

Aus dem Institut für Endokrinologie und Diabetes  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Sebastian Schmid

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Mittag

---

**Die Wirkung von intranasal appliziertem Oxytocin  
auf die Nahrungsaufnahme und den  
Energieverbrauch übergewichtiger Männer**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von  
Patrick Rautenberg  
aus Hamburg

Lübeck 2019

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Sebastian Schmid
  2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Johann Hagenah
- Tag der mündlichen Prüfung: 22.04.2020
- Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.04.2020
- Promotionskommission der Sektion Medizin

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Aufbau und Genetik von Oxytocin</b>	2
<b>1.2. Funktionen von Oxytocin</b>	3
<b>1.3. Intranasale Gabe von Peptidhormonen</b>	5
<b>1.4. Anorexigene Effekte von Oxytocin bei Nagetieren</b>	6
<b>1.5. Anorexigene Effekte von Oxytocin beim Menschen</b>	7
<b>2. Fragestellung</b>	<b>11</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>12</b>
<b>3.1. Probanden</b>	12
<b>3.2. Studiendesign</b>	13
<b>3.3. Versuchsablauf</b>	13
<b>3.4. Messmethoden (I): Metabolische und endokrine Untersuchungen</b>	13
<b>3.4.1. Indirekte Kalorimetrie</b>	15
<b>3.4.2. Bio-Impedanz-Analyse (BIA)</b>	15
<b>3.4.3. Buffettest</b>	17
<b>3.4.4. Snacktest</b>	18
<b>3.4.5. Blutentnahme, Probenverarbeitung und Analytik</b>	19
<b>3.5. Messmethoden (II): Psychometrische Verfahren</b>	21
<b>3.5.1. Power of Food scale (PFS)</b>	21
<b>3.5.2. Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)</b>	21
<b>3.5.3. Visuelle Analogskala (VAS)</b>	22
<b>3.5.4. Olfaktorische Testung</b>	22
<b>3.6. Statistische Analyse</b>	23

<b>4. Ergebnisse</b>	<b>24</b>
<b>4.1.</b> Energieverbrauch und Körperzusammensetzung	24
<b>4.2.</b> Essverhalten	
4.2.1. Buffetttest	25
4.2.2. Snacktest	26
4.2.2.1. Kalorienaufnahme	26
4.2.2.2. Geschmackswahrnehmung	28
4.2.2.3. Relative Präferenz der Kekse	28
<b>4.3.</b> Blutparameter	
4.3.1. Oxytocin	29
4.3.2. Glukosestoffwechsel	30
4.3.3. ACTH und Cortisol	32
<b>4.4.</b> Verlangen nach Essen und Befinden	
4.4.1. PFS	33
4.4.2. MDBF	34
<b>4.5.</b> Visuelle Analogskala	35
<b>4.6.</b> Blutdruck	41
<b>5. Diskussion</b>	<b>42</b>
<b>5.1.</b> Energieumsatz	42
<b>5.2.</b> Primär homöostatisch regulierte Nahrungsaufnahme	43
<b>5.3.</b> Hedonisch akzentuierte Nahrungsaufnahme	46
<b>5.4.</b> Stoffwechsel	49
<b>5.5.</b> Limitation und Ausblick	51
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>52</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>8. Anhänge</b>	<b>60</b>
<b>8.1.</b> Versuchsprotokoll	60
<b>8.2.</b> PFS-Fragebogen	64
<b>8.3.</b> MDBF-Fragebogen	66
<b>8.4.</b> Visuelle Analogskalen	67

<b>9. Danksagung</b>	<b>71</b>
<b>10. Lebenslauf</b>	<b>72</b>

## **Abkürzungsverzeichnis:**

ACTH:	Adrenocorticotropes Hormon
GPT:	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GOT:	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
BIA:	Bio-Impedanz-Analyse
BMI:	Body-Mass-Index
EDTA:	Ethyldiamintetraacetat
GGT:	Gamma-Glutamyltransferase
hGH:	Human Growth Hormone (Wachstumshormon)
INR:	International Normalized Ratio
I.U.:	international unit
KH:	Kohlenhydrate
LFPQ:	Leeds Food Preference Questionnaire
MDBF:	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
PMSF:	Phenylmethylsulfonylfluorid
PTT:	Partielle Thromboplastinzeit
TSH:	Thyreoidea-stimulierendes Hormon

## 1. Einleitung

Die steigende Anzahl adipöser Menschen in der Weltbevölkerung und die damit einhergehenden gesundheitlichen Folgen (Ng et al., 2014), sozialen Einschränkungen und volkswirtschaftlichen Belastungen (Lehnert et al., 2015) haben in den letzten Jahren zu einer intensiven Erforschung der Regulationsmechanismen des (menschlichen) Stoffwechsels und insbesondere diesbezüglicher hormoneller Einflussfaktoren geführt. Dabei wurden zahlreiche den Stoffwechsel regulierende Hormone identifiziert. Darunter finden sich den Hunger unterdrückende, sogenannte anorexigene Hormone, wie zum Beispiel das hauptsächlich im weißen Fettgewebe freigesetzte Leptin (Schwartz et al., 2000) oder das Cholecystokinin aus dem Magen-Darm-Trakt (Stengel und Taché, 2011). Auf der anderen Seite wirken aber auch die Nahrungsaufnahme stimulierende, sogenannte orexigene Hormone, wie zum Beispiel das vor allem gastral sezernierte Ghrelin (Nakazato et al., 2001; Stengel und Taché, 2011; Wren et al., 2001). Humanexperimentelle Studien konnten zeigen, dass einige dieser Hormone bei adipösen Menschen in ihrer physiologischen Wirkung eingeschränkt sind. Eine diskutierte Ursache liegt in einer möglichen zentralnervösen Resistenz gegenüber diesen Hormonen (Niederau et al., 1997; Tups, 2009). Therapeutische Behandlungen mit anorexigenen Hormonen wie Leptin konnten bislang keine nachhaltige Gewichtsreduktion bei adipösen Probanden erzielen und werden daher aktuell in der Adipositasbehandlung nicht eingesetzt (Tups, 2009).

Das seit Jahren bekannte hypothalamische Hormon Oxytocin blieb lange Zeit unter dem Gesichtspunkt der Energieregulation unbeachtet und wurde hauptsächlich in Bezug auf seine Verhaltenseffekte, insbesondere auf das Sozialverhalten, untersucht. So konnte bei Menschen ein gesteigertes Vertrauen nach einer Oxytocinapplikation nachgewiesen werden (Baumgartner et al., 2008; Kosfeld et al., 2005). Eher in den Hintergrund rückten dabei zunächst mögliche anorexigene Eigenschaften des Oxytocins, welche zuvor bereits bei Nagetieren nachgewiesen worden waren. So führte eine intraventrikuläre Gabe von Oxytocin oder Oxytocinagonisten zu einer signifikanten Reduktion der Nahrungsaufnahme bei Ratten (Lokrantz et al., 1997; Olson et al., 1991). Besonders bemerkenswert ist dabei, dass auch bei übergewichtigen Tieren nach intraperitonealer Gabe von

Oxytocin eine reduzierte Nahrungsaufnahme zu beobachten war (Morton et al., 2012). In nachfolgenden humanexperimentellen Studien konnte ebenfalls eine reduzierte Nahrungsaufnahme bei normalgewichtigen männlichen Probanden nach der intranasalen Gabe von Oxytocin nachgewiesen werden (Ott et al., 2013). Zu der Frage, ob eine Beeinflussung der Nahrungsaufnahme durch Oxytocin auch bei übergewichtigen Männern möglich ist, gibt es bisher jedoch nur wenige Forschungsbefunde. Die Studien befassten sich mit adipösen Probanden mit einem Body Mass Index (BMI)  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (Thienel et al., 2016) oder es erfolgte keine gesonderte Abgrenzung der Probanden hinsichtlich des Gewichts (Lawson et al., 2015). In beiden Studien konnte ebenfalls eine verringerte Nahrungsaufnahme nach Oxytocinapplikation nachgewiesen werden. Zeigt sich der anorexigene Oxytocineffekt konsistent auch bei übergewichtigen bzw. adipösen Menschen, könnte dies möglicherweise eine neue Therapieoption in der Behandlung übermäßiger Nahrungsaufnahme eröffnen. In der hier präsentierten Arbeit soll daher der Effekt von intranasal appliziertem Oxytocin auf das Nahrungsverhalten bei übergewichtigen, aber nicht adipösen männlichen Probanden mit einem BMI von  $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$  untersucht und somit die bestehende Lücke in der Studienlage geschlossen werden.

### **1.1. Aufbau und Genetik von Oxytocin**

Das Hormon Oxytocin besteht aus neun Aminosäuren, funktionell relevant ist hier vor allem die Aminosäure Cystein. Diese liegt an der ersten und sechsten Stelle des Proteins und sorgt über eine Disulfidbrücke für die charakteristische Ringstruktur des Oxytocins (du Vigneaud et al., 1953). Oxytocin zeigt dabei eine hohe Ähnlichkeit zum Nonapeptid Vasopressin, welches ebenfalls im Hypothalamus produziert und über den Hypophysenhinterlappen in das periphere Blut ausgeschüttet wird. Bei identischer Ringstruktur unterscheiden sich die beiden Moleküle lediglich an Position drei und acht. Es wird vermutet, dass aus der Ladung an Position acht die Spezifität der Hormone für ihren jeweiligen Rezeptor resultiert. Die Ähnlichkeit der beiden Hormone und das Vorkommen dieser und ähnlicher Nonapeptide in nahezu allen Lebewesen lassen auf das Vasotocin als einen gemeinsamen Vorläufer vor ca. 500 Millionen Jahren

schließen (du Vigneaud et al., 1953; Gimpl und Fahrenholz, 2001). Das humane Oxytocin-Gen besteht aus drei Exons und ist auf dem Chromosom 20 kodiert. Vasopressin und Oxytocin haben die gleiche Lokalisation und werden in die entgegengesetzte Richtung transkribiert (Rao et al., 1992).

Nach der Transkription und dem Spleißvorgang entsteht die mRNA für das Prä-pro-Oxytocin. Während des Transportes in den Axonen aus dem Hypothalamus in den Hypophysenhinterlappen erfolgt die weitere Spaltung des Prä-pro-Oxytocins (Brownstein et al., 1980). Das Prä-pro-Oxytocin besteht einerseits aus Oxytocin, aber zum Großteil auch aus dem Neurophysin-1. Das Neurophysin-1 scheint dabei sowohl für die Lagerung des Oxytocins im Hypophysenhinterlappen verantwortlich zu sein als auch das Oxytocin vor einem vorzeitigen proteolytischen Abbau zu schützen (Rose et al., 1996).

Bislang ist nur eine Isoform des Oxytocinrezeptors beim Menschen bekannt. Dieser besteht aus 389 Aminosäuren, hat sieben transmembranöse Domänen und gehört zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Gimpl und Fahrenholz, 2001; Kimura et al., 1992). Beim Menschen liegt er auf dem dritten Chromosom und besteht aus drei Introns und vier Exons (Gimpl und Fahrenholz, 2001; Michelini et al., 1995; Simmons et al., 1995). Die Rezeptoren finden sich einerseits in den Hauptzielorganen Uterus und Brustdrüse, aber auch in weiteren Organen wie beispielsweise im Pankreas, den Nieren oder dem Herzen. Die Wirkungen des Hormons auf die einzelnen Organe sind noch nicht gänzlich erforscht und von Spezies zu Spezies unterschiedlich (Gimpl und Fahrenholz, 2001).

## 1.2. Funktionen von Oxytocin

Das Nonapeptid Oxytocin ist ein Hormon, welches sowohl im Nucleus paraventricularis als auch zu einem kleineren Teil im Nucleus supraopticus des Hypothalamus gebildet wird. Von dort erfolgt zum Großteil der Transport entlang der Axone zur Speicherung im Hypophysenhinterlappen. Neben dieser Speicherung für die periphere Regulation des Hormons besteht eine direkte Wirkung auf Oxytocinrezeptoren des zentralen Nervensystems, u.a. über die

Sekretion von Oxytocin in den Liquor (Olszewski et al., 2010; Veening et al., 2010).

Die peripheren Eigenschaften des Oxytocins sind seit langem bekannt. Bereits 1906 entdeckte Henry Dale das Oxytocin aus den magnozellulären Neuronen der supraoptischen und paraventrikulären Kerne des Hypothalamus und seine Wirkung auf den Uterus (Dale, 1906). Es folgten Forschungen zur Wirkung des Oxytocins auf die Brustdrüse und 1953 gelang die Isolierung, Sequenzierung und Synthesierung von Oxytocin durch Vincent du Vigneaud (du Vigneaud et al., 1953; du Vigneaud et al., 1954). Infolgedessen konnten sowohl Agonisten als auch Antagonisten für den Oxytocinrezeptor entwickelt werden. Bei den entwickelten Analoga handelt sich um mittlerweile oft eingesetzte und standardisierte Medikamente in der Geburtseinleitung (Hayes und Weinstein, 2008). Rezeptorantagonisten können als Wehenhemmer (Tokolytika) in der Geburtshilfe eingesetzt werden. Weitere Studien konnten zudem viele Modulationen des Verhaltens und des Befindens durch Oxytocin nachweisen, wie etwa eine angstreduzierende Wirkung durch die Wirkung von Oxytocin auf die Amygdala (Heinrichs et al., 2003; Kirsch et al., 2005) sowie eine gestärkte soziale Bindung, insbesondere gut erforscht zwischen Müttern und Kindern während der Schwangerschaft und nach der Geburt (Levine et al., 2007).

Erst Jahre später konnten mithilfe der Rezeptorautoradiographie Oxytocinrezeptoren im zentralen Nervensystem sowohl in Nagetieren (Insel et al., 1991; van Leeuwen et al., 1985) als auch im Menschen nachgewiesen werden (Loup et al., 1989; Loup et al., 1991). In den genannten Untersuchungen zeigte sich, dass sich die Rezeptordichte in den Arealen des zentralen Nervensystems von Spezies zu Spezies deutlich unterscheidet.

In den paraventrikulären Kernen des Hypothalamus fanden sich neben den Oxytocin-produzierenden magnozellulären Neuronen auch Oxytocin-produzierende parvozelluläre Neurone. Diese speziellen Neurone sezernieren Oxytocin nicht nur in die Hypophyse, sondern auch vermehrt direkt in den Liquor (Veening et al., 2010) und somit direkt oder per Diffusion in den Hirnstamm, weitere Hirnregionen sowie das Rückenmark (Olszewski et al., 2010; Swanson und Sawchenko, 1980). Zentrale Oxytocinrezeptoren fanden sich in Bereichen des

dopaminergen Systems (zum Beispiel Area tegmentalis ventralis, Nucleus accumbens, Nucleus stria terminalis), das für die Verarbeitung von Belohnungsreizen relevant ist, und speziell für die Nahrungsaufnahme wichtigen Hirnarealen wie der Area postrema, dem Nucleus tractus solitarii oder dem dorsalen motorischen Kern des Nervus vagus (Olszewski et al., 2010).

### **1.3. Intranasale Gabe von Peptidhormonen**

Bei der klinischen Erforschung der zentralnervösen Wirkung von Hormonen stellt sich das Problem der geeigneten Applikationsform. Die periphere Gabe von Peptidhormonen kann, wie zum Beispiel beim Insulin, aufgrund der hohen benötigten Dosierungen zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke zu starken Nebenwirkungen führen. Im Jahre 2002 konnte erstmals nachgewiesen werden, dass eine intranasale Applikation als alternative Applikationsform beim Menschen möglich ist, ohne dass dabei wesentliche periphere Nebenwirkungen auftreten (Benedict et al., 2005; Benedict et al., 2010). Es konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Konzentration von Vasopressin, Insulin und Melanocortin im Liquor etwa 40 Minuten nach der intranasalen Gabe der Neuropeptide nachweisbar ist. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass bei einer intranasalen Applikation der Blutkreislauf umgangen wird (Born et al., 2002). In 2013 konnte erstmals ein signifikanter Anstieg der Konzentration von Oxytocin im Liquor 75 Minuten nach der intranasalen Verabreichung von 24 I.U. Oxytocin nachgewiesen werden (Striepens et al., 2013). Die intranasale Applikation der Hormone scheint eine wirkungsvolle, sichere und praktikable Darreichungsform darzustellen. Als möglicher Transportweg des Oxytocins in das zentralnervöse System werden derzeit zwei mögliche Wege diskutiert. Eine Theorie diskutiert den intrazellulären Transport des Oxytocins über die olfaktorischen Zellen der Fila olfactoria. Als zweite Möglichkeit wird der parazelluläre Weg durch Spalten zwischen den Zellen der Nasenschleimhaut diskutiert. Aufgrund des kurzen Zeitraumes bis zum Nachweis erhöhter Konzentrationen des Oxytocins im Liquor wird der parazelluläre Weg in Studien als wahrscheinlicher betrachtet (Balin et al., 1986; Illum, 2000). Durch Diffusion im Liquor erreicht das Oxytocin anschließend seine zentralen Rezeptoren (Veening et al., 2010).

#### **1.4. Anorexigene Effekte von Oxytocin bei Nagetieren**

Verschiedene vorangegangene Studien bei Nagetieren zeigten einen katabolen Effekt von Oxytocin. Dieser ließ sich sowohl auf eine reduzierte Nahrungszufuhr als auch auf einen erhöhten Energieverbrauch nach der Oxytociingabe zurückführen (Arletti et al., 1989; Morton et al., 2012; Noble et al., 2014; Olson et al., 1991). Des Weiteren scheint die Adaption des Energiehaushaltes an eine kalorienarme Diät durch eine Reduktion des Energieverbrauchs bei übergewichtigen Mäusen durch Oxytocin vermindert zu werden und somit ein stetiger Gewichtsverlust möglich (Morton et al., 2012).

Als mögliche Ursache der beschriebenen Effekte wird eine Wirkung von Oxytocin auf das in den Fettzellen synthetisierte Adipozytokin Leptin diskutiert (Blevins et al., 2004). Der appetitzügelnde Effekt des Leptins wird vermittelt durch seine Wirkung am Nucleus arcuatus und Nucleus paraventricularis des Hypothalamus. Hierbei erfolgt sowohl eine Inhibition der appetitstimulierenden Neuropeptide Agouti-related peptide (AgRP) und Neuropeptid Y (NPY) als auch eine Aktivierung der appetithemmenden Neurotransmitter Proopiomelanocortin (POMC) und Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART). Nach der intrakraniellen Gabe von Oxytocinantagonisten zeigte sich die zentralnervöse Wirkung des Leptins bei Ratten vermindert (Blevins et al., 2004; Schwartz et al., 2000). Eine alleinige Vermittlung der Oxytocineffekte durch Leptin erscheint indes unwahrscheinlich, so trat bei Mäusen mit einer Defizienz des Leptinrezeptors weiterhin ein Gewichtsverlust nach Oxytociingabe auf (Morton et al., 2012). Ursächlich hierfür könnte eine direkte Wirkung des Oxytocins auf die für die Nahrungsaufnahme wichtigen Zentren des Nucleus tractus solitarii und der Area postrema sein (Morton et al., 2012). Auch bestehen im Nucleus tractus solitarii anorexigene Wechselwirkungen von Cholecystokinin aus den I-Zellen des Duodenums und Jejunums und Oxytocin aus dem Nucleus paraventricularis, welche für einen Gewichtsverlust ursächlich sein könnten (Blevins et al., 2003). Eine weitere wichtige Rolle in der Energeregulation durch Oxytocin scheinen die neuronalen Projektionen der parvozellulären Neurone in den dorsalen motorischen Kernen des Nervus vagus zu spielen. Die afferenten Signale des Nervus vagus aus dem Magen-Darm-Trakt werden hier verarbeitet und anschließend die Motilität des Magens über efferente Bahnen gesteuert, ein Einfluss von Oxytocin scheint

hier sehr wahrscheinlich (Olszewski et al., 2010). Des Weiteren legen Projektionen des Nucleus paraventricularis in die Area postrema die Vermutung nahe, dass Oxytocin auch dort an der Modulation der Nahrungsaufnahme beteiligt zu sein scheint (Olszewski et al., 2010). Aufgrund der bereits erwähnten Rezeptoren im Bereich des dopaminergen Systems (zum Beispiel Area tegmentalis ventralis, Nucleus accumbens, Nucleus stria terminalis) ist des Weiteren auch eine Beeinflussung der belohnungsassoziierten Nahrungsaufnahme denkbar (Olszewski et al., 2010).

Neben diesen zentralen Effekten zeigten sich auch periphere metabolische Effekte nach Gabe von Oxytocin. So kommt es zu einer gesteigerten Lipolyse in den Adipozyten und einer vermehrten  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren nach Oxytocingabe bei Ratten (Deblon et al., 2011). Des Weiteren lässt sich bei Ratten nach einem oralen Glukose-Toleranztest eine verminderte Insulinausschüttung nach Oxytocingabe nachweisen (Deblon et al., 2011). Oxytocin-defiziente Mäuse weisen hingegen eine erhöhte Insulinresistenz sowie eine damit einhergehende Glukoseintoleranz auf (Camerino, 2009). Die genauen Mechanismen der glukoregulatorischen Effekte des Oxytocins sind zurzeit noch nicht abschließend erforscht.

### **1.5. Anorexogene Effekte von Oxytocin beim Menschen**

Aufgrund der bereits erwähnten unterschiedlichen Rezeptorverteilung, insbesondere im zentralen Nervensystem von Nagetieren und Menschen, ist eine Übertragung der tierexperimentellen Forschungsergebnisse auf den Menschen mutmaßlich nur eingeschränkt möglich.

Frühere klinische Studien zeigten bei Patienten mit dem Prader-Willi-Syndrom, welches neben Adipositas und unkontrollierter, verstärkter Nahrungsaufnahme auch durch eine mentale Retardierung charakterisiert ist, eine starke Volumenminderung des Nucleus paraventricularis und eine deutlich verringerte Anzahl von Oxytocin-produzierenden Neuronen (Swaab et al., 1995). Die intranasale Gabe von Oxytocin verbesserte sowohl das soziale Verhalten als auch geringfügig die Nahrungsaufnahme bei Kindern mit Prader-Willi-Syndrom, allerdings nur in der Subgruppe der Kinder unter 11 Jahren (Kuppens et al., 2016).

Ein Einfluss des fehlenden Oxytocins auf das Essverhalten und die Adipositas bei diesen Patienten ist daher vorstellbar. Ein möglicher Mechanismus dieser Modulation liegt in der Beeinflussung neuronaler Netzwerke durch Oxytocin. Eine Wirkung auf belohnungsverarbeitende Hirnareale wie die Area tegmentalis ventralis, den Nucleus accumbens oder den Nucleus stria terminalis lassen eine modulierende Wirkung des Oxytocins auf das Belohnungszentrum vermuten (Berthoud et al., 2011; Melis et al., 2009). Einen ähnlichen modulatorischen Effekt auf dieses Belohnungssystem hat auch die Zufuhr kalorienreicher Nahrung. Es besteht daher der Verdacht, dass die Nahrungsaufnahme als stark belohnungsassoziiertes („hedonisch“ akzentuiertes) Verhalten von Oxytocin über entsprechende Bahnen moduliert werden könnte (Berthoud et al., 2011). Mittels eines funktionellen MRT ließ sich bei übergewichtigen und adipösen Probanden eine verminderte Aktivität in den Belohnungszentren nach der Gabe von Oxytocin und der Exposition von kalorienreicher Nahrung nachweisen (Plessow et al., 2018). Eine Reduktion des lustgesteuerten Verlangens nach Nahrung ist somit wahrscheinlich. Des Weiteren zeigte sich auch bei normalgewichtigen Probanden nach der Gabe von Oxytocin eine verstärkte Aktivität sowohl im anterioren cingulären Cortex als auch im präfrontalen Cortex. Dies spricht für die Möglichkeit einer gesteigerten kognitiven Kontrolle der Nahrungsaufnahme und könnte eine anorexogene Wirkung von Oxytocin ebenfalls erklären (Plessow et al., 2018; Spetter et al., 2018).

Anders als in Studien mit Nagetieren, in denen ein gesteigerter Energieverbrauch nach einer ventrikulären Oxytocinapplikation nachgewiesen werden konnte (Noble et al., 2014), wurde bislang weder bei normalgewichtigen noch bei adipösen Probanden eine akute Beeinflussung des durch indirekte Kalorimetrie gemessenen Energieverbrauchs durch intranasal appliziertes Oxytocin nachgewiesen (Lawson et al., 2015; Ott et al., 2013; Thienel et al., 2016). Zu den Nagetierversuchen vergleichbare Studien über eine längerfristige Oxytocingabe stehen allerdings noch aus. Die mögliche Beeinflussung des menschlichen Essverhaltens durch Oxytocin wurde bislang nur in wenigen Studien experimentell untersucht. Bei normalgewichtigen Probanden wurde im nahrungsdeprivierten, hungrigen Zustand zunächst eine unveränderte Kalorienaufnahme von einem standardisierten Frühstücksbuffet nach der intranasalen Gabe von 24 I.U.

Oxytocin festgestellt (Ott et al., 2013). Allerdings aßen die Probanden dieser Studie im gesättigten Zustand weniger Nahrungsmittel mit hohem Belohnungswert (Schokoladenkekse), wenn sie zu Beginn des Experiments Oxytocin im Vergleich zu Placebo erhalten hatten. Mit einem leicht modifizierten Versuchsdesign stellte eine assoziierte Forschungsgruppe in einer späteren Arbeit auch eine oxytocininduzierte Drosselung der Nahrungsaufnahme im hungrigen Zustand bei normalgewichtigen Probanden fest (Spetter et al., 2018). In einer weiteren Studie konnte eine verminderte Kalorienaufnahme durch eine reduzierte Aufnahme von stark fetthaltigen Speisen von einem zuvor selbst gewählten Frühstücksmenü nach der intranasalen Gabe von 24 I.U. Oxytocin im hungrigen Zustand bei einer Gruppe von Probanden mit einem BMI von 18,5-40 kg/m<sup>2</sup> nachgewiesen werden (Lawson et al., 2015). Ein deutliches Überangebot an Nahrung lag in allen drei Studien vor. Bei adipösen Probanden zeigte sich bei einem standardisierten Frühstückbuffet, ohne die vorherige Möglichkeit einer Nahrungsauswahl, eine verminderte Kalorienaufnahme nach der Applikation von Oxytocin im Vergleich zu einem Placebo-Präparat (Thienel et al., 2016). Die bisherige Forschungslage deutet dementsprechend darauf hin, dass Oxytocin auch beim Menschen anorexigen wirkt und lässt den Schluss zu, dass dieser Effekt ebenfalls bei Personen mit einem gesteigerten Körpergewicht zu finden ist. Allerdings ist bisher unklar, ob die anorexogene Wirkung von Oxytocin auf Menschen über die gesamte Spanne des Körpergewichts zu finden ist und im Speziellen, ob Probanden mit leicht erhöhtem Körpergewicht ihre Nahrungsaufnahme nach Oxytocingabe ebenfalls absenken.

Bezüglich der glukoregulatorischen Wirkung des Hormons konnte, analog zu den Tierversuchen, auch in humanen Versuchen ein geringerer Blutzuckeranstieg nach oraler Glukosebelastung durch die vorherige intranasale Oxytocingabe bei normalgewichtigen und adipösen Männern festgestellt werden (Lawson et al., 2015; Ott et al., 2013; Thienel et al., 2016). Eine Sensibilisierung der Beta-Zellen mit einer rascheren Ausschüttung von Insulin und nachfolgend reduzierter Blutzuckersteigerung durch das intranasal applizierte Oxytocin wird als Mechanismus diskutiert (Klement et al., 2017). Allerdings zeigte sich kürzlich, dass adipöse Männer, die einem oralen Glukose-Toleranztest unterzogen wurden, nach Oxytocineinnahme, im Vergleich zu einer Placebogabe, keine Verbesserung der

Glukosehomöostase erfahren hatten (Brede et al., 2019). Dieser Befund unterstreicht die Relevanz des Körpergewichts für die Wirkung von Oxytocin auf den Stoffwechsel des Menschen sowie die Störanfälligkeit des Metabolismus.

## **2. Fragestellung**

Für das hypothalamische Neuropeptid Oxytocin sind neben seinen hinlänglich bekannten physiologischen Wirkungen vor allem im humanexperimentellen Setting viele (weitestgehend prosoziale) psychosoziale Effekte beschrieben worden. Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass Oxytocin auch entscheidenden Einfluss auf die Steuerung der Nahrungsaufnahme und des Körbergewichts ausübt, indem es die Kalorienzufuhr senkt und die Energieabgabe erhöht. Vereinzelte humane Studien konnten diese Forschungserkenntnisse grundsätzlich erhärten, indem sie eine reduzierte Nahrungsaufnahme bei normalgewichtigen (BMI 18-25 kg/m<sup>2</sup>) und adipösen Männern (BMI ab 30 kg/m<sup>2</sup>) nach der intranasalen Gabe von Oxytocin zeigten. Die Mechanismen der Wirkung von Oxytocin auf den Energiestoffwechsel des Menschen sind zum aktuellen Zeitpunkt nicht abschließend verstanden, schließen aber vermutlich sowohl homöostatische, belohnungsbezogene als auch kognitive Prozesse ein. Insgesamt versprechen diese Studienerkenntnisse neue Impulse zu möglichen Therapieansätzen in der Behandlung und Vermeidung von krankhaftem Übergewicht. Allerdings ist die metabolische Wirkung von Oxytocin bei Probanden mit unterschiedlichen Ausprägungsgraden von Übergewicht unzureichend erforscht. In der hier präsentierten Dissertation sollen deshalb die akuten Effekte von Oxytocin auf die Nahrungsaufnahme im hungrigen und gesättigten Zustand sowie die Energieabgabe bei übergewichtigen männlichen Probanden (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>) untersucht werden.

Zwei Hauptfragestellungen standen im Mittelpunkt dieser Untersuchung:

1. Führt intranasal appliziertes Oxytocin bei übergewichtigen, gesunden Männern zu einer Erhöhung des Energieverbrauchs im Vergleich zur intranasalen Placebogabe?
2. Kommt es nach der intranasalen Applikation von Oxytocin zu einer verringerten Kalorienaufnahme im nüchternen beziehungsweise gesättigten Zustand bei übergewichtigen, gesunden Männern im Vergleich zur intranasalen Placebogabe?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Probanden**

An der Studie nahmen 20 männliche Probanden im Alter zwischen 18 und 30 Jahren (Durchschnittsalter  $\pm$  Standardfehler (SEM), 24,6 Jahre  $\pm$  0,49 Jahre) teil. Alle Probanden waren übergewichtig mit einem Body-Mass-Index von 25-30 kg/m<sup>2</sup> (27,7  $\pm$  0,24 kg/m<sup>2</sup>). Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren chronische oder akute somatische und psychische Erkrankungen, Drogenkonsum jeglicher Art, sowie Alkohol- oder Nikotinabusus. Bei Blutspendern musste zur Vermeidung einer iatrogen induzierten Anämie zwischen einer Blutspende und der Studienteilnahme ein Mindestabstand von vier Wochen eingehalten werden.

Im Rahmen einer Voruntersuchung wurden anamnestisch Erkrankungen in den endokrinen, pulmonalen, kardialen, gastrointestinalen und neurologischen Organsystemen ausgeschlossen. Zusätzlich zu einer ausführlichen Anamneseerhebung erfolgten eine körperliche Untersuchung sowie eine Nüchternblutentnahme zur Bestimmung eines Blutbildes und zur Messung der Konzentrationen von Elektrolyten ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), Nierenretentionsparametern (Kreatinin), Glukose, Blutfetten (Cholesterin, Triglyceride), Leberwerten (GOT, GPT, GGT), Schilddrüsenwerten (TSH) und Gerinnungsparametern (INR, PTT).

Alle Probanden hatten einen gleichbleibenden Schlaf-Wach-Rhythmus, gingen keiner Schichtarbeit nach und nahmen während des Versuchszeitraumes keine Medikamente ein. Ferner wurde darauf geachtet, dass zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der Testung des Nahrungsaufnahmeverhaltens keine Vegetarier/Veganer und keine Personen mit Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder religiös motivierten Nahrungsmittelabneigungen in die Studie eingeschlossen wurden. Den Probanden wurde mitgeteilt, dass in der Studie eine mögliche Beeinflussung des Geruchempfindens durch Oxytocin untersucht werden solle, um sie von der eigentlichen Forschungsfrage, das heißt, der Erhebung ihres Essverhaltens und ihrer Energieabgabe, abzulenken.

Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigte die Studiendurchführung am 07.09.2012 (AZ 10/219). Das Einverständnis zur Studienteilnahme wurde von allen Probanden vor Beginn des ersten Studentages

mündlich und schriftlich eingeholt. Die Aufwandsentschädigung betrug 100 € pro Person.

### **3.2. Studiendesign**

Es handelte sich um eine doppelblinde, placebo-kontrollierte, balancierte Studie. Jeder Proband nahm an zwei Versuchstagen teil, an einem Tag wurde dem Studienteilnehmer Oxytocin intranasal verabreicht, an einem anderen Tag ebenfalls intranasal ein Placebo. Zwischen den beiden Versuchstagen lag ein Mindestabstand von zehn Tagen.

### **3.3. Versuchsablauf**

Nach mindestens 10-stündiger Nahrungskarenz erschienen die Probanden am Morgen des Versuchstages um 7:45 Uhr am Versuchsort (für weitere Details siehe Versuchsprotokoll im Anhang). Die Probanden wurden im Vorfeld gebeten, das Auto oder den öffentlichen Personennahverkehr zum Transport zum Versuchsort zu nutzen, um Stoffwechselveränderungen durch körperliche Anstrengung, die den Versuchsablauf beeinflussen könnten, zu vermeiden. Nach der Ankunft des Probanden wurde erneut die mündliche Einwilligung eingeholt. Zur Beurteilung der Körperzusammensetzung wurde eine bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) mit dem Nutriguard-M-Impedanz-Analyzer (Data Input GmbH, Deutschland) durchgeführt (siehe 3.4.2.). Anschließend wurde durch den Versuchsleiter eine Venenverweilkanüle in den nichtdominanten Arm eingebracht, über die während des gesamten Versuchs die Blutproben entnommen wurden.

Zu Beginn der Versuchssitzung (Basalmessung) um 8:45 Uhr und in regelmäßigen sich wiederholenden Abständen wurden verschiedene psychometrische Testungen zum allgemeinen Befinden und spezifisch zur Regulation der Nahrungsaufnahme der Probanden erhoben: Power of Food-Test (PFS, siehe 3.5.1.), mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF, siehe 3.5.2.) und visuelle Analogskalen (VAS, siehe 3.5.3.).

Zur Bestimmung des individuellen Ruheenergieverbrauchs erfolgte um 9:10 Uhr die erste Messung per indirekter Kalorimetrie (siehe 3.4.1.) über einen Zeitraum

von 30 Minuten (Basalmessung). Im Folgenden erfolgten weitere kalorimetrische Messungen direkt nach der intranasalen Oxytocinapplikation bzw. Placebogabe ( $t = 0$  min) und postprandial ( $t = 90$  min nach Oxyticingabe).

Blutdruck und Puls wurden um 9:15 Uhr und 9:30 Uhr als Basiswerte nichtinvasiv gemessen (Scala, K-Jump Health Co. Ltd., Deutschland). Hiernach folgten weitere Messungen zu festgelegten Zeitpunkten. Ebenso wurden zwei basale Blutentnahmen zu diesen Uhrzeiten durchgeführt. Ab 9:42 Uhr wurde den Probanden eine Gesamtdosis von 24 I.U. Oxytocin (Syntocinon, Delpharm Honingue, Frankreich) oder eine entsprechende Menge Placebolösung als Nasenspray in drei Hüben pro Nasenloch, alternierend in jedes Nasenloch, verabreicht. Hierzu hielt der Versuchsleiter dem Probanden ein Nasenloch zu und forderte ihn auf, während der Applikation tief einzutauen. Im weiteren Verlauf wurden in regelmäßigen Abständen Blutentnahmen durchgeführt ( $t$  (min) = 5, 15, 25, 40, 75, 90, 105 und 120 nach der intranasalen Applikation). Diese wurden durch Blutentnahmen zur Bestimmung der freien Fettsäuren in Fluoridplasmaröhrchen zu den Zeitpunkten  $t = 0, 30, 120$  und 180 min nach Oxyticingabe ergänzt.

Von 10:30 Uhr bis 11:00 Uhr, 45 min nach Beginn der intranasalen Applikation, erhielten die Probanden ein standardisiertes Testbuffet ( $t = 45$  min).

Vor dem später folgenden Snacktest ( $t = 170$  min) wurde ein Geruchstest ( $t = 135$  min) durchgeführt, der im Wesentlichen dazu diente, die Probanden von den eigentlichen Versuchszielen abzulenken (s.o.). Zum Abschluss des Versuchstages erhielten die Probanden einen Abschlussfragebogen, in dem sie die Möglichkeit hatten, ihre Vermutung über das verabreichte Nasenspray (Oxytocin oder Placebo) zu äußern.

Im Folgenden sollen die angewandten Untersuchungsmethoden näher charakterisiert werden.

### **3.4. Messmethoden (I): Metabolische und endokrine Untersuchungen**

#### **3.4.1. Indirekte Kalorimetrie**

Mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie wird anhand der Messung der Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ) und der Kohlenstoffdioxidabgabe ( $\text{VCO}_2$ ) des Probanden unter Verwendung folgender Formel dessen annähernder Energieverbrauch im Ruhezustand berechnet:

$$\text{Ruheenergieverbrauch (REE)} [\text{kcal}/24\text{h}] = (3,94 \text{ } \text{VO}_2 + 1,1 \text{ } \text{VCO}_2) * 1,44$$

An den Versuchstagen erfolgten die Messungen mit einem VmaxEncore 29N-Gerät der Firma CareFusion (San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika). Vor der ersten Messung fanden eine 30-minütige Aufwärmung des Gerätes sowie eine anschließende Kalibration des Gas- und Atemflusses statt. Bei der Kalibration des Gasflusses wurden zwei Kalibrationsgase verwendet: Zunächst eine Gasmischung aus 21% Sauerstoff und 0,75% Kohlenstoffdioxid sowie eine weitere aus 26% Sauerstoff und 0,75% Kohlenstoffdioxid. Durch eine manuelle Kalibrationspumpe fand die Kalibration des Atemflusses statt. Vor den Messungen wurde dem Probanden eine spezielle Atemhaube über Kopf und Gesicht angepasst. Diese verfügte über ein Raumluftzufuhr-Ventil, das die Einatmung von Raumluft ermöglichte. Die Ausatemluft entwich ausschließlich über die Auslassöffnung der Atemhaube und gelangte über den Luftschlauch zur Messeinrichtung des Gerätes, sodass die Konzentrationen der Atemgase korrekt erfasst werden konnten.

An jedem Versuchstag wurden drei kalorimetrische Messungen durchgeführt. Bei der ersten Messung ging es um die Erfassung der Basalwerte im nüchternen Zustand. Die zweite Messung erfolgte direkt nach der Nasensprayapplikation vor dem Testbuffet, die dritte Messung im Anschluss an das Testbuffet zur Messung der nahrungsinduzierten Thermogenese.

#### **3.4.2. Bio-Impedanz-Analyse (BIA)**

Über einen durch den Körper geleiteten Wechselstrom kann bei diesem Verfahren der Widerstand des Körpers (Impedanz) bei verschiedenen Frequenzen gemessen werden. Durch Ermittlung der Resistenz und der Reaktanz, Teilwiderstände des Wechselstromwiderstandes, lassen sich Rückschlüsse auf

den Flüssigkeitsstatus des Körpers (über die Resistenz), sowie über die Körperzellmasse durch die Membrankapazität (über die Reaktanz) ziehen. Ermittelbare Größen hieraus sind u.a. das Körperwasser, fettfreie Masse, Magermasse, Fettmasse, Körperzellmasse und extrazelluläre Masse. Für die BIA musste sich der Proband mit leicht abgespreizten Armen ( $30^\circ$ ) und Beinen ( $45^\circ$ ) flach auf das Versuchsbett legen. Hierbei durfte kein Kontakt zu metallischen Gegenständen bestehen. Vor Messbeginn musste in dieser Position eine Ruhezeit von zehn Minuten eingehalten werden. Nach vorheriger Entfettung und Reinigung der Elektrodenklebestellen mit Desinfektionsmittel (Cutasept F, Bode Chemie, Deutschland) wurden die Gelelektroden (Bianostic AT, Data Input GmbH, Deutschland) an der dominanten Hand auf der Höhe des Processus styloideus ulnae sowie am Rand der Zeige- und Mittelfingergrundgelenke aufgeklebt. Am Fuß der gleichen Seite befanden sich die Messstellen auf der Höhe der Grundgelenke des 2. und 3. Zehs und auf einer gedachten Linie zwischen Malleolus medialis und lateralis. Die Impedanzmessungen wurden jeweils bei einer Frequenz von 5 kHz, 50 kHz und 100 kHz durchgeführt.

### 3.4.3. Buffettest

Zur quantitativen Erfassung der durch Hunger induzierten Nahrungsaufnahme (Nahrungskarenz über Nacht, mindestens zehn Stunden) wurde den Probanden ein standardisiertes Frühstücksbuffet angeboten. Es bestand aus einer großen Auswahl verschiedener Nahrungsmittel, um möglichst jedem Geschmack und Mengenbedarf gerecht zu werden (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1.** Zusammensetzung des standardisierten Frühstückbuffets.

Lebensmittel	Gewicht (g)	Energie (kcal gesamt)	Kohlenhydrate (g)	Fett (g)	Proteine (g)
<b>Neutral</b>					
Vollkornbrot	165	360	71	2,3	12
Brötchen	240	556	122,4	3,4	6,3
Weißbrot	30	72	14,6	0,4	2,2
Butter	120	928	0,7	99,8	0,8
Vollmilch	750	491	36	26,3	24,8
<b>Süß</b>					
Marmelade	50	147	35,8	0,1	0,1
Nusscreme	40	218	21,6	12,8	2,8
Honig	40	123	30	0	0,1
Zucker	24	98	24	0	0
Fruchtquark	125	140	19,3	3,3	7,7
Vanillepudding	125	134	20,8	3,8	3,5
Erdbeermilch	200	167	18,2	6,8	7,4
Banane	200	188	43	0,4	2,2
Apfel	200	107	22,8	1,2	0,6
Birne	140	78	17,4	0,4	0,7
Orange	180	72	15	0,4	1,8
Mandarine	80	35	8,2	0	0,5
Orangensaft	400	173	36	1	4
Kakaopulver	30	112	24,2	0,8	1,2
<b>Aufschnitt</b>					
Geflügelwurst	40	74	0,1	4,3	8,3
Cervelatwurst	34	120	0,1	10,2	6,1
Schnittkäse	100	374	0	29,2	25,5
Frischkäse	33	87	0,6	7,8	3
Kräuterfrischkäse	40	124	1	11,6	3,2
<b>Total</b>	<b>3386</b>	<b>4978</b>	<b>582,8</b>	<b>226,3</b>	<b>124,8</b>

Angabe der Gesamtmenge der einzelnen Lebensmittel in Gramm, Gesamtmenge der einzelnen Makronährstoffe der jeweiligen Lebensmittel sowie der Gesamtkalorienzahl der einzelnen Nahrungsmittel.

Die Dauer des Frühstücks war auf eine halbe Stunde begrenzt. Vor und nach dem Essen wurde, in einem vom Probanden abgetrennten Raum, von dem Versuchsleiter das Gewicht aller Lebensmittel bestimmt (elektronische Briefwaage MAUL Steel, Jakob Maul GmbH, Deutschland). Dies wurde in Unkenntnis der Probanden durchgeführt, um deren Nahrungsaufnahmeverhalten in beiden Sitzungen nicht zu beeinflussen. Anhand der Differenz von angebotener und nicht verzehrter Nahrungsmenge konnte so die aufgenommene Energiemenge der Mahlzeit berechnet werden. Um ein „Überessen“ zu vermeiden, wurden die Probanden darauf hingewiesen, dass sie die restlichen Lebensmittel im Anschluss an die Versuchssitzung mit nach Hause nehmen dürften.

#### **3.4.4. Snacktest**

Ziel dieses Tests war die Erfassung des Essverhaltens des Probanden in weitgehender Abwesenheit von Hunger unter dem Einfluss von Oxytocin bzw. Placebo. Der Snacktest bestand dabei aus zwei verschiedenen Komponenten, zum einen aus der Bewertung der Kekse nach Geschmack und Verlangen nach diesen (hedonische Motivation), zum anderen aus der Erfassung der verzehrten Menge und der daraus resultierenden aufgenommenen Energiemenge. Während dieses zehnminütigen Tests bewertete der Proband auf einer visuellen Analogskala die drei Kekssorten hinsichtlich Salzigkeit, Süße, Säure und Präferenz. Dieser Teil des Tests zielte auf die Ablenkung des Probanden von der hedonisch motivierten Nahrungsaufnahme ab. Der Proband erhielt zur Beurteilung mundgerecht zerkleinerte salzige Cracker (TUC classic, de Beukaeler), Schokoladenkekse (Double Chocolate, Edeka Hausmarke) und Reiscracker (Reiswaffeln mit Meersalz, hig Hagemann; siehe Tabelle 2). Die angebotene Menge an Keksen war dabei so großzügig angelegt, dass ein vorzeitiges Beenden der Keksaufnahme nicht zu erwarten war. Wie auch beim Testbuffet wurden die angebotenen Kekssorten, in Unkenntnis des Probanden, vor und nach dem Versuch gewogen und so die verzehrte Kalorienmenge pro Sorte berechnet.

**Tabelle 2.** Zusammensetzung des Snacktests.

Lebensmittel	Gewicht (g)	Energie (kcal)	Kohlenhydrate (g)	Fett (g)	Proteine (g)
Schoko Cookies	100	503	57,2	26,6	6
Reis Cracker	100	398	81	3,5	8,6
TUC Kekse	100	492	63	22	7,8

Angabe der Makronährstoffe sowie der Gesamtkalorienzahl der jeweiligen Kekssorten je 100 g.

### **3.4.5. Blutentnahme, Probenverarbeitung und Analytik**

Zum Zweck der repetitiven Blutentnahme erhielt der Proband eine periphere Venenverweilkanüle (PVK, je nach Venenstatus der Größe G20 oder G18, Vasofix Safety, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) in eine Ellenbeugen- oder Unterarmvene des nichtdominanten Arms, welche mit einem Dreiwegehahn mit einer Heidelberger Verlängerung (Dispomed Witt oHG, Deutschland) zur leichteren Blutentnahme verbunden wurde. Zur Kontrolle der korrekten Lage und zur Verhinderung des Verstopfens des peripheren Zugangs wurde dieser mit physiologischer Natriumchloridlösung (NaCl 154, Berlin Chemie, Deutschland) gespült. Zu jedem Blutentnahmepunkt wurden zunächst die ersten 2-3 ml des Blut-NaCl-Gemisches entnommen und verworfen. Das Gesamtblutentnahmeverum pro Sitzung belief sich insgesamt auf ca. 260 ml. Nach jeder Entnahme wurden der Zugang und die Verlängerung mit 10 ml NaCl-Lösung gespült. Bis auf die Serum-Gel-Monovetten wurden alle Blutproben in zuvor gekühlte Monovetten entnommen und unmittelbar im Anschluss an die Entnahmen in einem geeigneten Kühlschrank bei 4°C gekühlt (siehe Tabelle 3). Hiernach wurde das Vollblut bei 4°C und 1000 g zentrifugiert (Heraeus Instruments Labofuge 400R Function Line, Deutschland). Die Plasmaüberstände wurden pipettiert. Die Serumproben wurden zunächst bei Raumtemperatur inkubiert und am Ende des Versuchstages bei 20°C für 10 Minuten bei 2500 g zentrifugiert (Sigma Laborzentrifugen GmbH, Sigma 4 – 16 K, Deutschland). Alle Proben wurden sofort nach dem Pipettieren eingefroren.

**Tabelle 3.** Verwendete Blutentnahmesysteme.

Blutentnahmeröhrchen	Zusätze	Untersuchte Parameter
EDTA-Plasma (Sarstedt, Deutschland) 4 ml		Adrenocorticotropes Hormon
EDTA-Plasma 4 ml	Aprotinin 148 µl*	Oxytocin
Fluoridplasma (Sarstedt, Deutschland) 2,6 ml		Blutzucker- und Laktatbestimmung
Serum-Gel (Sarstedt, Deutschland) 4,9 ml		Insulin, C-Peptid, Cortisol und Wachstumshormon

Angabe der jeweiligen der zu bestimmenden Blutparameter. \* Am Morgen des Versuchstages wurde in 4 ml EDTA-Monovetten (Sarstedt, Deutschland) je 148 µl in destilliertem Wasser gelöstes Aprotinin (340,4 KIU/ml Vollblut; Carl Roth, Deutschland) vorgelegt und im Kühlschrank kühl gestellt.

Die Bestimmung der Oxytocinkonzentrationen erfolgte mittels Radioimmunoassay nach Extraktion (Riagnosis, Regensburg). Zur Bestimmung von ACTH wurde ein IMMULITE 2000 ACTH-Testkit (Siemens, Deutschland) verwendet. Dies ist ein Festphasen-, sequenzieller Zweischritt-, Chemilumineszenz-, Immunometrischer Assay. Zur Bestimmung des ACTH werden 75 µl EDTA-Plasma benötigt. Der Messbereich reicht bis 1250 pg/ml, die analytische Sensitivität beträgt 5 pg/ml. Zur Bestimmung der Cortisolkonzentrationen wurde ein kompetitiver Festphasen-, Chemilumineszenz-Immunoassay verwendet (Cortisol-IMMULITE 2000 von Siemens, Deutschland). Zur Bestimmung werden 10 µl Serum benötigt, der Messbereich liegt zwischen 1 µg/dl und 50 µg/dl, die Sensitivität bei 0,2 µg/dl.

Für die C-Peptid-Bestimmung wurde der C-Peptid-IMMULITE 2000-Kit von Siemens (Deutschland) verwendet (Festphasen-, sequenzieller Zweiphasen-, Chemilumineszenz-, Immunometrischer Assay). Der Messbereich liegt bei 0,1 - 20 ng/ml bei einer Sensitivität von 0,05 ng/ml. Zur Bestimmung wurden 25 µl Serum verwendet. Der IMMULITE 2000 Insulin-Testkit nutzt ein Festphasen-, enzymmarkiertes Chemilumineszenz-immunometrisches Assay von Siemens (Deutschland). Der Messbereich liegt bei 2 - 300 µIU/ml, die Sensitivität bei 2 µIU/ml, die benötigte Serummenge liegt bei 100 µl. Die Bestimmung der Glukosekonzentration im Natriumfluoridplasma erfolgte mit dem Cobas C System

(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland). Die Blutzuckerkonzentration wurde mittels Hexokinase UV-Test (GLUC 3) bestimmt. Der Messbereich dieses Verfahrens liegt bei 0,11 - 41,6 mmol/l.

### **3.5. Messmethoden (II): Psychometrische Verfahren**

#### **3.5.1. Power of Food scale (PFS)**

Die PFS (Lowe et al., 2009) dient der Erfassung des subjektiven Verlangens nach Nahrung und der Kontrolle des Essverhaltens unabhängig vom körperlichen Energiebedarf. Hierfür sind im Fragebogenformat 21 Fragen über das Essverhalten zu beantworten, deren Ergebnisse drei Einzel- und einen Gesamtscore ergeben. Dabei wird die jeweilige Zustimmung des Probanden zu den einzelnen Aussagen mittels Auswahl einer Zahl auf einer Likert-Skala von 1 - 5 (1 = stimmt überhaupt nicht; 5 = stimmt voll und ganz) ermittelt. Die Skala gibt die Empfindlichkeit des Untersuchten gegenüber Essen und Essensreizen an. Die auf den unterschiedlichen Skalen der PFS erreichten Werte lassen sich in drei Kategorien einteilen, die nach der Erreichbarkeit des Nahrungsmittels variieren:

1. Speise, die vorstellbar, aber nicht vorhanden ist (z.B. „Ich denke an Essen, auch wenn ich keinen Hunger habe.“)
2. Speise, die vorhanden ist und deren Verzehr unmittelbar bevorsteht (z.B. „Bevor ich eine meiner Lieblingsspeisen esse, läuft mir vorher das Wasser im Mund zusammen.“)
3. Speise, von der gekostet wird (z.B. „Wenn ich meine Lieblingsspeise esse, verspüre ich einen großen Genuss.“)

#### **3.5.2. Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)**

Der „Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen“ (Steyer et al., 1997) dient der Erfassung verschiedener Dimensionen der aktuellen Stimmungslage, die in drei Sammelkategorien eingeteilt werden: gute / schlechte Stimmung, Wachheit / Müdigkeit und Ruhe / Unruhe des Probanden. Jeder der drei Sammelkategorien sind jeweils vier Adjektive samt einer fünfstufigen Likert-Skala der aktuellen Ausprägung eines Befindens zugeordnet; die resultierenden Punktwerte werden

zur Gesamtbeurteilung addiert. Skalenwert 1 steht hier für „überhaupt nicht“, der Skalenwert 5 für „sehr“. Die Punktzahlen, die sich auf negative Adjektive (zum Beispiel „ruhelos“) beziehen, werden vor der Gesamtsummenbildung der Summenkategorie invertiert (zum Beispiel: Punktewert 1 wird zu Punktewert 5 invertiert). Folglich sind in einer Kategorie Ergebnisse von vier ( $4 \cdot 1$ ) bis 20 ( $4 \cdot 5$ ) Punkten möglich. Hohe Werte ( $> 12$ ) stehen hier für eine positive Ausprägung einer Merkmalskategorie, zum Beispiel hohe Zufriedenheit und Wohlbefinden gegenüber Missgestimmtheit bei geringen Werten in der Kategorie gute Stimmung / schlechte Stimmung; ein Beispielfragebogen der genutzten Kurzform befindet sich im Anhang.

### **3.5.3. Visuelle Analogskala (VAS)**

Die visuelle Analogskala erlaubt dem Probanden, auf einer Linie (100 mm Länge) mit zwei Extremzuständen an den Enden (trifft gar nicht zu bzw. trifft voll zu) eine aktuelle Selbsteinschätzung vorzunehmen. Der Proband markierte auf der Linie seine aktuelle Selbsteinschätzung zu den einzelnen Zuständen: hungrig, satt, durstig, ängstlich, fröhlich, gestresst, schlafbrig, konzentriert und dem aktuellen Verlangen nach Nahrung generell, beziehungsweise nach süßen und herhaften Lebensmitteln. Durch die vom linken Skalenende gemessene Distanz zum Markierungspunkt konnte die Ausprägung des abgefragten Zustandes quantifiziert werden. Die angegebenen Werte auf der 100 mm langen Linie wurden für die Auswertung in Millimetern angegeben, ein Exemplar befindet sich im Anhang.

### **3.5.4. Olfaktorische Testung**

Zur Geruchstestung kamen die „Sniffin’ Sticks“ (Burgart Medizintechnik, Wedel, Deutschland) zum Einsatz. Erfasst wurden die Geruchsschwelle, die Geruchsdiskrimination und die Geruchsidentifikation. Es wurden beide Nasenlöcher zusammen untersucht. Während des Versuchs trug der Versuchsleiter geruchsneutrale Handschuhe, der Proband wurde während der ersten beiden Versuchsteile durch eine Augenklappe am Sehen gehindert. Die Stifte wurden in einem Abstand von 2 cm von der Nase entfernt gehalten und der Proband wurde durch den Hinweis „Achtung“ zum Einatmen aufgefordert. Der

jeweilige Geruchsreiz wurde in dieser Form ca. 3-4 Sekunden lang dem Probanden einmal dargeboten.

→ Geruchschwellentestung:

Mit Hilfe dieses Tests wird die Konzentration eines Geruchsstoffes ermittelt, die gerade eben noch korrekt wahrgenommen wird. Die Testung erfolgt mit n-Butanol in 16 unterschiedlichen Konzentrationen. Dem Probanden wird alle 30 Sekunden jeweils ein Stifttriplett dargeboten, von dem jeweils nur ein Stift den Riechstoff enthält.

→ Diskriminationsfähigkeit:

Dieser Untertest misst die Fähigkeit, Gerüche zu unterscheiden. Dem Probanden werden 16 Stifttriplets angeboten, jeweils zwei enthalten den gleichen Riechstoff, ein Dritter enthält einen anderen Geruchsstoff, der ausgewählt werden soll.

→ Identifikation:

Mit diesem Test wird die Fähigkeit gemessen, verschiedenen Gerüchen unterschiedliche Begriffe aus einer Liste zuzuordnen. Der Proband darf die Augenbinde dafür ablegen und erhält eine Liste mit Gerüchen. Zu jedem der 16 Geruchsstifte hat er vier Begriffe zur Auswahl, die er dem entsprechenden Stift zuordnen soll.

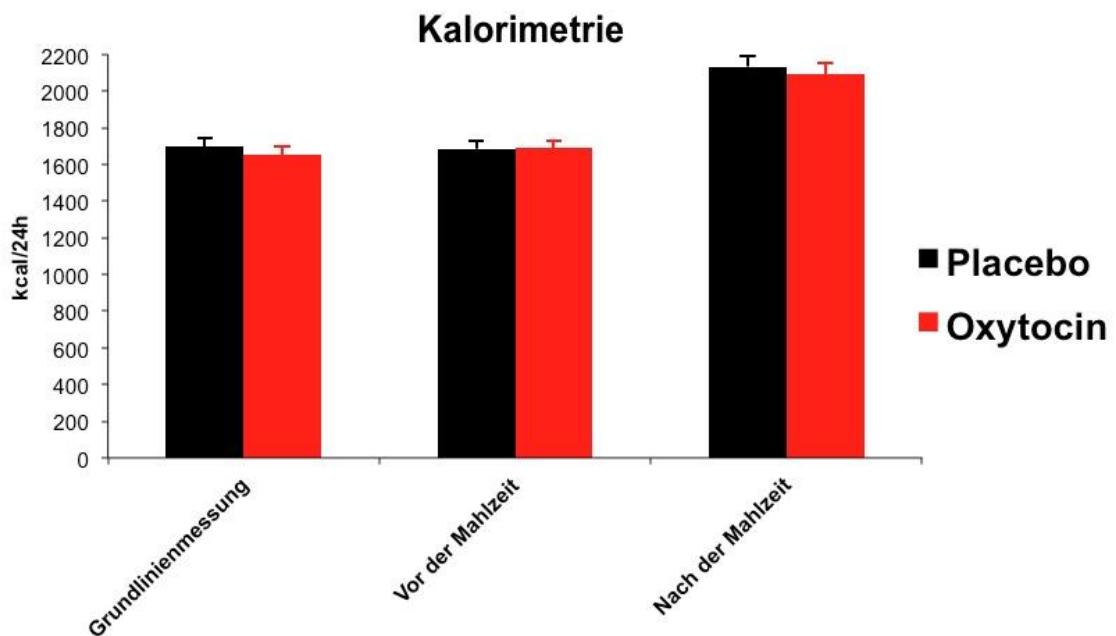
### 3.6. Statistische Analyse

Alle Ergebnisse werden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dargestellt. Die statistische Auswertung beruhte auf Varianzanalysen (ANOVA) mit den sich wiederholenden Faktoren „Bedingung“ (Oxytocin und Placebo) und „Zeit“ (Zeitpunkte). Die Freiheitsgrade wurden je nach Notwendigkeit nach dem Greenhouse-Geisser-Verfahren korrigiert. Für Einzelvergleiche wurden zweiseitige post hoc-t-Tests verwendet. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde für signifikant erachtet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Energieverbrauch und Körperzusammensetzung

Sowohl am Oxytocin- als auch am Placebo-Versuchstag konnte, wie physiologisch erwartet, ein signifikanter Anstieg im Ruheenergieverbrauch vom nüchternen zum postprandialen Zustand beobachtet werden ( $p < 0,001$  über beide Bedingungen hinweg, siehe Abb. 1). Postprandial stieg der Energieumsatz durchschnittlich um 400 kcal/24 h an, was einer Steigerung von ca. 25% gegenüber dem Ausgangswert entspricht. Dieser Effekt ist der natürlichen Verstärkung des Stoffwechsels nach Nahrungsaufnahme geschuldet, das heißt der sogenannten nahrungsinduzierten Thermogenese. Zwischen den Bedingungen Oxytocin- vs. Placebogabe wurden dagegen in der Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede im Energieverbrauch beobachtet ( $p > 0,05$  für alle Bedingungen, siehe Abb. 1).



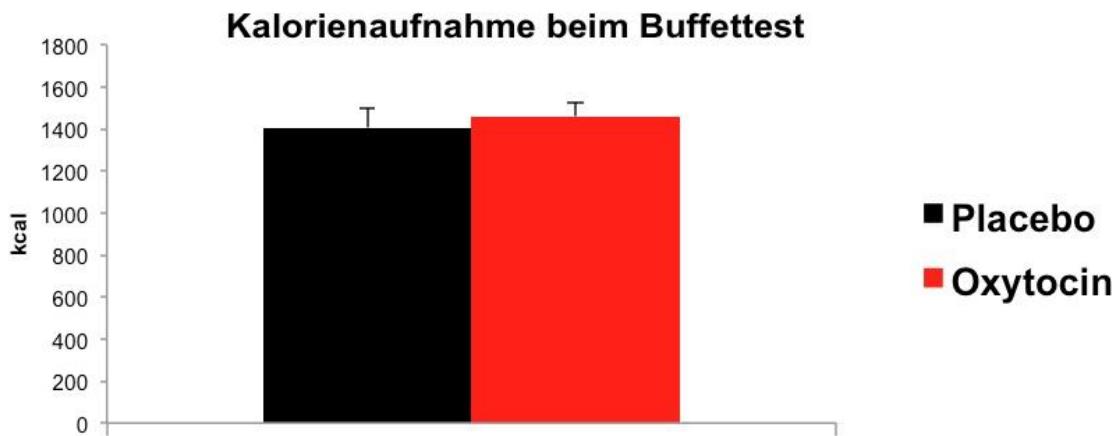
**Abbildung 1:** Durch eine indirekte Kalorimetrie gemessener Kalorienverbrauch der Probanden in Kilokalorien/24 Stunden jeweils im Nüchternzustand vor und nach der Gabe von Oxytocin (rot) bzw. Placebo (schwarz; um 9:10 Uhr bzw. 9:45 Uhr), sowie nach der Nahrungsaufnahme (um 11:15 Uhr).

Die Bioimpedanzuntersuchung wurde an den beiden Versuchstagen vor der Oxytocin- bzw. Placebogabe zur Bestimmung der Körperzusammensetzung, insbesondere der fettfreien Masse und der Fettmasse angewendet, um eventuelle Fluktuationen zwischen den Versuchstagen auszuschließen. Weder in der gemessenen absoluten Fettmasse (Oxytocin-Bedingung:  $23,9 \pm 1,04$  kg; Placebo-Bedingung:  $24,3 \pm 1,05$  kg) noch im prozentualen Körperfettanteil (Oxytocin-Bedingung:  $25,9 \pm 0,97\%$ ; Placebo-Bedingung:  $26,1 \pm 0,86\%$ ) bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Oxytocin- und Placebo-Versuchstagen (alle  $p > 0,5$ ). Auch bei der Magermasse konnten zwischen den beiden Versuchstagen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Oxytocin-Bedingung:  $68,3 \pm 1,61$  kg; Placebo-Bedingung:  $68,3 \pm 1,31$  kg;  $p = 0,442$ ).

## 4.2. Essverhalten

### 4.2.1. Buffettest

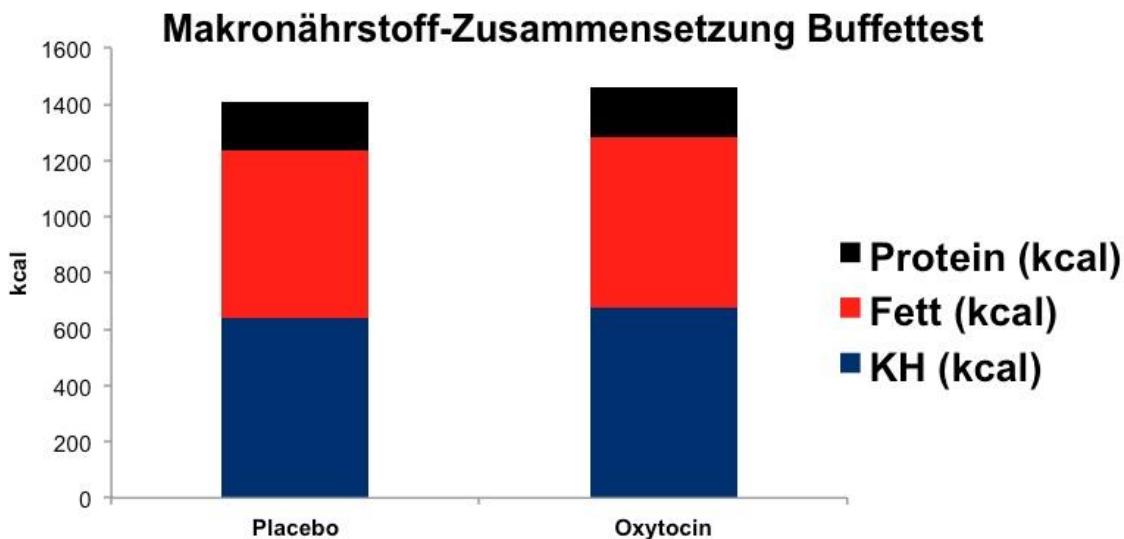
Es ließen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen Oxytocin vs. Placebo in der Gesamtkalorienaufnahme der Probanden vom Frühstückbuffet in der Varianzanalyse nachweisen (Oxytocin-Bedingung:  $1461 \pm 64$  kcal; Placebo-Bedingung:  $1407 \pm 91$  kcal;  $p = 0,371$ ; siehe Abb. 2).



**Abbildung 2:** Durch das Abwiegen der Nahrungsmittel (vor und nach dem Testbuffet) errechnete Kalorienaufnahme nach der intranasalen Placebo- (schwarzer Balken) bzw. Oxytocingabe (roter Balken).

Sowohl am Oxytocin-Versuchstag als auch nach der Gabe des Placebos wurde die meiste Energie über Kohlenhydrate (Oxytocin-Bedingung:  $675 \pm 37$  kcal;

Placebo-Bedingung:  $642 \pm 40$  kcal) und Fette (Oxytocin-Bedingung:  $606 \pm 44$  kcal; Placebo-Bedingung:  $591 \pm 49$  kcal) im Vergleich zu Proteinen (Oxytocin-Bedingung:  $181 \pm 13$  kcal; Placebo-Bedingung:  $174 \pm 15$  kcal) aufgenommen (siehe Abb. 3). Dabei konnte in der Varianzanalyse kein Zusammenhang zwischen den konsumierten Makronährstoffen und der Gabe von Oxytocin oder Placebo nachgewiesen werden ( $p = 0,568$ ).

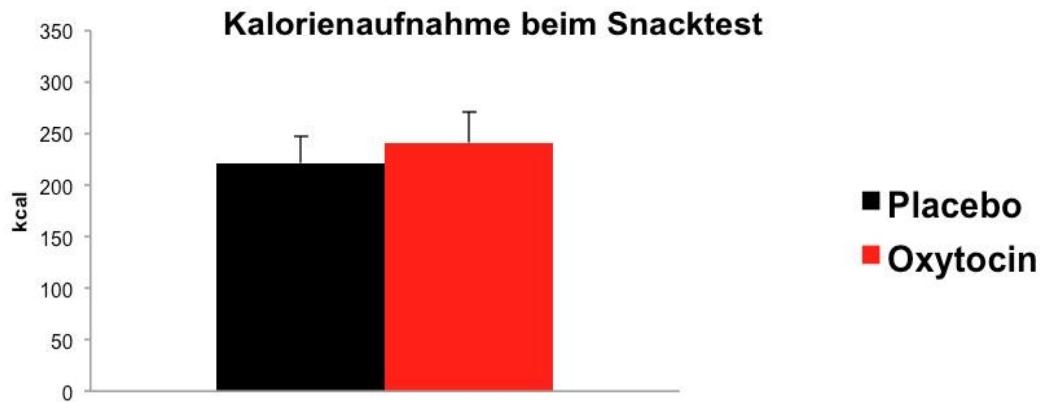


**Abbildung 3:** Aufgenommene Makronährstoffe während des Testbuffets in Kilokalorien (Protein, Fett und Kohlenhydrate (KH)) nach Placebo- bzw. Oxytocinapplikation.

#### 4.2.2. Snacktest

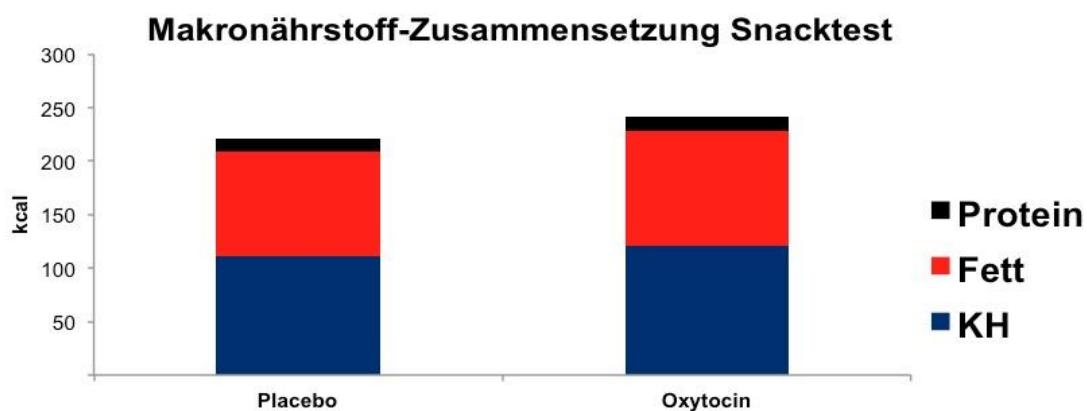
##### 4.2.2.1. Kalorienaufnahme

Im Snacktest konnten weder signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen Oxytocin vs. Placebo in der Gesamtkalorienaufnahme festgestellt werden (Oxytocin-Bedingung:  $241 \pm 29$  kcal; Placebo-Bedingung:  $221 \pm 25$  kcal,  $p = 0,401$ ; siehe Abb. 4),



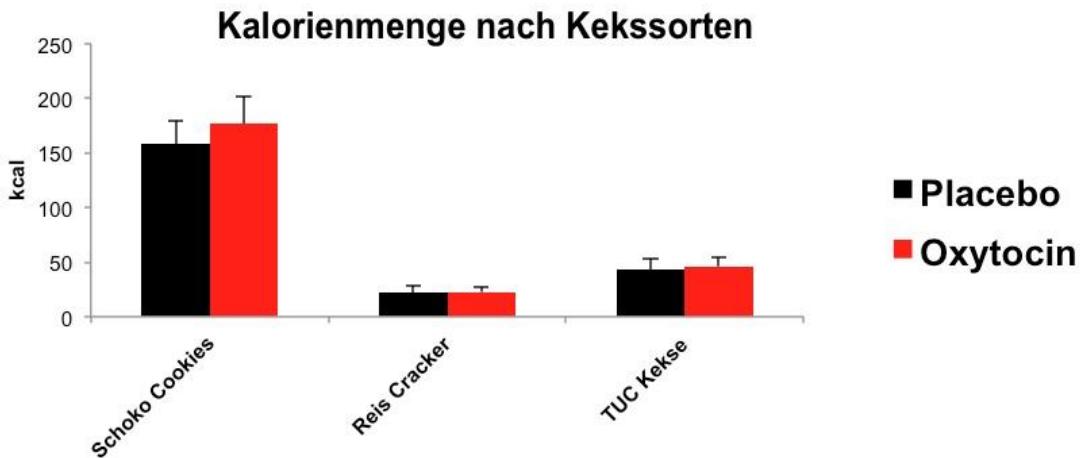
**Abbildung 4:** Kalorienaufnahme während des Snacktests in Kilokalorien nach der Applikation von Placebo bzw. Oxytocin.

noch konnte in der genaueren Betrachtung der Kalorienaufnahme durch eine Unterscheidung der Makronährstoff-Zusammensetzung ein signifikanter Unterschied durch die Behandlung mit Oxytocin gegenüber Placebo nachgewiesen werden (Kohlenhydrate:  $121 \pm 14$  kcal vs.  $112 \pm 13$  kcal,  $p = 0,38$ ; Fett:  $107 \pm 14$  kcal vs.  $97 \pm 12$  kcal,  $p = 0,478$ ; Protein:  $13 \pm 2$  kcal vs.  $12 \pm 1$  kcal,  $p = 0,371$ ; siehe Abb. 5).



**Abbildung 5:** Anteile der Makronährstoffe (Proteine, Fette, Kohlenhydrate (KH)) am Verzehr während des Snacktests in Kilokalorien nach der Applikation von Oxytocin bzw. des Placebos.

Bezogen auf die verschiedenen Kekssorten konnten zwischen der Oxytocin- und der Placebo-Bedingung ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den verzehrten Kalorienmengen der einzelnen Kekssorten gemessen werden (Schoko-Cookies:  $177 \pm 25$  kcal vs.  $159 \pm 21$  kcal,  $p = 0,444$ ; Reis-Cracker:  $23 \pm 5$  kcal vs.  $23 \pm 6$  kcal,  $p = 0,899$ ; TUC-Kekse:  $46 \pm 8$  vs.  $44 \pm 9$  kcal,  $p = 0,777$ ; siehe Abb. 6).



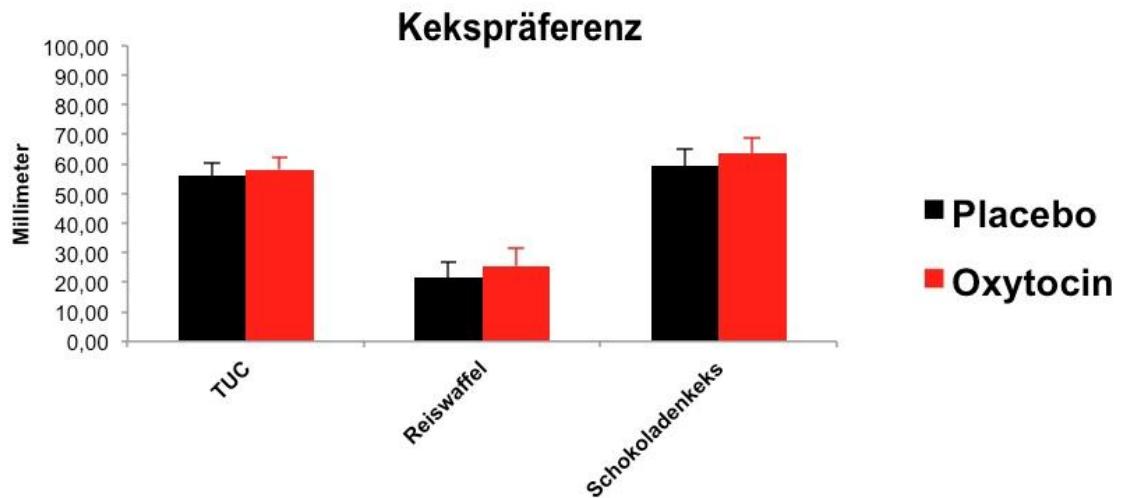
**Abbildung 6:** Kalorienaufnahme in Kilokalorien während des Snacktests, bezogen auf die einzelnen Snacksorten nach der Applikation von Oxytocin bzw. Placebo.

#### 4.2.2.2. Geschmackswahrnehmung

Die Reiswaffeln wurden nach Oxytocin- im Vergleich zu Placebogabe als weniger salzig empfunden ( $p = 0,03$ ). Bei den Schokoladenkeksen ( $p = 0,117$ ) und TUC-Keksen ( $p = 0,408$ ) zeigte sich dieser Effekt jedoch nicht. Ein unterschiedliches Empfinden der Süße der Kekse konnte zwischen Placebo- und Oxytocin-Bedingung bei keinem der Snacks nachgewiesen werden (alle  $p$ -Werte  $> 0,522$ ).

#### 4.2.2.3. Relative Präferenz der Snacks

Anhand der vom Probanden gesetzten Markierung auf einer 100 mm langen Skala wurde die Präferenz der Kekse quantifiziert. Je höher der Wert, desto eher wurde der entsprechende Snack bevorzugt. Unabhängig von der Intervention präferierten die Probanden die Schokoladenkekse, während Reiswaffeln dagegen signifikant schlechter abschnitten ( $p < 0,001$  für die Präferenz zwischen den Kekssorten; siehe Abb. 7). Die Oxytocingabe im Vergleich zur Placebogabe beeinflusste die Präferenz bei den Schokoladen- und TUC-Keksen nicht (beide  $p > 0,295$ ); bei den Reiswaffeln war eine Tendenz zur relativen Präferenz nach der Oxytocin- im Vergleich zu Placebogabe festzustellen ( $p = 0,055$ ).

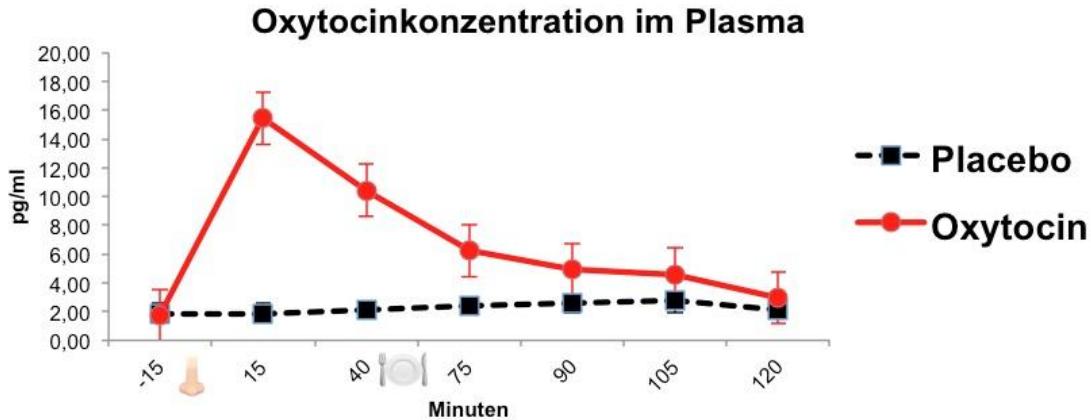


**Abbildung 7:** Durch eine visuelle Analogskala ermittelte Präferenz der einzelnen Snacks an den beiden Versuchstagen.

#### 4.3. Blutparameter

##### 4.3.1. Oxytocin im Plasma

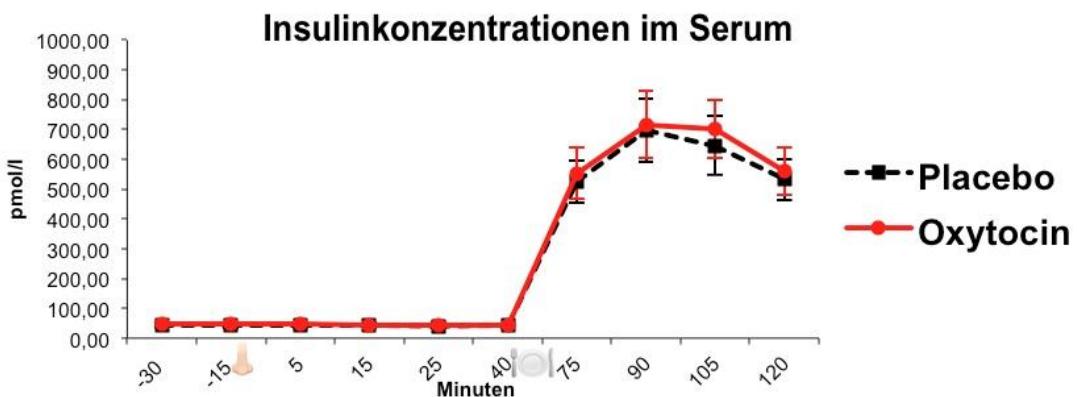
Die Grundlinienmessung der Oxytocinkonzentration im Plasma der Probanden zeigte zwischen den beiden Versuchstagen keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,332$ ; siehe Abb. 8). An den Versuchstagen mit Oxytocingabe führte die intranasale Applikation von 24 I.U. Oxytocin im Vergleich zu einem Placebo-Präparat innerhalb von 15 Minuten zu einem raschen Anstieg der Oxytocinkonzentration im Blut; das Maximum stellte sich nach 15 Minuten ein. Die Plasma-Konzentration von Oxytocin blieb in dieser Bedingung anschließend über alle Messzeitpunkte hinweg signifikant höher als in der Placebo-Bedingung (alle  $p$ -Werte  $< 0,05$ ).



**Abbildung 8:** Oxytocinkonzentrationen am Oxytocin- (rote, durchgezogene Linie) und Placebo-Versuchstag (schwarze, gestrichelte Linie). Bei  $t = 0$  min (Symbol Nase) erfolgte die intranasale Oxytociingabe, bei  $t = 45$  min (Symbol Teller) wurde das standarisierte Frühstück für 30 Minuten angeboten. Der Snacktest erfolgte 170 Minuten nach der Oxytocinapplikation.

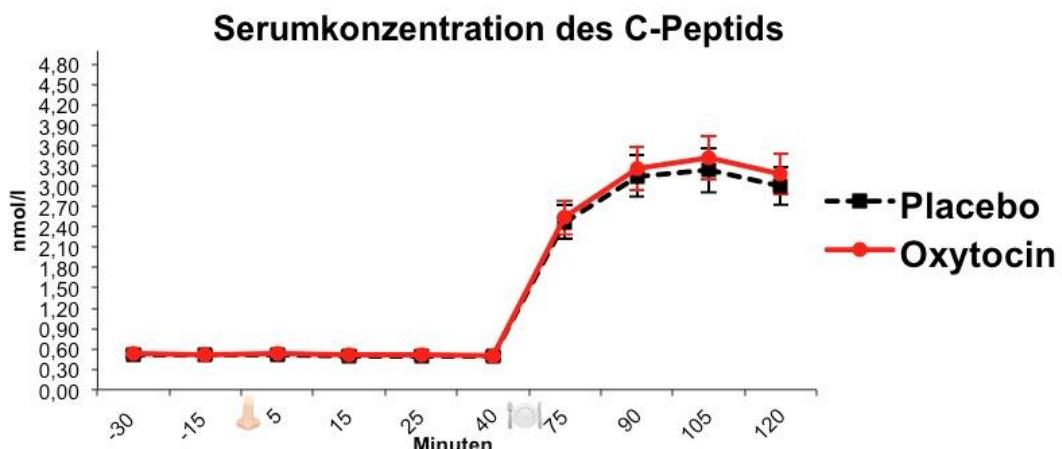
#### 4.3.2. Glukosestoffwechsel

Die Grundlinienmessung der Insulinkonzentrationen im Serum der Probanden zeigte zwischen den beiden Versuchstagen keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,478$ ; siehe Abb. 9). Postprandial kam es zu einem Anstieg der Insulinkonzentrationen an beiden Versuchstagen, eine signifikante Differenz zwischen Oxytocin- und Placebo-Bedingung konnte aber nicht nachgewiesen werden (alle  $p$ -Werte  $> 0,351$ ; siehe Abb. 9).



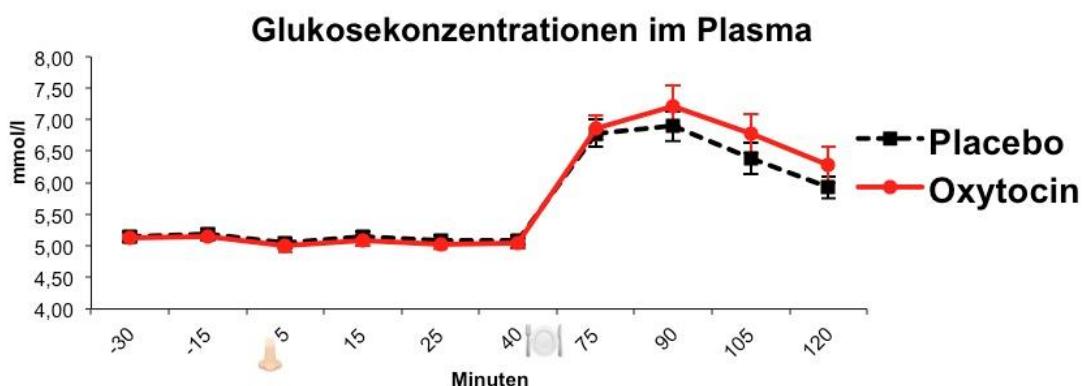
**Abbildung 9:** Insulinkonzentrationen im Serum am Oxytocin- (rote, durchgezogene Linie) und Placebo-Versuchstag (schwarze, gestrichelte Linie). Bei  $t = 0$  min (Symbol Nase) erfolgte die intranasale Oxytociingabe, bei  $t = 45$  min (Symbol Teller) wurde das standarisierte Frühstück für 30 Minuten angeboten.

Der C-Peptidspiegel zeigte annähernd einen parallelen Verlauf zum Insulinspiegel. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zu den Messzeitpunkten zwischen den beiden Versuchsbedingungen gemessen werden (alle p-Werte > 0,093; siehe Abb. 10).



**Abbildung 10:** Serumkonzentration des C-Peptids mit einem deutlichen postprandialen Anstieg der Konzentration ab  $t = 45$  min (Frühstücksbeginn, Symbol Teller) sowohl am Oxytocin- (rote, durchgezogene Linie) als auch am Placebo-Versuchstag (schwarze, gestrichelte Linie). Die intranasale Gabe von 24 I.U. Oxytocin bzw. Placebo erfolgte am Zeitpunkt Null (Symbol Nase).

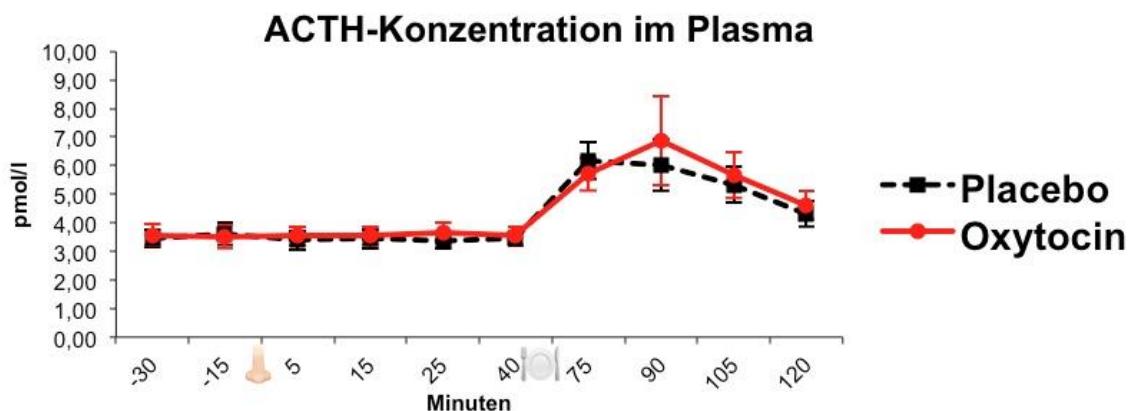
Es zeigte sich in der Varianzanalyse kein signifikanter Einfluss auf die Glukosekonzentrationen im Plasma der Probanden durch die intranasale Applikation von Oxytocin oder einem Placebo-Präparat ( $p = 0,315$ ).



**Abbildung 11:** Plasmaglukose-Konzentrationen am Oxytocin- (rote, durchgezogene Linie) und am Placebo-Versuchstag (schwarze, gestrichelte Linie) mit einem postprandialen Anstieg. Die Gabe von 24 I.U. Oxytocin bzw. eines Placebos erfolgte zum Zeitpunkt Null (Symbol Nase), das Frühstück begann nach 45 Minuten (Symbol Teller).

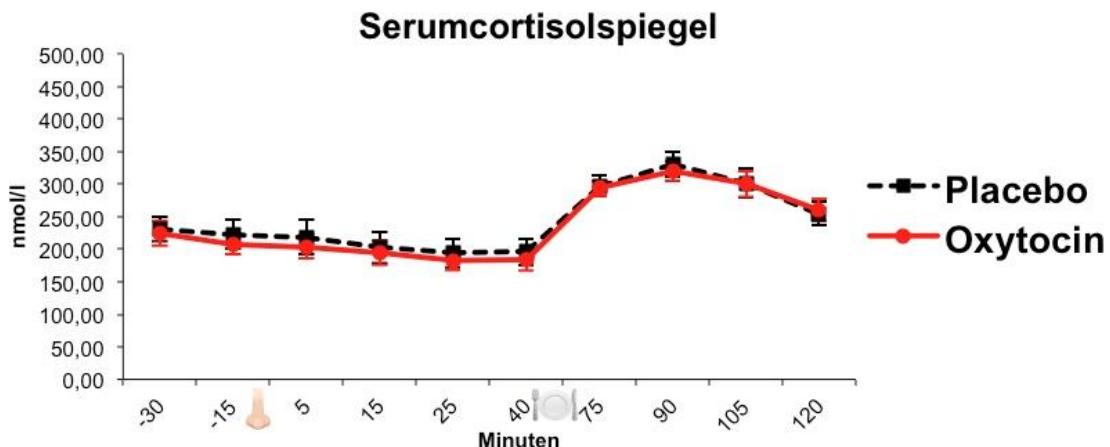
#### 4.3.3. ACTH und Cortisol

Die Grundlinienmessung der Plasmakonzentration von ACTH zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Oxytocin- und Placebo-Versuchstagen ( $p = 0,654$ ; siehe Abb. 12). Postprandial (ab  $t = 45$  min) stellte sich ein Anstieg der ACTH-Plasmakonzentrationen ein, welcher sich allerdings zwischen den Bedingungen, bis auf eine Tendenz zu einem niedrigeren ACTH-Spiegel in der Oxytocinsitzung nach 75 Minuten ( $p = 0,057$ ), nicht signifikant unterschied (sonst alle  $p > 0,455$ ; siehe Abb. 12).



**Abbildung 12:** Plasmakonzentration von ACTH mit einem deutlichen Anstieg der Konzentration postprandial (ab  $t = 45$  min, Symbol Teller) sowohl am Oxytocin- (rote, durchgezogene Linie) als auch am Placebo-Versuchstag (schwarze, gestrichelte Linie). Die intranasale Gabe von 24 I.U. Oxytocin erfolgte am Zeitpunkt Null (Symbol Nase), das Testbuffet begann 45 Minuten später (Symbol Teller).

Dem ACTH folgend stieg die Serum-Cortisolkonzentration im Tagesverlauf postprandial (ab  $t = 45$  min) ebenfalls an beiden Versuchstagen an (siehe Abb. 13). Es bestand dabei aber kein signifikanter Unterschied durch die Gabe von Oxytocin oder einem Placebo-Präparat in der Varianzanalyse ( $p = 0,759$ ).

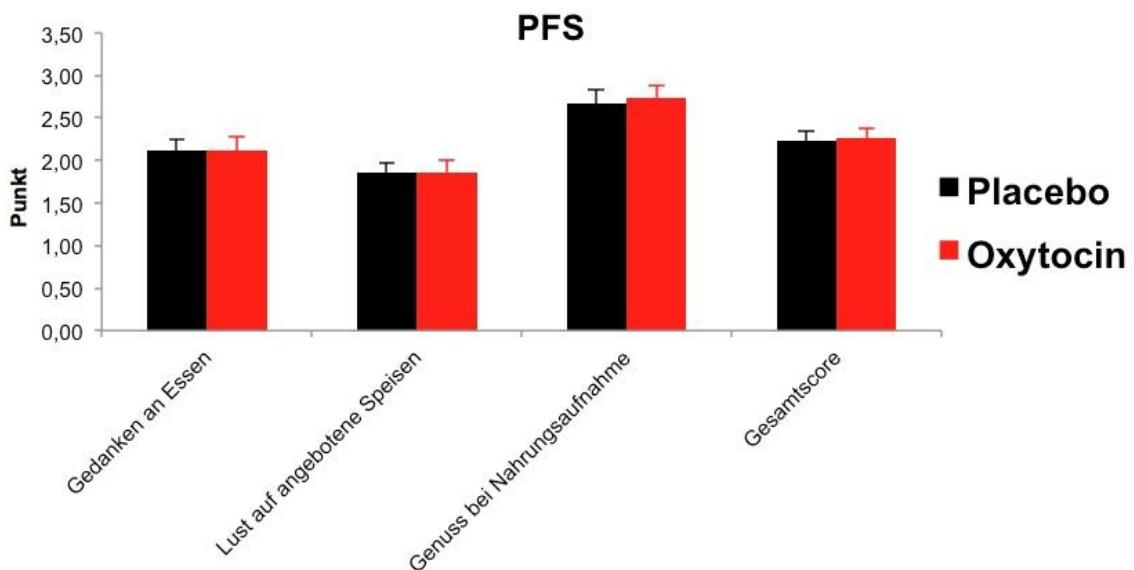


**Abbildung 13:** Serumcortisolspiegel mit einem postprandialen Anstieg ( $t = 45$  Minuten) sowohl am Oxytocin- (rote, durchgezogene Linie) als auch am Placebo-Versuchstag (schwarze, gestrichelte Linie). Die intranasale Oxytociingabe von 24 I.U. erfolgte zum Zeitpunkt Null (Symbol Nase), das Testbuffet begann 45 Minuten später (Symbol Teller).

#### 4.4. Verlangen nach Essen und Befinden

##### 4.4.1. PFS

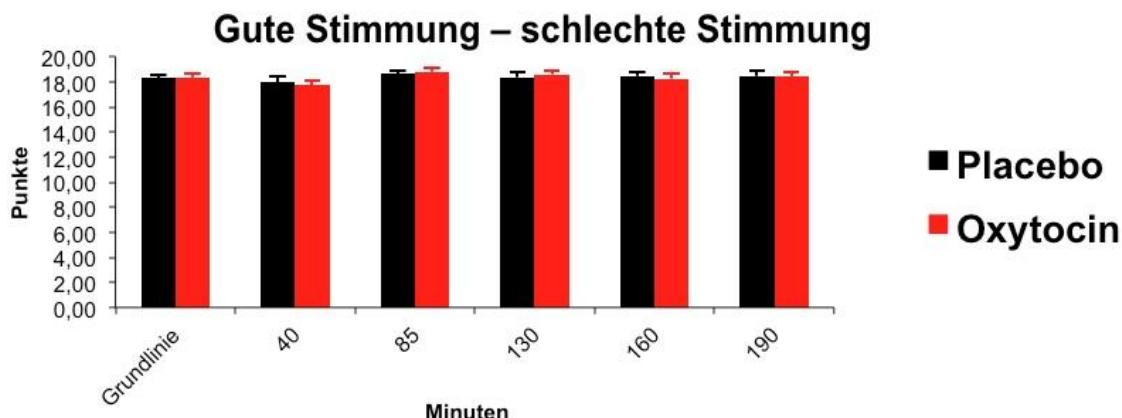
In der „Power of food scale“ konnten keine signifikanten Unterschiede im Verlangen nach Essen beziehungsweise der Kontrolle des Essverhaltens der Probanden nach der Gabe von Oxytocin im Vergleich zu Placebo festgestellt werden (alle  $p$ -Werte  $> 0,528$ ; siehe Abb. 14).



**Abbildung 14:** Selbsteinschätzung der Probanden in der „Power of food scale“ am Oxytocin- und Placebo-Versuchstag.

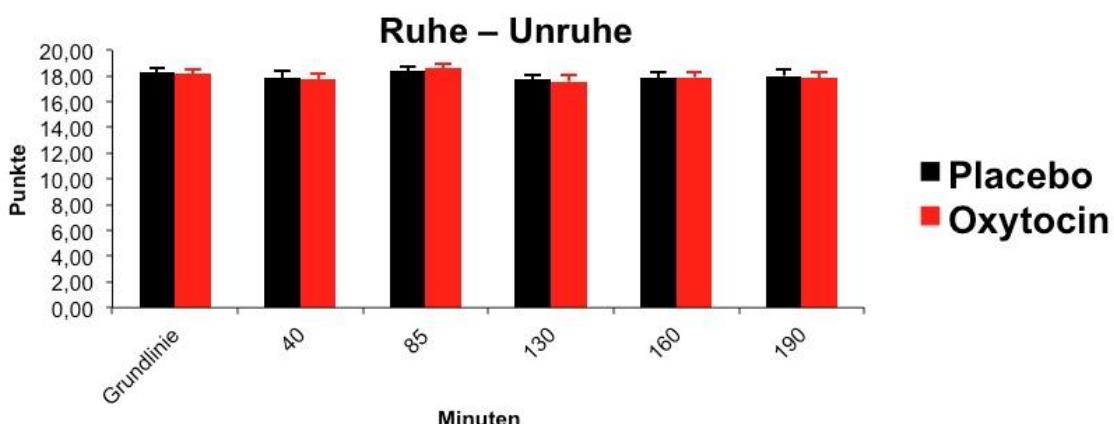
#### 4.4.2. MDBF

In der Dimension des MDBF „Gute Stimmung – schlechte Stimmung“ zeigte sich im Laufe der Versuchstage zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied der Stimmungslage zwischen der Oxytocin- und Placebo-Bedingung (alle p-Werte  $> 0,360$ ). Insgesamt lag an beiden Versuchstagen eine gute Grundstimmung vor, die mit einem Punktewert über 12 Punkten definiert ist (siehe Abb. 15).



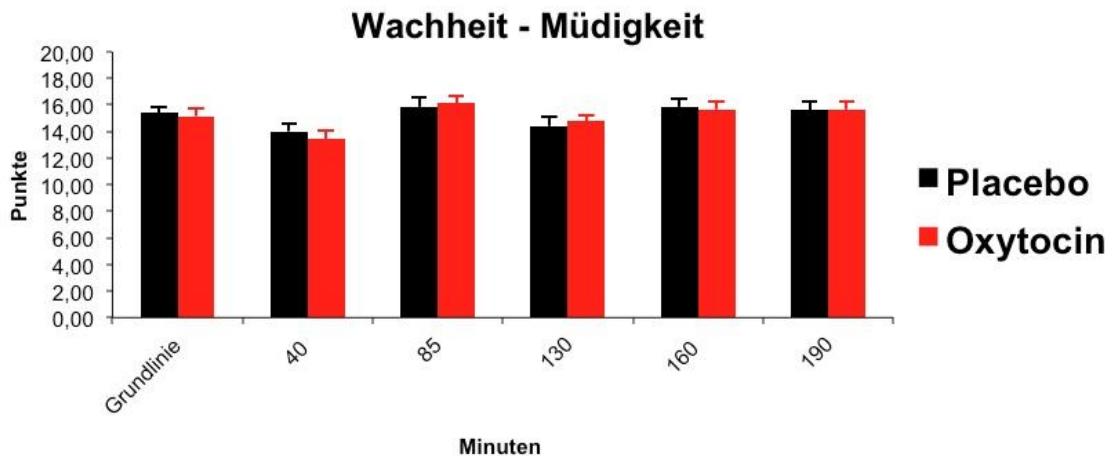
**Abbildung 15:** Stimmung der Probanden nach dem MDBF. Die intranasale Oxytocingabe erfolgte nach der Erfassung der Grundlinienmessung zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstückbuffet erfolgte 45 Minuten später.

Zwischen den Versuchsbedingungen (Oxytocin und Placebo) konnten keine signifikanten Unterschiede in der Dimension „Ruhe – Unruhe“ gefunden werden (alle p-Werte  $> 0,421$ ). An beiden Tagen bestanden über den gesamten Zeitraum Punktewerte über 12, die Gelassenheit anzeigen (siehe Abb. 16).



**Abbildung 16:** Ruhe- bzw. Unruhegefühl der Probanden nach dem MDBF. Die intranasale Oxytocingabe erfolgte nach der Erfassung der Grundlinienmessung zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstückbuffet erfolgte 45 Minuten später.

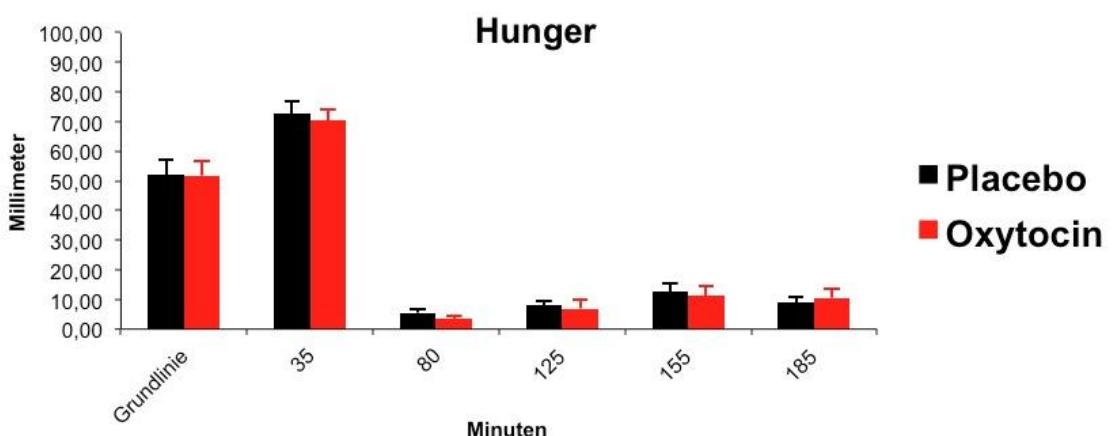
Durch die Oxytocin- oder Placebogabe unterschied sich in der Varianzanalyse auch das Gefühl des Wach- bzw. Müdeseins nicht signifikant an den jeweiligen Versuchstagen ( $p = 0,915$ ; siehe Abb. 17).



**Abbildung 17:** Wachheit bzw. Müdigkeit der Probanden nach dem MDBF. Die intranasale Oxytocingabe erfolgte nach der Erfassung der Grundlinienmessung zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstücksbuffet erfolgte 45 Minuten später.

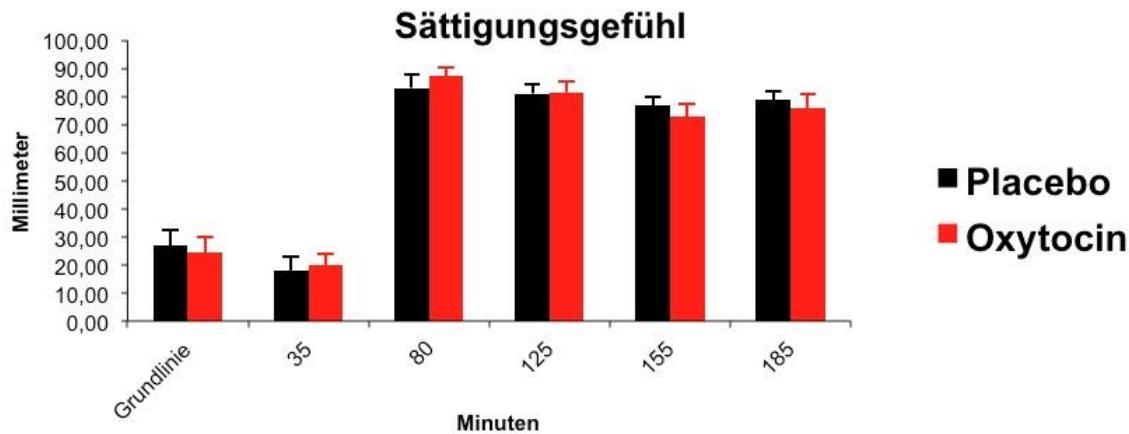
#### 4.5. Visuelle Analogskala

Eine Beeinflussung des Hungergefühls durch die Oxytocin- im Vergleich zur Placebogabe ließ sich zu keinem Messzeitpunkt statistisch nachweisen (alle  $p > 0,371$ , siehe Abb. 18).



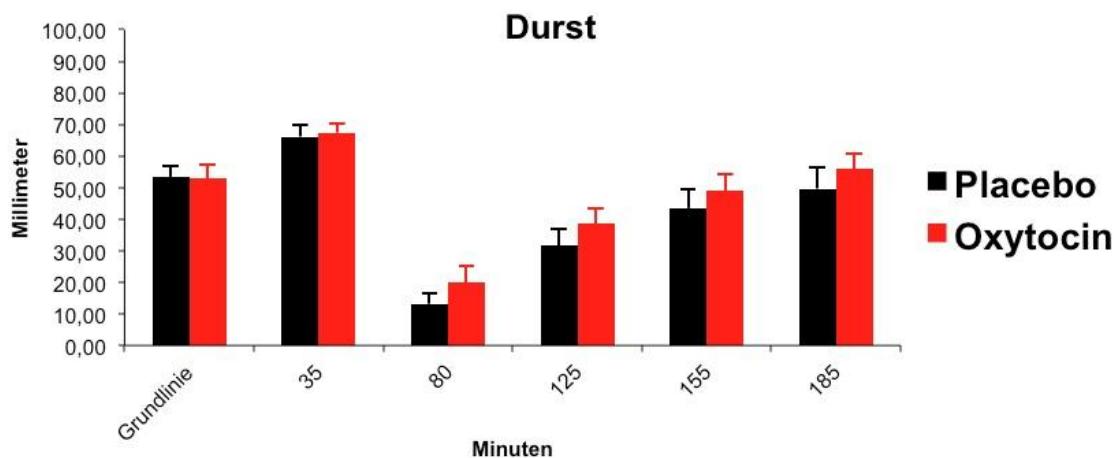
**Abbildung 18:** Durch eine visuelle Analogskala ermittelter Hunger am Placebo- und Oxytocin-Versuchstag zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Oxytocin- bzw. Placebogabe erfolgte zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstücksbuffet fand 45 Minuten nach der Nasenspraygabe statt.

Auch bei dem Sättigungsgefühl der Probanden ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen Oxytocin vs. Placebo feststellen (alle p-Werte > 0,349; siehe Abb. 19).



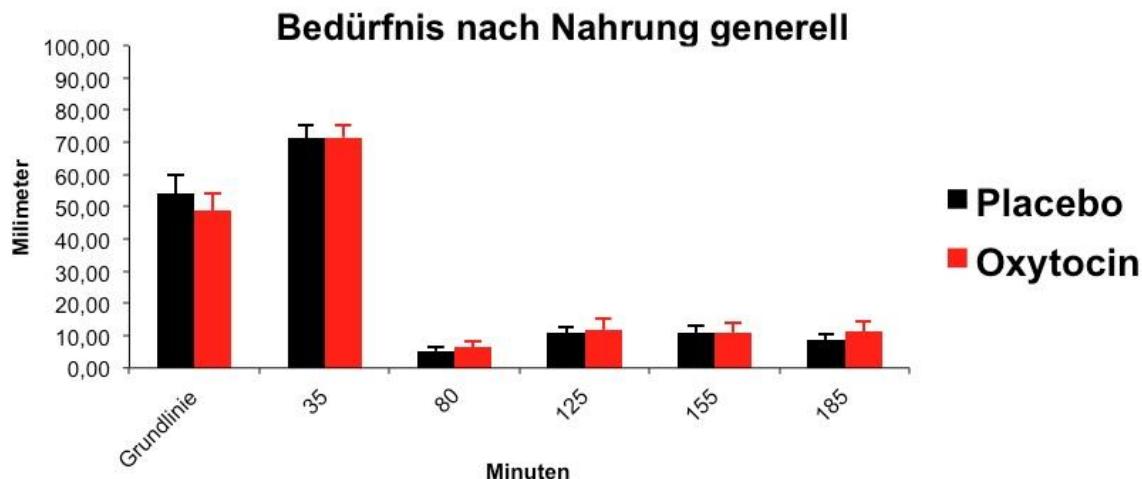
**Abbildung 19:** Durch eine visuelle Analogskala ermittelte Sättigung am Placebo- und Oxytocin-Versuchstag zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Oxytocin- bzw. Placebogabe erfolgte zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstücksbuffet fand 45 Minuten nach der Nasenspraygabe statt.

Nach dem Frühstück kam es zunächst zu einer deutlichen Reduktion des wahrgenommenen Durstes der Probanden mit einem im Laufe des Versuchstages wieder ansteigendem Durstgefühl in der Varianzanalyse (zeitliche Veränderung  $p = 0,001$ ). Ein signifikanter Unterschied zwischen der Oxytocin- oder Placebo-Bedingung konnte dabei nicht festgestellt werden (alle p-Werte > 0,27, siehe Abb. 20).



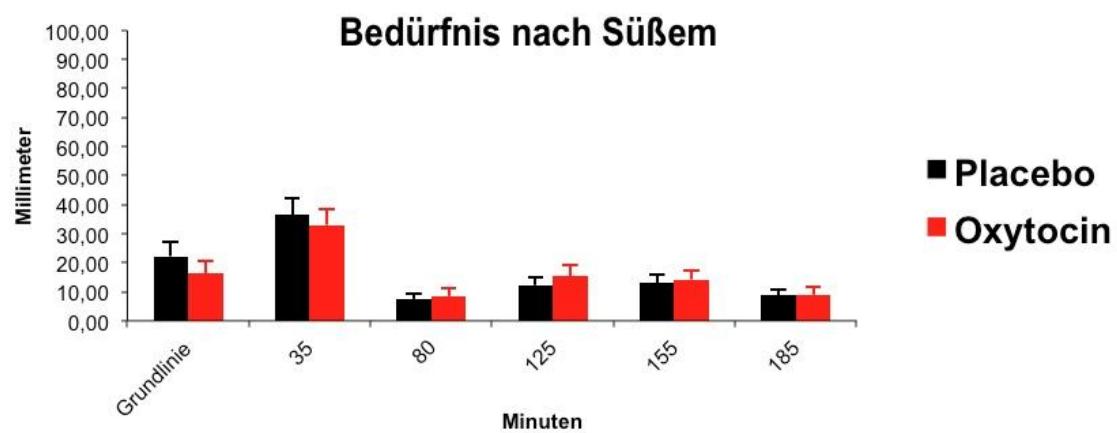
**Abbildung 20:** Durch eine visuelle Analogskala ermittelter Durst am Placebo- und Oxytocin-Versuchstag zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Oxytocin- bzw. Placebogabe erfolgte zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstücksbuffet fand 45 Minuten nach der Nasenspraygabe statt.

Weder am Oxytocin- noch am Placebo-Versuchstag konnte in der Kategorie „Bedürfnis nach Nahrung generell“ zu den verschiedenen Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen festgestellt werden (alle  $p > 0,279$ , siehe Abb. 21).



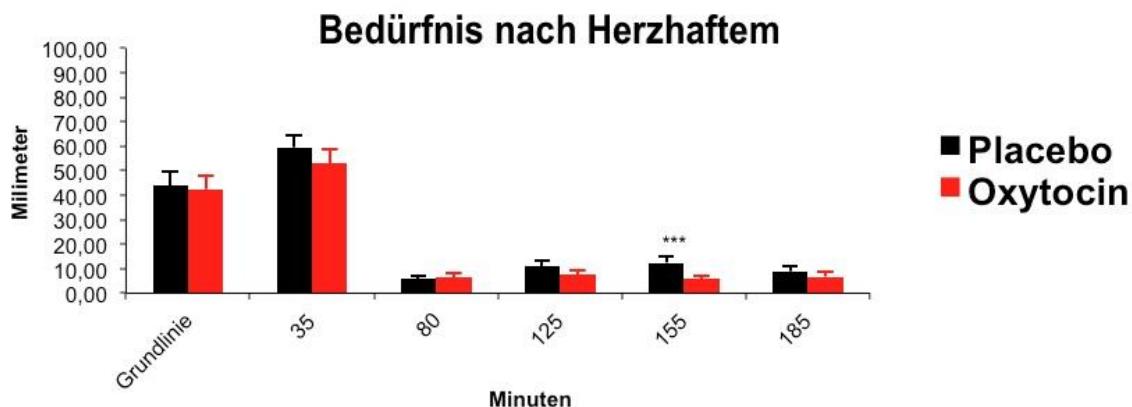
**Abbildung 21:** Durch eine visuelle Analogskala ermitteltes Bedürfnis nach Nahrung am Placebo- und Oxytocin-Versuchstag zu den erfassten Messzeitpunkten. Die Oxytocin- bzw. Placebogabe erfolgte zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstücksbuffet fand 45 Minuten nach der Nasenspraygabe statt.

Auch in der Kategorie „Bedürfnis nach Süßem“ zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen (alle  $p$ -Werte  $> 0,277$ , siehe Abb. 22) an den jeweiligen Messzeitpunkten.



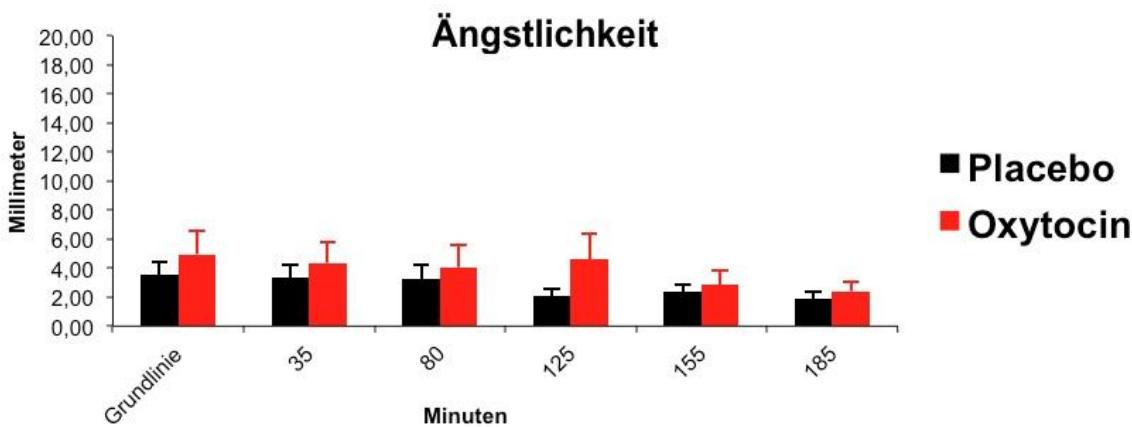
**Abbildung 22:** Durch eine visuelle Analogskala ermitteltes Bedürfnis nach süßer Nahrung am Placebo- und Oxytocin-Versuchstag zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Oxytocin- bzw. Placebogabe erfolgte zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstücksbuffet fand 45 Minuten nach der Nasenspraygabe statt.

In der Kategorie „Bedürfnis nach Herzhaftem“ bestand dagegen 155 Minuten nach der Gabe des Oxytocins ein signifikant niedrigeres Bedürfnis nach herzhaftem Essen im Vergleich zur Placebo-Bedingung, dieses Phänomen ließ sich an den anderen Messzeitpunkten allerdings nicht replizieren (bei  $t = 155$  Minuten  $p = 0,037$ , alle weiteren  $p$ -Werte  $> 0,251$ ; siehe Abb. 23).



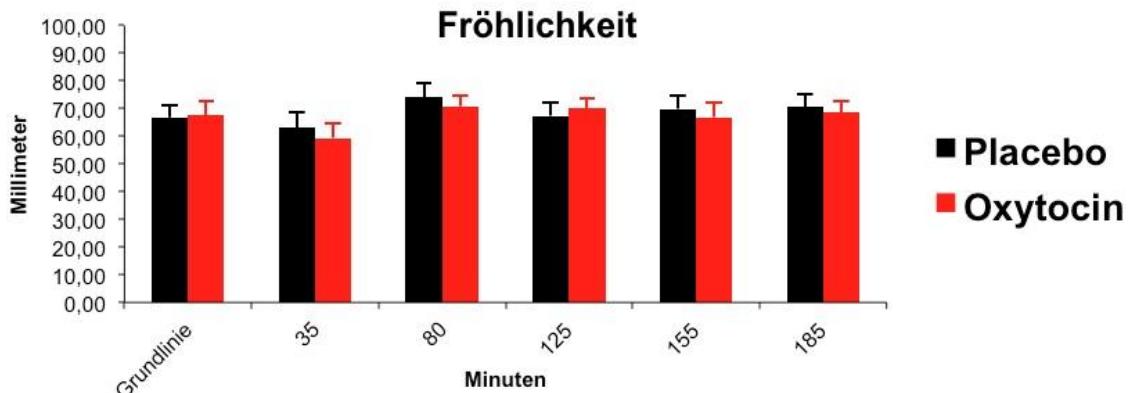
**Abbildung 23:** Durch eine visuelle Analogskala ermitteltes Bedürfnis nach herzhafter Nahrung am Placebo- und Oxytocin-Versuchstag zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Oxytocin- bzw. Placebogabe erfolgte zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstücksbuffet fand 45 Minuten nach der Nasenspraygabe statt.

Es gab keine signifikante Differenz in der Ängstlichkeit der Probanden nach der Gabe von Oxytocin oder dem Placebo-Präparat an den gemessenen Zeitpunkten (alle  $p$ -Werte  $> 0,072$ , siehe Abb. 24).



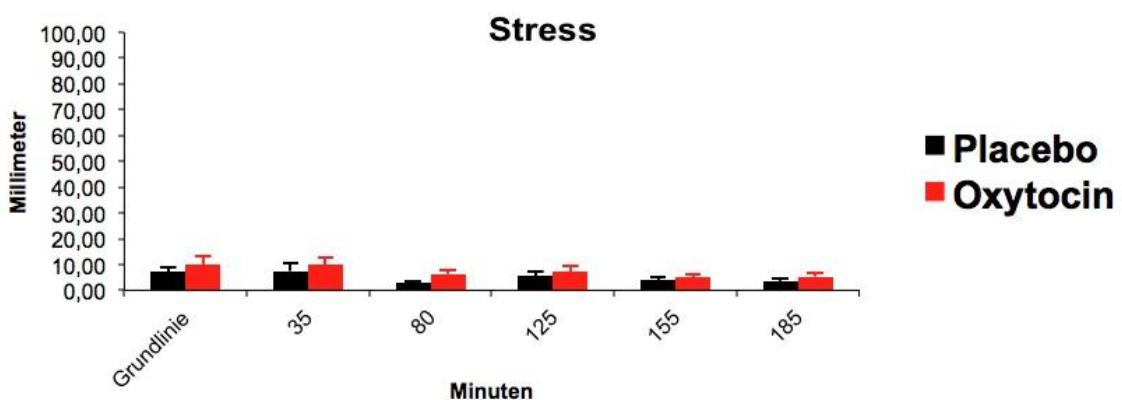
**Abbildung 24:** Durch eine visuelle Analogskala ermitteltes Gefühl der Ängstlichkeit am Placebo- und Oxytocin-Versuchstag zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Oxytocin- bzw. Placebogabe erfolgte zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstücksbuffet fand 45 Minuten nach der Nasenspraygabe statt.

Insgesamt ergab sich in der Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Fröhlichkeit der Probanden durch die Gabe von Oxytocin oder Placebo ( $p = 0,586$ , siehe Abb. 25).



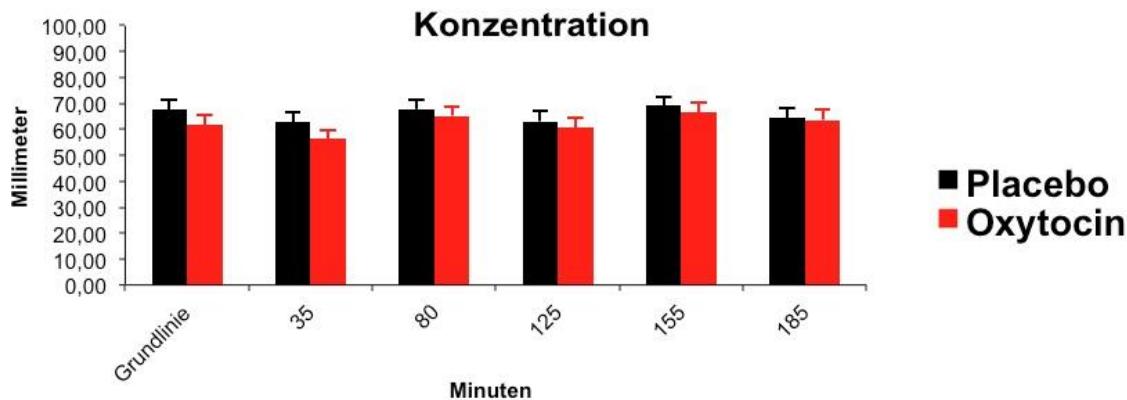
**Abbildung 25:** Durch eine visuelle Analogskala ermitteltes Gefühl der Fröhlichkeit am Placebo- und Oxytocin-Versuchstag zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Oxytocin- bzw. Placebogabe erfolgte zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstücksbuffet fand 45 Minuten nach der Nasenspraygabe statt.

Insgesamt zeigte das Stressniveau an allen Versuchstagen niedrige Werte. Es zeigte sich dabei ein erhöhtes Stresslevel nach 80 Minuten nach der Gabe von Oxytocin ( $p = 0,03$ ) und angedeutet auch nach 125 Minuten ( $p = 0,053$ ) im Vergleich zu der Placebo-Versuchsbedingung, an den restlichen Messzeitpunkten konnte dieses Phänomen nicht mehr beobachtet werden (restliche  $p$ -Werte  $> 0,282$ , siehe Abb. 26).



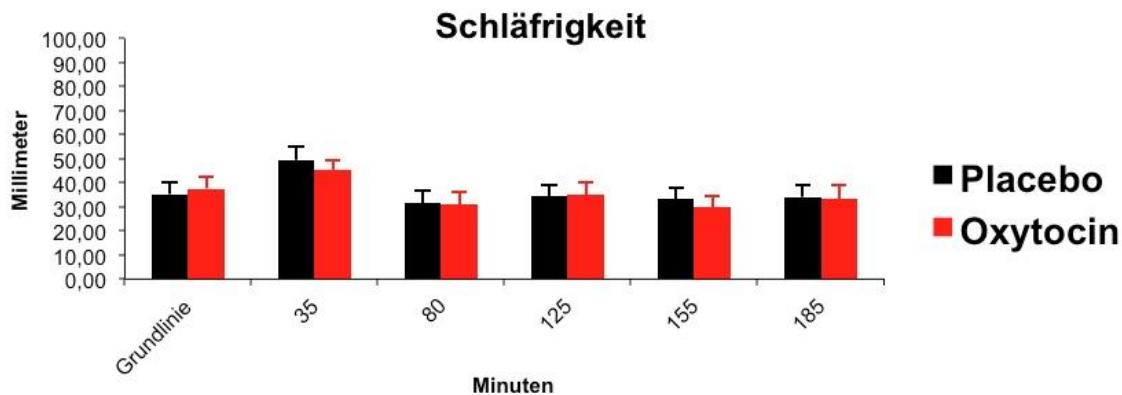
**Abbildung 26:** Durch eine visuelle Analogskala ermitteltes Stressniveau am Placebo- und Oxytocin-Versuchstag zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Die Oxytocin- bzw. Placebogabe erfolgte zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstücksbuffet fand 45 Minuten nach der Nasenspraygabe statt.

Eine Beeinflussung der Konzentrationsfähigkeit durch die Gabe von Oxytocin im Vergleich zu einem Placebo-Präparat konnte in der Varianzanalyse statistisch nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,118$ , siehe Abb. 27).



**Abbildung 27:** Durch eine visuelle Analogskala ermitteltes Konzentrationsvermögen am Placebo- und Oxytocin-Versuchstag zu den erhobenen Messzeitpunkten. Die Oxytocin- bzw. Placebogabe erfolgte zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstücksbuffet fand 45 Minuten nach der Nasenspraygabe statt.

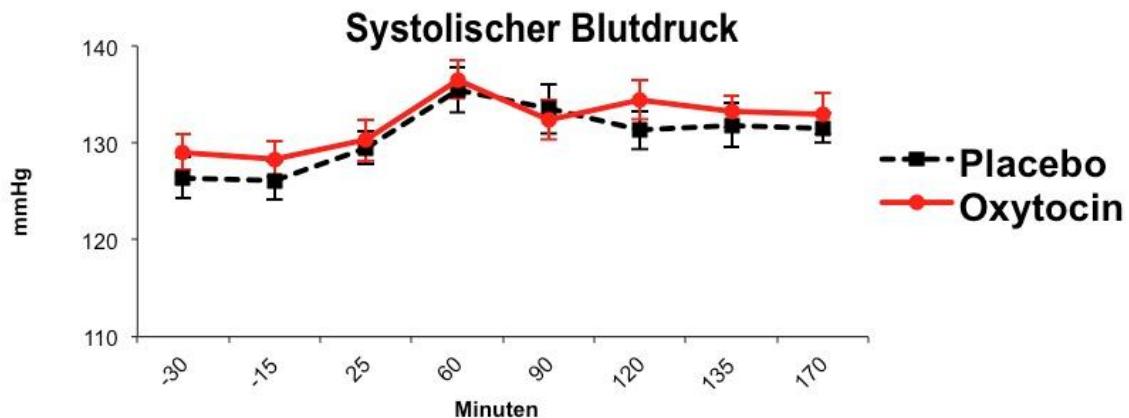
Bei zeitlich signifikanten Veränderungen der Schläfrigkeit im Laufe des Versuchstages in der Varianzanalyse ( $p = 0,007$ ) konnte in der Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Placebo- und Oxytocin-Versuchstagen durch die Applikation von Oxytocin oder Placebo nachgewiesen werden ( $p = 0,812$ , siehe Abb. 28).



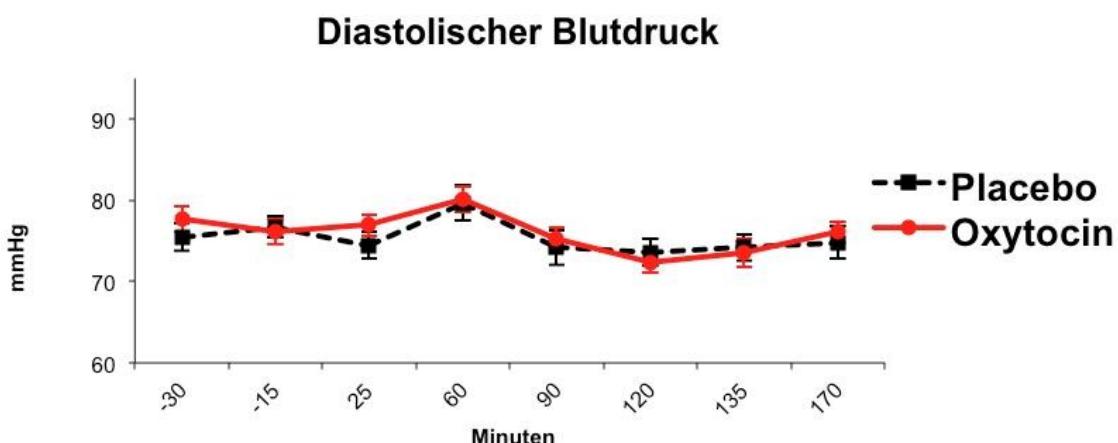
**Abbildung 28:** Durch eine visuelle Analogskala ermitteltes Gefühl der Schläfrigkeit am Placebo- und Oxytocin-Versuchstag zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Die Oxytocin- bzw. Placebogabe erfolgte zum Zeitpunkt 0 Minuten, das Frühstücksbuffet fand 45 Minuten nach der Nasenspraygabe statt.

#### 4.6. Blutdruck

Eine Beeinflussung des Blutdrucks durch die Oxytocin- bzw. Placebogabe war in der Varianzanalyse ebenfalls nicht nachweisbar (systolisch  $p = 0,239$ ; diastolisch  $p = 0,659$ , siehe Abb. 29 und 30).



**Abbildung 29:** Systolische Blutdrücke nach der Applikation von Oxytocin oder Placebo zum Zeitpunkt 0 Minuten.



**Abbildung 30:** Diastolische Blutdrücke nach der Applikation von Oxytocin oder Placebo zum Zeitpunkt 0 Minuten.

## **5. Diskussion**

Die hier vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss von 24 I.U. intranasal appliziertem Oxytocin auf den Energiehaushalt und das Nahrungsaufnahmeverhalten männlicher übergewichtiger Probanden. Dabei wurde der Einfluss intranasal applizierten Oxytocins auf den Energiehaushalt, den Stoffwechsel und das Hormonsystem im Vergleich zu der Gabe eines Placebo-Präparats an dieselben Probanden und in einem identischen Versuchsablauf bestimmt. Zum Einsatz kamen ein standardisiertes Testbuffet und ein Snacktest, bei denen die Menge und die Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung im hungrigen sowie im postprandialen Zustand ermittelt wurden. Darüber hinaus wurden die indirekte Kalorimetrie zur Bestimmung des Grundumsatzes eingesetzt und wiederholt Blut zur Hormon- und Blutzuckerbestimmung entnommen.

### **5.1. Energieumsatz**

Anders als einige Vorstudien mit Nagetieren, die einen erhöhten Energieumsatz nach der peripheren oder zentralen Gabe von Oxytocin durch indirekte Kalorimetrie feststellen konnten (Morton et al., 2012; Noble et al., 2014), zeigten die Ergebnisse dieser Untersuchung keinen Einfluss von intranasal appliziertem Oxytocin auf den Ruheenergieumsatz der übergewichtigen männlichen Probanden im nüchternen und postprandialen Zustand. Dieses Resultat steht im Einklang mit Forschungsergebnissen vorangegangener Studien, mit gleichen oder ähnlichen Studiendesigns wie hier verwendet, die ebenfalls keine akute Beeinflussung des menschlichen Energiehaushaltes durch die intranasale Oxytocingabe beobachten konnten. Insbesondere die im Versuchsdesign identische Studie von Ott und Kollegen (2013) zur intranasalen Applikation von Oxytocin an normalgewichtigen Probanden zeigte ebenfalls keine Veränderungen des Energieverbrauchs unter dem Einfluss von Oxytocin in den indirekten Messungen (Ott et al., 2013). Ebenso verhielt es sich in der Studie von Thienel und Kollegen an adipösen Probanden (Thienel et al., 2016); in dieser Studie mit identischer Art der Applikation und der Dosierung des Oxytocins sowie identischen Zeitpunkten für die indirekten Kalorimetrien, die Nahrungsaufnahme und die Mahlzeitengröße konnten keine

Veränderungen des Energieverbrauchs durch die Oxytociingabe festgestellt werden.

Auch bei einem ähnlichen Studiendesign mit 25 normal- und übergewichtigen bzw. adipösen Probanden und mit ebenfalls 24 I.U. intranasal appliziertem Oxytocin, sowie einer ebenfalls durchgeführten Testmahlzeit mit einem auch hier bestehenden Überangebot an Nahrung von Lawson und Kollegen (Lawson et al., 2015) konnte durch indirekte Kalorimetrie kein Einfluss von Oxytocin auf den Energieverbrauch festgestellt werden. Es zeigte sich in der vorliegenden Studie, vergleichbar mit den Ergebnissen der Vorstudien von Ott und Kollegen sowie von Thienel und Kollegen, ein erhöhter postprandialer Energieverbrauch durch Verdauung und angeregte metabolische Prozesse im Sinne der nahrungsinduzierten Thermogenese. Ein Unterschied des Energieverbrauchs zwischen der Oxytocin und Placebo-Bedingungen konnte jedoch in keiner der Studien nachgewiesen werden (Ott et al., 2013; Thienel et al., 2016). Oxytocin scheint somit in der vorliegenden Dosierung und Applikationsform keinen bedeutenden akuten Einfluss auf den menschlichen Ruheenergieverbrauch zu haben. Dieses Ergebnis stimmt zwar mit manchen (Deblon et al., 2011), allerdings nicht mit allen Befunden an Nagetieren (Morton et al., 2012; Noble et al., 2014) überein. In den positiven Befunden im Nagetier-Modell wurde die Energieabgabe jedoch über mehrere Stunden kontinuierlich gemessen (Noble et al., 2014) oder aber nach mehrtägiger Oxytociingabe untersucht (Morton et al., 2012). Somit schließt das vorliegende Ergebnis nicht aus, dass Oxytocin auch beim Menschen die Energieabgabe, wenn auch erst über längere Zeiträume oder nach längerfristiger Gabe, erhöhen könnte.

## **5.2. Primär homöostatisch regulierte Nahrungsaufnahme**

Eine weitere Fragestellung der hier vorliegenden Studie bezog sich auf die Veränderung des Essverhaltens unter dem Einfluss von intranasal appliziertem Oxytocin im Vergleich zur Placebogabe. An Nagetieren konnte in vorangegangenen Studien eine signifikant verminderte Nahrungsaufnahme sowohl nach intraventrikulärer (Arletti et al., 1989; Noble et al., 2014; Olson et al., 1991) als auch nach peripherer Oxytociingabe festgestellt werden (Morton et al.,

2012). Auch bei einer Intervention bei Rhesusaffen mit zweimal täglich subkutan injiziertem Oxytocin über insgesamt vier Wochen – mit einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht in den ersten zwei Wochen und 0,4 mg/kg Körpergewicht in den folgenden zwei Wochen – konnte eine deutlich verminderte Kalorienaufnahme und ein signifikanter Gewichtsverlust festgestellt werden (Blevins et al., 2015). Entgegen dieser Forschungsergebnisse konnte in der hier vorliegenden Testreihe keine Oxytocin-induzierte verminderte Kalorienaufnahme oder einer Veränderung der Zusammensetzung der aufgenommenen Makronährstoffe, die bei einem standardisierten Frühstücksbuffet im hungrigen Zustand gemessen wurden, festgestellt werden. Damit sind die Ergebnisse im Einklang mit der Studie von Ott und Kollegen mit 20 normalgewichtigen männlichen Probanden und einem ähnlichen Versuchsaufbau wie in dieser Studie, die ebenfalls keinen signifikanten Einfluss der intranasalen Applikation von Oxytocin auf die aufgenommene Kalorienmenge oder die Nährstoffzusammensetzung bei einem standardisierten Frühstücksbuffet bei Probanden im hungrigen Zustand beobachten konnte (Ott et al., 2013). Zu gegensätzlichen Ergebnissen bei normal- und übergewichtigen beziehungsweise adipösen Männern und der intranasalen Gabe von 24 I.U. Oxytocin kommt eine Studie von Lawson und Kollegen, in welcher sich bei 25 männlichen Probanden eine signifikant reduzierte Kalorienaufnahme im hungrigen Zustand bei einem Frühstück zeigte (Lawson et al., 2015). Einen bedeutenden Einfluss auf die verminderte Kalorienaufnahme hatte dabei die signifikant verminderte Aufnahme von Fetten während der Mahlzeit (Lawson et al., 2015). In einer weiteren Studie an normalgewichtigen Probanden (Spetter et al., 2018) ergab sich ebenfalls eine Absenkung des Buffetverzehrs durch Oxytocin, während das Hungergefühl unbeeinflusst blieb. Bezuglich der Kalorienaufnahme erbrachte eine Studie von Thienel und Kollegen mit 18 adipösen männlichen Probanden ebenso abweichende Ergebnisse (Thienel et al., 2016). In dieser wurde ein nahezu identischer Versuchsablauf wie in der vorliegenden Studie verwendet, sowie ebenfalls 24 I.U. Oxytocin intranasal appliziert und des Weiteren ein nahezu identisches Frühstücksbuffet angeboten. In der Studie konnte, ebenso wie bei Lawson und Kollegen, eine verminderte Kalorienaufnahme im nüchternen Zustand nach der Oxytociingabe während des Frühstücksbuffets nachgewiesen werden. Intranasal appliziertes Oxytocin scheint somit bei der adipösen Probandengruppe

eher einen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme zur Energiehomöostase zu haben als bei übergewichtigen oder normalgewichtigen Probanden, bei denen allerdings bisher widersprüchliche Ergebnisse vorliegen.

Das Gefühl von Hunger und Sättigung unterschied sich in der vorliegenden Arbeit nicht zwischen der Oxytocin- und Placebo-Versuchsbedingung. Auch das generelle Bedürfnis nach Essen wurde in der Selbsteinschätzung an den Oxytocin- und Placebo-Versuchstagen identisch bewertet. Ebenso wie bei vorherigen Studien konnte ein Einfluss von Oxytocin auf das Hungergefühl und den Appetit in der vorliegenden Studie somit nicht nachgewiesen werden (Lawson et al., 2015; Ott et al., 2013; Spetter et al., 2018).

Bei adipösen Ratten konnte in einer Studie von Morton und Kollegen im Vergleich zu normalgewichtigen Ratten eine erhöhte Rezeptoraktivität auf Oxytocin in der Area postrema und dem Nucleus tractus solitarii, welche einen großen Einfluss auf die Menge und die Zusammensetzung der Nahrungsaufnahme ausüben, nach der peripheren Gabe von Oxytocin gemessen werden (Morton et al., 2012). Bei Menschen fehlen allerdings noch entsprechende Studien, dennoch könnte dies bei einer ähnlichen Rezeptorverteilung beim Menschen eine erhöhte Sensibilität von adipösen Menschen für Oxytocin und die damit verbundene reduzierte Kalorienaufnahme durch die Verhinderung von übermäßiger Nahrungsaufnahme im hungrigen Zustand möglicherweise erklären. Aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse ist ein U-förmiger Effekt von Oxytocin auf die Nahrungsaufnahme beim Menschen vorstellbar, sodass Oxytocin bei normalgewichtigen Probanden die hungerinduzierte Nahrungsaufnahme hemmt, dieser Effekt im BMI-Spektrum von 25-30 kg/m<sup>2</sup> jedoch an Stärke verliert. Adipöse Probanden mit einem BMI von > 30 kg/m<sup>2</sup> könnten wiederum, aufgrund von unbekannten Mechanismen, möglicherweise ebenfalls auf Oxytocin ansprechen.

Offene Fragen betreffen auch die endogenen peripheren Oxytocinspiegel: Während in einer Studie an 59 Frauen mit Anorexie bis Adipositas eine positive Korrelation der Oxytocinspiegel mit dem Körpergewicht bestand (Schorr et al., 2017), zeigte eine weitere Studie Hinweise auf erniedrigte periphere Oxytocinspiegel bei Adipositas (Tang et al., 2014), wobei keine Differenzierung zwischen gesunden adipösen Probanden und Probanden mit einem Diabetes

mellitus Typ II erfolgte. Dementsprechend gibt es viele Anzeichen dafür, dass die Ausschüttung und Wirkung von Oxytocin über die Abhängigkeit vom Körpergewicht hinaus multifaktoriell bedingt ist und bisher bei weitem noch nicht alle Einflussfaktoren bekannt sind.

### **5.3. Hedonisch akzentuierte Nahrungsaufnahme**

Eine weitere Fragestellung der vorliegenden Dissertation ist die Möglichkeit einer veränderten Kalorienaufnahme in Abwesenheit von Hunger durch eine Veränderung der „lustgesteuerten“, das heißt belohnungsbezogenen oder hedonisch akzentuierten Nahrungsaufnahme nach der Applikation von Oxytocin. Sowohl bei normalgewichtigen als auch bei adipösen männlichen Probanden konnte in Studien nach der intranasalen Gabe von 24 I.U. Oxytocin eine verminderte Kalorienaufnahme in einem Snacktest nach einem ausgiebigen vorherigen Frühstück in Abwesenheit von Hunger nachgewiesen werden (Ott et al., 2013; Thienel et al., 2016). Die „lustgesteuerte“ (hedonische), nicht über die Homöostase gesteuerte Nahrungsaufnahme scheint somit nach der intranasalen Oxytocingabe in diesen Studien vermindert gewesen zu sein. Hierzu passend fand sich bei Patienten mit dem Prader-Willi-Syndrom und einer krankheitsbedingten Hyperphagie eine verminderte Anzahl an Oxytocinproduzierenden Zellen im Nucleus paraventricularis, wobei sich die Hyperphagie durch die intranasale Gabe von Oxytocin in Studien zumindest bei Kindern unter 11 Jahren signifikant reduzieren ließ (Kuppens et al., 2016; Swaab, 1995). In der hier vorliegenden Arbeit konnte dagegen kein signifikanter Unterschied in der hedonischen Nahrungsaufnahme zwischen den Oxytocin- und den Placebo-Versuchstagen in einem Snacktest festgestellt werden. Warum Oxytocin bei diesen übergewichtigen männlichen Probanden hinsichtlich der hedonischen Kalorienaufnahme keinen Effekt zu haben scheint, ist bisher weitestgehend unklar. Insbesondere im Vergleich mit den Studien von Ott und Kollegen sowie Thienel und Kollegen lag kein wesentlicher Unterschied im Versuchsaufbau vor: Die gewählten Zeitpunkte der Nahrungsaufnahme sowie die gewählten Snacksorten und das Frühstücksbuffet waren identisch zu der hier vorliegenden Studie (Ott et al., 2013; Thienel et al., 2016). Auch die Aufnahme des Oxytocins nach der intranasalen Gabe konnte durch signifikant höhere Oxytocinwerte im Blut an den Oxytocin-

Versuchstagen im Vergleich zu den Tagen mit der Placebogabe nachgewiesen werden. Auffällig war hier allerdings, dass die gemessene Oxytocinkonzentration im Blut der Probanden lediglich halb so hoch war wie bei einer anderen Studie an normalgewichtigen Probanden nach der Applikation von 24 I.U. intranasalem Oxytocin (Klement et al., 2017). Die hier vorliegenden Oxytocinwerte im Blut der Probanden aber leicht höher waren als die in der Studie zur Glukosehomöostase bei adipösen Probanden mit einer gleichen Applikationsform und Dosierung des Oxytocins (Brede et al., 2019). Eine unzureichende Wirkstoffkonzentration im Körper oder ein veränderter Transport in Abhängigkeit vom Körpergewicht erscheinen somit als Ursache des fehlenden Effekts denkbar.

Auch unterbewusst induzierte Verhaltensunterschiede im Verzehr von Süßigkeiten, die auf sozialer Erwünschtheit mit Hinsicht auf eine Gewichtsreduktion oder einer anderen Konditionierung in diesem speziellen Probandenkollektiv fußen, wären eine mögliche Erklärung für den fehlenden Effekt von Oxytocin auf die Nahrungsaufnahme im satten Zustand. Probanden, welche aktuell oder in der Vergangenheit eine Diät durchgeführt haben, waren von der Teilnahme ausgeschlossen. Ob aber prinzipiell eine kritische Auseinandersetzung mit dem aktuellen eigenen Körpergewicht, verbunden mit dem grundsätzlichen Wunsch nach einer Gewichtsreduktion bei den Probanden bestand, wurde in dem vorliegenden Versuch nicht ausreichend getestet und müsste aufgrund der potentiellen unterbewussten Überlagerung der Effekte von Oxytocin in weiteren Studien mit diesem Probandenkollektiv stärker beachtet werden.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die hedonische Nahrungsaufnahme könnte die Beeinflussung des Wohlbefindens der Probanden während der Versuche sein. In der Vergangenheit wurde in diversen Studien der Einfluss von Oxytocin auf das tierische und menschliche Verhalten erforscht, insbesondere auf das Bindungsverhalten und die Modulation von Vertrauen (Baumgartner et al., 2008; Kosfeld et al., 2005). Oxytocinrezeptoren fanden sich in, für positive Emotionen und Belohnung wichtigen, Hirnarealen des mesolimbischen Systems wie dem Nucleus accumbens oder der Area tegmentalis ventralis (Olszewski et al., 2010). Die intrazerebrale Injektion von Oxytocin in den ventralen Teil des Hippocampus oder in den posteromedialen Kern der Amygdala induzierte in der Studie von Melis und Kollegen einen erhöhten Dopaminspiegel im Nucleus accumbens und eine

Erektion bei männlichen Ratten, was auf einen durch Oxytocin vermittelten positiven Belohnungsaspekt hinweist (Melis et al., 2009). Nummenmaa und Kollegen konnten in ihrer Studie zeigen, dass Fettleibigkeit unter anderem mit einer veränderten Belohnungsverarbeitung in der Amygdala assoziiert ist (Nummenmaa et al., 2012). Eine Veränderung der Nahrungsaufnahme durch die zentrale Gabe von Oxytocin durch Effekte im mesolimbischen System, aber auch eine Beeinflussung der Nahrungsaufnahme durch Wirkung auf die Emotionsverarbeitung (zum Beispiel über die Amygdala vermittelt) scheinen daher vorstellbar zu sein. In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Unterschiede in der emotionalen Selbsteinschätzung der Probanden auf visuellen Analogskalen zu Stresslevel, Unruhe und Stress oder der Fröhlichkeit in den unterschiedlichen Versuchsbedingungen festgestellt werden. Wie oben erwähnt, fanden sich auch keine Unterschiede bei der hedonischen Nahrungsaufnahme im Snacktest.

Der Nachweis einer Beeinflussung der Nahrungsaufnahme durch eine Modulation des mesolimbischen Systems durch das intranasal applizierte Oxytocin ist mit dem hier vorliegenden Studiendesign nicht möglich. Weiterführende Studien mittels funktionellem MRT erhärten die Hinweise dennoch zum Teil. In einer Studie von Plessow und Kollegen zeigte sich nach der Gabe von intranasalem Oxytocin und der Konfrontation mit kalorienreichen Lebensmitteln eine verminderte Aktivität im mesolimbischen System sowie in den hedonische Aspekte vermittelnden Regionen wie der Insula, der Amygdala oder dem Putamen (Plessow et al., 2018); eine Dämpfung der lustgesteuerten Nahrungsaufnahme erscheint also vorstellbar. Eine vermehrte Aktivität zeigte sich dagegen in den für das rationale Handeln wichtigen Hirnarealen wie dem frontalen Cortex und der anterioren Cingula, was ebenfalls eine verminderte Kalorienzufuhr auslösen könnte. Einen ebenfalls steigernden Einfluss von intranasal applizierten Oxytocin auf die kognitiv wichtigen Areale erbrachte die fMRT-Studie von Spetter und Kollegen, hier zeigte sich in der Verbindung mit einem Belohnungsversprechen allerdings eine gesteigerte Aktivität der Insula nach der Gabe von intranasalem Oxytocin (Spetter et al., 2018). Eine Verallgemeinerung der Wirkmechanismen von intranasal appliziertem Oxytocin scheint somit nicht so einfach möglich zu sein und von weiteren Faktoren maßgeblich abzuhängen.

#### **5.4. Stoffwechsel**

In Voruntersuchungen mit Nagetieren fanden sich in der Studie von Deblon und Kollegen neben dem Gewichtsverlust bei übergewichtigen Ratten positive Effekte von Oxytocin auf den Glukose- und Fettstoffwechsel. Nach der zentralen Gabe von Oxytocin bei den Nagetieren präprandial erfolgte eine erniedrigte Insulinausschüttung als Reaktion auf die Mahlzeit in das Blut. Die Autoren vermuteten hier eine Erhöhung der Insulinsensitivität und somit eine flachere Kurve der Ausschüttung durch das Oxytocin (Deblon et al., 2011). Unterstützt wird diese These durch Versuche von Camerino, in deren Versuchen Oxytocin-defiziente Mäuse eine erhöhte Insulinresistenz und somit signifikant erhöhte Insulinspiegel postprandial im Vergleich zu normalen Mäusen zeigten (Camerino, 2009). Analoge Ergebnisse wurden auch beim Menschen nachgewiesen. Sowohl in Versuchen mit normalgewichtigen männlichen Probanden (Ott et al., 2013) als auch bei den Versuchen von Lawson und Kollegen mit ebenfalls normalgewichtigen aber auch übergewichtigen männlichen Probanden ohne genaue Zuordnung der Ergebnisse zum jeweiligen Körpergewicht (Lawson et al., 2015) sowie bei adipösen männlichen Probanden (Thienel et al., 2016) konnten postprandial signifikant niedrigere Blutzucker- und Insulinspiegel nach der intranasalen Gabe von 24 I.U. Oxytocin gemessen werden.

Genauere Untersuchungen des Einflusses von Oxytocin auf den Glukosestoffwechsel erfolgten durch Klement und Kollegen. Hier zeigten sich bei 29 normalgewichtigen Probanden nach der Gabe von 24 I.U. intranasalem Oxytocin und einem folgenden oralen Glukose-Toleranztest ebenfalls erniedrigte Glukose-, Insulin- und C-Peptidkonzentrationen bei einer zugleich früher stattfindenden Ausschüttung des Insulins und C-Peptids im Vergleich zur Placebo-Versuchsbedingung. Die Autoren diskutierten eine möglicherweise erhöhte Ansprechbarkeit der  $\beta$ -Rezeptoren des Pankreas durch Oxytocin als möglicher Auslöser des Phänomens (Klement et al. 2017), passend zu dieser Schlussfolgerung konnten bereits niedrigere periphere Oxytocinspiegel bei Diabetikern mit einem Diabetes mellitus Typ II festgestellt werden (Tang et al., 2014). In der vorliegenden Studie konnten dagegen keine positiven Effekte auf den Glukosestoffwechsel durch intranasales Oxytocin festgestellt werden. Postprandial stiegen sowohl zur Oxytocin- als auch zur Placebo-

Versuchsbedingung die Blutglukose, das Insulin und C-Peptid deutlich an; ein signifikanter Unterschied zwischen Oxytocin- oder Placebogabe war dabei nicht feststellbar. Zu ähnlichen Resultaten kam auch die Studie von Brede und Kollegen mit 15 adipösen Probanden: Auch in dieser Studie fand sich kein positiver Effekt von intranasal appliziertem Oxytocin auf die Blutglukose- und Insulinwerte nach einem oralen Glukose-Toleranztest (Brede et al., 2019). Somit liegen nun direkt widersprüchliche Ergebnisse durch Thienel und Kollegen sowie Brede und Kollegen im Bezug auf die glukoregulatorische Wirkung des Oxytocins bei adipösen Probanden vor. Wieso diese Effekte bei übergewichtigen Probanden, anders als bei normalgewichtigen Probanden, in einigen Studien ausgeblieben sind, ist unklar. In den genannten Studien war die Studie von Brede und Mitarbeitern die mit dem höchsten BMI und Körperfettanteil der Probanden (Brede et al., 2019). In vorangegangenen Studien wurde bereits die Vermutung geäußert, dass die peripheren Oxytocinspiegel bei adipösen Probanden natürlicherweise erniedrigt sind (Tang et al., 2014), allerdings besteht auch hier eine kontroverse Studienlage mit dem Nachweis einer positiven Korrelation des BMIs mit den Oxytocinspiegeln der Probanden (Schorr et al., 2017). Es könnte dennoch eine gewisse Resistenz gegen die glukoregulatorische Wirkung des Oxytocins bei Übergewicht bestehen. Weitere Studien zur Klärung der physiologischen Wirkung des Oxytocins auf die Blutzuckerregulation, unter anderem mit einem intensivierten Blick auf eine mögliche Beeinflussung durch das Körpergewicht, einer genetischen Neigung zu einem Diabetes mellitus Typ II, sowie etwaiger weiteren unbekannten Störfaktoren sollten folgen.

In der vorliegenden Studie ergaben sich subtile Anzeichen einer postprandial geringeren Steigerung der ACTH-, allerdings nicht der Cortisolkonzentrationen nach der Oxytocin- im Vergleich zur Placebogabe, was zu bisherigen Befunden passt. Andere Untersuchungen zeigten einen erniedriger ACTH- und Cortisolspiegel nach der intranasalen Gabe von Oxytocin vor dem Frühstück (Ott et al., 2013; Thienel et al., 2016). In diesen Studien wurde eine Beteiligung an der verminderten Nahrungsaufnahme durch die stresssenkende Wirkung von Oxytocin und damit eine Verminderung von stressinduziertem Essen vermutet. Die aktuelle Erkenntnislage ist allerdings auch in diesem Punkt bisher nicht ganz eindeutig. In ähnlichen Studien hatte die Gabe von Oxytocin keinen signifikanten Einfluss auf

die ACTH- und Cortisolspiegel (Brede et al., 2019; Klement et al., 2017). Ob eine Absenkung der Stressachse durch Oxytocin regelhaft ist und ob dieser Effekt so vulnerabel ist, dass er durch bisher unbekannte Störgrößen in der vorliegenden Studie weit schwächer ausfiel, müsste in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

## 5.5. Limitation und Ausblick

Die bestehende Datenlage zur Wirkung von intranasal appliziertem Oxytocin ist somit weiter uneinheitlich. Eine deutliche Einschränkung bleibt, wie auch bei der vorliegenden Untersuchung, dass die meisten Versuche an männlichen Probanden durchgeführt wurden. Untersuchungen mit weiblichen Probanden sind bisher deutlich unterrepräsentiert, die Wirkung von Oxytocin auf den weiblichen Metabolismus und die Nahrungsaufnahme ist somit kaum geklärt. Des Weiteren wurde in der vorliegenden Arbeit lediglich der akute Effekt von intranasal appliziertem Oxytocin untersucht. Ob es, wie bei einigen Studien mit Tieren, positive Effekte durch eine Langzeitapplikation von Oxytocin gibt, kann durch die vorliegende Untersuchung somit nicht beantwortet werden. Auch bleibt die Frage der optimalen Dosierung des Oxytocins in der vorliegenden Studie ungeklärt. Die Dosierung des applizierten Oxytocins war zwar bei allen diskutierten Studien dieselbe, dennoch zeigten sich im Blut der Probanden unterschiedliche Oxytocinwerte. Ob die gewählte Dosierung des Oxytocins für einen bedeutsamen Effekt auf die Nahrungsaufnahme und den Stoffwechsel zu niedrig gewählt wurde und ob es Zusammenhänge zwischen dem Körpergewicht und der benötigten Dosis für einen sicher messbaren Effekt gibt, bleibt unklar.

Auch wenn die hier erhobenen Befunde keinen positiven Einfluss von intranasal appliziertem Oxytocin auf den menschlichen Metabolismus nachweisen, bestehen in anderen Studien trotzdem deutliche Hinweise auf positive Einflüsse auf den Metabolismus und die Nahrungsaufnahme sowie ggf. die Möglichkeit einer Intervention bei metabolischen Störungen durch Oxytocin. Langzeitstudien, auch hinsichtlich der Nebenwirkungen durch eine Oxytocinapplikation (u.a. im sozialen Bereich), sollten gerade im Hinblick auf das denkbare gesundheitliche Potential von Oxytocin weiterhin verfolgt werden.

## **6. Zusammenfassung**

Adipositas und die damit verbundenen gesundheitlichen Probleme sind weltweit zunehmende Probleme unserer Zeit. Um den gesundheitlichen Folgen und den damit entstehenden gesellschaftlichen Kosten entgegenzuwirken, sind sowohl die pathophysiologischen Mechanismen der Adipositas als auch neue Therapieansätze zur Gewichtsreduktion von großem Interesse. Vorangegangene Studien an Tieren, aber auch an Menschen, haben einen anorexigenen beziehungsweise katabolen sowie Insulin-sensitivierenden Effekt von Oxytocin aufgezeigt. Diese Ergebnisse deuten auf eine vielversprechende Möglichkeit zur Bekämpfung der Adipositas sowie von Folgeerkrankungen wie dem Diabetes mellitus Typ II durch Oxytocin hin. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie die akute Wirkung einer intranasalen Gabe von 24 I.U. Oxytocin im Vergleich zu Placebo auf die Nahrungsaufnahme, die Energieabgabe sowie endokrine Parameter bei gesunden übergewichtigen Männern (Alter, 24,6 Jahre  $\pm$  0,49 Jahre; BMI,  $27,7 \pm 0,24 \text{ kg/m}^2$ ) untersucht. Die erwarteten Effekte blieben aus: trotz eines starken Anstiegs der Blutkonzentration des Hormons in der Oxytocin-im Vergleich zur Placebo-Bedingung zeigte sich keine signifikante Veränderung der genannten Parameter.

Die Ergebnisse deuten in der Zusammenschau mit früheren Befunden darauf hin, dass Oxytocin, anders als bei Nagetieren, keinen akuten Einfluss auf den menschlichen Energieverbrauch hat, weder bei normalgewichtigen, übergewichtigen oder adipösen Männern. Hinsichtlich der Nahrungsaufnahme bleibt die Befundlage widersprüchlich. In der vorliegenden Studie konnten keine Effekte von Oxytocin auf die homöostatisch regulierte, also stark hungergetriebene, Nahrungsaufnahme festgestellt werden, während normalgewichtige und adipöse Männer in der Mehrzahl der vorliegenden Studien ihre Kalorienaufnahme nach Oxytocinapplikation reduzierten. Aufgrund der geringen Anzahl der publizierten Befunde lässt sich gegenwärtig noch keine gesicherte Aussage über die Wirksamkeit von 24 I.U. intranasal appliziertem Oxytocin bezüglich der Nahrungsaufnahme im hungrigen Zustand ableiten.

Die belohnungsbezogene, „hedonische“ Nahrungsaufnahme wurde in der vorliegenden Studie durch intranasale Oxytocinapplikation ebenfalls nicht beeinflusst. Es liegen allerdings sowohl für adipöse als auch für normalgewichtige männliche Probanden gegenteilige Ergebnisse vor, die auf eine Drosselung des hedonisch akzentuierten Snackverzehrs durch Oxytocin hinweisen. Weitere Studien werden notwendig sein, um die entsprechende Wirksamkeit von Oxytocin in Abhängigkeit von der verwendeten Applikationsart und der Dosierung genauer zu untersuchen und dabei interferierende Faktoren aufzudecken.

Im Einklang mit kürzlich veröffentlichten Ergebnissen von Untersuchungen an adipösen Probanden zeigte sich in der vorliegenden Studie kein akuter Einfluss von Oxytocin auf die Glukosehomöostase, gemessen anhand der Blutkonzentrationen von Glukose, Insulin und C-Peptid. Auch ACTH und Cortisol blieben weitestgehend unbeeinflusst. Für diese Parameter liegen bei normalgewichtigen und adipösen männlichen Probanden divergierende Ergebnisse vor: Der positive Einfluss von Oxytocin auf die Insulinsensitivität mit entsprechend niedrigeren Blutzuckerspiegeln scheint vor allem bei Normalgewichtigen zum Tragen zu kommen, während die Belege für die in einigen Studien beobachtete Dämpfung der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch Oxytocin bislang uneinheitlich sind.

Gerade im Hinblick auf die weltweit stetig steigende Anzahl übergewichtiger Menschen besteht in unserer Gesellschaft ein großes Interesse daran, kostengünstige und praktikable Therapieansätze zu finden und zu etablieren, um Komplikationen und enorme Kostensteigerungen durch Adipositas zu verhindern. Insgesamt fügt die vorliegende Studie dem bisherigen Forschungsstand zu den metabolischen Wirkungen von Oxytocin, einem bislang primär für seine psychosozialen Effekte bekannten Neuropeptid, eine neue Facette hinzu, indem sie darauf hindeutet, dass viele dieser Wirkungen vom Körpergewicht des jeweiligen Individuums abhängen könnten. Zu einer weiteren Erhärtung der Befundlage sind Studien notwendig, die zum einen an größeren Probandenkollektiven, die nach Möglichkeit auch Frauen einschließen sollten, und zum anderen über längere Behandlungsdauern durchgeführt werden sollten.

## 7. Literaturverzeichnis

- Arletti R, Benelli A, Bertolini A (1989) Influence of Oxytocin on Feeding Behavior in the Rat. *Peptides* 10, 89–93
- Balin BJ, Broadwell RD, Salcman M, El-Kalliny M (1986) Avenues for Entry of Peripherally Administered Protein to the Central Nervous System in Mouse, Rat, and Squirrel Monkey. *The Journal of Comparative Neurology* 251, 260–280
- Baumgartner T, Heinrichs M, Volanthen A, Fischbacher U, Fehr E (2008) Oxytocin Shapes the Neural Circuitry of Trust and Trust Adaptation in Humans. *Neuron* 58, 639–650
- Benedict C, Dodt C, Hallschmid M, Lepiorz M, Fehm HL, Born J, Kern W (2005) Immediate but Not Long-Term Intranasal Administration of Insulin Raises Blood Pressure in Human Beings. *Metabolism - Clinical and Experimental* 54, 1356–1361
- Benedict C, Brede S, Schiöth HB, Lehnert H, Schultes B, Born J, Hallschmid M (2010) Intranasal Insulin Enhances Postprandial Thermogenesis and Lowers Postprandial Serum Insulin Levels in Healthy Men. *Diabetes* 60, 114–118
- Berthoud HR, Lenard NR, Shin AC (2011) Food Reward, Hyperphagia, and Obesity. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 300, 1266–1277
- Blevins JE, Schwartz MW, Baskin DG (2004) Evidence That Paraventricular Nucleus Oxytocin Neurons Link Hypothalamic Leptin Action to Caudal Brain Stem Nuclei Controlling Meal Size. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 287, 87–96
- Blevins JE, Eakin TJ, Murphy JA, Schwartz MW, Baskin DG (2003) Oxytocin Innervation of Caudal Brainstem Nuclei Activated by Cholecystokinin. *Brain Research* 993, 30–41
- Blevins JE, Graham JL, Morton GJ, Bales KL, Schwartz MW, Baskin DG, Havel PJ (2015) Chronic Oxytocin Administration Inhibits Food Intake, Increases Energy Expenditure, and Produces Weight Loss in Fructose-Fed Obese Rhesus Monkeys. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 308, 431–438
- Born J, Lange T, Kern W, McGregor JP, Bickel U, Fehm HL (2002) Sniffing Neuropeptides: A Transnasal Approach to the Human Brain. *Nature Neuroscience* 5, 514–516
- 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, Obesity and Metabolism* 21, 424–428

- Brownstein M, Russell J, Gainer H (1980) Synthesis, Transport, and Release of Posterior Pituitary Hormones. *Science* 207, 373–378
- Camerino C (2009) Low Sympathetic Tone and Obese Phenotype in Oxytocin-Deficient Mice. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 17, 980–984
- Dale HH (1906) On Some Physiological Actions of Ergot. *The Journal of physiology* 34, 163–206
- Deblon N, Veyrat-Durebex C, Bourgoin L, Caillon A, Bussier AL, Petrosino S, Piscitelli F, Legros JJ, 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
- Gimpl G, Fahrenholz F (2001) The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiological Reviews* 81, 629–683
- Hayes EJ, Weinstein L (2008) Improving Patient Safety and Uniformity of Care by a Standardized Regimen for the Use of Oxytocin. *American journal of obstetrics and gynecology* 198, 622.e1-7
- Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U (2003) Social Support and Oxytocin Interact to Suppress Cortisol and Subjective Responses to Psychosocial Stress. *Biological Psychiatry* 54, 1389–1398
- Illum L (2000) Transport of Drugs from the Nasal Cavity to the Central Nervous System. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 11, 1–18
- Insel TR, Gelhard R, Shapiro LE (1991) The Comparative Distribution of Forebrain Receptors for Neurohypophyseal Peptides in Monogamous and Polygamous Mice. *Neuroscience* 43, 623–630
- Kimura T, Tanizawa O, Mori K, Brownstein MJ, Okayama H (1992) Structure and Expression of a Human Oxytocin Receptor. *Nature* 356, 526–529
- Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A (2005) Oxytocin Modulates Neural Circuitry for Social Cognition and Fear in Humans. *The Journal of Neuroscience* 25, 11489–11493
- Klement J, Ott V, Rapp K, Brede S, Piccinini F, Cobelli C, Lehnert H, Hallschmid M (2017) Oxytocin Improves  $\beta$ -Cell Responsivity and Glucose Tolerance in Healthy Men. *Diabetes* 66, 264–271
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E (2005) Oxytocin Increases Trust in Humans. *Nature* 435, 673–676
- Kuppens RJ, Donze SH, Hokken-Koelega ACS (2016) Promising Effects of Oxytocin on Social and Food-Related Behavior in Young Children with Prader-Willi Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Controlled Crossover Trial. *Clinical endocrinology* 85, 979–987

- Lawson EA, Marengi DA, DeSanti RL, Holmes TM, Schoenfeld DA, Tolley CJ (2015) Oxytocin Reduces Caloric Intake in Men. *Obesity* (Silver Spring, Md.) 23, 950–956
- van Leeuwen FW, van Heerikhuize J, van der Meulen G, Wolters P (1985) Light Microscopic Autoradiographic Localization of [<sup>3</sup>H]oxytocin Binding Sites in the Rat Brain, Pituitary and Mammary Gland. *Brain research* 359, 320–325
- Lehnert T, Streitchenia P, Konnopka A, Riedel-Heller SG, König HH (2015) Health Burden and Costs of Obesity and Overweight in Germany: An Update. *The European Journal of Health Economics* 16, 957–967
- Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Weller A (2007) Oxytocin during Pregnancy and Early Postpartum: Individual Patterns and Maternal-Fetal Attachment. *Peptides* 28, 1162–1169
- Lokrantz CM, Uvnäs-Moberg K, Kaplan JM (1997) Effects of Central Oxytocin Administration on Intraoral Intake of Glucose in Deprived and Nondeprived Rats. *Physiology & Behavior* 62, 347–352
- Loup F, Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Dreifuss JJ (1991) Localization of High-Affinity Binding Sites for Oxytocin and Vasopressin in the Human Brain. An Autoradiographic Study. *Brain Research* 555, 220–232
- Loup F, Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Pizzolato G, Dreifuss JJ (1989) Localization of Oxytocin Binding Sites in the Human Brainstem and Upper Spinal Cord: An Autoradiographic Study. *Brain Research* 500, 223–230
- Lowe MR, Butryn ML, Didie ER, Annunziato RA, Thomas JG, Crerand CE, Ochner CN, Coletta MC, 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, 114–118
- Melis MR, Succu S, Sanna F, Boi A, Argiolas A (2009) Oxytocin Injected into the Ventral Subiculum or the Posteromedial Cortical Nucleus of the Amygdala Induces Penile Erection and Increases Extracellular Dopamine Levels in the Nucleus Accumbens of Male Rats. *European Journal of Neuroscience* 30, 1349–1357
- Michelini S, Urbanek M, Dean M, Goldman D (1995) Polymorphism and Genetic Mapping of the Human Oxytocin Receptor Gene on Chromosome 3. *American Journal of Medical Genetics* 60, 183–187
- Morton GJ, Thatcher BS, Reidelberger RD, Ogimoto K, Wolden-Hanson T, Baskin DG, Schwartz MW, Blevins JE (2012) Peripheral Oxytocin Suppresses Food Intake and Causes Weight Loss in Diet-Induced Obese Rats. *American Journal Physiology: Endocrinology and Metabolism* 302, 134–144
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S (2001) A Role for Ghrelin in the Central Regulation of Feeding. *Nature* 409, 194–198

- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S (2014) Global, Regional and National Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adults 1980-2013: A Systematic Analysis. *Lancet* 384, 766–781
- Niederau C, Meereis-Schwanke K, Klonowski-Stumpe H, Herberg L (1997) CCK-Resistance in Zucker Obese versus Lean Rats. *Regulatory Peptides* 70, 97–104
- Noble EE, Billington CJ, Kotz CM, Wang C (2014) Oxytocin in the Ventromedial Hypothalamic Nucleus Reduces Feeding and Acutely Increases Energy Expenditure. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 307, 737–745
- Nummenmaa L, Hirvonen J, Hannukainen JC, Immonen H, Lindroos MM, Salminen P, Nuutila P (2012) Dorsal Striatum and Its Limbic Connectivity Mediate Abnormal Anticipatory Reward Processing in Obesity. *PLoS ONE* 7
- Olson BR, Drutarosky MD, Chow MS, Hruby VJ, Stricker EM, Verbalis JG (1991) Oxytocin and an Oxytocin Agonist Administered Centrally Decrease Food Intake in Rats. *Peptides* 12, 113–118
- Olszewski PK, Klockars A, Schiöth HB, Levine AS (2010) Oxytocin as Feeding Inhibitor: Maintaining Homeostasis in Consummatory Behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 97, 47–54
- 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, 3418–3425
- Plessow F, Marengi DA, Perry SK, Felicione JM, Franklin R, Holmes TM, Holsen LM, Makris N, Deckersbach T, Lawson EA (2018) Effects of Intranasal Oxytocin on the Blood Oxygenation Level-Dependent Signal in Food Motivation and Cognitive Control Pathways in Overweight and Obese Men. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 43, 638–645
- 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99, 4683–4689
- Rao VV, Löffler C, Battey J, Hansmann I (1992) The Human Gene for Oxytocin-Neurophysin I (OXT) Is Physically Mapped to Chromosome 20p13 by in Situ Hybridization. *Cytogenetics and Cell Genetics* 61, 271–273
- Rose JP, Wu CK, Hsiao CD, Breslow E, Wang BC (1996) Crystal Structure of the Neurophysin-Oxytocin Complex. *Nature Structural and Molecular Biology* 3, 163–169

- Schorr M, Marengi DA, Pulumo RL, Yu E, Eddy KT, Klibanski A, Miller KK, Lawson EA (2017) Oxytocin and Its Relationship to Body Composition, Bone Mineral Density, and Hip Geometry Across the Weight Spectrum. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 102, 2814–2824
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG (2000) Central Nervous System Control of Food Intake. *Nature* 404, 661–671
- Simmons CF Jr, Clancy TE, Quan R (1995) The Oxytocin Receptor Gene (OXTR) Localizes to Human Chromosome 3p25 by Fluorescence In Situ Hybridization and PCR Analysis of Somatic Cell Hybrids. *Genomics* 26, 623–625
- Spetter MS, Feld, GB, Thienel M, Preissl H, Hege MA, Hallschmid M (2018) Oxytocin Curbs Calorie Intake via Food-Specific Increases in the Activity of Brain Areas That Process Reward and Establish Cognitive Control. *Scientific reports* 8, 2736
- Stengel A, Taché Y (2011) Interaction between Gastric and Upper Small Intestinal Hormones in the Regulation of Hunger and Satiety: Ghrelin and Cholecystokinin Take the Central Stage. *Current Protein and Peptide Science* 12, 293–304
- Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M (1997) Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Handanweisung. Hogrefe, Göttingen
- Striepens N, Kendrick KM, Hankin V, Landgraf R, Wüllner U, Maier W, Hurlemann R (2013) Elevated Cerebrospinal Fluid and Blood Concentrations of Oxytocin Following Its Intranasal Administration in Humans. *Scientific reports* 3, 3440
- Swaab DF, Purba JS, Hofman MA (1995) Alterations in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus and Its Oxytocin Neurons (Putative Satiety Cells) in Prader-Willi Syndrome: A Study of Five Cases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 80, 573–579
- Swanson LW, Sawchenko PE (1980) Paraventricular Nucleus: A Site for the Integration of Neuroendocrine and Autonomic Mechanisms. *Neuroendocrinology* 31, 410–417
- Thienel M, Fritzsche 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. *International Journal of Obesity* 40, 1707–1714
- Tups A (2009) Physiological Models of Leptin Resistance. *Journal of Neuroendocrinology* 21, 961–971
- Veenig JG, de Jong T, Barendregt HP (2010) Oxytocin-Messages via the Cerebrospinal Fluid: Behavioral Effects; a Review. *Physiology & Behavior* 101, 193–210
- du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG (1954) The Synthesis of Oxytocin. *Journal of the American Chemical Society* 76, 3115–3121

du Vigneaud V, Ressler C, Trippett S (1953) The Sequence of Amino Acids in Oxytocin, with a Proposal for the Structure of Oxytocin. *The Journal of biological chemistry* 205, 949–957

Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR (2001) Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86, 5992–5995

## 8. Anhang

### 8.1. Versuchsprotokoll

Effekt von Oxytocin auf die Nahrungsaufnahme und die Energieabgabe beim Menschen  
V. Ott (Tel.: 500-5375, 70749551)

### Protokoll

Probanden-Kürzel: \_\_\_\_\_ Sitzung: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

**07:15 Uhr (reale Uhrzeit: )**

- Anschalten der Kalorimetrieeinheit- **mind. 30 min Warmlaufzeit**, dann **Kalibration!**
- Aufbau des Blutentnahmesystems
- Essen bestellt?
- Monovetten mit Zusätzen beimpfen

**08:00 Uhr (reale Uhrzeit: )**

Ankunft des Probanden

- Probandenbegrüßung
- Liegt mündliche und schriftliche Einverständniserklärung vor ?
- Toilettengang: Probanden informieren, dass in den nächsten 4 Stunden kein Toilettengang möglich ist (nur Urinflasche).
- Erfassung des Körpergewichtes und der fettfreien Masse nach Toilettengang.
- Handy und Computer nicht erlaubt; lediglich bereitliegende Zeitschriften als Lektüre erlaubt!
- **Bioimpedanzanalyse**

	5 Hz	50 Hz	100 Hz
<b>R Resistance</b>			
<b>Xc Reactance</b>			
<b>Arm (R↑)</b>			
<b>Fuß (R↓)</b>			
<b>S Summe</b>			
<b>R total</b>			
<b>Alpha (α)</b>			

**Effekt von Oxytocin auf die Nahrungsaufnahme und die Energieabgabe beim Menschen**  
V. Ott (Tel.: 500-5375, 70749551)

- Ausfüllen des Fragebogens:

Name (und Kürzel):	_____	Geburtsdatum:	_____
Ankunftszeit: Uhr _____			
Nachtwachen in den letzten 2 Wochen?: _____			
Wann sind Sie letzte Nacht zu Bett gegangen? _____			
Wie viele Stunden haben Sie in der letzten Nacht geschlafen? _____			
Wann sind Sie heute aufgestanden? _____			
heute kein Alkohol/Koffein:	_____	keine Medikamente:	_____
kein außergewöhnlicher Stress: _____			
letzte Mahlzeit: _____ um: _____			
Wie sind Sie heute zum Versuchsort gekommen (z.B. zu Fuß, Fahrrad, Bus)? _____			
subjektives Wohlbefinden heute (1 = schlecht bis 5 = sehr gut): _____			

- Braunülenanlage:
  1. Braunüle: 20 oder 18 G am Unterarm oder in der Ellenbeuge
  2. Wie viele Versuche der Kanülenanlage? \_\_\_\_\_ Welche Größe? \_\_\_\_\_  
Komplikationen? \_\_\_\_\_
- Die Venenverweilkanüle wird nach Anlage auf ihre richtige Lage hin überprüft und unmittelbar nach den Blutentnahmen mit Ringerlösung nachgespült.
- 60° Oberkörperhochlage

**Effekt von Oxytocin auf die Nahrungsaufnahme und die Energieabgabe beim Menschen**  
V. Ott (Tel.: 500-5375, 70749551)

Zeit	Zeit (real)	RR/Puls	BE	min	Tests/Maßnahmen	Zusatzinformationen
8:45:00					VAS 1	
8:50:00					MDBF 1	
8:55:00					Power of Food Test	
9:00:00					LFPQ 1	
9:05:00					Vigilanztest 1	
9:10:00			-35		Kalorimetrie 1	
9:15:00	X	1	-30			
9:20:00						
9:25:00						
9:30:00	X	2	-15			
9:35:00						
9:40:00			-5			
9:42:00				-3	Oxytocin-/Placebogabe i.n.	Alternierend 3 Hübe (insges. 6 Hübe) in jedes Nasenloch; 30 sec. zwischen Hüben
9:45:00				0	Kalorimetrie 2	
9:50:00			3	5		
9:55:00				10		
10:00:00			4	15		
10:05:00				20		
10:10:00	X	5	25			
10:15:00				30	Vigilanztest 2	
10:20:00				35	VAS 2	
10:25:00			6	40	MDBF 2	
10:30:00				45	Test Buffet	<b>Wichtig: pünktlicher Beginn!</b>
10:35:00				50	Instruktion s.nächste Seite	
10:40:00				55		
10:45:00	X		60			
10:50:00				65		
10:55:00				70		
11:00:00			7	75		
11:05:00				80	VAS 3	
11:10:00				85	MDBF 3	
11:15:00	X	8	90		Kalorimetrie 3	
11:20:00				95		
11:25:00				100		
11:30:00			9	105		
11:35:00				110	LFPQ 2	
11:40:00				115		
11:45:00	X	10	120			
11:50:00				125	VAS 4	
11:55:00				130	MDBF 4	
12:00:00	X		135		Sniffing Sticks	
12:05:00				140		
12:10:00				145		
12:15:00				150		

**Effekt von Oxytocin auf die Nahrungsaufnahme und die Energieabgabe beim Menschen**  
V. Ott (Tel.: 500-5375, 70749551)

12:20:00			155	VAS 5	
12:25:00			160	MDBF 5	
12:30:00			165		
12:35:00	X		170	Snack test (10 min); Instruktion siehe unten	
12:40:00			175		
12:45:00			180	LFPQ3	
12:50:00			185	VAS 6	
12:55:00			190	MDBF 6	
13:00:00			200	Frage: „Welche Substanz wurde Ihnen heute verabreicht-Plazebo oder Oxytocin? Nur nach der 2. Sitzung Debriefing (s. Fragebogen)	

**Nach Ende des Snacktests:**

- Entfernen der Venenverweilkanüle
- Erinnerung an neuen Termin
- Abspeicherung der Daten
- Aufräumen

**Instruktion Testbuffet:**

„Jetzt können Sie in aller Ruhe frühstücken. Sie haben eine halbe Stunde Zeit, bevor es mit den Tests weitergeht. Sie können die Lebensmittel, die Sie jetzt nicht essen, auch gerne am Ende der Sitzung mit nach Hause nehmen“.

**Instruktion Snack-Test:**

„Wir würden jetzt gern noch einen Geschmackstest mit Ihnen durchführen. Ich habe hier drei verschiedene, Ihnen sicherlich auch bekannte Kekssorten. Wir möchten Sie bitten, die Kekssorten so genau wie möglich zu beurteilen. Es ist für uns wichtig, dass Sie eine möglichst detaillierte Beurteilung abgeben. Nehmen Sie sich also von den Keksen so viel Sie möchten, um eine genaue Einschätzung treffen zu können. Am Ende folgen dann noch einmal die Fragebögen und ein Computertest.“

## 8.2. PFS-Fragebogen

**Skala zur Macht des Essens (PFS)**

Bitte geben Sie an, inwiefern die folgenden Aussagen auf Sie zutreffen. Benutzen Sie die folgende Skala von 1 bis 5 für Ihre Antworten.	Stimme überhaupt nicht zu (1)	Stimme ein wenig zu (2)	Stimme einigermaßen zu (3)	Stimme ziemlich zu (4)	Stimme voll und ganz zu. (5)
	1. Ich denke ans Essen, auch wenn ich keinen Hunger habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wenn köstliches Essen in der Nähe ist, ich aber darauf warten muss, fällt mir das Warten sehr schwer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Essen bereitet mir mehr Freude als fast alles andere.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Essen ist für mich wie Alkohol für einen Alkoholiker.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Wenn ich Essen, das ich gerne mag, sehe oder rieche, bekomme ich ein starkes Bedürfnis danach.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Wenn ich in der Nähe von dick machenden Speisen bin, die ich gerne mag, kann ich nicht widerstehen, sie zumindest zu probieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich denke oft darüber nach, was ich später am Tag essen könnte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Es beängstigt mich, wenn ich darüber nachdenke, welche Macht Essen über mich hat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Wenn ich eine Lieblingsspeise esse, verspüre ich einen großen Genuss.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Wenn ich weiß, dass köstliches Essen greifbar ist, kann ich nicht aufhören daran zu denken, etwas davon zu essen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ich mag den Geschmack mancher Speisen so sehr, dass ich mich nicht bremsen kann sie zu essen, auch wenn sie mir nicht gut tun.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Wenn ich in einer Werbeanzeige oder in der TV-Werbung etwas Köstliches sehe,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Skala zur Macht des Essens (PFS)

Bitte geben Sie an, Inwiefern die folgenden Aussagen auf Sie zutreffen. Benutzen Sie die folgende Skala von 1 bis 5 für Ihre Antworten.	Stimme überhaupt nicht zu (1)	Stimme ein wenig zu (2)	Stimme einigermaßen zu (3)	Stimme ziemlich zu (4)	Stimme voll und ganz zu. (5)
bekomme ich Lust zu essen.					
13. Ich habe das Gefühl, dass Essen Kontrolle über mich hat und nicht anders herum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Kurz bevor ich eine meiner Lieblingsspeisen probiere, verspüre ich enorme Vorfreude.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Wenn ich etwas Köstliches esse, richte ich viel Aufmerksamkeit darauf, wie gut es schmeckt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Manchmal verspüre ich bei alltäglichen Aktivitäten ganz plötzlich, „aus heiterem Himmel“ (ohne ersichtlichen Grund), ein starkes Verlangen nach Essen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ich glaube, dass ich Essen viel mehr genieße als die meisten anderen Menschen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Wenn jemand von einem tollen Essen erzählt, bekomme ich das Bedürfnis, etwas zu essen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Es scheint, dass ich in Gedanken oft mit Essen beschäftigt bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Es ist mir sehr wichtig, dass mein Essen so köstlich wie möglich ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Bevor ich eine meiner Lieblingsspeisen esse, läuft mir vorher das Wasser im Mund zusammen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

© 2006 Drexel University. All Rights Reserved.

No part of this work may be reproduced or used in any form without the prior written permission of the copyright holder or the author, Michael Lowe, Ph.D.

### 8.3. MDBF-Fragebogen

#### MDBF-Kurzform A

Im Moment fühle ich mich					
	überhaupt nicht				sehr
	1	2	3	4	5
1. zufrieden	<input type="radio"/>				
2. ausgeruht	<input type="radio"/>				
3. ruhelos	<input type="radio"/>				
4. schlecht	<input type="radio"/>				
5. schlapp	<input type="radio"/>				
6. gelassen	<input type="radio"/>				
7. müde	<input type="radio"/>				
8. gut	<input type="radio"/>				
9. unruhig	<input type="radio"/>				
10. munter	<input type="radio"/>				
11. unwohl	<input type="radio"/>				
12. entspannt	<input type="radio"/>				
	überhaupt nicht				sehr

## 8.4. Visuelle Analogskalen

In welchem Ausmaß treffen folgende Aussagen zur Beurteilung Ihres subjektiven Gefühles auf Sie zu?  
Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die entsprechende Stelle auf der schwarzen Linie mit einem Kreuz.

Wie XXX fühlen Sie sich im Moment?

hungrig		
Oberhaupt nicht	<hr/>	Extrem
satt		
Oberhaupt nicht	<hr/>	Extrem
durstig		
Oberhaupt nicht	<hr/>	Extrem
ängstlich		
Oberhaupt nicht	<hr/>	Extrem
fröhlich		
Oberhaupt nicht	<hr/>	Extrem
gestresst		
Oberhaupt nicht	<hr/>	Extrem
schläfrig		
Oberhaupt nicht	<hr/>	Extrem
konzentriert		
Oberhaupt nicht	<hr/>	Extrem

**Wie stark ist Ihr momentanes Bedürfnis nach Essen?**

...generell		Sehr stark
Oberhaupt nicht stark		Sehr stark
...nach Süßem		Sehr stark
Oberhaupt nicht stark		Sehr stark
...nach Herzhaftem		Sehr stark
Oberhaupt nicht stark		Sehr stark

Proband ID:

Datum:

Versuch:

Wir möchten Sie bitten die beiden Kekssorten so genau wie möglich zu beurteilen. Es ist für uns wichtig, dass Sie eine möglichst detaillierte Beurteilung abgeben. Nehmen Sie sich also von den Keksen soviel sie möchten, um eine genaue Einschätzung treffen zu können.

Keks A

1) Wie angenehm fanden Sie den Geschmack von Keks A?

Überhaupt nicht \_\_\_\_\_ extrem gut

2) Wenn Sie die Wahl hätten, wie oft würden Sie Keks A wählen?

nie \_\_\_\_\_ immer

3.) Wie XXX empfanden Sie den Geschmack von Keks A?

Überhaupt nicht \_\_\_\_\_ salzig \_\_\_\_\_ extrem

Überhaupt nicht \_\_\_\_\_ süß \_\_\_\_\_ extrem

Überhaupt nicht \_\_\_\_\_ sauer \_\_\_\_\_ extrem

Keks B

4.) Wie angenehm fanden Sie den Geschmack von Keks B?

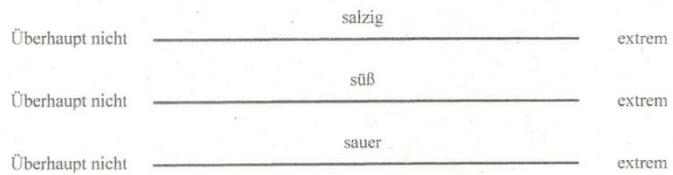
Überhaupt nicht \_\_\_\_\_ extrem gut

5.) Wenn Sie die Wahl hätten, wie oft würden Sie Keks B wählen?

nie \_\_\_\_\_ immer

Proband ID: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_ Versuch: \_\_\_\_\_

6.) Wie XXX empfanden Sie den Geschmack von Keks B?



Keks C

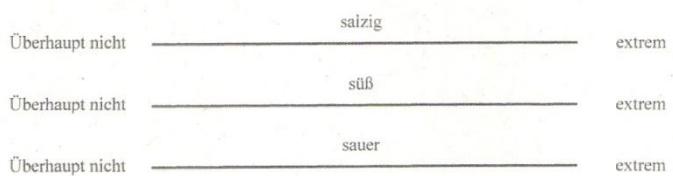
7.) Wie angenehm fanden Sie den Geschmack von Keks C?



8.) Wenn Sie die Wahl hätten, wie oft würden Sie Keks C wählen?



9.) Wie XXX empfanden Sie den Geschmack von Keks C?



Sonstige Bemerkungen:

Haben Sie Ihre Einschätzung getroffen? Danke.

Sie dürfen sich nun gern von den übrig gebliebenen Keksen bedienen.

## **9. Danksagungen**

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. med. Volker Ott bedanken, der mich für das Thema der Endokrinologie begeistert und an dieses herangeführt hat und mir während der Untersuchungsdurchführung ständig mit Rat und Tat zur Seite stand. Ohne ihn wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Außerdem gilt mein außerordentlicher Dank Professor Dr. Manfred Hallschmid für die Bereitstellung des Themas und Professor Dr. med. Sebastian Schmid für die Bereitstellung der benötigten Ressourcen.

Großer Dank gilt auch Frau Dr. med. Swantje Brede und Frau Dr. med. Johanna Klement für die Ratschläge beim Schreiben der Dissertation und die vielen Anregungen für die Umsetzung.

Des Weiteren danke ich allen, insbesondere Frau Nordhausen, die an der Analytik und Auswertung der Proben und Daten so tatkräftig beteiligt waren.

Ein großes Dankeschön geht auch an alle Teilnehmer dieser Studie, die sich bereitwillig für das Projekt zur Verfügung gestellt haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die stetige Unterstützung und Motivation bedanken.

## 10. Lebenslauf

### Zur Person

Name: Patrick Rautenberg  
Geburtsdatum: 06.05.1985  
Geburtsort: Hamburg



### Ausbildung und Studium

02/2016 – heute	Assistenzarzt Innere Medizin; Segeberger Kliniken
10/2012 – 11/2019	Promotion „Die Wirkung von intranasal appliziertem Oxytocin auf die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch übergewichtiger Männer“; experimentelle Arbeit 10/2012 – 05/2018
10/2009 – 12/2015	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
11/2009 – 02/2013	Tätigkeit als Gesundheits- und Krankenpfleger; Schön Klinik Hamburg GmbH & Co. KG
11/2006 – 10/2009	Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger; Schön Klinik Hamburg GmbH & Co. KG
07/2006 – 09/2006	Ausbildung zum Rettungssanitäter; ASB Hamburg
08/2004 – 04/2005	Zivildienst im Pflegedienst; Lebensabend-Bewegung Hamburg
08/1995 – 06/2004	Peter-Petersen-Gesamtschule Hamburg; Abschluss: Abitur
08/1991 – 06/1995	Peter-Petersen-Grundschule Hamburg