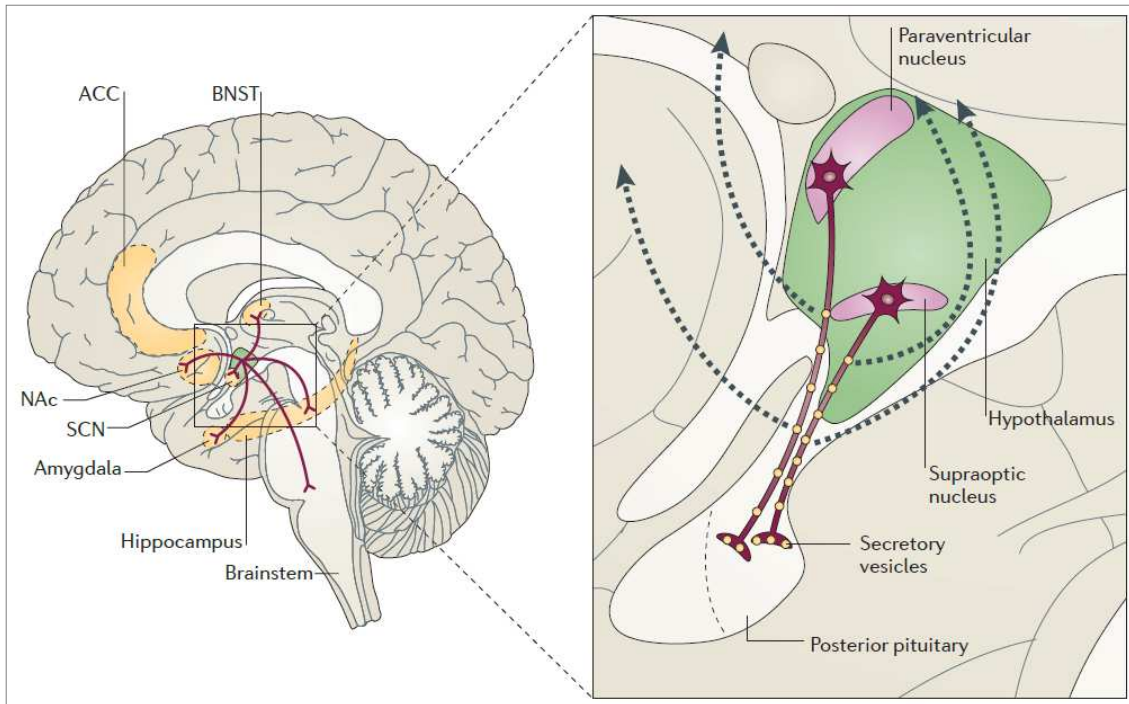


Abb. 2 Bildung und Sekretion von Oxytocin. Oxytocin (OT) wird in den hypothalamischen Nuclei supraopticus und paraventricularis exprimiert. Magnozelluläre Neurone beider Kerngebiete projizieren in die Neurohypophyse. Von dort wird OT aus den Axonenden in die Peripherie sezerniert (Bild rechts). Über dendritische Freisetzung erreicht OT den Extrazellulärraum (gestrichelte Pfeile). Über parvozelluläre PVN-Neurone erreicht OT verschiedenste Hirnregionen u. a. den Hirnstamm, die Amygdala und den Hippocampus (Bild links). ACC = Anteriorer cingulärer Cortex, BNST = Bed Nucleus of the Stria Terminalis (Nucleus striae terminalis), NAc = Nucleus accumbens, SCN = Nucleus supraquiasmaticus. Grafik und Text (modifiziert): (Meyer-Lindenberg et al., 2011).

Im Sinne einer Autoregulation scheinen OT-produzierende Zellen und Oxytocinrezeptoren (OXTR) auch sensitiv auf OT selbst zu reagieren (Carter et al., 2020). So führte in einigen Fällen die periphere Gabe von OT zu einer gesteigerten endogenen zentralen OT-Synthese (Grippo et al., 2012). Unter gewissen Umständen führte eine Stimulation des OT-Systems auch zu einer vermehrten Freisetzung des Neuropeptids (Bowen et al., 2011; Suraev et al., 2014; Zhang & Cai, 2011). Die Annahme eines autokrinen Feed-Forward-Mechanismus ist jedoch umstritten, weil systematische Untersuchungen an Rhesusäffchen, die zwischen endogenem und verabreichtem (markiertem) Oxytocin unterschieden, keinen Hinweis auf eine solche positive Rückkopplung erbrachten (Lee et al., 2018). Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine OT-Exposition in frühen Jahren die OXTR-Dichte und -Expression im erwachsenen Gehirn positiv beeinflusst (Kenkel et al., 2019). Darüber hinaus ließ sich die Verfügbarkeit von OXTR durch

zunehmende exogene OT-Verabreichung dynamisch modulieren (Plested & Bernal, 2001; Robinson et al., 2003).

1.1.3 Oxytocinrezeptor

Der OXTR gehört zur Klasse der Gq-Protein-gekoppelten Rezeptoren vom Rhodopsin-Typ (Klasse I). Er ist in erster Linie über Gq-Proteine an Phospholipase C-beta gekoppelt (Gimpl & Fahrenholz, 2001). Phospholipase C-beta ist für die Signaltransduktion verantwortlich. Es steuert die Bildung von Inositoltriphosphat und Diacylglycerin und kann auf diesem Weg intrazellulär gespeichertes Calcium Ca^{2+} freisetzen sowie Proteinkinase C aktivieren (Ebstein et al., 2012). Die Freisetzung von Ca^{2+} in den Zellen führt u. a. zu Kontraktionen glatter Muskelzellen (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Sanborn et al., 1998) und Myoepithelzellen (Gárriz et al., 2021) sowie zu einer Modulation des Sekretionsverhaltens neuroendokriner Zellen (Sanborn et al., 1998). Bislang ist nur ein einziger OXTR beschrieben worden. Dieser wird an unterschiedlichen Stellen des Körpers exprimiert, z. B. Uterus, Mammae, Testes, Herz, Nieren, Nebennieren, Fettzellen, Pankreas sowie im neuronalen Gewebe (Gimpl & Fahrenholz, 2001). Zu letzterem zählen Regionen wie die Amygdala und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse), die Emotionen und das Sozialverhalten steuern (Carter, 2014; Gimpl & Fahrenholz, 2001). Je nach Lokalisation und Dichte des Rezeptorbesatzes kann OT variable Funktionen entfalten (siehe Kapitel 1.2, 1.3).

1.2 Klassische Wirkungen von Oxytocin

Das OT-System ist an einer Vielzahl physiologischer Prozesse im Körper beteiligt. Es wirkt sowohl peripher als Hormon (z. B. bei der Weheninduktion und Laktation, siehe Kapitel 1.2.1) als auch zentral als Neurotransmitter. Dabei reicht das Wirkspektrum von einer Modulation neuroendokriner Reflexe bis hin zur Ausbildung komplexer sozialer Verhaltensweisen (siehe Kapitel 1.2.2). Darüber hinaus ist OT an der Regulation metabolischer Funktionen wie dem Energieumsatz, dem Fettstoffwechsel und der Glucosehomöostase beteiligt (siehe Kapitel 1.3). Abbildung 4 fasst die zahlreichen Wirkungen von OT schematisch zusammen.

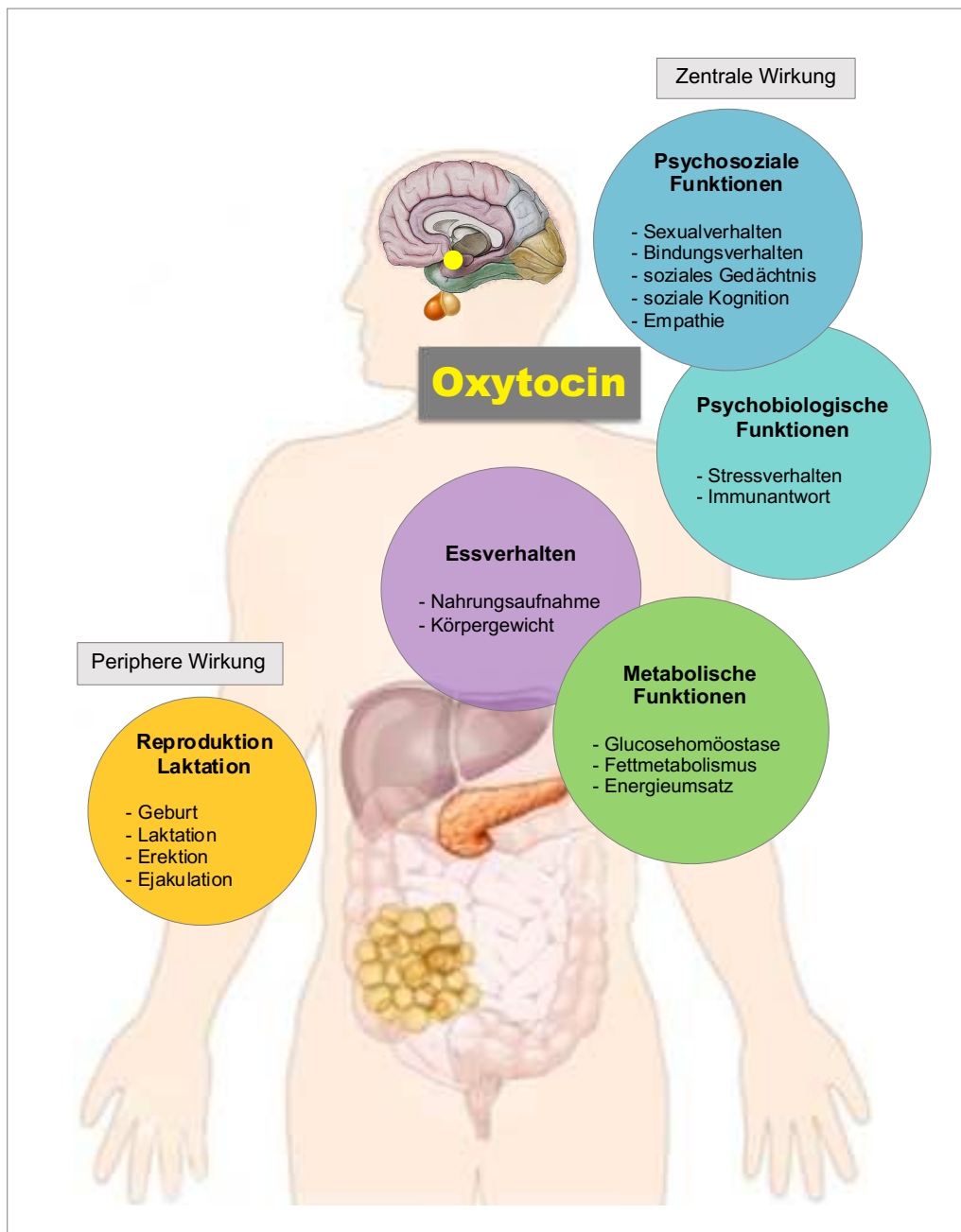


Abb. 3 Zentrale und periphere Wirkungen von Oxytocin im menschlichen Organismus
Grafik (modifiziert): (Yeo & Heisler, 2012).

1.2.1 Reproduktion und Laktation

Die am häufigsten beschriebene und am längsten bekannte Wirkung von OT ist die Stimulation der glatten Uterusmuskulatur während der Geburt sowie der myoepithelialen Zellen der Milchdrüse während der Laktation, also die Rolle, die dem Neuropeptid im weiblichen Reproduktionstrakt zukommt. Bereits vor der Geburt lässt sich eine Zunahme der uterinen OT-Sensibilität verzeichnen, die auf Hochregulation des OXTR-Besatzes im Myometrium basiert (Fuchs et al., 1995; Gimpl

& Fahrenholz, 2001). So können bereits geringe OT-Konzentrationen bei Schwangeren zu verstärkten Uteruskontraktionen führen. Postpartum nimmt die Rezeptorendichte wieder rasch ab, vermutlich, um unerwünschte Uteruskontraktionen zu vermeiden, wenn im Rahmen der Laktation die OT-Konzentrationen wieder steigen (Gimpl & Fahrenholz, 2001). Die uteruskontrahierenden Eigenschaften von OT werden sich in der Geburtshilfe zu Nutze gemacht. So wird bei weit überschrittenem Geburtstermin OT (Handelsname Syntocinon®) intravenös (i. v.) verabreicht, um die Wehen zu induzieren und die Geburt einzuleiten. Postpartum kann OT als Therapeutikum bei atonischen Nachblutungen eingesetzt werden.

Die Ejektion der Milchdrüse wird in erster Linie mechanisch durch das kindliche Saugen an der mütterlichen Brust ausgelöst. OT-produzierende Zellen im Hypothalamus reagieren auf die Reizung mit der Produktion und massiven Ausschüttung von OT in den systemischen Kreislauf. An der laktierenden Brust bewirkt das Neuropeptid Kontraktionen der Myoepithelzellen der Ducti, Sinus und Alveolen der Milchdrüse (Milchejektionsreflex, auch Laktationsreflex). Unabhängig des mechanischen Stimulus soll bereits eine Aktivierung des limbischen Systems, z. B. durch Schreien des Säuglings, den Laktationsreflex auslösen können (McNeilly et al., 1983). Neben den genannten „klassischen“ OT-Wirkungen werden weitere fortpflanzungsrelevante Funktionen beschrieben, z. B. die Kontrolle des Östruszyklus oder der Steroidogenese in den Eierstöcken (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

Entgegen der lange vorherrschenden Annahme, OT spiele nur im weiblichen Organismus eine Rolle, wird nach heutigem Stand auch bei Männern ein Effekt auf den Reproduktionstrakt vermutet. Nachgewiesen ist, dass OT und OXTR in den Hoden (Gimpl & Fahrenholz, 2001) und Nebenhoden exprimiert werden. Zusätzlich finden sich OXTR in der Prostata (Ivell et al., 1997). So wird angenommen, dass OT die Kontraktilität der Hodenkanälchen, Nebenhoden und Prostatadrüse stimuliert und das Austreiben des Prostatasekrets und des Ejakulats im Rahmen der Ejakulation fördert (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Ivell et al., 1997; Thackare et al., 2006).

1.2.2 Psychosoziale Funktionen

Die ersten Experimente zu zentralnervös vermittelten OT-Effekten auf das Verhalten erfolgten entsprechend der Forschung zur OT-Morphologie und der Rolle von OT im Reproduktionsverhalten an Nagetieren. Bald darauf folgten Untersuchungen am Menschen, die den komplexen Einfluss von OT auf sozio-emotionale und adaptive Verhaltensweisen belegen konnten.

1.2.2.1 Einfluss auf Sozialverhalten, Stress und Angst

OT spielt eine zentrale Rolle in der Ausbildung zwischenmenschlicher Beziehungen. Es fördert elterlich-fürsorgliches Verhalten (Pedersen & Prange, 1979; Scatliffe et al., 2019) und stärkt die Bindung zwischen Mutter und Kind. Auch bei Männern, die viel Zeit mit ihrem Säugling verbringen, ließen sich ähnlich der Ergebnisse bei Frauen erhöhte OT-Konzentrationen feststellen (Feldman, 2012). In romantischen Beziehungen ist OT für die Annäherung, die selektive soziale Bindung, Partnerpräferenz (Insel et al., 1991; Neumann, 2008; Ross & Young, 2009; Williams et al., 1994) und das Sexualverhalten (Argiolas & Gessa, 1991; Behnia et al., 2014; Lee et al., 2009) relevant. Darüber hinaus fördert OT prosoziales Verhalten, menschliches Vertrauen (Kosfeld et al., 2005) und Empathie (Hurlemann et al., 2010), also Eigenschaften, die allgemein relevant für den Aufbau sozialer Beziehungen sind.

OT wirkt nicht ausschließlich prosozial (Klackl et al., 2013). Unter gewissen Umständen kann OT auch antisoziales Verhalten wie Neid, Schadenfreude (Shamay-Tsoory et al., 2009) und Aggression (Ne'eman et al., 2016) fördern, was die komplexe Rolle von OT in der Modulation des Sozialverhaltens widerspiegelt.

Zentralnervöses OT ist auch in die neuroendokrine Stressantwort involviert. Es reduziert die verhaltensbezogene und endokrine Antwort auf Stress, indem es die Aktivität der HPA-Achse dämpft, was in Studien an Ratten (Neumann et al., 2000) und am Menschen gezeigt werden konnte (Chiodera et al., 1991; Ditzen et al., 2009; Heinrichs et al., 2003; Heinrichs et al., 2001; Ott et al., 2013). Zudem lassen sich anxiolytische und antidepressive Effekte von OT nachweisen (Donaldson & Young, 2008; Neumann & Landgraf, 2012). So führt die intranasale

Gabe von 24 Internationalen Einheiten (IE) OT zu einer Abnahme sozialer Ängste (gemessen anhand einer Selbstbeurteilungsskala) und einer Zunahme stressprotektiver Effekte (Heinrichs et al., 2003).

1.2.2.2 Einfluss auf soziale Kognition und sozioaffektive Wahrnehmung

OT ist an sozialen Lern- und Erinnerungsprozessen wie dem Erkennen und Einprägen von Gesichtern beteiligt. Auf diese Weise trägt OT zur Ausbildung des sozialen Gedächtnisses bei, das für das Zusammenleben in sozialen Gemeinschaften von essenzieller Bedeutung ist (u. a. Unterscheidung von Freund und Feind, Ausbildung selektiver, kontinuierlicher sozialer Bindungen) (Macdonald & Macdonald, 2010). Intranasal appliziertes OT verbessert die Fähigkeit, bekannte Gesichter zu erkennen (Ross & Young, 2009; Savaskan et al., 2008). Zudem verbessert exogenes OT die Analyse mimischer Ausdrücke und das Erkennen von Emotionen im „Reading the Mind in the Eyes“-Test, der die Fähigkeit misst, den affektiven Zustand eines Menschen anhand seiner Augenpartie zu erkennen (Domes et al., 2007).

1.3 Metabolische Wirkungen

OT beeinflusst auf vielfältige Weise metabolische Prozesse im Körper. Dazu zählen das Essverhalten (siehe Kapitel 1.3.1), das Körpergewicht, der Energie- und Fettmetabolismus (siehe Kapitel 1.3.2) sowie der Glucosestoffwechsel (siehe Kapitel 1.3.3).

1.3.1 Einfluss auf Essverhalten und Nahrungsaufnahme

Zentral wirksames OT reguliert das Essverhalten, indem es den Appetit und die Nahrungsaufnahme verringert, wie sich im Tier (Arletti et al., 1989; Blevins et al., 2003; Blevins et al., 2004) und im Menschen (Lawson et al., 2015; Ott et al., 2013; Thienel et al., 2016) zeigen ließ. Intranasal verabreichtes OT reduziert die Kalorienzufuhr, im Speziellen die Aufnahme von Fetten, und erhöht die Konzentration des anorexigenen Hormons Cholezystokinin (CCK), wobei der Appetit gemessen anhand Visueller Analogskalen (VAS) davon unbeeinflusst bleibt (Lawson et al., 2015). Bei gesunden Männern hemmt OT offenbar primär die

belohnungsgesteuerte (hedonische) Nahrungsaufnahme (Ott et al., 2013). Die hypophagische Wirkung war bei adipösen Probanden noch stärker ausgeprägt. So verringerte intranasales OT bei adipösen Männern nicht nur die belohnungsgesteuerte Nahrungsaufnahme postprandial, sondern auch die hungerbedingte (homöostatische) Nahrungsaufnahme im nüchternen Zustand. Bei normalgewichtigen Männern blieb die hungerbedingte Nahrungsaufnahme hingegen unbeeinflusst (Thienel et al., 2016).

Die Mechanismen hinter der hypophagischen Wirkung von OT sind vielfältig. So können eine erhöhte OT-Sekretion und/oder Verstärkung der OT-Signalwege über homöostatische oder neurobehaviorale Mechanismen zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme führen. Wichtige Regulatoren in diesem Zusammenhang sind der Hypothalamus und der Hirnstamm (homöostatische Nahrungsaufnahme), das neuronale Belohnungsnetzwerk mit ventralem tegmentalem Areal und Nucleus accumbens (hedonische Nahrungsaufnahme) sowie hormonelle Signalwege (Liu et al., 2021; McCormack et al., 2020). Letzteres umfasst u. a. die Verstärkung des durch CCK- (Blevins et al., 2003) und/oder Leptin- (Blevins et al., 2004) vermittelten Sättigungsgefühls durch OT. Bildgebungsuntersuchungen legen zudem nahe, dass OT die kognitive Kontrolle der Nahrungsaufnahme verbessert (Spetter et al., 2018).

1.3.2 Einfluss auf Körpergewicht, Energie- und Fettstoffwechsel

Verschiedene Studien (in erster Linie an Nagetieren) konnten als positiv zu bewertende Effekte von OT auf den Energiehaushalt nachweisen. So entwickelten OT- und OXTR-defiziente Mäuse eine spät einsetzende Fettleibigkeit, ohne dass sich Veränderungen in der Nahrungsaufnahme oder dem spontanen motorischen Aktivitätsverhalten zeigten (Camerino, 2009; Takayanagi et al., 2008). Eine OT-Gabe hatte hingegen gewichtsreduzierende Effekte zur Folge, was sowohl nach zentraler Applikation im Mausmodell (Zhang et al., 2011) als auch nach intranasaler Darreichung am Menschen (Zhang et al., 2013) gezeigt werden konnte. In einem Versuch an Diät-induziert adipösen Ratten führte eine chronische zentrale oder systemische OT-Gabe dosisabhängig zu einer Reduktion der Gewichtszunahme bei zugleich unverändertem Essverhalten, sodass mit Blick

auf die Gewichtsreduktion auf eine Abnahme der Nahrungseffizienz geschlossen werden kann (Deblon et al., 2011). Ergänzend dazu scheint OT die mit einer Gewichtsreduktion üblicherweise einhergehende Abnahme des Energieverbrauchs zu blockieren (Morton et al., 2012). Eine Steigerung des Energieumsatzes ließ sich sowohl infolge einer chronischen als auch einer einmaligen OT-Applikation an Nagetieren (Noble et al., 2014) und Rhesusaffen (Blevins et al., 2015) nachweisen. In Humanstudien ließen sich stimulierende Effekte auf die Energieabgabe zumindest im akuten Setting bislang nicht replizieren (Brede et al., 2019; Klement et al., 2017; Ott et al., 2013; Thienel et al., 2016).

Weiter ist bekannt, dass OT in der Regulation des Fettmetabolismus involviert ist. Eine OXTR-Defizienz ist mit einer Zunahme des abdominellen Fettgewebes und der Nüchtern-Plasma-Triglycerid-Werte assoziiert (Takayanagi et al., 2008). Eine chronische OT-Gabe führt zu einer Abnahme der Fettmasse durch Steigerung der Lipolyse und β -Oxidation (Deblon et al., 2011). Bei adipösen nicht-menschlichen Primaten war eine chronische OT-Gabe mit erhöhten Fettsäure- und Glycerol-Konzentrationen sowie niedrigeren Triglycerid-Werten assoziiert, was auf eine Steigerung der Lipolyse hinweist (Blevins et al., 2015). Auch am Menschen ließ sich nach einmaliger intranasaler OT-Gabe (24 IE) ein Hinweis auf eine gesteigerte Fettverwertung erkennen, angezeigt durch einen reduzierten Respiratorischen Quotienten (RQ). Der Ruheenergieverbrauch (resting energy expenditure, REE) blieb in diesem Versuch hingegen unverändert (Lawson et al., 2015).

1.3.3 Die Rolle von Oxytocin in der Glucosehomöostase

OT ist an der Regulation des Glucosestoffwechsels beteiligt, wie eine Reihe von Tier- und Humanstudien belegen. Es konnte nachgewiesen werden, dass OT-defiziente Mäuse diabetische Symptome wie eine reduzierte Insulinsensitivität und Glucoseintoleranz zeigen (Camerino, 2009). Hingegen brachte eine exogene OT-Applikation antidiabetische Effekte mit sich. So verbesserte eine chronische OT-Gabe unabhängig von der Applikationsform (zentral oder systemisch) die Insulinsensitivität und Glucosetoleranz in Diät-induziert adipösen Ratten (Deblon et al., 2011). Bei Mäusen mit gestörter Glucosehomöostase (Diät-

induziertem Prädiabetes) verbesserte zentral appliziertes OT die Glucoseintoleranz und die Insulinwerte im Nüchternblut. Gleiches zeigte sich in einem Streptozotocin-induzierten diabetischen Mausmodell, das durch eine eingeschränkte Betazell-Aktivität und Insulinsekretion gekennzeichnet ist (Zhang et al., 2013).

Insulinsensibilisierende Eigenschaften von OT lassen sich auch in Humanstudien finden. Bereits in frühen Untersuchungen am Menschen konnte eine Veränderung des Insulinsekretionsmusters nach OT-Verabreichung nachgewiesen werden. So erhöhte i. v. appliziertes OT in Antwort auf eine i. v. Glucosegabe bei jungen, gesunden Männern die Insulinsekretion signifikant (Chiodera et al., 1984). Intranasal verabreichtes OT verbessert die Insulinsensitivität im nüchternen Zustand (Lawson et al., 2015) und dämpft den Anstieg der Blutglucose-Konzentration nach Nahrungsaufnahme (Ott et al., 2013; Thienel et al., 2016). Bei normalgewichtigen, gesunden Probanden führte eine intranasale OT-Applikation (24 IE) im Rahmen eines oralen Glucosetoleranztests (oGTT) zu einem deutlichen Anstieg der β -Zell-Ansprechbarkeit und einer akuten Verbesserung der Glucosetoleranz, die sich in einem mehr als doppelt so hohen Dispositions-Index widerspiegelte. Dabei verstärkte OT im Vergleich zu Placebo die frühen Anstiege der Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen nach Glucosegabe bei gleichzeitig niedrigeren Maximalwerten und senkte die maximale Glucose-Konzentration im Plasma (Klement et al., 2017).

Eine systematische Untersuchung der glucoregulatorischen Wirkung von OT bei Menschen mit einer gestörten Insulinsensitivität lässt sich in der Literatur bislang nicht finden. In einer klinischen Pilotstudie an 24 übergewichtigen bzw. adipösen Probanden (Body-Mass-Index, BMI ≥ 28 kg/m²) konnte gezeigt werden, dass eine achtwöchige intranasale OT-Anwendung (24 IE viermal pro Tag) eine effektive Gewichtsreduktion und eine Verbesserung prädiabetischer Veränderungen (Adipositas-bedingte Hyperlipidämie) zur Folge hat. Die Nüchtern-Glucose- und Nüchtern-Insulin-Konzentrationen blieben von der OT-Anwendung hingegen unberührt (Zhang et al., 2013). Während intranasales OT postprandial bei Probanden mit einem durchschnittlichen BMI von 32,1 kg/m² und einem Körperfettanteil von ca. 27 kg zu einer Verbesserung der Glucosetoleranz führte

(Thienel et al., 2016), blieben derartige Effekte bei Probanden mit höheren mittleren BMI-Werten ($35,3 \text{ kg/m}^2$) und höherem Körperfettanteil (ca. 40 kg) aus (Brede et al., 2019). Diese Beobachtung führt zu der Annahme, dass die Wirkung von OT in Abhängigkeit vom Schweregrad der Adipositas abnimmt. Ein Adipositas-bedingter Abfall der Empfindsamkeit gegenüber glucoregulatorischen Hormonen ist bekannt und betrifft vor allem die periphere, aber auch die zentrale Insulinwirkung (Kullmann et al., 2016).

Noch unklar ist die glucoregulatorische Wirkung von OT auf eine langfristig gestörte Glucosehomöostase, wie sie bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) vorliegt. Im Vergleich zu Menschen mit normoglycämischer Stoffwechsellage zeigten sich bei Probanden mit DMT2 niedrigere endogene Serum-OT-Konzentrationen (Qian et al., 2014). Die Ergebnisse bieten Grund zu der Annahme, dass eine exogene OT-Applikation die Glucosehomöostase bei Menschen mit Typ-2-Diabetes akut beeinflussen könnte. Das Ziel dieser Arbeit ist es, hierzu neue Erkenntnisse zu gewinnen (siehe Kapitel 1.6, Fragestellung).

1.4 Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes gilt als eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen weltweit und zählt zu den vier am meisten verbreiteten Formen von nicht übertragbaren Krankheiten (non-communicable diseases). Hierzu zählen auch kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen und chronische Atemwegserkrankungen (World Health Organization, 2023b). Mit Blick auf die steigende Prävalenz und die enormen Belastungen, die die Erkrankung für Betroffene und deren Familien sowie für das Gesundheitssystem, auch unter volkswirtschaftlichen Aspekten, darstellt, ist eine Entwicklung neuer bzw. die Weiterentwicklung bestehender Präventions- und Therapiemaßnahmen von großer Wichtigkeit. Da diese Arbeit nicht das Ziel hat, einen umfassenden Überblick über das Thema DMT2 oder den aktuellen Forschungsstand dazu zu geben, werden diese Aspekte im Folgenden lediglich kurz zusammengefasst. Die Zusammenhänge von OT und einer gestörten Glucosetoleranz werden in Kapitel 1.3.3 näher beschrieben.

1.4.1 Hintergründe und Epidemiologie

Die Weltgesundheitsorganisation WHO definiert Diabetes als chronische Stoffwechselerkrankung, die durch erhöhte Blutzuckerwerte gekennzeichnet ist und mit der Zeit zu schweren Schäden unterschiedlicher Organsysteme (u. a. Herz, Gefäße, Augen, Nieren) führen kann (World Health Organization, 2023a).

Prävalenz. Einem Bericht der Internationalen Diabetes-Föderation aus dem Jahr 2021 zufolge sind weltweit etwa 537 Millionen Erwachsene zwischen 20 und 79 Jahren (darunter ca. 10,2 % Frauen und 10,8 % Männer) von Diabetes betroffen. Bis 2045 soll die Zahl der Betroffenen um 45,81 % auf 783 Millionen steigen. Unter den Betroffenen sind 90 % Patienten mit Diabetes Typ 2. Allein im Jahr 2021 sind weltweit 6,7 Millionen Todesfälle auf Diabetes zurückzuführen; das entspricht einem Todesfall alle fünf Sekunden (International Diabetes Federation, 2021).

Ursachen. DMT2 ist eine multifaktorielle, polygenetische Erkrankung. Neben erblichen Faktoren (individuelle Prädisposition) spielen vor allem sozio-ökonomische, demographische und umweltbezogene Faktoren eine entscheidende Rolle in der Krankheitsentstehung. Ein niedriges Einkommen, erhöhtes Lebensalter, Bewegungsmangel und Übergewicht zählen zu den Hauptrisikofaktoren (Galicia-Garcia et al., 2020). Zudem lassen sich geografische und ethnische Unterschiede in der Inzidenz und Prävalenz feststellen (Pham et al., 2019; Rodríguez & Campbell, 2017).

1.4.2 Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2

DMT2 ist zum einen gekennzeichnet durch eine gestörte Insulinsekretion des Pankreas, zum anderen durch eine periphere Insulinresistenz (Stumvoll et al., 2005). Dabei führt eine Dysfunktion der pankreatischen Betazellen zu einer reduzierten Insulinsekretion und eingeschränkter Fähigkeit des Körpers, eine normoglycämische Stoffwechsellage aufrecht zu erhalten. Die Insulinresistenz hingegen zeigt sich durch eine erhöhte hepatische Glucoseproduktion und reduzierte Aufnahme von Glucose in Muskel-, Leber- und Fettgewebe. Eine

Kombination beider Mechanismen führt zur Ausbildung einer Hyperglycämie. Besteht die pathologische Stoffwechsellage über längere Zeit, kommt es zu Mikro- und Makroangiopathien mit Folgeschäden wie Retino-, Nephro- und Neuropathien, kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetischem Fußsyndrom (Amboss, 2023).

An der Entwicklung eines DMT2 sind diverse Organsysteme beteiligt, u. a. Pankreas, Leber, Skelettmuskulatur, Nieren, Dünndarm, Gehirn und Fettgewebe (DeFronzo, 2009). Letzteres gilt als starke Determinante der Insulinresistenz. Adipositas und ein erhöhter (abdomineller) Körperfettanteil sind typische Charakteristika eines DMT2. Sie initiieren Entzündungsprozesse im Fettgewebe, die die Insulinresistenz fördern, z. B. die Freisetzung freier Fettsäuren und eine Dysregulation der Adipokin-Ausschüttung (Galicia-Garcia et al., 2020). Neben inflammatorischen Prozessen stellen eine Fehlregulation des Immunsystems und Veränderungen der Darmmikrobiota für die Insulinresistenz wichtige pathophysiologische Faktoren dar (Schwartz et al., 2016), wohingegen die Betazell-Dysfunktion auf gluco- und lipotoxischen Effekten beruht (Stumvoll et al., 2005).

1.4.3 Diagnostik und Therapie

In der klinischen Diagnostik wird der Nüchternblutzucker (NBZ) (venöses Plasma) nach achtstündiger Nahrungskarenz untersucht. Ein Diabetes mellitus liegt vor bei Glucosewerten ≥ 126 mg/dl bzw. einem HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ %. Bei unklarer Diagnose, z. B. wenn erhöhte Blutzuckerwerte nach Einnahme von Glucose vorliegen, die Diagnosekriterien für DMT2 jedoch nicht erfüllt sind, kann ein oGTT durchgeführt werden. Hierbei werden zusätzlich zur Nüchtern-Glucose die Blutzuckerwerte zwei Stunden nach Einnahme einer definierten Menge Glucose ermittelt. Bei Blutzuckerwerten ≥ 200 mg/dl gilt die Diagnose eines Diabetes mellitus als gesichert (siehe Tabelle, Tab. 1). Der oGTT wird auch in der Humanforschung eingesetzt, z. B. um Effekte von körpereigenen oder körperfremden Stoffen auf die Glucosehomöostase zu untersuchen (siehe Kapitel 2.6).

Tab. 1 Labordiagnostik des Diabetes mellitus

Bestimmung aus venösem Blutplasma	Gesund	Prädiabetes	Diabetes mellitus
Glucose (nüchtern) [mg/dl]	< 100 (< 5,6 mmol/L)	100-125 (5,6-6,9 mmol/L)	≥ 126 (≥ 7,0 mmol/L)
HbA _{1c} [%]	< 5,7 (< 39 mmol/mol Hb)	5,7-6,4 (39-47 mmol/mol Hb)	≥ 6,5 (≥ 48 mmol/mol Hb)
oGTT-2-h-Wert [mg/dl]	< 140 (< 7,8 mmol/L)	140-199 (7,8-11,0 mmol/L)	≥ 200 (≥ 11,1 mmol/L)

HbA_{1c} = glykosyliertes Hämoglobin, oGTT = oraler Glucosetoleranztest. Tab. (modifiziert): (Amboss, 2023)

Therapie. Mit dem Ziel, eine stabile, normoglycämische Stoffwechsellage zu etablieren und das Risiko für diabetische Folgeerkrankungen zu minimieren, werden diverse Therapieansätze verfolgt. Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht eine Stufentherapie vor, beginnend bei nicht-medikamentös begleiteten Lifestyle-Änderungen (Stufe I), über medikamentöse Monotherapien in der Regel mit Metformin (Stufe II), gefolgt von Kombinationstherapien (Stufe III, IV) bis hin zu einer intensivierten Insulintherapie (Stufe V) (Bundesärztekammer (BÄK), 2023).

1.5 Intranasale Applikation von Oxytocin

Die Verabreichung von OT auf intranasalem Weg ist eine nebenwirkungsarme Methode, um im Humanexperiment OT-Effekte auf den Stoffwechsel (und andere Parameter) zu untersuchen. Sie gilt als die am häufigsten verwendete Praktik zur Ermittlung von zentralnervösen OT-Effekten (Quintana et al., 2021). Das komplexe Verteilungsmuster von intranasalem OT umfasst neben dem zentralen neuronalen Gewebe auch die Körperperipherie (siehe Abb. 4). Die Verteilungsmechanismen sind bislang nicht abschließend geklärt.

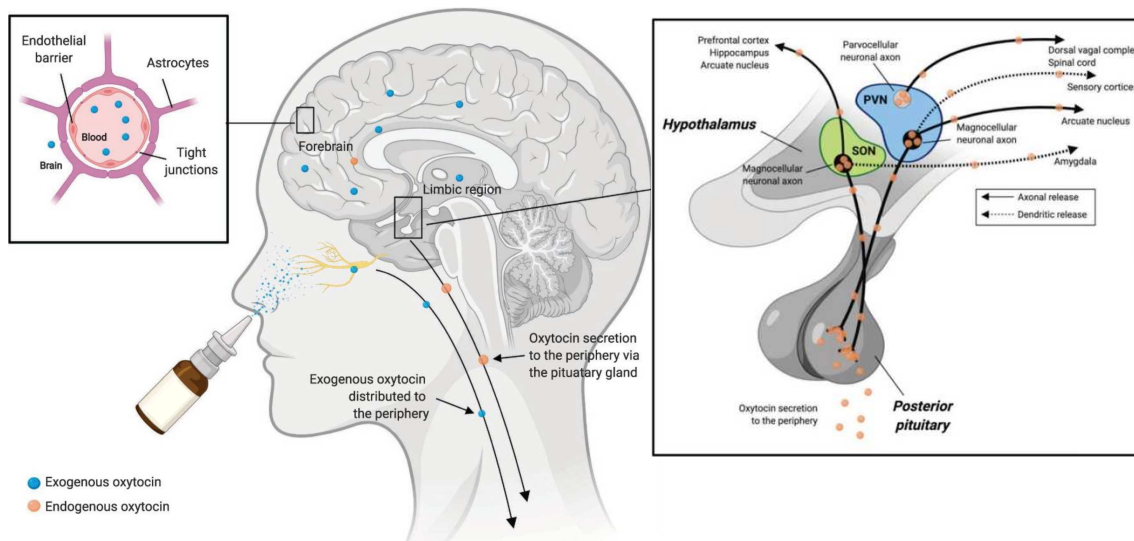


Abb. 4 Verteilung von exogenem (intrasalem) und endogenem Oxytocin. Intrasal appliziertes OT erreicht das Gehirn über olfaktorische und trigeminale Nervenfasern der Nasenkavität (nose-to-brain route). Über Blutgefäße der Nasenkavität gelangt OT in die Körperperipherie (nose-to-blood). Es wird angenommen, dass aufgrund der endothelialen Barriere mit Tight Junctions (Darstellung oben links) nur geringe Mengen des peripher zirkulierenden Neuropeptids die Blut-Hirn-Schranke passieren. Diese Mengen könnten bereits biologisch aktiv sein. Darstellung oben rechts: Endogene OT-Produktion und -Sekretion (vergrößerte Darstellung, siehe Anhang). SON = Nucleus supraopticus, PVN = Nucleus paraventricularis, OT = Oxytocin. Grafik und Text (beides modifiziert): (Quintana et al., 2021).

Die früher verbreitete Annahme, dass exogen verabreichtes OT die endogene OT-Ausschüttung erhöht (Moos et al., 1984; Zhang & Cai, 2011) und sich daraus eine synergistische Steigerung der OT-Wirkung ergibt, wird, wie weiter oben ausgeführt, von neueren Forschungsarbeiten nicht unterstützt (Lee et al., 2018).

Die Dosierung von intranasal appliziertem OT variiert in der Literatur zwischen 20 und 48 IE (Grace et al., 2018; Wang et al., 2017), wobei 24 IE in der Humanforschung am häufigsten verwendet werden. Die verhaltensbezogenen und neuronalen Effekte von OT werden in der Regel 20-90 min nach intranasaler Hormonapplikation untersucht (Quintana et al., 2021). Angesichts der kurzen Halbwertszeit von exogenem OT (etwa 19 min in der Cerebrospinalflüssigkeit (Mens et al., 1983) und < 10 min im Plasma (Leng & Sabatier, 2016; Rydén & Sjöholm, 1969)), stellt sich die Frage, welche Mechanismen den zeitlich verzögert auftretenden OT-Wirkungen zugrunde liegen (siehe Kapitel 4.2).

Eine systematische Übersichtsarbeit, die anhand 38 randomisierter kontrollierter Studien (N = 1529) Nebenwirkungen und subjektive Reaktionen auf eine intranasale OT-Anwendung untersucht hat, kam zu dem Ergebnis, dass eine kurzfristige Anwendung von OT in einer Dosierung von 18-40 IE in den allermeisten Fällen keine unerwünschten Nebenwirkungen zur Folge hatte (MacDonald et al., 2011).

Intravenöse Applikation als alternative Darreichungsform von OT. Verglichen mit der intranasalen Applikation erreicht intravenös appliziertes OT nur in geringerem Maß das Gehirn (Born et al., 2002; Kang & Park, 2000). So scheint i. v. appliziertes OT in biologisch und funktional relevanten Mengen nur Hirnregionen mit einem hohen OXTR-Besatz zu beeinflussen, z. B. die Amygdala (Lee et al., 2018; Martins et al., 2020; Quintana et al., 2019). Zudem lassen sich zentrale Effekte nur bei entsprechend hoher Dosierung nachweisen (Martins et al., 2020; Quintana et al., 2016). Auch wenn einer Studie an Rhesusaffen zufolge beide Applikationsformen zu ähnlichen Anstiegen der OT-Konzentration im Liquor führten, ist der Übertritt in die Körperperipherie nach intranasaler OT-Gabe deutlich geringer (Lee et al., 2018). Mit zunehmender peripherer OT-Konzentration steigt das Risiko unerwarteter Effekte durch Aktivierung peripherer OXTR und Kreuzreaktionen mit ADH-Rezeptoren (Churchland & Winkielman, 2012). Aus diesen Gründen wird die weniger invasive intranasale Applikationsform bevorzugt.

1.6 Fragestellung

Die intranasale Gabe von OT (24 IE) verbessert bei jungen, gesunden, normalgewichtigen Männern die Glucosehomöostase, wenn sie einem oGTT unterzogen werden (Klement et al., 2017). Unklar sind allerdings die glucoregulatorischen Wirkungen von OT auf eine bei Typ-2-Diabetes chronisch gestörte Glucosetoleranz. Vor diesem Hintergrund hatte diese Arbeit zum Ziel, die akute Wirkung von intranasal appliziertem OT (24 IE) auf die Glucosehomöostase bei Männern mit DMT2 zu untersuchen. Hierfür wurde eine randomisierte, doppelblinde, balancierte Cross-over-Studie durchgeführt. Die glucoregulatorischen OT-Effekte auf den postprandialen Glucosemetabolismus wurden anhand eines

standardisiert durchgeführten oGTT überprüft. Auf Grundlage der bisherigen Studienergebnisse stellten wir folgende primäre Hypothesen auf:

1. Intranasal verabreichtes OT verbessert akut die gestörte Insulinsensitivität und Glucosehomöostase bei Patienten mit DMT2. Die frühe Phase der Insulinsekretion in Reaktion auf eine Glucosegabe wird durch die Gabe von OT im Vergleich zu Placebo verbessert, während der Anstieg der Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen abgeschwächt wird. Der maximale Anstieg der Glucose-Konzentrationen wird durch OT im Vergleich zu Placebo abgeschwächt.
2. Die Wirkung von OT auf die Glucosehomöostase in Antwort auf eine Glucosegabe fällt bei Vorliegen einer gestörten Glucosehomöostase stärker als bei Nichtvorliegen aus.

Neben relevanten Blutparametern wurden psychometrische Variablen erfasst und der Grundumsatz in Ruhe mittels indirekter Kalorimetrie gemessen. Dadurch sollten mögliche OT-Effekte näher charakterisiert und folgende sekundäre Hypothese überprüft werden:

3. Intranasal verabreichtes OT dämpft akut und dosisabhängig Hunger und Appetit, während die Energieabgabe konstant bleibt.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsteilnehmer

2.1.1 Beschreibung der Studienpopulation

Es wurden 25 Männer im Alter von 41 bis 69 Jahren mit einem nicht-insulinpflichtigen DMT2 untersucht. Der BMI der Teilnehmer lag zwischen 21 und 34 kg/m². Die antidiabetische Medikation der Teilnehmer umfasste Metformin (N = 25), DPP-4-Inhibitoren (n = 6), SGLT-2-Inhibitoren (n = 5) und GLP-1-Rezeptor-Agonisten (n = 1). Zudem wurden Antihypertensiva (n = 15) und Cholesterinsenker (n = 7; n < 4 für andere Medikamente) eingenommen. Relevante Vorerkrankungen, Schlafstörungen, Schichtarbeit sowie Alkohol-, Drogen- und Nikotinmissbrauch wurden im Rahmen einer Screening-Untersuchung vor dem eigentlichen Experiment ausgeschlossen. Die Blutzuckerlage der Probanden sollte stabil sein, was über die Messung des NBZ während der Voruntersuchung und zu Beginn der Versuchstage kontrolliert wurde. Die hierbei ermittelten Blutzuckerwerte lagen zwischen 121 und 156 mg/dl. Zudem wurde im Rahmen der Voruntersuchung die langfristige Einstellung des Blutzuckers anhand des HbA_{1c}-Wertes ermittelt, der sich bei den Teilnehmern zwischen 6,4 und 7,6 % bewegte.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eine Teilnahme an der Studie konnte nur erfolgen, sofern die Einschlusskriterien (siehe Tab. 2) erfüllt wurden und kein studienrelevantes Ausschlusskriterium vorlag (siehe unten). Dies wurde im Voraus des Experiments überprüft (Voruntersuchung, siehe Kapitel 2.2.2).

Tab. 2 *Einschlusskriterien*

1.	Freiwillige Erwachsene
2.	Alter 18 bis 75 Jahre
3.	Männliches Geschlecht

4.	Normal-/Übergewicht (BMI 18 - 35 kg/m ²)
5.	Diabetes mellitus Typ 2 (HbA _{1c} -Wert 6,4 - 8 %)
6.	Nüchternblutzucker < 200 mg/dl
7.	Falls erforderlich, regelmäßige antidiabetische Medikation (außer Insulin) in stabiler Dosierung (in den letzten zwei Monaten)
8.	Einverständnis über Information bei unerwarteten nachgewiesenen pathologischen Befunden

BMI = Body Mass Index, HbA_{1c} = glykosyliertes Hämoglobin

Studienrelevante Ausschlusskriterien sind im Folgenden dargestellt:

- Rauchen (> 3 Zigaretten pro Tag)
- Insulintherapie
- Schichtarbeit in den letzten 6 Wochen
- Psychiatrische, neurologische, pulmonale, endokrine (außer DMT2) und gastrointestinale Erkrankungen
- Diabetische Folgeerkrankungen
- Nüchternblutzucker > 200 mg/dl
- Bekannte Schlafstörungen
- Blutspende in den letzten 4 Wochen
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie (pharmakologische Studie)

Zu den diabetischen Folgeerkrankungen zählten: Diabetische Retinopathie, diabetische Neuropathie, diabetische Nephropathie. Andere Erkrankungen, die nach Ermessen des Studienarztes den Erfolg der Studie hätten gefährden oder bei einer Teilnahme zu einem erhöhten Gesundheitsrisiko für den Probanden hätten führen können, zählten ebenso zu den klinischen Ausschlusskriterien.

2.1.3 Rekrutierung der Probanden

Die Akquise der Probanden erfolgte zum einen über Printmedien wie Poster, Annoncen in diversen Lokalzeitungen sowie Flyer, die u. a. in lokalen Hausarztpraxen, bei niedergelassenen Diabetologen und in der Diabetesambulanz des Universitätsklinikums Tübingen ausgelegt wurden. Zum anderen fanden elektronische Medien ihren Einsatz, z. B. Rundmails, die über den Mailverteiler der Universität Tübingen versendet wurden.

Telefon-Screening. Eine erste Vorauswahl potenziell geeigneter Studienteilnehmer erfolgte im Rahmen des Telefon-Screenings. Alle Interessenten wurden gebeten sich zunächst telefonisch bei der betreuenden Doktorandin (Versuchsleitung) zu melden, um sich einem kurzen Interview zu unterziehen. Anhand eines Fragebogens wurden die Einschlusskriterien überprüft (Telefon-Screening Fragebogen, siehe Anhang). Das Projekt wurde skizziert (u. a. Ziel der Studie, Versuchsort, -dauer, -ablauf) und eventuelle Fragen beantwortet. Geeignete Interessenten wurden zu einer Voruntersuchung eingeladen.

2.2 Versuchsablauf

2.2.1 Versuchsort und -zeitraum

Die Studie wurde in den Räumlichkeiten des Studienzentrums Diabetologie der Medizinischen Klinik Tübingen im Zeitraum von Mai 2021 bis Januar 2022 durchgeführt. Alle Versuche fanden in einem schallgedämpften Raum statt, der normalerweise für Schlafstudien genutzt wird. Durch eine direkte Anbindung an die Medizinische Klinik war im Falle unerwarteter schwerer Nebenwirkungen eine umgehende notärztliche Betreuung sichergestellt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität und am Universitätsklinikum Tübingen genehmigt (Projekt-Nummer: 981/2020BO2).

2.2.2 Voruntersuchung

Die Erfüllung der Teilnahmevoraussetzungen wurde ausführlich in einer zeitnah vor dem Experiment stattfindenden Voruntersuchung überprüft

(Einschlusskriterien siehe Kapitel 2.1.2). Neben einer kurzen Anamnese zur medizinischen Vorgeschichte und Medikation erfolgte eine Erhebung anthropometrischer Daten wie Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang¹ sowie eine internistische körperliche Untersuchung. Eine abschließende Blutentnahme diente zur Bestimmung der Routinelaborparameter. Außerdem erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung der Probanden, die mit ihrer Unterschrift in die Teilnahme an der Studie einwilligten.

2.2.3 Experiment

Das eigentliche Experiment umfasste zwei Versuchstage, die in einem Abstand von mindestens zwei Wochen stattfanden. Voraussetzung für die Teilnahme am Experiment war eine negative Covid-19-Anamnese, die am Vorabend der Versuchstage durch die Versuchsleitung telefonisch erfragt und dokumentiert wurde (Covid-19-Risikobewertung, siehe Anhang). Zusätzlich erfolgte zu Versuchsbeginn eine aurikuläre Körpertemperaturmessung, bei der die Werte im Normbereich liegen mussten, damit das Experiment weitergeführt werden konnte. Jeder Versuchstag begann mit dem Eintreffen des Probanden am Versuchsort gegen 8 Uhr. Im Vorfeld wurden die Teilnehmer instruiert nüchtern zum Experiment zu erscheinen, das heißt sie sollten auf ihre Medikation am Morgen des Experiments verzichten, keine Nahrung nach 22 Uhr am Vortag zu sich genommen und lediglich nicht-alkoholische, zucker- und koffeinfreie Getränke konsumiert haben. Diese und weitere Parameter (u. a. Zubettgeh-/Aufstehzeit, Schlafdauer, aktuelles subjektives Befinden) wurden anhand eines Eingangsfragebogens überprüft.

Bevor das Experiment startete, wurde erneut die Einwilligung des Probanden in die Studienteilnahme eingeholt. Es folgten anthropometrische Messungen, eine Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) und eine Erhebung der Vitalparameter. Ein peripherer Venenverweilkatheter (pVK) wurde durch den betreuenden Studienarzt in eine der Unterarmvenen im Bereich der Ellenbeuge eingebracht (Vena cephalica, Vena mediana cubiti, Vena basilica). Über diesen Zugang wurde während des Experiments in regelmäßigen Abständen insgesamt 12-mal

¹ Daten zum Taillen- und Hüftumfang werden hier nicht präsentiert

Blut abgenommen zur Bestimmung der Blutparameter und Hormon-Konzentrationen (siehe Kapitel 2.8). Die Blutentnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten 8:40, 8:55, 9:30, 10:10, 10:20, 10:30, 10:40, 11:10, 11:40, 12:10, 12:40 und 13:10 Uhr. Jede der zwölf Blutentnahmen wurde begleitet von einer elektronischen Messung von Blutdruck und Puls (boso carat professional, Bosch+Sohn GmbH u. Co. KG, Jungingen, Deutschland). Die Probanden lagen während des gesamten Versuchs entspannt in halbliegender Stellung (60 Grad).

Bis 9:10 Uhr erfolgte die Grundlinien-Phase (Baseline). Sie umfasste neben einer Grundumsatzmessung (indirekte Kalorimetrie), Tests zur hedonischen Nahrungsbewertung (Power of Food Skala, PFS), zu Hunger und Appetit (VAS) sowie zur aktuellen psychischen Befindlichkeit (Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen, MDBF; Symptom-Rating-Skala, SRS) (siehe Kapitel 2.7). Um 9:10 Uhr wurde das Nasenspray appliziert (Intervention), das in einer Sitzung OT und in der anderen eine wirkungslose Trägerlösung (Placebo) enthielt. Um 10:10 Uhr, eine Stunde nach Applikation des Nasensprays, startete der oGTT. Dafür wurde der Proband aufgefordert innerhalb von einer Minute 300 ml einer Zuckerlösung zu trinken. Unmittelbar darauf wurde erneut der Grundumsatz gemessen. Es folgten weitere Blutentnahmen sowie die Tests der Grundlinien-Phase. Um 13:10 Uhr endete der Versuch. Der Proband konnte nun seine gewohnte Medikation einnehmen und erhielt im Anschluss daran eine kohlenhydratreiche Mahlzeit, die den Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes mellitus entsprach. Mit Feststellung der Beschwerdefreiheit sowie der Verkehrsteilnahmefähigkeit seitens des Studienarztes endete der Versuchstag gegen 13:30 Uhr.

Ein Überblick über den zeitlichen Ablauf des Versuchs ist Abbildung 5 zu entnehmen.

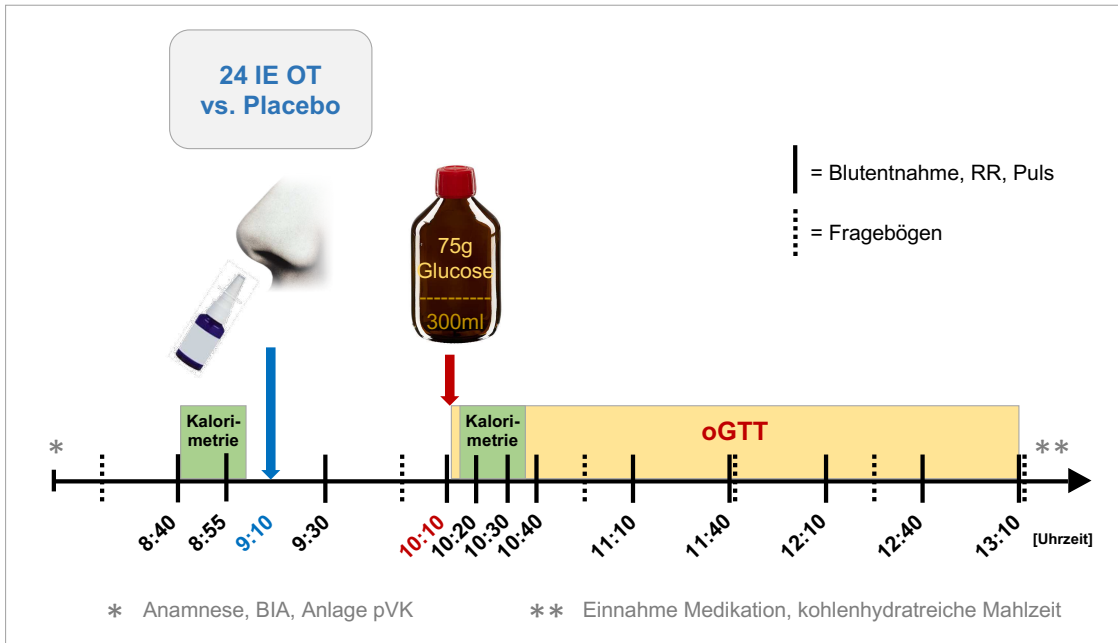


Abb. 5 Überblick über den Versuchsablauf. IE = Internationale Einheiten, OT = Oxytocin, vs. = versus, oGTT = oraler Glucosetoleranztest, BIA = Bioelektrische Impedanzanalyse, pVK = peripherer Venenverweilkatheter, RR = Blutdruck

2.3 Anthropometrische Messungen

2.3.1 Körpergröße und -gewicht

Die Körpergröße (in cm) wurde am stehenden barfüßigen Probanden mithilfe eines Rollmessbands (seca 206 Mechanisches Rollmessband mit Wandmontage, seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) ermittelt. Die Messung des Körpergewichts (in kg) erfolgte mithilfe einer Standwaage (seca 799 elektronische Säulenwaage, seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland), auf die sich der Proband ruhig und hüftbreit mit seinem vollen Gewicht stellte. Schwere am Körper befindliche Gegenstände (u. a. Geldbeutel und Schlüsselbund in den Hosentaschen, Gürtel, schwere Kleidung) wurden vor der Messung abgelegt. Aus den ermittelten Werten ließ sich der BMI errechnen (siehe Kapitel 2.3.2).

2.3.2 Body Mass Index

Der Körpermasseindex ist ein Maß zur Einschätzung des Körpergewichts eines Menschen in Relation zu seiner Größe. Der Index erlaubt Aussagen zum Vorliegen von Unter-, Normal- und Übergewicht eines Menschen und dient zur

Abschätzung des Körperfettanteils. Für die Berechnung wird das Körpergewicht (in kg) zur Körpergröße (in m) im Quadrat ins Verhältnis gesetzt (siehe Formel 1).

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{\text{Körpergröße (in m)}^2}$$

Formel 1 Berechnung des Body Mass Index

Gemäß der Klassifizierung der WHO gelten Personen ab dem 18. Lebensjahr mit Index-Werten von 18,5 bis einschließlich 24,9 als normalgewichtig. Werte außerhalb dieser Spanne zeigen Untergewicht (BMI < 18,5) bzw. Übergewicht (BMI > 25) an. Hier werden zusätzlich vier Adipositas Grade unterschieden: Präadipositas (BMI 25,0 - 29,9), moderate (BMI 30,0 - 34,9), starke (BMI 35,0 - 39,9) und extreme (BMI > 40) Adipositas.

Der BMI wurde im Rahmen der Voruntersuchung ermittelt und war eines der Kriterien, anhand derer die Eignung der Probanden zur Teilnahme an der Studie beurteilt wurden (siehe Kapitel 2.1.2). Die Erhebung wurde zu Beginn beider Versuchstage wiederholt, um die Werte auf Konstanz zu überprüfen.

2.3.3 Bioelektrische Impedanzanalyse

Die BIA ist ein nicht-invasives Verfahren zur Ermittlung der Körperzusammensetzung. Dabei wird ein schwacher Wechselstrom (Stromstärke 0,8 mA) mit hoher Frequenz (50 kHz) durch den Körper des Probanden geleitet und der Widerstand gemessen, den der Körper dem Wechselstrom entgegensetzt (Impedanz). Je nach Gewebetyp unterscheiden sich die elektrischen Leitfähigkeiten. Aus den Messgrößen Resistanz R_z , Reaktanz X_c und Phasenwinkel lassen sich unter Berücksichtigung der Faktoren Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des Körpers ziehen (phasensensitive BIA) u. a. Magermasse (Lean Body Mass, LBM) in kg und Fettmasse (Fat Mass, FM) in kg und %.

Für die Messung (Gerät: BIA 101, Akern, Pontassieve Florenz, Italien) wurden vier Gel-Elektroden an der dominanten Seite des Probanden platziert, davon zwei Messelektroden und zwei stromgebende Elektroden (Platzierung der

Gel-Elektroden, siehe Anhang). Die Messung erfolgte zu Beginn beider Versuchstage je einmal am entspannt liegenden Probanden unter standardisierten Messbedingungen (u. a. Proband ≥ 5 min in Rückenlage, nüchtern, Harnblase entleert, keine metallischen Gegenstände am Körper, Extremitäten leicht gespreizt, Haut zur Aufnahme der Gel-Elektroden entfettet und trocken, Abstand zwischen den Elektroden mindestens 5 cm, Elektrodenkabel ohne Kontakt zu Metallgegenständen, z. B. Bettgestell).

2.4 Intranasale Oxytocin-Applikation

Die Applikation des Nasensprays (Syntocinon®, Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg, Deutschland, Leitung: Dr. Torsten Hoppe-Tichy) erfolgte optional durch die Versuchsleitung oder den Probanden selbst. Um sicherzustellen, dass ein vollständiger Sprühstoß abgegeben wird, wurde testweise einige Male in die Luft gesprüht bis ein feiner Sprühnebel entstand. Ein weiterer Sprühstoß ins Leere wurde abgegeben. Der Proband wurde anschließend gebeten den Kopf leicht in den Nacken zu legen und die Flasche weit in die Nase einzuführen. Die Flasche wurde dabei leicht schräg gehalten, sodass sich bei Applikation das untere Ende des Steigrohrs vollständig in Lösung befand. Im Abstand von 30 Sekunden wurden abwechselnd sechs Sprühstöße rechts und sechs Sprühstöße links appliziert. Die insgesamt zwölf Sprühstöße entsprachen einer Menge von 0,6 ml bzw. 24 IE OT.

2.5 Oraler Glucosetoleranztest

Der oGTT (auch Zuckerbelastungstest) ist ein etabliertes Instrument zur Messung der Glucoseverwertung im menschlichen Körper. Der Test dient dem Nachweis eines gestörten Glucosestoffwechsels und findet u. a. Anwendung in der Diagnostik eines Diabetes mellitus.

Die Durchführung des Tests erfolgte in Anlehnung an die Vorgaben der WHO und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (siehe Tab. 3) morgens, am nüchternen Patienten (Nahrungskarenz für etwa zehn Stunden, Verzicht auf Nikotin, Tee, Kaffee und andere Getränke außer Wasser) 60 min nach Applikation des Nasensprays (Zeitpunkt 10:10 Uhr). Eine Zuckerlösung bestehend aus 75 g

Glucose gelöst in 300 ml Wasser (Glucoselösung für oGTT, Apotheke des Universitätsklinikums Tübingen, Deutschland, Leitung: Dr. rer. nat. Annegret Busch) wurde dem Probanden peroral verabreicht. Die Flüssigkeit wurde innerhalb von einer Minute schluckweise getrunken. Zur Bestimmung der Blutparameter u. a. der Glucose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen wurde in regelmäßigen Abständen venöses Blut entnommen (siehe Kapitel 2.8). Drei Stunden nach Ingestion der Zuckerlösung endete der oGTT (verlängerter oGTT) und damit auch der Versuchstag (Zeitpunkt 13:10 Uhr).

Tab. 3 Durchführung eines oGTT nach WHO-Richtlinie

Voraussetzungen	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt des oGTT: am Morgen • Nahrungs-, Nikotin-, Alkoholkarenz für 8 - 12 Stunden • Durchführung im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanstrengung)
Durchführung des oGTT	<ul style="list-style-type: none"> • Testlösung: 75 g Glucose gelöst in 250 - 300 ml Wasser • Schluckweises Trinken der Testlösung innerhalb von 5 min • Venöse Blutentnahmen zur Bestimmung der Blutglucose-Konzentration zu Testbeginn (NBZ) sowie zwei Stunden nach Gabe der Testlösung (oGTT-2-h-Wert)
Auswertung der Ergebnisse	<p><u>oGTT-2-h-Wert</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 140 - 199 mg/dl (7,8 - 11,0 mmol/l) } gestörte Glucosetoleranz • ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) } Diabetes

oGTT = oraler Glucosetoleranztest, NBZ = Nüchternblutzucker. Tab. (modifiziert): (Schleicher et al., 2021)

2.6 Indirekte Kalorimetrie

Die indirekte Kalorimetrie ist ein nicht-invasives Verfahren zur Grundumsatzmessung in Ruhe. Unter Verwendung eines Canopy-Systems (Dilutions-Methode) (Vyntus® CPX Canopy - Indirect Calorimetry featured by Sentry-Suite®Software CareFusion Germany 234 GmbH, Hoechberg, Deutschland) wurden der Sauerstoffverbrauch (VO₂) und die Kohlenstoffdioxidproduktion

(VCO₂) am ruhig liegenden Probanden ermittelt und daraus der REE (angegeben in kcal/Tag) sowie der RQ bestimmt.

Die Messung erfolgte zweimal pro Versuchstag unter standardisierten Bedingungen (u. a. Proband in Rückenlage, Oberkörper maximal um 30 ° angehoben, geschultes Personal, Gaseichung vor und nach jeder Messung, während der Messung regelmäßige Eichung des Gasflusses, ruhige Atmosphäre im Versuchsraum, stabile Raumtemperatur, Einhaltung körperlicher Ruhe während und ≥ 15 min vor der Messung). Die erste Messung erfolgte zu Versuchsbeginn im Rahmen der Grundlinien-Phase vor Applikation des Nasensprays (Basalwertbestimmung). Die zweite Messung startete unmittelbar nach Ingestion der Zuckerlösung (Erfassung der postprandialen Thermogenese). Der Proband wurde im Voraus instruiert während der Messung ruhig zu atmen, nicht zu sprechen und nicht einzuschlafen. Der Ablauf der Messung wurde erklärt (u. a. Anlegen der Canopy-Haube, Dauer der Messung ca. 15 min, währenddessen Blutentnahmen sowie Messungen von Blutdruck und Puls, dabei ruhig liegen bleiben) und eventuelle Fragen beantwortet. Aus Gründen der höheren Genauigkeit und besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse schloss sich an jede Messung ein ca. 15-minütiges Verfahren zur quantitativen Evaluation der Messwerte an (Individual Calibration control Evaluation, ICcE).

2.7 Fragebögen

Die Erhebung psychometrischer Parameter erfolgte anhand von vier Fragebögen (PFS, MDBF, VAS, SRS), die von den Probanden zu jeweils sechs (MDBF, VAS, SRS) bzw. zwei (PFS) Zeitpunkten im Verlauf beider Versuchstage beantwortet wurden. Darstellungen der VAS und SRS finden sich im Anhang.

2.7.1 Power of Food Skala

Die Skala zur Macht des Essens ist ein von Michael Lowe entwickelter Fragebogen (2006, Drexel University, Philadelphia, USA), der die psychologischen Auswirkungen eines Lebens in nahrungsmittelreichen Umgebungen untersucht (Lowe et al., 2009). Die Skala misst den hedonischen Hunger, der in Abgrenzung zum homöostatischen Hunger durch ein Verlangen nach Essen zum Zweck des

Vergnügens unabhängig vom körperlichen Energiebedarf charakterisiert ist. Der Fragebogen umfasst 21 Aussagen (Items), denen jeweils fünf Antwortalternativen zugeordnet sind (1 = geringer bis 5 = hoher Grad der Zustimmung). Je höher der Punktwert, desto empfänglicher ist der Befragte für Einflüsse einer übergewichtsfördernden Umgebung (einfache Verfügbarkeit von hochkalorischer, sehr schmackhafter Nahrung). Der Fragebogen kann nach der Nähe von Lebensmitteln zum Befragten in Kategorien eingeteilt werden: „Food available“ (verfügbares Essen, z. B. im Kühlschrank oder im Laden um die Ecke), „Food present“ (vorhandenes Essen, Lebensmittel visuell und olfaktorisch wahrnehmbar) und „Food tasted“ (Essen wurde gekostet bzw. soll gekostet werden) (Cappelleri et al., 2009), wobei die Items der jeweiligen Ebenen im Fragebogen in loser Folge erscheinen. Die PFS kann u. a. als Messgröße herangezogen werden, um das Risiko für Übergewicht zu ermitteln.

2.7.2 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

Der von R. Steyer, P. Schwenkmezger, P. Notz und M. Eid entwickelte MDBF (1997, Hogrefe-Verlag), misst die aktuelle psychische Befindlichkeit anhand dreier bipolarer Dimensionen: „Gute-Schlechte Stimmung“ (GS), „Wachheit-Müdigkeit“ (WM) sowie „Ruhe-Unruhe“ (RU). Neben einer Langfassung des Fragebogens bestehend aus 24 Items existieren zwei Kurzformen mit jeweils zwölf Items. Für jedes Item liegt eine fünfstufige Antwortskala mit den Endpunkten 1 (überhaupt nicht) und 5 (sehr) vor. Hierbei gilt: Je höher der Skalenwert desto positiver die Stimmung (GS), desto wacher (WM) bzw. innerlich gelassener (RU) der Proband (Steyer et al., 1997). Bei der hier zur Anwendung gekommenen Fassung handelt es sich um die Kurzform A.

2.7.3 Visuelle Analogskalen

Mittels der VAS lassen sich das subjektive Wohlbefinden sowie das Empfinden von Hunger und Appetit erfassen. Der Fragebogen besteht aus zehn Fragen, die den gegenwärtigen Zustand des Befragten abbilden. Die Bewertung erfolgt anhand unskalierter Linien von je 10 cm Länge, deren Endpunkte Extremzustände darstellen (linkes Ende = überhaupt nicht, rechtes Ende = extrem). Der Proband

wurde gebeten an der Stelle der Linie ein Kreuz zu setzen, an der er seinen aktuellen Zustand verortet. Anschließend wurde mithilfe eines Lineals der exakte Punktwert von links beginnend abgelesen.

2.7.4 Symptom-Rating-Skala

Die SRS misst die aktuelle psychische und körperliche Befindlichkeit des Probanden anhand von 27 Symptomen. Dabei stehen dem Probanden je neun Antwortmöglichkeiten zur Verfügung, die die Ausprägung der einzelnen Symptome im Moment der Befragung erfassen (0 = schwach bis 9 = stark). Ähnlich der VAS werden auch Hunger- und Sättigungsgefühle erfasst. Der Fragebogen kann konzeptionalisiert werden. So lassen sich die Symptome in neuroglycopenie und autonome Symptome einteilen (Mitrakou et al., 1991; Pohl et al., 1997). Damit kann die SRS u. a. als Hilfsmittel zur Detektion und Differenzierung hypoglycämischer Zustände eingesetzt werden.

2.8 Blutentnahme und Hormonbestimmung

An beiden Versuchstagen wurde den Probanden jeweils etwa 140 ml venöses Blut entnommen, um OT, Glucose, Insulin, C-Peptid, Glucagon², Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)², Cortisol, Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Laktat und die nicht-veresterten freien Fettsäuren (non-esterified fatty acids, NEFA) zu bestimmen. Die entnommene Menge von insgesamt 280 ml lag unterhalb des Volumens einer Blutspende (ca. 500 ml). Durch die Entnahme über einen längeren Zeitraum konnten mögliche Komplikationen wie eine orthostatische Dysregulation, eine Anämie oder Müdigkeit vermieden werden. Über die Risiken einer Blutentnahme (u. a. Fehlpunktion, Hämatombildung, Wundinfektion) wurden die Teilnehmer vor Versuchsbeginn mündlich und schriftlich aufgeklärt. Die Blutentnahme erfolgte über einen pVK (Vasofix® Braunüle® B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in der Ellenbeuge (Vena cephalica, Vena mediana cubiti, Vena basilica). Die Anlage des pVK erfolgte zu Beginn des Versuchs durch den Studienarzt.

² Diese Daten liegen noch nicht vor, da die entsprechenden Analysen ausstehen.

Die Probenentnahmen zur Bestimmung der Konzentrationen von OT, Glucose, Insulin, C-Peptid, Cortisol, Laktat und NEFA erfolgten mittels S-Monovetten® (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland). Zur Bestimmung der Konzentrationen von GLP-1 und Glucagon wurden P800-Vacutainer verwendet (Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland). Vor jeder Probenentnahme wurden die ersten ca. 2 ml Blut mittels Injekt® Einmalspritzen (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) aspiriert und verworfen. Nach jeder Blutentnahme wurde das Schlauchsystem des pVK mit isotonischer Kochsalzlösung gespült (NaCl 0,9 %, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland). Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden die Proben gekühlt bei ca. 4 °C in das nur wenige Meter vom Versuchsraum befindliche Labor des Studienzentrums transportiert (Styroporbox, Eis) und dort zentrifugiert (Hettich UNIVERSAL 320 R Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland).

Für die Bestimmung von OT, GLP-1 und Glucagon sowie für die Gewinnung von Reserven wurde eine definierte Menge der Serum- bzw. Plasmaüberstände aus den Ethylendiamintetraacetat- (EDTA-) und Serum-Monovetten sowie aus den P800-Röhrchen mittels Pipette von den Blutzellen abgehoben und in entsprechend gekennzeichneten Eppendorf-Gefäßen bei -20 °C eingefroren (Verarbeitung der Blutproben, siehe Tab. 4). Das nach dem Abpipettieren in den EDTA (+ PBS)-Monovetten verbliebene Zellpellet wurde mit phosphatgepufferter Salzlösung (phosphate buffered saline, PBS) versehen und ebenso bei -20 °C aufbewahrt (Reserve für epigenetische Analysen). Nach spätestens zehn Tagen wurden die Proben auf Trockeneis in einen -80 °C-Gefrierschrank umgelagert und dort bis zur Analyse gelagert. Die Proben für die Bestimmung der übrigen Blutparameter (Glucose, Insulin, C-Peptid, Cortisol, ACTH, Laktat, NEFA) gelangten gekühlt (4 °C) ins Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen (Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Andreas Peter) und wurden dort nach standardisierten Laborverfahren analysiert.

Die Bestimmung der Plasma-Konzentrationen von OT erfolgte mittels Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA) in einem auswärtigen Labor (Universitäts-

linikum Heidelberg, Institut für Medizinische Psychologie, Direktorin: Prof. Dr. phil. Beate Ditzen). Anhand kompetitiver ELISA-Kits (ENZO Oxytocin ELISA kit, ADI-901-153A, Enzo Life Sciences, Inc., Farmingdale, New York, Vereinigte Staaten) konnten kolorimetrisch OT-Konzentrationen ab 15 pg/ml detektiert werden. Vor der Analyse wurden die Proben extrahiert (Extraktionslösung: Arbor Assays Extraction Solution X123-250ML, Arbor Assays, Ann Arbor, Michigan, Vereinigte Staaten). Die Intra- und Inter-Assay-Validierung erfolgte anhand der Variabilitätskoeffizienten (Coefficient of Variability, CV). Tabelle 4 fasst die Blutproben-Verarbeitung zusammen.

Tab. 4 Verarbeitung der Blutproben

Entnahme-system	Zusatz	Füll-menge	Entnahmezeitpunkt	Pipettierte Menge	Gesuchter Parameter	Lagerung
S-Monovette® K ₃ EDTA	PBS (Zellpellet)	2,7 ml	8:40, 8:55, 9:30, 10:10, 10:20, 10:30, 10:40, 11:10, 11:40, 12:10, 12:40, 13:10 Uhr	500 µl	Reserve	-80 °C
S-Monovette® K ₃ EDTA	44 µl Aprotinin	1,2 ml	8:55, 9:30, 10:10, 10:30, 10:40, 11:10, 12:10 Uhr	500 µl	Oxytocin	-80 °C
BD™ P800	-	2,0 ml	8:55, 10:10, 10:40, 11:10, 12:10, 13:10 Uhr	500 µl	GLP-1, Glucagon	-80 °C
S-Monovette® Serum	-	4,0 ml	8:40, 8:55, 9:30, 10:10, 10:20, 10:30, 10:40, 11:10, 11:40, 12:10, 12:40, 13:10 Uhr	500 µl	Reserve	-80 °C
				-	Cortisol, Insulin, C-Peptid	-
S-Monovette® K ₃ EDTA	-	2,7 ml	8:40, 8:55, 9:30, 10:10, 10:20, 10:30, 10:40, 11:10, 11:40, 12:10, 12:40, 13:10 Uhr	-	ACTH	-
S-Monovette® Glucose	-	2,7 ml	8:40, 8:55*, 9:30, 10:10*, 10:20, 10:30, 10:40*, 11:10*, 11:40, 12:10*, 12:40, 13:10* Uhr	-	Glucose, Laktat	-
				400 µl ³	NEFA	-

PBS = phosphate buffered saline, EDTA = Ethylendiamintetraacetat, GLP-1 = Glucagon-like Peptide-1, ACTH = Adrenocorticotropes Hormon, NEFA = non-esterified fatty acids.

³ pipettiert zu den mit * markierten Entnahmezeitpunkten

2.9 Statistische Methoden

Die Daten werden als Mittelwert (MW) +/- Standardfehler des Mittelwerts (Standard Error of the Mean, SEM) präsentiert. Die Auswertung der Daten (IBM® SPSS® Statistics, IBM, Armonk, New York, Vereinigte Staaten und R (R Core Team, 2022)) erfolgte grundsätzlich mittels multifaktorieller Varianzanalyse (Analysis of Variance, ANOVA) mit den Innersubjektfaktoren „Bedingung“ (Placebo vs. OT) und „Zeit“ (Zeitpunkte der Datenerhebung). Korrekturen der Freiheitsgrade erfolgten nach Greenhouse-Geisser. Signifikante Ergebnisse der ANOVA wurden mittels post-hoc t-Tests spezifiziert. Zur weiteren Spezifizierung der Ergebnisse in den Kernparametern des Glucosestoffwechsels erfolgten Kovarianzanalysen (Analysis of Covariance, ANCOVA) unter Berücksichtigung relevanter Kovariaten (Alter, BMI, Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR), Krankheitsdauer des DMT2, Einnahme von Antihypertensiva). Die Voraussetzung der Normalverteilung für parametrische Verfahren (ANOVA, t-Test, Chi-Quadrat-Test) wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests vorab überprüft. Nicht normalverteilte Werte wurden mittels des Wilcoxon-Tests statistisch ausgewertet. Der Erfolg der Verblindung wurde mittels Chi-Quadrat-Test kontrolliert. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

Aus den nachfolgend präsentierten Ergebnissen ist eine Veröffentlichung hervorgegangen (siehe Kapitel 8).

3.1 Deskriptive Statistik der Studienpopulation

Das Probandenkollektiv umfasste 25 Männer mit Typ-2-Diabetes (N = 25), die im Durchschnitt 63,40 Jahre alt waren und einen mittleren BMI von 27,77 zeigten. Die im Rahmen der Voruntersuchung ermittelten Werte des NBZ lagen bei durchschnittlich 141,32 mg/dl, die HbA_{1c}-Werte bei durchschnittlich 6,86 %. Der HOMA-IR zeigte einen mittleren Wert von 3,5. Die mittlere Krankheitsdauer

(DMT2) betrug 7,55 Jahre. Tabelle 5 fasst die deskriptive Statistik der Studienpopulation zusammen.

Tab. 5 Deskriptive Statistik der Studienpopulation (N = 25).

	Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	NBZ [mg/dl]	HbA _{1c} [%]	HOMA-IR -	Dauer DMT2 [Jahre]
Ø	63,40	27,77	141,32	6,86	3,50	7,55
SEM	+/- 1,36	+/- 0,66	+/- 3,79	+/- 0,08	+/- 0,30	+/- 1,03

BMI = Body Mass Index, NBZ = Nüchternblutzucker, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance/ HOMA-Index, DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, SEM = Standard Error of the Mean/ Standardfehler des Mittelwerts.

3.2 Blutparameter

An beiden Versuchstagen erfolgten je zwölf Blutentnahmen zur Bestimmung der Blut-Konzentrationen von OT, Glucose, Insulin, C-Peptid, Cortisol, ACTH, Laktat, NEFA, Glucagon und GLP-1. Zwei Blutentnahmen erfolgten während der Grundlinien-Phase (Zeitpunkte 8:40, 8:55 Uhr), zwei nach der Applikation von 24 IE OT oder Placebo (9:30, 10:10 Uhr) und weitere acht nach Gabe der Zuckerlösung (oGTT) (10:20, 10:30, 10:40, 11:10, 11:40, 12:10, 12:40, 13:10 Uhr).

3.2.1 Oxytocin

Die OT-Konzentrationen im Blut (siehe Abb. 6) zeigten im Verlauf des Versuchs erwartungsgemäß signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen (OT vs. Placebo). Dabei löste die intranasale Gabe von 24 IE OT einen deutlichen Anstieg der OT-Konzentrationen mit einem Maximum zu Zeitpunkt 10:10 Uhr aus. In der Varianzanalyse zeigten sich signifikante Ergebnisse zwischen den Bedingungen ($F(1,24) = 8,36$, $p = 0,01$) sowie für die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($F(4,87) = 3,07$, $p = 0,02$). Bei der Betrachtung der Einzelzeitpunkte ließen sich signifikant höhere OT-Konzentrationen in der OT- im Vergleich zur Placebobedingung zu den Zeitpunkten 9:30 Uhr (34,38 +/- 2,48 vs. 28,68 +/- 2,17 pg/ml, $p = 0,02$), 10:10 Uhr (36,63 +/- 3,18 vs. 29,35 +/- 2,28 pg/ml,

$p < 0,01$) und 10:40 Uhr (33,84 +/- 2,87 vs. 28,82 +/- 2,15 pg/ml, $p < 0,05$) feststellen.

Mit Blick auf die Validierung des ELISA-Verfahrens ergaben sich ein Intra-Assay-CV von 7,09 % und ein Inter-Assay-CV von 10,09 %, sodass von einer hohen Präzision und Reproduzierbarkeit der Analyse ausgegangen werden kann.

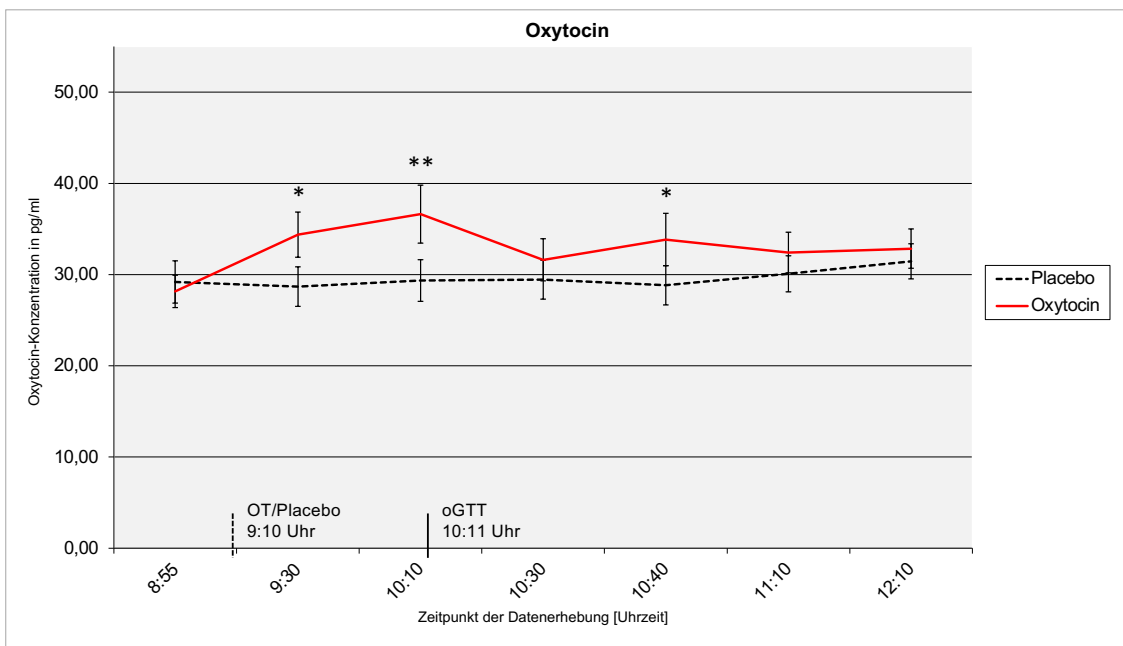


Abb. 6 Darstellung der Oxytocin-Konzentrationen im Blutplasma (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Um 9:10 Uhr erfolgte die intranasale Applikation von 24 IE OT oder Placebo (vertikale unterbrochene Linie). 60 Minuten später startete der oGTT, um 10:11 Uhr (vertikale Linie). Es zeigten sich signifikante Anstiege der OT-Konzentrationen nach Gabe von OT vs. Placebo. $N = 25$. OT = Oxytocin, oGTT = oraler Glucosetoleranztest. ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ (gepaarte t-Tests).

3.2.2 Glucose

Die Blutglucose-Konzentrationen zeigten in beiden Bedingungen (OT vs. Placebo) einen ähnlichen Verlauf (siehe Abb. 7). Bei konstant niedrigem Verlauf in der Grundlinien-Phase sowie nach Applikation des Nasensprays (24 IE OT oder Placebo), ließ sich nach Ingestion der Zuckerlösung wie erwartet ein deutlicher Anstieg der Blutglucose-Konzentrationen verzeichnen mit Maximalwerten zu Zeitpunkt 11:40 Uhr. In der Varianzanalyse ließen sich keine signifikanten

Ergebnisse errechnen, weder zwischen den Bedingungen ($F(1,23) = 1,88$, $p = 0,18$) noch für die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($F(4,91) = 0,69$, $p = 0,60$).

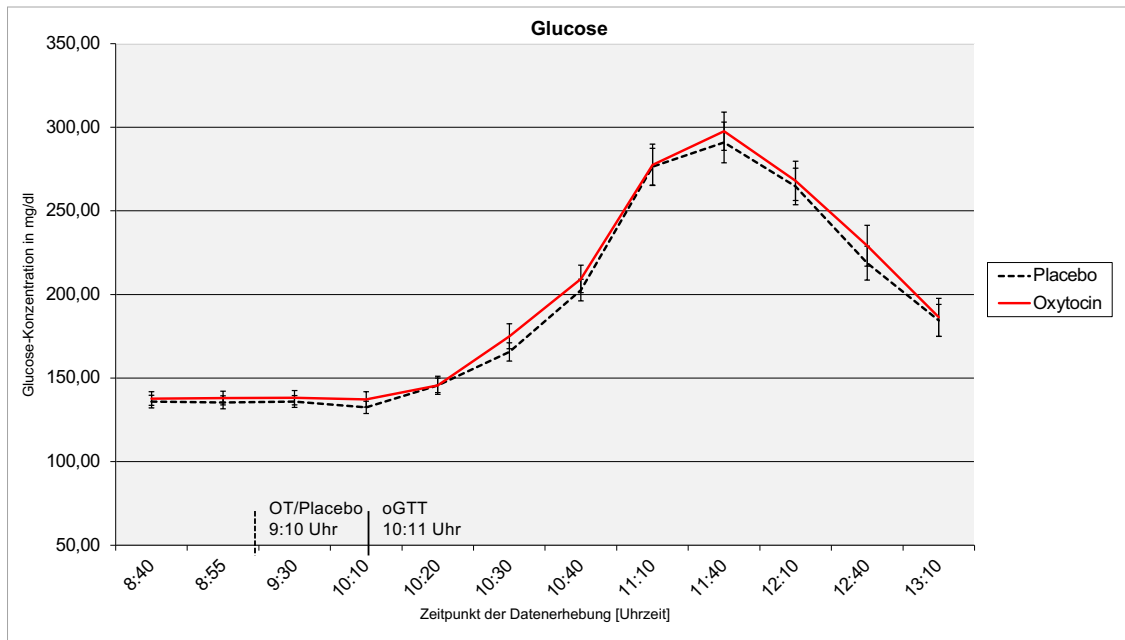


Abb. 7 Darstellung der Glucose-Konzentrationen im Blutplasma (MW \pm SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Um 9:10 Uhr erfolgte die intranasale Applikation von 24 IE OT oder Placebo (vertikale unterbrochene Linie). 60 Minuten später startete der oGTT, um 10:11 Uhr (vertikale Linie). Zwischen den Bedingungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. $N = 25$. OT = Oxytocin, oGTT = oraler Glucosetoleranztest.

3.2.3 Insulin

Der Verlauf der Insulin-Konzentrationen ähnelte dem Konzentrationsverlauf der Blutglucose in beiden Bedingungen (siehe Abb. 8). Bei konstant niedrigen Insulinkonzentrationen in der Basalphase sowie postinterventionell (nach Applikation des Nasensprays), stiegen die Werte nach Stimulation durch den oGTT erwartungsgemäß stark an und erreichten ein Maximum zu Zeitpunkt 11:40 Uhr. In der Varianzanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen ($F(1,21) = 0,37$, $p = 0,55$) und mit Blick auf die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($F(3,58) = 0,96$, $p = 0,41$).

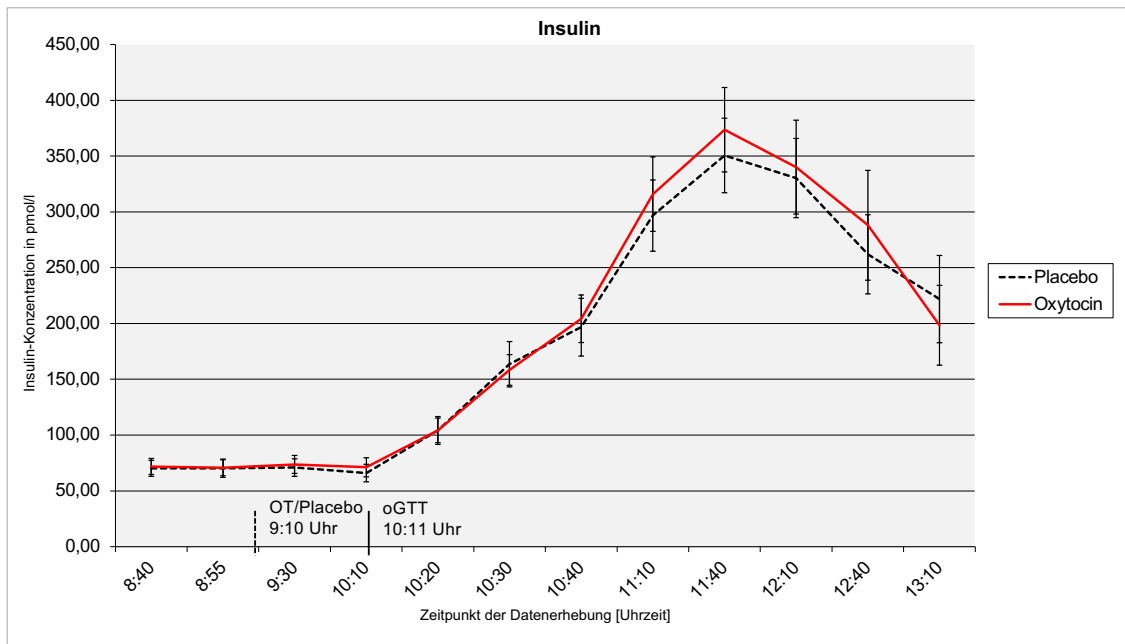


Abb. 8 Darstellung der Insulin-Konzentrationen im Blutserum (MW \pm SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Um 9:10 Uhr erfolgte die intranasale Applikation von 24 IE OT oder Placebo (vertikale unterbrochene Linie). 60 Minuten später startete der oGTT, um 10:11 Uhr (vertikale Linie). Zwischen den Bedingungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. $N = 25$. OT = Oxytocin, oGTT = oraler Glucosetoleranztest.

3.2.4 C-Peptid

Der Verlauf der C-Peptid-Konzentrationen im Blut (siehe Abb. 9) zeigte im ersten Versuchsdrittel einen konstant niedrigen Verlauf in beiden Bedingungen. Erwartungskonform ließ sich nach dem Trinken der Zuckerlösung (10:10 Uhr) zunächst ein moderater, ab Zeitpunkt 10:40 Uhr dann ein steiler Konzentrationsanstieg feststellen mit Maximalwerten in beiden Bedingungen zu Zeitpunkt 12:10 Uhr. Die Varianzanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen ($F(1,21) = 0,42$, $p = 0,53$). Auch mit Blick auf den ANOVA-Faktor Bedingung und Zeit ließen sich keine signifikanten Ergebnisse errechnen ($F(3,69) = 1,04$, $p = 0,39$).

Kovarianzanalysen der Verläufe von Glucose, Insulin und C-Peptid, die Alter, BMI, HOMA-IR, Krankheitsdauer des DMT2 und Einnahme von Antihypertensiva berücksichtigten, bestätigten das Ausbleiben relevanter Oxytocin-Effekte auf diese Parameter ($p > 0,42$ für die entsprechenden Bedingung \times Zeit-Ergebnisse).

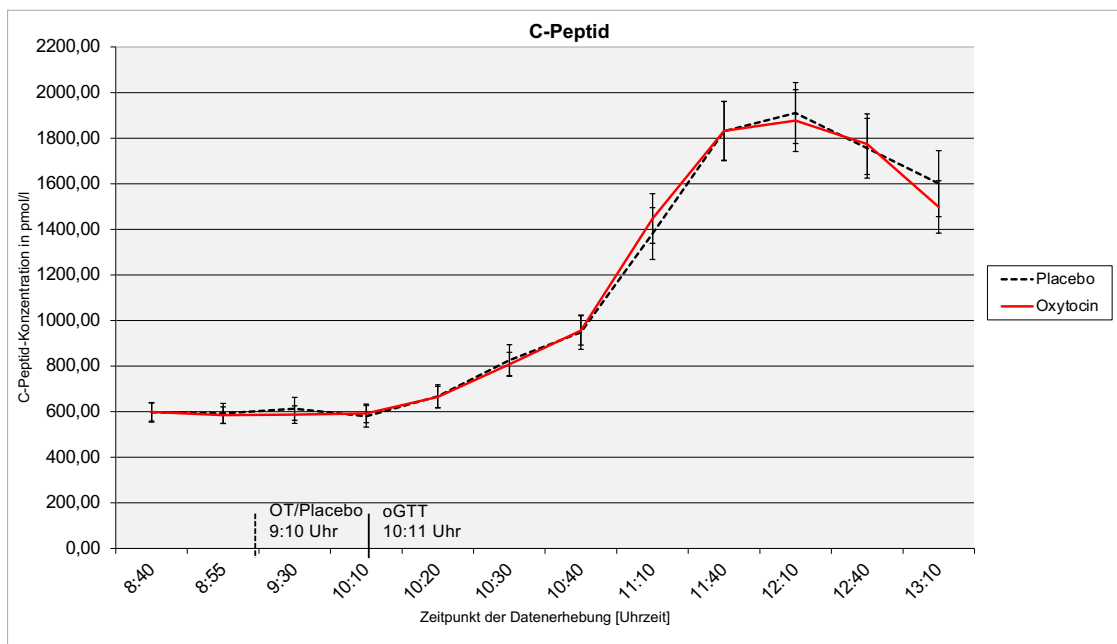


Abb. 9 Darstellung der C-Peptid-Konzentrationen im Blutserum (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Um 9:10 Uhr erfolgte die intranasale Applikation von 24 IE OT oder Placebo (vertikale unterbrochene Linie). 60 Minuten später startete der oGTT, um 10:11 Uhr (vertikale Linie). Zwischen den Bedingungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. N = 25. OT = Oxytocin, oGTT = oraler Glucosetoleranztest.

3.2.5 Cortisol

Die Cortisol-Konzentrationen im Blut (siehe Abb. 10) zeigten in beiden Bedingungen (OT vs. Placebo) einen abfallenden Verlauf mit Maximalwerten zu Versuchsbeginn (OT 8:40, Placebo 8:55 Uhr). Im weiteren Verlauf nahmen die Cortisol-Konzentrationen zunächst steil ab und hielten sich nach Stimulation durch den oGTT auf einem niedrigen Niveau. In der Varianzanalyse zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen ($F(1,22) = 4,63$, $p = 0,04$). Für die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ließen sich keine signifikanten Ergebnisse errechnen ($F(3,76) = 0,61$, $p = 0,63$). Es zeigten sich in der OT-Bedingung signifikant niedrigere Cortisol-Konzentrationen als in der Placebo-Bedingung zu den Zeitpunkten 8:55 Uhr (415,04 +/- 19,18 vs. 473,00 +/- 21,78 nmol/l, $p < 0,01$), 10:10 Uhr (290,44 +/- 14,42 vs. 336,60 +/- 17,70 nmol/l, $p = 0,03$) und 10:20 Uhr (287,08 +/- 12,61 vs. 335,44 +/- 20,44 nmol/l, $p = 0,03$).

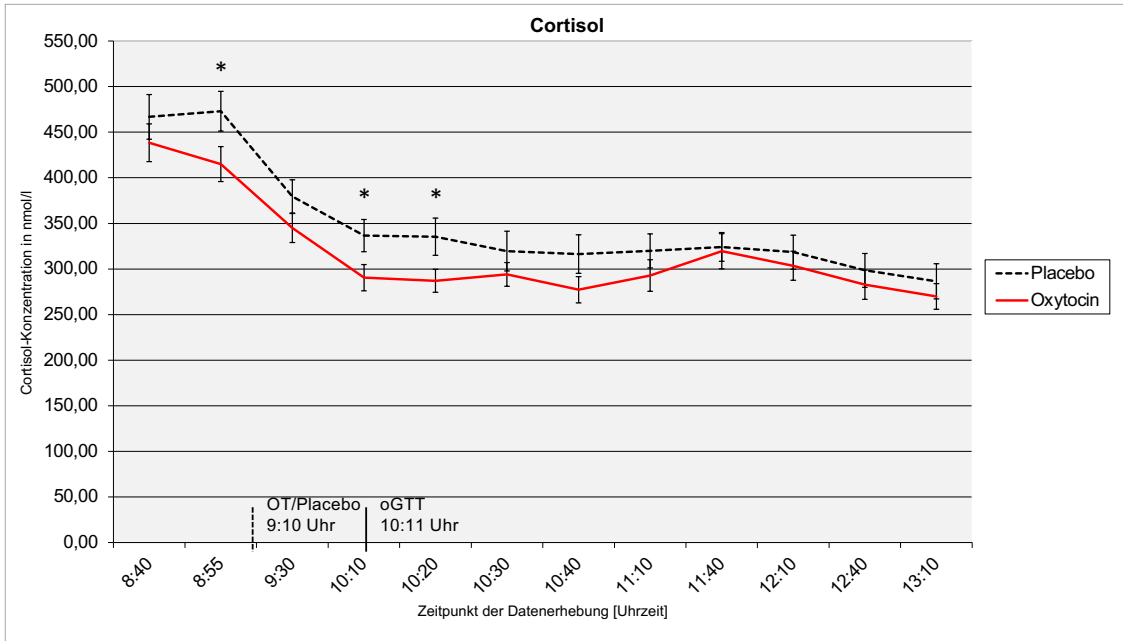


Abb. 10 Darstellung der Cortisol-Konzentrationen im Blutserum (MW \pm SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Um 9:10 Uhr erfolgte die intranasale Applikation von 24 IE OT oder Placebo (vertikale unterbrochene Linie). 60 Minuten später startete der oGTT, um 10:11 Uhr (vertikale Linie). $N = 25$. OT = Oxytocin, oGTT = oraler Glucosetoleranztest. * $p < 0,05$ (gepaarte t-Tests).

3.2.6 ACTH

Ähnlich dem Verlauf der Cortisol-Konzentrationen präsentierte sich der Konzentrationsverlauf von ACTH im Blut (siehe Abb. 11). In beiden Bedingungen ließen sich die höchsten ACTH-Konzentrationen zu Versuchsbeginn feststellen. Im weiteren Verlauf fielen die Werte zunächst steil, nach Gabe des Nasensprays dann flacher ab, bevor sich die Werte mit Beginn des oGTT auf einem niedrigen Niveau einfanden. In der Varianzanalyse ließen sich keine signifikanten Ergebnisse zwischen den Bedingungen ($F(1,22) = 1,22$, $p = 0,28$) und für die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($F(4,85) = 1,21$, $p = 0,31$) errechnen.

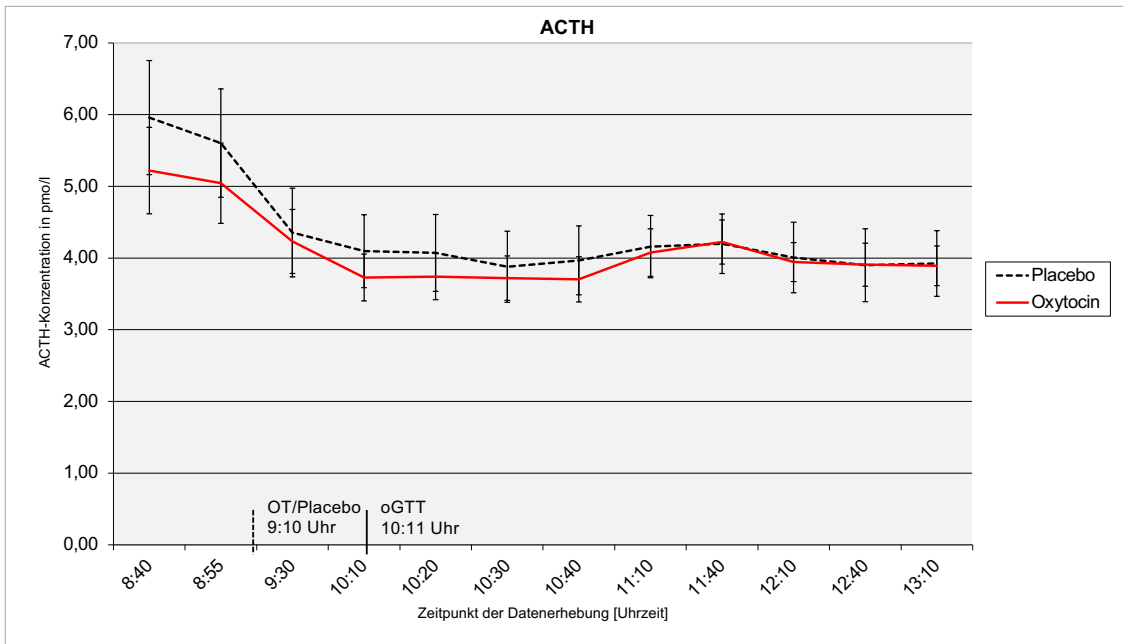


Abb. 11 Darstellung der ACTH-Konzentrationen im Blutplasma (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Um 9:10 Uhr erfolgte die intranasale Applikation von 24 IE OT oder Placebo (vertikale unterbrochene Linie). 60 Minuten später startete der oGTT, um 10:11 Uhr (vertikale Linie). Zwischen den Bedingungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. N = 25. OT = Oxytocin, oGTT = oraler Glucosetoleranztest.

3.2.7 Laktat

Die Laktat-Werte im Blut (siehe Abb. 12) zeigten zunächst einen abnehmenden Verlauf, bevor sie nach Stimulation durch den oGTT erwartungsgemäß anstiegen mit Maxima zu den Zeitpunkten 11:10 Uhr (OT) und 12:10 Uhr (Placebo). In der Varianzanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der OT- und der Placebobedingung ($F(1,23) = 0,06$, $p = 0,82$). Auch mit Blick auf die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ließen sich keine signifikanten Ergebnisse errechnen ($F(4,86) = 1,74$, $p = 0,15$). Ein Trend zu niedrigeren Blut-Laktatwerten in der OT-Bedingung zeichnete sich zu Zeitpunkt 12:10 Uhr ab (1,47 +/- 0,08 mmol/l vs. Placebo 1,60 +/- 0,11 mmol/l, $p = 0,076$).

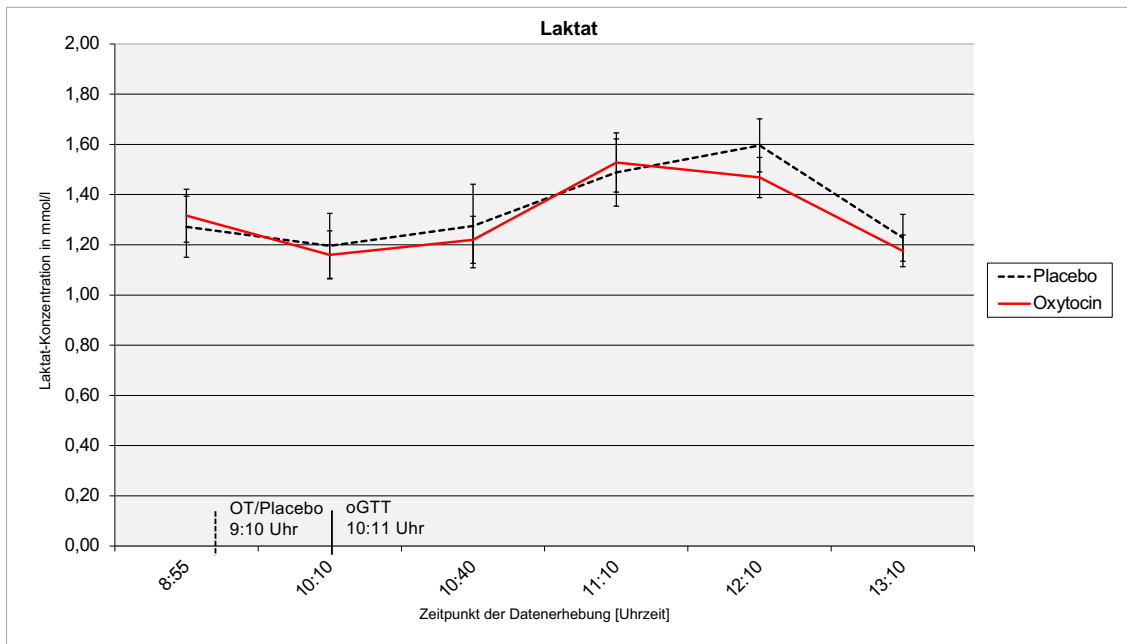


Abb. 12 Darstellung der Laktat-Konzentrationen im Blutplasma (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Um 9:10 Uhr erfolgte die intranasale Applikation von 24 IE OT oder Placebo (vertikale unterbrochene Linie). 60 Minuten später startete der oGTT, um 10:11 Uhr (vertikale Linie). Zwischen den Bedingungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. N = 25. OT = Oxytocin, oGTT = oraler Glucosetoleranztest.

3.2.8 NEFA

Für die NEFA-Konzentrationen im Blut (siehe Abb. 13) ergibt sich ein abfallender Verlauf mit Maximalwerten zu Versuchsbeginn und Tiefstwerten zu Versuchsende (OT-Zeitpunkt 13:10 Uhr, Placebo 12:10 Uhr). In der Varianzanalyse konnten keine signifikanten Ergebnisse zwischen den Bedingungen ($F(1,23) = 0,39$, $p = 0,54$) sowie für die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($F(3,76) = 0,84$, $p = 0,49$) errechnet werden.

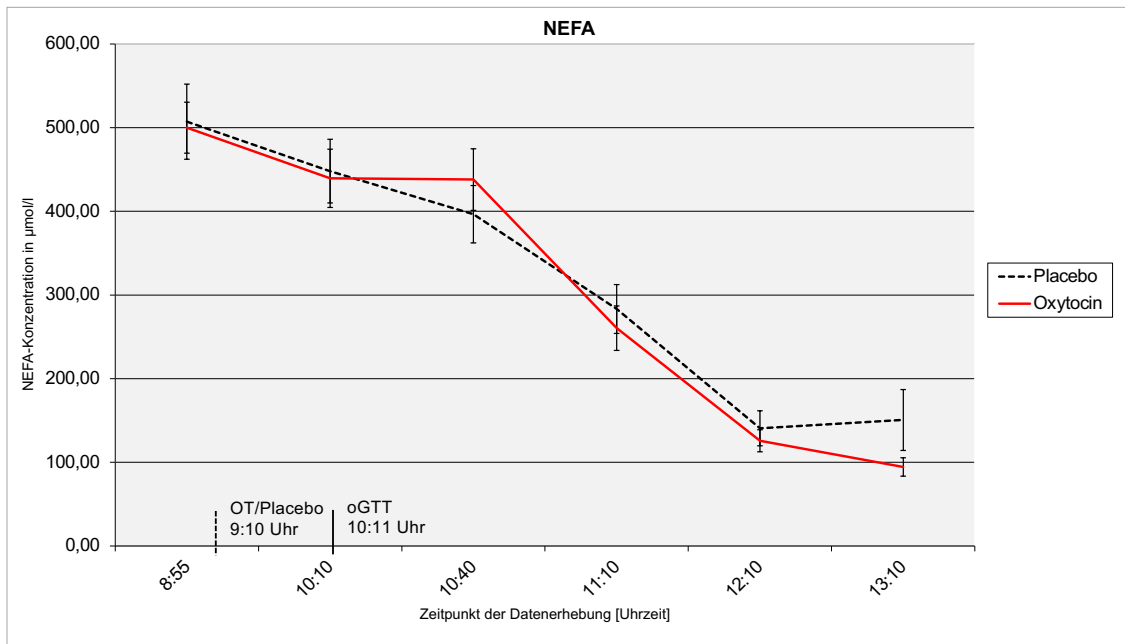


Abb. 13 Darstellung der NEFA-Konzentrationen im Blutplasma (MW \pm SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Um 9:10 Uhr erfolgte die intranasale Applikation von 24 IE OT oder Placebo (vertikale unterbrochene Linie). 60 Minuten später startete der oGTT, um 10:11 Uhr (vertikale Linie). Zwischen den Bedingungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. $N = 25$. OT = Oxytocin, oGTT = oraler Glucosetoleranztest.

3.3 Blutdruck und Herzfrequenz

Die Bestimmung von Blutdruck und Puls erfolgte pro Versuchstag jeweils zwölfmal begleitend zu den Blutentnahmen (Zeitpunkte 8:40, 8:55, 9:30, 10:10, 10:20, 10:30, 10:40, 11:10, 11:40, 12:10, 12:40, 13:10 Uhr). Auf Basis dieser Daten ließ sich ein Verlauf der kardiovaskulären Parameter in der OT- und der Placebobedingung beschreiben.

3.3.1 Puls

Für die Pulswerte ergab sich ein flacher Kurvenverlauf innerhalb des Normbereiches (siehe Abb. 14). Nach Stimulation durch den oGTT zeigte sich in der Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen ($F(1,24) = 4,82$, $p = 0,04$), wobei die Pulswerte in der OT- im Vergleich zur Placebobedingung zu den Zeitpunkten 11:10 Uhr (65,28 \pm 1,45 bpm vs. 68,80 \pm 1,53 bpm, $p = 0,05$) und 13:10 Uhr (64,12 \pm 1,79 bpm vs. 68,24 \pm 2,00 bpm,

$p = 0,04$) signifikant niedriger waren. Mit Blick auf den ANOVA-Faktor Bedingung und Zeit zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse ($F(6,137) = 1,35$, $p = 0,24$).

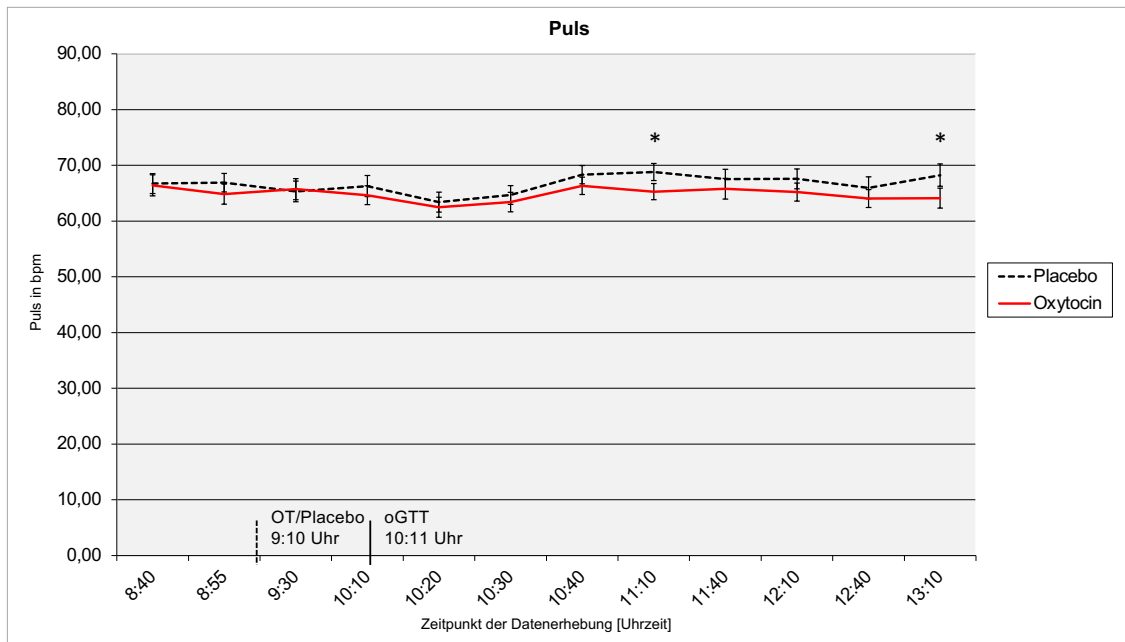


Abb. 14 Darstellung der Pulswerte (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Um 9:10 Uhr erfolgte die intranasale Applikation von 24 IE OT oder Placebo (vertikale unterbrochene Linie). 60 Minuten später startete der oGTT, um 10:11 Uhr (vertikale Linie). Zu den Zeitpunkten 11:10 und 13:10 Uhr ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen, wobei unter OT die Herzraten niedriger waren. $N = 25$. OT = Oxytocin, oGTT = oraler Glucosetoleranztest. * $p < 0,05$ (gepaarte t-Tests).

3.3.2 Systole

Die systolischen Blutdruckwerte lagen in einem erwartbaren Bereich (hoher Normalbereich/ milde Hypertonie) und zeigten eine geringe Schwankungsbreite (siehe Abb. 15). In der Varianzanalyse ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen errechnen ($F(1,24) = 0,24$, $p = 0,63$). Gleiches betrifft die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($F(6,155) = 1,30$, $p = 0,26$).

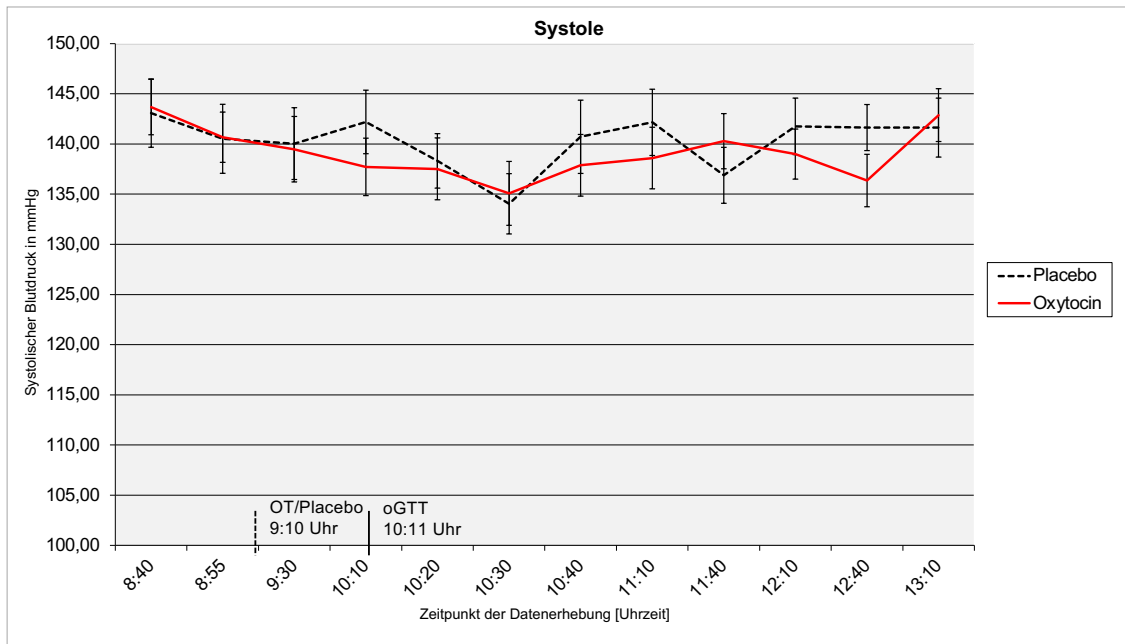


Abb. 15 Darstellung der systolischen Blutdruckwerte (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Um 9:10 Uhr erfolgte die intranasale Applikation von 24 IE OT oder Placebo (vertikale unterbrochene Linie). 60 Minuten später startete der oGTT, um 10:11 Uhr (vertikale Linie). Zwischen den Bedingungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. N = 25. OT = Oxytocin, oGTT = oraler Glucosetoleranztest.

3.3.3 Diastole

Ähnlich der Systole zeigten auch die diastolischen Blutdruckwerte während des Experiments geringfügige Schwankungen innerhalb des Erwartungsbereichs (Normal-/ hoher Normalbereich, siehe Abb. 16). In der Varianzanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen ($F(1,24) = 0,43$, $p = 0,52$) sowie mit Blick auf die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($F(6,153) = 1,57$, $p = 0,16$).

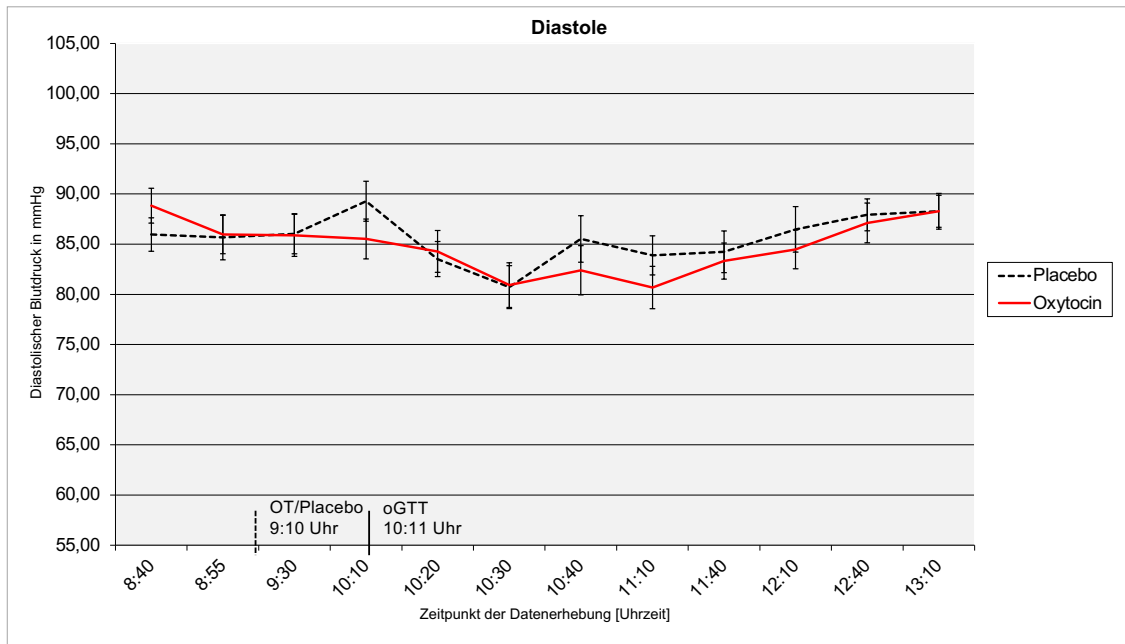


Abb. 16 Darstellung der diastolischen Blutdruckwerte (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Um 9:10 Uhr erfolgte die intranasale Applikation von 24 IE OT oder Placebo (vertikale unterbrochene Linie). 60 Minuten später startete der oGTT, um 10:11 Uhr (vertikale Linie). Zwischen den Bedingungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. N = 25. OT = Oxytocin, oGTT = oraler Glucosetoleranztest.

3.4 Bioelektrische Impedanzanalyse

Die Körperzusammensetzung der Probanden wurde zu Beginn beider Versuchstage mittels BIA ermittelt. Mit Blick auf die Anteile von Mager- und Fettmasse am Gesamtkörpergewicht sowie den prozentualen Körperfettanteil zeigte die Analyse der gepaarten t-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen der OT- und der Placebobedingung (siehe Tab. 6).

Tab. 6 Ergebnisse der Bioelektrischen Impedanzanalyse (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung.

	LBM [kg]	FM [kg]	FM [%]
Oxytocin	67,58 +/- 1,53	18,70 +/- 1,03	21,30 +/- 0,70
Placebo	67,54 +/- 1,60	18,78 +/- 0,97	21,43 +/- 0,58
t-Test	p = 0,78	p = 0,63	p = 0,52

N = 25. LBM = Lean Body Mass/Magermasse, FM = Fat Mass/Fettmasse.

3.5 Indirekte Kalorimetrie

An beiden Versuchstagen wurde je zweimal der Grundumsatz in Ruhe mittels indirekter Kalorimetrie bestimmt (Basalwert und Bestimmung eines möglichen OT-Effekts). Erwartungskonform ließ sich nach Stimulation durch den oGTT ein Anstieg des REE feststellen (ernährungsbedingte Thermogenese). Für die statistische Auswertung des Energiehaushalts wurden der REE und RQ jeweils vor und nach ICcE betrachtet (siehe Abb. 17 bis 20). In der Varianzanalyse zeigten sich für den REE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen (OT vs. Placebo) ($F(1,24) = 0,50$, $p = 0,49$ vor ICcE; $F(1,24) = 0,14$, $p = 0,71$ nach ICcE) sowie für die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($F(1,24) = 0,79$, $p = 0,38$ vor ICcE; $F(1,24) = 0,96$, $p = 0,34$ nach ICcE). Gleiches gilt für die Analyse des RQ mit den ANOVA-Faktoren Bedingung ($F(1,24) = 0,29$, $p = 0,60$ vor ICcE; $F(1,24) = 0,69$, $p = 0,42$ nach ICcE) bzw. Bedingung und Zeit ($F(1,24) = 1,35$, $p = 0,26$ vor ICcE; $F(1,24) = 1,07$, $p = 0,31$ nach ICcE).

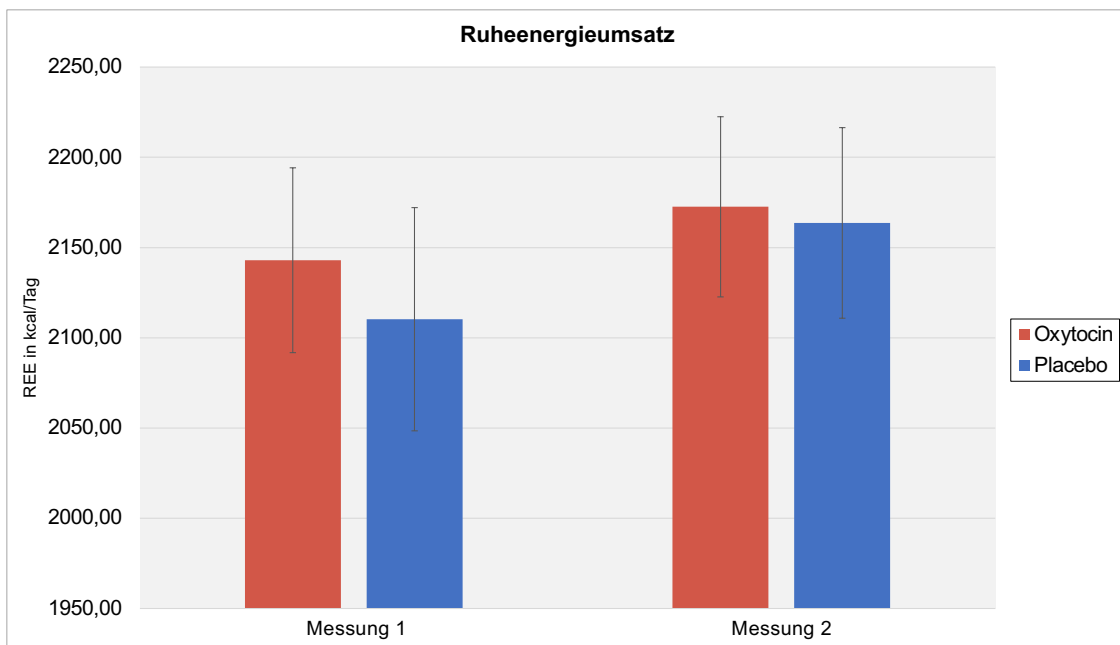


Abb. 17 Darstellung des Ruheenergieumsatzes (MW \pm SEM) in der Oxytocin- und Placebobe-
dingung in der Basalphase (Messung 1) und postprandial (Messung 2). Es ließen sich keine sig-
nifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen. $N = 25$. REE = Resting Energy
Expenditure/Ruheenergieumsatz.

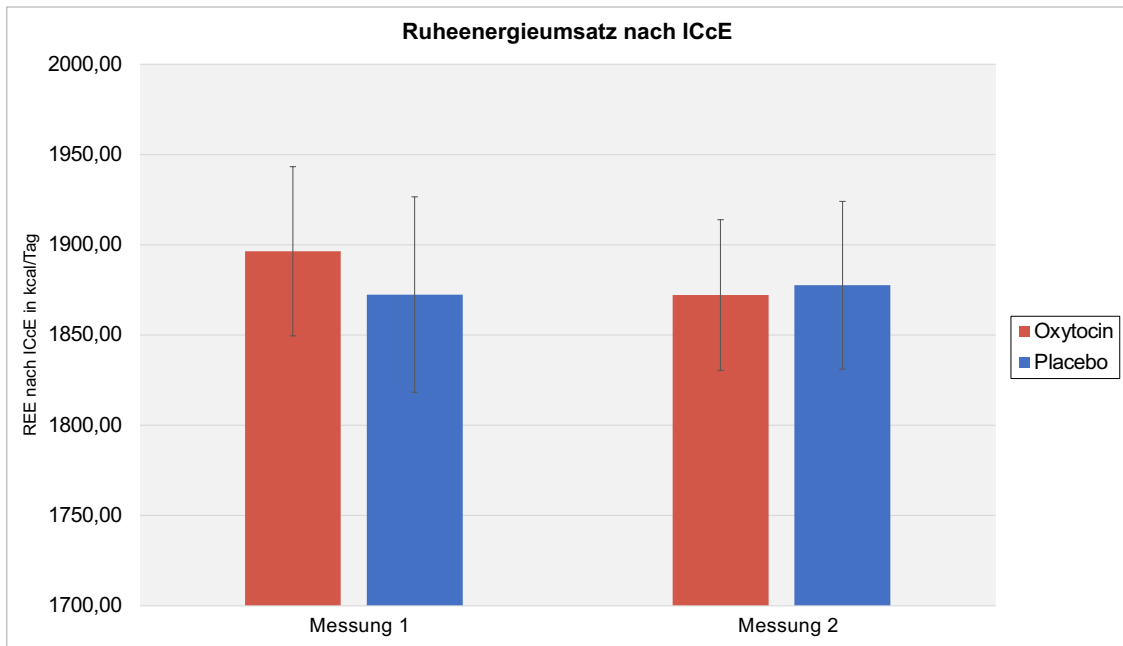


Abb. 18 Darstellung des Ruheenergieumsatzes nach ICcE (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung in der Basalphase (Messung 1) und postprandial (Messung 2). Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen. N = 25. REE = Resting Energy Expenditure/Ruheenergieumsatz, ICcE = Individual Calibration control Evaluation.

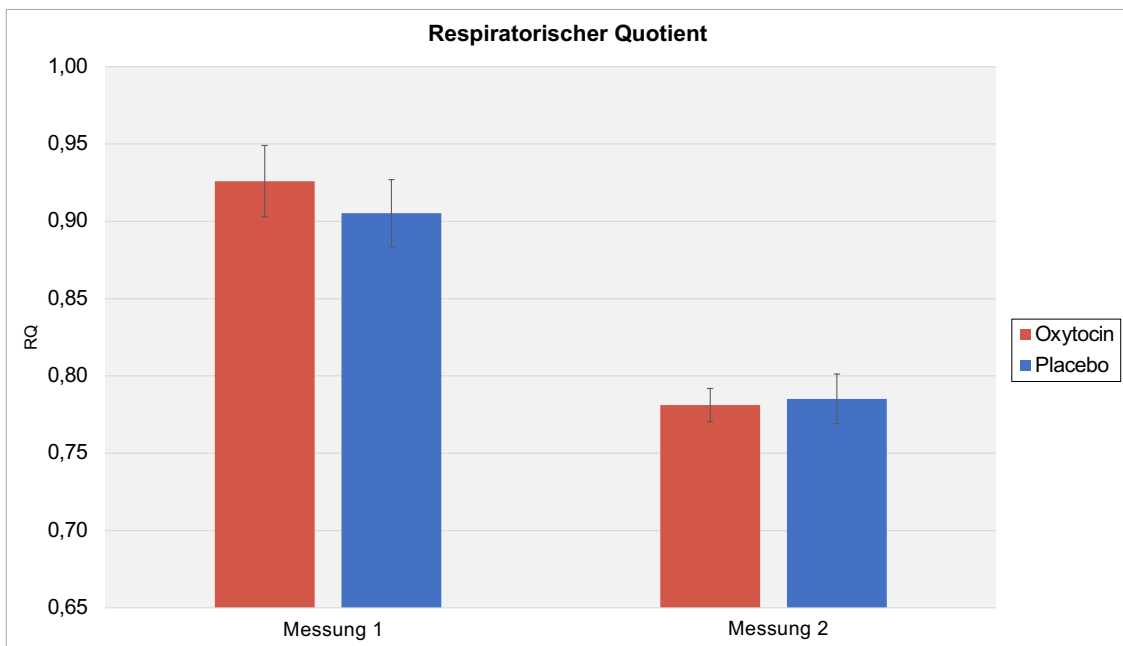


Abb. 19 Darstellung des Respiratorischen Quotienten (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung in der Basalphase (Messung 1) und postprandial (Messung 2). Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen. N = 25. RQ = Respiratorischer Quotient.

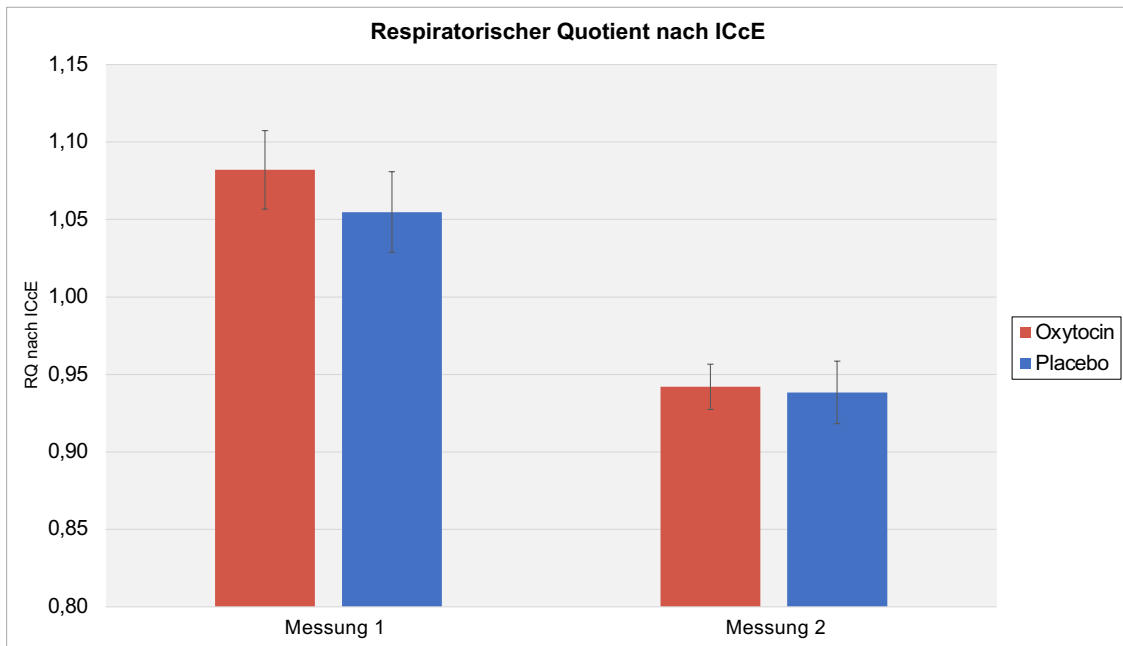


Abb. 20 Darstellung des Respiratorischen Quotienten nach ICcE (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung in der Basalphase (Messung 1) und postprandial (Messung 2). Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen. $N = 25$. RQ = Respiratorischer Quotient, ICcE = Individual Calibration control Evaluation.

3.6 Fragebögen

Die Erhebung psychometrischer Daten erfolgte mittels vier Fragebögen (PFS, MDBF, VAS, SRS). Dabei wurden der MDBF, die VAS und die SRS während der Versuchstage zu jeweils sechs Zeitpunkten ausgefüllt (8:15, 9:55, 10:55, 11:40, 12:25, 13:10 Uhr). Die PFS wurde den Probanden hingegen nur zu den beiden erstgenannten Zeiten zur Beantwortung vorgelegt (8:15, 9:55 Uhr).

3.6.1 PFS

Die statistische Auswertung der Power of Food Skala erfolgte anhand der Kategorien „Food available“, „Food present“ und „Food tasted“ (siehe Tab. 7). Dabei wurde aus den Items der entsprechenden Kategorie für beide Zeitpunkte der Datenerhebung (8:10, 9:50 Uhr) ein MW gebildet. Zusätzlich wurde ein Gesamtwert ermittelt (aggregated score), der sich aus den MW der drei Kategorien ergab. In der Varianzanalyse zeigten sich in keiner der Kategorien signifikante Ergebnisse zwischen den Bedingungen ($F(1,24) = 0,24$, $p = 0,63$ für „Food available“; $F(1,24) = 0,06$, $p = 0,81$ für „Food present“; $F(1,24) = 0,61$, $p = 0,44$ für „Food

tasted“, $F(1,24) = 0,37$, $p = 0,55$ für „aggregated score“) sowie für die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($F(1,24) = 0,76$, $p = 0,39$ für „Food available“; $F(1,24) = 0,04$, $p = 0,84$ für „Food present“; $F(1,24) = 0,17$, $p = 0,68$ für „Food tasted“, $F(1,24) = 0,29$, $p = 0,60$ für „aggregated score“).

Tab. 7 Auswertung der Power of Food Skala nach Kategorie und Zeitpunkt der Datenerhebung (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung.

	Food available		Food present		Food tasted		Aggregated Factor	
Uhrzeit	8:10	9:50	8:10	9:50	8:10	9:50	8:10	9:50
OT	1,61 +/- 0,14	1,57 +/- 0,15	2,35 +/- 0,18	2,15 +/- 0,21	2,51 +/- 0,17	2,61 +/- 0,19	2,16 +/- 0,14	2,11 +/- 0,16
Placebo	1,67 +/- 0,14	1,55 +/- 0,13	2,39 +/- 0,20	2,16 +/- 0,2	2,62 +/- 0,17	2,66 +/- 0,17	2,22 +/- 0,15	2,12 +/- 0,15
t-Test	$p = 0,36$	$p = 0,83$	$p = 0,78$	$p = 0,94$	$p = 0,47$	$p = 0,59$	$p = 0,46$	$p = 0,85$

$N = 25$. OT = Oxytocin.

3.6.2 MDBF

Für die Auswertung der MDBF wurden die zwölf Items den Kategorien „Gute-Schlechte-Stimmung“ (siehe Abb. 21), „Wachheit-Müdigkeit“ (siehe Abb. 22) sowie „Ruhe-Unruhe“ (siehe Abb. 23) zugeteilt. In der Varianzanalyse ließen sich in keiner der Kategorien signifikante Ergebnisse zwischen den Bedingungen feststellen ($F(1,24) = 0,58$, $p = 0,46$ für GS; $F(1,24) = 0,29$, $p = 0,60$ für WM; $F(1,24) = 0,85$, $p = 0,37$ für RU). Gleiches betrifft die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($F(3,81) = 0,44$, $p = 0,75$ für GS; $F(3,82) = 0,46$, $p = 0,74$ für WM; $F(3,75) = 1,20$, $p = 0,32$ für RU).

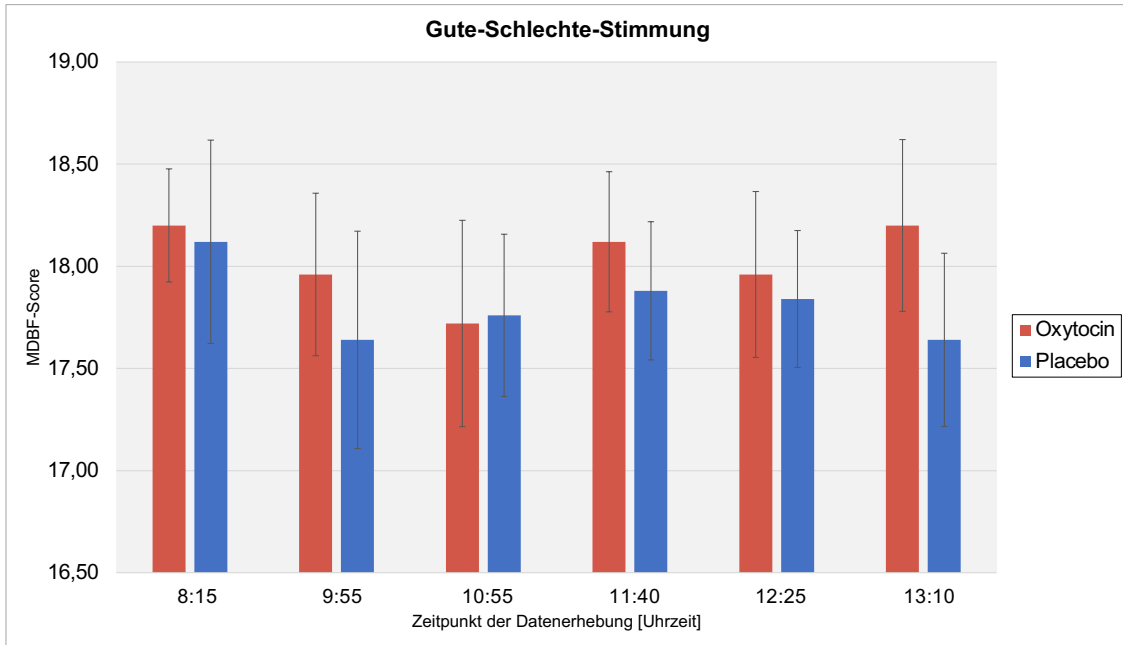


Abb. 21 Ergebnisse der MDBF, Kategorie „Gute-Schlechte-Stimmung“ (GS) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen. N = 25. MDBF = Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen.

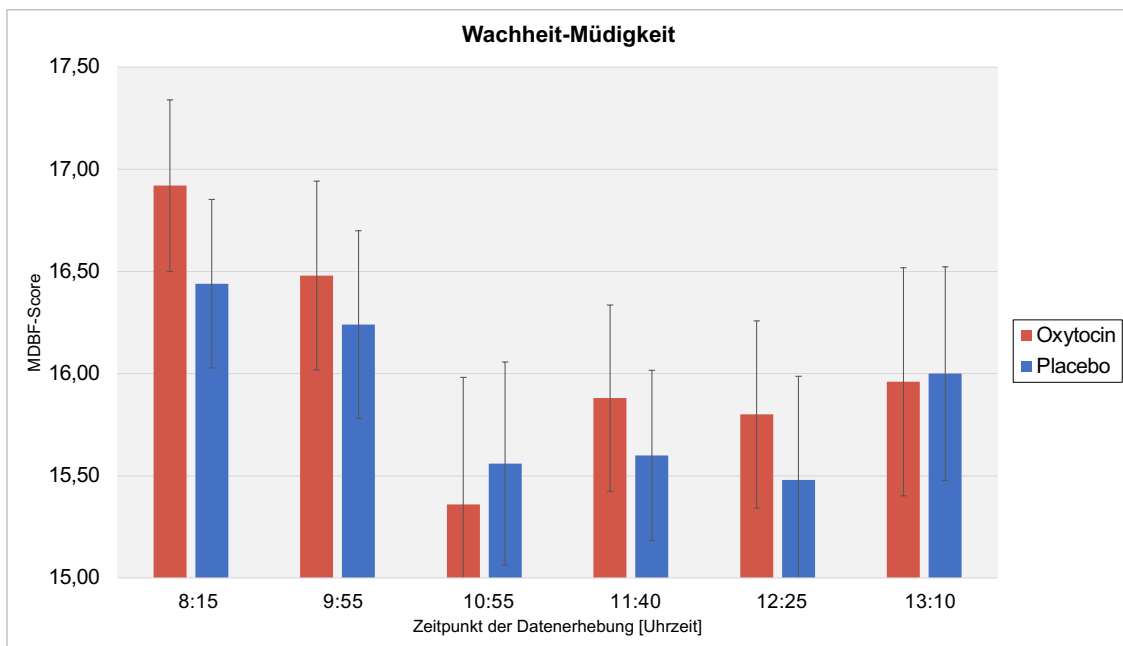


Abb. 22 Ergebnisse der MDBF, Kategorie „Wachheit-Müdigkeit“ (WM) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen. N = 25. MDBF = Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen.

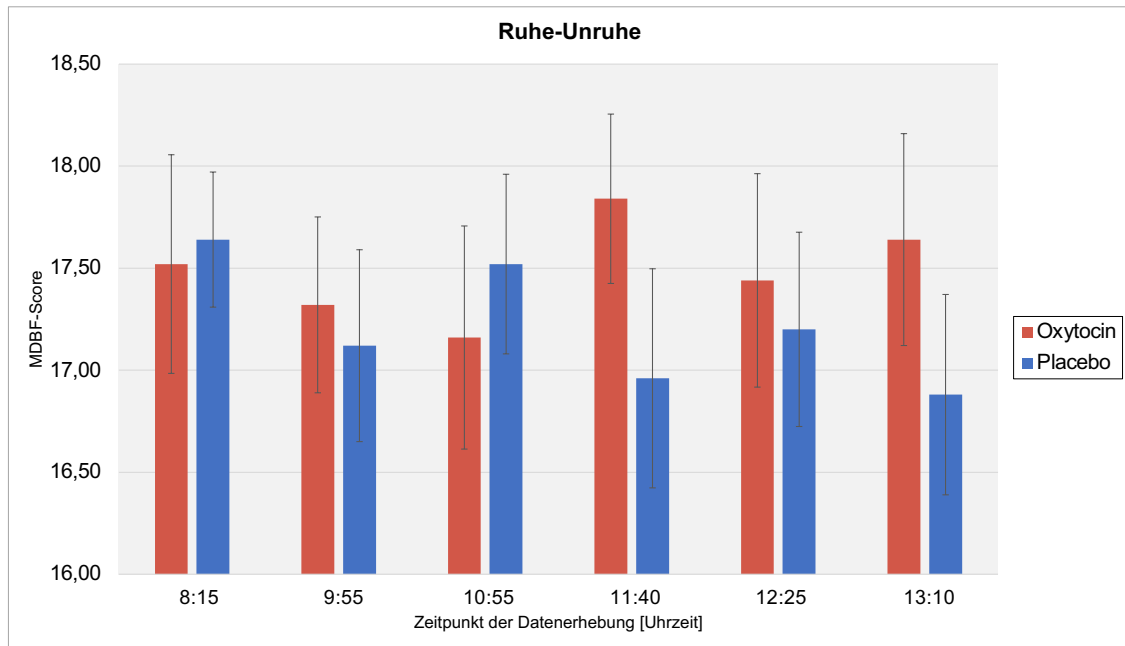


Abb. 23 Ergebnisse der MDBF, Kategorie „Ruhe-Unruhe“ (RU) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen. N = 25. MDBF = Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen.

3.6.3 VAS

Die statistische Auswertung der VAS erfolgte nach Item (hungrig, satt, durstig, ängstlich, fröhlich, gestresst, müde, momentanes Bedürfnis nach Essen im Allgemeinen/ nach Süßem/ nach Herzhaftem). Für das Item „Ängstlich“ (siehe Tab. 8) ließ sich in der Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen ($F(1,23) = 5,29$, $p = 0,03$) errechnen, wobei die Werte in der OT-Bedingung zu Zeitpunkt 8:15 Uhr, also noch vor OT-Applikation signifikant niedriger waren (OT 4,92 +/- 1,25 vs. Placebo 8,56 +/- 2,36, $p = 0,03$) (Grundlinienneneffekt). Für das Item „Müde“ (siehe Tab. 9) zeigten sich in der Varianzanalyse signifikante Ergebnisse für die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($F(3,81) = 3,68$, $p = 0,01$), wobei sich die Signifikanz in den post-hoc t-Tests nicht bestätigen ließ. Gegenteiliger Effekt zeigte sich mit Blick auf das Item „Gestresst“ (siehe Tab. 10). Hier ließ sich zu Zeitpunkt 13:10 Uhr ein signifikant höherer Einzelwert in der OT-Bedingung feststellen (OT 7,96 +/- 2,10 vs. Placebo 4,36 +/- 0,89, $p = 0,03$) bei zugleich nicht-signifikanter Varianzanalyse.

Tab. 8 Auswertung der Visuellen Analogskalen nach Kategorie "Ängstlich" (MW +/- SEM) für die Bedingungen Oxytocin und Placebo im Verlauf des Versuchs.

Ängstlich						
Uhrzeit	8:15	9:55	10:55	11:40	12:25	13:10
Oxytocin	4,92 +/- 1,25	5,00 +/- 1,06	6,44 +/- 2,51	5,12 +/- 1,41	5,96 +/- 1,57	3,92 +/- 0,94
Placebo	8,56 +/- 2,36	7,64 +/- 2,10	8,36 +/- 2,40	6,44 +/- 1,39	8,68 +/- 3,82	4,28 +/- 0,91
t-Test	p = 0,03	p = 0,14	p = 0,55	p = 0,22	p = 0,49	p = 0,68

p (fett): p < 0,05. N = 25.

Tab. 9 Auswertung der Visuellen Analogskalen nach Kategorie "Müde" (MW +/- SEM) für die Bedingungen Oxytocin und Placebo im Verlauf des Versuchs.

Müde						
Uhrzeit	8:15	9:55	10:55	11:40	12:25	13:10
Oxytocin	19,32 +/- 3,69	24,20 +/- 3,53	29,76 +/- 5,38	32,28 +/- 4,89	31,12 +/- 4,54	29,56 +/- 5,00
Placebo	29,92 +/- 4,27	28,68 +/- 3,61	27,00 +/- 4,29	24,12 +/- 4,22	23,32 +/- 3,78	23,16 +/- 4,58
t-Test	p = 0,07	p = 0,33	p = 0,47	p = 0,08	p = 0,11	p = 0,16

p (fett): p < 0,05. N = 25.

Tab. 10 Auswertung der Visuellen Analogskalen nach Kategorie "Gestresst" (MW +/- SEM) für die Bedingungen Oxytocin und Placebo im Verlauf des Versuchs.

Gestresst						
Uhrzeit	8:15	9:55	10:55	11:40	12:25	13:10
Oxytocin	12,00 +/- 3,31	7,24 +/- 1,48	7,44 +/- 1,97	5,20 +/- 1,31	8,16 +/- 2,09	7,96 +/- 2,10
Placebo	10,21 +/- 2,80	11,68 +/- 2,88	9,92 +/- 1,68	7,96 +/- 2,56	7,64 +/- 2,31	4,36 +/- 0,89
t-Test	p = 0,64	p = 0,12	p = 0,27	p = 0,31	p = 0,80	p = 0,03

p (fett): p < 0,05. N = 25.

3.6.4 SRS

Für die Auswertung der SRS wurden die 27 Items in neuroglycopene⁴ und autonome⁵ Symptome eingeteilt. Dabei fanden die Einteilungen nach Mitrakou und nach Pohl und Fehm Anwendung, sodass sich folgende vier Kategorien ergaben: „Neuroglycopene Symptome nach Mitrakou“ (1) (siehe Abb. 24), „Neuroglycopene Symptome nach Pohl und Fehm“ (2) (siehe Abb. 25), „Autonome Symptome nach Mitrakou“ (3) (siehe Abb. 26), „Autonome Symptome nach Pohl und Fehm“ (4) (siehe Abb. 27). In der Varianzanalyse zeigten sich in keiner dieser Kategorien signifikante Ergebnisse, weder zwischen den Bedingungen ($F(1,24) = 2,32, p = 0,14$ für (1); $F(1,24) = 0,05, p = 0,82$ für (2); $F(1,24) = 1,25, p = 0,28$ für (3); $F(1,24) = 0,24, p = 0,63$ für (4)), noch für die Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($F(3,75) = 0,81, p = 0,50$ für (1); $F(3,79) = 2,09, p = 0,10$ (2); $F(3,69) = 0,61, p = 0,60$ für (3); $F(3,60) = 0,34, p = 0,76$ für (4)).

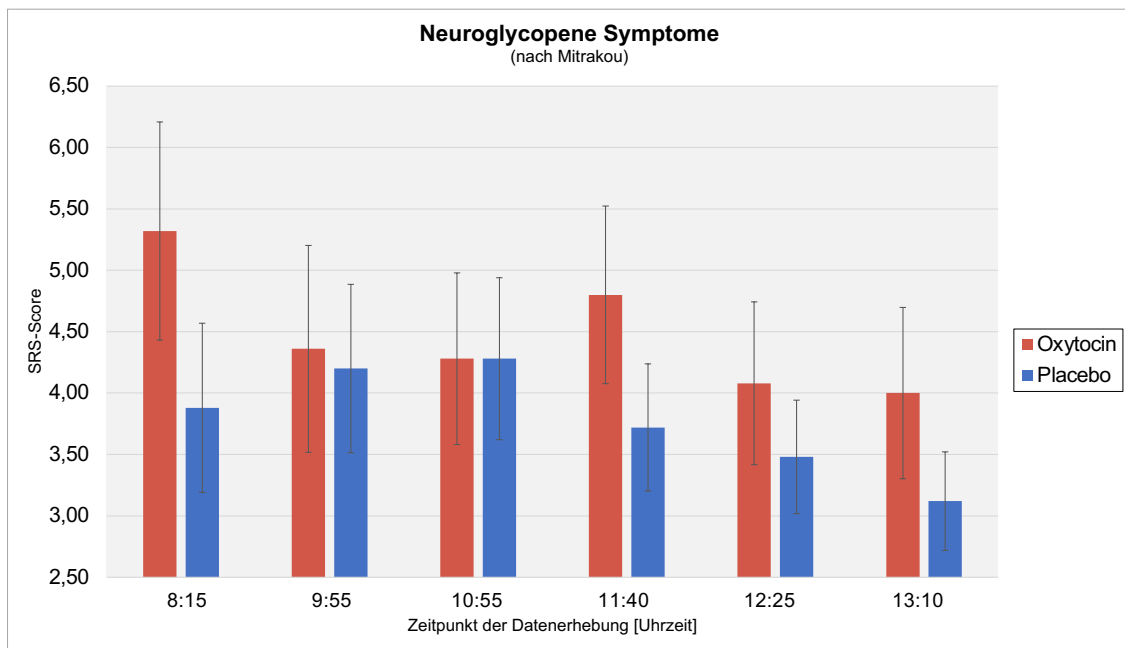


Abb. 24 Ergebnisse der SRS, Kategorie „Neuroglycopene Symptome nach Mitrakou“ (1) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen. $N = 25$. SRS = Symptom-Rating-Skala.

⁴ Schwindel, Kribbelgefühl, verschwommenes Sehen, Konzentrationsfähigkeit, Schwäche

⁵ u. a. Angst, Herzklopfen, Hunger, Schwitzen, Zittern

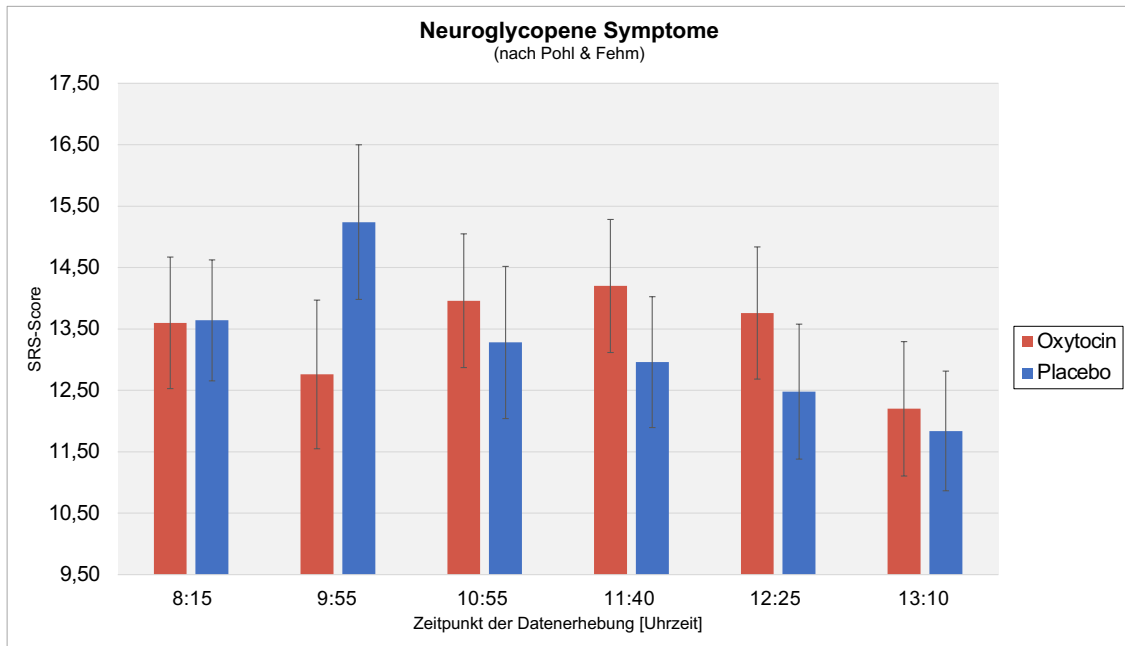


Abb. 25 Ergebnisse der SRS, Kategorie „Neuroglycopenie Symptome nach Pohl und Fehm“ (2) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen. N = 25. SRS = Symptom-Rating-Skala.

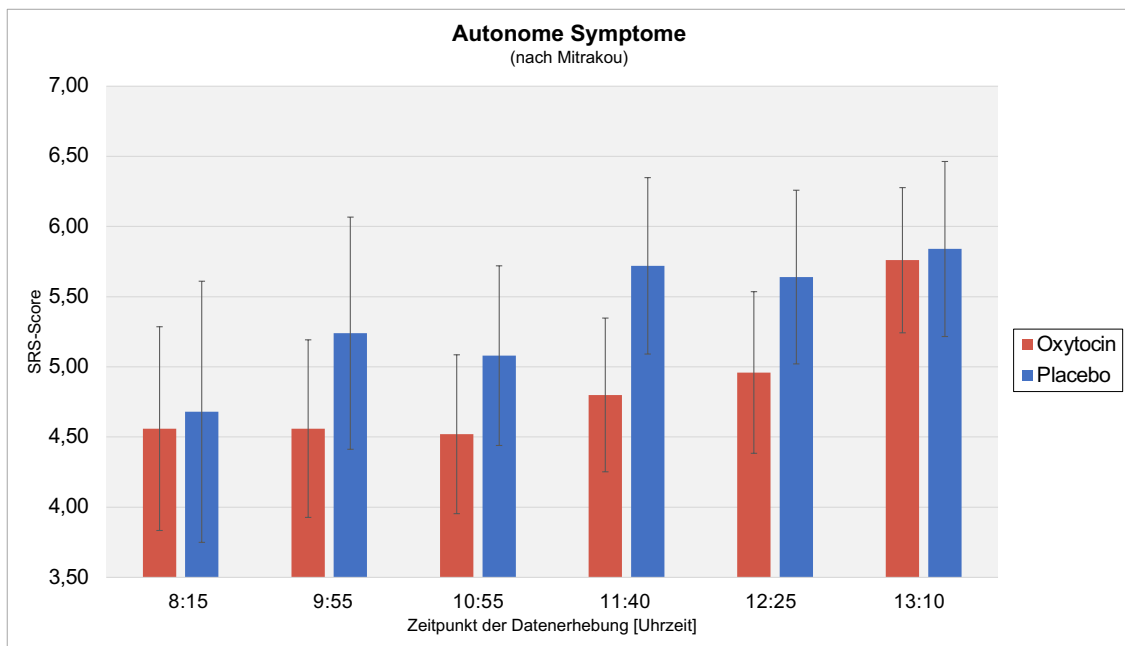


Abb. 26 Ergebnisse der SRS, Kategorie „Autonome Symptome nach Mitrakou“ (3) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen. N = 25. SRS = Symptom-Rating-Skala.

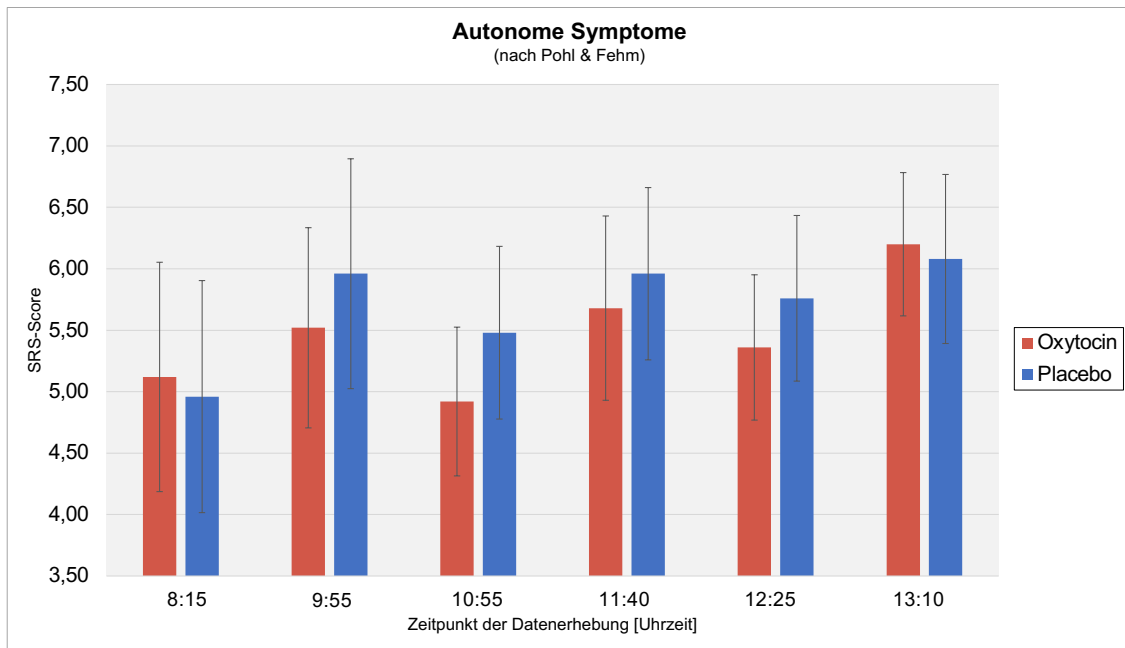


Abb. 27 Ergebnisse der SRS, Kategorie „Autonome Symptome nach Pohl und Fehm“ (4) (MW +/- SEM) in der Oxytocin- und Placebobedingung im Verlauf des Versuchs. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen. N = 25. SRS = Symptom-Rating-Skala.

4 Diskussion

Bei normalgewichtigen, gesunden Männern konnte gezeigt werden, dass intranasales OT (24 IE) insulinsensibilisierende Eigenschaften hat. Noch unklar war dagegen die glucoregulatorische Wirkung von OT auf eine gestörte Glucosetoleranz, wie sie bei Menschen mit DMT2 vorliegt. Vor diesem Hintergrund hatte unsere Arbeit zum Ziel die akute Wirkung von intranasalem OT auf die Glucosehomöostase bei Männern mit Typ-2-Diabetes mellitus zu untersuchen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine einmalige Gabe von intranasalem OT in einer Dosierung von 24 IE den postprandialen Glucosemetabolismus (gemessen anhand eines standardisiert durchgeführten oGTT) nicht akut verbessert. Mit Blick auf die Plasma- bzw. Serum-Konzentrationen der Kernvariablen Glucose, Insulin und C-Peptid konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen (24 IE OT oder Placebo) verzeichnet werden. Somit konnte unsere Annahme einer akut verbessernden Wirkung von intranasalem OT auf die

gestörte Insulinsensitivität und Glucosehomöostase bei Patienten mit DMT2 nicht bestätigt werden. Weiter konnte mit Blick auf die positiven Effekte, die intranasales OT auf die Glucosehomöostase bei normalgewichtigen, gesunden Probanden zeigte (Klement et al., 2017) auch die zweite Hypothese, dass diese Wirkung bei Vorliegen einer gestörten Glucosehomöostase stärker als bei Nichtvorliegen ausfällt, nicht bestätigt werden.

Für die OT-Konzentrationen im Plasma ergaben sich zwischen den Bedingungen erwartungsgemäß signifikante Unterschiede, wobei die Werte postinterventionell (nach Applikation des Nasensprays) in der OT-Bedingung höher waren. Für alle weiteren Blutparameter (Cortisol, ACTH, Laktat und NEFA) ließen sich keine signifikanten Ergebnisse errechnen.

Ein akut verbessernder OT-Effekt ergab sich für die kardialen Parameter. So ließen sich signifikant niedrigere Herzraten in der OT- im Vergleich zur Placebobedingung während des oGTT verzeichnen.

Durchschlagende subjektive OT-Effekte zeigten sich nicht. Auch signifikante Veränderungen im Energiehaushalt blieben beim Vergleich beider Bedingungen aus. Somit konnte auch die Annahme einer akut dämpfenden Wirkung von OT auf Hunger und Appetit bei zugleich konstanter Energieabgabe nicht bzw. nur in Teilen (die Energieabgabe betreffend) bestätigt werden.

4.1 Akute Effekte von exogenem OT bei Menschen mit DMT2, adipösen und gesunden Menschen

Die Datenlage zur Rolle von OT im menschlichen Glucosestoffwechsel ist schütter (siehe Kapitel 1.3.3). In früheren Studien unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass intranasales OT die Glucosehomöostase bei normalgewichtigen Männern akut verbessert, dieser Effekt bei adipösen männlichen Probanden hingegen ausbleibt. Nur wenige weitere Studien haben das glucoregulatorische Potenzial von intranasalem OT auf den menschlichen Organismus, auch unter körpergewichtsbezogenen Aspekten, untersucht. Im Folgenden sollen die hier präsentierten Daten in die bestehende wissenschaftliche Literatur eingeordnet werden. Dabei liegt ein Schwerpunkt auf dem Vergleich dieser Daten mit den Ergebnissen unserer Vorgängerstudien von Klement et al. (2017) und Brede et

al. (2019), vor allem was den Einfluss von OT auf den Glucosestoffwechsel betrifft (siehe Kapitel 4.1.1), aber auch dessen Effekte auf die kardialen Parameter (siehe Kapitel 4.1.2), die HPA-Achse (siehe Kapitel 4.1.3), den Energiehaushalt und den Fettstoffwechsel (siehe Kapitel 4.1.4).

4.1.1 Einfluss von OT auf die Glucosetoleranz und Insulinsensitivität

Unsere Ergebnisse zeigen, dass intranasales OT in einer Dosierung von 24 IE keine akute Verbesserung der Blutzuckerregulation bei Männern mit DMT2 bewirkt. Damit kontrastieren unsere Ergebnisse mit den positiven Effekten von OT auf den Glucosestoffwechsel bei normalgewichtigen, jungen Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 25 Jahren, einem BMI von 23 kg/m² und einem HOMA-IR von 0,9 (n = 29). Hier zeigte sich bei identischem Versuchsaufbau eine akute Verbesserung der Glucosetoleranz (gemessen anhand eines mehr als doppelt so hohen Dispositions Index) sowie ein deutlicher Anstieg der β -Zell-Ansprechbarkeit. Dabei reagierten die β -Zellen in der OT- im Vergleich zur Placebobedingung auf die erhöhte Glucoselast (oGTT) mit einer vermehrten (frühen) Insulinsekretion bei gleichzeitig niedrigeren Maximalwerten (Klement et al., 2017). Positive glucoregulatorische OT-Effekte ließen sich auch in früheren Studien bei Probanden unterschiedlicher Körpergewichtsklassen feststellen. So zeigte sich bei normalgewichtigen Probanden mit einem mittleren BMI von 22,7 kg/m² (n = 20) postprandial (15 min nach Einnahme eines Testbuffets) eine OT-vermittelte Dämpfung der maximalen Glucose-Konzentrationen. Die Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen blieben von der OT-Anwendung hingegen unberührt (Ott et al., 2013). Zu ähnlichem Ergebnis kamen Thienel et al. (2016), die bei gleichem experimentellen Set-up adipöse Probanden mit einem mittleren BMI von 32,1 kg/m² und mittlerem Körperfettanteil von ca. 27 kg (n = 18) untersuchten. Lawson et al. (2015) konnten bereits ein Jahr zuvor einen körpergewichts-unabhängigen OT-Effekt nachweisen. So ließen sich sowohl bei gesunden, normalgewichtigen Männern (mittlerer BMI 21,2 kg/m², HOMA-IR 0,9, n = 13), als auch bei adipösen Probanden (mittlerer BMI 31,5 kg/m², HOMA-IR 2,1, n = 12) im nüchternen Zustand nach einmaliger intranasaler Gabe von 24 IE OT eine Reduktion der durchschnittlichen Insulin-Spiegel und des HOMA-IR feststellen.

Die Glucose-Konzentrationen zeigten in diesem Fall hingegen keine Veränderung (Lawson et al., 2015).

Im Gegensatz dazu und im Einklang mit unseren Ergebnissen stehen die Beobachtungen der Vorgängerstudie an adipösen männlichen Probanden mit höheren Durchschnittswerten von BMI (35,3 kg/m²), Körperfettanteil (ca. 40 kg) und HOMA-IR (3,7), aber ohne DMT2 (mittleres Alter 25 Jahre, n = 15). Bei identischem Versuchsaufbau⁶ zu der vorliegenden und der von Klement et al. publizierten Arbeit ließ sich hier kein akut verbessernder Effekt von OT auf den Glucosestoffwechsel verzeichnen (Brede et al., 2019). Dabei ist zu beachten, dass die Insulinresistenz gemessen anhand des HOMA-Index in dieser Kohorte größer als in der gezeigten DMT2-Gruppe (mittlerer HOMA-IR 3,5) war.

4.1.1.1 Metabolische Erkrankungen und endogene OT-Konzentrationen

In einer großen gemischtgeschlechtlichen Kohortenstudie (N = 721), die zum Ziel hatte den Einfluss von OT auf metabolische Erkrankungen zu untersuchen, konnte nachgewiesen werden, dass Probanden mit Übergewicht und gestörter Glucosetoleranz erhöhte zirkulierende OT-Konzentrationen zeigen (Weingarten et al., 2019). Diese Beobachtung ist vereinbar mit den Ergebnissen weiterer Studien an übergewichtigen Probanden (Pataky et al., 2019; Schorr et al., 2017; Stock et al., 1989), Probanden mit Metabolischem Syndrom⁷ (Szulc et al., 2016) sowie der berichteten Abnahme der OT-Konzentrationen in Folge einer Reduktion des HbA_{1c}-Werts (Kontoangelos et al., 2012). Auch gegenteilige Effekte lassen sich in der wissenschaftlichen Literatur finden. So konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen metabolischer Erkrankungen, wie dem Metabolischen Syndrom (Yuan et al., 2016) und DMT2 (Qian et al., 2014), mit niedrigeren endogenen Serum-OT-Konzentrationen einher geht. Zusätzlich wurde von einer negativen Assoziation der Nüchtern-OT-Spiegel mit den Faktoren BMI, HbA_{1c}, NBZ und HOMA-IR berichtet.

⁶ Einmalige intranasale Gabe von 24 IE OT oder Placebo 60 Minuten vor Beginn eines standardisierten oGTT.

⁷ Kombination von kardiovaskulären Risikofaktoren u. a. Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie und Insulinresistenz.

Vor dem Hintergrund möglicher niedrigerer Serum-OT-Konzentrationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Probanden mit normoglycämischer Stoffwechsellage bestand Grund zu der Annahme, dass eine exogene OT-Applikation die Glucosehomöostase akut beeinflussen könnte. In der hier vorliegenden Arbeit konnte das jedoch nicht bestätigt werden. Zudem zeigten sich bei uns in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Weingarten et al. (2019) höhere Nüchtern-OT-Konzentrationen (Baseline-Werte) in der DMT2- im Vergleich zur normalgewichtigen (Klement et al., 2017) und adipösen Kohorte (Brede et al., 2019). Unterschiede betreffend die Ethnizität, Medikation und Anzahl der Versuchsteilnehmer sowie die Lagerung und Auswertung der OT-Proben sind nur einige der Gründe, die die Autoren als mögliche Ursache für die genannten widersprüchlichen Ergebnisse anführen. Z. B. untersuchten Weingarten et al. (2019) 721 deutsche Versuchsteilnehmer, darunter 81 medikamentös eingestellte Menschen mit Typ-2-Diabetes, wohingegen Qian et al. (2014) 176 chinesische Probanden untersuchten, darunter 88 Teilnehmer mit kürzlich diagnostiziertem DMT2 ohne entsprechende Begleitmedikation. Hier empfehlen sich weitere Untersuchungen, z. B. an großen Kohorten mit einheitlichem Versuchsprotokoll, die der Frage nachgehen, inwiefern OT mit metabolischen Erkrankungen assoziiert ist und welcher bzw. ob ein therapeutischer Nutzen daraus gewonnen werden kann.

4.1.1.2 Bedeutung der Körperzusammensetzung für glucoregulatorische OT-Effekte

Glucoregulatorische OT-Effekte ließen sich auch im Tiermodell nachweisen. So zeigte eine Untersuchung von Deblon et al. (2011), dass eine chronische zentrale OT-Gabe bei Ratten mit Diät-induzierter Adipositas zu einer Reduktion der Glucoseintoleranz und Insulinresistenz führt. Maejima et al. (2011) konnten den verbessernden Effekt auf die Glucosetoleranz infolge chronischer peripherer OT-Gabe an Mäusen unter fettreicher Ernährung bestätigen und zugleich gewichtsreduzierende Effekte nachweisen (Abnahme der viszeralen Fettmasse). Diese Beobachtung ließ zunächst vermuten, die den Glucosestoffwechsel betreffenden Veränderungen könnten auf einer Gewichtsreduktion basieren (sekundärer

Effekt). Dagegen sprechen die Beobachtungen von Zhang et al. (2013), die an Diät-induziert prädiabetischen Mäusen nach zweimaliger zentraler OT-Gabe eine gewichtsunabhängige Verbesserung der Glucoseintoleranz und Insulinresistenz feststellen konnten und so einen entscheidenden Hinweis auf einen primären, akuten Effekt von OT auf die Glucosehomöostase lieferten. Dieser Effekt ließ sich durch den Einsatz von OT-Analoga rekonstruieren ([Asu1,6]-OT) bzw. verstärken ([Ser4, Ile8]-OT⁸). [Ser4, Ile8]-OT soll über eine stabilere Peptidkonfiguration verfügen (Stabilisierung der alpha-Helixstruktur durch Substitution von Glutamin durch Serin an Stelle vier der Aminosäuresequenz) und so länger wirksam als natürliches OT sein (Forood et al., 1993; Zhang et al., 2013). Eine akute, von einer Gewichtsveränderung unabhängige Wirkung von OT auf den (menschlichen) Glucosestoffwechsel wird in den Studien von Ott et al. (2013), Lawson et al. (2015), Thienel et al. (2016) und Klement et al. (2017) bestätigt (einmalige intranasale Gabe von 24 IE OT).

Adipositas und OT-vermittelte Glucoregulation. Antidiabetische Effekte von OT wurden in der Literatur zahlreich beschrieben. In erster Linie werden dabei Studien angeführt, die eine Umkehr prädiabetischer Veränderungen wie Übergewicht, Hyperlipidämie und Insulinresistenz bei übergewichtigen oder adipösen Versuchsteilnehmern bzw. -tieren (ohne DMT2) in Antwort auf eine zentrale oder systemische OT-Gabe zeigten (Deblon et al., 2011; Maejima et al., 2011; Zhang et al., 2013). Dies setzt einen längeren Beobachtungszeitraum bzw. eine wiederholte OT-Gabe voraus. Gleichzeitig konnten wenige Humanstudien zeigen, dass OT auch akut glucoregulatorisch wirksam und diese Wirkung demnach unabhängig von einer Reduktion des Körpergewichts oder der Fettmasse ist (Klement et al., 2017; Lawson et al., 2015; Ott et al., 2013; Thienel et al., 2016). Die körperliche Komposition scheint dennoch Einfluss auf die Vermittlung akuter OT-Effekte zu haben. So blieb der akut glucoregulatorische Effekt bei Probanden mit höheren mittleren BMI- und Körperfettwerten (Brede et al., 2019) im Vergleich zu Probanden mit niedrigerem BMI und Körperfettanteil (Klement et al., 2017; Thienel et al.,

⁸ OT-Analagon, bei dem Serin Glutamin an Stelle vier und Isoleucin Leucin an Stelle acht der Aminosäuresequenz substituiert.

2016) aus. Hieraus folgte die Annahme, die Wirkung von OT nehme mit zunehmendem Schweregrad der Adipositas ab. Unterstützt wird diese These durch die Beobachtungen von Kullmann et al. (2016), die einen Adipositas-bedingten Abfall der Empfindsamkeit gegenüber glucoregulatorischen Hormonen nachweisen konnten. Von weitergehendem Interesse ist die Frage, ob eine körperrgewichtsadjustierte OT-Verabreichung dem dämpfenden Effekt entgegenwirken kann. Unserer Kenntnis nach ist dies mit Blick auf die metabolischen Effekte von OT bislang nicht erprobt worden und sollte daher Gegenstand künftiger Studien sein.

Im Vergleich zu den adipösen Kohorten von Thienel et al. (2016) und Brede et al. (2019) zeigten die Probanden mit Typ-2-Diabetes deutlich niedrigere BMI- und Körperfettwerte. Entsprechend der oben genannten These müsste das zu einer Verbesserung der glucoregulatorischen OT-Wirkung führen, jedoch blieb ein OT-Effekt aus. Gemeinsames Merkmal der DMT2- und der adipösen Kohorte von Brede et al. (2019) sind die erhöhten HOMA-Indices bzw. das Vorliegen einer Insulinresistenz. Resümierend könnte das bedeuten, dass die glucoregulatorische Wirkung von OT nicht allein mit zunehmendem Schweregrad der Adipositas, sondern auch (möglicherweise auch vorrangig) mit zunehmender Ausprägung der Insulinresistenz abnimmt. Denkbar ist auch, dass eine gestörte Glucosehomöostase das Zusammenspiel zwischen OT und Adipositas modifiziert. Obwohl Adipositas in der Krankheitsentstehung und -ausprägung eines DMT2 eine entscheidende Rolle einnimmt und sich auf metabolischer Ebene diverse Schnittmengen zu DMT2 ergeben (vor allem bei länger bestehender Adipositas), ist abschließend festzuhalten, dass es sich um distinkte Krankheitsbilder handelt, die im wissenschaftlichen und klinischen Kontext differenziert betrachtet werden müssen.

4.1.2 Einfluss von OT auf Blutdruck und Puls

Diverse Studien konnten zeigen, dass sowohl zentral als auch peripher appliziertes OT an der Regulation des kardialen und vaskulären Systems beteiligt ist (u. a. Regulation von Chronotropie, Inotropie und Gefäßtonus der kardialen Widerstandsgefäße) (Buemann & Uvnäs-Moberg, 2020; Gutkowska &

Jankowski, 2012; Gutkowska et al., 2014; Jankowski et al., 2020; Petersson, 2002). Vermittelt werden die kardialen Effekte von OT sowohl auf zentraler als auch auf peripherer Ebene. OXTR konnten in allen Kompartimenten des Herzes, im Gefäßsystem (Gutkowska et al., 2000) und im renalen Gewebe (Gimpl & Fahrenholz, 2001) nachgewiesen werden, sodass hier ein direkter (peripherer) Einfluss von OT auf die Herz-Nieren-Achse möglich ist. Dabei spielen die Freisetzung von Atriale Natriuretischen Peptid (ANP) und Stickstoffmonoxid (NO) eine entscheidende Rolle in der Effektvermittlung (Petersson, 2002). Weiter verbessert OT die Ansprechbarkeit von alpha-2-Adrenorezeptoren im ZNS und kann so den peripheren sympathischen Abfluss zum Herzen und zu den peripheren Widerstandsgefäßen supprimieren. Beide Mechanismen (zentral und peripher) haben eine Bradykardie und Vasodilatation bzw. eine Abnahme der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks zur Folge (Jankowski et al., 2020).

Einen positiven Effekt auf die kardialen Parameter zeigen auch unsere Ergebnisse, wobei sich signifikant niedrigere Herzraten infolge intranasaler OT-Administration feststellen ließen. In den Vorgängerstudien von Klement et al. (2017) und Brede et al. (2019) sowie der Untersuchung von Lawson et al. (2015) an normalgewichtigen, gesunden und adipösen Probanden blieben akut verbessernde Effekte von OT auf die kardialen Parameter hingegen aus. Dabei ist zu beachten, dass sich unsere Kohorte in den Faktoren BMI, Alter und Gesundheitsstatus von den genannten anderen Kohorten unterscheidet, sodass es weiter zu untersuchen gilt, inwiefern diese Faktoren das Ergebnis beeinflussen und wovon die kardioprotektive Signalübertragung abhängt. Mit Blick auf die positiven glucoregulatorischen aber ausbleibenden kardialen Effekte bei Klement et al. (2019) ist davon auszugehen, dass die Wirkung von OT auf die Glucosehomöostase nicht in Zusammenhang mit dessen Rolle in der Regulation der Herz- und Gefäßfunktion steht.

In Anbetracht der Tatsache, dass Menschen mit Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben und die Sterblichkeitsrate aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei dieser Personengruppe höher ist, kommt der positiven Wirkung von OT auf die Herz- und Gefäßfunktion hier eine entscheidende Rolle zu. Im diabetischen

Mausmodell (db/db Mausmodell⁹) konnte bereits gezeigt werden, dass eine OT-Behandlung das Auftreten einer beginnenden Kardiomyopathie verhindert (Plante et al., 2015). Entsprechende Nachweise am Menschen fehlen. Weitere Experimente sollten folgen, die untersuchen, ob eine Behandlung mit OT das kardiovaskuläre Therapieergebnis bei Patienten mit Herz- und Gefäß-Erkrankungen, insbesondere in Verbindung mit Adipositas und Diabetes, verbessert.

4.1.3 Einfluss von OT auf die HPA-Achse und Verhalten

OT ist in der physiologischen Stressantwort involviert (Chiodera et al., 1991; Ditzen et al., 2009; Heinrichs et al., 2003; Heinrichs et al., 2001; Ott et al., 2013). Zentralnervös wirksames OT kann sowohl die verhaltensbezogene als auch die endokrine Antwort auf Stress reduzieren. Durch hohe periphere oder zentrale OT-Konzentrationen wird die Freisetzung des in der Stressreaktion involvierten Corticotropin-Releasing-Hormons aus dem Hypothalamus und so die Produktion von ACTH und Cortisol reduziert (Jankowski et al., 2020). Bei jungen, gesunden Männern zeigte eine einmalige Gabe von intranasalem OT in einer Dosierung von 24 IE eine anhaltend suppressive Wirkung auf die HPA-Achse. Dabei konnten die Serum-ACTH- und Plasma-Cortisol-Konzentrationen durch die OT-Anwendung vor allem präprandial (vor Einnahme eines Testbuffets) signifikant reduziert werden (Ott et al., 2013). Diese Ergebnisse ließen sich in einer Folgestudie an adipösen Probanden replizieren (Thienel et al., 2016). Kontrastiert werden diese Beobachtungen durch die von Klement et al. (2017) und Brede et al. (2019) publizierten Daten. Bei vergleichbarem Versuchsaufbau¹⁰ konnten hier keine stressprotektiven OT-Effekte nachgewiesen werden, weder bei jungen, normalgewichtigen (Klement et al., 2017) noch bei jungen, adipösen Männern (Brede et al., 2019). Damit im Einklang stehen unsere Ergebnisse, die keine OT-induzierten Veränderungen im Verlauf der Cortisol- und ACTH-Konzentrationen

⁹ Häufig verwendetes Modell zur Untersuchung des DMT2, das u. a. gekennzeichnet ist durch das Vorliegen von Insulinresistenz, systemischer Entzündung und Adipositas.

¹⁰ Klement et al. (2017), Brede et al. (2019): 24 IE intranasales OT 60 Minuten vor oGTT; Ott et al. (2013), Thienel et al. (2016): 24 IE intranasales OT 45 Minuten vor Testbuffet.

zeigten. Auch verhaltensbezogene stressprotektive OT-Effekte gemessen anhand von Fragebögen ließen sich nicht feststellen.

Da sich in der Studie von Klement et al. (2017) keine Unterschiede im zeitlichen Verlauf der ACTH- und Cortisol-Konzentrationen zwischen den Bedingungen (OT vs. Placebo) ergaben, eine akut glucoregulatorische OT-Wirkung aber feststellbar war, ist es unwahrscheinlich, dass die gegenregulatorischen Hormone (ACTH, Cortisol) an der Vermittlung glucoregulatorischer Effekte beteiligt sind, wenngleich ein Zusammenhang zwischen der HPA-Achsenaktivität und dem Glucosestoffwechsel evident ist. Nicht auszuschließen ist, dass subtile Veränderungen der Hormonkonzentrationen durch die längeren Abstände zwischen den Blutentnahmen vor Beginn des oGTT nicht erfasst wurden. Möglich ist auch, dass die Effekte von OT auf die HPA-Achsenaktivität chronischer Art sind (Nakashima et al., 2002). Mit Blick auf die inkonsistenten Ergebnisse, die offenbar unabhängig von Körpergewicht und Alter sind, ist die Überlegung, von welchen Faktoren die OT-vermittelte Dämpfung der HPA-Achse abhängt von weiterem Interesse.

Die Auswertung der verhaltensbezogenen Maße (PFS, VAS, MDBF, SRS) zeigte keinen bzw. nur einen marginalen OT-Effekt, was im Einklang mit den Ergebnissen unserer Vorgängerstudien steht. Grund hierfür könnte u. a. der kurze Nachbeobachtungszeitraum sein.

4.1.4 Einfluss von OT auf den Energiehaushalt und Fettstoffwechsel

Entsprechend den Ergebnissen früherer, vergleichbarer Untersuchungen an männlichen Probanden unterschiedlichen Körpergewichts, konnten wir keine signifikanten Veränderungen des Energiehaushaltes gemessen anhand indirekter Kalorimetrie (REE, RQ), infolge einer einmaligen intranasalen OT-Applikation feststellen (Brede et al., 2019; Klement et al., 2017; Ott et al., 2013; Rautenberg, 2019; Thienel et al., 2016).

In Abgrenzung dazu konnte in einer Reihe von Tierversuchen nachgewiesen werden, dass OT an der Regulation des Energiestoffwechsels beteiligt ist. So entwickelten Mäuse mit OT- und OXTR-Mangel Adipositas und zeigten

Beeinträchtigungen in der Thermoregulation (reduzierte Thermogenese) bei zugleich unveränderter Nährstoffzufuhr (Kasahara et al., 2007; Takayanagi et al., 2008). In einer Studie an Diät-induziert adipösen Ratten dämpfte zentral appliziertes OT die Gewichtszunahme ohne erkennbare Veränderungen in der Nahrungsaufnahme (Deblon et al., 2011). In einem weiteren Experiment an Diät-induziert adipösen Ratten führte eine systemische OT-Gabe zu einer Abnahme von Körpergewicht und Kalorienzufuhr, wobei der REE hiervon unbeeinflusst blieb. Darauf basierend wird angenommen, OT könnte die durch eine Gewichtsreduktion bedingte Verringerung des Energieverbrauchs blockieren (Morton et al., 2012). An adipösen Rhesusaffen ließ sich nach chronischer, peripherer OT-Applikation ein positiver Effekt von OT auf den Energieverbrauch feststellen (erhöhter REE um 14 % im Dunkelzyklus) (Blevins et al., 2015). Ein akut verbessernder Effekt zeigte sich auch in der Untersuchung von Noble et al. (2014), die bei Ratten nach einmaliger zentraler OT Applikation einen erhöhten Energieumsatz messen konnten, wobei der Testzeitraum (Dauer der indirekten Kalorimetrie) mit 12 Stunden deutlich länger als in den genannten anderen Studien war (Noble et al., 2014). Am Menschen ließen sich die positiven Wirkungen nach einer einmaligen intranasalen OT-Gabe nicht rekapitulieren. So bleibt unklar, welchen Einfluss die Applikationsform und -dauer der OT-Anwendung sowie die Dauer des Testverfahrens (indirekte Kalorimetrie) auf das Untersuchungsergebnis hat und weiter, ob nach Modifikation des Versuchsaufbaus auch am Menschen eine OT-bedingte Steigerung des Energieumsatzes feststellbar ist. Weitere Experimente hierzu sollten folgen.

In der Untersuchung von Lawson et al. (2015) an 25 Probanden unterschiedlichen Körpergewichts blieb entsprechend unseren Ergebnissen der REE nach einmaliger intranasaler Gabe von 24 IE OT im Vergleich zu Placebo unverändert. Der RQ war hingegen in der OT-Bedingung signifikant reduziert (bei zugleich vergleichbarer Kalorienzufuhr in beiden Bedingungen), sodass auf eine OT-vermittelte Abnahme des Kohlenhydratumsatzes und eine Zunahme der Fettverbrennung (β -Oxidation) geschlossen werden kann. Eine Reduktion des RQ (bei unverändertem REE) ließ sich auch im Mausmodell nach chronischer peripherer

OT-Gabe feststellen (Maejima et al., 2011). In früheren Studien konnte nachgewiesen werden, dass Adipozyten und Progenitorzellen im Fettgewebe Rezeptoren für OT exprimieren (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Gould & Zingg, 2003; Schäffler et al., 2005). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass OT die Adipogenese hemmt und lipolytische Effekte sowie die β -Oxidation fördert (Deblon et al., 2011; Elabd et al., 2008). An Diät-induziert adipösen nicht-menschlichen Primaten wurde eine chronische OT-Administration mit erhöhten Fettsäure- und Glycerol-Konzentrationen und niedrigeren Triglycerid-Werten in Verbindung gebracht und so ein Hinweis auf eine mögliche OT-bedingte Steigerung der Lipolyse gegeben (Blevins et al., 2015). Ein Trend in Richtung reduzierter Triglycerid-Konzentrationen zeichnete sich auch am Menschen infolge einer einmaligen OT-Gabe ab, was mit dem im Tiermodell beschriebenen möglichen lipolytischen Effekt vereinbar ist (Lawson et al., 2015).

Im Blut zirkulierende freie Fettsäuren (NEFA) gelten als wichtige Regulatoren der Insulinsensitivität und Glucoseverteilung (Bush et al., 2012; Shadid et al., 2007) (siehe Kapitel 4.2.2). Eine Veränderung der NEFA-Konzentrationen infolge OT-Administration und somit ein Effekt auf den Fettsäuremetabolismus ließ sich in der hier vorliegenden Arbeit nicht feststellen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Klement et al. (2017) und Brede et al. (2019).

4.2 Vermittlung von OT-Effekten auf den Glucosestoffwechsel

Die Mechanismen hinter der glucoregulatorischen Wirkung von OT sind nicht abschließend geklärt. Neben einer Gewichtsregulation werden körperrgewichtsunabhängige Faktoren beschrieben, auf welche die antidiabetischen Effekte von OT zurückgeführt werden könnten. Dabei spielen sowohl zentrale auch periphere Signalwege eine Rolle.

4.2.1 Zentrale Mechanismen

In einer Untersuchung von Björkstrand et al. (1996) konnte gezeigt werden, dass eine zentrale (intracerebroventrikuläre) Applikation von OT eine signifikante Zunahme der Insulinfreisetzung zur Folge hat. Da dieser Effekt durch die Gabe von

Atropin aufgehoben werden konnte, wird vermutet, dass die glucoregulatorische Wirkung von OT zentralnervös über eine Aktivierung von vagalen cholinergen Neuronen, die pankreatische β -Zellen innervieren, vermittelt werden könnte. Dagegen blieb in einer Untersuchung von Foppen et al. (2016) bei Ratten nach zentraler OT-Applikation eine Insulinantwort aus. Die endogene Glucoseproduktion wurde von der OT-Anwendung jedoch stimuliert, sodass postuliert wurde für die Glucoregulation seien in erster Linie OT-Neurone verantwortlich die zur Leber projizieren anstelle zum Pankreas. Für die Plasma-Glucose-Konzentrationen ließ sich trotz der gesteigerten Glucoseproduktion kein signifikanter Anstieg verzeichnen, was weiter zu der Annahme einer begleitenden, kompensatorischen Glucoseaufnahme führte (Foppen et al., 2016).

In der Literatur konnte vielfach gezeigt werden, dass zentral wirksames OT an der Regulation des Körpergewichts bzw. der Körperkomposition, der Nahrungsaufnahme und des Energiehaushalts beteiligt ist (Blevins et al., 2015; Blevins & Ho, 2013; Lawson et al., 2015; Ott et al., 2013). So ließ sich nach zentraler und peripherer OT-Applikation eine Reduktion von Kalorienzufuhr und Körpergewicht in diversen Spezies feststellen u. a. bei Mäusen (Maejima et al., 2011, 2015, 2017, 2018, Zhang et al., 2011), Ratten (Deblon et al., 2011; Morton et al., 2012), Affen (Blevins et al., 2015) und beim Menschen (Lawson et al., 2015; Thienel et al., 2016). Die Verabreichung eines OT- bzw. OXTR-Antagonisten hatte hingegen gegenteilige Effekte zur Folge (Blevins & Ho, 2013; Blevins et al., 2004; Ho et al., 2014; Lokrantz et al., 1997; Zhang et al., 2011). Der hypophagische Effekt war bei adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Versuchstieren (Altirriba et al., 2014, Maejima et al., 2017, 2018) bzw. -teilnehmern (Thienel et al., 2016) noch ausgeprägter. Auch bei unverändertem Essverhalten konnten gewichtsreduzierende Effekte von OT nachgewiesen werden (Deblon et al., 2011), die vorrangig auf einer Abnahme der Fettmasse basierten (Altirriba et al., 2014; Blevins et al., 2016; Maejima et al., 2011; Plante et al., 2015). Dadurch wurde angenommen die Gewichtsregulation basiere nicht allein auf Veränderungen des Essverhaltens (reduzierte Kalorienzufuhr), sondern auch auf Veränderungen des Energiehaushalts, einer gesteigerten Lipolyse und β -Oxidation (siehe Kapitel 4.2.2).

Begleitend zeigten sich antidiabetische Veränderungen wie eine Verbesserung der Glucosetoleranz sowie der Insulinsensitivität (Deblon et al., 2011; Maejima et al., 2011; Plante et al., 2015; Zhang et al., 2013). Als Erklärung für eine akut verbessernde Wirkung von OT auf die Glucosehomöostase kann ein sekundär (über eine Gewichtsreduktion) vermittelter Effekt jedoch nicht herangezogen werden, da er chronischer Natur ist.

Die hypophagische Wirkung von OT wurde mit der neuronalen Aktivität in diversen Arealen des Gehirns in Verbindung gebracht, die an der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Energiehaushalts beteiligt sind u. a. kaudaler Hirnstamm und Hypothalamus mit den Nuclei arcuatus und ventromedialis hypothalami (homöostatische Nahrungsaufnahme), Area tegmentalis ventralis und Nucleus accumbens (hedonische Nahrungsaufnahme) sowie Amygdala und Hippocampus. Dabei erreicht OT als Neurotransmitter die Wirkorte sowohl über synaptische axonale Transmission (entfernte Ziele), als auch über dendritische und somatische Freisetzung sowie eine Freisetzung in die Cerebrospinalflüssigkeit (Volumentransmission) (Liu et al., 2021). Hierfür spricht u. a. die Beobachtung, dass OXTR in nahrungsrelevanten Hirnarealen exprimiert werden, die keine dichte Innervation durch OT-Neurone aufweisen, z. B. Nucleus ventromedialis hypothalami (Noble et al., 2014; Sabatier et al., 2007). Darüber hinaus interagiert OT im ZNS mit diversen neuronalen und gastrointestinalen Peptiden zur Regulierung der Nahrungsaufnahme, darunter Melanin-konzentrierendes Hormon, GLP-1, CCK und Leptin (Liu et al., 2021).

OT-produzierende PVN-Neurone sind Teil eines Leptin-sensitiven Signalkreislaufs zwischen Hypothalamus und kaudalem Hirnstamm, der die Nahrungsaufnahme und Energiehomöostase reguliert (Camerino, 2009). Dabei verstärkt OT das durch Leptin-vermittelte Sättigungsgefühl (Blevins et al., 2004). In einer Untersuchung an adipösen Leptin-defizienten Mäusen konnte infolge einer peripheren OT-Gabe eine Verringerung der Nahrungsaufnahme und eine Gewichtsreduktion (Abnahme der Fettmasse) festgestellt werden. Gleichzeitig verschlechterte sich der Glucosestoffwechsel (erhöhte Glucose-Konzentrationen), vor allem

basierend auf erhöhten Corticosteroid-Spiegeln und gesteigerter hepatischer Glucoseproduktion. Angesichts dieser Beobachtungen ist denkbar, dass der körperrgewichtszunehmende Effekt von OT Leptin-unabhängig ist, wohingegen die positiven gluco regulatorischen OT-Wirkungen nur in Anwesenheit von Leptin erzielt werden (Altirriba et al., 2014). Um die Rolle von Leptin in der OT-vermittelten Glucoregulation näher zu verstehen, sollte bei der Konzeption künftiger Studien die Bestimmung der Leptin-Konzentrationen berücksichtigt werden.

OT-produzierende SON-Neurone exprimieren Insulinrezeptoren sowie das Enzym Glucokinase, die als Merkmale von Zellen mit der Fähigkeit zur Überwachung des Nährstoff- und Stoffwechselstatus gelten. Vor diesem Hintergrund und mit der Kenntnis über die zentrale anorexigene Wirkung von OT haben Song et al. (2014) untersucht, welchen Effekt Glucose und Insulin auf die Signalübertragung in SON-Neuronen und auf die Freisetzung von OT (bzw. ADH) aus hypothalamo-neurohypophysären Explantaten von Ratten haben. Es konnte gezeigt werden, dass eine Insulin-bedingte Aktivierung von Phosphatidylinositol-3-Kinase¹¹ (bei kombinierter Exposition gegenüber Glucose) die Glucokinase-vermittelte ATP-Produktion erhöht, was eine Schließung von ATP-empfindlichen Kaliumkanälen, eine Öffnung von spannungsempfindlichen Calciumkanälen und schließlich eine Freisetzung von OT (bzw. ADH) zur Folge hat. Basierend darauf wurde angenommen, dass OT-Neurone im supraoptischen Kern des Hypothalamus als Glucosesensoren fungieren und an der Regulation von Appetit, Nahrungsaufnahme und Glucosestoffwechsel beteiligt sind (Song et al., 2014).

4.2.2 Periphere Mechanismen

Ergänzend zu den möglichen zentralen Signalwegen werden periphere Mechanismen diskutiert, die der gluco regulatorischen Wirkung von OT zugrunde liegen könnten u. a. eine Stimulation des Pankreas oder eine Vermittlung der Effekte über hormonelle Mediatoren (ACTH, Cortisol, Glucagon), den Fettstoffwechsel oder antiinflammatorische Prozesse.

¹¹ Phosphatidylinositol-3-Kinase vermittelt die insulinabhängige Translokation des Glucosetransporters GLUT4 in die Zellmembran, der wiederum die insulinabhängige Glucoseaufnahme in Herzmuskel-, Skelettmuskel- und Fettzellen reguliert.

4.2.2.1 Stimulation des Pankreas

Über immunhistochemische Methoden konnte nachgewiesen werden, dass OT und OXTR in den Langerhans-Inseln des Pankreas vorkommen (Amico et al., 1988; Suzuki et al., 2013). Das deutet darauf hin, dass OT das Pankreas direkt stimulieren und so die Insulin- und Glucagonsekretion beeinflussen kann (Gao et al., 1991; Suzuki et al., 2013). Im Mausmodell konnte bereits ein stimulierender Effekt von OT auf isolierte Pankreas-Inseln unabhängig von der Glucose-Konzentration beobachtet werden (Gao et al., 1991). Zudem konnte gezeigt werden, dass peripher appliziertes OT zu einer Verbesserung von Insulinsekretion und Insulinsensitivität führt (Altszuler & Hampshire, 1981; Roh et al., 2014; Stock & Uvnäs-Moberg, 1985; Zhang et al., 2013). Weiter ist denkbar, dass OT über eine Stimulation des Phosphatidylinositol-Umsatzes und Aktivierung der Proteinkinase C in pankreatischen β -Zellen die Insulinsekretion moduliert (Gao et al., 1991). Ergänzend dazu deutet der in unseren Arbeiten festgestellte schnelle und deutliche Anstieg der Plasma-OT-Konzentrationen nach intranasaler Applikation darauf hin, dass die glucoregulatorische Wirkung von OT (zumindest in Teilen) über einen direkten peripheren Einfluss auf die β -Zellen des Pankreas vermittelt werden könnte. Das gilt insbesondere für die von Klement et al. (2017) beschriebenen frühen Anstiege der Insulinsekretion, die im Einklang mit weiteren Untersuchungen am Menschen und am Tier stehen (Altszuler & Hampshire, 1981; Björkstrand et al., 1996; Chiodera et al., 1984; Zhang et al., 2013). Der frühen Insulinsekretion (auch Erste-Phase-Insulinsekretion) kommt in der Pathogenese eines DMT2 eine entscheidende Bedeutung zu, da Defekte in diesem Mechanismus diabetischen Veränderungen vorausgehen können (Gerich, 2002). Eine Korrelation zwischen der verbesserten Erste-Phase-Insulinsekretion und den im weiteren Verlauf abgeschwächten maximalen Blutglucose-Konzentrationen ließ sich bei Klement et al. (2017) statistisch nicht feststellen. Mit Blick auf die Glucoseflüsse führte das zu der Frage, ob die verbesserte Glucosetoleranz auf einer verbesserten Glucoseaufnahme, einer verringerten Glucoseproduktion oder einer verbesserten Glucoseeffektivität¹² basiert. Da in der Studie keine Tracer zur

¹² Fähigkeit von Glucose unter basalen/konstanten Insulinkonzentrationen die endogene Glucoseproduktion zu unterdrücken und die Glucoseaufnahme zu stimulieren.

Bestimmung der Glucoseflüsse verwendet wurden, bleibt diese Frage zunächst offen (Klement et al., 2017).

4.2.2.2 Hormonelle Mediatoren

Basierend auf den bekannten Interaktionen von OT mit anderen endokrinen Signalwegen (Elabd & Sabry, 2015) wird diskutiert, ob die gluco regulatorische Wirkung von OT über hormonelle Mediatoren (ACTH, Cortisol, Glucagon) vermittelt werden könnte. Zusammenhänge zwischen dem Glucosestoffwechsel und der HPA-Achsenaktivität sind evident (siehe Kapitel 4.1.3), können aber mit Blick auf die Ergebnisse von Klement et al. (2017) nicht als Erklärung für den akut verbessernden Effekt von OT auf die Glucosehomöostase herangezogen werden. Ein stimulierender Effekt von OT auf die Glucagonsekretion wurde in früheren Experimenten vielfach beschrieben. Dabei schien der Effekt von OT auf die Glucagon größer als auf die Insulinsekretion zu sein, insbesondere bei Insulin-defizienten diabetischen Ratten (Dunning et al., 1984; Paolisso et al., 1990; Widmaier et al., 1991). Daraus resultiert die Annahme der modulierende Effekt von OT auf die Insulinsekretion könnte sowohl direkt als auch indirekt über eine Stimulation der Glucagonsekretion vermittelt werden, wobei unklar bleibt in welchem Ausmaß der jeweilige Mechanismus Anwendung findet (Ding et al., 2019). In der Untersuchung von Klement et al. (2017) traten schwache Anzeichen eines stimulierenden OT-Effekts auf die Glucagonsekretion verspätet und ohne statistischen Zusammenhang mit den abgeschwächten maximalen Glucose-Konzentrationen auf, sodass nicht auf eine Glucagon-vermittelte akut verbessernde Glucoregulation geschlossen werden kann.

4.2.2.3 Stimulation des Fettsäurestoffwechsels

Auch der Fettsäurestoffwechsel gilt als potenzieller Mediator in der Vermittlung gluco regulatorischer OT-Effekte. NEFA sind wichtige Regulatoren der Insulinsensitivität und Glucoseverteilung im Körper und spielen in der Pathogenese eines DMT2 eine entscheidende Rolle. Dabei sind NEFA-Konzentrationen zum einen bei adipösen Menschen erhöht (Boden, 2008), zum anderen führen sie bei dieser Personengruppe zur Ausbildung einer Insulinresistenz und

kardiovaskulären Erkrankungen (Boden, 2011). Akut erhöhte NEFA-Konzentrationen im Blut haben eine Reduktion der durch Insulin-stimulierten zellulären Glucoseaufnahme zur Folge (Boden, 1996). Dahingegen führt eine Abnahme chronisch erhöhter NEFA-Konzentrationen zu einer Verbesserung der Glucosetoleranz und Insulinresistenz bei normalgewichtigen und adipösen Probanden ohne DMT2 sowie bei adipösen Probanden mit DMT2 (Santomauro et al., 1999). Die stimulierende Wirkung von OT auf den Fettstoffwechsel wird entweder peripher über direkten Einfluss auf OXTR der Adipozyten oder indirekt über zentral anorektische Signalwege vermittelt. Auch eine zentral vermittelte Aktivierung des Sympathikus, der wiederum das Fettgewebe innerviert, ist denkbar (ähnlich der zentralnervös vermittelten Wirkung von OT auf die pankreatischen β -Zellen, siehe Kapitel 4.2.1) (Elabd & Sabry, 2015). In der Untersuchung von Klement et al. (2017) ließen sich hinsichtlich der NEFA-Konzentrationen keine Unterschiede zwischen den Bedingungen feststellen, sodass eine über den Fettsäurestoffwechsel vermittelte akute glucoregulatorische Wirkung von OT unwahrscheinlich ist.

4.2.2.4 Antiinflammatorische und antioxidative Effekte

Im Zusammenhang mit der peripher vermittelten Glucoregulation werden auch antiinflammatorische Wirkungen von OT beschrieben. Adipositas, als klassische Begleiterkrankung eines DMT2, geht mit einer chronischen systemischen Entzündung einher (Engström et al., 2003), die in erster Linie aus einer Entzündung des Fettgewebes resultiert (Rohm et al., 2022). Diese Entzündungsprozesse tragen wiederum entscheidend zur Entwicklung einer Insulinresistenz und in Kombination mit entzündlichen Prozessen im Pankreas (Donath et al., 2008) zur Ausbildung eines DMT2 bei (Rohm et al., 2022; Zatterale et al., 2020). Dies geschieht u. a. indem der Transport von Fettsäuren zur Leber und die hepatische Gluconeogenese gesteigert wird, was zu hyperglycämischen Zuständen und Störungen der Glucosehomöostase führt (Samuel & Shulman, 2016). Bei adipösen und diabetischen Mäusen (db/db) konnte durch chronische OT-Gabe eine Abnahme der viszeralen Fettgewebsentzündung (reduzierte Adipozyten-Größe und Makrophagen-Infiltration) und systemischer Entzündungsparameter (Interleukin-6,

Tumornekrosefaktor- α) sowie eine Zunahme des antientzündlichen Adipokins Adiponektin (das u. a. die Insulinsensitivität erhöht) erzielt werden unabhängig von Veränderungen des Körpergewichts oder der glykämischen Kontrolle (primäre antientzündliche Wirkung) (Szeto et al., 2020). Diese Effekte könnten der NEFA-vermittelten Zunahme der Gluconeogenese und Störungen der Glucosehomöostase bei DMT2 und Adipositas entgegenwirken.

Antiinflammatorische und antioxidative Effekte von OT ließen sich auch an zahlreichen weiteren Stellen des Körpers nachweisen u. a. im kardiovaskulären System (Jankowski et al., 2010), im ZNS und im endokrinen System (Mehdi et al., 2022). In der Pathogenese eines Diabetes mellitus spielen entzündliche Prozesse in den Langerhans-Inseln des Pankreas eine entscheidende Rolle (Elabd & Sabry, 2015). Diese sind Folge einer Dyslipidämie, Hyperglycämie und einer gesteigerten Zirkulation proinflammatorischer Zytokine (Interleukin-1,-6, Tumornekrosefaktor- α) (Cnop et al., 2005; Donath et al., 2009). Die Entzündungsprozesse tragen zu einer Abnahme der β -Zellmasse, einer Hypertrophie pankreatischer Inselzellen und einer gestörten Insulinsekretion bei (Donath et al., 2009). Vor diesem Hintergrund könnten die unter OT beobachtete Abnahme der Inselzellhypertrophie (Elabd et al., 2014; Zhang et al., 2011) und Steigerung der Insulinsensitivität auf dessen antiinflammatorisches Potenzial zurückgeführt werden. Denkbar sind in diesem Zusammenhang auch eine durch OT direkt vermittelte β -Zellregeneration (Elabd & Sabry, 2015) oder eine indirekt vermittelte Steigerung der Insulinsensitivität durch Reduktion der Gluco- und Lipotoxizität (Deblon et al., 2011; Elabd et al., 2014; Maejima et al., 2011). Da die Reduktion der Inselzellhypertrophie chronischer Natur ist, kann dieser Mechanismus nicht als Erklärung für eine akute OT-vermittelte Glucoregulation herangezogen werden.

Jüngste Ergebnisse deuten darauf hin, dass periphere gefäßvermittelte Signalwege die zentralen, neuronalen Effekte von exogenem (intranasalen) OT entscheidend beeinflussen. In einer Untersuchung an 96 gesunden Männern konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe eines Vasokonstriktors vor intranasaler OT-Applikation ein Anstieg der peripheren Plasma-OT-Konzentrationen reduziert und ein Großteil der neuronalen Effekte (beta-delta cross-frequency coupling)

aufgehoben werden konnte. In der Kontrollgruppe (keine Vasokonstriktorgabe) zeigten sich konträre Effekte (Yao et al., 2023). Diese Beobachtung verdeutlicht die Relevanz der peripheren Ebene der Effektvermittlung im OT-Signalsystem und zeigt, wie wichtig die Kenntnis über die Signalwege, insbesondere vor dem Hintergrund eines eventuellen therapeutischen Einsatzes, ist. Weitere Untersuchungen werden notwendig sein, um die Rolle von OT im endokrinen glucoregulatorischen System näher zu verstehen. Dabei sollten im experimentellen Set-up, ähnlich der Untersuchung von Yao et al. (2023), Maßnahmen berücksichtigt werden, die speziell auf periphere oder zentrale Wirkorte abzielen und so eine Unterscheidung der Wirkungsmechanismen zulassen.

4.3 Limitationen

Analog dem Versuchsaufbau unserer Vorgängerstudien an normalgewichtigen (Klement et al., 2017) und adipösen Probanden (Brede et al., 2019), wurde im Rahmen der hier vorgestellten doppelblinden Cross-over Studie der Effekt von 24 IE intranasalem OT auf die Glucosehomöostase bei 25 Männern mit Typ-2-Diabetes untersucht. Diese Arbeit befasste sich nicht mit der Frage, welche Wirkung die gleiche Menge OT auf den postprandialen Glucosemetabolismus einer vergleichbaren weiblichen Kohorte hat. Weibliche Sexualhormone (Östrogen, Progesteron) beeinflussen auf unterschiedliche Weise das OT-System (Chard et al., 1970; Gimpl & Fahrenholz, 2001). So modulieren Progesteron und Östrogen die Affinität des OXTR (Grazzini et al., 1998). Zudem steigt unter Östrogen die Sekretion von endogenem OT und die Expression von OXTR, was auch mit der Rolle von OT bei der Geburt zusammenhängt. Diese Veränderungen im OT-System beeinflussen die OT-Signalübertragung (Chard et al., 1970). Weiter ist ein Anstieg der endogenen Östrogen-Konzentrationen, bedingt durch den weiblichen Zyklus oder die Einnahme oraler Kontrazeptiva, mit erhöhten OT-Konzentrationen assoziiert (Amico et al., 1981; Aulinas et al., 2019; Garforth et al., 2020; Kostoglou-Athanassiou et al., 1998). Mit Blick auf die Bedeutung und die vielfältigen Funktionen, die OT im weiblichen Reproduktionstrakt zukommen, ist die Untersuchung an Frauen aus ethischer Sicht bedenklicher, da risikoreicher, als entsprechende Untersuchungen am Mann. Um mögliche Störfaktoren und das

Risiko unerwünschter Nebenwirkungen zu minimieren, haben wir uns daher in der hier vorliegenden Studie gegen eine Untersuchung weiblicher Probandinnen entschieden. Zugleich war so eine bessere Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit den Daten unserer Vorgängerstudien gegeben.

Untersucht wurde eine homogene Kohorte von eher „gesunden“ Männern mit Typ-2-Diabetes¹³, was auf die engen Einschlusskriterien zurückgeführt werden kann (u. a. HbA_{1c}-Wert $\leq 8\%$, keine Insulintherapie, keine diabetischen Folgeerkrankungen). Auf diese Weise konnte eine gute Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet und Störfaktoren minimiert werden. Jedoch ließ sich anhand unserer Ergebnisse keine Differenzierung der glucoregulatorischen Effekte von OT nach Ausprägung der Insulinresistenz vornehmen. Hierfür sollten weitere Studien (auch an weniger insulin sensitiven) DMT2-Kohorten folgen. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass mit zunehmender Insulinresistenz das Auftreten von Komorbiditäten und die Einnahme einer entsprechenden Begleitmedikation zunimmt, was mögliche OT-Effekte maskieren könnte und daher bei der Auswertung der Daten berücksichtigt werden muss.

Diese Studie hatte zum Ziel die akute Wirkung von intranasalem OT auf den Glucosehaushalt zu erforschen. Dementsprechend kurz wurden die Beobachtungszeiträume gewählt. Mögliche Langzeiteffekte ließen sich mit dem hier gewählten Studienaufbau nicht abbilden.

Abschließend sei erwähnt, dass die hier gewählte intranasale Applikationsform neben den genannten zahlreichen Vorteilen (u. a. wenig invasiv, nebenwirkungsarm, einfach durchführbar, zentralnervös wirksam) keine Unterscheidung zwischen zentraler und peripherer OT-Signalvermittlung zulässt, sodass die Mechanismen hinter den glucoregulatorischen Wirkungen von OT unklar bleiben.

¹³ BMI +/- SEM 27,77 +/- 0,66 kg/m², Körperfettanteil ca. 19 kg, HbA_{1c}-Wert 6,86 +/- 0,08 %, HOMA-IR +/- SEM 3,5 ± 0,3

4.4 Ausblick

Diverse Studien konnten zeigen, dass intranasal appliziertes OT metabolische Prozesse positiv beeinflusst. Erst wenige Studien haben sich mit der Rolle von OT im menschlichen Glucosestoffwechsel befasst. Bei normalgewichtigen, gesunden Männern ließen sich insulinsensibilisierende Eigenschaften nach intranasaler OT-Gabe bereits nachweisen. Dahingegen blieben positive gluco regulatorische Effekte bei jungen, adipösen Männern und älteren, präadipösen Probanden mit Typ-2-Diabetes (hier gezeigt) aus. Mit Blick auf die hohe und steigende Prävalenz von Adipositas und DMT2 und den daraus resultierenden enormen Belastungen für Betroffene und das Gesundheitssystem (auch unter volkswirtschaftlichen Aspekten), sollte der therapeutische Nutzen von intranasalem OT in diesem Kontext weiter erforscht werden. Dabei sollten Aspekte wie eine körpergewichtsadjustierte OT-Verabreichung, Dosis-Wirkungs-Beziehungen, Vorliegen und Ausprägung einer Insulinresistenz sowie mögliche Langzeiteffekte von OT berücksichtigt werden. Von zentraler Bedeutung bleibt Kenntnis über die Vermittlung gluco regulatorischer OT-Effekte zu erlangen, um darauf aufbauend den Einsatz von OT in der Diabetesforschung und -therapie zu optimieren. Gleiches gilt für OT-Analoga, die im prädiabetischen und diabetischen Mausmodell bereits vielversprechende Ergebnisse (u. a. verbesserte Insulinsensitivität und -sekretion) in Hinblick auf einen möglichen Einsatz in der Therapie von Adipositas und DMT2 liefern konnten (Zhang et al., 2013). Deren Erprobung am Menschen könnte Gegenstand künftiger Studien sein.

Angesichts der Tatsache, dass die Wirkungen von OT geschlechterspezifische Unterschiede zeigen und die Datenlage zur gluco regulatorischen Wirkung von OT bei Frauen rar ist, werden weitere Studien notwendig sein, die den Effekt einer intranasalen OT-Applikation auf den weiblichen (gestörten) Glucosestoffwechsel untersuchen (auch mit Blick auf einen geschlechterangepassten Einsatz von OT in der Adipositas- und DMT2-Therapie).

5 Zusammenfassung

Das hypothalamische Nonapeptid Oxytocin beeinflusst neben seiner allgemein bekannten Wirkung im weiblichen Reproduktionstrakt psychosoziale Funktionen und reguliert metabolische Prozesse. Insulinsensibilisierende Effekte nach intranasaler OT-Gabe ließen sich bei gesunden, normalgewichtigen Männern, jedoch nicht bei Probanden mit Adipositas (ohne Diabetes) zeigen. Unklar war die akute glucoregulatorische Wirkung von OT auf eine langfristig gestörte Glucosetoleranz. Vor diesem Hintergrund hatte die hier vorliegende Arbeit das Ziel, die akute Wirkung von intranasalem OT auf die Glucosehomöostase bei Männern mit Typ-2-Diabetes in einer randomisierten, doppelblinden, balancierten Cross-over-Studie an 25 Versuchspersonen zu untersuchen. Dabei erhielten die nüchternen Probanden am Vormittag eines Versuchstags intranasal 24 IE OT und am anderen Versuchstag Placebo und durchliefen jeweils 60 Minuten später einen standardisiert durchgeführten oGTT. Zur Bestimmung relevanter Blutparameter erfolgten in regelmäßigen Abständen Blutentnahmen, die von Messungen kardialer Parameter (Blutdruck, Puls) begleitet wurden. Zudem kamen indirekte Kalorimetrie zur Messung des Energiehaushalts und Fragebögen zur Erhebung psychometrischer Daten zum Einsatz. OT verbesserte trotz eines Anstiegs der peripheren OT-Konzentrationen die Glucosetoleranz und Insulinsensitivität bei Männern mit DMT2 nicht, senkte jedoch die Herzrate ab. Durchschlagende subjektive Effekte und Veränderungen im Energiehaushalt blieben aus. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Beobachtungen an Probanden mit Adipositas, kontrastieren hingegen mit den positiven glucoregulatorischen OT-Effekten bei normalgewichtigen Männern. Das lässt vermuten, dass das Vorliegen von gestörter Glucosetoleranz und Insulinresistenz den akut verbessernden Effekt von OT auf die Glucosehomöostase aus Gründen, die in der vorliegenden Studie nicht erforscht werden konnten, abschwächt. Mit Blick auf die hohe Prävalenz von Adipositas und DMT2 sollte weiter untersucht werden, ob OT (z.B. in höheren Dosen, bei wiederholter Gabe, bei Verabreichung von Analoga oder bei Frauen) eine langfristig gestörte Glucosetoleranz positiv beeinflussen kann.

6 Literaturverzeichnis

- Altirriba, J., Poher, A. L., Caillon, A., Arsenijevic, D., Veyrat-Durebex, C., Lyautey, J., Dulloo, A., & Rohner-Jeanrenaud, F. (2014). Divergent effects of oxytocin treatment of obese diabetic mice on adiposity and diabetes. *Endocrinology*, *155*(11), 4189-4201. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1466>
- Altszuler, N., & Hampshire, J. (1981). Intranasal instillation of oxytocin increases insulin and glucagon secretion. *Proc Soc Exp Biol Med*, *168*(1), 123-124. <https://doi.org/10.3181/00379727-168-41245>
- Amboss. (2023). *Diabetes mellitus*. Retrieved 21/07/2023 from <https://www.amboss.com/de/wissen/diabetes-mellitus/>
- Amico, J. A., Finn, F. M., & Haldar, J. (1988). Oxytocin and vasopressin are present in human and rat pancreas. *Am J Med Sci*, *296*(5), 303-307. <https://doi.org/10.1097/0000441-198811000-00003>
- Amico, J. A., Seif, S. M., & Robinson, A. G. (1981). Oxytocin in human plasma: correlation with neurophysin and stimulation with estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*, *52*(5), 988-993. <https://doi.org/10.1210/jcem-52-5-988>
- Argiolas, A., & Gessa, G. L. (1991). Central functions of oxytocin. *Neurosci Biobehav Rev*, *15*(2), 217-231. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(05\)80002-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0149-7634(05)80002-8)
- Arletti, R., Benelli, A., & Bertolini, A. (1989). Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. *Peptides*, *10*(1), 89-93. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(89\)90082-x](https://doi.org/10.1016/0196-9781(89)90082-x)
- Aulinas, A., Plessow, F., Pulumo, R. L., Asanza, E., Mancuso, C. J., Slattery, M., Tolley, C., Thomas, J. J., Eddy, K. T., Miller, K. K., Klibanski, A., Misra, M., & Lawson, E. A. (2019). Disrupted Oxytocin-Appetite Signaling in Females With Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, *104*(10), 4931-4940. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00926>
- Behnia, B., Heinrichs, M., Bergmann, W., Jung, S., Germann, J., Schedlowski, M., Hartmann, U., & Kruger, T. H. (2014). Differential effects of intranasal oxytocin on sexual experiences and partner interactions in couples. *Horm Behav*, *65*(3), 308-318. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.01.009>
- Björkstrand, E., Eriksson, M., & Uvnäs-Moberg, K. (1996). Evidence of a peripheral and a central effect of oxytocin on pancreatic hormone release in rats. *Neuroendocrinology*, *63*(4), 377-383. <https://doi.org/10.1159/000126978>
- Blevins, J. E., Eakin, T. J., Murphy, J. A., Schwartz, M. W., & Baskin, D. G. (2003). Oxytocin innervation of caudal brainstem nuclei activated by cholecystokinin. *Brain Res*, *993*(1-2), 30-41. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.08.036>
- Blevins, J. E., Graham, J. L., Morton, G. J., Bales, K. L., Schwartz, M. W., Baskin, D. G., & Havel, P. J. (2015). Chronic oxytocin administration inhibits food intake, increases energy expenditure, and produces weight loss in fructose-fed obese rhesus monkeys. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *308*(5), R431-438. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00441.2014>
- Blevins, J. E., & Ho, J. M. (2013). Role of oxytocin signaling in the regulation of body weight. *Rev Endocr Metab Disord*, *14*(4), 311-329. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9260-x>
- Blevins, J. E., Schwartz, M. W., & Baskin, D. G. (2004). Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brain stem nuclei controlling meal size. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *287*(1), R87-96. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00604.2003>
- Blevins, J. E., Thompson, B. W., Anekonda, V. T., Ho, J. M., Graham, J. L., Roberts, Z. S., Hwang, B. H., Ogimoto, K., Wolden-Hanson, T., Nelson, J., Kaiyala, K. J., Havel, P. J., Bales, K. L., Morton, G. J., Schwartz, M. W., & Baskin, D. G. (2016). Chronic CNS oxytocin signaling preferentially induces fat loss in high-fat diet-fed rats by enhancing satiety responses and increasing lipid utilization. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *310*(7), R640-658. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00220.2015>
- Boden, G. (1996). Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care*, *19*(4), 394-395. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.4.394>
- Boden, G. (2008). Obesity and Free Fatty Acids. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *37*(3), 635-646. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.06.007>
- Boden, G. (2011). Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, *18*(2), 139-143. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283444b09>

- Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, G. P., Bickel, U., & Fehm, H. L. (2002). Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci*, 5(6), 514-516. <https://doi.org/10.1038/nn849>
- Bowen, M. T., Carson, D. S., Spiro, A., Arnold, J. C., & McGregor, I. S. (2011). Adolescent oxytocin exposure causes persistent reductions in anxiety and alcohol consumption and enhances sociability in rats. *PLoS One*, 6(11), e27237. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027237>
- Brede, S., Fehr, S., Dalla-Man, C., Cobelli, C., Lehnert, H., Hallschmid, M., & Klement, J. (2019). Intranasal oxytocin fails to acutely improve glucose metabolism in obese men. *Diabetes Obes Metab*, 21(2), 424-428. <https://doi.org/10.1111/dom.13527>
- Buemann, B., & Uvnäs-Moberg, K. (2020). Oxytocin may have a therapeutical potential against cardiovascular disease. Possible pharmaceutical and behavioral approaches. *Med Hypotheses*, 138, 109597. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109597>
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2023). *Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung*. Version 3.0. Retrieved 25/07/2024 from <https://doi.org/10.6101/AZQ/000503>
- Bush, N. C., Basu, R., Rizza, R. A., Nair, K. S., Khosla, S., & Jensen, M. D. (2012). Insulin-mediated FFA suppression is associated with triglyceridemia and insulin sensitivity independent of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(11), 4130-4138. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2285>
- Calvero. (2006). *Chemical structure of oxytocin*. Retrieved 25/08/2023 from https://de.m.wikipedia.org/wiki/Datei:Oxytocin_color.svg
- Camerino, C. (2009). Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin-deficient mice. *Obesity (Silver Spring)*, 17(5), 980-984. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.12>
- Cappelleri, J. C., Bushmakina, A. G., Gerber, R. A., Leidy, N. K., Sexton, C. C., Karlsson, J., & Lowe, M. R. (2009). Evaluating the Power of Food Scale in obese subjects and a general sample of individuals: development and measurement properties. *Int J Obes (Lond)*, 33(8), 913-922. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.107>
- Carter, C. S. (2014). Oxytocin pathways and the evolution of human behavior. *Annu Rev Psychol*, 65, 17-39. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115110>
- Carter, C. S., Kenkel, W. M., MacLean, E. L., Wilson, S. R., Perkeybile, A. M., Yee, J. R., Ferris, C. F., Nazarloo, H. P., Porges, S. W., Davis, J. M., Connelly, J. J., & Kingsbury, M. A. (2020). Is Oxytocin "Nature's Medicine"? *Pharmacol Rev*, 72(4), 829-861. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019398>
- Chard, T., Boyd, N. R., Forsling, M. L., McNeilly, A. S., & Landon, J. (1970). The development of a radioimmunoassay for oxytocin: the extraction of oxytocin from plasma, and its measurement during parturition in human and goat blood. *J Endocrinol*, 48(2), 223-234. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0480223>
- Chiodera, P., Coiro, V., Camellini, L., Rossi, G., Pignatti, D., Volpi, R., & Roti, E. (1984). Effect of pharmacological doses of oxytocin on insulin response to glucose in normal man. *Horm Res*, 20(2), 150-154. <https://doi.org/10.1159/000179988>
- Chiodera, P., Salvarani, C., Bacchi-Modena, A., Spallanzani, R., Cigarini, C., Alboni, A., Gardini, E., & Coiro, V. (1991). Relationship between plasma profiles of oxytocin and adrenocorticotrophic hormone during suckling or breast stimulation in women. *Horm Res*, 35(3-4), 119-123. <https://doi.org/10.1159/000181886>
- Churchland, P. S., & Winkielman, P. (2012). Modulating social behavior with oxytocin: how does it work? What does it mean? *Horm Behav*, 61(3), 392-399. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.12.003>
- Cnop, M., Welsh, N., Jonas, J. C., Jörns, A., Lenzen, S., & Eizirik, D. L. (2005). Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes*, 54 Suppl 2, 97-107. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl_2.s97
- Dale, H. H. (1906). On some physiological actions of ergot. *J Physiol*, 34(3), 163-206. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1906.sp001148>
- Deblon, N., Veyrat-Durebex, C., Bourgoin, L., Caillon, A., Bussier, A. L., Petrosino, S., Piscitelli, F., Legros, J. J., Geenen, V., Foti, M., Wahli, W., Di Marzo, V., & Rohner-Jeanrenaud, F.

- (2011). Mechanisms of the anti-obesity effects of oxytocin in diet-induced obese rats. *PLoS One*, 6(9), e25565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025565>
- DeFronzo, R. A. (2009). Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773-795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
- Ding, C., Leow, M. K., & Magkos, F. (2019). Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management. *Obes Rev*, 20(1), 22-40. <https://doi.org/10.1111/obr.12757>
- Ditzen, B., Schaer, M., Gabriel, B., Bodenmann, G., Ehler, U., & Heinrichs, M. (2009). Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biol Psychiatry*, 65(9), 728-731. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.011>
- Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., & Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol Psychiatry*, 61(6), 731-733. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.015>
- Donaldson, Z. R., & Young, L. J. (2008). Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*, 322(5903), 900-904. <https://doi.org/10.1126/science.1158668>
- Donath, M. Y., Böni-Schnetzler, M., Ellingsgaard, H., & Ehses, J. A. (2009). Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes. *Physiology (Bethesda)*, 24, 325-331. <https://doi.org/10.1152/physiol.00032.2009>
- Donath, M. Y., Schumann, D. M., Faulenbach, M., Ellingsgaard, H., Perren, A., & Ehses, J. A. (2008). Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes Care*, 31 Suppl 2, 161-164. <https://doi.org/10.2337/dc08-s243>
- Du Vigneaud, V., Ressler, C., Swan, J. M., Roberts, C. W., & Katsoyannis, P. G. (1954). The Synthesis of Oxytocin. *J Am Chem Soc*, 76(12), 3115-3121. <https://doi.org/10.1021/ja01641a004>
- Du Vigneaud, V., Ressler, C., & Trippett, S. (1953). The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem*, 205(2), 949-957.
- Dunning, B. E., Moltz, J. H., & Fawcett, C. P. (1984). Modulation of insulin and glucagon secretion from the perfused rat pancreas by the neurohypophysial hormones and by desamino-D-arginine vasopressin (DDAVP). *Peptides*, 5(5), 871-875. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(84\)90109-8](https://doi.org/10.1016/0196-9781(84)90109-8)
- Ebstein, R. P., Knafo, A., Mankuta, D., Chew, S. H., & Lai, P. S. (2012). The contributions of oxytocin and vasopressin pathway genes to human behavior. *Horm Behav*, 61(3), 359-379. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.12.014>
- Elabd, C., Basillais, A., Beaupied, H., Breuil, V., Wagner, N., Scheideler, M., Zaragosi, L. E., Massiéra, F., Lemichez, E., Trajanoski, Z., Carle, G., Euler-Ziegler, L., Ailhaud, G., Benhamou, C. L., Dani, C., & Amri, E. Z. (2008). Oxytocin controls differentiation of human mesenchymal stem cells and reverses osteoporosis. *Stem Cells*, 26(9), 2399-2407. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2008-0127>
- Elabd, S., & Sabry, I. (2015). Two Birds with One Stone: Possible Dual-Role of Oxytocin in the Treatment of Diabetes and Osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 6, 121. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00121>
- Elabd, S. K., Sabry, I., Mohasseb, M., & Algendy, A. (2014). Oxytocin as a novel therapeutic option for type I diabetes and diabetic osteopathy. *Endocr Regul*, 48(2), 87-102. https://doi.org/10.4149/endo_2014_02_87
- Engström, G., Hedblad, B., Stavenow, L., Lind, P., Janzon, L., & Lindgärde, F. (2003). Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes*, 52(8), 2097-2101. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.8.2097>
- Feldman, R. (2012). Oxytocin and social affiliation in humans. *Horm Behav*, 61(3), 380-391. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.01.008>
- Foppen, E., Tan, A. A., Ackermans, M. T., Fliers, E., & Kalsbeek, A. (2016). Suprachiasmatic Nucleus Neuropeptides and Their Control of Endogenous Glucose Production. *J Neuroendocrinol*, 28(4). <https://doi.org/10.1111/jne.12365>
- Forood, B., Feliciano, E. J., & Nambiar, K. P. (1993). Stabilization of alpha-helical structures in short peptides via end capping. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(3), 838-842. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.3.838>
- Fuchs, A. R., Fields, M. J., Freidman, S., Shemesh, M., & Ivell, R. (1995). Oxytocin and the timing of parturition. Influence of oxytocin receptor gene expression, oxytocin secretion, and

- oxytocin-induced prostaglandin F2 alpha and E2 release. *Adv Exp Med Biol*, 395, 405-420.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*, 21(17). <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gao, Z. Y., Drews, G., & Henquin, J. C. (1991). Mechanisms of the stimulation of insulin release by oxytocin in normal mouse islets. *Biochem J*, 276(Pt 1), 169-174. <https://doi.org/10.1042/bj2760169>
- Garforth, B., Degnbol, H., Terris, E. T., Zak, P. J., & Winterdahl, M. (2020). Elevated plasma oxytocin levels and higher satisfaction with life in young oral contraceptive users. *Sci Rep*, 10(1), 8208. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64528-w>
- Gárriz, A., Aubry, S., Wattiaux, Q., Bair, J., Mariano, M., Hatzipetrou, G., Bowman, M., Morokuma, J., Ortiz, G., Hamrah, P., Dartt, D. A., & Zoukhri, D. (2021). Role of the Phospholipase C Pathway and Calcium Mobilization in Oxytocin-Induced Contraction of Lacrimal Gland Myoepithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 62(14), 25-25. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.14.25>
- Gerich, J. E. (2002). Is reduced first-phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop type 2 diabetes? *Diabetes*, 51 Suppl 1, 117-121. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.S117>
- Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*, 81(2), 629-683. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.629>
- Gould, B. R., & Zingg, H. H. (2003). Mapping oxytocin receptor gene expression in the mouse brain and mammary gland using an oxytocin receptor-LacZ reporter mouse. *Neuroscience*, 122(1), 155-167. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00283-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00283-5)
- Grace, S. A., Rossell, S. L., Heinrichs, M., Kordsachia, C., & Labuschagne, I. (2018). Oxytocin and brain activity in humans: A systematic review and coordinate-based meta-analysis of functional MRI studies. *Psychoneuroendocrinology*, 96, 6-24. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.031>
- Grazzini, E., Guillon, G., Mouillac, B., & Zingg, H. H. (1998). Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature*, 392(6675), 509-512. <https://doi.org/10.1038/33176>
- Grippe, A. J., Pournajafi-Nazarloo, H., Sanzenbacher, L., Trahanas, D. M., McNeal, N., Clarke, D. A., Porges, S. W., & Sue Carter, C. (2012). Peripheral oxytocin administration buffers autonomic but not behavioral responses to environmental stressors in isolated prairie voles. *Stress*, 15(2), 149-161. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.605486>
- Gutkowska, J., & Jankowski, M. (2012). Oxytocin revisited: its role in cardiovascular regulation. *J Neuroendocrinol*, 24(4), 599-608. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02235.x>
- Gutkowska, J., Jankowski, M., & Antunes-Rodrigues, J. (2014). The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res*, 47(3), 206-214. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20133309>
- Gutkowska, J., Jankowski, M., Mukaddam-Daher, S., & McCann, S. M. (2000). Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Braz J Med Biol Res*, 33(6), 625-633. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2000000600003>
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*, 54(12), 1389-1398. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00465-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00465-7)
- Heinrichs, M., Meinschmidt, G., Neumann, I., Wagner, S., Kirschbaum, C., Ehlert, U., & Hellhammer, D. H. (2001). Effects of suckling on hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress in postpartum lactating women. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(10), 4798-4804. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7919>
- Ho, J. M., Anekonda, V. T., Thompson, B. W., Zhu, M., Curry, R. W., Hwang, B. H., Morton, G. J., Schwartz, M. W., Baskin, D. G., Appleyard, S. M., & Blevins, J. E. (2014). Hindbrain oxytocin receptors contribute to the effects of circulating oxytocin on food intake in male rats. *Endocrinology*, 155(8), 2845-2857. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1148>
- Hurlemann, R., Patin, A., Onur, O. A., Cohen, M. X., Baumgartner, T., Metzler, S., Dziobek, I., Gallinat, J., Wagner, M., Maier, W., & Kendrick, K. M. (2010). Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci*, 30(14), 4999-5007. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5538-09.2010>

- Insel, T. R., Gelhard, R., & Shapiro, L. E. (1991). The comparative distribution of forebrain receptors for neurohypophyseal peptides in monogamous and polygamous mice. *Neuroscience*, 43(2-3), 623-630. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90321-e](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90321-e)
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium*. Retrieved 21/07/2023 from <https://www.diabetesatlas.org>
- Ivell, R., Balvers, M., Rust, W., Bathgate, R., & Einspanier, A. (1997). Oxytocin and male reproductive function. *Adv Exp Med Biol*, 424, 253-264. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5913-9_47
- Jankowski, M., Bissonauth, V., Gao, L., Gangal, M., Wang, D., Danalache, B., Wang, Y., Stoyanova, E., Cloutier, G., Blaise, G., & Gutkowska, J. (2010). Anti-inflammatory effect of oxytocin in rat myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*, 105(2), 205-218. <https://doi.org/10.1007/s00395-009-0076-5>
- Jankowski, M., Broderick, T. L., & Gutkowska, J. (2020). The Role of Oxytocin in Cardiovascular Protection. *Front Psychol*, 11, 2139. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02139>
- Kang, Y. S., & Park, J. H. (2000). Brain uptake and the analgesic effect of oxytocin—its usefulness as an analgesic agent. *Arch Pharm Res*, 23(4), 391-395. <https://doi.org/10.1007/bf02975453>
- Kasahara, Y., Takayanagi, Y., Kawada, T., Itoi, K., & Nishimori, K. (2007). Impaired thermoregulatory ability of oxytocin-deficient mice during cold-exposure. *Biosci Biotechnol Biochem*, 71(12), 3122-3126. <https://doi.org/10.1271/bbb.70498>
- Kenkel, W. M., Perkeybile, A. M., Yee, J. R., Pournajafi-Nazarloo, H., Lillard, T. S., Ferguson, E. F., Wroblewski, K. L., Ferris, C. F., Carter, C. S., & Connelly, J. J. (2019). Behavioral and epigenetic consequences of oxytocin treatment at birth. *Sci Adv*, 5(5), eaav2244. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aav2244>
- Klackl, J., Pfundmair, M., Agroskin, D., & Jonas, E. (2013). Who is to blame? Oxytocin promotes nonpersonalistic attributions in response to a trust betrayal. *Biol Psychol*, 92(2), 387-394. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.11.010>
- Klement, J., Ott, V., Rapp, K., Brede, S., Piccinini, F., Cobelli, C., Lehnert, H., & Hallschmid, M. (2017). Oxytocin Improves β -Cell Responsivity and Glucose Tolerance in Healthy Men. *Diabetes*, 66(2), 264-271. <https://doi.org/10.2337/db16-0569>
- Kontoangelos, K., Raptis, A. E., Papageorgiou, C. C., Tsiotra, P. C., Papadimitriou, G. N., Rabavilas, A. D., Dimitriadis, G., & Raptis, S. A. (2012). Oxytocin and psychological factors affecting type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*, 2012, 560864. <https://doi.org/10.1155/2012/560864>
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435(7042), 673-676. <https://doi.org/10.1038/nature03701>
- Kostoglou-Athanassiou, I., Athanassiou, P., Treacher, D. F., Wheeler, M. J., & Forsling, M. L. (1998). Neurohypophysial hormone and melatonin secretion over the natural and suppressed menstrual cycle in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 49(2), 209-216. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00504.x>
- Kullmann, S., Heni, M., Hallschmid, M., Fritsche, A., Preissl, H., & Häring, H. U. (2016). Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. *Physiol Rev*, 96(4), 1169-1209. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2015>
- Lawson, E. A., Marengi, D. A., DeSanti, R. L., Holmes, T. M., Schoenfeld, D. A., & Tolley, C. J. (2015). Oxytocin reduces caloric intake in men. *Obesity (Silver Spring)*, 23(5), 950-956. <https://doi.org/10.1002/oby.21069>
- Lee, H. J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., & Young, W. S., 3rd. (2009). Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol*, 88(2), 127-151. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.001>
- Lee, M. R., Scheidweiler, K. B., Diao, X. X., Akhlaghi, F., Cummins, A., Huestis, M. A., Leggio, L., & Averbeck, B. B. (2018). Oxytocin by intranasal and intravenous routes reaches the cerebrospinal fluid in rhesus macaques: determination using a novel oxytocin assay. *Mol Psychiatry*, 23(1), 115-122. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.27>
- Leng, G., & Sabatier, N. (2016). Measuring Oxytocin and Vasopressin: Bioassays, Immunoassays and Random Numbers. *J Neuroendocrinol*, 28(10). <https://doi.org/10.1111/jne.12413>

- Liu, C. M., Spaulding, M. O., Rea, J. J., Noble, E. E., & Kanoski, S. E. (2021). Oxytocin and Food Intake Control: Neural, Behavioral, and Signaling Mechanisms. *Int J Mol Sci*, 22(19). <https://doi.org/10.3390/ijms221910859>
- Lokrantz, C. M., Uvnäs-Moberg, K., & Kaplan, J. M. (1997). Effects of central oxytocin administration on intraoral intake of glucose in deprived and nondeprived rats. *Physiol Behav*, 62(2), 347-352. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(97\)00021-8](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(97)00021-8)
- Lowe, M. R., Butryn, M. L., Didie, E. R., Annunziato, R. A., Thomas, J. G., Crerand, C. E., Ochner, C. N., Coletta, M. C., Bellace, D., Wallaert, M., & Halford, J. (2009). The Power of Food Scale. A new measure of the psychological influence of the food environment. *Appetite*, 53(1), 114-118. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.05.016>
- Ludwig, M., & Leng, G. (2006). Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nat Rev Neurosci*, 7(2), 126-136. <https://doi.org/10.1038/nrn1845>
- MacDonald, E., Dadds, M. R., Brennan, J. L., Williams, K., Levy, F., & Cauchi, A. J. (2011). A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research. *Psychoneuroendocrinology*, 36(8), 1114-1126. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.02.015>
- Macdonald, K., & Macdonald, T. M. (2010). The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv Rev Psychiatry*, 18(1), 1-21. <https://doi.org/10.3109/10673220903523615>
- Maejima, Y., Iwasaki, Y., Yamahara, Y., Kodaira, M., Sedbazar, U., & Yada, T. (2011). Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass. *Aging (Albany NY)*, 3(12), 1169-1177. <https://doi.org/10.18632/aging.100408>
- Martins, D. A., Mazibuko, N., Zelaya, F., Vasilakopoulou, S., Loveridge, J., Oates, A., Maltezos, S., Mehta, M., Wastling, S., Howard, M., McAlonan, G., Murphy, D., Williams, S. C. R., Fotopoulou, A., Schuschnig, U., & Paloyelis, Y. (2020). Effects of route of administration on oxytocin-induced changes in regional cerebral blood flow in humans. *Nat Commun*, 11(1), 1160. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14845-5>
- McCormack, S. E., Blevins, J. E., & Lawson, E. A. (2020). Metabolic Effects of Oxytocin. *Endocr Rev*, 41(2), 121-145. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz012>
- McNeilly, A. S., Robinson, I. C., Houston, M. J., & Howie, P. W. (1983). Release of oxytocin and prolactin in response to suckling. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 286(6361), 257-259. <https://doi.org/10.1136/bmj.286.6361.257>
- Mehdi, S. F., Pusapati, S., Khenhrani, R. R., Farooqi, M. S., Sarwar, S., Alnasarat, A., Mathur, N., Metz, C. N., LeRoith, D., Tracey, K. J., Yang, H., Brownstein, M. J., & Roth, J. (2022). Oxytocin and Related Peptide Hormones: Candidate Anti-Inflammatory Therapy in Early Stages of Sepsis [Review]. *Front Immunol*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.864007>
- Mens, W. B., Witter, A., & van Wimersma Greidanus, T. B. (1983). Penetration of neurohypophyseal hormones from plasma into cerebrospinal fluid (CSF): half-times of disappearance of these neuropeptides from CSF. *Brain Res*, 262(1), 143-149. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90478-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90478-x)
- Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., & Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci*, 12(9), 524-538. <https://doi.org/10.1038/nrn3044>
- Mitrakou, A., Ryan, C., Veneman, T., Mokan, M., Jenssen, T., Kiss, I., Durrant, J., Cryer, P., & Gerich, J. (1991). Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol*, 260(1 Pt 1), E67-74. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1991.260.1.E67>
- Moos, F., Freund-Mercier, M. J., Guerné, Y., Guerné, J. M., Stoeckel, M. E., & Richard, P. (1984). Release of oxytocin and vasopressin by magnocellular nuclei in vitro: specific facilitatory effect of oxytocin on its own release. *J Endocrinol*, 102(1), 63-72. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1020063>
- Morton, G. J., Thatcher, B. S., Reidelberger, R. D., Ogimoto, K., Wolden-Hanson, T., Baskin, D. G., Schwartz, M. W., & Blevins, J. E. (2012). Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302(1), E134-144. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00296.2011>
- Nakashima, T., Noguchi, T., Furukawa, T., Yamasaki, M., Makino, S., Miyata, S., & Kiyohara, T. (2002). Brain oxytocin augments stress-induced long-lasting plasma adrenocorticotropic

- hormone elevation in rats. *Neurosci Lett*, 321(3), 161-164. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)02548-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)02548-4)
- Neumann, I. D. (2008). Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J Neuroendocrinol*, 20(6), 858-865. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01726.x>
- Neumann, I. D., & Landgraf, R. (2012). Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci*, 35(11), 649-659. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.08.004>
- Neumann, I. D., Wigger, A., Torner, L., Holsboer, F., & Landgraf, R. (2000). Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol*, 12(3), 235-243. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2000.00442.x>
- Noble, E. E., Billington, C. J., Kotz, C. M., & Wang, C. (2014). Oxytocin in the ventromedial hypothalamic nucleus reduces feeding and acutely increases energy expenditure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 307(6), R737-745. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00118.2014>
- Olszewski, P. K., Klockars, A., Olszewska, A. M., Fredriksson, R., Schiöth, H. B., & Levine, A. S. (2010). Molecular, immunohistochemical, and pharmacological evidence of oxytocin's role as inhibitor of carbohydrate but not fat intake. *Endocrinology*, 151(10), 4736-4744. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0151>
- Ott, V., Finlayson, G., Lehnert, H., Heitmann, B., Heinrichs, M., Born, J., & Hallschmid, M. (2013). Oxytocin reduces reward-driven food intake in humans. *Diabetes*, 62(10), 3418-3425. <https://doi.org/10.2337/db13-0663>
- Paolisso, G., Pizza, G., De Riu, S., Marrazzo, G., Sgambato, S., Giugliano, D., Varricchio, M., & D'Onofrio, F. (1990). Effects of oxytocin upon the endocrine pancreas secretion and glucose turnover in normal man. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 123(5), 504-510. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1230504>
- Pataky, Z., Guessous, I., Caillon, A., Golay, A., Rohner-Jeanrenaud, F., & Altirriba, J. (2019). Variable oxytocin levels in humans with different degrees of obesity and impact of gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)*, 43(5), 1120-1124. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0150-x>
- Pedersen, C. A., & Prange, A. J., Jr. (1979). Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 76(12), 6661-6665. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.12.6661>
- Petersson, M. (2002). Cardiovascular effects of oxytocin. In *Progress in Brain Research* (Vol. 139 Chapter 22 pp. 281-288). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(02\)39024-1](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(02)39024-1)
- Pham, T. M., Carpenter, J. R., Morris, T. P., Sharma, M., & Petersen, I. (2019). Ethnic Differences in the Prevalence of Type 2 Diabetes Diagnoses in the UK: Cross-Sectional Analysis of the Health Improvement Network Primary Care Database. *Clin Epidemiol*, 11, 1081-1088. <https://doi.org/10.2147/cep.S227621>
- Plante, E., Menaouar, A., Danalache, B. A., Yip, D., Broderick, T. L., Chiasson, J. L., Jankowski, M., & Gutkowska, J. (2015). Oxytocin treatment prevents the cardiomyopathy observed in obese diabetic male db/db mice. *Endocrinology*, 156(4), 1416-1428. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1718>
- Plested, C. P., & Bernal, A. L. (2001). Desensitisation of the oxytocin receptor and other G-protein coupled receptors in the human myometrium. *Exp Physiol*, 86(2), 303-312. <https://doi.org/10.1113/eph8602187>
- Pohl, J., Frohnau, G., Kerner, W., & Fehm-Wolfsdorf, G. (1997). Symptom Awareness Is Affected by the Subjects' Expectations During Insulin-Induced Hypoglycemia. *Diabetes Care*, 20(5), 796-802. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.5.796>
- Qian, W., Zhu, T., Tang, B., Yu, S., Hu, H., Sun, W., Pan, R., Wang, J., Wang, D., Yang, L., Mao, C., Zhou, L., & Yuan, G. (2014). Decreased circulating levels of oxytocin in obesity and newly diagnosed type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(12), 4683-4689. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2206>
- Quintana, D. S., Lischke, A., Grace, S., Scheele, D., Ma, Y., & Becker, B. (2021). Advances in the field of intranasal oxytocin research: lessons learned and future directions for clinical research. *Mol Psychiatry*, 26(1), 80-91. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00864-7>

- Quintana, D. S., Rokicki, J., van der Meer, D., Alnæs, D., Kaufmann, T., Córdova-Palomera, A., Dieset, I., Andreassen, O. A., & Westlye, L. T. (2019). Oxytocin pathway gene networks in the human brain. *Nat Commun*, 10(1), 668. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08503-8>
- Quintana, D. S., Westlye, L. T., Alnæs, D., Rustan Ø, G., Kaufmann, T., Smerud, K. T., Mahmoud, R. A., Djupesland, P. G., & Andreassen, O. A. (2016). Low dose intranasal oxytocin delivered with Breath Powered device dampens amygdala response to emotional stimuli: A peripheral effect-controlled within-subjects randomized dose-response fMRI trial. *Psychoneuroendocrinology*, 69, 180-188. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.04.010>
- R Core Team. (2022). *R: A Language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R 352 Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Rautenberg, P. (2019). *Die Wirkung von intranasal appliziertem Oxytocin auf die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch übergewichtiger Männer*. Medizinische Dissertation, Universität zu Lübeck. Zentrale Hochschulbibliothek Lübeck. Retrieved 25/07/2024 from <https://www.zhb.uni-luebeck.de/epubs/ediss2323.pdf>
- Robinson, C., Schumann, R., Zhang, P., & Young, R. C. (2003). Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*, 188(2), 497-502. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.22>
- Rodríguez, J. E., & Campbell, K. M. (2017). Racial and Ethnic Disparities in Prevalence and Care of Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Diabetes*, 35(1), 66-70. <https://doi.org/10.2337/cd15-0048>
- Roh, S. G., Koiwa, K., Sato, K., Ohtani, Y., Takahashi, T., & Katoh, K. (2014). Actions of intravenous injections of AVP and oxytocin on plasma ACTH, GH, insulin and glucagon concentrations in goats. *Anim Sci J*, 85(3), 286-292. <https://doi.org/10.1111/asj.12142>
- Rohm, T. V., Meier, D. T., Olefsky, J. M., & Donath, M. Y. (2022). Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*, 55(1), 31-55. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>
- Ross, H. E., & Young, L. J. (2009). Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front Neuroendocrinol*, 30(4), 534-547. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.05.004>
- Rydén, G., & Sjöholm, I. (1969). Half-life of oxytocin in blood of pregnant and non-pregnant woman. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 48(S3), 139-140. <https://doi.org/10.3109/00016346909157733>
- Sabatier, N., Rowe, I., & Leng, G. (2007). Central release of oxytocin and the ventromedial hypothalamus. *Biochem Soc Trans*, 35(5), 1247-1251. <https://doi.org/10.1042/BST0351247>
- Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2016). The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*, 126(1), 12-22. <https://doi.org/10.1172/jci77812>
- Sanborn, B. M., Dodge, K., Monga, M., Qian, A., Wang, W., & Yue, C. (1998). Molecular mechanisms regulating the effects of oxytocin on myometrial intracellular calcium. *Adv Exp Med Biol*, 449, 277-286. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4871-3_35
- Santomauro, A. T., Boden, G., Silva, M. E., Rocha, D. M., Santos, R. F., Ursich, M. J., Strassmann, P. G., & Wajchenberg, B. L. (1999). Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes*, 48(9), 1836-1841. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.9.1836>
- Savaskan, E., Ehrhardt, R., Schulz, A., Walter, M., & Schächinger, H. (2008). Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology*, 33(3), 368-374. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.12.004>
- Scatliffe, N., Casavant, S., Vittner, D., & Cong, X. (2019). Oxytocin and early parent-infant interactions: A systematic review. *Int J Nurs Sci*, 6(4), 445-453. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2019.09.009>
- Schäffler, A., Binart, N., Schölmerich, J., & Büchler, C. (2005). Hypothesis paper Brain talks with fat—evidence for a hypothalamic-pituitary-adipose axis? *Neuropeptides*, 39(4), 363-367. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2005.06.003>

- Schleicher, E., Gerdes, C., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, D. A., Freckmann, G., Heinemann, L., Nauck, M., & Landgraf, R. (2021). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021. In *Diabetologie und Stoffwechsel* (Vol. 16 Suppl 2, pp. 110-118). Thieme. <https://doi.org/10.1055/a-1515-8638>
- Schorr, M., Marengi, D. A., Pulumo, R. L., Yu, E., Eddy, K. T., Klibanski, A., Miller, K. K., & Lawson, E. A. (2017). Oxytocin and Its Relationship to Body Composition, Bone Mineral Density, and Hip Geometry Across the Weight Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab*, 102(8), 2814-2824. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3963>
- Schwartz, S. S., Epstein, S., Corkey, B. E., Grant, S. F., Gavin, J. R., 3rd, & Aguilar, R. B. (2016). The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*, 39(2), 179-186. <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>
- Shadid, S., Kanaley, J. A., Sheehan, M. T., & Jensen, M. D. (2007). Basal and insulin-regulated free fatty acid and glucose metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292(6), E1770-1774. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00655.2006>
- Song, Z., Levin, B. E., Stevens, W., & Sladek, C. D. (2014). Supraoptic oxytocin and vasopressin neurons function as glucose and metabolic sensors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 306(7), R447-456. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00520.2013>
- Spetter, M. S., Feld, G. B., Thienel, M., Preissl, H., Hege, M. A., & Hallschmid, M. (2018). Oxytocin curbs calorie intake via food-specific increases in the activity of brain areas that process reward and establish cognitive control. *Sci Rep*, 8(1), 2736. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20963-4>
- Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P., & Eid, M. (1997). *Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)*. 1. Auflage. Hogrefe-Verlag, Göttingen.
- Stock, S., Granström, L., Backman, L., Matthiesen, A. S., & Uvnäs-Moberg, K. (1989). Elevated plasma levels of oxytocin in obese subjects before and after gastric banding. *Int J Obes*, 13(2), 213-222.
- Stock, S., & Uvnäs-Moberg, K. (1985). Oxytocin infusions increase plasma levels of insulin and VIP but not of gastrin in conscious dogs. *Acta Physiol Scand*, 125(2), 205-210. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1985.tb07708.x>
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & van Haeften, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, 365(9467), 1333-1346. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)61032-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)61032-x)
- Suraev, A. S., Bowen, M. T., Ali, S. O., Hicks, C., Ramos, L., & McGregor, I. S. (2014). Adolescent exposure to oxytocin, but not the selective oxytocin receptor agonist TGOT, increases social behavior and plasma oxytocin in adulthood. *Horm Behav*, 65(5), 488-496. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.03.002>
- Suzuki, M., Honda, Y., Li, M.-Z., Masuko, S., & Murata, Y. (2013). The localization of oxytocin receptors in the islets of Langerhans in the rat pancreas. *Regul Pept*, 183, 42-45. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2013.03.019>
- Szeto, A., Cecati, M., Ahmed, R., McCabe, P. M., & Mendez, A. J. (2020). Oxytocin reduces adipose tissue inflammation in obese mice. *Lipids Health Dis*, 19(1), 188. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01364-x>
- Szulc, P., Amri, E. Z., Varennes, A., Panaia-Ferrari, P., Fontas, E., Goudable, J., Chapurlat, R., & Breuil, V. (2016). High serum oxytocin is associated with metabolic syndrome in older men - The MINOS study. *Diabetes Res Clin Pract*, 122, 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.09.022>
- Takayanagi, Y., Kasahara, Y., Onaka, T., Takahashi, N., Kawada, T., & Nishimori, K. (2008). Oxytocin receptor-deficient mice developed late-onset obesity. *Neuroreport*, 19(9), 951-955. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283021ca9>
- Thackare, H., Nicholson, H. D., & Whittington, K. (2006). Oxytocin--its role in male reproduction and new potential therapeutic uses. *Hum Reprod Update*, 12(4), 437-448. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmk002>
- Theodosis, D. T. (2002). Oxytocin-secreting neurons: A physiological model of morphological neuronal and glial plasticity in the adult hypothalamus. *Front Neuroendocrinol*, 23(1), 101-135. <https://doi.org/10.1006/frne.2001.0226>

- Thienel, M., Fritsche, A., Heinrichs, M., Peter, A., Ewers, M., Lehnert, H., Born, J., & Hallschmid, M. (2016). Oxytocin's inhibitory effect on food intake is stronger in obese than normal-weight men. *Int J Obes (Lond)*, *40*(11), 1707-1714. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.149>
- Tuppy, H. (1953). The amino-acid sequence in oxytocin. *Biochim Biophys Acta*, *11*(3), 449-450. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(53\)90071-7](https://doi.org/10.1016/0006-3002(53)90071-7)
- Veening, J. G., de Jong, T., & Barendregt, H. P. (2010). Oxytocin-messages via the cerebrospinal fluid: behavioral effects; a review. *Physiol Behav*, *101*(2), 193-210. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.05.004>
- Wang, D., Yan, X., Li, M., & Ma, Y. (2017). Neural substrates underlying the effects of oxytocin: a quantitative meta-analysis of pharmaco-imaging studies. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *12*(10), 1565-1573. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx085>
- Weingarten, M. F. J., Scholz, M., Wohland, T., Horn, K., Stumvoll, M., Kovacs, P., & Tönjes, A. (2019). Circulating Oxytocin Is Genetically Determined and Associated With Obesity and Impaired Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, *104*(11), 5621-5632. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00643>
- Widmaier, E. P., Shah, P. R., & Lee, G. (1991). Interactions between oxytocin, glucagon and glucose in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Regul Pept*, *34*(3), 235-249. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(91\)90182-g](https://doi.org/10.1016/0167-0115(91)90182-g)
- Williams, J. R., Insel, T. R., Harbaugh, C. R., & Carter, C. S. (1994). Oxytocin administered centrally facilitates formation of a partner preference in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *J Neuroendocrinol*, *6*(3), 247-250. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1994.tb00579.x>
- World Health Organization. (2023a). *Diabetes Overview*. Retrieved 21/07/2023 from https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
- World Health Organization. (2023b). *Noncommunicable diseases*. Retrieved 22/07/2023 from <https://www.emro.who.int/noncommunicable-diseases/diabetes/index.html>
- Yao, S., Chen, Y., Zhuang, Q., Zhang, Y., Lan, C., Zhu, S., Becker, B., & Kendrick, K. M. (2023). Sniffing oxytocin: Nose to brain or nose to blood? *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02075-2>
- Yeo, G. S., & Heisler, L. K. (2012). Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci*, *15*(10), 1343-1349. <https://doi.org/10.1038/nn.3211>
- Yuan, G., Qian, W., Pan, R., Jia, J., Jiang, D., Yang, Q., Wang, S., Liu, Y., Yu, S., Hu, H., Sun, W., Ye, J., Mao, C., Zhuang, R., & Zhou, L. (2016). Reduced circulating oxytocin and High-Molecular-Weight adiponectin are risk factors for metabolic syndrome. *Endocr J*, *63*(7), 655-662. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0078>
- Zatterale, F., Longo, M., Naderi, J., Raciti, G., Desiderio, A., Miele, C., & Beguinot, F. (2020). Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>
- Zhang, G., Bai, H., Zhang, H., Dean, C., Wu, Q., Li, J., Guariglia, S., Meng, Q., & Cai, D. (2011). Neuropeptide exocytosis involving synaptotagmin-4 and oxytocin in hypothalamic programming of body weight and energy balance. *Neuron*, *69*(3), 523-535. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.12.036>
- Zhang, G., & Cai, D. (2011). Circadian intervention of obesity development via resting-stage feeding manipulation or oxytocin treatment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *301*(5), E1004-1012. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00196.2011>
- Zhang, H., Wu, C., Chen, Q., Chen, X., Xu, Z., Wu, J., & Cai, D. (2013). Treatment of obesity and diabetes using oxytocin or analogs in patients and mouse models. *PLoS One*, *8*(5), e61477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061477>

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Manfred Hallschmid (Stellvertretende Institutsleitung) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Hallschmid in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Fritsche (Leiter Abteilung Prävention und Therapie des Diabetes mellitus, Abteilung Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Tübingen).

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch die Mitarbeiterinnen des klinischen Studienzentrums der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen, Vanessa Hartmann, Ines Wagener und Eva-Maria Stehle, von mir eigenständig durchgeführt. Das Abfragen der Covid-19-Anamnese am Vortag der Versuche erfolgte mit Unterstützung durch Vanessa Hartmann, Dr. Julia Hummel, Susanne Wegner und Dorina Löffler (Mitarbeiterinnen des klinischen Studienzentrums, siehe oben). Das Anlegen des pVK zu Beginn der Versuche erfolgte durch den Studienarzt Dr. Konstantinos Kantartzis (Abteilung Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Tübingen). Das Zentrifugieren und Pipettieren der Blutproben erfolgte durch die Labormitglieder des klinischen Studienzentrums Henrike Peuker und Dorothee Neuscheler. Die Auswertung der Oxytocin-Proben erfolgte am Universitätsklinikum Heidelberg, die Auswertung der übrigen Blutproben im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Hallschmid und mit Unterstützung von Frau Nina Goll M.Sc. durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hamburg, 12. Dezember 2024

Nina Moszka

8 Veröffentlichungen

Goll, N., Moszka, N., Kantartzis, K., Preissl, H., Gruber, T., Fritsche, L., Jumpertz-von Schwarzenberg, R., García-Cáceres, C., Fritsche, A., Hallschmid, M. (2024). Oxytocin does not acutely improve glucose tolerance in men with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 26(10), 4562-4570. <https://doi.org/10.1111/dom.15812>

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Manfred Hallschmid danke ich für die Bereitstellung dieses spannenden Themas, die beispielhaft gute Betreuung in allen Phasen meiner Arbeit sowie den stets sehr freundlichen, konstruktiven und raschen Austausch.

Herrn Dr. Konstantinos Kantartzis möchte ich für die lehrreiche und vor allem freundschaftliche Zusammenarbeit bei der Studiumsetzung danken.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen des klinischen Studienzentrums der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen, Vanessa Hartmann, Ines Wagener, Eva-Maria Stehle, Dr. Julia Hummel, Susanne Wegner, Dorina Löffler, Henrike Peuker und Dorothee Neuscheler ohne deren exzellente Einarbeitung und Mitarbeit die Studie nicht so reibungslos hätte durchgeführt werden können. Weiter möchte ich Herrn Prof. Dr. Andreas Fritsche und Frau Dr. Louise Fritsche danken, die mir mit ihrer großen fachlichen Expertise für Fragen immer zur Verfügung standen.

Frau Nina Goll M.Sc. danke ich für die Mithilfe bei der Datenauswertung und die einwandfreie Zusammenarbeit bei der Erstellung unserer gemeinsamen Veröffentlichung.

Besonderen Dank möchte ich allen Versuchsteilnehmern aussprechen, die mit ihrem Interesse und ihrer Mitarbeit die Durchführung der Studie erst ermöglicht haben.

Zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen und ganz besonders bei meinen Eltern, Kirsten Büscher und Dr. Frank Moszka, meiner Schwester Laura Moszka sowie meinem Partner Dr. Benedikt Höhmann bedanken, deren Liebe, Zuspruch und immerwährende Unterstützung für mich eine nicht endende Quelle der Motivation und Zuversicht sind und die so entscheidend an der erfolgreichen Umsetzung dieses Projekts mitgewirkt haben.

10 Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen entfernt.

11 Anhang

Anhangsverzeichnis

10.1 Fragebögen	94
10.1.1 <i>Telefon-Screening Fragebogen.....</i>	94
10.1.2 <i>Covid-19-Risikobewertung</i>	95
10.1.3 <i>VAS</i>	96
10.1.4 <i>SRS</i>	97
10.2 Ergänzende Tabellen und Grafiken.....	98
10.2.1 <i>Auswertung VAS</i>	98
10.2.2 <i>Endogene OT-Produktion und -Sekretion</i>	99
10.2.3 <i>Platzierung der Gel-Elektroden im Rahmen der BIA.....</i>	100

10.1 Fragebögen

10.1.1 Telefon-Screening Fragebogen

Telefon-Screening OxyT2

1. Probandendaten

Datum		Probanden-ID (wird von uns ausgefüllt)	
Vorname	Name		Geburtsdatum
Muttersprache/ ausreichende deutsche Sprachkenntnisse			
Gewicht	Größe		BMI (= Gewicht/Größe ²)
Telefon		E-Mail	

2. Anamnese

	ja	nein	
Diabetes mellitus Typ-2			HbA1c:
Insulintherapie?			
Regelmäßige Medikation			Welche Medikamenteneinnahme?
Raucher?			
Alkohol-/Drogenkonsum?			
Schlafstörungen?			
Schichtarbeit in den letzten 6 Wochen?			Schichtarbeitszeiten:
Akute Krankheit oder Infektion in den letzten vier Wochen?			Wenn ja, welche?
Operation in den letzten drei Monaten?			
Letzte Blutspende oder größere Blutentnahme			
Weitere Erkrankungen u.a.: - psychotische - gastrointestinale - pulmonale - neurologische - kardio-vaskuläre - endokrine Erkrankungen			

10.1.2 Covid-19-Risikobewertung

Probanden ID:

Vorname, Nachname:

Covid19 - Risikobewertung

Telefonisches Screening am Vortag:

	NEIN	JA
Hatten Sie in den letzten 4 Wochen eine nachgewiesene COVID-19-Erkrankung ohne dokumentiertes Vorliegen zweier negativer Abstriche?		
Hatten Sie in den letzten 2 Wochen Kontakt zu einer COVID-19 erkrankten Person oder waren Sie selber in häuslicher Quarantäne?		
Wohnen Sie in einer Altenpflegeeinrichtung oder in einer Einrichtung für betreutes Wohnen?		
Hatten Sie in den letzten 2 Wochen mindestens eines der folgenden Symptome: „Husten, Fieber, Gliederschmerzen, Geruchs-/Geschmacksstörung“?		

→ Sobald eine Aussage zutrifft, wird Probandin nicht einbestellt

Datum/Unterschrift Interviewer: _____

→ Trifft keine Aussage zu, wird Proband zur Visite eingeladen:

Verhalten während der Visite:

- Temperatur messen und dokumentieren:

Gemessene Temperatur: _____

- Probandenkontakt minimieren
- Proband erhält Mundschutz
- Hände schütteln unterlassen
- Sorgfältige übliche Hygiene in den Laboratorien und an den Groß-/Kleingeräten (Blutdruckmessgerät/BIA/EKG,...)
- Tragen von Schutzkleidung (Handschuhe, Mundschutz)
- Weiterhin entsprechend den Empfehlungen des RKI (Risikostratifizierung)
- In jedem Untersuchungsraum befindet sich nur ein(e) Probandin

Datum/Unterschrift Untersucher: _____

10.1.3 VAS

Datum: _____

Proband/Sitzung: _____

Durchgang/Zeit: _____

Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Stelle auf der schwarzen Linie mit einem Kreuz, auf der Sie Ihren gegenwärtigen Zustand verorten.

Wie ... fühlen Sie sich im Moment?

überhaupt nicht	_____	hungrig	_____	extrem
überhaupt nicht	_____	satt	_____	extrem
überhaupt nicht	_____	durstig	_____	extrem
überhaupt nicht	_____	ängstlich	_____	extrem
überhaupt nicht	_____	fröhlich	_____	extrem
überhaupt nicht	_____	gestresst	_____	extrem
überhaupt nicht	_____	müde	_____	extrem

Wie stark ist Ihr momentanes Bedürfnis nach Essen?

überhaupt nicht stark	_____	...im Allgemeinen	_____	extrem stark
überhaupt nicht stark	_____	...nach Süßem	_____	extrem stark
überhaupt nicht stark	_____	...nach Herzhaftem	_____	extrem stark

10.1.4 SRS

Datum: _____ Proband/Sitzung: _____ Durchgang/Zeit: _____

Symptom- Rating Skala

Symptom:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	schwach					mittel				stark
1. Angst	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2. Schwitzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3. Körperliches Unwohlsein	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4. Innere Unruhe	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5. Kribbelgefühl	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6. Zittern	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7. Hunger	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8. Herzklopfen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9. Verschwommenes Sehen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10. Konzentrationsfähigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11. Durst	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12. Ärger	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13. Kopfschmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14. Sattheit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15. Übelkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16. Traurigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
17. Atembeschwerden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
18. Freude	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
19. Müdigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
20. Schwindel	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
21. Nervosität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
22. Appetit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
23. Juckreiz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
24. Schwäche	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
25. Wärme	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
26. Aktivität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
27. Völlegefühl	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

10.2 Ergänzende Tabellen und Grafiken

10.2.1 Auswertung VAS

Auswertung der VAS (MW +/- SEM) nach Kategorien für die Bedingungen Oxytocin und Placebo im Verlauf des Versuchs.

Hungrig						
Uhrzeit	8:15	9:55	10:55	11:40	12:25	13:10
Oxytocin	30,92 +/- 5,62	38,60 +/- 5,33	40,44 +/- 5,20	45,44 +/- 6,08	50,96 +/- 5,43	56,20 +/- 5,13
Placebo	35,20 +/- 5,37	38,52 +/- 4,95	43,76 +/- 0,58	49,68 +/- 5,36	50,68 +/- 5,64	59,16 +/- 5,38
t-Test	p = 0,45	p = 0,96	p = 0,34	p = 0,20	p = 0,92	p = 0,33

Satt						
Uhrzeit	8:15	9:55	10:55	11:40	12:25	13:10
Oxytocin	35,16 +/- 5,05	34,24 +/- 4,13	36,12 +/- 4,69	30,08 +/- 4,06	29,96 +/- 4,22	21,88 +/- 3,16
Placebo	29,64 +/- 4,15	29,24 +/- 4,02	30,52 +/- 4,09	26,40 +/- 3,60	26,16 +/- 4,00	22,40 +/- 3,51
t-Test	p = 0,37	p = 0,16	p = 0,19	p = 0,33	p = 0,27	p = 0,88

Durstig						
Uhrzeit	8:15	9:55	10:55	11:40	12:25	13:10
Oxytocin	39,60 +/- 5,44	44,32 +/- 5,20	50,28 +/- 5,64	52,60 +/- 5,68	56,40 +/- 5,41	57,88 +/- 5,37
Placebo	45,68 +/- 4,00	45,96 +/- 4,65	49,04 +/- 4,69	52,08 +/- 4,93	56,32 +/- 5,27	59,44 +/- 5,56
t-Test	p = 0,25	p = 0,70	p = 0,72	p = 0,88	p = 1,00	p = 0,53

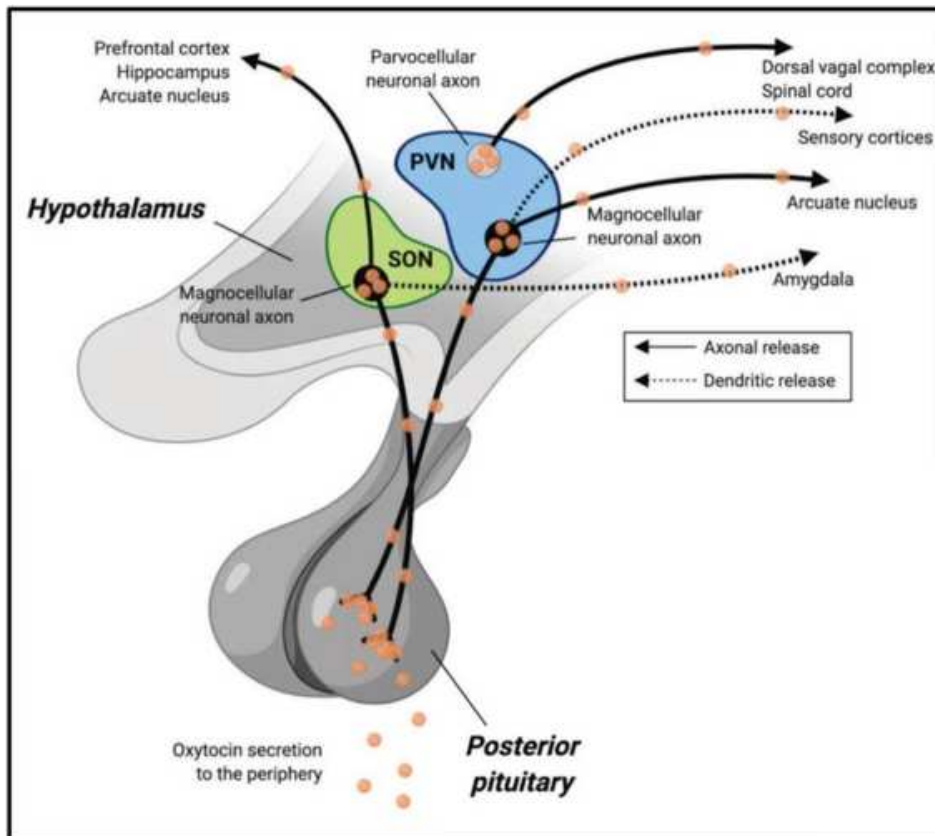
Fröhlich						
Uhrzeit	8:15	9:55	10:55	11:40	12:25	13:10
Oxytocin	55,24 +/- 4,23	54,40 +/- 4,15	52,00 +/- 4,42	49,80 +/- 4,59	56,68 +/- 4,20	58,84 +/- 3,79
Placebo	58,29 +/- 3,70	51,28 +/- 4,48	53,48 +/- 4,03	57,72 +/- 4,04	57,92 +/- 3,80	58,64 +/- 4,45
t-Test	p = 0,61	p = 0,45	p = 0,69	p = 0,07	p = 0,72	p = 0,95

Essen, allgemein						
Uhrzeit	8:15	9:55	10:55	11:40	12:25	13:10
Oxytocin	32,60 +/- 5,72	34,32 +/- 5,22	36,68 +/- 5,98	43,80 +/- 5,64	49,92 +/- 5,77	53,20 +/- 5,56
Placebo	29,28 +/- 4,80	35,92 +/- 5,33	42,24 +/- 5,33	48,76 +/- 5,72	50,12 +/- 5,79	59,16 +/- 5,85
t-Test	p = 0,50	p = 0,69	p = 0,18	p = 0,23	p = 0,96	p = 0,17

Süßes						
Uhrzeit	8:15	9:55	10:55	11:40	12:25	13:10
Oxytocin	15,56 +/- 2,88	18,24 +/- 3,46	17,76 +/- 3,66	18,92 +/- 3,65	21,72 +/- 4,68	22,48 +/- 5,32
Placebo	13,00 +/- 3,51	35,56 +/- 5,30	14,36 +/- 3,35	15,96 +/- 3,36	17,60 +/- 4,28	18,04 +/- 4,00
t-Test	p = 0,48	p = 0,54	p = 0,27	p = 0,24	p = 0,29	p = 0,26

Herzhaftes						
Uhrzeit	8:15	9:55	10:55	11:40	12:25	13:10
Oxytocin	29,00 +/- 5,38	32,96 +/- 5,57	37,64 +/- 6,16	41,28 +/- 6,04	46,00 +/- 6,70	48,76 +/- 7,04
Placebo	26,04 +/- 5,14	35,56 +/- 5,30	39,84 +/- 6,12	42,52 +/- 6,40	45,84 +/- 6,42	51,24 +/- 6,40
t-Test	p = 0,56	p = 0,54	p = 0,60	p = 0,74	p < 1,00	p = 0,54

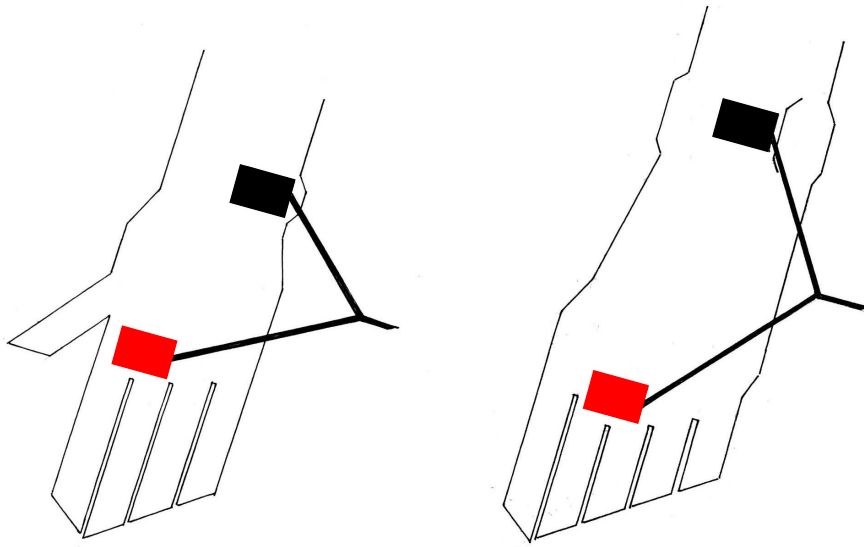
10.2.2 Endogene OT-Produktion und -Sekretion



SON = Nucleus supraopticus, PVN = Nucleus paraventricularis.

Grafik: (Quintana et al., 2021)

10.2.3 Platzierung der Gel-Elektroden im Rahmen der BIA



- **Handgelenkelektrode:**
am Maximum des Ulnaköpfchens
- **Fußgelenkelektrode:**
am Maximum von Außen- und Innenknöchel
- **Fingerelektrode:**
am Grundgelenk des Zeige- und Mittelfingers
- **Zehenelektrode:**
zwischen dem Grundgelenk der 2. und 3. Zehe

} **Messelektroden**

} **Stromgebende Elektroden**