

**Die Interaktion von Oxytocin und
hormoneller Kontrazeption bei der
behavioralen und neuralen Verarbeitung
bindungsspezifischer Stimuli**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Jessica Plota

aus Bonn

2019

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. Rene. Hurlemann
2. Gutachter: PD Dr. med. Dipl.-Psych. Rupert Conrad

Tag der Mündlichen Prüfung: 25.06.2019

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Maier

Diese Arbeit soll all jenen gewidmet sein, die Träume haben. Der Verstand ist nur ein Werkzeug, das mit uns eines Tages zu Staub zerfällt, doch in unseren Träumen leben wir wirklich und ewig.

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	10
1.1	Struktur und Synthese des Oxytocins	10
1.1.1	Abbau und Metabolisation des körpereigenen OXT	13
1.1.2	Tagesprofil	14
1.1.3	Periphere Stimuli der OXT-Sekretion	17
1.1.4	OXT-Rezeptor und Signaltransduktion	18
1.1.5	OXT-Rezeptorverteilung und Wirkung in peripheren Geweben	21
1.1.6	OXT-Rezeptorverteilung und Wirkung im ZNS	24
1.1.7	Intranasale OXT-Effekte	27
1.1.8	Pharmakokinetik des intranasal applizierten OXT	30
1.2.	Soziale Effekte des OXT	32
1.2.1	Prosoziale Effekte	32
1.2.2	Antisoziale Wirkungen	34
1.2.3	Synopse	35
1.2.4	Modulatorische Effekte des OXT auf parentale und romantische Bindungen	37
1.2.5	Gesundheitliche Konsequenzen sozialer Bindungen	45
1.3.	Hormonelle Kontrazeption	46
1.4	Fragestellung und Ziele der vorgelegten Arbeit	50
2.	Material und Methoden	53
2.1	Studiendesign	53
2.2	Probanden	53
2.3	fMRT Paradigma	56
2.4	Bewertungsaufgabe	57
2.5	Entnahme und Analyse der Speichelproben	58
2.6	Bestimmung der Hormonspiegel	59
2.7	Statistische Analyse der Daten	60
2.8	Erhebung und Analyse der fMRT-Daten	60

2.8.1	Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)	60
2.8.2	Erfassung der fMRT-Daten der vorliegenden Arbeit	69
2.8.3	Präprozessierung der fMRT-Aufnahmen	69
2.8.4	Statistische Analyse der fMRT-Daten	70
3.	Ergebnisse	72
4.	Diskussion	84
4.1	Direkter Einfluss von Progesteron und Östrogen auf OXT-Effekte	84
4.1.1	Östrogen	86
4.1.2	Progesteron	87
4.2	OXT-Interaktionen mit anderen Neurotransmittern	89
4.3	Modulation des zentralen Wirkspiegels bei peripherer Applikation	93
4.4	Mögliche klinische Anwendungsgebiete	96
4.4.1	Erkrankungen mit übermäßigen Angstzuständen	96
4.4.2	Erkrankungen mit signifikanter Symptomreduktion unter OXT	97
4.4.3	Synopsis	100
4.5	Einschränkungen der therapeutischen Nutzbarkeit und zukünftige Forschungsziele	101
4.6	Bedeutung und Einschränkungen unserer Studienergebnisse	102
5.	Zusammenfassung	105
6.	Abbildungsverzeichnis	106
7.	Tabellenverzeichnis	107
8.	Literaturverzeichnis	108
9.	Danksagung	127

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	repeated-measure analyses of variance
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AVP	Arginin-Vasotocin
BHS	Bluthirnschranke
BLS	Blutliquorschranke
BOLD-Signal	“Blood Oxygen Level Dependent Signal” (engl.)
Ca ²⁺	Calcium
Datensatz	Gesamtheit der zeitlich nacheinander aufgenommenen Volumes
EPI-Sequenz	„echo planar imaging“ (engl.), für funktionelle Messungen am häufigsten eingesetzte Messequenz
ER- α	Estrogenrezeptor- α
ER- β	Estrogenrezeptor- β
Flipwinkel	Ausrichtung des anregenden Hochfrequenzimpulses in Bezug auf die Transversalebene
FoV	“Field of view” (engl.) - Schnittebene
Frequenzkodierung	entspricht etwa der räumlichen x-Achse
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FWE	family-wise error
HC	„hormonal contraception“ (engl.) – Hormonelle Kontrazeption
HF-Puls	Hochfrequenzimpuls
HHL	Hypophysenhinterlappen (syn.: Neurohypophyse)
HHVL	Hypothalamus-Hypophysen-Vorderlappen
HWZ	Halbwertszeit
Ile	Isoleucin
IP ₃	Inositoltriphosphat
IU	„international units“ (engl.) - internationale Einheiten
LH	Luteinisierendes Hormon

Longitudinalrelaxation	Rückausrichtung der Protonenrotationsachse entlang der Tomographmagnetfeldlinien nach HF-Puls; Anregung, beschrieben durch die Zeitkonstante T1
MCR	„metabolic clearance rate“ (engl.) – Metabolische Clearance
Messesequenz	die wiederholte Applikation eines HF-Pulses in festen Zeitintervallen, die zur Errechnung einer Bildinformation benötigt wird
Mg ²⁺	Magnesium
MRT	Magnetresonanztomographie
NAcc	Ncl. accumbens
Ncl.	Nucleus
OXT-R	Oxytocinrezeptor
Phasenkodierung	entspricht etwa der räumlichen y-Achse
PLC	Placebo
PND	Postnatale Depression
Präzession	Änderung der Rotationsachse der Protonen
Präzessionsfrequenz = Larmor-Frequenz	$\omega = \gamma \times B$ mit $\gamma = 42,6$ MHz pro Tesla und B = Stärke des umgebenden Magnetfeldes
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
ROI	relevante Regionen, „region of interest“ (engl.)
Scheibenselektions- gradienten	entspricht etwa der räumlichen z-Achse
Spin-Achse	kontinuierliche Bewegung des Teilchens um seine eigene Achse
TE	„time of echo Echozeit“ (engl.) = Zeit, die das Echo benötigt, um vom Ursprungsort des angeregten Protons zur Magnet- spule des MRTs zu gelangen
TR	„time of repetition“ (engl.) - Repetitionszeit = Zeitintervall zwischen zwei anregenden Impulsen -> lang für T1-Wichtung -> kurz für T2*-Wichtung

Transversalrelaxation	Verlust der orthogonalen Komponente des Summenmagnetfeldvektors zum Umgebungsmagnetfeld, beschrieben durch die Zeitkonstante T2
Volume	alle zu einem definierten Zeitpunkt aufgenommene Schichten
Voxel	dreidimensionaler Bildpunkt; je geringer die Kantenlänge, desto besser die Bildauflösung
VTA	“ventral tegmental area” (engl.) – Area tegmentalis ventralis
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Struktur und Synthese des Oxytocins

Oxytocin (kurz: OXT) zählt zu den Proteohormonen und wird der Gruppe der Neuropeptide zugerechnet.

Der Name Oxytocin beruht auf einer Zusammensetzung der beiden dem Altgriechischen entstammenden Begriffen „oxy“ (= scharf) und „tokos“ (=Geburt) (vgl. Dr. William S. Messer, Jr., Professor of Medicinal and Biological Chemistry at The University of Toledo., n.d.).

Bestehend aus 9 Aminosäuren ähnelt das Nonapeptid in seiner Primärstruktur bzw. Aminosäuresequenz sehr dem Vasopressin, auch bekannt als antidiuretisches Hormon (kurz: ADH). Beide Hormone weisen in Position 1 und 6 einen Cystein-Rest auf, die gemeinsam eine Disulfidbrücke bilden. Diese Disulfidbrücke ist in der Sekundärstruktur des Peptids innerhalb eines zyklischen Ringes eingebunden, welcher durch 6 Aminosäuren gebildet wird. Außerhalb der Ringstruktur weist das Neuropeptid OXT einen chemischen Rest auf, bestehend aus den übrigen 3 Aminosäuren.

OXT und ADH unterscheiden sich nur durch insgesamt 2 Aminosäuren. Konkret werden dabei im Falle des ADH Isoleucin (=Ile) in Position 3 und Leucin in Position 8 durch Phenylalanin und Arginin ersetzt.

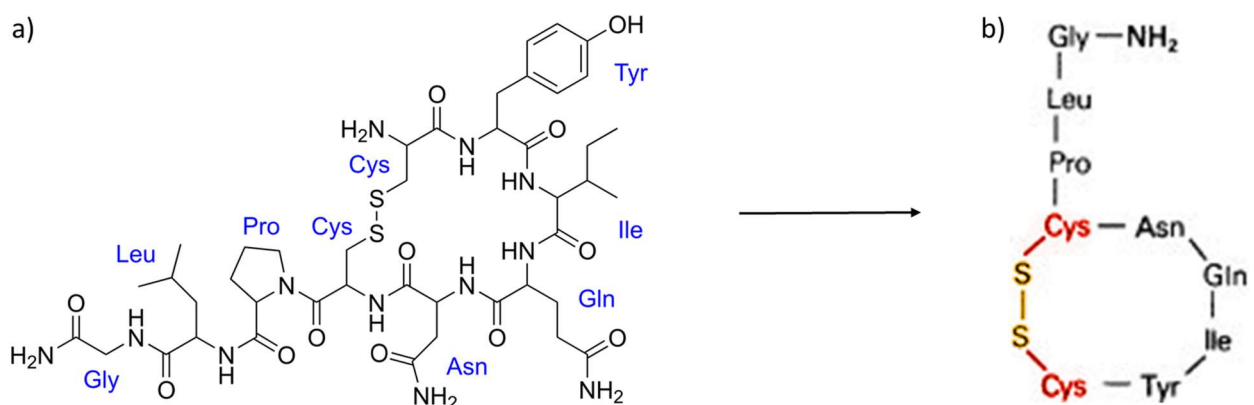
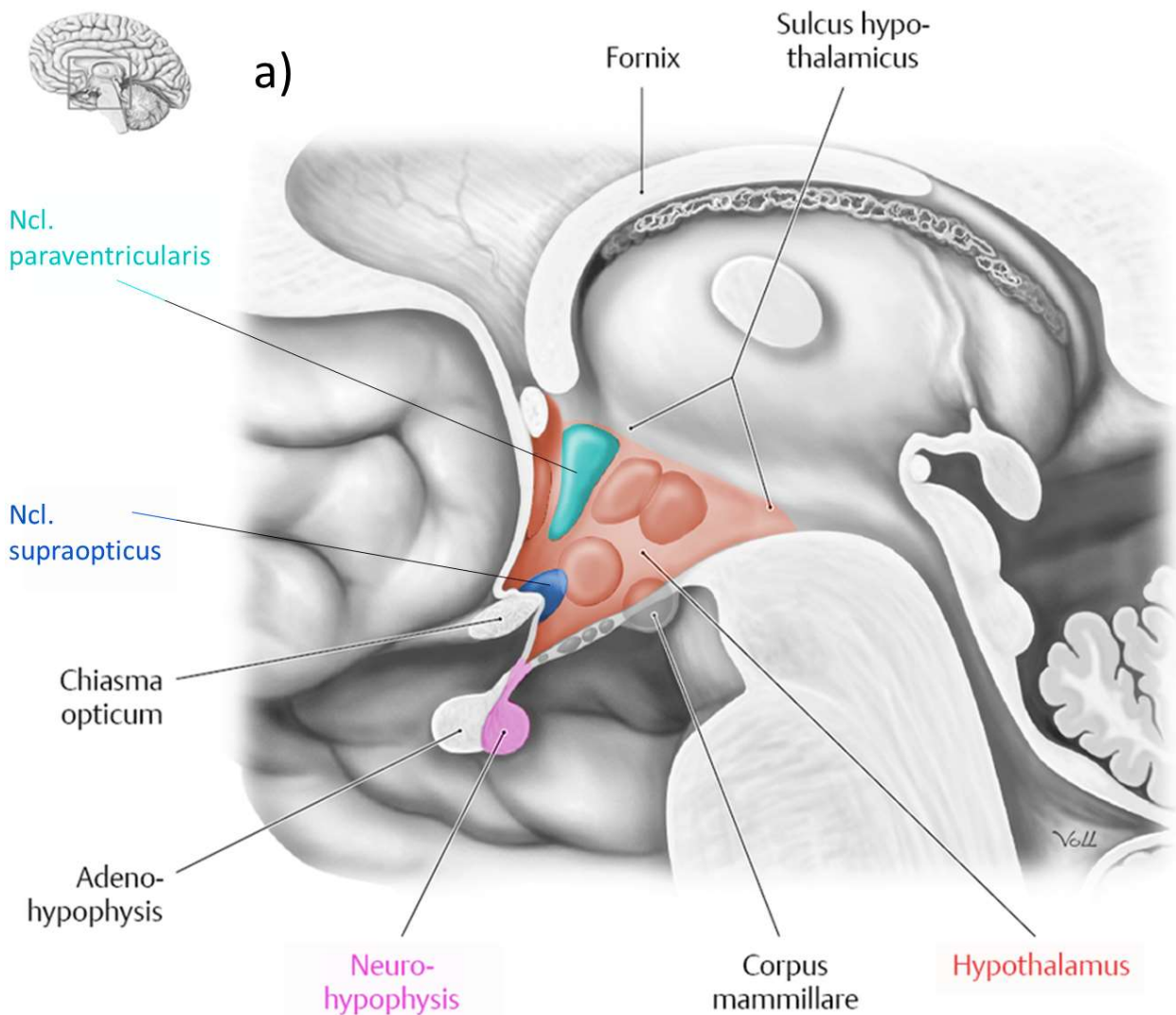


Abb. 1: Struktur des OXT

a) chemische Struktur des OXT (aus <https://de.wikipedia.org/wiki/Oxytocin>)

b) vereinfachte Struktur mit 3 Buchstaben Aminosäurecode (nachgedruckte und modifizierte Abbildung; Copyright 2000 Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg)

Die Synthese beider Hormone beginnt in Kerngebieten des Hypothalamus, wobei OXT vornehmlich in magnozellularen Neuronen des Ncl. paraventricularis und in geringeren Anteilen auch in den magnozellularen Neuronen des Ncl. supraopticus synthetisiert wird. Kürzlich konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass parvozelluläre Einheiten des Ncl. paraventricularis ebenfalls in geringem Maße an der Produktion von OXT beteiligt sind, allerdings mit der Einschränkung, dass ihre Axone nicht in den Hypophysenhinterlappen, sondern in andere Areale innerhalb des ZNS projizieren (vgl. Eliava et al., 2016). ADH entstammt dagegen hauptsächlich dem Ncl. supraopticus.



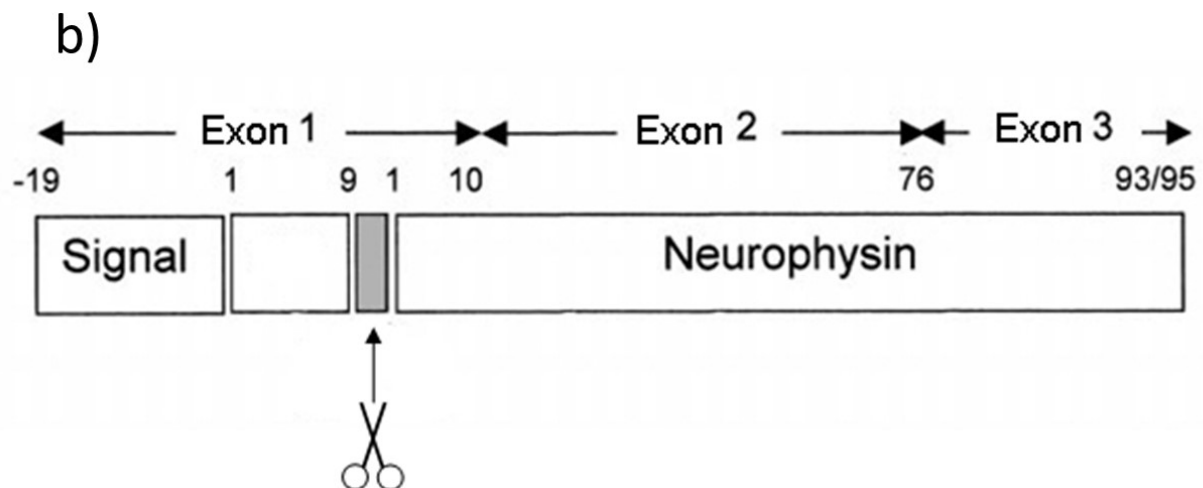


Abb. 2: Übersicht der zentralen OXT-Synthese

a) Neurohypophyse und Kerngebiete des Hypothalamus (modifizierte Abbildung nach Schünke, Schulte, Schumacher. Prometheus, Kopf, Hals und Neuroanatomie. Thieme, 2014; Grafiker: Markus Voll)

b) Struktur des OXT-Gens (modifizierte Abbildung aus Gimpl, G. und Fahrenholz, F. The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. Physiological Reviews 2001; 81: 629–683)

Zunächst entsteht das sogenannte Oxytocin-Neurophysin-Präkursorprotein, ein Prohormon, welches erst bei der exozytotischen Freisetzung in das eigentliche OXT-Peptid und in Neurophysin I gespalten wird.

Das humane Gen für OXT-Neurophysin I, welches das OXT-Präpropeptid codiert, liegt auf Chromosom 20p13 und besteht aus 3 Exonen (siehe dazu Abb. 2 b). Das erste Exon codiert ein Translokatorsignal, das Nonapeptid-Hormon, das Tripeptid-Prozessierungssignal, und die ersten neun Reste des Neurophysins. Das zweite Exon codiert den zentralen Anteil des Neurophysin I, während die COOH-terminale Region des Neurophysins auf dem dritten Exon liegt (vgl. Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Neurophysin I dient dabei als Trägerprotein, mit dessen Hilfe OXT ausgehend von hypothalamischen Kerngebieten über deren absteigende Axone zum Hypophysenhinterlappen (HHL), der so genannten Neurohypophyse, transportiert wird. Dort findet die Speicherung in Form des Vorläuferhormons statt, bis die Freisetzung durch bestimmte Sek-

reitionsstimuli erfolgt, wobei Neurophysin I abgespalten wird (vgl. Ganong, 2013; "Oxytocin - Lexikon der Neurowissenschaft", 2000).

1.1.1 Abbau und Metabolisation des körpereigenen OXT

Die Serumhalbwertszeit von OXT beträgt in vivo, je nach Literatur und applizierter intravenöser Initialdosis, zwischen 3 und 8 min für Männer. Die daraus resultierende Clearance liegt bei etwa 1,5 l/min. Im Gegensatz zu Arginin-Vasotocin (AVP), welches mit Ausnahme zweier Aminosäuren strukturell identisch zu OXT ist, ist OXT außerdem nicht an Plasmaproteine gebunden (vgl. Fabian et al., 1969).

Leake et al. (1980) zeigten eine Abhängigkeit zwischen der in vitro Halbwertszeit und dem Bestehen einer Schwangerschaft. Während die metabolische Eliminationsrate (engl. metabolic clearance rate, kurz MCR) in vivo zwischen den untersuchten Männern, nicht- Schwangeren und schwangeren Frauen nicht signifikant divergierte (diese lag zwischen 20 und 27 ml/kg/min), zeichnete sich eine deutlich schnellere Eliminationsgeschwindigkeit im Serum der Schwangeren unter in vitro Bedingungen ab. Konkret waren nach der ersten Stunde im Plasma der Schwangeren nur noch 15 % der Ausgangskonzentration des OXT nachweisbar, während bei den Männern und nicht-Schwangeren kein statistisch signifikanter Abfall der Konzentration beobachtet werden konnte.

Dieses Phänomen der schnellen in vitro OXT-Inaktivierung im Plasma von Schwangeren versuchten verschiedene Arbeitsgruppen mit der Sekretion spezieller Enzyme zu korrelieren.

Stoklaska und Wintersberger (1959) entdeckten bei Schwangeren ein graviditätsspezifisches Enzym namens Oxytocinase, welches OXT im Serum vollständig deaktiviert. Sie unterschieden zwischen einer Serum- bzw. Gewebs-Oxytocinase. Die schwangerschaftsspezifische Serum-Oxytocinase konnte sowohl in Blasenmolen-, als auch in Plazentagewebe nachgewiesen werden, wodurch die Autoren die Plazenta als primäre Bildungsstätte für die schwangerschaftsspezifische Serum-Oxytocinase annahmen. Es handelt sich demnach um ein proteolytisches Ferment mit der Spezifität einer Aminopeptidase. Im Gegensatz dazu konnte bei Männern, Föten, Neugeborenen und nicht-trächtigen Mäusen, keine Serum-Oxytocinase nachgewiesen werden. Damit könnte der

Nachweis der Serum-Oxytocinase im Blut unter anderem als ein sicheres Schwangerschaftszeichen betrachtet werden (vgl. Semm, 1958).

Dies wirft die Frage auf, auf welche Weise OXT bei Männern und nicht-graviden Säugern, bzw. nicht-schwangeren Frauen inaktiviert wird.

In Tierversuchen mit Hühnergewebe konnte gezeigt werden, dass Oxytocin vollständig durch Leber- bzw. Nierenhomogenat aus subzellulären Gewebeanteilen inaktiviert werden konnte.

Dies legt den Schluss nahe, dass OXT hauptsächlich hepatisch und renal durch Hydrolyse der Amidbindung, katalysiert durch eine Carboxyamidopeptidase, inaktiviert und eliminiert wird.

Die Funktion dieser Peptidase gleicht zwar der Funktion der oben beschriebenen Oxytocinase, jedoch ist die chemische Struktur beider Enzyme verschieden, sodass zwei voneinander unabhängige Enzyme vorliegen (vgl. Brzezińska-Slebodzińska, 1976; Stoklaska und Wintersberger, 1959).

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass OXT durch Pankreashomogenat ebenfalls inaktiviert wurde, hierbei vermutlich durch eine Endopeptidase mit geringer Spezifität für OXT (vgl. Brzezińska-Slebodzińska, 1976).

Es scheint also, dass OXT insbesondere bei graviden Frauen spezifisch und schnell inaktiviert wird, wobei die Plasmaspiegel der oben beschriebenen Oxytocinase proportional zum Fortschritt der Schwangerschaft ansteigen (vgl. Takeda et al., 1989).

Dabei ist die Eliminations- bzw. Inaktivierungsgeschwindigkeit direkt abhängig von der Konzentration der im Blut nachgewiesenen Oxytocinase. Takeda et al. verwenden statt Oxytocinase eigentlich den Begriff der Cystinaminopeptidase. Sowohl Stoklaska und Wintersberger als auch Takeda et al. beziehen sich allerdings auf das gleiche OXT-inaktivierende Enzym im Plasma schwangerer Frauen.

Interessanterweise zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der metabolischen Eliminationsrate in vivo zwischen Schwangeren und nicht-Schwangeren Frauen.

Dahingegen erfolgte der Abbau des OXT in vitro, präzise im Plasma, bei schwangeren Frauen deutlich schneller (vgl. Leake et al., 1980; Takeda et al., 1989).

1.1.2 Tagesprofil

Viele endokrine Vorgänge des Menschen unterliegen einer circadianen Rhythmik. Zu der Frage, ob die Sekretion des OXT ebenfalls einer solchen unterliegt, ist die Studienlage nicht eindeutig.

Einige Arbeiten liefern keine Hinweise auf eine zugrunde liegende circadiane Rhythmik der OXT-Sekretion (vgl. Graugaard-Jensen et al., 2008).

Auch Amico et al. (1983) vertraten die Ansicht, dass höchstens ein Spitzenwert der OXT-Konzentration um die Mittagszeit bei Menschen und Primaten gemessen werden kann, allerdings im Liquor und damit zentral. Ein circadianer Rhythmus der OXT-Plasma-Konzentration, also in der Peripherie, wurde nicht beobachtet.

Gegen diese Auffassung, einer nicht vorhandenen tageszeitlichen Rhythmik der peripheren OXT-Konzentrationen, stehen die Ergebnisse der folgenden Forschungsarbeiten:

Lindow et al. (1996) untersuchten die Plasma-OXT-Spiegel im Blut schwangerer Frauen, die sich mindestens in der 36 Schwangerschaftswoche oder darüber hinaus befanden. Dabei wurden die nächtlichen OXT-Spiegel mit den am Tage Gemessenen verglichen.

Es zeigte sich eine leicht erhöhte OXT-Konzentration in der Nacht gegenüber den Tageskonzentrationen.

Die Tages- und Nachtspiegel bei Frauen im mittleren Trimester unterschieden sich dagegen nicht signifikant.

Forsling et al. (1998) untersuchten ebenfalls die tägliche und nächtliche Plasmakonzentration von OXT. Sie sahen ein tageszeitenabhängiges Muster bei den peripheren OXT-Spiegeln, wobei die niedrigsten Konzentrationen am frühen Nachmittag und die höchsten Spiegel um zwei Uhr nachts gemessen wurden. Im Gegensatz zu Lindow et al. (1996) wurden in dieser Studie allerdings nur männliche Probanden untersucht.

Außerdem berichteten Forsling und Williams (2002) darüber, dass Melatonin, ein Hormon, welches bei der Schlafinduktion eine Schlüsselrolle spielt, einen dosisabhängigen Effekt auf die OXT-Sekretion zu haben scheint. Niedrige Melatonindosen (0,5 mg) erhöhten demnach die OXT-Sekretion in Kombination mit speziellen Sekretionsreizen, wohingegen höhere Dosen (5 mg) die OXT-Sekretion inhibierten. Dazu passend berichteten Kostoglou-Athanassiou et al. (1998) von einem nächtlichen Anstieg der OXT-Sekretion in der Kontrollgruppe, die keinerlei Intervention bzw. Behandlung erhalten hatten. Dieser nächtliche Anstieg der OXT-Konzentration blieb in der Interventionsgruppe, die zuvor eine höhere Dosis Melatonin (5 mg) erhalten hatten, aus.

Durch diese Wechselbeziehung zwischen Melatoninspiegel und OXT-Sekretion sahen Forsling et al. daher ihre Hypothese einer nächtlichen, maximalen OXT-Sekretion gestärkt.

Andere Autoren sahen sogar einen synergistischen Effekt zwischen beiden endokrinen Systemen (vgl. Reiter et al., 2014).

Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass in oben genannten Arbeiten von Forsling et al. (1998) und (2002) sowie Kostoglou-Athanassiou et al. (1998) nicht die Melatoninapplikation allein, sondern diese nur in Kombination mit anderen endokrinen Reizen, wie einer induzierten Hypoglykämie bzw. Änderungen der Plasmaosmolalität, zur Modulation der OXT-Sekretion führte.

Chiodera et al. (1998) hinterfragten direkt modulierende Effekte des Melatonins in Bezug auf die OXT-Sekretion kritisch und beobachteten keine direkte Interaktion zwischen genannten Systemen. Die basale OXT-Sekretion blieb hiernach auch nach direkter Melatoninapplikation unverändert. Auch hier führten wiederum erst sekundäre Reize, wie Insulin-induzierte Hypoglykämien, zu einer Änderung der OXT-Plasmaspiegel.

Eine andere Studie untersuchte bei Probanden beiden Geschlechts eine mögliche Fluktuation der peripheren OXT-Spiegel während der verschiedenen, nächtlichen Schlafphasen. Es zeigten sich zwischen diesen keine signifikanten Schwankungen der OXT-Konzentration (vgl. Blagrove et al., 2012).

Lawson et al. (2013) betrachteten die nächtlichen OXT-Spiegel in Abhängigkeit der körperlichen und menstruativen Konstitution bei nicht-schwangeren Frauen. Dabei zeigten sich niedrigere OXT-Spiegel bei athletischen, amenorrhöischen Frauen gegenüber nicht-athletischen, Eumenorrhöischen.

Die Ergebnisse von Lindow et al. (1996) und Lawson et al. (2013) legen nahe, dass die circadiane Rhythmik der OXT-Sekretion stark von den weiblichen Fertilitätsbedingungen sowie dem Bestehen und Zeitpunkt einer Schwangerschaft abhängig ist und deutet auf eine Assoziation der peripheren OXT-Spiegel mit zyklusregulierenden, weiblichen Sexualhormon-Spiegeln im Blut hin. Eine Kausalitätsbeziehung zwischen weiblichen Sexualhormonen und einer circadianen Rhythmik der OXT-Sekretion konnte bisher aber nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Zusammenfassend scheint der peripheren OXT-Sekretion eine circadiane Rhythmik zu Grunde zu liegen, die jedoch durch viele Parameter beeinflussbar bzw. teils auch stör anfällig ist. Unter anderem konnten dabei eine Abhängigkeit von Geschlecht, dem Bestehen einer Schwangerschaft und der Melatoninverfügbarkeit gesichert werden.

1.1.3 Periphere Stimuli der OXT-Sekretion

Die Stimulation der berührungssensitiven Rezeptoren der Areola mammae induziert die Sekretion von OXT bei laktierenden Frauen. Taktile Reize, wie das Saugen oder Berührungen des Neugeborenen im Bereich der weiblichen Brustwarzen, führen vermittelt über somatosensible Nervenfasern zur Aktivierung der supraoptischen und paraventriculären Kerne des Hypothalamus. Diese initiieren schließlich, wie bereits beschrieben, die Ausschüttung des OXT an der Neurohypophyse (vgl. Ganong, 2013).

Emotionale, sexuelle sowie unspezifische somatosensorische Reize gelten bei laktierenden Frauen ebenfalls als potentielle Sekretionsstimuli.

Bei Schwangeren erfolgt die OXT-Sekretion durch ein komplexes Zusammenspiel von mütterlichen und fetalen Hormonen. Nach etwa 280 Tagen einer bestehenden Schwangerschaft sensibilisieren Östrogene den Uterus auf OXT.

Ebenso wie Saugreize an der weiblichen Brust, stellen auch mechanische Reize innerhalb der Vagina und der Cervix uteri, beispielsweise durch Bewegungen des ungebore-

nen Kindes vor oder während des Geburtsvorganges, einen direkten Sekretionsreiz für OXT dar (vgl. Ganong, 2013).

Mechanorezeptoren der glatten Muskulatur detektieren eine Dehnung bzw. Druckzunahme, wandeln sie in elektrische Potentiale um und codieren diese schließlich in ein bestimmtes Frequenzmuster neuronaler Aktivität. Über nervale Afferenzen werden diese Informationen zum Hypothalamus fortgeleitet. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass unter Saugreizbedingungen alle Neurone gleichzeitig in entsprechenden hypothalamischen Kernen aktiviert werden. Die Sekretion am HHL erfolgt dadurch bolusartig in den systemischen Blutkreislauf.

OXT führt dabei direkt zur Kontraktion myoepithelialer Zellen in den Alveolen der Brustdrüsen, dem Uterus und der Cervix uteri.

Dieser Reflexbogen wird in der Literatur auch als „Ferguson Reflex“ bezeichnet (vgl. Schmidt und Thews, 2013, S. 398).

1.1.4 OXT-Rezeptor und Signaltransduktion

Aufbau des OXT-Rezeptors

OXT vermittelt seine Wirkung auf Zielzellen, ebenso wie die meisten anderen Peptidhormone, durch Interaktion mit extrazellulären Intramembranrezeptoren.

Der OXT-Rezeptor (OXT-R) ist ein 389-Aminosäuren-Polypeptid mit 7 Transmembrandomänen und zählt zu den Klasse I G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Kimura et al., 1992). Verschiedene molekulare Verfahren zeigten, dass sich seine Agonisten- bzw. Antagonistenbindungsstelle sowohl strukturell als auch räumlich unterscheiden (siehe Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Signaltransduktionsweg und Wirkung an der Zielzelle

Der OXT-R ist in den meisten Fällen an $G_{q/11\alpha}$ - Proteine gekoppelt. Dabei aktiviert das G-Protein durch seine $\beta\gamma$ -Untereinheit zellspezifische Phospholipase- C_{β} -Isoformen, die die Bildung von Inositoltriphosphat (IP_3) und 1,2-Diacylglycerol (1,2-DAG) katalysieren. Daraus resultiert ein IP_3 -vermittelter intrazellulärer Ca^{2+} -Einstrom, der eine Reihe von zellulären Reaktionen initiiert. Bindet Ca^{2+} an Calmodulin, so entsteht ein sogenannter

Ca^{2+} -Calmodulin-Komplex, welcher zur Aktivierung neuraler und endothelialer Isoformen der NO-Synthase führt. NO stimuliert die lösliche Guanylatzyklase zur Produktion von cGMP, welches je nach Zelltyp unterschiedliche Effekte vermittelt. In Zellen der glatten Muskulatur bewirkt der Ca^{2+} -Calmodulinkomplex die Aktivierung der Myosinleichtkettenkinase, die beispielsweise im Myometrium oder glatten Muskelzellen des Brustdrüsen-gewebes schließlich zur Kontraktion führt. In neurosekretorischen Zellen dagegen kontrolliert ein steigender Ca^{2+} -Spiegel die zelluläre Erregbarkeit durch Modulation ihrer Depolarisationsmuster und führt so zur Transmitterausschüttung (vgl. Sanborn et al., 1998).

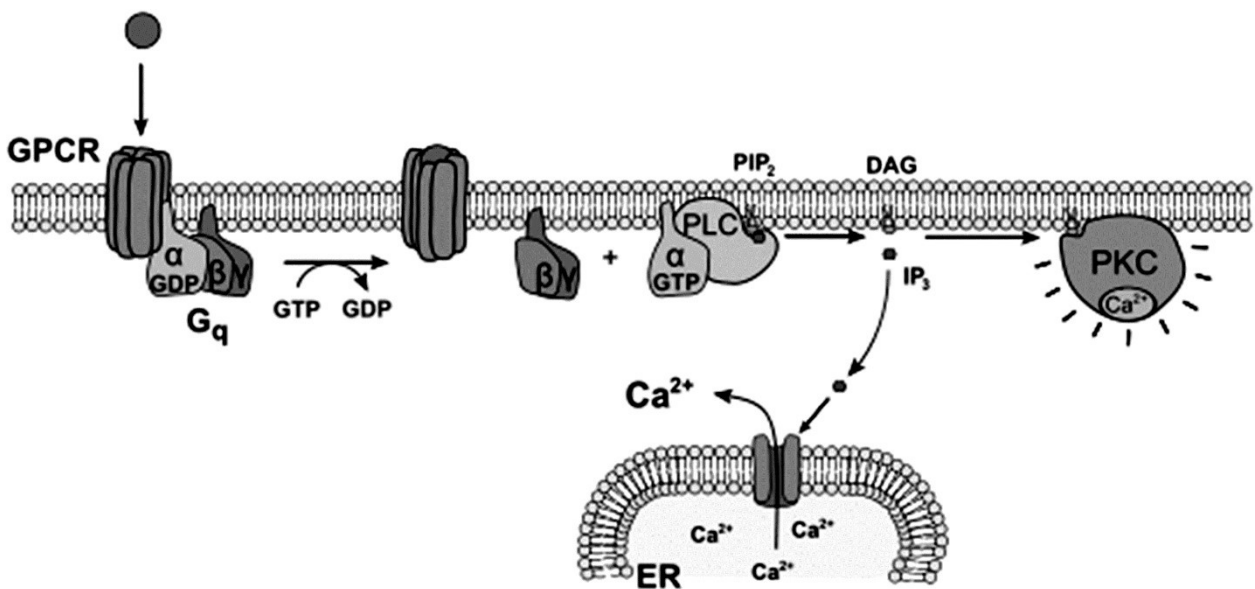


Abb. 3: Schematische Darstellung der G_q -gekoppelten Signaltransduktionskaskade (modifizierte Abbildung nach https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/31/Activation_protein_kinase_C.svg/550px-Activation_protein_kinase_C.svg.png)

Weiterhin spielen Ca^{2+} -vermittelte Prozesse auch auf transkriptioneller Ebene und bei der Proteinsynthese des OXT eine entscheidende Rolle.

Allerdings zeigten Experimente mit Ratten, dass unter bestimmten Bedingungen, wie zum Beispiel einer Hochregulation der OXT-R, die G-Protein-Spezifität abnimmt und auch G_i -Proteine gebunden werden können. Daher ist der OXT-R nicht rein selektiv an $G_{q/11}$ -Proteine gekoppelt (vgl. Strakova und Soloff, 1997).

Außerdem gelang bislang keine Spezifizierung der OXT-R in Subtypen oder –klassen, mit deren Hilfe die unterschiedlichen Reaktionsmuster und pharmakologischen Wirkungen erklärt werden könnten (Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Regulation und Liganden-Bindungsbeziehungen

Der OXT-R weist ein schwaches Liganden-Selektivitätsprofil auf. Maßgebend für die Bindungsaffinität scheint dabei der zyklische Anteil des Hormons zu sein. Durch Ile in Position 3 der Aminosäurenstruktur des OXT erhöht sich die Affinität, mit der OXT an seinen Rezeptor bindet, gegenüber anderen zyklischen Peptiden mit ähnlicher molekularer Struktur, wie beispielsweise ADH (Howl et al., 1995).

Trotzdem gilt der OXT-R als relativ unselektiv mit einer nur zehnfach höheren Affinität für die OXT-Bindung gegenüber dem strukturell verwandten AVP (Kimura et al., 1994; Postina et al., 1996).

Allosterische Modulatoren, Regulation

Steroide wie Cholesterol und dessen Steroidhormonprodukte steigern signifikant das Bindungsverhalten, sowohl an löslichen, als auch membrangebundenen OXT-R. Dabei scheint die Interaktion zwischen Cholesterol und dem OXT-R hochspezifisch zu sein und lässt sich nicht allein auf Veränderungen der Membranfluidität zurückführen (Gimpl et al., 1995; Gimpl et al., 1997). Cholesterol wirkt ebenfalls als allosterischer Modulator und stabilisiert den Rezeptor in einem hochaffinen Zustand sowohl für Agonisten als auch Antagonisten (Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Ähnliche Effekte ließen sich auch unter Zusatz von Mg^{2+} beobachten. Mg^{2+} steigerte sowohl die Bindungsaffinität als auch -kapazität des OXT an seinen Rezeptor und zeigte darüber hinaus als allosterischer Modulator ähnliche Wirkungen wie Cholesterol (Gimpl und Fahrenholz, 2001; Pliska und Kohlhauf Albertin, 1991).

Dagegen scheint das weibliche Sexual- und Gestationshormon Progesteron über indirekte Interaktion den durch die Aktivierung des OXT-R induzierten Signaltransduktionsweg abzuschwächen oder zu inhibieren (vgl. E. Grazzini et al., 1998). Gimpl und Fahrenholz (2001) postulieren aber in diesem Zusammenhang eine eher zell- als rezeptorspezifische Wirkung des Progesterons.

Weitere Regulationsfaktoren, die die Expression des OXT-R betreffen, finden sich sowohl auf genomischer als auch nicht-genomischer Ebene. Der Einfluss gonadaler Steroidhormone, wie Estradiol, gilt dabei als gesichert, wobei die molekularen Mechanismen bislang nicht zweifelsfrei geklärt werden konnten. Hormone wie TRH (=Thyroidea stimulierendes Hormon) und Retinsäure werden ebenfalls als mögliche Transkriptionsmodulatoren diskutiert. Ihr Einfluss ist jedoch stark zell- und spezieabhängig (Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Rezeptorinternalisierung und Downregulation

Bei Überstimulation der OXT-R durch OXT oder Agonisten erfolgt zunächst eine Desensitivierung in Form von Phosphorylierung mit anschließender Arrestinbindung. Dieser Prozess erfolgt innerhalb von Sekunden bis Minuten. Als langfristige Reaktion auf prolongierte Stimulation internalisiert die Zelle den Rezeptor über einen Clathrin-abhängigen Pfad (vgl. Gimpl und Fahrenholz, 2001; Smith et al., 2006). Dabei wird der Rezeptor per Endozytose aufgenommen und anschließend entweder im glatten endoplasmatischen Retikulum internalisiert (und später in einem Recyclingprozess zurück zur Zellmembran transportiert) oder in Lysosomen abgebaut.

Dieses Phänomen der Abnahme der Rezeptordichte innerhalb der Zellmembran wird auch „Downregulation“ genannt. Es ist eine Reaktion des biomolekularen Kommunikationssystems auf längerfristige, immer wiederkehrende Aktivierung der Rezeptoren, die als Überstimulation verstanden werden kann. Neben dieser direkten hochfrequenten Stimulation der OXT-R, gibt es Hinweise, dass auch andere endokrine Systeme durch komplexe Interaktionen mit dem OXT-R-System Einfluss auf dessen verminderte Expressionsdichte nehmen. Dieser Mechanismus der endokrinen Einflussnahme wird auch als „cross-talk“ bezeichnet und wurde zwischen dem OXT-R-System und CRH (corticotropin-releasing-hormone) diskutiert (vgl. Grammatopoulos und Hillhouse, 1999). Der genaue molekulare Signaltransduktionsweg ist bislang allerdings unbekannt.

1.1.5 OXT-Rezeptorverteilung und Wirkung in peripheren Geweben

OXT-R finden sich innerhalb des weiblichen Reproduktionstrakts im gesamten Uterus, Endometrium, Ovar, der Plazenta und auf duktalem bzw. glandulärem Epithel der

Mamma, sowohl während als auch außerhalb der Laktation (vgl. Fukai et al., 1984; Kimura et al., 1998; Saller et al., 2010; Takemura et al., 1994).

Dabei vermittelt OXT in genannten Geweben vornehmlich die Kontraktion der glattmuskulären Zellen bzw. Myoepithelien. Im Einzelnen wirkt OXT auf den Uterus uteroton und induziert durch komplexe Interaktionen mit weiblichen Sexualhormonen die Wehentätigkeit am Ende der Schwangerschaft. Das OXT-System kann dabei als Schlüsselregulator des Geburtsvorganges angesehen werden mit der Induktion der OXT-R als Trigger-Event (vgl. Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Während des weiblichen sexuellen Höhepunkts wird ebenfalls OXT sezerniert und vermittelt Mikrokontraktionen im Bereich des Beckenbodens (Carmichael et al., 1994), welche den Spermientransport Richtung Uterus und Tuben begünstigen könnten.

Des Weiteren bewirkt OXT die Kontraktion des Myoepithels in der Wand des Ductus lactiferus, der Sinusoide und der Alveolen des Brustdrüsengewebes während der Laktation. Entscheidend für die Initiation und Aufrechterhaltung der Laktation sind zentrale oxytocinerge Neurone, die bereits vor den taktilen Stimuli des Saugens aktiviert werden, wie zum Beispiel durch Schreien des Kindes (vgl. McNeilly et al., 1983).

In OXT-knock-out Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass die Proliferation des Brustdrüsengewebes ohne OXT nach der Geburt ausbleibt. Außerdem zeigten diese Tiere kein Interesse an der Aufzucht ihres Nachwuchses (Nishimori et al., 1996a; Wagner et al., 1997).

OXT spielt ebenso eine wichtige Rolle bei anderen die Reproduktion betreffenden Funktionen, wie der Kontrolle der Länge des weibliche Zyklus, der Follikel-luteinisation im Ovar und der ovariellen Steroidgenese (vgl. Pitzel et al., 1993). Experimente mit transgenen Mäusen lassen vermuten, dass OXT als luteotrophes Hormon wirkt, und damit den Abbau des Corpus luteum unterdrückt. Damit würde OXT indirekt den weiblichen Zyklus verlängern (Gimpl und Fahrenholz, 2001).

In der Decidua, dem maternalen endometrialen Anteil der Plazenta, stimuliert die Sekretion von OXT die Synthese von Prostaglandin $F_{2\alpha}$, welches ebenfalls an der Weheninduktion beteiligt ist (Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Im männlichen Reproduktionstrakt wurden OXT-R im Hoden, Nebenhoden und der Prostata identifiziert (Frayne und Nicholson, 1998). Immunhistochemische Untersuchungen von humanem bzw. Primatengewebe lassen die Vermutung zu, dass OXT eine Rolle bei der Ejakulation spielt, indem es unter anderem an der Kontraktion der Myoepithelien der Prostata sowie der Tubuli seminiferi im Hoden beteiligt ist (Nicholson und Jenkin, 1995; Nicholson, 1996).

Des Weiteren könnte OXT auch bei Männern autokrine und oder parakrine Effekte auf den Steroidmetabolismus ausüben. Unterstützt wird diese Vermutung durch Ergebnisse, die zeigten, dass OXT nachweislich im Hoden und Nebenhoden von Ratten die Aktivität der 5 α -Reduktase erhöht, ein Enzym, welches Testosteron in seine biologisch aktivere Form Dihydrotestosteron umwandelt (vgl. Nicholson und Jenkin, 1995).

Neben diesen bereits bekannten physiologischen Wirkungen des OXT auf die Reproduktionsorgane beider Geschlechter, berichten Gimpl und Fahrenholz (2001) auch über die Anwesenheit von OXT-R in nicht geschlechterspezifischen Geweben, wie der Niere, dem Herzen, dem Thymus, dem Pankreas und in Adipozyten.

Dabei sind die Wirkmechanismen, Signaltransduktionswege und die Rolle des OXT in den physiologischen Prozessen dieser Organe bislang weitgehend unklar. Postuliert werden eine Beteiligung an der renalen Natriurese, respektive Kaliurese, eine immunmodulierende Funktion im Thymusgewebe und Insulin-verwandte Wirkungen in Pankreas und Adipozyten. Bei Ratten scheint OXT in Kooperation mit dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) als kardiovaskuläres Hormon die Volumenhomöostase zu modulieren.

Tab. 1: Expression der OXT-R außerhalb des ZNS bei Säugetieren

<u>Weiblicher Reproduktionstrakt</u>	<u>Männlicher Reproduktionstrakt</u>
Ovar	Hoden
Plazenta (Decidua, Chorion)	Nebenhoden
Uterus (Myometrium, Endometrium)	Prostata
Düsenepithel der Mamma	Gll. vesiculosae

Sonstige Organsysteme

Niere
Herz
Thymus
Adipozyten
Endothel
Nebennieren
Osteoblasten

1.1.6 OXT-Rezeptorverteilung und Wirkung im ZNS

Die Verteilungsdichte und Lokalisation der OXT-R im ZNS sind extrem speziesabhängig.

Zum Nachweis der OXT-R werden verschiedene Methoden genutzt. In einer Zusammenstellung der verschiedenen Expressionsareale des OXT-R von Gimpl und Fahrenholz (2001) nutzten die zitierten Studien meist OXT-Analoga oder -derivate, deren Bindungsintensität an den OXT-R mit unterschiedlichen Verfahren gemessen wurde.

Boccia et al. (2013) dagegen untersuchten die Lokalisation von OXT-R in zwei humanen Gehirnen durch immunhistochemische Darstellung mittels eines monoklonalen Antikörpers, der spezifisch gegen den humanen OXT-R gerichtet war.

Tab. 2: Expression der OXT-R im ZNS (Synopsis der Ergebnisse von Boccia et al., 2013; Gimpl und Fahrenholz, 2001)

Olfaktorisches System
Limbisches System
Ventrolaterale Kerne des Septums
Gyrus cinguli
Basalganglien
Ventrale Kerngruppen des Pallidum
Globus Pallidum
Hirnstamm
Substantia nigra (Pars compacta)
Ncl. tractus solitarii
Mediale präoptische Kerne des Hypothalamus

In beiden Arbeiten finden sich OXT-R im Bereich der olfaktorischen Kerne, im limbischen System (in ventrolateralen Kernen des Septums), in Teilen des Hypothalamus und der Basalganglien (ventrales Pallidum und Globus pallidus) sowie in einigen Regionen des Hirnstamms, insbesondere in der Pars compacta der Substantia nigra. Überdies konnten OXT-R auch in anderen Bereichen des Hirnstamms wie dem Ncl. tractus solitarii nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu berichten beide Autorengruppen von einem Fehlen der OXT-R im Bereich des Hippocampus, der Area entorhinalis, dem Ncl. accumbens und dem Bulbus olfactorius (vgl. Boccia et al., 2013; Gimpl und Fahrenholz, 2001). Es konnte allerdings in Bezug auf den Ncl. accumbens in anderen Arbeiten eine hohe Expressionsdichte von OXT-R, beispielweise für Präriewühlmäuse, gezeigt werden (Insel und Shapiro, 1992; Keebaugh und Young, 2011).

Des Weiteren untersuchten Boccia et al. (2013) lediglich 2 humane Gehirne. Bethlehem et al. (2017) wiesen eine sehr deutliche Expression des OXT-R Gens im Bereich des

Ncl. accumbens in humanem Hirngewebe nach, sodass der Umfang der von Boccia et al. untersuchten Gewebeproben möglicherweise zu gering war, um eine repräsentative Aussage zu ermöglichen.

Unterschiede der Ergebnisse gibt es in Bezug auf die mögliche Expression von OXT-R im Bereich der Amygdala, die einen zentralen Teil des limbischen Systems bildet. Während Boccia et al. (2013) in fast allen Kerngebieten der Amygdala eine hohe Bindungsaktivität des markierten monoklonalen OXT-R-Antikörpers verzeichnen, konnten in der Review von Gimpl und Fahrenholz (2001) keine OXT-R in diesen Arealen lokalisiert werden. Dies mag auf den unterschiedlichen molekularen Methoden beruhen, die jeweils zum Nachweis der OXT-R in humanen Gehirnen verwendet wurden. Boccia et al. (2013) argumentieren, dass die verwendeten Peptide in früheren Studien OXT strukturell zwar sehr ähnlich sind, jedoch mit geringerer Affinität an die OXT-R binden als OXT selbst, dafür allerdings mit erhöhter Affinität an Vasopressinrezeptoren. Letztlich bleibt jedoch unklar, worauf diese Diskrepanz der Ergebnisse beruht.

Im Einzelnen detektierten Boccia et al. (2013) außer in genannten Arealen, auch OXT-R in anterioren Kernen des Gyrus cinguli.

An dieser Stelle erfolgt die Erläuterung einiger Funktionen der einzelnen Hirnareale, in denen OXT-R detektiert werden konnten.

Das limbische System, zu dem unter anderem auch der Gyrus cinguli, die Amygdala ventrolaterale septale Kerne und Teile des Hypothalamus, wie die Corpora mamillaria, zählen, ist ein komplexer neuraler Schaltkreis, der essentiell an der Verarbeitung und Regulation von Emotionen und affektiver Verhaltensmuster, wie Angst, Aggression oder Sexualität, beteiligt ist. Es spielt außerdem eine wichtige Rolle in Lernprozessen und dem Abspeichern von Gedächtnisinhalten (vgl. "limbisches System - Lexikon der Neurowissenschaft", 2000; Hurlemann et al., 2010). Somit kommt dem limbischen System eine fundamentale Funktion innerhalb der Steuerung und Etablierung sozialer Verhaltensmuster zu.

Aufgrund der Tatsache, dass in diesem System eine hohe Dichte von OXT-R detektiert werden konnte, ließe sich vermuten, dass OXT möglicherweise Einfluss auf Emotionsregulation und -verarbeitung nehmen könnte. Der Gyrus cinguli ist außerdem ein Kern-

gebiet, welches sexuelle Erregung, Entscheidungen bzw. die Ausführung von Plänen vermittelt und dabei offenbar durch OXT moduliert wird.

Veränderte Aktivitäten in diesem Kerngebiet sind assoziiert mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielweise Posttraumatischer Belastungsstörung, bipolarer Störung, und Schizophrenie.

Gesteigerte neurale Aktivitäten im Bereich der Amygdala wurden bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie der Borderline-Persönlichkeit, Suizidalität und Autismus beobachtet (vgl. Boccia et al., 2013).

Neben dem modulierenden Einfluss auf die physiologische Emotionsregulation, könnte das OXT-System also auch in pathologischen Prozessen involviert sein.

Die Tatsache, dass OXT-R sowohl in der Pars compacta der Substantia nigra als auch in Teilen der Basalganglien nachgewiesen werden konnten, lässt vermuten, dass dopaminerge Neurone ebenfalls eine Assoziation zum oxitocinergen System aufweisen. In Folge dessen könnte das oxytocinerge System auch einen Beitrag zu motorischen und anderen Basalganglien-assoziierten Funktionen leisten (vgl. Gimpl und Fahrenholz, 2001), wie der Regulation von Motivation und des endogenen Belohnungssystems.

Neben vielfältigen Wechselwirkungen mit Dopamin beeinflussen auch gonadale Steroide das Bindungsverhalten des OXT an seinen zentralen Rezeptor, besonders in Arealen, welche die Reproduktion betreffen (Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Die olfaktorischen Kerne generieren hauptsächlich Geruchs- und Geschmacksinformationen, wobei eine Beteiligung dieses Systems an der Modulation sozialer Verhaltensmuster als wahrscheinlich erachtet wird.

1.1.7 Intranasale OXT-Effekte

Transportmechanismen in ZNS

Wie aber gelangt OXT als Peptidhormon zu seinen zentralen Rezeptoren?

Es existieren nach gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen hauptsächlich zwei verschiedene Erklärungsmodelle:

- 1.) der indirekte Transport des Peptids über den systemischen Blutkreislauf durch die BHS in den Subarachnoidalraum
- 2.) der direkte Transportweg von der Nasenschleimhaut zum Gehirnparenchym

Diese zweite Transporthypothese kann weiter unterteilt werden in einen intraneuralen Pathway, bei dem OXT von olfaktorischen Neuronen internalisiert, axonal transportiert und letztlich im ZNS sezerniert wird und einen extraneuralen Pathway, der auf der Vorstellung basiert, dass Peptide über Interzellularspalten des olfaktorischen Epithels und anschließende Diffusion in den Liquor gelangen (vgl. Born et al., 2002; Leng und Ludwig, 2016).

Einige Studien versuchen die Hypothese des erstgenannten indirekten Mechanismus zu belegen, dass OXT hämatogen in geringen Mengen die Bluthirnschranke (BHS) passiert und ins ZNS gelangt. Quintana et al. (2015) postulieren, dass geringe, aber dennoch biologisch wirksame Mengen, durch die Blutliquorschranke (BLS) und über den Plexus choroideus in das Ventrikelsystem und somit schließlich zum Gehirn gelangen.

Diese Hypothese untersuchten Hollander et al. in ihren Arbeiten im Jahre 2002 und 2007.

Hollander et al. verabreichten dazu Probanden eine kontinuierliche OXT-Infusion über 4 Stunden und verglichen das Outcome in Bezug auf soziale Kognition und Perzeption gegenüber der Placebo-Gabe in einem Within-subject Design. Als Probanden nahmen dabei Patienten mit Asperger-Syndrom bzw. einer diagnostizierten Form von Autismus teil. Diese Patientengruppe weist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung Defizite in sozialen Verhaltensmustern auf.

Tatsächlich zeigten die Versuchspersonen nach intravenöser OXT-Gabe eine Verbesserung des Erkennens emotionaler Ausdrucksformen und eine Reduktion der für Autismus typischen repetitiven Verhaltensmuster. Hollander et al. interpretierten dies als Korrelat für eine erfolgreiche soziale Modulation durch Stimulation der zentralen OXT-Rezeptoren.

Quintana et al. (2015) suchten empirische Belege für den direkten Transport aus der Peripherie ins ZNS. Dabei hinterfragten sie die Wirksamkeit von peripher appliziertem

OXT kritisch. Methodisch nutzen sie zwei verschiedene Applikationsformen für die OXT bzw. Placebo-Gabe. Sie verabreichten gesunden männlichen Probanden (ohne Autismus oder Asperger Diagnose) entweder eine intravenöse Infusion oder parallel ein Aerosol über ein Nasenspray, welches sie über die Nase inhalierten. Dabei wählten sie die Dosen beider Applikationsformen so, dass die resultierenden peripheren Wirkspiegel vergleichbar waren.

Sie verglichen das Outcome der verschiedenen Applikationsformen und der jeweils gewählten Dosen anhand der Interpretation emotionaler Mimik. Dabei beschrieben sie nur einen Effekt auf die soziale Perzeption bei niedrig gewählten und intranasal applizierten OXT-Dosen, wohingegen sie bei intravenöser Gabe von OXT keine sozialmodulatorischen Effekte beobachteten. Daraus schlossen sie, dass die nasale Applikationsform einen wirksameren Mechanismus darstellt als der hämatogene Transport, um OXT im Liquor anzureichern.

Den direkten experimentellen Nachweis, dass intranasal verabreichte Peptide tatsächlich zum Anstieg der zentralen Spiegel führen, lieferten Born et al. (2002) und Striepens et al. (2013). Beide Autoren maßen nach intranasaler Applikation und unterschiedlich gewählten Latenzzeiten die Peptid-Konzentration direkt im Liquor. Dabei nutzten Born et al. Vasopressin, welches strukturell dem OXT sehr ähnlich ist, während Striepens et al. OXT selbst verwendeten. Letztlich stellten Born et al. einen signifikanten Vasopressin-Konzentrationsanstieg nach 10 min fest, während Striepens et al. einen Anstieg der OXT-Konzentration erst nach 75 min sahen. Die Autoren beider Studien verglichen außerdem die Kinetik des Anstiegs der Peptidkonzentration im Plasma mit dem Verlauf des Konzentrationsanstiegs im Liquor und konnten keine Korrelation finden.

Damit ist evident, dass OXT nach nasaler Applikation tatsächlich ins ZNS gelangt, allerdings in nicht signifikanten Mengen mittels des indirekten Weges, ausgehend von dem systemischen Blutkreislauf.

Diese These wird in der Übersichtsarbeit von Leng und Ludwig (2016), in der Experimente zur Durchlässigkeit der BHS bei verschiedenen Säugetierspezies für OXT evaluiert wurden, gestützt. Sie sehen keine relevante Durchlässigkeit und berufen sich dabei unter anderem auf Versuche mit Ratten, denen OXT subkutan appliziert wurde. Nach

einer Latenzzeit von 10 min, die der von Born et al. (2002) entspricht, hatten umgerechnet lediglich 0,02 % des peripher verabreichten OXT die zerebrospinale Flüssigkeit erreicht.

Daher ist für den nasozerebralen Transport der direkte Pathway wahrscheinlicher. Leng und Ludwig kritisieren allerdings die Vorstellung des extraneuronalen Weges, insbesondere die Möglichkeit der Diffusion, mit dem Argument, dass die Arachnoidea ein mehrschichtiges Epithel mit Zonula occludens (engl. „tight junctions“) in der innersten Schicht aufweist, wodurch sie äußerst undurchlässig ist.

Sie räumen allerdings auch ein, dass ein hoher Konzentrationsunterschied zwischen Subarachnoidalraum und extrazerebralen Kompartimenten durchaus einen unspezifischen Transport der Peptide über die BHS begünstigen könnte.

Überdies formulieren sie die Hypothese, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit ein extravaskulärer OXT-Pool existiert, in dem sich große Mengen des Peptids anreichern und von dort aus in den systemischen Blutkreislauf diffundieren, da OXT nach intranasaler Applikation sehr viel länger im Plasma nachweisbar bleibt, als es anhand der Plasma-Eliminationshalbwertszeit zu erwarten wäre.

1.1.8 Pharmakokinetik des intranasal applizierten OXT

Nachdem die Adsorption des OXT in den Subarachnoidalraum diskutiert wurde, bleibt die Frage nach der Halbwertszeit (HWZ), der Distribution und der Eliminationszeit aus dem Liquor.

Leng und Ludwig (2016) führen eine HWZ des OXT im Liquor bei Ratten von 19 min an, wohingegen diese beim Menschen schon 28 min beträgt (vgl. Gimpl und Fahrenholz, 2001). Eine genaue Angabe der Distribution bzw. der Eliminationszeit im Liquor des Menschen findet sich in der Literatur nicht, allerdings zeigen sich bereits in Tierstudien deutliche speziesabhängige Unterschiede. Leng und Ludwig gehen bei Ratten von einer Eliminationshalbwertszeit von 20 min aus. Als Eliminationsmechanismus nehmen die Autoren eine Kombination aus dem Abfluss über den Subarachnoidalraum und den aktiven Transport in den systemischen Blutkreislauf mit konsekutiver renaler Ausscheidung über das Harnsystem an.

Die unbekannte Distribution im Liquor bzw. im Hirnparenchym macht eine Aussage über die Latenzzeit bis zur optimalen biologischen Wirksamkeit schwierig. Der Zeitpunkt des Konzentrationsanstiegs des OXT im Liquor unterscheidet sich bereits bei Born et al. und Striepens et al. deutlich. Bei Hollander et al. findet sich leider keine Latenzzeit, nach der ein sozial-modulatorischer Effekt messbar wäre.

Es ist allerdings naheliegend, dass sich die Kinetik der Diffusion im Hirnparenchym nicht unbedingt mit der im Liquor gleichsetzen lässt. Das heißt im Umkehrschluss, dass OXT bereits biologisch wirksam sein kann, bevor es mittels Lumbalpunktion, wie bei Born et al. und Striepens et al. durchgeführt, messbar wäre. Möglicherweise werden bereits zentralnervöse Effekte vermittelt, lange bevor OXT mittels Diffusion die tiefen lumbalen Regionen des Subarachnoidalraums erreicht.

Pharmakologische Dosis-Wirkung-Beziehung

Die Effekte des intranasal verabreichten OXT scheinen überdies dosisabhängig zu sein.

Viele der bisher durchgeführten Studien verwendeten 24 IU (=internationale Einheiten), meist allerdings ohne Evidenz dafür, dass dies tatsächlich eine optimale oder effektive Dosis ist. Cardoso et al. (2013) untersuchten eine solche Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen intranasal appliziertem OXT und der Effektstärke auf andere regulatorische Zentren. Dabei zeigte sich, dass bei einer Dosis von 24 IU eine stärker messbare Wirkung eintrat (gemessen wurde die Reduktion der Cortisolausschüttung nach starker sportlicher Betätigung), als die Verdopplung dieser Dosis auf 48 IU, die interessanterweise dem Outcome der Placebogabe glich.

Quintana et al. (2015) sahen Vorteile bei der Modulation von sozialer Kognition unter einer noch niedrigeren Dosis von 8 IU (ebenfalls intranasal appliziert) gegenüber den erwähnten 24 IU.

Ein vielfach diskutiertes Erklärungsmodell für die abgeschwächte bzw. teils aufgehobene Wirkung höherer OXT-Dosen ist die Aktivierung bestimmter AVP-Rezeptoren.

So konnten Song et al. (2014) in einer syrischen Hamsterart zeigen, dass OXT tatsächlich V1a-Rezeptoren, eine Unterart der AVP-Rezeptoren, aktiviert und nicht, wie angenommen, allein über OXT-R seine sozial modulatorischen Effekte vermittelt.

Auch Cardoso et al. (2013) diskutieren eine mögliche, je nach regulatorischem System, antagonisierende Wirkung auf die initialen OXT-Effekte durch die Aktivierung von AVP-Rezeptoren.

Auf Grundlage des hohen Evidenzgrades der hier dargestellten wissenschaftlichen Erkenntnisse etablierte sich in der aktuellen Forschung die Dosis von 24 IU OXT bei intranasaler Applikation.

1.2. Soziale Effekte des OXT

1.2.1 Prosoziale Effekte

Viele Studienergebnisse legen prosoziale Effekte beim Menschen durch exogen zugeführtes OXT nahe.

Kosfeld et al. (2005) führten das Experiment eines sozioökonomischen Spiels durch, in welchem die Probanden Geld bei einem ihnen unbekanntem Treuhänder investieren mussten. Dies zumindest war die Voraussetzung, um selbst ihren Gewinn maximieren zu können. Der Treuhänder wiederum konnte entscheiden, ob er die Investition und deren erwirtschafteten Gewinn mit dem Investor teilte oder ob er den vorher investierten Betrag ohne den Bonus für sich behielt. Im ersten Fall „gewannen“ beide Parteien, Investor und Treuhänder, im zweiten Fall, in dem sich der Treuhänder egoistisch oder „untreu“ verhielt, gewann nur der Treuhänder. So bestand für den Investor, und damit für die Probanden, ein soziales Risiko, das darin lag, dem unbekanntem Treuhänder zu vertrauen oder alternativ keinen Gewinn erzielen zu können.

Dabei stellten Kosfeld et al. fest, dass die Probanden, die OXT erhalten hatten, eine höhere Bereitschaft zeigten dieses soziale Risiko, nämlich die Investition des fiktiven Geldes, einzugehen, als die Kontrollgruppe. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Baumgartner et al. (2008), mit einem leicht modifizierten Versuchsaufbau. Unter diesen Bedingungen erlangten die Investoren in der Mitte des Spiels Kenntnis über die vorangegangenen Entscheidungen des Treuhänders und konnten im weiteren Verlauf ihre Vorgehensweise anpassen. Die OXT-Gruppe änderte dabei ihre Strategie nicht, auch nicht nach Bekanntwerden der „untreuen“ Entscheidungen des Treuhänders, während sich in

der Kontrollgruppe nach dieser Erkenntnis ein größeres soziales Misstrauen abzeichnete.

Weiterhin scheint OXT bei männlichen Probanden eine anxiolytische und stressprotektive Wirkung zu besitzen (vgl. Heinrichs et al., 2003), die umso größer ist, je mehr soziale Unterstützung das Individuum durch ihm emotional-verbundene Menschen erfährt. Dabei scheint der Aspekt der emotionalen Unterstützung gemeinsam mit der endokrinen Wirkung des OXT einen synergistischen Effekt auf die Suppression der Cortisolausschüttung auszuüben. Folglich interpretierten die Autoren die verminderte Cortisolausschüttung in psychischen Stresssituationen als Stressreduktion bzw. Anxiolyse.

Einige Studien liefern weiterhin Hinweise darauf, dass OXT die Fähigkeit und das Ausmaß an Empathie steigern könnte. So zeigen Hurlemann et al. (2010), dass OXT selektiv die emotionale Empathie bei gesunden Männern steigert. Erstaunlich ist hierbei allerdings, dass die Testergebnisse der durch OXT-Einnahme „verbesserten“ Empathie dieser Männer den Ergebnissen gesunder junger Frauen glichen, welche in Bezug auf IQ und Alter äquivalent zu den männlichen Probanden waren. Diese Frauenkohorte hatte allerdings kein OXT erhalten, sondern nur ein Placebo.

Darüber hinaus konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass OXT offenbar selektiv die Verbesserung von Lernprozessen begünstigt, an denen soziale Verstärker beteiligt sind.

Interessanterweise zeigte OXT im Hinblick auf das Lernverhalten mit non-sozialen Verstärkern keine Verbesserung der Lernleistung, weder bei den untersuchten Männern, noch bei den Frauen. Es ließ sich ebenfalls kein steigernder Effekt von OXT in Bezug auf kognitive Empathie feststellen (Hurlemann et al., 2010).

Dagegen postulieren Domes et al. (2007) eine relativ verbesserte Perzeption subtiler sozialer Stimuli unter OXT-Gabe. In ihrer Studie präsentierten die genannten Autoren den Probanden verschiedene emotionale Ausdrücke des Augenbereichs. Die Aufgabe der Studienteilnehmer bestand darin, Rückschlüsse auf die exprimierten Gefühle der betreffenden Person zu ziehen und dabei die emotionale Grundstimmung zu differenzieren. Die dargestellten Augenpaare wurden in 2 Kategorien anhand der Schwierigkeit der Differenzierung eingeteilt. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Interpre-

tation von „unklaren“ Augenausdrücken bei jenen Probanden, die OXT erhalten hatten. Diese Form der Kognition wird in der Wissenschaft als kognitive Empathie definiert.

Fasst man also anhand der beschriebenen Studien die prosozialen Wirkungen von OXT zusammen, so lassen sich anxiolytische, respektive Stress-protective und Empathie-fördernde Effekte nachweisen. Inwieweit OXT soziale Perzeptionen bzw. kognitive Empathie steigert, ist dabei von den jeweils verschiedenen Studienparametern abhängig.

1.2.2 Antisoziale Wirkungen

Allerdings existieren auch einige Studienergebnisse, die eine Theorie der Förderung anti-sozialer Verhaltensweisen unter dem Einfluss von OXT nahe legen. Unter anderem scheint OXT zwar das Vertrauen und die Kooperationsbereitschaft innerhalb der Bezugsgruppe zu fördern, gleichzeitig verstärkt es aber auch die defensive Aggression gegenüber konkurrierenden Außengruppen (vgl. De Dreu et al., 2010). Dabei scheinen diese Effekte unabhängig von jeglicher individueller charakterlicher Disposition in Bezug auf kooperatives oder unkooperatives Verhalten zu sein. Zu betonen ist hierbei jedoch das protektionistische Wesen der sogenannten „defensiven Aggression“. Dabei steht der Schutz der eigenen Gruppe vor einer möglichen Bedrohung im Fokus, und nicht die primäre Schädigung der Außenstehenden.

Während De Dreu et al. in ihrer Studie im Jahre 2010 die Bezugsgruppe und die Außenstehenden mehr oder weniger zufällig, oder zumindest nicht nach klassischen sozialen Kriterien, sondern artifiziell kreiert hatten, untersuchten sie in einer Studie im Jahr 2011 ähnliche Effekte bei präformierten, in diesem Fall, ethnischen Gruppen. Hierbei bestand die Fragestellung darin, ob und inwieweit OXT die emotionale Nähe zur eigenen (Bezugs-) Gruppe stärkt bzw. inwiefern OXT Ablehnung oder antisoziales Verhalten auf außenstehende Gruppen moduliert. Ihre Ergebnisse zeigen eindeutig eine stärkere Favorisierung der eigenen ethnischen Gruppe unter dem Einfluss von OXT. Konkret zeigten jene Probanden, die OXT erhalten hatten, eine geringere Bereitschaft Mitglieder der eigenen Gruppe in einer fiktiven moralischen Dilemmasituation zu opfern. Weiterhin assoziierten sie mehr positiv-konnotierte Eigenschaften und ein breiteres Emotionsspektrum mit Mitgliedern der eigenen Gruppe im Vergleich zu anderen, ethnischen Gruppen.

Die Hypothese, dass OXT möglicherweise die offensive Aggressivität gegenüber Außenstehenden verstärkt, wird ausdrücklich in beiden Studien von De Dreu et al. nicht bestätigt.

Somit lassen die Ergebnisse dieser beiden Studien von De Dreu et al. folgende Hypothesen zu, dass OXT erstens die Bindung zur eigenen Bezugsgruppe verstärkt und es zweitens gegebenenfalls die defensive Aggressivität fördern kann, allerdings unter der Bedingung, dass dies einen Vorteil für die eigene Gruppe darstellt.

Shamay-Tsoory et al. (2009) untersuchten eher antisozial konnotierte Gefühlregungen, wie Eifersucht und Schadenfreude, im Rahmen eines neuroökonomischen Spiels unter Einfluss von OXT. Der situative Kontext bot hier allerdings keine Möglichkeit der Identifikation mit sozialen Gruppen, dafür aber einen Versuchsaufbau mit kompetitivem Charakter. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass OXT Gefühle wie Eifersucht und Schadenfreude verstärkt.

Im Unterschied zu De Dreu et al. untersuchten sie allerdings nicht nur männliche Probanden, sondern Teilnehmer beider Geschlechter.

Die Modulation von Eifersucht und Schadenfreude wies keine Abhängigkeit zu einem der beiden Geschlechter auf. Die Autoren stellten ebenso keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf die emotionalen Ratings fest.

Diskutieren ließe sich bei den Studien von De Dreu et al., ob die beschriebenen Effekte unter Einnahme von OXT spezifisch für Männer gelten und inwieweit sie sich in einer weiblichen Kontrollgruppe reproduzieren ließen.

1.2.3 Synopse

Wie also lassen sich diese scheinbar kontroversen Wirkungen von OXT in Bezug auf soziale Verhaltensweisen nun miteinander in Einklang bringen?

Einen Erklärungsansatz für dieses Problem bieten Bartz et al. (2010) in ihrem Review. In diesem reflektieren sie verschiedene Studien zur Modulation sozialer Verhaltensweisen durch OXT und stellen solche mit prosozialen Ergebnissen jenen mit antisozialer Verhaltensverstärkung gegenüber.

Die Effektstärke, die OXT auf die Ausprägung eines bestimmten Verhaltens oder die Änderung eines Verhaltensmusters habe, sei dabei je nach Studie extrem variabel. Daneben existieren weiterhin auch Studien, aus denen sich kein eindeutiger Effekt von OXT auf die gemessenen sozialen Verhaltensweisen nachweisen lässt.

Die doch sehr unterschiedlichen Forschungsergebnisse erklären Bartz et al. (2011) in ihrem Review durch eine kontextsensitive und personen-abhängige Wirkung von OXT. Sie fokussieren sich dabei nicht auf die Frage „wie“ OXT wirkt, sondern „in welchem situativen Kontext“ und analysieren die verschiedenen individuellen Prädispositionen der Versuchsteilnehmer.

Unter Berücksichtigung mehrerer Studien (Andari et al., 2010; Guastella et al., 2008; Hurlemann et al., 2010) gelangen Sie zu der These, dass OXT beispielsweise die soziale Kognition nur unter ganz bestimmten Umständen verbessert und auch nur zu einem gewissen Grad. Bartz et al. argumentieren, dass die Verbesserung der emotionalen Kognition einem gewissen „Deckeneffekt“ unterliege. Während Hurlemann et al. keine Verbesserung der emotionalen Kognition bei gesunden männlichen Probanden unter OXT feststellten, zeigten Studien mit autistischen Männern das Gegenteil (vgl. Andari et al., 2010). Bartz et al. lösen diesen Gegensatz durch die Annahme, dass die jeweilige interindividuelle Prädisposition das Vermögen der emotionalen Kognition limitiert und somit gleichwohl auch die potentiell steigernden Effekte von OXT in dieser geistigen Fähigkeit.

Anders formuliert kann OXT die soziale Kognition nur dann verbessern, wenn ein gewisses Defizit in diesem Bereich vorhanden ist. Ist diese jedoch bereits in hohem Maße (wie bei Gesunden) vorhanden, fällt das Maß der potentiellen Steigerung dieser Fähigkeit gering oder nicht messbar aus.

Als Lösungsschlüssel für die Gegenüberstellung der teils komplementären sozialen Verhaltensintensivierung durch OXT bieten Bartz et al. drei Haupthypothesen an:

Dabei wirke OXT erstens anxiolytisch, fördere zweitens affiliative Verhaltensweisen und erhöhe drittens die Verarbeitung und Perzeption sozialer Reize.

Gerade durch die dritte und zentrale Hypothese lässt sich erklären, warum autistische Versuchspersonen eher eine Verbesserung prosozialen Verhaltens zeigen (vgl. Guastella et al., 2008), während bei anderen Versuchsteilnehmern eher antisoziale Verhaltensweisen begünstigt werden.

Bei der Modulation sozialer Kompetenzen sind der Kontext, die erhöhte Fokussierung und die verbesserte Verarbeitung sozialer Stimuli durch den Einfluss von OXT die Ursachen, die angepasst auf die individuellen Voraussetzungen und die jeweilige Situation entweder in pro- oder antisozialem Verhalten resultieren.

Befanden sich die Probanden beispielsweise in einer Wettbewerbssituation, fühlten sich unsicher oder interagierten mit Mitgliedern einer Out-group (= bedrohlicher Kontext), verstärkte OXT eher antisoziale Verhaltensweisen, wie Misstrauen und Eifersucht (vgl. De Dreu et al., 2010; Shamay-Tsoory et al., 2009).

Liegt der Fokus der sozialen Aufmerksamkeit allerdings auf emotional verbundenen Individuen oder der eigenen Bezugsgruppe und verspricht die Kooperation einen potentiellen gemeinsamen Benefit, so fördert OXT eindeutig die Bindung zur eigenen Gruppe, ebenso wie die interne Kooperationsbereitschaft und darüber hinaus die Bereitschaft soziale Risiken einzugehen (vgl. De Dreu et al., 2011; Kosfeld et al., 2005).

Sollte OXT die Fokussierung auf soziale Stimuli und deren Perzeption verbessern, so profitieren allen voran jene, die prädispositionell in diesem Bereich Defizite aufweisen, wie beispielweise Menschen mit autistischer Verhaltensausrprägung. Somit lässt sich auch unter Anwendung dieser Hypothese erklären, warum OXT gerade in letztgenannter Personengruppe eine ausgeprägt steigernde Wirkung auf prosoziales Verhalten hat, während dieser Effekt bei anderen Personengruppen entsprechend geringer ausgeprägt ist oder ausbleibt.

1.2.4 Modulatorische Effekte des OXT auf parentale und romantische Bindungen

OXT spielt auch in nonhumanen Spezies eine zentrale Rolle bei der Regulation verschiedener sozialer Verhaltensweisen.

Parentales Verhalten

So wird dieses Neuropeptid unter anderem auch mit der Modulation parentaler Bindungsmuster in verschiedenen Säugetierspezies assoziiert.

Wie bereits beschrieben, besteht eine der endokrinen Wirkungen des OXT in der Induktion der Geburtswehen und ihrer Aufrechterhaltung. Allerdings vermittelt OXT die Mutterschaft nicht nur auf somatischer, sondern ebenso auf kognitiver Ebene.

So konnte durch mehrere Studien an Ratten gezeigt werden, dass OXT die Frequenz und Dauer der Zuwendung zur Nachkommenschaft erhöht, beispielweise in Form von länger andauerndem und oder häufigerem körperlichem Kontakt sowie Putzen und Lecken der Jungtiere (Champagne et al., 2001; Insel, 1992; Kendrick et al., 1997).

Ebenso beobachteten Pedersen und Prange (1979) in ovariectomierten, bisher nachkommenlosen weiblichen Ratten, durch intrazerebrale Injektion von OXT eine Induktion mütterlichen Verhaltens.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei anderen Säugetierspezies, wie bestimmten Affenarten (vgl. Finkenwirth et al., 2016).

Allerdings diene OXT vorrangig der Induktion mütterlichen Verhaltens, nicht der Aufrechterhaltung oder einer gesteigerten Intimität der Interaktionen selbst. Für maternale Verhaltensmuster seien überdies das Priming mittels gonadaler Steroide essentiell (vgl. Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Die Vermutung, dass die endokrine Regulation maternalen Verhaltens nicht allein auf OXT-gesteuerten Regelkreisen basiert, stützen außerdem die Ergebnisse einer Arbeit von (Nishimori et al., 1996 b). In dieser zeigten transgene OXT-knock-out Mäuse ein weitgehend normales mütterliches Verhalten, obwohl sie keine vollständig funktionsfähigen OXT-Peptide bzw. OXT-R exprimierten.

Interessanterweise vermitteln strukturverwandte Peptide des OXT aber nicht nur ausschließlich maternales Verhalten, sondern intensivieren wahrscheinlich ebenso die paternale Bindung, korrelierend mit höhergradig ausgeprägter Fürsorglichkeit gegenüber dem Nachwuchs bei männlichen Präriewühlmäusen (vgl. Young et al., 2011).

Analog dazu findet man auch in humanen Arbeiten Hinweise auf eine Intensivierung der parentalen Bindung beider Geschlechter zu ihren Nachkommen in Assoziation mit OXT.

So korrelierten Feldman et al. (2007) die OXT-Plasma Spiegel werdender Mütter, welche im ersten Trimester der Schwangerschaft gemessen wurden, mit der Stabilität der späteren Bindung zu ihren Kindern im ersten Monat, post partum. Unter anderem wurden zur Evaluation der emotionalen Bindung die Häufigkeit und Dauer des Hautkontakts, typisch mütterliche Sprechweisen sowie Emotionen und Gedanken in Bezug auf das eigene Kind, ausgewertet.

Diese Studienergebnisse legen die Vermutung nahe, dass bestimmte soziale Interaktionen zwischen dem eigenen Kind und der endogene OXT-Spiegel miteinander wechselwirken.

Gestützt wird dies durch die empirische Beobachtung, dass Kinder, die durch ihre Mütter rein verbal und ohne Hautkontakt während einer Stresssituation beruhigt wurden, einen Anstieg des OXT-Plasma-Spiegels und einen raschen Abfall des Plasma-Cortisol-Spiegels aufwiesen (vgl. Seltzer et al., 2010).

Die induzierten Anpassungen der jeweiligen Hormonsekretion können hierbei als Indikator für eine starke Mutter-Kind-Bindung bzw. konsekutiv als Stressreduktion beim Kind, bedingt durch soziale Interaktionen, interpretiert werden.

Außerdem wurde über höhere OXT-Plasmaspiegel bei Müttern berichtet, die eine gesicherte emotionale Bindung zu ihrem sieben Monate alten Kind aufwiesen, im Gegensatz zu Müttern, die emotional weniger stark gebunden schienen (vgl. Strathearn et al., 2009).

Bei der Modulation der Eltern-Kind-Bindung scheint OXT innerhalb beider Geschlechter Einfluss zu nehmen, also auch Effekte auf das Bindungsverhalten der Väter zu vermitteln.

Eine Studie zeigte, dass während der ersten 6 Lebensmonate der OXT-Plasmaspiegel beider Elternteile stetig zunimmt, ohne Unterschied zwischen beiden Geschlechtern. Allerdings unterschieden sich die auslösenden Faktoren für einen darüber hinausgehenden kurzfristigen OXT-Anstieg. Als Sekretionsreize galten bei den untersuchten Müt-

tern primär verbale und körperliche Zuneigungsgesten, während bei den Vätern vordergründig körperlicher Kontakt und das Zeigen von Objekten zu einem kurzzeitigen Anstieg des Plasmaspiegels führte (vgl. Gordon et al., 2010).

Gerade bei der wechselseitigen Beziehung zwischen parentalen Interaktionen und der daraus resultierenden Dynamik assoziierter endokriner Vorgänge scheint es geringfügige geschlechtsspezifische Unterschiede zu geben.

Cong et al. (2015) verglichen den Plasma-OXT-Spiegel bei Elternpaaren jeweils vor, während und nach Hautkontakt zu ihrem eigenen Kind. Dabei stellten sie fest, dass dieser sich bei Müttern während des Hautkontakts erhöhte und unmittelbar danach wieder abfiel. Bei den untersuchten Vätern stieg er während des Hautkontakts ebenfalls zunächst an, blieb jedoch nach der Kontaktphase konstant hoch.

Weitere Unterschiede der Entwicklung zeigten außerdem die gemessenen Plasma-Cortisol-Spiegel. Dieser sank bei beiden Elternteilen während des Hautkontakts zu ihrem Kind ab. Unmittelbar danach blieb er bei den Müttern auf einem niedrigen Niveau, wohingegen er bei den Vätern langsam wieder anstieg.

OXT scheint nicht nur die Stabilität der emotionalen Bindung zum eigenen Kind abzubilden. Möglicherweise fördert OXT darüber hinaus auch die Hinwendung zum eigenen Kind, also das Maß und die Zeit der perzeptiven Aufmerksamkeit, die insbesondere Mütter ihrem Kind entgegenbringen.

Mah (2016) fand heraus, dass Mütter, die an postnataler Depression (PND) litten, weniger sensitiv und aufmerksam ihren Kindern gegenüber agierten als Mütter ohne eine solche affektive Störung. Unter der Einnahme von OXT verbesserte sich jedoch das „elterliche“ Verhalten der PND Mütter.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass OXT Einfluss auf die Verarbeitung sozialer, sensorischer Stimuli nimmt.

Nimmt man diese Prämisse an, so könnte eine verbesserte Perzeption dazu beitragen, die mütterliche Aufmerksamkeit zu fokussieren und dadurch eine schnellere Adaptation an die Bedürfnisse des Kindes zu ermöglichen. Konsekutiv würde dies in vermehrter sozialer Interaktion und in einer eventuell stärkeren emotionalen Bindung resultieren.

Ohne weiteres lässt sich jedoch keine direkte kausale Verbindung zwischen der Ausprägung der emotionalen Eltern-Kind-Verbundenheit und der Dynamik des endogenen OXT-Plasmaspiegel ziehen, auch wenn die erwähnten Studienergebnisse dies nahelegen mögen.

So konnte unter anderem ein Anstieg des endogenen OXT-Spiegels auch durch die Interaktion mit fremden Kindern induziert werden. Hohe OXT-Spiegel scheinen außerdem mit Angst und erhöhtem elterlichem Stress assoziiert zu sein (Hurlemann und Scheele, 2016).

Ebenso wie bei der Kontroverse, ob OXT pro- oder antisoziale Verhaltensweisen begünstigt, kann nicht einfach angenommen werden, dass OXT unter allen Umständen die emotionale Bindung zwischen Eltern und Kind intensiviert oder eine hohe Sekretion von OXT mit einem hohem Maß an elterlicher Liebe korreliert.

Analog der Gegenüberstellung der pro- und antisozialen Effekte werden auch im Zusammenhang parentaler Verhaltensmuster teils komplementäre Wirkungen beschrieben. Es ist daher anzunehmen, dass OXT auch in diesen Aspekten des sozialen Gefüges eine kontextsensitive Wirkung besitzt, die außerdem von der persönlichen emotionalen Disposition sowie individueller Erfahrungen abhängig ist.

Wie in anderen Zusammenhängen bereits erwähnt, vermittelt OXT den überwiegenden Teil seiner zentralen Wirkungen nicht unmittelbar durch direkte Bindung an seinen Rezeptor, sondern durch Interaktion mit weiteren endokrinen Regelkreisen, wie Endprodukten der Hypothalamus-Hypophysen-Vorderlappen-(=HHVL)-Achse. Dabei sind insbesondere Cortisol und Östrogene zu nennen, sowie primär innerhalb des ZNS eine enge Assoziation zum dopaminergen System und zu strukturverwandten Substanzen des ADH bzw. AVP (vgl. Gimpl und Fahrenholz, 2001; Hurlemann und Scheele, 2016; Young et al., 2011).

Partnerschaftliche Bindung

In den Medien wird OXT häufig als „Kuschelhormon“ proklamiert.

Die modulatorischen Effekte von OXT in Bezug partnerschaftliche Bindungen wurden bei Tieren allen voran in Ratten erforscht. Dabei nimmt OXT Einfluss auf das sexuelle Verhalten beider Geschlechter.

Intrazerebrale Injektionen bei weiblichen Ratten führten sowohl zu einer größeren Akzeptanz männlicher Annäherungsversuche (rezeptives Verhalten) wie auch zu häufigerer Eigeninitiative (prozeptives Verhalten). Dagegen führte die Behandlung mit OXT-Antagonisten zu vermehrtem Abwehrgebaren und einer erhöhten Tendenz von aggressivem Verhalten als Reaktion auf sexuelle Interaktionsversuche (vgl. Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Aus diesen Befunden lässt sich ableiten, dass OXT die sexuelle Aktivität bei weiblichen Ratten fördert.

Auch das sexuelle Verhalten männlicher Tiere wird durch OXT beeinflusst. So gilt OXT als potentestes Agens zur Induktion der penilen Erektion bei Ratten, Kaninchen und Affen und verkürzt weiterhin auch die Latenzzeit bis zur Ejakulation bzw. das zeitliche Intervall bis zur erneuten Erektionsfähigkeit (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Allerdings existiere dabei eine direkte Abhängigkeit zum Testosteronspiegel. In anderen Studien verlängerte OXT dagegen das post-ejakulatorische Intervall, sodass die OXT-medierten Effekte auch innerhalb einer Spezies von zusätzlichen Faktoren, wie gonadalen Steroidhormonen und anderen endokrinen Regelkreisen, abhängig zu sein scheinen.

Neben der vermehrten sexuellen Aktivität erhöhte sich sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen die Frequenz allgemeiner affiliativer Verhaltensweisen unter dem Einfluss von OXT.

Analog dazu zeigen auch Studien an monogam lebenden Präriewühlmäusen, dass OXT die Paarungsbereitschaft und soziale Interaktionen, wie die Dauer des nicht-sexuellen Körperkontakts, signifikant steigert. Außerdem verstärkte es bei dieser Spezies die Präferenz zu einem bestimmten Partner, während es die Aggressivität gegenüber paarungswilligen, fremden Artgenossen steigerte (vgl. Young et al., 2011).

Dieses Ablehnungsverhalten gegenüber anderen potentiellen Geschlechtspartnern lässt den Schluss zu, dass OXT die Paarbindung monogam lebender Säugetiere intensiviert und damit eine Schlüsselrolle in monogam ausgerichteten Beziehungsstrukturen und Lebensweisen spielen könnte.

Gestützt wird diese Theorie auch durch die Entdeckung, dass sowohl die Verteilungsmuster als auch die regionale Dichte der OXT-R zwischen monogamen Präriewühlmäusen und anderen promiskuitiven Nagerspezies variieren (vgl. Young et al., 2011).

Zusammenfassend verstärkt OXT also bei Ratten beiden Geschlechts die sexuelle Aktivität sowie die generelle Bereitschaft miteinander in Kontakt zu treten, während es bei Präriewühlmäusen für die Entstehung und Protektion einer romantischen Paarbeziehung eine essentielle Rolle spielt.

Weiterführend stellt sich die Frage, ob OXT analoge Effekte auf das menschliche Zusammenleben ausübt.

Dazu passende Ergebnisse liefert eine Studie, die zeigte, dass der OXT-Plasmaspiegel bei Paaren, die sich in der Anfangsphase ihrer Beziehung befinden, höher ist als bei ungebundenen Menschen und dieser auch über die nächsten 6 Monate konstant blieb. Dabei ließen wechselseitige soziale Interaktionen, wie Berührungen und gemeinsame Aktivitäten mit dem Partner, den OXT-Spiegel steigen (vgl. Schneiderman et al., 2012).

Aus anderen Studien geht hervor, dass auch die nonverbale Demonstration romantischer Gefühle zum Anstieg der peripheren OXT-Spiegel führt (Gonzaga et al., 2006), und dass OXT auch unabhängig von romantischen Bezügen die Sicherheit einer emotionalen Bindung stärkt (Buchheim et al., 2009).

Weitere Studien konnten darstellen, dass intranasal appliziertes OXT den Plasma-Cortisol-Spiegel nach einem Streit zwischen Paaren signifikant senkt, was als erhöhte Stressreduktion der Beteiligten interpretiert werden kann, und es außerdem die Tendenz während der Konfliktsituation konstruktiv zu kommunizieren verstärkt (Ditzen et al., 2009).

Es gilt als weitgehend gesichert, dass erhöhte periphere OXT-Spiegel während der sexuellen Stimulation sowohl das Ausmaß der Erregung als auch die Intensität des Or-

gasmus in beiden Geschlechtern verstärken (vgl. Blaicher et al., 1999; Carmichael et al., 1987; Carter, 1992; Krüger et al., 2006; Murphy et al., 1990; Ogawa et al., 1980).

Aufgrund der genannten Studienergebnisse ließe sich vermuten, dass bestimmte soziale Verhaltensweisen die OXT-Sekretion stimulieren und OXT im Sinne eines positiven Feedbackmechanismus wiederum bestimmte soziale Interaktionen verstärkt (Hurlemann und Scheele, 2015).

Eine weitere Studie demonstrierte, dass Männer, die sich in einer Partnerschaft befinden, einen größeren körperlichen Abstand zu ihnen unbekanntem, attraktiven Frauen halten als ungebundene Männer (Hurlemann und Scheele, 2015).

Entgegen diesen offenbar beziehungsfördernden Wirkungen des OXT und seiner Assoziation zu positiven Emotionen und Interaktionen innerhalb einer Liebesbeziehung, gibt es auch Studien, die einen Anstieg des OXT-Spiegels bei Frauen nachwiesen, die über Probleme und Krisen innerhalb ihrer Beziehung nachdachten oder sprachen (Taylor et al., 2010).

Turner et al. (1999) entwickelten aufgrund ihrer eigenen Versuche die Theorie, dass die Sekretion von OXT möglicherweise nicht generell durch positive Emotionen oder Stimmungen innerhalb der Partnerschaft induziert wird, sondern dass der OXT-Spiegel mit individuellen zwischenmenschlichen Charakteristika assoziiert ist.

Zwar liegt der Schluss nahe, dass der periphere OXT-Spiegel mit dem Grad der emotionalen Verbundenheit in einer romantischen Partnerschaft korreliert, allerdings müssen einige Einschränkungen vorgenommen werden.

Zunächst gibt es keine sichere Evidenz dafür, dass der periphere OXT-Spiegel auch mit den intrathekalen Hormonspiegeln korreliert (vgl. Kagerbauer et al., 2013; Quintana et al., 2015) oder die genannten emotionalen Ausdruckweisen und Kognitionen tatsächlich auf der unmittelbaren Interaktion zwischen OXT und seinen zentralen Rezeptoren beruhen.

Weiterhin liegen beinahe keine Studien vor, die die emotionale Bindung von Frauen zu ihren männlichen Partnern im Hinblick auf sexuelle Treue oder emotionale Bindung unter dem Einfluss von OXT untersuchen.

Aus alledem lässt sich nicht wie bei Präriewühlmäusen ohne weiteres ableiten, dass OXT essentiell wichtig für die Entstehung einer romantischen Beziehung ist. Seine Rolle scheint eher komplexer und subtiler zu sein. Es liegt der Gedanke nahe, dass OXT keine unmittelbaren Effekte auf das Bindungsverhalten ausübt, sondern durch Interaktion mit anderen Hormonregelkreisen und interindividuellen charakterlichen Dispositionen bestimmte soziale Verhaltensweisen und Kognitionen moduliert, die zu einer engeren emotionalen Bindung führen können. Somit würde OXT innerhalb humaner romantischer Beziehungen eher eine Rolle im Zuge der Aufrechterhaltung und Vertiefung zukommen, als ihrer Initiation (vgl. Hurlemann und Scheele, 2015).

Sicher erwiesen ist bisher also nur seine Funktion in reproduktiven Kontexten.

1.2.5 Gesundheitliche Konsequenzen sozialer Bindungen

Soziale Bindungen besitzen über die Regulierung des zwischenmenschlichen Zusammenlebens hinaus auch eine große Bedeutung in Bezug auf die individuelle seelische und körperliche Gesundheit.

Durch den Verlust eines geliebten Menschen steigt das Risiko für psychiatrische Erkrankungen, insbesondere in der Trauerphase, aber auch im weiteren Verlauf des Lebens, drastisch an. Die größte Gefahr für die Initiation solch pathologischer Prozesse ist dann gegeben, wenn dieser unerwartet und plötzlich stirbt (vgl. Keyes et al., 2014).

Auch somatische Erkrankungen können mit dem plötzlichen Verlust eines nahen Angehörigen assoziiert sein. Mostofsky et al. (2012) postulieren, dass das Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden in den ersten 24 Stunden des erschütternden Ereignisses am größten und 21fach höher ist, verglichen mit dem Risiko der Allgemeinbevölkerung. Innerhalb der ersten Woche nach dem Trauerfall sinkt dieses dann langsam ab. Laut Mostofsky et al. hatten 20 % aller untersuchten Infarktpatienten, also jeder Fünfte, innerhalb der letzten 10 Jahre einen geliebten Menschen verloren.

Dies legt den Gedanken nahe, dass gerade bei Patienten mit bereits erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil dieser „social loss“ einen erheblichen, zusätzlichen Risikofaktor oder gar Auslöser für ein infarzierendes Ereignis darstellen könnte.

Weiterhin werden neben dem „klassischen“ Myokardinfarkt auch andere Kardiomyopathien mit emotional belastenden Situationen assoziiert, wie beispielweise die sogenannte Tako-Tsubo-Myopathie, die auch als „broken-heart-syndrom“ Bekanntheit erlangt hat.

Definiert ist die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie als eine transiente, regionale systolische Dysfunktion des linken Ventrikelmyokards, welche zwar eine myokardiale Infarzierung imitiert, angiographisch allerdings keine Evidenz für eine Obstruktion der Koronararterien oder eine akute Plaqueruptur zeigt („Clinical manifestations and diagnosis of stress (takotsubo) cardiomyopathy“, n.d.).

Die Ätiologie und der genaue Pathomechanismus sind bislang ungeklärt.

Es wurden jedoch Fälle beschrieben, die emotionalen Stress innerhalb sozialer Beziehungen als Ursache oder zumindest Auslöser der Erkrankung vermuten lassen (vgl. Hefner et al., 2015; Jiang et al., 2015).

Die beschriebenen Studienergebnisse legen nahe, dass die emotionale Integrität von besonderer Bedeutung für die individuelle psychische und physische Gesundheit ist und Störungen oder Verluste sozialer Bindungen pathologische Prozesse fördern.

1.3. Hormonelle Kontrazeption

Die hormonelle Kontrazeption ist eine Methode zur Verhütung ungewollter Schwangerschaften. Dabei besteht dieses Pharmakon in der Regel aus Kombinationspräparaten von Gestagenen und Östrogenen und wird seltener mit einem Gestagen allein durchgeführt.

Das Grundprinzip dieser Form der Kontrazeption ist die Hemmung der Ovulation durch Unterdrückung der HHVL-Achse durch Östrogene sowie die durch die Gestagenkomponente vermittelten lokalen Störwirkungen an der Zervixschleimhaut.

Östrogene inhibieren die Freisetzung der HHVL-Hormone LH (= luteinisierendes Hormon) und FSH (= follikelstimulierendes Hormon) und nutzen so die körpereigene negative Feedback-Schleife des Gonadalsteroid-Regelkreises. Dabei werden 17α -Ethinylestradiol und 3-Methylether Mestranol in oralen Kontrazeptiva am häufigsten verwendet.

Die fehlende hypophysäre Stimulation stört die Reifung des Follikels durch die Supprimierung der HHVL-Botenstoffe und verhindert folglich die Ovulation bzw. Konzeption.

Gestagene stellen synthetische Derivate des körpereigenen Gelbkörperhormons Progesteron, bzw. des 17α -Hydroxy-Progesterons dar und lassen sich je nach Wirkprofil und chemische Modifikation in verschiedene „Generationen“ unterteilen.

Häufig verwendete Gestagene sind unter anderem Dienogest (1. Gen.), Levonorgestrel (2. Gen.), Desogestrel (3. Gen.) und Etonogestrel (3. Gen.).

Progesteron wird physiologischer Weise in Ovar, Hoden, Plazenta, und Nebennierenrinde als C_{21} -Steroid bzw. als Zwischenprodukt der Glukokortikoid-, Androgen- oder Östrogensynthese synthetisiert. Während der Schwangerschaft wird Progesteron durch den Gelbkörper (= Corpus luteum) gebildet, dem modifizierten und weiterhin endokrin aktiven Rest des ovulierten Follikels, welcher der Aufrechterhaltung der Gravidität dient. Die kontrazeptive Wirkung der Gestagene besteht erstens in der Viskositätserhöhung des Zervixschleims, die eine Penetration der Spermien durch die Zervix uteri erschweren, und verhindert zweitens die Nidation des Gameten durch induzierte trophische Störungen des Endometriums.

Ebenso wie die Freisetzung des Östrogens, wird auch die Sekretion von Progesteron über die HHVL-Hormone LH und FSH gesteuert. Progesteron selbst wiederum hemmt die Freisetzung der letztgenannten ebenfalls im Sinne einer negativen Rückkopplung.

Die Wirkungen der genannten Steroidhormone Östrogen und Progesteron bzw. deren Derivate ist extrem komplex. Wie alle Steroidhormone binden sie an intrazelluläre Rezeptoren, die in Form von Transkriptionsfaktoren die Expression bestimmter Zielgene kontrollieren. Unter anderem beeinflussen beide Hormone die Expression der Rezeptoren für gonadale Steroide, Androgene, Gluko- und Mineralkortikoide.

Östrogen und Progesteron beeinflussen sich kontextabhängig teils synergistisch, teils antagonistisch. Abhängige Faktoren für das Zusammenspiel ihrer Funktionen sind unter anderem vorausgegangene Wirkungen am Erfolgsorgan, die Konzentration des jeweiligen Hormons und die zeitliche Reihenfolge der Progesteron-Östrogen-Wirkung.

Progesteron inhibiert zusätzlich die hypophysäre Expression von Östrogen-Rezeptoren, folglich die durch Estradiol vermittelte LH-Ausschüttung in der Zyklusmitte und bestimmt somit wesentlich den Verlauf der zweiten Zyklushälfte.

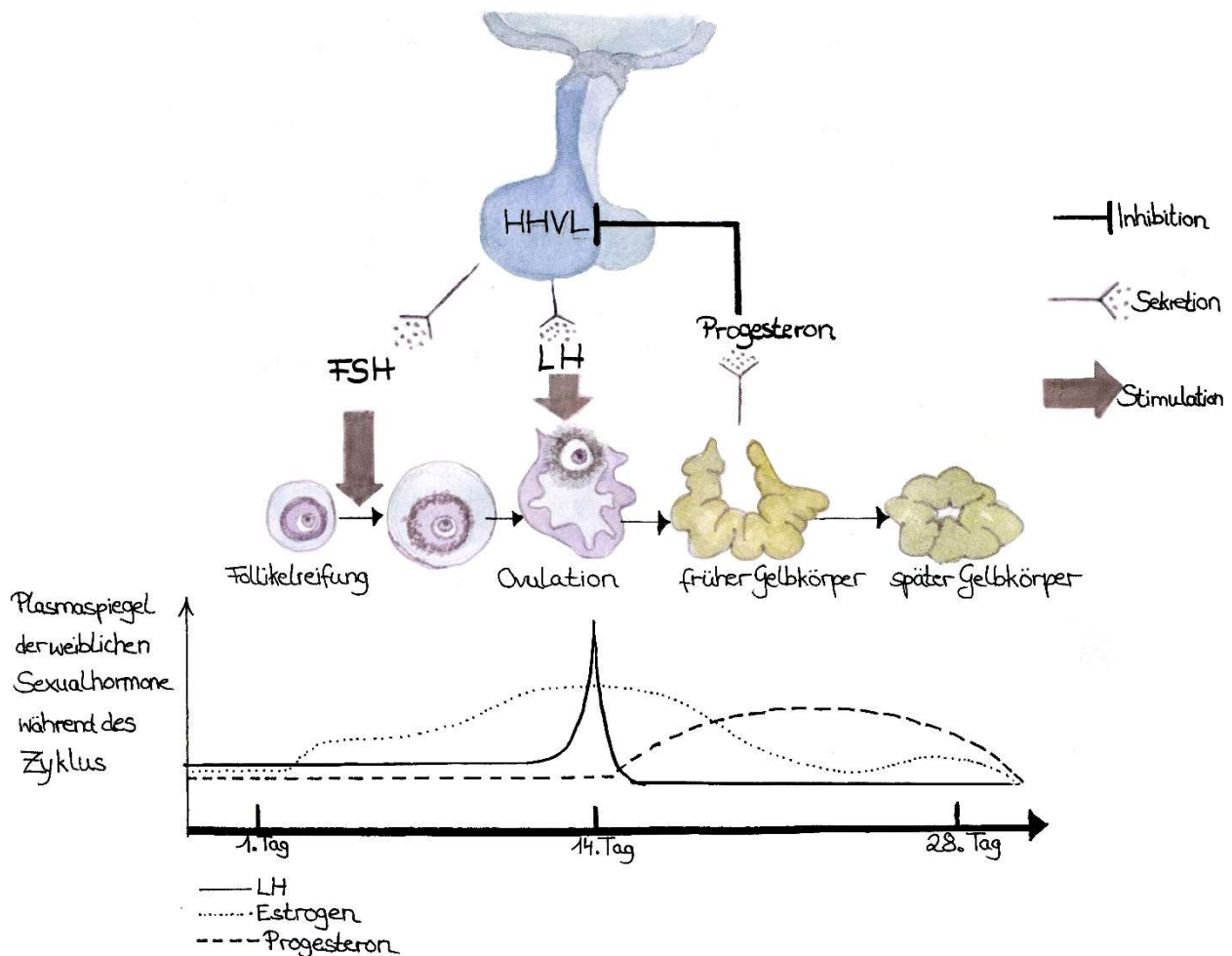


Abb. 4: Physiologie des weiblichen Zyklus und Wirkprinzip der HC (selbst erstellte Abbildung in Anlehnung an Herdegen, 2014, S.281-290). Abkürzungen: FSH, Follikelstimulierendes Hormon; LH, luteinisierendes Hormon; HHVL, Hypophysenvorderlappen.

Unter den Kombinationspräparaten zur oralen hormonellen Kontrazeption werden verschiedene Phasen der Einnahme der jeweiligen Komponente unterschieden.

Einphasenpräparate kombinieren Östrogene und Gestagene über 21 Tage. Die Sequenzialpräparate enthalten dabei Östrogene für 21 Tage und zusätzlich Gestagene vom 8. bis zum 21. Tag.

Die oralen Zweiphasenpräparate basieren auf der Einnahme von Östrogen und niedrig dosierten Gestagenen in der ersten Zyklushälfte, deren Dosierung in der zweiten Zyklushälfte höher ist. Ähnlich konzipiert ist das Prinzip der sequenziellen Dreiphasenpille mit einer aufsteigenden Dosierung der Gestagen Komponente im Laufe des Zyklus in Kombination mit einer ebenfalls wechselnden Östrogen-Dosis. Es wird argumentiert, dass Mehrphasenpräparate in höherem Maße an den physiologischen, weiblichen Zyklus adaptiert seien.

Eine Sonderstellung nimmt die sogenannte „Minipille“ ein, die ausschließlich Gestagene enthält.

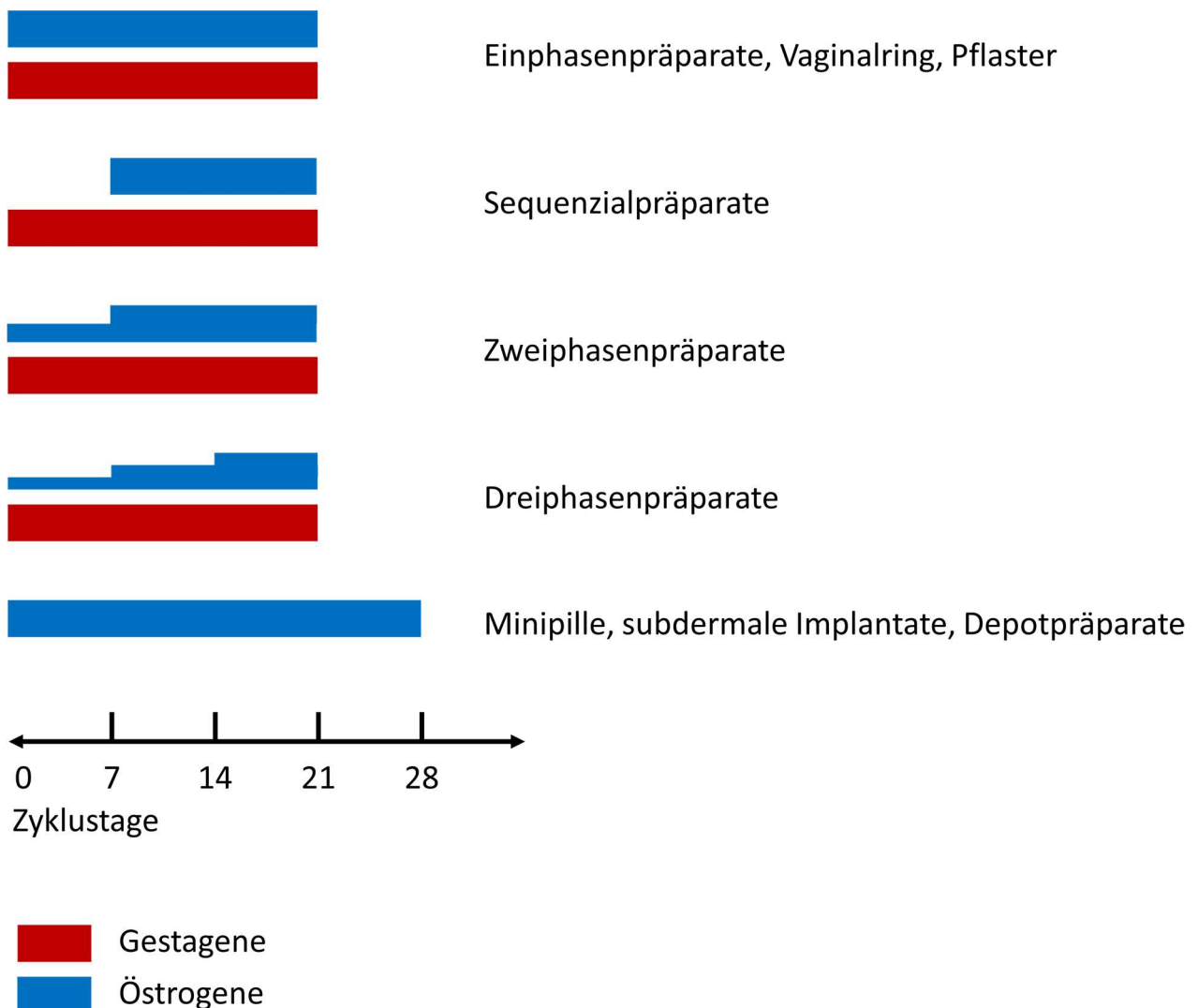


Abb. 5: Subtypen der kontrazeptiven Hormonkombinationspräparate (selbst erstellte Abbildung in Anlehnung an Herdegen, 2014, S.281-290)

Neben der oralen Einnahme existieren weiterhin parenterale Applikationswege, wie die Pflasterapplikation, intramuskuläre Depotinjektionen (Medroxyprogesteronacetat), subdermale Implantation (Etonogestrel), und die lokale Applikation eines Vaginalrings, welcher ebenfalls Östrogene mit einer Gestagenkomponente kombiniert und diese lokal an der Vaginalschleimhaut freisetzt.

Gegenüber den komplexen Wirkungen werden gerade bei der Langzeitanwendung der hormonellen Kontrazeptiva, unabhängig von der Applikationsform, verschiedene Nebenwirkungen diskutiert. Es gilt als gesichert, dass Östrogenderivate die Bildung gerinnungsfördernder Faktoren erhöhen und gleichzeitig die Wirkung gerinnungshemmender Faktoren herabsetzen. Daraus kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische bzw. kardiovaskuläre Ereignisse resultieren, welches jedoch insgesamt stark abhängig von zusätzlichen individuellen metabolischen Risikofaktoren ist. Weiterhin schreibt man Östrogen hypertensive Wirkungen zu, die auf der vermehrten Bildung von Angiotensinogen basieren. Angiotensinogen erhöht außerdem die Natrium- und damit auch die Wasserretention und trägt über diesen Weg indirekt zu hypertensiven Effekten bei.

Sowohl Progesteron als auch Östrogen können sich ungünstig auf die Libido oder emotionale Stimmungen auswirken (in Anlehnung an Herdegen, 2014, S.281-290).

1.4 Fragestellung und Ziele der vorgelegten Arbeit

In den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass das Neuropeptid Oxytocin eine Schlüsselrolle im Kontext von Modulationen sozialer Bindungen einnimmt. OXT-vermittelte Effekte wurden in Bezug auf Bindungs- und Sozialverhalten in der Vergangenheit insbesondere bei Männern untersucht. Dem gegenüber stehen bisher sehr wenige Studien, die modulatorische OXT-Effekte innerhalb einer romantischen Beziehung bei weiblichen Probanden analysierten, da bisher hauptsächlich die emotionale Mutter-Kind-Interaktion im Fokus der Forschung stand.

Als Hauptaspekte der sozialen oxytocinergen Wirkung werden innerhalb beider Geschlechter die Modulation der Partnerpräferenz und der sexuellen Zufriedenheit angesehen.

Diese Aspekte beeinflusst jedoch auch die in unserer Gesellschaft häufig verwendete hormonelle Kontrazeption (HC). Unter der Annahme, dass die Sensitivität, respektive

Responsivität auf OXT in Abhängigkeit des weiblichen Hormonstatus variiert, untersucht diese Arbeit den Einfluss der HC auf OXT-vermittelte neuronale und behaviorale Effekte innerhalb einer gefestigten romantischen Beziehung.

Bereits in der Vergangenheit konnte eine gesteigerte neuronale Aktivität in striatalen Hirnarealen sowie weiteren Belohnungssystem-assoziierten Kerngebieten nach intranasaler OXT Applikation gezeigt werden (vgl. Scheele et al., 2013). Allerdings wurden in dieser Studie ausschließlich männliche Probanden getestet. Weiterhin gilt eine Interaktion zwischen dem oxytocinergen System und gonadalen Steroiden auf Rezeptor- und Transkriptionsebene als gesichert (Grazzini et al., 1998; Quiñones-Jenab et al., 1997).

Dieser Arbeit liegen daher folgende Annahmen zu Grunde:

- 1.) intranasal appliziertes OXT zeigt zentralnervös messbare Effekte
- 2.) OXT interagiert mit dem endogenen neuronalen Belohnungssystem während des Betrachtens des eigenen Partners
- 3.) die Aktivierung des endogenen Belohnungssystems hat Anteil an der Intensivierung und Aufrechterhaltung der emotionalen Bindung zum Partner
- 4.) Östrogen und Progesteron beeinflussen die OXT-Wirkung
- 5.) Die hormonelle Kontrazeption beeinflusst die weibliche Sexualhormonhomöostase

Aus diesen Annahmen erstellten wir die Arbeitshypothese, dass die oben genannten OXT-abhängigen Mechanismen bei Frauen, die eine HC verwenden, verändert ablaufen.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden weibliche Probandinnen mit und ohne HC rekrutiert und anhand funktioneller Magnetresonanztomographie unter der Fragestellung untersucht, auf welche Weise sich die intranasale Gabe von Oxytocin auf die Verarbeitung von Bildern des Partners im Bereich der Basalganglien auswirkt. Verglichen wurden dabei innerhalb einer doppel-blinden, randomisierten Studie jeweils das Resultat unter OXT- bzw. Placebobedingungen sowie die Reaktion bei Frauen mit bzw. ohne HC.

Die Ergebnisse dieser Arbeit dienen dem Ziel das klinisch-pharmakologische Potential des Hormons OXT unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen mit Steroidhormonen

zu evaluieren und die Anwendung des Neuropeptids bei ausgewählten Erkrankungen in Zukunft zu ermöglichen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Wir konzipierten die vorliegende Studie als randomisiertes, placebokontrolliertes und doppelblindes Experiment. Dabei teilten wir die Probanden in zwei Versuchsgruppen ein: die erste Gruppe bestand aus 20 Teilnehmerinnen, die jeweils eine hormonelle Kontrazeptionsform nutzten und eine Kontrollgruppe aus ebenfalls 20 Frauen, die keine hormonelle Form der Verhütung nutzten. Wir wählten ein Within-Subject Design, d.h. alle Probandinnen wurden zwei Mal gemessen, einmal nach OXT-Gabe und einmal nach PLC-Gabe.

Den Studienteilnehmern wurde jeweils zufällig entweder OXT (24 IU; Syntocinon-Spray, der Firma „Sigma Tau“; jeweils 3 Hübe pro Nasenloch mit jeweils 4IU) oder Placebo (enthielt exakt die gleichen Inhaltsstoffe, außer des Wirkstoffs OXT selbst) ausgehändigt, wobei jeder Proband während seiner 2 Messungen einmal das Placebo- (PLC) bzw. OXT-Präparat erhielt. Die Applikation des Verums bzw. des Placebopräparats erfolgte nach ausführlicher, vorangegangener Instruktion durch den Probanden selbst, mittels eines nasalen Zerstäubers, welcher vergleichbar mit einem handelsüblichen Nasenspray war. Dabei wurde sichergestellt, dass die Applikation 30 min vor der fMRT-Testung erfolgte.

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen den beiden Testungen pro Proband betrug 29 Tage, mit Ausnahme zweier Versuchspersonen, von denen eine am darauffolgenden Tag und die andere nach 4 Monaten erneut getestet wurde.

2.2 Probanden

Wir untersuchten insgesamt 40 eumenorrhische, rechtshändige, gesunde Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 24,38 Jahren (mit einer Standardabweichung von $\pm 3,26$ Jahren), die der Teilnahme nach gründlicher Aufklärung schriftlich und aus freiem Willen zugestimmt hatten. Die Studie erfüllt den Standard der zugrunde liegenden ärztlichen Ethik und entspricht den Vorgaben gemäß der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki. Wir legten der Ethikkommission der medizinischen Fakultät einen diese Studie betreffenden Ethikantrag vor (Nummer 096/14, mit dem Titel „neurale Korrelate interpersoneller Bindung als Funktion des endogenen OXT-Spiegels“), der von dieser geneh-

ragt wurde. Die Probanden erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung sowie ihre eigenen MRT-Aufnahmen. Vor den Testungen wurden die Versuchsteilnehmerinnen ausführlichen Vortestungen („Screening“) unterzogen, um aktuell bestehende oder in der Vergangenheit durchlebte körperliche und seelische Erkrankungen auszuschließen. Dies stellten wir durch eine ausführliche Anamnese und das Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) sicher. Darüber hinaus hatten sie in der Vergangenheit weder eine psychiatrische Medikation erhalten noch andere psychoaktive Stimulanzien innerhalb der letzten 4 Wochen vor den Vortestungen konsumiert.

20 der untersuchten Frauen verhüteten jeweils mittels einer hormonellen Kontrazeptivform. Die übrigen 20 Frauen, die keine hormonelle Kontrazeption (HC) nutzten, wurden entweder in der Follikular- oder Lutealphase ihres Menstruationszyklus getestet. Die jeweilige Phase innerhalb des Menstruationszyklus konnten wir durch Messung der Serumkonzentration der weiblichen Sexualhormone am Tag der Testung objektiveren.

Aufgrund technischer Probleme konnten die fMRT-Daten einer Probandin der Gruppe ohne HC sowie jeweils 3 Datensätze zu behavioralen Fragebögen aus beiden Gruppen nicht ausgewertet werden. Alle Versuchsteilnehmerinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Testungen in einer romantischen, heterosexuellen Beziehung, mit einer mittleren Dauer von 33,58 Monaten (mit einer Standardabweichung von $\pm 28,09$ Monaten, einer Mindestdauer von 6 Monaten, bzw. maximalen Dauer von 143 Monaten). Alle berichteten leidenschaftlich verliebt zu sein. Die Zeitspanne zwischen dem letzten intimen Kontakt mit ihrem Partner und der fMRT-Testung war vor beiden Testungen pro Probandin vergleichbar.

Wir explorierten zudem, ob emotional belastende Konflikte oder andere, die Qualität der Liebesbeziehung verändernde Ereignisse, seit der ersten Testsitzung stattgefunden hatten.

Die bekannte Kontrollperson war jeweils eine nicht verwandte Frau, die die Teilnehmerinnen im Durchschnitt über 7 Monate kannten (minimale Zeitspanne: 1 Monat; maximale Zeitspanne: 21 Monate).

Vortestungen und Auswahlkriterien der Probandinnen

Alle Probandinnen unterzogen sich multiplen neuropsychologischen Tests. Diese umfassten unter anderem den DST (Digit-Span-Test), entnommen aus dem überarbeiteten ‚Wechsler adult intelligence scale‘ zur Prüfung der Kapazität des Arbeitsgedächtnisses, den LPS4 (Horn, W. Leistungsprüfsystem L-P-S) zur Prüfung des rationalen, nonverbalen IQ und den MWT-B (‘Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest Teil B‘ (Lehrl, S., Triebig, G. und Fischer, B., 1995)) zur Kontrolle des verbalen IQ, basierend auf lexikalischen Entscheidungen.

Die Probandinnen wurden angewiesen ihren üblichen Tag-Nacht-Rhythmus beizubehalten und am Tag der fMRT-Testung weder Alkohol noch Koffein zu konsumieren. Um eventuell unerwünschte Effekte des OXT auf Ängstlichkeit und Stimmung detektieren zu können, wurden alle Studienteilnehmerinnen unmittelbar vor der Einnahme des OXT bzw. PLC sowie unmittelbar nach der Testung, mittels des State-Trait Anxiety Inventory (STAI) und des Positive and Negative Affective Scale (PANAS) untersucht (Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L. und Lushene, R. E., 1970; Watson, D., Clark, L. A. und Tellegen, A., 1988). Eine zweifaktorielle Varianzanalyse (‘repeated-measure analyses of variance‘ - ANOVA) mit den Faktoren “Zeitpunkt der Messung” (jeweils vor oder nach der fMRT-Messung) und “pharmakologische Intervention” (OXT oder PLC) als unabhängige Within-Subject Variablen zeigten weder Haupt- noch Interaktionseffekte bei den abhängigen Variablen “Ausmaß der Ängstlichkeit” (STAI), “positivem Affekt” (PANAS) oder “negativem Affekt” (PANAS) (jedes $p > 0,05$; siehe **Tab. 7** in Ergebnisse).

Daraus lässt sich schließen, dass OXT weder die Stimmung noch das individuelle Ausmaß an Ängstlichkeit beeinflusst.

Nach Beendigung der fMRT-Aufgabe fragten wir die Probandinnen nach ihrer Einschätzung, ob sie jeweils OXT oder PLC erhalten hätten. Weder in der OXT-Messung noch in der Kontrollmessung unter PLC lag die Wahrscheinlichkeit der korrekten Einschätzung signifikant über reinem Zufall, woraus wir ableiteten, dass den Probandinnen tatsächlich nicht bewusst war, ob sie OXT oder PLC erhalten hatten.

In der Gruppe, die orale HC nutzten, nahmen 8 Studienteilnehmerinnen Präparate der 2. Generation, bestehend aus einer Kombination von 0,02 – 0,03 mg Ethylestradiol und

0,10 – 0,15 mg Levonorgestrel. Weitere 8 Probandinnen nutzten Präparate der 4. Generation, die 0,02 – 0,04 mg Ethylestradiol und 2 mg Dienogest oder 0,15 mg Desogestrel bzw. 2 mg Cyproteronacetat enthielten. Die übrigen 4 Frauen nutzen intrauterine Distributionssysteme, die etwa 20 mg/Tag Levonorgestrel oder 0,12 mg Etonogestrel und 0,02 mg Ethylestradiol pro Tag freisetzen.

Alle Frauen nutzten die HC seit mindestens 3 Monaten.

2.3 fMRT Paradigma

Das genutzte fMRT-Paradigma bestand aus einer modifizierten Version einer etablierten Beurteilungsaufgabe (vgl. Scheele et al., 2015) zur Wahrnehmung verschiedener Gesichtsausdrücke, die unter anderem das passive Betrachten einer Photographie des männlichen Partners, eines unbekanntes, dem Partner ähnlichen Mannes, einer Bekannten oder Freundin der Probandin, und einer der Bekannten entsprechenden, ähnlichen weiblichen Kontrollperson beinhaltete. Vor der eigentlichen Testung waren die Probandinnen angewiesen worden, Bilder ihrer männlichen Partner, bzw. ihrer platonischen, aber nicht verwandten Freundin in Passfotoformat einzuschicken. Der Gesichtsausdruck sollte dabei freundlich-neutral sein. Die entsprechend ausgewählten Bilder der Versuchsteilnehmerinnen wurden auf Größe, Gesichtsausdruck und Lichtverhältnisse genormt.

Eine von den 40 Probandinnen völlig unabhängige Gruppe, bestehend aus 10 heterosexuellen Frauen (deren Alter bei $27,2 \pm 4,66$ Jahren lag) bewerteten vor der allerersten fMRT-Messung die Attraktivität und das induzierte „Arousal“ aller für die Testungen verwendeten Bilder der Männer und Frauen sowie deren Bildqualität. Diese Evaluation dauerte insgesamt etwa 12 min. Dazu wurde eine visuelle Analogskala zu Grunde gelegt (von 0 niedrigster Wert bis 100 maximaler Wert). Diesen 3 Bewertungsdimensionen folgend berechneten wir die Differenz aller Bilder zueinander. Im Anschluss ordneten wir dem Bild des Partners das Bild mit der geringsten Abweichung in allen 3 Kategorien als jeweilige Kontrolle (=unbekanntes männliches Gesicht) zu. Demselben Zuordnungsverfahren wurden die Bilder der weiblichen Kontrollen (= unbekanntes weibliches Gesicht) unterzogen.

Es wurde sichergestellt, dass die Kontrollstimuli, d.h. sowohl die männlichen als auch die weiblichen Gesichter, den Probandinnen tatsächlich unbekannt waren. Um andere mögliche, interferierende Einflüsse und Stimuli zu eliminieren, wurden alle Bilder auf einen schwarzen Hintergrund und in schwarz-weißer Kontrastierung genormt.

Zur Präsentation der visuellen Stimuli verwendeten wir einen 32-Zoll großen MRT kompatiblen TFT LCD Monitor (NordicNeuroLab, Bergen, Norwegen), welcher am hinteren Ende der MRT-Röhre angebracht war.

Insgesamt setzte sich die Präsentation aus 6 Blöcken pro Stimuluskategorie zusammen, in denen jeweils 4 Wiederholungen desselben Stimulus dargeboten wurden (sodass beispielsweise pro Block das Foto des männlichen Partners 4 Mal erschien). Die Bilder wurden für eine Dauer von 2625 ms angezeigt, mit einem dazwischen liegenden Pausenintervall zwischen 250 ms und 1500 ms um Erwartungseffekte zu reduzieren, sodass die totale Länge eines Blocks bei 14,5 s lag. Die Abfolge der Blöcke war zufällig durchmischt worden. Zusätzlich wurden die Blöcke durch einen neutralen Bildstimulus mit einer Länge von 14,5 s getrennt, der aus einem Fixationskreuz in der Mitte eines schwarzen Hintergrundes bestand. Um ein konstantes Aufmerksamkeitsniveau sicherzustellen, wurden die Probanden gebeten bei jedem Bildwechsel (immer dann, wenn ein Bild erschien) per Tastendruck, mittels einer manuellen Fernbedienung, den neuen Stimulus zu bestätigen (Prozentangabe der korrekten Tasteneingabe DSC: OXT $99,13 \pm 1,60$; PLC $98,11 \pm 9,22$; $p = 0,47$). Zusätzlich baten wir die Probanden per Durchsage sich die präsentierten Bilder aufmerksam anzuschauen. Um weitere kognitive Prozesse zu vermeiden, erhielten sie keine weiteren Instruktionen.

2.4 Bewertungsaufgabe

Nach der eigentlichen fMRT Testung wurden die Probandinnen gebeten die Bilder ihrer Partner, ihrer weiblichen Bekannten und die jeweils zugehörigen Kontrollbilder anhand einer visuellen Analogskala im Hinblick auf Attraktivität (0 für am wenigsten attraktiv bis 100 für sehr attraktiv) und Arousal (ebenfalls von 0 für überhaupt kein Arousal und 100 für ein das höchste Maß an Arousal) an einem separaten Bildschirm zu bewerten. Die Reihenfolge der Bilder wurde wieder zufällig durchmischt.

Wir explorierten vor Beginn des Experiments, ob die Probandinnen zufälligerweise eine der Kontrollpersonen kannten und verwarfen die Bewertung bekannter Personen (mit Ausnahme des Partners und der weiblichen Bekannten) in der weiteren Analyse (insgesamt 44 Bewertungen). In den Vortestungen hatten die Probandinnen zuvor den Passionate Love Scale (PLS) (Hatfield, E. und Sprecher, S., 1986) durchlaufen, welcher eine hohe interne Konsistenz aufweist (Cronbach's $\alpha = 0,87$). Innerhalb des PLS wurde eine Skala von 1 (Minimum) bis 9 (Maximum) verwendet. Beispiele für die verschiedenen Teilaussagen und –bereiche waren unter anderem: „Ich möchte, dass ... (= Name des Partners) mich kennt - meine Ängste, meine Gedanken und meine Hoffnungen.“ oder „Manchmal kann ich meine Gedanken nicht kontrollieren. Sie kreisen ständig nur um ...“

Darüber hinaus durchliefen alle Frauen den "Marburg Attitude Scales towards Love Styles" (kurz: MEIL), welcher eine deutsche Version des ‚Love Styles‘, entwickelt von Lee, J. A. im Jahr 1988, darstellt. Er besteht aus drei primären Unterarten der Liebe: Eros, eine romantische Liebesart und der leidenschaftlichen Liebe sehr ähnlich, ist charakterisiert durch eine starke Anziehungskraft zum geliebten Individuum; als Ludus wird eine spielerische Form der Liebe verstanden, bei der die Verliebten häufig mehrere Partner gleichzeitig haben und Storge, beschreibt eine sich langsam entwickelnde Liebe, die sich meist aus einer initial freundschaftlichen Beziehung heraus entwickelt. Diese drei primären „Liebesstiele“ können kombiniert vorliegen und so in sekundäre „Liebesklassen“ unterteilt werden: Pragma (welche Storge und Ludus vereint, mit einer eher rationalen, ‚pragmatischen‘ Struktur der Beziehung), Mania (eine Kombination aus Ludus und Eros, mit obsessivem, leidenschaftlichem Charakter) und Agape (Storge und Eros vereint, ein altruistischer Liebestiel). In der deutschen Version ist jede dieser Liebesunterarten mit 10 Aussagen oder Fragen repräsentiert und jede Dimension hat eine vergleichbare Reliabilität (Eros $\alpha = 0,85$; Ludus $\alpha = 0,76$; Storge $\alpha = 0,79$; Pragma $\alpha = 0,84$; Mania $\alpha = 0,86$; Agape $\alpha = 0,87$). In der vorliegenden Studie sahen wir die höchsten Ausprägungen für Eros und die niedrigsten für Ludus (vgl. Tab. 5 in Ergebnisse).

2.5 Entnahme und Analyse der Speichelproben

Die Speichelproben wurden jeweils vor der Einnahme des Nasensprays und nach der fMRT-Messung mittels handelsüblicher Probenröhrchen (Salivetten, Sarstedt) gesamt-

melt. Wir zentrifugierten die Proben im Anschluss sofort mit 4180 g für 2 min und lager-ten den aliquoten Teil anschließend bei -80 °C bis zur weiteren Analyse. OXT wurde aus den Speichelproben isoliert und mittels eines hoch sensitiven Radioimmunoassays (RI-Agnosis, Munich, Germany) quantifiziert. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,1 – 0,5 pg/ml, abhängig vom Alter des Tracers. Die Variabilität der intra-Assay und inter-Assay Koeffizienten lag bei < 10 %. Alle Speichelproben wurden im selben Messdurchgang analysiert, d.h. unter intra-assay Bedingungen, um eventuelle Schwankungen zwischen verschiedenen Messdurchgängen zu vermeiden. Innerhalb des Speichelprobenkontin-gents fehlten die Proben zur Baseline-Messung von jeweils einer Probandin unter der Placebo- Bedingung und von 3 Probandinnen unter der OXT-Bedingung.

2.6 Bestimmung der Hormonspiegel

Die Bestimmung des Serum-FSH, -LH, und -Estradiols erfolgte über einen vollautomati-schen, homogenen Sandwich-Chemilumineszenten-Immunoassay, basierend auf der LOCI™ Technologie des Dimension Vista™ Systems und wurde den Herstellervorgaben entsprechend vorgenommen (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany). Die untere Detektionsgrenze lag bei 0,2 IU/l für LH und FSH bzw. bei 11 pg/ml für Est-radiol. Die Variationskoeffizienten der Präzision innerhalb eines Immunoassays (=intra-Assay) und zwischen den einzelnen Immunoassays (=inter-Assay) lagen bei <1,8 % und <2,1 % für LH, <1,9 % und <2,2 % für FSH, und <5,5 % und <5,9 % für Estradiol.

Das Serum-Progesteron wurde über einen vollautomatischen Feste-Phase, kompetitiv chemilumineszenten Enzymimmunoassays, mittels eines Immulite™ 2000xpi System den Herstellerangaben entsprechend, analysiert (Siemens Healthcare Diagnostics). Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,1 ng/ml. Die Variationskoeffizienten für die Präzision innerhalb eines Immunoassays (=intra-Assay) und zwischen den einzelnen Immunoas-says (=inter-Assay) lagen bei <4,2 % und <5,5 %. Die Kreuzreaktivität mit anderen ver-wandten Strukturen aller Immunoassays war minimal. Das Sexualhormon Testosteron wurde aus den Speichelproben mittels eines kompetitiven Enzymimmunoassays (ELI-SA) den Herstellerangaben entsprechend quantifiziert (IBL International, Hamburg, Germany). Die untere Nachweisgrenze des ELISAs lag bei 4,7 pg/ml. Die intra-assay und inter-assay Präzisionsvariationskoeffizienten lagen bei <7,1 % und <7,7 %.

2.7 Statistische Analyse der Daten

Die Daten der neuropsychologischen- und Verhaltensexperimente sowie der demographischen Angaben wurden mittels SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) analysiert. Die quantitativen, behavioralen Daten wurden mittels einer speziellen Form der mehrfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA – repeated-measures analysis of variance) miteinander verglichen. Wir bestimmten die Korrelation mittels der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson. Eta-quadrat (η^2) und Cohens d wurden als statistische Größen zur Quantifizierung der Effektstärke bestimmt. Die Normalverteilungsannahme für alle Zielvariablen wurde getrennt für die OXT- und PLC-Testung durch den Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Alle Zieldaten entstammten einer normalverteilten Grundgesamtheit (jedes $p > 0,05$). Die Voraussetzung der Sphärizität bei ANOVAs mit Messwiederholung wurde mit Mauchlys Test überprüft und bei signifikanten Abweichungen wurde die Greenhouse-Geisser Korrektur angewandt. Wir verwendeten Pearsons Chi-quadrat (χ^2)-Test zum Vergleich qualitativer Variablen. Alle berichteten p-Werte entstammen zweiseitigen Tests, sofern nicht anders erwähnt, und das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

2.8 Erhebung und Analyse der fMRT-Daten

2.8.1 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)

Durch das Verfahren der fMRT lassen sich sowohl anatomische Struktur als auch funktionale Prozesse der intrakraniellen Organe erfassen. Dabei besteht dieser bildgebende Prozess aus mehreren getrennten Teilschritten:

Der erste ist die Vermessung der organischen Strukturen und die damit einhergehende Erhebung bestimmter chemischer und physikalischer Parameter. Der zweite Arbeitsschritt besteht in der Errechnung eines dreidimensionalen Bildes aus der Flut der Vermessungsdaten. Zuletzt erfolgt die Präprozessierung der Daten und die statistische Analyse.

Ich möchte zunächst knapp die physikalischen Grundlagen des Messverfahrens der MRT erläutern.

Anregung der Moleküle

Anders als andere bildgebende Verfahren, wie beispielsweise die Computertomographie (CT) und das klassische Röntgenbild, benötigt die MRT zur Abbildung der Körperstrukturen keine ionisierende Strahlung.

Die MRT macht sich die elektromagnetischen Eigenschaften aller Moleküle und Atome zu Nutze. Prinzipiell sind alle Atome mit einer ungeraden Anzahl an Protonen elektromagnetisch erregbar. Der menschliche Körper besteht chemisch betrachtet zu einem sehr großen Teil aus Wasser, mit der Strukturformel H_2O . Dadurch ist Wasserstoff (H) im menschlichen Körper in sehr großer Dichte vorhanden. Überdies besitzt das Wasserstoffproton (H^+) die höchste Sensitivität in der MRT (Kaufmann, 2006).

Das einfache Proton besitzt durch seinen Spin magnetische Eigenschaften. Als Spin bezeichnet man die kontinuierliche Bewegung des Teilchens um seine eigene Achse, wodurch ein kleines Magnetfeld induziert wird.

Der menschliche Körper ist als Ganzes nach außen hin magnetisch neutral, da die einzelnen Protonen im Normalfall, d.h. wenn sie keinem starken äußeren elektromagnetischen Feld ausgesetzt sind, zufällig zueinander ausgerichtet sind. In Folge dessen sind auch ihre kleinen individuellen Magnetfelder zufällig zueinander ausgerichtet und neutralisieren sich gegenseitig nach außen hin.

Es ist jedoch möglich die Protonen gleichsam auszurichten, indem man sie einem starken elektromagnetischen Feld aussetzt. Dadurch ändert sich ihre Rotationsachse und richtet sich in Abhängigkeit der Feldlinien des umgebenden Magnetfeldes aus. Die Änderung der Rotationsachse kann durch eine Bewegung beschrieben werden, die als Präzession der Protonen bezeichnet wird. Diese hängt wiederum von der Stärke des äußeren Magnetfeldes ab, sodass man vereinfacht sagen kann, dass die Ausrichtung der Protonen und damit die Änderung ihrer Rotationsachse (=Präzession) von der Stärke des äußeren Magnetfeldes abhängt (Barth, 2005).

Die Protonen drehen sich nicht nur um ihre Spin-Achse, sondern rotieren auch um die Achse des Hauptmagnetfeldes (Kaufmann, 2006). Vergleichen kann man diese beiden Rotationsachsen mit der Rotation der Erde um die Sonne. Sie rotiert einmal um sich selbst und zusätzlich auch um die Sonne.

Die Frequenz dieser größeren Rotationsbewegung um die Magnetfeldlinien verhält sich proportional zur Feldstärke des umgebenden Magnetfeldes. Sie wird Präzessionsfrequenz oder auch Lamor-Frequenz genannt und kann durch folgende Gleichung beschrieben werden: $\omega = \gamma \times B$. Dabei entspricht γ dem gyromagnetischen Verhältnis, welches für Protonen 42,6 MHz pro Tesla beträgt und B der Stärke des umgebenden Magnetfeldes (Barth, 2005).

Die ausgerichteten und damit gewissermaßen geordneten Wasserstoffprotonen können nun durch einen Impuls in Schwingung versetzt werden. Dies erfolgt durch einen elektromagnetischen Hochfrequenzimpuls. Dadurch verlassen die Protonen ihren zum Magnetfeld parallel ausgerichteten Zustand und werden in einen energetisch höheren Zustand versetzt. Der Flipwinkel bezeichnet dabei die Ausrichtung des anregenden Hochfrequenzimpulses und damit den Magnetisierungsvektor in Bezug auf die Transversalebene.

Außerdem werden die Protonen durch diesen Impuls synchronisiert, d.h. sie befinden sich alle zum selben Zeitpunkt in derselben Phase auf der Kreisbahn um die Magnetfeldlinien (Kaufmann, 2006). Entspricht der Hochfrequenzimpuls der Präzessionsfrequenz, so kommt es zum sogenannten Resonanzphänomen. Das Wasserstoffteilchen wird angeregt schneller oder mit höherer Amplitude zu rotieren. Vergleichen lässt sich dies in etwa mit einem zwischen zwei Bäumen aufgespannten Seil, das noch ein wenig von der letzten Auslenkung vibriert. Spannt man es und lässt es in der richtigen Frequenz wieder los, so wird die Schwingungsbewegung des Seils größer. Dieses Phänomen wird als Resonanz bezeichnet.

Daher stammt auch der Name dieses bildgebenden Verfahrens: Magnetresonanztomographie. Man kann diesen Begriff in seine einzelnen Bestandteile zerlegen: ein starkes Magnetfeld induziert ein Resonanzphänomen auf molekularer Ebene und diese wird in Schichten oder Scheiben (tome, „Schnitt“, aus dem Altgriechischen) aufgezeichnet (graphie, „schreiben“, aus dem Altgriechischen).

Entstehung des elektromagnetischen Echos und Messesequenzen

Durch die synchrone Ausrichtung aller Protonen und ihrer Magnetfelder entsteht in der Summe ein großes bewegtes Magnetfeld. Durch den HF-Puls werden die Protonen syn-

chron ausgelenkt und kehren nach kurzer Zeit wieder in ihren energieärmeren Ursprungszustand (ausgerichtet nach der Richtung des Magnetfeldes) zurück. Bei dem gewählten Beispiel würde das Seil also nach der großen Schwingung irgendwann nur noch zart vibrieren, es bleibt aber zwischen den Bäumen aufgespannt. Bei dieser Ausrichtungs- und Rückausrichtungsbewegung der einzelnen Wasserstoffteilchen entsteht auch eine Änderung der Ausrichtung des Summenmagnetfeldes, das durch die einzelnen Magnetfelder der Wasserstoffteilchen gebildet wird. Durch die Rückausrichtungsbewegung entsteht wiederum ein elektromagnetisches Signal, welches allerdings schwächer ist als das initiale Hochfrequenzsignal und eine ihm entgegengesetzte Ausbreitungsrichtung besitzt. Daher nennt man dieses zweite reaktive Hochfrequenzsignal Echo.

Das elektromagnetische Echo induziert einen Strom in der Empfängerspule des MRT. Es stellt quasi die Rohdaten der später zu generierenden Bildinformation dar (Kaufmann, 2006).

Die wiederholte Applikation eines HF-Pulses in festen Zeitintervallen, die zur Errechnung einer Bildinformation benötigt wird, bezeichnet man als Messequenz. Die für funktionelle Messungen am häufigsten eingesetzte Messequenz ist die sogenannte EPI-Sequenz (echo planar imaging, kurz: EPI) (Barth, 2005).

Unterscheidung der Gewebetypen

Ohne die Anregung durch einen Hochfrequenzimpuls richten sich die Protonen mit ihrer Rotationsachse, wenn sie einem starken äußeren Magnetfeld ausgesetzt werden, entlang der Feldlinien dieses Magnetfeldes aus. Ihre Kreisbewegung erfolgt um diese Hauptmagnetfeldachse und damit, vereinfacht betrachtet, orthogonal zu dieser, sodass der resultierende Magnetfeldvektor orthogonal zum äußeren ersten Magnetfeld ausgerichtet ist. Die Rückstellbewegung der einzelnen Moleküle im menschlichen Körper verläuft je nach Atomzusammensetzung und Wasserstoffanteil unterschiedlich schnell, sodass sie während dieser Rückstellphase nicht mehr synchron zueinander ausgerichtet sind. Diesen Vorgang bezeichnet man als Desynchronisation. Während der Desynchronisation interagieren die einzelnen Magnetfelder der Wasserstoffteilchen miteinander, sodass sich dies auch auf die Ausrichtung des Summenmagnetfeldvektors auswirkt, der normalerweise senkrecht zum umgebenden Magnetfeld ausgerichtet ist. Diesen kurzzei-

tigen Verlust der orthogonalen Komponente des Summenmagnetfeldvektors zum Umgebungsmagnetfeld nennt man Transversalrelaxation.

Die Abnahme der orthogonalen bzw. transversalen Komponente lässt sich durch eine exponentielle Funktion mit der Zeitkonstante T_2 beschreiben. In biologischen Geweben gibt es Effekte wie lokale Inhomogenitäten, die dazu führen, dass die Präzessionsfrequenz der Protonen geringfügig variiert, sodass die Transversalrelaxation dort schneller erfolgt. Daher wurde eine resultierende kürzere Zeitkonstante mit T_2^* eingeführt. Solche Feldinhomogenitäten sind bedingt durch den physiologischen Zustand eines Gewebes sowie durch dessen Oxygenierung (Barth, 2005).

Neben der Transversalrelaxation existiert nach der Anregung der Protonen durch einen HF-Puls ein weiteres Phänomen, die Longitudinalrelaxation. Sie beschreibt die Rückausrichtung der Protonenrotationsachse entlang der Tomographmagnetfeldlinien. Die Änderung der Ausrichtung der Rotationsachse durch den vorangegangenen Impuls ist energetisch ungünstiger als die parallele (longitudinale) Ausrichtung zu den Magnetfeldlinien, sodass die Protonen diesen Ausgangszustand nach erfolgter Anregung wieder anstreben. Durch diese Rückstellbewegung eines höheren Energieniveaus (Rotationsachse ist nicht parallel zu den Feldlinien ausgerichtet) auf ein Niedrigeres (= Rotationsachse entlang der Feldlinien) wird wiederum Energie in Form eines elektromagnetischen Signals frei, die detektiert werden kann.

Auch diese Rückstellbewegung kann als exponentielle Funktion ausgedrückt werden, mit der Zeitkonstante T_1 . Die Dauer der Rückstellbewegung ist von der chemischen und physikalischen Umgebung des jeweiligen Moleküls abhängig, da diese bestimmen, inwieweit die Magnetfelder der einzelnen Protonen miteinander interagieren.

Vereinfacht ausgedrückt ist also die jeweilige chemische Struktur und Dichte eines Gewebes entscheidend für die Dauer der Longitudinalrelaxation und damit für Zeitkonstante T_1 (Barth, 2005).

Das elektromagnetische Echo hat also mindestens 2 Richtungskomponenten, nämlich die Transversalrelaxation mit ihrer Zeitkonstanten T_2^* und die Longitudinalrelaxation mit ihrer Zeitkonstanten T_1 .

So lassen sich den verschiedenen Gewebetypen mittels ihres elektromagnetischen Echos verschiedene T_1 - und T_2^* -Werte zuordnen.

Dies erlaubt nicht nur eine präzise Gewebeunterscheidung, sondern durch Verarbeitung dieser Informationen die Rekonstruktion eines hochauflösenden Bildes.

Ortskodierung

Allerdings fehlt zur Konstruktion eines dreidimensionalen Bildes eine wichtige Information, nämlich der exakte Ursprungsort des jeweiligen Echos.

Die Abbildung in einen dreidimensionalen Raum erfordert die Kodierung eines Punktes auf drei Achsen (x-, y-, z-Achse). Um die Koordinaten eines Signalechos auf den jeweiligen senkrecht zueinander stehenden Achsen bestimmen zu können, macht man sich mehrere Prinzipien zu Nutze.

Während der Anregung durch den HF-Impuls wird durch zusätzliche Spulen sichergestellt, dass nur in bestimmten engen Schichten der Impuls mit der Präzessionsfrequenz übereinstimmt. Andere angrenzende Schichten weisen ein anderes Umgebungsmagnetfeld auf und werden in Folge nicht durch den HF-Impuls angeregt. So erfolgt eine schichtselektive Anregung der Protonen. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem Scheibenselektionsgradienten, der die z-Achse im dreidimensionalen Koordinatensystem repräsentiert.

Die x-Achse wird mittels einer Frequenzkodierung abgebildet. Durch eine weitere Magnetspule, die das Magnetfeld des Tomographen überlagert, wird ein weiterer Gradient der Präzessionsfrequenz der Protonen entlang dieser Achse erzielt, sodass sie bei Anregung durch einen HF-Impuls in unterschiedlicher Frequenz ihr Echo an die Messspule zurücksenden und diese Frequenz jeweils einem Punkt auf der x-Achse zugeordnet werden kann.

Eine dritte Magnetspule zur Repräsentation der y-Achse erzeugt in Kombination mit dem Umgebungsmagnetfeld des Tomographen einen dritten Gradienten. Dieser verläuft senkrecht zur x-Achse bzw. zur z-Achse. Man erzeugt eine ortsabhängige Verschiebung der Phasen der Spins, wodurch die Protonen entlang dieser Achse im Falle ihrer Anre-

gung wiederum ein ortsabhängiges Echo erzeugen. Dieses Verfahren nennt man Phasenkodierung.

Durch diese Zuordnung der Protonen in ein dreidimensionales Koordinatensystem entsteht ein dreidimensionaler Punkt, der Voxel genannt wird. Er ist analog zu dem in zweidimensionalen Bildern verwendeten Begriff des Pixels (Kaufmann, 2006).

Wichtungen, TE

Das Zeitintervall zwischen zwei anregenden Impulsen wird als Repetitionszeit bezeichnet (engl.: time of repetition, kurz: TR).

Die Umgebungsfeldstärke, die Protonendichte der jeweiligen Gewebe, die TR und die Zeitkonstanten T_1 und T_2^* beeinflussen sich gegenseitig im Hinblick auf die Kontrastierung der Gewebe im späteren Bild. So hängt die Wichtung eines Bildes (hier konkret T_1 - oder T_2^* -Wichtung) von der TR ab. Längere TR werden für die T_1 -Wichtung verwendet und erzeugen ein gut kontrastiertes Bild der verschiedenen Gewebetypen, weswegen diese Wichtung häufig in der strukturellen, anatomischen Bildgebung Einsatz findet. Ihr Nachteil besteht in der relativ langen Aufnahmedauer durch die hohe TR und der damit einhergehenden hohen Anfälligkeit für Bewegungsartefakte, die die Bildschärfe mindern. In dieser Wichtung erscheinen Flüssigkeiten, wie Blut und Liquor, im späteren Bild dunkel.

T_2^* -Wichtungen liefern mit einer geringeren TR und damit geringeren Aufnahmezeit ein weniger gut hochauflösendes Bild, sind dadurch allerdings auch weniger anfällig für Bewegungsartefakte. Die T_2^* -Wichtung wird daher häufig in der funktionellen Bildgebung eingesetzt. Flüssigkeiten, wie Blut und Liquor, erscheinen hier im Bild hell (Barth, 2005).

Es gibt eine Vielzahl weiterer Wichtung, die jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter erläutert werden.

Als weiterer wichtiger Zeitparameter wird die Zeit erfasst, die das Echo benötigt, um vom Ursprungsort des angeregten Protons zur Magnetspule des MRTs zu gelangen. Diese Zeitspanne nennt man Echozeit (engl.: time of echo, kurz: TE).

fMRT und BOLD-Effekt

Die funktionelle MRT macht sich das Prinzip der unterschiedlichen Oxygenierung des Hämoglobins zu Nutze. Im arteriellen System zirkuliert ein höherer Anteil des oxygenierten Hämoglobin mit einer Sättigung von beinahe 100 %, wohingegen dieser Anteil im venösen System nach Versorgung sauerstoffabhängiger Gewebe um einiges niedriger ist. In der T_2 -Wichtung ist es möglich die Signalintensitäten zwischen oxygeniertem Hämoglobin und desoxygeniertem Hämoglobin zu differenzieren. Dieses Signal wird als BOLD-Signal bezeichnet (engl.: Blood Oxygen Level Dependent Signal; vgl. Ogawa et al., 1990). Überdies gilt die Annahme, dass gesteigerte neuronale Aktivität einen höheren Energiebedarf des betreffenden Hirnareals und damit einen höheren Sauerstoffverbrauch erfordert, da die biochemische Energiegewinnung der Neurone über sauerstoffabhängige Prozesse in den Mitochondrien erfolgt. Der höhere Energieverbrauch der Zellen führt über einen bisher nicht völlig verstandenen Mechanismus zu einer hämodynamischen Reaktion, nämlich der erhöhten lokalen Perfusion durch Vasodilatation der intrazerebralen Gefäße. Diese Reaktion zur Kompensation des höheren Energieverbrauchs erfolgt mit einer gewissen zeitlichen Latenz zur neuronalen Aktivierung.

Das physikalische Prinzip des BOLD-Effekts besteht in der erhöhten lokalen magnetischen Inhomogenität, welche durch desoxygeniertes Hämoglobin erzeugt wird. Dies führt in der Folge zu einer schnelleren Dephasierung der Protonen nach erfolgter Anregung, wodurch sich ein gegenüber einem homogeneren Magnetfeld verändertes Echo-signal in der T_2 -Wichtung ergibt.

Dadurch ist die unmittelbare Verringerung der Sauerstoffsättigung direkt messbar. Allerdings hat diese Messmethode ihre Einschränkungen, da die meisten MRT-Geräte diesen initialen Sättigungsabfall nach erfolgtem neuronalen Stimulus nicht reliabel erfassen können. Daher wird meist die sich an den Sättigungsabfall anschließende, lokale Perfusionszunahme gemessen, die indirekt zu einer langsameren Dephasierung der Protonen durch Änderung der Magnetfeldhomogenität führt. Daraus resultiert eine langsamere Transversalrelaxation und in der Folge ein stärkeres Signal in der T_2 -Wichtung.

Zusammenfassend ist also eine induzierte, erhöhte neuronale Aktivität als Signalanstieg in der T_2 -Wichtung über den BOLD-Effekt messbar. Dieser Signalanstieg erlaubt eine

Kontrastierung gegenüber weniger sauerstoffverbrauchenden Gehirnarealen zum gewählten Zeitpunkt.

Statistische Analyse und Präprozessierung der fMRT-Daten

Vor der eigentlichen statistischen Analyse wurden die fMRT-Daten von uns zunächst in einer Präprozessierung bereinigt und normalisiert.

Diese Präprozessierung lässt sich grob in folgende Teilschritte einteilen:

- Bewegungskorrektur der Kopfbewegungsartefakte
- Räumliche Normalisierung („Spatial Normalization“) der Probandengehirne
- Räumliche Glättung der Daten („Spatial Smoothing“)

Bewegungskorrektur

Da Kopfbewegung die Qualität der Daten beeinträchtigen können, werden diese korrigiert. Dazu nutzt man das Prinzip der Koregistrierung (Realignment), indem man ein Referenzvolumen bestimmt und alle anderen Volumen an diesem korrigiert.

Räumliche Normalisierung der Probandengehirne („Spatial Normalization“)

Sie erfolgt anhand eines standardisierten Raums, um die relevanten Hirnareale in der statistischen Analyse festen Koordinaten zuordnen zu können, sodass Vergleiche auf Gruppenebene möglich sind.

Räumliche Glättung der Daten („Spatial Smoothing“)

Diese Korrektur ist eine Filterungsoperation zur besseren Differenzierung der interessanten Signale im Gegensatz zu Hintergrundrauschen. Dazu bedient man sich einer Filtermaske, konkret einem dreidimensionalen Gauß'schen Kernel. Dieses Filtern ist eine wichtige Voraussetzung der statistischen Prozessierung der fMRT-Daten, da es Gruppenvergleiche desselben Hirnareals verschiedener Probandengehirne ermöglicht (Barth, 2005).

Nach dieser Präprozessierung erfolgt die eigentliche statistische Analyse der Daten.

2.8.2 Erfassung der fMRT-Daten der vorliegenden Arbeit

Zur Erhebung der fMRT-Daten nutzten wir ein Siemens Trio MRT System (Siemens, Erlangen, Deutschland), welches bei einer Feldstärke von 3 T operiert. Die Bildgebung erfolgte in T₂-gewichteten echoplanaren (echo-planar-imaging, kurz: EPI) Bildern mit einer Perfusionskontrastierung in Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung (TR = 2500 ms, TE = 30 ms, Pixelgröße: 2 x 2 x 3 mm, Schichtdicke= 3,0 mm, Distanzfaktor = 10 %, FoV = 192 mm, Flipwinkel = 90°, 37 axiale Schichten). Zusätzlich wurden anatomisch hochauflösende T₁-gewichtete Bilder des Schädels und der darin enthaltenen zerebralen Strukturen durch Nutzung einer 3D MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) Sequenz (Bildgebungsparameter: TR = 1660 ms, TE = 2,54 ms, Matrix Größe: 256 x 256, Pixelgröße: 0,8 x 0,8 x 0,8 mm, Schichtdicke = 0,8 mm, FoV = 256 mm, Flipwinkel = 9°, 208 sagittale Schichten) gewonnen.

2.8.3 Präprozessierung der fMRT-Aufnahmen

Die ersten 5 Aufnahmen jeder funktionalen Zeitserie wurden verworfen, um eine T₁-Equilibrierung zu erlauben. Die Aufnahmen wurden mittels einer hochaffinen Registrierung zur Bewegungskorrektur des Kopfes zwischen den einzelnen Scans korrigiert. Dieser Vorgang zur Bewegungskorrektur erfolgte über die vorher erwähnte Koregistrierung in einem zweischrittigem Vorgehen: zunächst nutzten wir das jeweils erste Bild einer Messzeitreihe und verwendeten im Weiteren das Durchschnittsbild aller Aufnahmen als Referenz, anhand derer die übrigen Aufnahmen korrigiert werden konnten.

Zur räumlichen Glättung wurde die durchschnittliche EPI Aufnahme jeder Probandin errechnet und an dem aktuellen Template des Montreal Neurological Institute (MNI) über die vereinheitlichende Segmentationsfunktion von SPM8 normalisiert.

In Folge dessen wurden alle Aufnahmen in einen standardisierten, stereotaktischen Raum überführt und auf eine Voxelgröße von 3 x 3 x 3 mm genormt. Die räumliche Glättung („Spatial Smoothing“) der normalisierten Aufnahmen erfolgte über einen FWHM (Full-Width at Half-Maximum) Gauß-Kernel von 8 mm. Zur Reduktion des Hintergrundrauschens durch andere physiologische Prozesse nutzten wir einen Hochpassfilter (mit einer cut-off Periode von 128 s). Zur statistischen Analyse setzten wir eine two-level random effects Analyse ein, welche auf dem allgemein linearen Modell innerhalb von SPM8 beruht.

Basierend auf früheren Studien, in denen wir die modulierenden Effekte von OXT auf romantische Beziehungen bei männlichen Probanden untersuchten, nutzten wir auch hier 10 mm Sphären als ROI (relevante Regionen, „region of interest“ - kurz: ROI), angesiedelt in folgenden Koordinaten: Ncl. accumbens (kurz: NAcc) (links: -10,4,-4; rechts: 10,4,-4), und Area tegmentalis anterior (engl.: ventral tegmental area – kurz: VTA) (links: -2,-12,-8; rechts: 2,-12,-8). Zur Erstellung der ROI-Masken bedienten wir uns Pickatlas (Version 3.0) der Wake Forest University (WFU) und legten ein Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ fest, korrigiert für family-wise error (FWE) für multiple Vergleiche, basierend auf der Größe der ROI.

2.8.4 Statistische Analyse der fMRT-Daten

Für die Präprozessierung und statistische Datenanalyse der fMRT-Daten nutzen wir SPM8 Software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), welche in Matlab 7 (The MathWorks Inc., Natick, MA) integriert ist. Auf dem First-Level (Subjektebene) modulierten wir 8 Bedingungen (‘PartnerOXT’, ‘Kontrolle_PartnerOXT’, ‘BekannteOXT’, ‘Kontrolle_BekannteOXT’, ‘PartnerPLC’, ‘Kontrolle_PartnerPLC’, ‘BekanntePLC’, ‘Kontrolle_BekanntePLC’ mit einer Rechteckfunktion, welche entsprechend der hämodynamischen Reaktionsfunktion gefaltet wurde. Bewegungsartefakte wurden als Störgröße in der Designmatrix mitberücksichtigt. Die Analyse der Haupteffekte der pharmakologischen Intervention (OXT gegen

PLC) bzw. der emotionalen Verbindung (zu Partner, weiblicher Bekannten und unbekanntem Kontrollbildern) erfolgte durch Vergleich der oben genannten Bedingungen auf dem First-Level und die Parameterschätzer wurde in einem Einstichproben-t-Test auf dem Second-Level (Gruppenebene) für das gesamte Gehirn durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf einen p-Wert von $< 0,05$ festgelegt, FWE korrigiert.

Zur spezifischen Analyse der modulatorischen Effekte des OXT konstruierten wir ein flexibles Faktorenmodell. Diese Faktoren bestanden aus der „pharmakologischen Intervention“ (OXT gegen PLC) und der „emotionalen Bindung“ (gegenüber Partner, weiblicher Bekannten und unbekanntem Kontrollbildern) um die Unterschiede und Abhängigkeiten zwischen [PartnerOXT>KontrolleOXT] > [PartnerPLC>KontrollePLC], [BekannteOXT>Kontrolle_BekannteOXT] > [BekanntePLC>Kontrolle_BekanntePLC] und [PartnerOXT>BekannteOXT] > [PartnerPLC>BekanntePLC] herausarbeiten zu können. Zur Konstruktion der 10 mm messenden ROI-Masken des NAcc und der VTA, verwendeten wir Pickatlas (Version 3.0) der Wake Forest University (WFU). Das Signifikanzniveau wurde für bei $p < 0,05$ festgelegt, ebenfalls FWE korrigiert, abhängig von der Größe der ROI.

3. Ergebnisse

Beide Studiengruppen, also mit bzw. ohne HC, unterschieden sich nicht im Hinblick auf ihre soziodemographischen Variablen, ihre durchschnittlichen neuropsychologischen Leistungen oder generellen Charakteristika innerhalb der Paarbeziehung (vgl. Tab. 4 und Tab. 5).

Tab. 3: Demographische Daten und neuropsychologische Profile

	HC Gruppe	ohne HC Gruppe	<i>t</i>	<i>p</i>
	Durchschnitt (\pm SD)	Durchschnitt (\pm SD)		
Alter (in Jahren)	24,00 (3,36)	24,79 (3,19)	-0,76	0,45
Ausbildungszeit (in Jahren)	16,18 (2,32)	16,37 (1,54)	-0,29	0,77
Gewicht (kg)	63,62 (7,80)	60,47 (7,44)	1,30	0,20
Körpergröße (cm)	168,43 (5,55)	167,05 (5,10)	0,81	0,42
LPS-4 ^a	26,50 (4,37)	29,78 (4,40)	-1,58	0,13
MWT-B ^b	23,33 (8,78)	25,76 (5,11)	-0,64	0,54
DST, vorwärts ^c	9,37 (2,11)	8,68 (1,80)	1,08	0,29
DST, rückwärts ^c	8,47 (2,12)	8,21 (2,23)	0,37	0,71
Individuelle Ängstlichkeit ^d	36,95 (9,07)	37,32 (7,36)	-0,14	0,89
BDI ^e	4,95 (5,31)	4,37 (3,55)	0,40	0,69

Anmerkungen: Der nonverbale IQ für räumliche Orientierung wurde durch den ^a LPS (Leistungsprüfsystem) Subtest 4 (maximal erreichbare Punktzahl = 40) erfasst. Der verbale IQ basierend auf lexikalischen Zuordnungen wurde mittels des ^b MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test, Teil B) erhoben (maximal erreichbare Punktzahl = 37), die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses wurde über den ^c DST (Digit-Span Test) vorwärts und rückwärts getestet (maximal erreichbare Punktzahl = 14). Angstsymptome wurden durch den ^d State Trait Anxiety Inventory und depressive Symptome durch den Self-Report ^e BDI (Beck's Depression Scale, Version II) exploriert. Verwendete Abkürzungen: HC, Hormonelle Kontrazeption.

Tab. 4: Beziehungscharakteristika

Variable	HC Gruppe Durchschnitt (± SD)	ohne HC Gruppe Durchschnitt (± SD)	<i>t</i>	<i>p</i>
Dauer der Beziehung (Monate)	35,83 (32,68)	30,94 (22,23)	0,54	0,60
Alter des Partners (Jahre)	26,81 (5,11)	27,37 (4,27)	-0,37	0,71
PLS ^a	7,14 (0,76)	6,73 (1,26)	1,25	0,22
Vergangene Zeit (Tage) seit des letzten Zusammenseins mit Partner OXT ¹	0,89 (1,59)	2,00 (2,33)	-1,69	0,10
Vergangene Zeit (Tage) seit des letzten Zusammenseins mit Partner PLC ¹	1,11 (2,05)	2,69 (3,91)	-1,45	0,16
Vergangene Zeit (Tage) seit des letzten intimen Kontakts OXT ¹	3,16 (2,97)	6,67 (11,33)	-1,31	0,20
Vergangene Zeit (Tage) seit des letzten intimen Kontakts PLC ¹	3,56 (3,03)	5,69 (3,81)	-1,82	0,08
Liebesstil Eros ^b	7,42 (0,88)	6,83 (1,31)	1,66	0,11
Liebesstil Ludus ^b	2,44 (1,13)	2,76 (1,33)	-0,81	0,43
Liebesstil Storge ^b	6,06 (1,41)	5,40 (1,13)	1,60	0,12
Liebesstil Pragma ^b	4,93 (1,02)	4,95 (1,90)	-0,03	0,98
Liebesstil Mania ^b	5,15 (1,43)	4,32 (1,48)	1,73	0,09
Liebesstil Agape ^b	7,04 (0,99)	6,32 (1,25)	1,95	0,06

Anmerkungen: Die Liebesintensität innerhalb der Beziehung wurde mittels des aPLS (Passionate Love Scale) bestimmt und unterschiedliche Liebesstile wurden durch die Deutsche Version des bLee's Love Styles („Marburger Einstellungs-Inventar für Liebesstile (MEIL)“) differenziert. Verwendete Abkürzungen: HC, Hormonelle Kontrazeption; OXT, Oxytocin; PLC, Placebo; ¹Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Erhebung der Beziehungsqualität zwischen den OXT und PLC Testungen (jedes $p > 0,13$).

Erwartungsgemäß war die Baseline-Messung der Serumkonzentration der weiblichen Sexualhormone Estradiol und Progesteron signifikant höher in der Frauengruppe, die keine HC nutzten, im Vergleich zu der Gruppe mit HC (vgl. Tab. 6). Allerdings war die Konzentration des FSHs bzw. LHs in beiden Versuchsgruppen ähnlich, da keine der Probandinnen innerhalb des Zeitintervalls ihrer Ovulation untersucht wurde.

Tab. 5: Baseline-Messung der endokrinen Faktoren

	HC Gruppe	ohne HC Gruppe	<i>t</i>	<i>p</i>
	Durchschnitt (± SD)	Durchschnitt (± SD)		
Progesteron OXT (ng/ml) ¹	0,62 (0,44)	3,46 (4,35)	-2,68	0,02
Estradiol OXT (pg/ml) ¹	28,00 (20,26)	71,49 (52,51)	-3,22	<0,01
FSH OXT (U/l) ¹	3,84 (2,03)	5,09 (2,73)	-1,61	0,12
LH OXT (U/l) ¹	4,35 (4,62)	7,21 (6,93)	-1,50	0,14
Oxytocin OXT (pg/ml)	1,84 (2,03)	2,29 (3,12)	-0,53	0,60
Progesteron PLC (ng/ml) ¹	0,95 (0,92)	3,59 (4,56)	-2,28	0,04
Estradiol PLC (pg/ml) ¹	43,30 (76,87)	109,51 (70,90)	-2,63	0,01
FSH PLC (U/l) ¹	3,18 (2,89)	4,16 (2,97)	-1,01	0,32
LH PLC (U/l) ¹	3,04 (2,77)	7,91 (10,73)	-1,96	0,06
Oxytocin PLC (pg/ml)	2,40 (2,45)	1,40 (1,51)	1,51	0,14

Anmerkungen: Abkürzungen: FSH, Follikel-stimulierendes Hormon; LH, luteinisierendes Hormon; OXT, Oxytocin; PLC, Placebo; ¹Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Messungen zwischen den OXT und PLC Testungen (jedes $p > 0,05$).

Wir definierten einen positiven Partner-Bias als Unterschied zwischen der Attraktivitäts- und Arousalbewertung in Bezug auf den eigenen Partner gegenüber anderen, nicht bekannten Männern. Eine multifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Within-Subjekt Faktor 'pharmakologische Intervention' (OXT bzw. PLC) und der Between-Subject Variable 'HC' (mit HC bzw. ohne HC) und dem positiven Partner Bias (im Hinblick auf die Attraktivitätsbewertung) als abhängige Variable zeigte einen Effekt für die pharmakolo-

gische Intervention ($F_{(1, 32)} = 5,53$; $p = 0,03$, $\eta^2 = 0,15$), aber keine weiteren Haupt- oder Interaktionseffekte.

Nichtsdestotrotz zeigte eine explorative Analyse mittels eines zweiseitigen t-Tests, dass OXT diesen positiven Partner Bias bei den untersuchten Frauen ohne HC verstärkte ($t_{(16)} = 2,56$; $p = 0,02$; $d = 0,37$; vgl. Abb. 6), jedoch nicht bei Frauen mit HC ($t_{(16)} = 0,66$; $p = 0,52$; $d = 0,11$).

Interessanterweise sahen wir einen positiven Korrelationstrend zwischen der gemessenen OXT-Baseline-Konzentration im Speichel und des OXT-Effekts bezogen auf den positiven Bias der Attraktivitätseinschätzung des Partners bei Probandinnen mit HC ($r = 0,41$; $p = 0,098$), jedoch nicht bei den Frauen ohne HC ($r = 0,24$; $p = 0,36$). Wie bereits in dieser Arbeit vorangegangenen Studien (vgl. Dirk Scheele et al., 2013) zeigte sich auch hier keine statistische Signifikanz des OXT-Effekts auf den positiven Bias des Partners im Hinblick auf die Einschätzung des Arousals, allerdings sahen wir eine größere Betonung dieses Effekts bei Frauen ohne HC ($t_{(15)} = 1,16$; $p = 0,26$; $d = 0,27$) als bei den untersuchten Frauen mit HC ($t_{(16)} = -0,25$; $p = 0,80$; $d = -0,06$). Ausschlaggebend ist hierbei, dass OXT keinen Effekt auf den positiven Bias für die bekannte weibliche Person hatte, was darauf hindeutet, dass OXT, in Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien an Männern, spezifisch die Perzeption im Kontext einer romantischen Paarbindung beeinflusst.

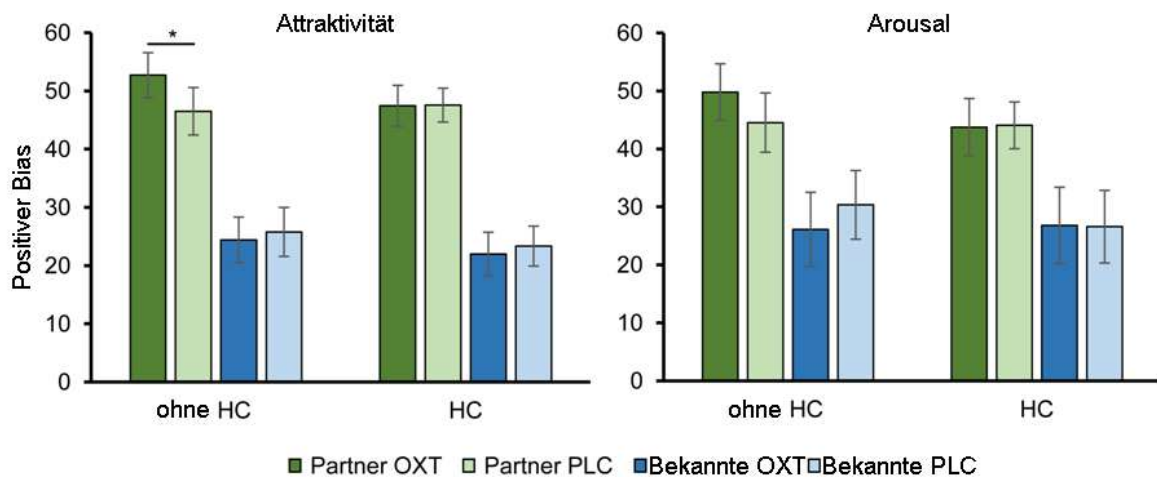


Abb. 6: Oxytocin (OXT) Effekte auf die Einschätzung von Attraktivität und Arousal in Bezug auf den Partner

Die intranasale Applikation von OXT zeigte keine Effekte bei Frauen, die eine hormonelle Kontrazeption nutzten, aber es erhöhte signifikant den positiven Bias für Attraktivität des Partners bei Frauen, die keine hormonelle Kontrazeption verwendeten (d.h. der Unterschied der Bewertung des Partners versus anderer ihnen unbekannter Männer). Die Fehlerbalken geben die Standardfehler des Durchschnitts an (SFD). Abkürzungen: HC, Hormonelle Kontrazeption, OXT, Oxytocin; PLC, Placebo; * $p < 0,05$.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass OXT keinen Einfluss auf die Vitalparameter (s.u. zusätzliche Ergebnisse), den Stimmungsaffect oder das generelle Angstniveau nimmt (vgl. Tab. 7).

Tab. 6: Quantifizierung des Stimmungsaffekts und des Angstniveaus

	OXT Testung	PLC Testung	<i>t</i>	<i>p</i>
	Durchschnitt (± SD)	Durchschnitt (± SD)		
STAI – vorher ^a	32,65 (5,04)	32,73 (6,07)	-0,10	0,92
STAI – nachher ^a	32,80 (6,61)	31,25 (5,21)	1,29	0,21
PANAS – positiv – vorher ^b	30,75 (6,16)	30,18 (5,84)	0,61	0,54
PANAS – positiv – nachher ^b	31,30 (10,56)	30,48 (6,94)	0,49	0,63
PANAS – negativ – vorher ^b	11,50 (2,69)	11,30 (1,54)	0,53	0,60
PANAS – negativ – nachher ^b	11,58 (3,29)	10,70 (0,99)	1,88	0,09

Anmerkungen: Das Angstniveau wurde jeweils vor und nach dem Experiment durch Verwendung des ^aSTAI (= State Trait Anxiety Inventory) exploriert. Der Stimmungsaffekt wurde ebenfalls jeweils vor und nach des Experiments mittels des ^b PANAS (= Positive and Negative Affect Schedule) erhoben. Abkürzungen: OXT, Oxytocin; PLC, Placebo.

Auf neuronaler Ebene erhöhten die Bilder des Partners, im Gegensatz zu den Bildern der weiblichen Bekannten, die Aktivität in einem weiten Neuronenkreis, welcher frontale Areale sowie den anterioren zingulären Kortex miteinschließt (vgl. Tab. 8 und Tab. 9).

Tab. 7: Hirnregionen, die eine signifikant höhere Aktivierung als Reaktion auf den Partner zeigten als auf die weibliche Bekannte (Frauen, die keine HC nutzten)

Region	Rechts /Links	Cluster Größe (Voxel)	<i>t</i>	<i>MNI-Koordinaten</i>		
				<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
OXT						
Nucleus caudatus	L	555	4,78	-18	-16	22
Anteriorer zingulärer Kortex	L/R		4,30	0	32	28
Gyrus frontalis superior	L		3,87	-18	47	1
Gyrus frontalis superior	L	26	3,91	-3	56	37
Gyrus frontalis inferior	R	112	3,87	51	38	13
Gyrus occipitalis inferior	L	201	3,72	-39	-67	-8
Gyrus fusiformis	L		3,59	-45	-49	-20
Gyrus temporalis medialis	L		2,95	-60	-61	-2
Gyrus frontalis inferior	L	30	3,69	-39	26	4
Gyrus cinguli	R		3,35	15	2	28
Gyrus frontalis superior	L	18	3,61	-27	47	34
Gyrus frontalis inferior	L	11	3,48	-36	26	-20
Gyrus occipitalis medialis	L	29	3,30	-30	-70	25
Gyrus occipitalis medialis	R	24	3,13	30	-58	25
Gyrus occipitalis medialis	R		2,93	30	-70	25
Gyrus frontalis inferior	R	13	2,97	33	29	4
Precuneus	R	15	2,99	18	-61	58
Precuneus	R		2,69	24	-61	52
PLC						
Gyrus frontalis superior	R	57	3,97	21	41	7
Anteriorer zingulärer Kortex	R		3,74	18	32	7
Anteriorer zingulärer Kortex	L/R	23	3,26	0	32	7

Anmerkungen: Die Analyse der Gesamtheit des Hirns wurde um ein unkorrigiertes $p < 0,001$ gemittelt, mit einer durchschnittlichen Clusterausdehnung von $k = 10$ Voxel. Abkürzungen: HC, Hormonelle Kontrazeption, OXT, Oxytocin; PLC, Placebo.

Tab. 8: Hirnregionen, die eine signifikant höhere Aktivierung als Reaktion auf den Partner zeigten als auf die weibliche Bekannte (Frauen mit HC)

Region	Rechts / Links	Cluster Größe (Voxel)	<i>t</i>	<i>MNI-Koordinaten</i>		
				<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
OXT						
Gyrus frontalis medialis	R	41	3,31	6	53	16
Gyrus frontalis medialis	L		2,80	-6	59	13
PLC						
Gyrus frontalis superior	R	63	3,46	6	17	58
Gyrus frontalis superior	L		2,94	-9	8	64
Gyrus frontalis superior	R	21	3,17	12	50	43
Gyrus frontalis medialis	L	20	3,03	-3	53	19
Uncus	L	12	3,00	-18	-7	-11

Anmerkungen: Die Analyse der Gesamtheit des Hirns wurde um ein unkorrigiertes $p < 0,001$ gemittelt, mit einer durchschnittlichen Clusterausdehnung von $k = 10$ Voxel. Abkürzungen: HC, Hormonelle Kontrazeption, OXT, Oxytocin; PLC, Placebo.

Interessanterweise zeigte sich auf dem Second-Level unter Betrachtung des gesamten Gehirns eine positive Korrelation zwischen der Baseline-Konzentration des OXT, gemessen im Speichel, und der partnerspezifischen, induzierten neuronalen Aktivität (Unterschied Partner PLC > Bekannte PLC) im linken (peak MNI x, y, z : -24, 14, -8; $t_{(36)} = 4,81$; und -21, -7, -8, $t_{(36)} = 4,03$; $k = 302$, $p_{FWE} < 0,01$) und im rechten (30, 5, -11, $t_{(36)} = 3,95$; und 39, 11, -11; $t_{(36)} = 3,69$; $k = 212$; $p_{FWE} = 0,02$) Ncl. lentiformis. Eine Analyse der ROI zeigte außerdem eine ähnlich positive Assoziation mit der Aktivierung eines striatalen Clusters, welches den linken (-9, 8, -2; $t_{(36)} = 3,50$; $k = 99$; $p_{FWE} = 0,03$) und rechten (15, 11, -5; $t_{(36)} = 3,48$, $k = 46$; $p_{FWE} = 0,03$) NAcc beinhaltete (vgl. Abb. 7).

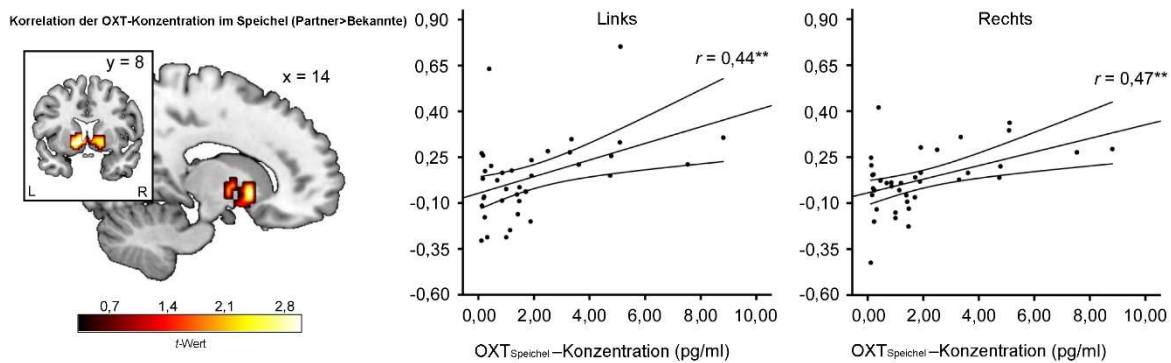


Abb. 7: Oxytocin (OXT)-Konzentration im Speichel und neuronale Reaktion auf den Partner

Die Speichelkonzentration des OXT korrelierte positiv mit der neuronalen Antwort auf den Partner, verglichen mit der weiblichen Bekannten, im linken und rechten Striatum (linke peak MNI Koordinaten -9, 8, -2; $t_{(36)} = 3,50$, $p_{FWE} = 0,03$; rechte peak MNI Koordinaten 15, 11, -5; $t_{(36)} = 3,48$, $p_{FWE} = 0,03$). Die Kurven neben den Regressiongeraden geben das 95 % Konfidenzintervall an. Abkürzungen: OXT, Oxytocin; PLC, Placebo; ** $p < 0,01$.

Alle Stimuli zusammengenommen, erhöhte OXT die Aktivität im linken (-15, -55, 46; $t_{(38)} = 3,94$; und -48, -61, 31; $t_{(38)} = 3,76$; $k = 348$; $p_{FWE} < 0,01$) und rechten Precuneus (24, -70, 37; $t_{(38)} = 4,01$; und 30, -61, 46; $t_{(38)} = 3,99$; $k = 223$; $p_{FWE} = 0,03$). Wir beobachteten keine signifikanten Deaktivierungen unter OXT im Vergleich zu PLC. Zur besseren Erfassung, ob OXT partnerspezifische neuronale Aktivitäten induzierte, errechneten wir den Unterschied $[(Partner_{OXT} > Bekannte_{OXT}) > (Partner_{PLC} > Bekannte_{PLC})]$. Es zeigten sich keine signifikanten OXT-Effekte für die gesamte Stichprobe.

Allerdings führten wir die Analyse für Frauen ohne HC bzw. Frauen mit HC jeweils separat durch. Dabei beobachteten wir, dass OXT eine bilaterale Signalerhöhung in den NAcc ROI (links: -6, -4, -8; $t_{(136)} = 3,60$; $p_{FWE} < 0,01$; rechts: 6, -1, -11; $t_{(136)} = 3,68$; $p_{FWE} < 0,01$ und 15, 2, -11; $t_{(136)} = 2,99$; $p_{FWE} = 0,04$) und VTA ROI (links: -6, -4, -11; $t_{(136)} = 3,71$; $p_{FWE} < 0,01$; rechts: 6, -4, -11; $t_{(136)} = 4,06$; $p_{FWE} < 0,01$) der erstgenannten Gruppe induzierte. Besonders faszinierend war die Tatsache, dass diese durch OXT induzierte Signalsteigerung signifikant höher bei Frauen ohne HC war, (als bei Frauen mit HC) sowohl in den ROI des NAcc (links: -12, -1, 4, $t_{(37)} = 3,20$; $p_{FWE} = 0,04$; rechts: 18, 8, -5; $t_{(37)} = 4,32$; $p_{FWE} < 0,01$ und 15, 2, -11, $t_{(37)} = 3,51$; $p_{FWE} = 0,02$; vgl. Abb. 8 a) als auch den

ROI des VTA (links: -3, -4, -11; $t_{(37)} = 3,24$; $p_{FWE} = 0,04$; rechts: 6, -4, -11; $t_{(37)} = 3,12$; $p_{FWE} = 0,057$; vgl. Abb. 8 b).

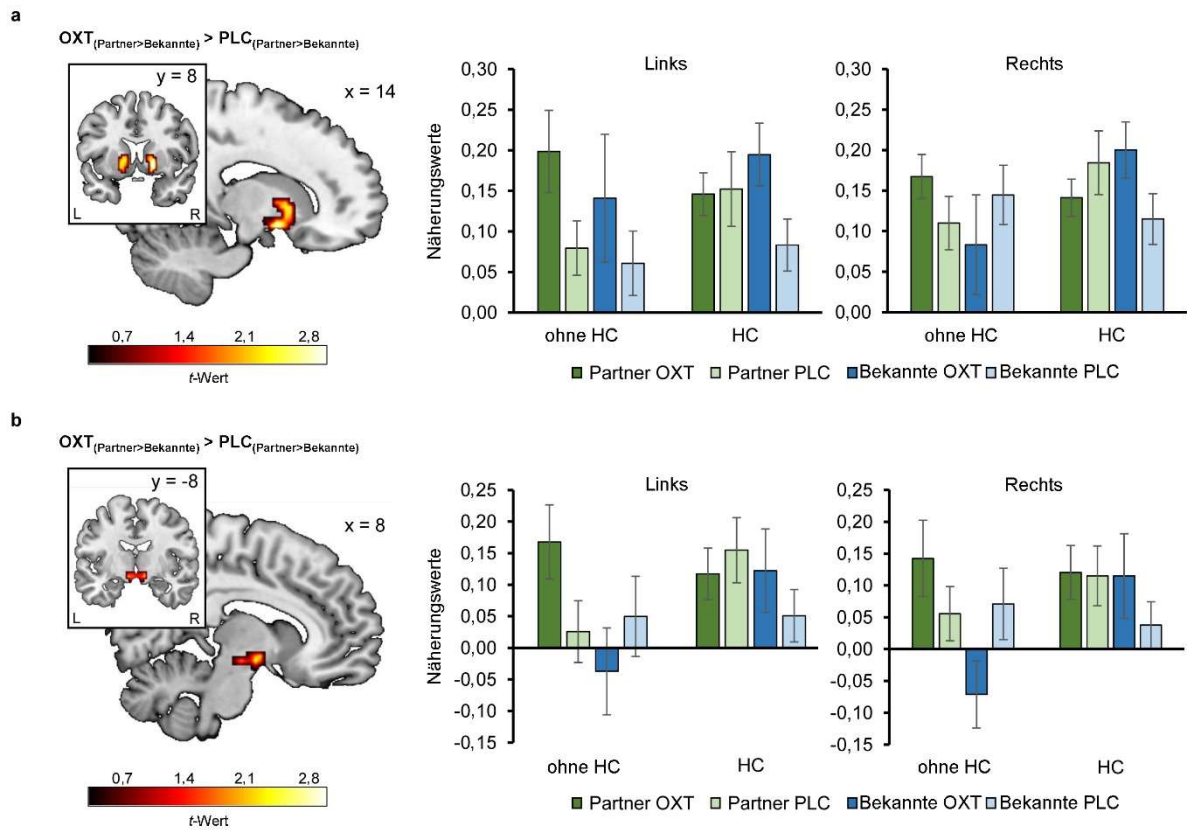


Abb. 8: Oxytocin (OXT) Effekte auf die neuronale Antwort in Bezug auf den Partner

Die Effekte des intranasalen OXT auf die induzierte neuronale Aktivierung durch das Gesicht des männlichen Partners waren verglichen mit einer bekannten Person im bilateralen Striatum (linke peak MNI Koordinaten -12, -1, 4; $t_{(37)} = 3,20$; $p_{FWE} = 0,04$; rechte peak MNI Koordinaten 18, 8, -5; $t_{(37)} = 4,32$; $p_{FWE} < 0,01$ und 15, 2, -11; $t_{(37)} = 3,51$; $p_{FWE} = 0,02$; a) und der Area tegmentalis ventralis (linke peak MNI Koordinaten -3, -4, -11; $t_{(37)} = 3,24$; $p_{FWE} = 0,04$; rechte peak MNI Koordinaten 6, -4, -11; $t_{(37)} = 3,12$; $p_{FWE} = 0,057$; b) signifikant größer bei Frauen, die keine hormonelle Kontrazeption nutzten, als bei Frauen die eine solche verwendeten. Die Fehlerbalken geben die Standardfehler des Durchschnitts an (SFD). Abkürzungen: HC, Hormonelle Kontrazeption; L, linke Hemisphäre; OXT, Oxytocin; PLC, Placebo; R, rechte Hemisphäre.

Tatsächlich zeigte ein Vergleich der OXT-Effekte zwischen den in dieser Studie untersuchten Frauen und den in früheren Studien erhobenen Daten bei Männern (vgl. Dirk Scheele et al., 2013), dass die OXT-induzierte Augmentation der partnerspezifischen Aktivierungen im NAcc (links: -9, 2, 1, $t_{(39)} = 3,22$; $p_{FWE} = 0,04$ und -15, 11, -2; $t_{(39)} =$

3,19; $p_{FWE} = 0,04$; rechts: 18, 8, -2; $t_{(39)} = 4,35$; $p_{FWE} < 0,01$) signifikant höher bei Männern als bei Frauen mit HC war. Im Unterschied dazu gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Männern und Frauen ohne HC.

Zusätzliche Ergebnisse

Vor der nasalen Applikation des OXT und fünf Minuten nach dieser erfassten wir die Körpertemperatur, den Blutdruck (systolisch und diastolisch) und den Puls aller Probandinnen. Eine multifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit den Within-Subject Variablen ‚pharmakologische Intervention‘ (OXT oder PLC) und ‚Zeitpunkt der Messung der Vitalparameter‘ (vor Applikation und 5 Minuten danach) ergab keine signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte für die abhängige Variable ‚Vitalparameter‘, was den Schluss zulässt, dass 24 IU OXT zumindest nicht unmittelbar die Vitalparameter beeinflussen.

Eine weitere multifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) ergab für die abhängige Variable ‚OXT-Konzentration im Speichel‘ mit den Within-Subject Variablen ‚pharmakologische Intervention‘ (OXT, PLC) und ‚Zeitpunkt der Messung der Vitalparameter‘ (vor Applikation und nach der fMRT-Messung) einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor ‚pharmakologische Intervention‘ ($F_{(1, 28)} = 48,14$; $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,63$) und einen Interaktionseffekt für ‚pharmakologische Intervention‘ und ‚Zeitpunkt der Messung der Vitalparameter‘ ($F_{(1, 28)} = 58,91$; $p < 0,01$; $\eta^2 = 0,68$). Wir beobachteten keine weiteren Haupt- oder Interaktionseffekte (jedes $p > 0,05$).

Erwartungsgemäß erhöhte die intranasale Applikation des OXT die OXT-Speichelkonzentration signifikant, allerdings erhöhte die Präsentation des Partners als Stimulus die OXT-Speichelkonzentration unter der PLC Messbedingung nicht signifikant (PLC Messbedingung nach der nasalen Applikation: Durchschnitt \pm SD = $2,44 \pm 2,20$ pg/ml; OXT Messbedingung nachher = $14,43 \pm 7,88$ pg/ml). Der OXT-Effekt auf den positiven Partner-Bias in der Kategorie Attraktivität korrelierte nicht mit der Bewertung der Attraktivität des Partners unter der PLC-Bedingung (mit HC: $r = -0,17$; $p = 0,52$; ohne HC: $r = -0,29$; $p = 0,27$) oder der ‚objektiven‘ Attraktivitätsbewertung des Partners durch andere Probandinnen (mit HC: $r = 0,23$; $p = 0,37$; ohne HC: $r = -0,27$; $p = 0,30$). Weiterhin war der positive Partner-Bias zwischen den beiden Versuchsgruppen (Frauen mit

HC bzw. ohne HC) vergleichbar, sowohl im Hinblick auf Attraktivität als auch auf Arousal (jedes $p > 0,84$).

Zusätzliche fMRT-Ergebnisse

Wir beobachteten keinen Haupteffekt für die HC und wir sahen weiterhin keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen ohne HC bzw. mit HC in der partnerspezifischen Gegenüberstellung ($\text{Partner}_{\text{PLC}} > \text{Bekannte}_{\text{PLC}}$). Die Korrelation zwischen peripherer OXT-Konzentration und neuronaler Reaktion auf den Partner war im NAcc ebenfalls vergleichbar für beide Frauengruppen.

Darüber hinaus fanden wir keine signifikante Assoziation zwischen der neuronalen Reaktion im NAcc bzw. VTA und OXT-induzierten Veränderungen des Attraktivitätsempfindens, was konsistent mit unseren früheren Beobachtungen an Männern war (Dirk Scheele et al., 2013).

Diese nicht vorhandene Korrelation könnte dem Umstand geschuldet sein, dass die Probandinnen während der fMRT-Messung keine explizite Anweisung erhalten hatten eine Bewertung vorzunehmen. Allerdings ist es ebenfalls denkbar, dass die OXT-Effekte auf bestimmte Verhaltensmuster und die gemessene neuronale Aktivität in oben genannten Kerngebieten in dieser Studie unabhängig voneinander auftreten. Wir konnten ebenfalls keine signifikante Assoziation zwischen der Dauer der HC-Nutzung und OXT-spezifischen Effekten in Bezug auf den Partner feststellen.

Allerdings war die Reliabilität der Feststellung der Einnahmedauer der HC nicht sehr hoch, da einige Probandinnen sich nicht genau an den Beginn der Nutzung dieser Kontrazeptionsform erinnern konnten.

4. Diskussion

Betrachtet man unsere Studienergebnisse, so fällt bemerkenswerter Weise auf, dass die von uns untersuchten Frauen ohne HC nicht nur höhere Serumspiegel für die genannten weiblichen Sexualhormone aufwiesen, sondern auch offenbar sensitiver auf exogen zugeführtes OXT reagierten. Dabei zeigte sich bei Probandinnen ohne HC eine höhere Attraktivitätseinschätzung des eigenen Partners im Vergleich zu Fremden, je höher der basale periphere OXT-Spiegel gemessen wurde. Weiterhin zeigte sich bei diesen Probandinnen ebenfalls in Abhängigkeit höherer peripherer basaler OXT-Spiegel eine verstärkte neuronale Aktivität in striatalen und weiteren basalganglionären Kerngebieten. In der Vergangenheit konnten diese Kerngebiete als Teil des endogenen Belohnungssystems im Rahmen positiver emotionaler Erfahrungen klassifiziert werden (vgl. Aron et al., 2005 a; Bartels und Zeki, 2004). Zusammenfassend führen wir daher die höheren Attraktivitätsratings auf modulatorische OXT-Interaktionen zurück, welche wiederum die genannte erhöhte neurale Aktivität des Belohnungssystems bedingen. Weiterhin interpretierten wir die vergleichsweise höhere Einschätzung der Attraktivität des eigenen Partners im Vergleich zu fremden, ähnlich attraktiven Männern als intensivere emotionale Bindung innerhalb der Partnerschaft.

Interessanterweise blieb genau diese Effektkette bei den Probandinnen, die eine HC nutzten, aus. Daher schließen wir, dass die in der HC enthaltenen Sexualsteroiden die zentralnervösen Effekte des OXT antagonisieren. Dabei ist nicht klar, ob dies auf Rezeptorebene oder durch komplexe Signalwege innerhalb verschiedener Neuronenkreise beruht.

Im Folgenden werden daher verschiedene Mechanismen und Einflussfaktoren der abgeschwächten OXT-Effekte bei Probandinnen, die eine HC verwenden, diskutiert.

4.1 Direkter Einfluss von Progesteron und Östrogen auf OXT-Effekte

Wir konnten zeigen, dass die gemessenen Serumkonzentrationen von Progesteron und Estradiol bei Frauen ohne HC höher ausfielen als bei Frauen mit HC. In Zusammenschau unserer Ergebnisse liegt somit die Vermutung nahe, dass die gonadalen Steroide die OXT-Sensibilität des weiblichen Individuums beeinflussen könnten.

Es stellt sich nun die Frage, wie diese unterschiedlichen Sexualhormonspiegel im Kontext der HC begründet sind.

Im folgenden Exkurs werden die physiologischen Zusammenhänge der HC erläutert.

Der gewünschte Effekt dieser Pharmaka besteht in der Inhibition der Sekretion der HHVL-Hormone FSH und LH. Konkret wird dabei die Freisetzung der genannten regulatorischen Hormone durch die geringe Dosis der in der HC enthaltenen Gestagen bzw. Estradiolderivate supprimiert. Diese Inhibition erfolgt im Sinne des körpereigenen negativen Feedbackmechanismus, der der Homöostase der Sexualhormone dient (zu genaueren Ausführungen der Wirkweise der HC vgl. Theoretischer Hintergrund). Durch die Inhibierung dieser follikelstimulierenden Hormone unterbleiben die Reifung des Follikels und konsekutiv auch die Ovulation, sodass kein Gelbkörper ausgebildet werden bzw. persistieren kann. Dieser Gelbkörper (Corpus luteum) produziert unter normalen Zyklusbedingungen den größten Teil des körpereigenen, endogenen Progesterons im weiblichen Körper. Es ist daher einleuchtend, dass durch die Einnahme exogener, niedrigdosierter Sexualhormone und dadurch ausbleibender Ovulation ein geringerer Progesteronspiegel im Serum erzielt wird.

Ähnlich verhält es sich mit dem Östrogen. Ein sehr großer Teil des Östrogens wird in den Granulosazellen rund um den reifenden oder bereits ovulierten Follikel gebildet, sodass bei einer ausbleibenden Reifung des Follikels auch die endogene Östrogenbildung herabgesetzt ist (vgl. Baumann, Physiologie, 2010, S. 568).

Unter Betrachtung der verminderten OXT-Effekte bei Einnahme einer HC, legt dies die Vermutung nahe, dass die HC durch die Supprimierung der Sexualhormone sekundär die Effektivität des OXT herabsetzt. Im Umkehrschluss würde dies bedeuten, dass die OXT-Sensitivität bei Frauen positiv mit der Höhe des basalen Sexualhormonspiegels korreliert.

Diese Hypothese lässt sich anhand verschiedener Interaktionsmechanismen zwischen Steroidhormonen und dem oxytocinergen System untermauern.

Bereits in der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass Cholesterin als allosterischer Modulator des OXT-R fungiert und in der Lage ist, den Rezeptor in einen hochaffinen

Zustand zu transformieren. Dies resultiert in einer verbesserten Bindungsaffinität gegenüber Agonisten und Antagonisten (vgl. Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Da Cholesterol und dessen chemische Modifikation eine Vorstufe in der Synthese der Steroidhormone (zu denen auch Östrogen und Progesteron zählen) darstellt, ist der Gedanke naheliegend, dass auch diese Sexualhormone Einfluss auf das Bindungsverhalten des OXT-R nehmen könnten.

4.1.1 Östrogen

Tatsächlich führte bei Präriewühlmäusen ein erhöhter Östrogenspiegel zu einer höheren Bindungsaffinität des OXT an seinen zerebralen OXT-R (vgl. Young et al., 2011). Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Versuche an Ratten, in denen die Vorbehandlung mit Östrogen OXT-induzierte Verhaltensweisen um ein mehrfaches steigerte (vgl. Narita et al., 2016).

Daneben wurden weitere synergistische Effekte des Östrogens in Bezug auf zentrale Wirkungen des OXT bei Mäusen beschrieben, unter anderem im Kontext mit Stressreduktion und Anxiolyse (vgl. McCarthy et al., 1996).

Für die Art der Modulation scheint allerdings der Typ des jeweiligen aktivierten Östrogenrezeptors im Gehirn entscheidend zu sein. So wurde bei Aktivierung des Östrogenrezeptor- α (ER- α) eine Änderung der OXT-Transkriptionsrate gezeigt, wohingegen der Östrogenrezeptor- β (ER- β) die Wirkung des OXT auf mRNA-Ebene beeinflusste. Weiterhin steuerte Östrogen je nach Rezeptortyp durch gezielte Steigerung der Expressionsrate des OXT-Gens die Ausprägung sozialer Verhaltensmuster (vgl. Murakami et al., 2011; Murakami, 2016).

Östrogen scheint aber nicht nur Auswirkungen auf die Syntheserate des Hormons OXT zu haben, sondern ebenfalls die Dichte der OXT-R in bestimmten Hirnregionen bei Mäusen zu steigern (vgl. Young et al., 1998).

Analog dazu fand man auch bei Menschen Hinweise für synergistische Effekte zwischen Östrogen und OXT. Chiodera et al. (1991) sahen bei oraler Einmalgabe von Estrogenen eine reaktive Steigerung des OXT Plasmaspiegels bei Frauen.

Sie verwendeten in ihrer Studie allerdings eine sehr viel höhere Dosis (1 mg Ethynylestradiol) als üblicherweise in oralen Kontrazeptiva enthalten ist (die in unserer Studie untersuchten Probandinnen nahmen im Rahmen ihrer HC maximal 0,05 mg Estrogene ein) und die Probandinnen erhielten das Estrogenpräparat nur einmal und nicht, wie die HC, regelmäßig über einen längeren Zeitraum.

Insgesamt unterstützen diese Forschungsergebnisse sowohl am Tiermodell als auch am Menschen die Theorie, dass zwischen Estrogenen und OXT eine synergistische Beziehung besteht und dass Östrogene durchaus zur Augmentation der OXT-vermittelten Wirkungen verwendet werden könnten.

Bezogen auf die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse könnte ein solcher synergistischer Effekt des Östrogens die höhere Sensitivität für OXT und die vermehrte zentrale Aktivierung der in dieser Studie untersuchten Frauen erklären, die relativ gesehen höhere Östrogenspiegel aufwiesen. Dieses Erklärungsmodell passt ebenfalls zu der verminderten OXT-Wirkung bei den Probandinnen, die eine HC verwendeten und darunter erniedrigte basale Hormonspiegel zeigten.

4.1.2 Progesteron

Progesteron ist strukturverwandt mit Östrogen, da es ebenfalls eine chemische Modifikation des Cholesterols darstellt.

Auch Progesteron tritt in Wechselwirkung mit dem OXT-R. Anders als Östrogene scheint es jedoch die Signaltransduktion in der Zelle nach Aktivierung der OXT-R zu inhibieren. Außerdem konnte durch Versuche in Ratten unter *in vitro* Bedingungen gezeigt werden, dass Progesteronderivate die Bindungsaffinität des OXT-R zu seinem Liganden OXT herabsetzen (vgl. Gimpl und Fahrenholz, 2001; Grazzini et al., 1998).

Analog dazu konnte dieser Effekt in humanen OXT-R zwar nicht durch Progesteron selbst, allerdings durch den Progesteronmetaboliten 5 β -Dihydroprogesteron beobachtet werden. Damit scheint Progesteron unter bestimmten Bedingungen in bestimmten Zelltypen ein negativer Modulator des OXT-R, bzw. seiner intrazellulärer Signalwege zu sein (vgl. Grazzini et al., 1998).

Allerdings ist diese Reduktion der Bindungsaffinität zum einen dosisabhängig, zum anderen auch zellspezifisch. In endo- und myometrialen Zellen dient dieser negativ modulatorische Effekt des Progesterons offenbar der Antagonisierung der OXT-Wirkung und verhindert somit das vorzeitige Einsetzen der Wehentätigkeit innerhalb einer bestehenden Schwangerschaft (Bogacki et al., 2002; Grazzini et al., 1998).

Neben diesen Interaktionen mit peripheren OXT-R scheint es auch zentrale Interaktionen zwischen Progesteron und dem oxytocinergen System zu geben. Dabei scheint Progesteron abhängig vom betreffenden Hirnareal die Dichte der OXT-R entweder zu steigern (z.B. in limbischen Arealen) oder zu verringern (ventromediale Nuclei des Hypothalamus). Bemerkenswert ist allerdings, dass Progesteron in allen Hirnregionen außer einem Kerngebiet im Hypothalamus, der Area preoptica medialis, die Intensivierung der OXT-Bindungsaffinität der OXT-R durch Östrogen verhinderte. Damit scheint Progesteron zumindest an zentralen Rezeptoren die Wirkungsweise der Östrogene zu antagonisieren (vgl. Patchev et al., 1993).

Inwieweit und in welchen Dosen Progesteron die zentralen Wirkungen von OXT bzw. Estrogenen antagonisiert, muss durch weitere Forschung quantifiziert werden. Fest steht bisher, dass das oxytocinerge System sowohl peripher als auch zentral mit Cholesterol, wie auch den Steroidhormonen Progesteron und Östrogen, interferiert. Hierbei spielen wahrscheinlich Effekte auf genomischer und nichtgenomischer Ebene eine wichtige Rolle, sowie die Modulation des Bindungsverhaltens des OXT-R und die intrazelluläre Signaltransduktion.

Anhand der dargestellten Forschungserkenntnisse zu Estrogenen und Progesteron kann eine Interaktion der weiblichen Sexualhormone mit dem oxytocinergen System als gesichert angenommen werden. Aus diesen Befunden lässt sich mit großer Wahrscheinlichkeit ableiten, dass jeglicher Eingriff in das endokrine System der weiblichen Sexualhormone eine potentielle Störgröße zur Beurteilung der peripheren und zentralen OXT-Effekte darstellt. Konsekutiv besteht daher im Rahmen der OXT-Forschung in Zukunft die Notwendigkeit, sowohl die unterschiedlichen Zyklusphasen der untersuchten Frauen, die Einnahme von Sexualhormonen, als auch die Modulation bzw. Suppression der körpereigenen Sexualhormonsynthese durch die Effekte der HC präzise zu berücksichtigen.

Nicht außer Acht gelassen werden darf dabei die Möglichkeit, dass diese Interferenz zwischen beiden endokrinen Systemen auch als mögliche therapeutische Option in Frage kommt. Sollten Östrogene das Bindungsverhalten der OXT-R synergistisch modulieren, könnte ein reziproker Effekt ebenfalls für die Östrogenrezeptoren gelten. Würde OXT also im Umkehrschluss auch östrogenvermittelte Effekte im menschlichen Körper synergistisch beeinflussen, so könnte dies im besten Falle zur Dosisreduktion der Östrogene eingesetzt werden, was eine Reduktion der Nebenwirkungen bei gleicher oder vergleichbarer Wirkung ermöglichen würde. Dabei ist allerdings zu beachten, dass kürzlich gezeigt werden konnte, dass eine alleinige OXT-Gabe durchaus als möglicher Ovulationsinduktor fungieren kann (vgl. Mehrotra et al., 2014). Dieser pro-ovulatorische Effekt würde jedoch der gewünschten Wirkung der HC, welche eine Ovulation verhindern soll, zuwider laufen. Daher erscheint am ehesten die kombinierte Gabe aus OXT und Estrogenen sinnvoll, um eine Dosisreduktion vor allem der Östrogenkomponente innerhalb der HC erzielen zu können.

4.2 OXT-Interaktionen mit anderen Neurotransmittern

Neben möglichen Wechselbeziehungen zwischen OXT und Steroidhormonen müssen jedoch auch Wechselwirkungen mit dem Neurotransmitter Dopamin und seinen Rezeptoren in Betracht gezogen werden.

Wir verzeichneten in unserer Studie eine ausgeprägte neuronale Aktivität im Bereich des NAcc und der VTA.

Die Kerngebiete des NAcc und VTA sind unter anderem Bestandteil dopaminabhängiger Neuronenkreise, die das Belohnungssystem regulieren. Dabei projizieren vor allem ausgehend von der VTA dopaminerge Neurone in striatale Areale (vgl. Yager et al., 2015). Aron et al. (2005 b) testeten Männer und Frauen unter Versuchsbedingungen, die unserem experimentellen Aufbau sehr ähnelten und stellten dabei fest, dass in frühen Stadien einer romantischen Beziehung jene belohnungs- und motivationsassoziierten Areale besonders stark aktiviert wurden.

Daher muss eine mögliche Interaktion von OXT mit Dopamin im Kontext einer romantischen Beziehung ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Vor der Evaluation der Konsequenzen in Bezug auf unsere Studienergebnisse, die sich aus der möglichen Aktivierung des dopaminergen Belohnungssystems in genannten Kerngebieten ergeben, folgt zunächst an dieser Stelle ein kurzer Exkurs, inwieweit neurobiologische Interaktionen zwischen Dopamin und OXT in bisherigen Arbeiten erforscht wurden.

Laut Gimpl und Fahrenholz (2001) konnten OXT-R sowohl in der Pars compacta der Substantia nigra als auch in Teilen der Basalganglien nachgewiesen werden, in denen der Neurotransmitter Dopamin für nachgeschaltete neuronale Prozesse eine Schlüsselrolle spielt. Auch diese Ergebnisse legen eine Assoziation der dopaminergen Neurone mit dem OXT-System nahe. Darüber hinaus konnten Studien an Präriewühlmäusen tatsächlich belegen, dass die gleichzeitige Aktivierung dopaminergischer und oxytocinergischer Rezeptoren im NAcc eine Schlüsselrolle innerhalb des weiblichen Bindungsverhaltens spielt (vgl. Liu und Wang, 2003).

Andere Arbeiten zeigten, dass im genannten Kerngebiet der Dopaminspiegel durch Aktivierung der OXT-R in anderen Hirnarealen beeinflusst werden konnte (Young et al., 2014), beziehungsweise bestimmte Polymorphismen im OXT-R Gen die Verfügbarkeit von striatalen Dopamintransportersystemen beeinflussten (vgl. Chang et al., 2014).

In Gehirnen männlicher Ratten konnte vor einiger Zeit die Existenz eines speziellen Rezeptortyps mit strukturellen Anteilen sowohl des OXT-R als auch eines Dopamin-Rezeptors im NAcc und in dorsalen Teilen des Striatums nachgewiesen werden. Dieser „chimäre“ Rezeptor scheint daher eine Kombination beider Rezeptortypen zu sein (vgl. Romero-Fernandez et al., 2013). Des Weiteren stimulierten bestimmte Neuroleptikaklassen, die unter anderem als Antagonisten an bestimmten Dopaminrezeptortypen eingesetzt werden, ebenfalls in Ratten die Sekretion von OXT (vgl. Uvnäs-Moberg et al., 1992).

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass es in Säugetieren durchaus eine enge Wechselbeziehung zwischen Dopamin und OXT gibt und es liegt daher der Schluss nahe, dass sie sich auch in ihrer Wirksamkeit gegenseitig beeinflussen.

Es gibt ebenfalls Daten zu neurobiologischen Interaktionen beider Systeme im menschlichen Gehirn.

So wurde beobachtet, dass Dopaminrezeptoren auch bei der Adaptation des OXT-Spiegels auf komplexe biochemische Veränderung der Homöostase, wie einer Hyperglykämie, einen modulierenden Effekt ausüben (vgl. Chiodera et al., 1989).

Die funktionale Nähe zwischen dopaminergem und oxytocinergem System wird auch durch folgende Ergebnisse deutlich:

Auf der einen Seite fanden sich veränderte OXT-Spiegel in Patienten mit einer Störung des zentralen Dopaminstoffwechsels (vgl. Baskerville und Douglas, 2010); andererseits beschrieben Love et al. (2012) bei bestimmten Polymorphismen des OXT-Gen veränderte Reaktionsweisen des Dopaminsystems unter Stressprovokation.

Zusammenfassend machen die dargestellten Ergebnisse deutlich, dass auch beim Menschen beide Systeme (OXT und Dopamin) in komplexer Weise miteinander verzahnt sind, sodass die Möglichkeit angenommen werden muss, dass zwischen OXT und dopaminerg gesteuerten neuronalen Prozessen eine wechselseitige Beeinflussung vorliegt.

Aus dieser Annahme ergeben sich in Bezug auf unsere Studienergebnisse folgende Konsequenzen:

Da NAcc und VTA Knotenpunkte innerhalb des intrinsischen zerebralen Belohnungssystems darstellen und diese in unserer Studie eine besonders hohe neurale Aktivität zeigten, ist es wahrscheinlich, dass das Betrachten des Partners auch dieses dopaminabhängige Belohnungssystem aktiviert.

Das genannte Belohnungssystem nimmt dabei direkten Einfluss auf die Motivation, sodass man vereinfacht sagen kann, dass über diesen Regelkreis das „Wollen“ generiert wird (vgl. Dumitriu et al., 2012; Nestler, 2013).

Dadurch ergibt sich für dieses Belohnungs- und Motivationssystem auch eine tragende Funktion in zwischenmenschlichen Interaktionen. Es dient dabei vor allem der Aufrechterhaltung der romantischen Beziehung in den ersten Phasen einer Partnerschaft. Der zugrunde liegende Mechanismus fußt vermutlich darauf, dass durch fokussierte Interaktion mit dem gewählten Partner positive Emotionen evoziert werden, die auf motivationaler Ebene als positiver Verstärker eine fortdauernde Bindung begünstigen. Dieser Pro-

zess scheint evolutionär geprägt zu sein um emotionale Nähe generieren zu können und so langfristig eine emotionale Beziehung zum anderen Individuum zu etablieren (vgl. Aron et al., 2005).

Folglich stellt sich die Frage, ob die von uns beobachtete neuronale Aktivität in den beschriebenen Arealen der VTA und NAcc tatsächlich durch OXT getriggert ist oder aber primär dopaminerg. Möglicherweise dient OXT als Verstärker der dopaminergen Transmission und ermöglicht erst eine Aktivierung dieser dopaminergen Neuronenschleife. In der Vergangenheit wurde bereits gezeigt, dass OXT bei einigen Säugetierspezies in der Lage ist, die Dopaminspiegel im NAcc zu modulieren (vgl. Young et al., 2014). Allerdings ist es ebenfalls möglich, dass primär die Aktivierung des dopaminergen Systems zur zentralen Sekretion von OXT führt, möglicherweise sogar im Sinne eines positiven Feedbackmechanismus. So besitzen jene hypothalamischen Nervenzellen, die OXT synthetisieren, unter anderem auch D2-Rezeptoren, einen Subtyp dopaminergerezeptoren. In Folge dessen ist es wahrscheinlich, dass Dopamin als Stimulator der OXT-Synthese fungieren kann (vgl. Abi-Dargham, 2012).

Tatsächlich findet je nach Spezies eine Aktivierung verschiedener Rezeptorsubtypen durch Dopamin in der VTA und im NAcc im Kontext mit Beziehungs- und Belohnungssystemen statt. So scheint bei Präriewühlmäusen im Rahmen einer Paarbindung außerhalb des eigentlichen Paarungsvorganges der D2-Rezeptor essentiell zu sein, wobei das funktionelle Ergebnis der Aktivierung des genannten Rezeptors wiederum von D1 Rezeptoren beeinflusst werden könnte. So unterbindet eine pharmakologische Stimulierung des D1-Rezeptors die Ausbildung einer Paarbindung, unabhängig von der Aktivierung oder Inhibierung von D2-Rezeptoren (vgl. Burkett und Young, 2012).

Darüber hinaus weisen einige Dopaminrezeptoren große strukturelle Ähnlichkeiten mit OXT-R auf (vgl. Romero-Fernandez et al., 2013), sodass nicht auszuschließen ist, dass Dopamin auch an OXT-R bindet bzw. dass OXT Dopaminrezeptoren durch direktes Binden an diese aktivieren könnte.

Inwieweit diese dargestellten dopaminergen Verschaltungen auf andere Spezies, insbesondere auf Menschen, übertragbar sind, bleibt unklar und bedarf weiterer Forschung.

Einschränkend ist allerdings zu vermerken, dass bislang auch nur gezeigt wurde, dass dopamin- und belohnungsassoziierte Neuronenschleifen in frühen Stadien der Beziehung für das typische Verliebtsein und den damit einhergehenden euphorischen Gefühlen in Verbindung stehen (vgl. Aron et al., 2005).

Die Probandinnen, die wir untersuchten, befanden sich jedoch in einer länger andauernden Beziehung (mind. 6 Monate), sodass der Bindungscharakter möglicherweise nicht allein von euphorischen Gefühlen, sondern von einer bereits tiefergehenden emotionalen Verbundenheit geprägt ist, die nicht allein dopaminerg gesteuert ist. In der längerfristigen Aufrechterhaltung einer monogamen Paarbeziehung und komplexen Emotionen wie Vertrauen konnten deutliche Assoziationen zu OXT nachgewiesen werden (vgl. Theoretischer Hintergrund:II. Soziale Effekte des OXT).

Dass OXT selbst durchaus mit der Aktivierung der Kerngebiete (NAcc und VTA) assoziiert ist, wird durch den Befund unterstützt, dass das Maß der neuronalen Aktivierung umso größer war, je höher die gemessene OXT-Baseline Konzentration ausfiel.

Mit den bisherigen Daten lässt sich nicht abschließend klären, wie groß der Anteil des OXT- bzw. Dopamin-Systems in Bezug auf das Bindungsverhalten innerhalb einer romantischen Beziehung ist. Fest steht jedoch, dass in diesem Kontext keines der beiden Systeme isoliert betrachtet werden darf.

4.3 Modulation des zentralen Wirkspiegels bei peripherer Applikation

Unsere Beobachtung, dass die endogene OXT-Speichelkonzentration vor der Nasenspraygabe positiv mit dem Ausmaß der neuronalen Aktivierung bei allen Frauen (mit und ohne HC) korrelierte, spricht dafür, dass OXT zentral wirksam wurde (vgl. Abb. 7). Es lässt sich daher vermuten, dass die Speichelkonzentration zwar nicht exakt das Niveau des zentralen OXT-Spiegels abbildet, aber durchaus proportional zu diesem sein könnte. Passend dazu konnte eine kürzlich veröffentlichte Arbeit zeigen, dass die intrazerebrale OXT-Konzentration stärker mit der Speichel- als mit der gemessenen Plasmakonzentration korreliert (vgl. Martin et al., 2018).

Daher bleibt zu diskutieren, über welchen Mechanismus das von uns intranasal applizierte OXT seine biologische Wirkung entfalten könnte.

An anderer Stelle erfolgte bereits eine ausführliche Darstellung diverser Hypothesen, inwieweit das Neuropeptid die Bluthirnschranke überwinden könnte (s. Theorieteil: 1.7 Intranasale OXT-Effekte). Ein Mechanismus könnte in der direkten Steigerung der zentralen OXT-Konzentration bestehen, indem peripher resorbiertes OXT das ZNS selbst erreicht, beispielsweise durch Diffusion oder Transportproteine in der BHS, (vgl. Hollander et al., 2003 und 2007). Diese Hypothese wird durch eine Studie untermauert, in welcher mittels Liquormessungen bei Affen gezeigt werden konnte, dass peripher appliziertes OXT tatsächlich die BHS direkt überwindet, und nicht wie vielfach vermutet, durch Induktion der zentralen OXT-Sekretion den endogenen, zentralen OXT-Spiegel indirekt erhöht (vgl. Lee et al., 2018).

Dagegen spricht allerdings, dass die Kinetik der peripheren Plasma- bzw. zentralen Liquorspiegel nicht in allen Studien miteinander korreliert (vgl. Martin et al., 2018; Stripens et al., 2013).

Die Frage, ob und wie viel OXT tatsächlich von der Peripherie in ZNS gelangt, wird höchst kontrovers diskutiert. Die gegenwärtig favorisierte Ansicht ist, dass vermutlich nur geringe Mengen über aktive Transporter ins ZNS gelangen (vgl. Leng und Ludwig, 2016), da die BHS als undurchlässig für Peptidhormone wie OXT angenommen wird.

Dennoch ist vorstellbar, dass auch diese geringe Mengen, die die BHS überwinden, biologisch wirksam sein könnten (vgl. Quintana et al., 2015), da die biologische Wirkung eines Peptids nicht nur durch seine Konzentration, sondern auch von der Sensitivität des jeweiligen Rezeptorsystems bestimmt wird.

Möglicherweise bedingt die starke emotionale Bindung der von uns untersuchten Frauen zu ihrem Partner eine veränderte Rezeptordichte im Sinne einer Hochregulation in bestimmten Hirnarealen. So fand man in der Vergangenheit bei verschiedenen Mausarten in Abhängigkeit ihrer Beziehungsstruktur (poly- bzw. monogam) unterschiedliche Dichten von OXT-R in den jeweils untersuchten Hirnarealen. Diese Rezeptordichte war jedoch keinesfalls statisch, sondern wurde durch affiliative Verhaltensweisen und bestimmte soziale Interaktionen in spezifischen Neuronengebieten hochreguliert (vgl. Insel, 1992; Insel und Shapiro, 1992).

Es besteht daher die Möglichkeit, dass auch beim Menschen die Intensität der emotionalen Bindung mit einer Hochregulation des zentralen OXT-R-Systems in bestimmten Kerngebieten assoziiert ist. Dies würde in einer verbesserten zentralen OXT-Wirkung bei gleichbleibender Konzentration resultieren.

Des Weiteren sind die Subtypen der OXT-R bisher weitgehend unerforscht, sodass zentrale OXT-R verglichen mit peripheren OXT-R eine andere biochemische Struktur und damit unterschiedliche Bindungsaffinitäten aufweisen könnten. Bei hoher Bindungsaffinität und hoher Dichte könnten also auch geringe Mengen OXT ausreichend sein, um zentrale Effekte zu erzielen.

Ein weiteres Erklärungsmodell der zentralen Wirksamkeit bei peripher appliziertem OXT besteht in der indirekten Modulation des zentralen Systems, in deren Kontext verschiedene Signalkaskaden und Interaktionen mit anderen Transmitter- bzw. endokrinen Systemen denkbar sind. Bei diesem Mechanismus würde peripher aufgenommenes OXT die BHS nicht notwendigerweise passieren müssen.

Diverse Interaktionen mit anderen Systemen wurden bereits an vorangegangener Stelle diskutiert.

Wie oben dargestellt, besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Interaktion mit dem dopaminergen System. Wenn OXT, wie von manchen Autoren angenommen wird (s.o.), tatsächlich augmentative Eigenschaften besäße, wäre seine absolute Wirkung nicht hinreichend über den zentralen OXT-Spiegel messbar. Die induzierten neuronalen Prozesse und Interferenzen mit anderen Transmittern, die zur Zielwirkung führen, können über eine alleinige Messung der intrathekalen OXT-Konzentration nicht erfasst werden.

Ein weiterer indirekter Mechanismus der Vermittlung der zentralen OXT-Effekte basiert auf der Vorstellung zentraler Projektionsfasern, die unabhängig von neurohypophysären Sekretionsreizen operieren.

So konnte vor kurzem gezeigt werden, dass nicht nur magnozellige Neurone des Hypothalamus OXT synthetisieren (deren Axone am HHL enden), sondern ebenso parvocellige Nervenzellen der Hypothalamuskern. Allerdings projizieren die Axone der letztgenannten in Zielgebiete innerhalb des ZNS (vgl. Eliava et al., 2016). Die expliziten

Stimulationsmechanismen dieses parvozellulären, intrazerebralen Systems sind bislang weitgehend ungeklärt. Es ist aber nicht auszuschließen, dass das Betrachten des Partnerbildes einen solchen Sekretionsreiz darstellen könnte.

4.4 Mögliche klinische Anwendungsgebiete

Wie an früherer Stelle erwähnt, konnten diverse Effekte des OXT bereits präklinisch sowohl in Tierversuchen als auch in Humanstudien nachgewiesen werden. Unter anderem werden dabei besonders die anxiolytische Wirkung des OXT durch Supprimierung bzw. Modulation der Amygdalaaktivität (vgl. Eckstein et al., 2015; Lischke et al., 2017) sowie prosoziale Effekte im Bereich der Empathiesteigerung und verbesserter Perzeption sozialer Stimuli betont (Hollander et al., 2002 und 2007).

Trotz der zunehmenden Erkenntnisse über vielfache Interaktionen mit diversen neuronalen Regelkreisen bleibt die exakte Funktion des OXT weitgehend unbekannt. Daher stellt sich die Frage des potentiellen klinischen Nutzens des Neuropeptids OXT, insbesondere im Hinblick auf die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie. Dabei sind sowohl monotherapeutische Ansätze, als auch ein augmentativer Einsatz im Rahmen anderer Therapiemodalitäten bzw. Pharmaka von Interesse.

Um diesen Themenkomplex näher zu beleuchten, erfolgt zunächst eine Darstellung einiger Erkrankungen vorstellen, in denen Symptomverbesserungen durch eine Pharmakotherapie mit OXT erzielt werden konnten.

4.4.1 Erkrankungen mit übermäßigen Angstzuständen

Wie in den Grundlagen zu OXT in dieser Arbeit beschrieben, wurden vielfach anxiolytische Effekte von OXT beobachtet, hauptsächlich vermittelt durch eine Regulation der Cortisolausschüttung und einer zentralnervösen Suppression der Amygdalaaktivität. Diese angstmindernde Wirkung erforschte man im Rahmen von Erkrankungen mit pathologisch gesteigerten Angstreaktionen.

Eine Krankheitsentität stellt dabei die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) dar, welche als verzögerte psychische Reaktion auf ein extrem belastendes Ereignis auftritt. Dabei leiden die Betroffenen insbesondere unter immer wiederkehrenden sehr lebhaften Fragmenten einer bestimmten erlebten Situation des vorangegangenen psychischen

Traumas, welche ein starkes Angstgefühl auslösen und in Vermeidungsverhalten resultieren. Weitere Symptome stellen negative kognitive Muster, Veränderung der Stimmung und hypervigilante Reaktionen auf traumaassoziierte Situationen oder Reize dar. Laut Pitman et al. (1993) milderte OXT bei Patienten, die an einer solchen posttraumatischen Belastungsstörung litten (PTBS), die physiologischen körperlichen Reaktionen auf diese vorgestellte Kampfsituationen. Darüber hinaus sahen auch andere Studien eine Besserung der Symptome, insbesondere in Bezug auf Vermeidungsverhalten, unter OXT-Gabe (Sack et al., 2017).

In einer anderen klinischen Studie mit 18 PTBS Patienten wurde berichtet, dass die Kombination von OXT mit Extinktion-basierter Exposition, einem verhaltenspsychologischen Therapieansatz, signifikant den Level der Angst, der Anspannung, der Ruhelosigkeit und der Irritabilität bei diesen Patienten senkte (vgl. Yatzkar und Klein, 2010). Darüber hinaus wurde eine Stimmungsverbesserung und eine niedrigere Intensität der rekurrenten Gedanken an das Trauma beobachtet, sowie ein gesteigertes Bedürfnis nach sozialer Interaktion.

Weiterhin führte die Gabe von OXT bei Patienten, welche an sozialer Phobie litten, zu einer Reduktion der Amygdalahyperaktivität (Labuschagne et al., 2010). Als soziale Phobie wird eine soziale Angststörung definiert, welche durch übermäßige Unruhe, Anspannung und Aufregung in Situationen gekennzeichnet ist, in denen Betroffene von anderen Personen wahrgenommen und beurteilt werden.

Die positive Beeinflussung verschiedener Symptome bei anderen psychischen Erkrankungen wie Depressionen, Schizophrenie und der Borderline-Persönlichkeitsstörung werden bei sehr heterogenen Studienergebnissen kontrovers diskutiert.

4.4.2 Erkrankungen mit signifikanter Symptomreduktion unter OXT

Autismus

Einer der therapeutisch attraktivsten Ansätze ist eine augmentative Pharmakotherapie mit OXT im Rahmen autistischer Störungen. Zu den Kernsymptomen der autistischen Störungen zählen mangelhafte soziale Integrationsfähigkeit, ein generelles Desinteresse oder Fehlen emotionaler Interaktionen und repetitive, stereotype Verhaltensweisen, wel-

che nicht durch andere psychische Störungen zu erklären sind. Prinzipiell gibt es Hinweise darauf, dass größere Unterschiede im Bereich des basalen OXT-Spiegels bzw. der OXT-R Expressionsdichte mit auffälligem Sozialverhalten assoziiert sein könnten. (vgl. Andari et al., 2010; Parker et al., 2014). Zudem berichteten die Autoren dieser Studie, dass OXT zu einer verstärkten Fokussierung der Augenregion führte. Dies wurde gleichsam als eine intensivere Analyse des Emotionszustands anderer Menschen interpretiert, ein Prozess, der bei den meisten Menschen mit autistischen Störungen Defizite aufweist. Unabhängig von Andari et al. sahen auch andere wissenschaftliche Arbeitsgruppen eine verbesserte Perzeption von Emotionen unter dem Einfluss von OXT bei dieser Patientengruppe (vgl. Guastella et al., 2008).

Ein weiteres Kernsymptom des Autismus stellt außerdem die immer wiederkehrende Ausführung bestimmter Verhaltensmuster dar. Auch diese Repetition wurde unter dem Einfluss von OXT seltener beobachtet als unter Placebobedingungen (vgl. Hollander et al., 2002).

Essstörungen

Weitere vielversprechende Daten liegen bei dem Einsatz von OXT im Kontext von Essstörungen und Körpergewichtsnormalisierung vor.

Rein deskriptiv sah man in Erkrankungen, die sich durch Störungen des Essverhaltens auszeichnen, wie bei Anorexia nervosa und Adipositas, eine deutliche Abweichung der peripheren OXT-Spiegel im Vergleich zum gesunden Kollektiv. So berichteten Demitrack et al. (1990) über erniedrigte zentrale OXT-Spiegel im Liquor bei Patienten, die an Anorexia nervosa litten, gegenüber gesunden Kontrollpersonen. Weiterhin stellen einige Forschungsarbeiten signifikant erhöhte OXT-Spiegel bei adipösen Patienten fest. Dies legt den Gedanken nahe, dass die Kinetik des OXT-Spiegels mit den endogen verfügbaren Energiereserven, also konkret der gespeicherten Fettmasse, assoziiert sein könnte.

Vor dem Hintergrund seines therapeutischen Potentials wurde OXT als möglicher Appetitzügler in Betracht gezogen. Mehrere Studien konnten sowohl in Tierversuchen als auch in präklinischen Tests eine regulatorische Wirkung des Neuropeptids auf das Verlangen nach Nahrung nachweisen. So senkte OXT bereits nach kurzer Anwendungsdauer die Kalorienaufnahme bei nicht-humanen Spezies, sowie bei menschlichen Stu-

dienteilnehmern (Arletti et al., 1989; Blevins et al., 2015; Deblon et al., 2011; Kublaoui et al., 2008; Lawson et al., 2015; Ott et al., 2013). Dieser Effekt korrelierte generell mit der Höhe des Körpergewichts, sodass von einer höheren OXT-Sensitivität bei fettleibigen Individuen ausgegangen wird (vgl. Morton et al., 2012).

Die Regulation des Appetits könnte sowohl auf verhaltenspsychologischer als auch auf endokrinologischer Ebene erfolgen. Die verhaltenspsychologische Komponente wird von manchen Autoren auf eine Assoziation mit dem endogenen dopaminergen Belohnungssystem zurückgeführt (Lawson, 2017). Weitere Arbeiten postulieren die These, dass OXT durch Modulation verschiedener Hormone das Sättigungsgefühl beeinflusst. Bei intravenöser OXT-Applikation beobachtete man beispielsweise einen geringeren Anstieg des Ghrelinspiegels als unter Placebobedingungen (vgl. Vila et al., 2009). Ghrelin ist ein Hormon, welches in erhöhtem Maße bei Hungerzuständen gebildet wird und dessen Spiegel nach der Nahrungsaufnahme wieder abfällt. Über diese Reduktion des ‚Hungerhormons‘ und seine Interaktion mit weiteren Botenstoffen kommt ihm daher eine wichtige Rolle bei der Initiierung des Sättigungsgefühls zu. Den Gegenspieler zu Ghrelin bildet das Hormon Leptin, welches nach der Nahrungsaufnahme von Fettzellen gebildet wird. Leptin hemmt das Hungergefühl und beendet damit das Bedürfnis nach weiterer Nahrungszufuhr. Morton et al. (2012) beobachteten allerdings selbst bei Ratten, die genetisch defekte Leptinrezeptoren aufwiesen, eine verringerte Nahrungsaufnahme unter OXT-Applikation.

Weitere positive Effekte wurden jenseits der Appetitregulation im Rahmen der Glukosehomöostase beobachtet.

Bei gesunden, normal-, übergewichtigen und adipösen Männern ohne Diabetes mellitus stellte man unter Fastenbedingungen erniedrigte Insulinspiegel bei unveränderten Glukosespiegeln nach OXT-Gabe fest (Lawson et al., 2015). Dies wurde als verbesserte postprandiale Insulinsensitivität interpretiert.

Unterstützt werden diese Daten von Forschungsergebnissen, die tatsächlich OXT-Rezeptoren auf α - und β - Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas nachweisen konnten (Suzuki et al., 2013). Ferner steigerte OXT in physiologischen Dosierungen bei Ratten die Insulinsekretion (Bobbioni-Harsch et al., 1995). Auch beim Menschen gibt es

Daten, die eine erhöhte β -Zell-Responsivität bei Anstieg des Glukosespiegels nahe legen (Klement et al., 2017).

Ebenfalls vielversprechend wirken Daten zur Langzeitwirkung einer regelmäßigen OXT-Einnahme in Bezug auf Gewichtsreduktion. In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit übergewichtigen Männern und Frauen führte die viermal tägliche, intranasale OXT-Applikation mit einer Dosis von 24 IU über acht Wochen zu einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 9 kg (etwa 9 % im Durchschnitt) (vgl. Zhang et al., 2013). Dies ist in etwa vergleichbar mit dem Effekt der in den USA durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Anti-Adipositas Pharmaka.

Eine weitere metabolische Langzeitwirkung, die ebenfalls zur Gewichts- und weitergehender Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren beiträgt, ist eine wahrscheinlich gesteigerte Lipolyse. Bereits präklinische Daten unterstützen diese Hypothese, wobei weiterhin hervorzuheben ist, dass präferentiell viszerales und hepatisches Fett reduziert wurde, welche proportional zur vorhandenen Menge als besondere Risikofaktoren in Bezug auf kardiovaskulären Ereignisse gelten (vgl. Pischon et al., 2008).

Die verbesserte Stoffwechselsituation zeigt sich aber nicht nur in der alleinigen Reduktion der Fettmasse, sondern ebenfalls in einer Verbesserung des Cholesterinhaushalts, welche sich auch laborchemisch belegen lässt. In einer kleinen Studie nahmen übergewichtige oder adipöse Frauen über 8 Wochen lang OXT intranasal vor den Mahlzeiten und vor dem zu Bett gehen ein, woraufhin neben einer deutlichen Gewichtsreduktion in einer anschließenden Blutanalyse auch niedrigere Werte für das Gesamt- und LDL-Cholesterin gemessen wurden (Zhang et al., 2013). Diese beiden Blutfettwerte gelten gemeinhin als Hauptrisikofaktor für Arteriosklerose und folglich für kardiovaskuläre Ereignisse.

4.4.3 Synopsis

Zusammenfassend sind nach der bisherigen Datenlage Ess- bzw. autistische Störungen die bisher vielversprechendsten klinischen Anwendungsbereiche für eine Pharmakotherapie mit OXT zu sein. Beide Erkrankungsformenkreise besitzen nach heutigem Kenntnisstand eine multifaktorielle Genese und weisen sowohl verhaltenspsychologische als auch somatische bzw. endokrinologische Dysfunktionen auf. Daher lässt sich anneh-

men, dass OXT durch seine komplexe Wirkweise ähnlich wie Cortisol beide Ebenen beeinflusst. Ergänzend muss hier berücksichtigt werden, dass beide regulatorischen Systeme nicht getrennt voneinander betrachtet werden können, sondern durch komplexe Kommunikation eng miteinander verwoben sind. So zeigen viele endokrinologische Erkrankungen psychiatrische Symptome. Eine Funktionsstörung der Schilddrüse beispielweise, zeigt bei einer Hypothyreose viele Symptome eine Depression, wohingegen eine Hyperthyreose häufig durch eine deutlich erhöhte Reizbarkeit gekennzeichnet ist.

4.5 Einschränkungen der therapeutischen Nutzbarkeit und zukünftige Forschungsziele

Auch wenn manche Studienergebnisse vielversprechend scheinen, so ist eine Pharmakotherapie mit OXT noch nicht klinisch etabliert. Es ist bei allem Optimismus zu berücksichtigen, dass die Bedingungen der vorgestellten Studien teils in hohem Maße inkonsistent sind. So wurden in den meisten Studien nur männliche Probanden untersucht. Eine Analyse im Hinblick auf geschlechtsbezogene Unterschiede wurde meist nicht durchgeführt.

Ein weiterer variabler Faktor ist die Applikationsform und die Dosis des OXT. Manche Wissenschaftler sahen Effekte bei intravenöser Applikation, wohingegen andere Forschungsgruppen die intranasale Applikationsform favorisieren. Die innerhalb der Studien verwendeten Dosen variieren deutlich. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass gerade bei der Frage der Einzel- bzw. Tagesdosis die Anwendungsdauer eine tragende Rolle in Bezug auf die zu erwartende Wirkung spielen wird. Wie bereits dargestellt, unterscheiden sich die Wirkprofile des OXT je nach Applikationsdauer. So stellt sich die Frage, ob die verhaltenspsychologischen Effekte bereits nach kurzer Anwendung signifikant zu verzeichnen sind, und in wie weit diese in einer Langzeitanwendung tatsächlich aufrechterhalten werden können. Ein weiteres Forschungsziel muss in Zukunft also sein, je nach gewünschter Wirkung eine Dosierung mit entsprechendem Konzept der Pharmakokinetik zu etablieren.

Ebenfalls schlecht untersucht sind die möglichen Interaktionen mit anderen Medikamenten. Übergewicht stellt ein Volksleiden in der industrialisierten Welt dar, allerdings tritt dieses nicht selten mit weiteren Komorbiditäten mit entsprechender Pharmakotherapie auf. Sollte also OXT als potentiell Anti-Adipositas Medikament in Zukunft eingesetzt

werden können, so ist zu erforschen, ob und inwiefern OXT mit Cholesterinsynthesehemmern oder Antihypertensiva interagiert.

4.6 Bedeutung und Einschränkungen unserer Studienergebnisse

Um den klinischen Einsatz flächendeckend zu ermöglichen, müssen darüber hinaus vermehrt weibliche Versuchspersonen in klinische Studien eingeschlossen werden. Die Rolle des weiblichen Zyklus ist ein endokrinologisch nicht zu unterschätzender Faktor, der die Wirkweise anderer Hormone je nach Zyklusphase abschwächen oder potenzieren kann.

In unserer Studie untersuchten wir deshalb die Interaktion zwischen der vielfach von Frauen verwendeten Kontrazeption und OXT. Wie bereits dargestellt scheint diese HC tatsächlich im Vergleich zu nicht hormonell verhütenden Frauen die beobachtete Wirkung von OXT herabzusetzen. So ist in diesem Kontext von einem Wirkverlust auszugehen. Würde man in Zukunft OXT als Augmentativum zu verhaltenstherapeutischen Maßnahmen im Rahmen von psychiatrischen Störungen einsetzen, so stellt die HC möglicherweise ein Ausschlusskriterium für diese Pharmakotherapie dar. Inwieweit die HC mögliche metabolische Effekte des OXT verändert, wurde in dieser Studie nicht erforscht. Dies wird in Zukunft ebenfalls Gegenstand weiterer Forschung sein müssen.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass nicht klar ist, ob die HC und OXT auch bei einer Langzeitgabe von OXT interferieren. Wie im Rahmen der OXT-Pharmakotherapie bei metabolischen Störungen ausgeführt, scheint es Unterschiede zwischen kurzzeitigen Wirkungen und langfristigen Effekten bei regelmäßiger OXT-Applikation zu geben. Wir verabreichten im Rahmen unserer Studie OXT als einmalige Gabe, da in der Vergangenheit Veränderungen des Sozialverhaltens unter Einmalgabe und ähnlichen Bedingung bei männlichen Probanden beobachtet werden konnten (vgl. Scheele et al., 2013).

Wir betrachteten den weiblichen Zyklus als eine weitere wahrscheinliche Störvariable, da dieser Rezeptordichte und Bindungsaffinität der Sexualhormone beeinflusst. Um diesen potentiellen Störfaktor zu berücksichtigen, testeten wir daher alle Probandinnen in der Luteal- oder folliculären Phase ihres Zyklus und schlossen den Zeitpunkt der Ovulation von den Messungen aus.

Trotzdem ist anzunehmen, dass zwischen diesen beiden Phasen die Sensitivität der zugeführten Sexualhormone nicht identisch und daher nur bedingt vergleichbar ist. Zudem sind interindividuelle Unterschiede in Bezug auf zentralnervöse Effekte der HC zwischen den einzelnen Probandinnen zu berücksichtigen. So beobachtete man in der Vergangenheit unter anderem depressive Verstimmungen bei einigen Frauen, die mittels HC verhüteten, welche als häufige potentielle Nebenwirkungen der HC betrachtet werden (vgl. Lewis und Hoghughi, 1969; Skovlund et al., 2016). Darin zeigt sich die je nach Individuum eine unterschiedlich stark ausgeprägte Beeinflussung der Stimmungslage durch die HC, die ebenfalls potentiell tagesabhängig schwanken kann. Um diesem potentiellen Störfaktor Rechnung zu tragen, führten wir bei allen Probandinnen vor jeder Testung ein Stimmungsscreening durch, um starke emotionale Abweichungen zur individuellen Grundstimmung zu detektieren (STAI, PANAS, vgl. Methoden). Ferner schlossen wir aus, dass in letzter Zeit keine massiven Unstimmigkeiten in der Partnerschaft aufgetreten waren.

Interessanterweise hatte die OXT-Gabe einen geringeren Effekt auf die neuronale Aktivierung und die Einschätzung der Attraktivität des eigenen Partners bei den Probandinnen, die eine HC nutzten. Daher schließen wir, dass die in der HC enthaltenen Sexualsteroiden die zentralnervösen Effekte des OXT antagonisieren. Dabei ist nicht klar, ob dies auf Rezeptorebene oder durch komplexe Signalwege innerhalb verschiedener Neuronenkreise beruht. Da die Responsivität des weiblichen Organismus direkt abhängig von der Rezeptoraffinität der gonadalen Steroide zu ihren Substraten ist, stellt der weibliche Zyklus wahrscheinlich eine weitere Störvariable dar, da dieser Rezeptordichte und Bindungsaffinität der Sexualhormone beeinflusst.

Des Weiteren verwendeten nicht alle Probandinnen, die eine HC nutzten, das gleiche Präparat, sodass die jeweils verwendeten Dosen und Derivate der Hormonpräparate die zentralnervöse Effekte des OXT unterschiedlich stark antagonisieren könnten.

Ein weiterer limitierender Punkt unserer Studie stellt die vielfach in dieser Arbeit diskutierte Interaktion zwischen OXT und dem dopaminergen Belohnungssystem dar. Die unter OXT-Einfluss mittels fMRT detektierten neuronalen Aktivitätsmaxima befanden sich im Bereich der Basalganglien und weiterer mit dem endogenen Belohnungssystem assoziierten Kerngebieten, deren vorherrschender Neurotransmitter Dopamin ist. Im

Bereich des Ncl. Accumbens, welcher in unserer fMRT Studie eine besonders starke Aktivierung unter OXT-Einfluss zeigte, konnten in einigen Studien bislang immunhistochemisch keine OXT-Rezeptoren nachgewiesen werden (Boccia et al., 2013; Gimpl und Fahrenholz, 2001). Allerdings beruhen die Ergebnisse von Boccia et al. (2013) auf lediglich 2 untersuchten Gehirnen. So wurde im Hirngewebe von Marmosetten, einer Primatenart, durchaus eine hohe Dichte von Bindungsstellen für OXT-Antagonisten detektiert (vgl. Schorscher-Petcu et al., 2009). Auf Grundlage dieser kontroversen Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen, dass die erhöhte gemessene Aktivität in den striatalen und basalganglionären Kerngebieten nicht auf die direkte Depolarisation der Membran durch OXT zurückzuführen ist, sondern auf eine primär dopaminerge Exzitation. Denkbar ist eine indirekte Stimulation des dopaminergen Systems durch OXT, dabei ist der neurobiologische Mechanismus, wie bereits an früherer Stelle ausgeführt, bislang unklar.

5. Zusammenfassung

In Studien mit gesunden Männern konnte nachgewiesen werden, dass das Neuropeptid Oxytocin (OXT) striatale Aktivierungen bei der Betrachtung von Bildern des romantischen Partners moduliert. Sowohl Tier- als auch Humanstudien weisen jedoch darauf hin, dass es geschlechtsspezifische Effekte von OXT gibt. In der vorliegenden doppelblinden, randomisierten Placebo (PLC)-kontrollierten cross-over Studie wurde mittels funktioneller Magnetresonanztomographie der Effekt von intranasalem OXT auf die neurale Verarbeitung von Bildern des Partners, einer befreundeten Person oder eines Fremden bei 40 in einer Partnerschaft lebenden Frauen getestet. Die Nutzung hormoneller Kontrazeption (HC, n = 21) wurde als mögliche Moderatorvariable des OXT-Effektes untersucht. Im Anschluss an die fMRT-Messung bewerteten die Probandinnen die Attraktivität der Stimuli.

Dabei stellte sich heraus, dass die Behandlung mit OXT die wahrgenommene Attraktivität des eigenen Partners im Vergleich zu fremden Männern steigerte. Die subjektiv gesteigerte Attraktivität korrelierte dabei ebenfalls mit einer OXT-induzierten erhöhten Aktivität in Belohnungs-assoziierten Hirnarealen, darunter auch dem Ncl. Accumbens.

Diese Effekte ließen sich bei Frauen, die eine HC verwendeten, nicht reproduzieren. Diese Befunde liefern Evidenz für eine Interaktion zwischen HC und der partnerspezifischen OXT-Wirkung auf das endogene Belohnungssystem. Darüber hinaus verifizieren und ergänzen unsere Ergebnisse frühere Erkenntnisse, die zunächst bei Männern eine Verstärkung des endogenen Belohnungssystems bei Partner-assoziierten Stimuli durch OXT beobachteten und postulieren daher einen geschlechtsunabhängigen, neurobiologischen OXT-gesteuerten Mechanismus innerhalb der Attraktivitätswahrnehmung des eigenen Partners.

Dieser Mechanismus könnte bei Frauen durch die Verwendung der HC verändert sein und lässt vermuten, dass gonadale Steroide partnerspezifische oxytocinerge Wirkungen modulieren.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur des OXT	10
Abbildung 2a: Übersicht der OXT-Synthese: Neurohypophyse und Kerngebiete des Hypothalamus	11
Abbildung 2b: Übersicht der OXT-Synthese: Struktur des OXT-Gens	12
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Gq –gekoppelten Signaltransduktionskaskade	19
Abbildung 4: Physiologie des weiblichen Zyklus und Wirkprinzip der HC	48
Abbildung 5: Subtypen der kontrazeptiven Hormonkombinations- präparate	49
Abbildung 6: Oxytocin (OXT) Effekte auf die Einschätzung von Attraktivität und Arousal in Bezug auf den Partner	76
Abbildung 7: Oxytocin (OXT)-Konzentration im Speichel und neuronalen Reaktion auf den Partner	80
Abbildung 8: Oxytocin (OXT) Effekte auf die neuronale Antwort in Bezug auf den Partner	81

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Expression der OXT-R außerhalb des ZNS bei Säugetieren	24
Tabelle 2: Expression der OXT-R im ZNS	25
Tabelle 3: Demographische Daten und neuropsychologische Profile	72
Tabelle 4: Beziehungscharakteristika	73
Tabelle 5: Baseline-Messung der endokrinen Faktoren	74
Tabelle 6: Quantifizierung des Stimmungsaffekts und des Angstniveaus	77
Tabelle 7: Hirnregionen, die eine signifikant höhere Aktivierung als Reaktion auf den Partner zeigten als auf die weibliche Bekannte (Frauen, die keine HC nutzten)	78
Tabelle 8: Hirnregionen, die eine signifikant höhere Aktivierung als Reaktion auf den Partner zeigten als auf die weibliche Bekannte (Frauen mit HC)	79

8. Literaturverzeichnis

Abi-Dargham, A. Is it in our genes: oxytocin, dopamine, stress, and sex. *Biological Psychiatry* 2012; 72: 171–172

Amico, J.A., Tenicela, R., Johnston, J. und Robinson, A.G. A time-dependent peak of oxytocin exists in cerebrospinal fluid but not in plasma of humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; 57: 947–951

Andari, E., Duhamel, J.-R., Zalla, T., Herbrecht, E., Leboyer, M. und Sirigu, A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107: 4389–4394

Arletti, R., Benelli, A. und Bertolini, A. Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. *Peptides* 1989; 10: 89–93

Aron, A., Fisher, H., Mashek, D.J., Strong, G., Li, H. und Brown, L.L. Reward, motivation, and emotion systems associated with early-stage intense romantic love. *Journal of Neurophysiology* 2005a; 94: 327–337

Aron, A., Fisher, H., Mashek, D.J., Strong, G., Li, H. und Brown, L.L. Reward, motivation, and emotion systems associated with early-stage intense romantic love. *Journal of Neurophysiology* 2005b; 94: 327–337

Bartels, A. und Zeki, S. The neural correlates of maternal and romantic love. *NeuroImage* 2004; 21: 1155–1166

Barth, M. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: methodische Grundlagen und klinische Anwendungen; mit 11 Tabellen. Stuttgart - New York: Schattauer Verlag, 2005

Bartz, J.A., Zaki, J., Bolger, N. und Ochsner, K.N. Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends in Cognitive Sciences* 2011; 15: 301–309

Baskerville, T.A. und Douglas, A.J. Dopamine and oxytocin interactions underlying behaviors: potential contributions to behavioral disorders. *CNS neuroscience & therapeutics* 2010; 16: e92-123

Baumann, R. *Physiologie*. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 2010

Bethlehem, R. a. I., Lombardo, M.V., Lai, M.-C., Auyeung, B., Crockford, S.K., Deakin, J., Soubramanian, S., Sule, A., Kundu, P., Voon, V. und Baron-Cohen, S. Intranasal oxytocin enhances intrinsic corticostriatal functional connectivity in women. *Translational Psychiatry* 2017; 7: e1099

Blagrove, M., Fouquet, N.C., Baird, A.L., Pace-Schott, E.F., Davies, A.C., Neuschaffer, J.L., Henley-Einion, J.A., Weidemann, C.T., Thome, J., McNamara, P. und Turnbull, O.H. Association of salivary-assessed oxytocin and cortisol levels with time of night and sleep stage. *Journal of Neural Transmission* 2012; 119: 1223–1232

Blaicher, W., Gruber, D., Bieglmayer, C., Blaicher, A.M., Knogler, W. und Huber, J.C. The role of oxytocin in relation to female sexual arousal. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1999; 47: 125–126

Blevins, J.E., Graham, J.L., Morton, G.J., Bales, K.L., Schwartz, M.W., Baskin, D.G. und Havel, P.J. 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* 2015; 308: R431-438

Bobbioni-Harsch, E., Frütiger, S., Hughes, G., Panico, M., Etienne, A., Zappacosta, F., Morris, H.R. und Jeanrenaud, B. Physiological concentrations of oxytocin powerfully stimulate insulin secretion in vitro. *Endocrine* 1995; 3: 55–59

Boccia, M.L., Petrusz, P., Suzuki, K., Marson, L. und Pedersen, C.A. Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience* 2013; 253: 155–164

Bogacki, M., Silvia, W.J., Rekawiecki, R. und Kotwica, J. Direct Inhibitory Effect of Progesterone on Oxytocin-Induced Secretion of Prostaglandin F₂α from Bovine Endometrial Tissue. *Biology of Reproduction* 2002; 67: 184–188

Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, G.P., Bickel, U. und Fehm, H.L. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience* 2002; 5: 514–516

Brzezińska-Slebodzińska, E. Inactivation of Oxytocin and its analogues by subcellular fractions of hen tissues. *Endocrinologia Experimentalis* 1976; 10: 259–266

Buchheim, A., Heinrichs, M., George, C., Pokorny, D., Koops, E., Henningsen, P., O'Connor, M.-F. und Gündel, H. Oxytocin enhances the experience of attachment security. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 1417–1422

Burkett, J.P. und Young, L.J. The behavioral, anatomical and pharmacological parallels between social attachment, love and addiction. *Psychopharmacology* 2012; 224: 1–26

Cardoso, C., Ellenbogen, M.A., Orlando, M.A., Bacon, S.L. und Jooper, R. Intranasal oxytocin attenuates the cortisol response to physical stress: A dose–response study. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 399–407

Carmichael, M.S., Humbert, R., Dixen, J., Palmisano, G., Greenleaf, W. und Davidson, J.M. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987; 64: 27–31

Carmichael, M.S., Warburton, V.L., Dixen, J. und Davidson, J.M. Relationships among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity. *Archives of Sexual Behavior* 1994; 23: 59–79

Carter, C.S. Oxytocin and sexual behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1992; 16: 131–144

Champagne, F., Diorio, J., Sharma, S. und Meaney, M.J. Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001; 98: 12736–12741

Chang, W.H., Lee, I.H., Chen, K.C., Chi, M.H., Chiu, N.-T., Yao, W.J., Lu, R.-B., Yang, Y.K. und Chen, P.S. Oxytocin receptor gene rs53576 polymorphism modulates oxytocin-

dopamine interaction and neuroticism traits--a SPECT study. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 47: 212–220

Chiodera, P., Gnudi, A., Rossi, G., Camellini, L., Caiazza, A., Marchesi, C., Bianconi, L., Volpi, R. und Coiro, V. Dopaminergic, but not cholinergic, involvement in regulation of hypoglycemia-induced oxytocin release in man. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14: 203–208

Chiodera, P., Volpi, R., Capretti, L., Giuliani, N., Caffarri, G. und Coiro, V. Melatonin inhibits oxytocin response to insulin-induced hypoglycemia, but not to angiotensin II in normal men. *Journal of Neural Transmission* 1998; 105: 173–180

Chiodera, P., Volpi, R., Capretti, L., Marchesi, C., d'Amato, L., De Ferri, A., Bianconi, L. und Coiro, V. Effect of estrogen or insulin-induced hypoglycemia on plasma oxytocin levels in bulimia and anorexia nervosa. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1991; 40: 1226–1230

Cong, X., Ludington-Hoe, S.M., Hussain, N., Cusson, R.M., Walsh, S., Vazquez, V., Briere, C.-E. und Vittner, D. Parental oxytocin responses during skin-to-skin contact in pre-term infants. *Early Human Development* 2015; 91: 401–406

De Dreu, C.K.W., Greer, L.L., Handgraaf, M.J.J., Shalvi, S., Van Kleef, G.A., Baas, M., Ten Velden, F.S., Van Dijk, E. und Feith, S.W.W. The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans. *Science* 2010; 328: 1408–1411

De Dreu, C.K.W., Greer, L.L., Van Kleef, G.A., Shalvi, S. und Handgraaf, M.J.J. Oxytocin promotes human ethnocentrism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108: 1262–1266

Deblon, N., Veyrat-Durebex, C., Bourgoin, L., Caillon, A., Bussier, A.-L., Petrosino, S., Piscitelli, F., Legros, J.-J., Geenen, V., Foti, M., Wahli, W., Di Marzo, V. und Rohner-Jeanrenaud, F. Mechanisms of the anti-obesity effects of oxytocin in diet-induced obese rats. *PloS One* 2011; 6: e25565

Demitrack, M.A., Lesem, M.D., Listwak, S.J., Brandt, H.A., Jimerson, D.C. und Gold, P.W. CSF oxytocin in anorexia nervosa and bulimia nervosa: clinical and pathophysiologic considerations. *The American Journal of Psychiatry* 1990; 147: 882–886

Ditzen, B., Schaer, M., Gabriel, B., Bodenmann, G., Ehlert, U. und Heinrichs, M. Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biological Psychiatry* 2009; 65: 728–731

Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C. und Herpertz, S.C. Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biological Psychiatry* 2007; 61: 731–733

Dr. William S. Messer, Jr., Professor of Medicinal and Biological Chemistry at The University of Toledo, 2000: Oxytocin and Vasopressin. Vasopressin and Oxytocin. <http://163.178.103.176/casosberne/8hendocrino/caso44-2/htmlc/casosb2/v2/vasopressin.htm>. (Zugriffsdatum: 28.09.2015)

Dumitriu, D., Laplant, Q., Grossman, Y.S., Dias, C., Janssen, W.G., Russo, S.J., Morrison, J.H. und Nestler, E.J. Subregional, dendritic compartment, and spine subtype specificity in cocaine regulation of dendritic spines in the nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2012; 32: 6957–6966

Eckstein, M., Becker, B., Scheele, D., Scholz, C., Preckel, K., Schlaepfer, T.E., Grinevich, V., Kendrick, K.M., Maier, W. und Hurlemann, R. Oxytocin facilitates the extinction of conditioned fear in humans. *Biological Psychiatry* 2015; 78: 194–202

Eliava, M., Melchior, M., Knobloch-Bollmann, H.S., Wahis, J., da Silva Gouveia, M., Tang, Y., Ciobanu, A.C., Triana del Rio, R., Roth, L.C., Althammer, F., Chavant, V., Goumon, Y., Gruber, T., Petit-Demoulière, N., Busnelli, M., Chini, B., Tan, L.L., Mitre, M., Froemke, R.C., Chao, M.V., Giese, G., Sprengel, R., Kuner, R., Poisbeau, P., Seeburg, P.H., Stoop, R., Charlet, A. und Grinevich, V. A New Population of Parvocellular Oxytocin Neurons Controlling Magnocellular Neuron Activity and Inflammatory Pain Processing. *Neuron* 2016; 89: 1291–1304

Fabian, M., Forsling, M.L., Jones, J.J. und Pryor, J.S. The clearance and antidiuretic potency of neurohypophysial hormones in man, and their plasma binding and stability. *The Journal of Physiology* 1969; 204: 653–668

Feldman, R., Weller, A., Zagoory-Sharon, O. und Levine, A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychological Science* 2007; 18: 965–970

Finkenwirth, C., Martins, E., Deschner, T. und Burkart, J.M. Oxytocin is associated with infant-care behavior and motivation in cooperatively breeding marmoset monkeys. *Hormones and Behavior* 2016; 80: 10–18

Forsling, M.L., Montgomery, H., Halpin, D., Windle, R.J. und Treacher, D.F. Daily patterns of secretion of neurohypophysial hormones in man: effect of age. *Experimental Physiology* 1998; 83: 409–418

Forsling, M.L. und Williams, A.J. The effect of exogenous melatonin on stimulated neurohypophysial hormone release in man. *Clinical Endocrinology* 2002; 57: 615–620

Frayne, J. und Nicholson, H.D. Localization of oxytocin receptors in the human and macaque monkey male reproductive tracts: evidence for a physiological role of oxytocin in the male. *Molecular Human Reproduction* 1998; 4: 527–532

Fukai, H., Den, K., Sakamoto, H., Kodaira, H., Uchida, F. und Takagi, S. Study of oxytocin receptor: II. oxytocin and prostaglandin F₂ alpha receptors in human myometria and amnion-decidua complex during pregnancy and labor. *Endocrinologia Japonica* 1984; 31: 565–570

Ganong, W.F. *Lehrbuch der Medizinischen Physiologie: Die Physiologie des Menschen für Studierende der Medizin und Ärzte. Lehrbuch der Medizinischen Physiologie: Die Physiologie des Menschen für Studierende der Medizin und Ärzte.* Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag, 2013

Gimpl, G., Burger, K. und Fahrenholz, F. Cholesterol as modulator of receptor function. *Biochemistry* 1997; 36: 10959–10974

Gimpl, G. und Fahrenholz, F. The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiological Reviews* 2001; 81: 629–683

- Gimpl, G., Klein, U., Reiländer, H. und Fahrenholz, F. Expression of the human oxytocin receptor in baculovirus-infected insect cells: high-affinity binding is induced by a cholesterol-cyclodextrin complex. *Biochemistry* 1995; 34: 13794–13801
- Gonzaga, G.C., Turner, R.A., Keltner, D., Campos, B. und Altemus, M. Romantic love and sexual desire in close relationships. *Emotion* 2006; 6: 163–179
- Gordon, I., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J.F. und Feldman, R. Oxytocin and the development of parenting in humans. *Biological Psychiatry* 2010; 68: 377–382
- Grammatopoulos, D.K. und Hillhouse, E.W. Activation of protein kinase C by oxytocin inhibits the biological activity of the human myometrial corticotropin-releasing hormone receptor at term. *Endocrinology* 1999; 140: 585–594
- Graugaard-Jensen, C., Hvistendahl, G.M., Frøkiaer, J., Bie, P. und Djurhuus, J.C. The influence of high and low levels of estrogen on diurnal urine regulation in young women. *BMC urology* 2008; 8: 16
- Grazzini, E., Guillon, G., Mouillac, B. und Zingg, H.H. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature* 1998; 392: 509–512
- Guastella, A.J., Mitchell, P.B. und Dadds, M.R. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biological Psychiatry* 2008; 63: 3–5
- Hatfield, E. und Sprecher, S. Measuring passionate love in intimate relationships. *J. Adolesc.* , pp. 9, 383–410
- Hefner, J., Csef, H., Frantz, S., Glatter, N. und Warrings, B. Recurrent Tako-Tsubo cardiomyopathy (TTC) in a pre-menopausal woman: late sequelae of a traumatic event? *BMC cardiovascular disorders* 2015; 15: 3
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C. und Ehlert, U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry* 2003; 54: 1389–1398
- Herdegen, T. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 2014

Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L., Anagnostou, E. und Wasserman, S. Oxytocin Increases Retention of Social Cognition in Autism. *Biological Psychiatry* 2007; 61: 498–503

Hollander, E., Novotny, S., Hanratty, M., Yaffe, R., DeCaria, C.M., Aronowitz, B.R. und Mosovich, S. Oxytocin Infusion Reduces Repetitive Behaviors in Adults with Autistic and Asperger's Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2002; 28: 193–198

Horn, W. L-P-S Leistungsprüfsystem. 2. Auflage. Göttingen: Hogrefe, 1983

Howl, J., Parslow, R.A. und Wheatley, M. Defining the ligand-binding site for vasopressin receptors: a peptide mimetic approach. *Biochemical Society Transactions* 1995; 23: 103–108

Hurlemann, R., Patin, A., Onur, O.A., Cohen, M.X., Baumgartner, T., Metzler, S., Dziobek, I., Gallinat, J., Wagner, M., Maier, W. und Kendrick, K.M. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2010; 30: 4999–5007

Hurlemann, R. und Scheele, D. Dissecting the Role of Oxytocin in the Formation and Loss of Social Relationships. *Biological Psychiatry* 2016; 79: 185–193

Insel, T.R. Oxytocin--a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 3–35

Insel, T.R. und Shapiro, L.E. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992; 89: 5981–5985

Jiang, D.-M., Sunc, Z.-W. und Han, J. Tako-tsubo cardiomyopathy after a quarrel. *African Health Sciences* 2015; 15: 1349–1353

Kagerbauer, S.M., Martin, J., Schuster, T., Blobner, M., Kochs, E.F. und Landgraf, R. Plasma oxytocin and vasopressin do not predict neuropeptide concentrations in human cerebrospinal fluid. *Journal of Neuroendocrinology* 2013; 25: 668–673

Kaufmann, G.W. Radiologie. München: Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 2006

Keebaugh, A.C. und Young, L.J. Increasing oxytocin receptor expression in the nucleus accumbens of pre-pubertal female prairie voles enhances alloparental responsiveness and partner preference formation as adults. *Hormones and Behavior* 2011; 60: 498–504

Kendrick, K.M., Da Costa, A.P., Broad, K.D., Ohkura, S., Guevara, R., Lévy, F. und Keverne, E.B. Neural control of maternal behaviour and olfactory recognition of offspring. *Brain Research Bulletin* 1997; 44: 383–395

Keyes, K.M., Pratt, C., Galea, S., McLaughlin, K.A., Koenen, K.C. und Shear, M.K. The burden of loss: unexpected death of a loved one and psychiatric disorders across the life course in a national study. *The American Journal of Psychiatry* 2014; 171: 864–871

Kimura, T., Ito, Y., Einspanier, A., Tohya, K., Nobunaga, T., Tokugawa, Y., Takemura, M., Kubota, Y., Ivell, R., Matsuura, N., Saji, F. und Murata, Y. Expression and immunolocalization of the oxytocin receptor in human lactating and non-lactating mammary glands. *Human Reproduction* 1998; 13: 2645–2653

Kimura, T., Makino, Y., Saji, F., Takemura, M., Inoue, T., Kikuchi, T., Kubota, Y., Azuma, C., Nobunaga, T. und Tokugawa, Y. Molecular characterization of a cloned human oxytocin receptor. *European Journal of Endocrinology* 1994; 131: 385–390

Kimura, T., Tanizawa, O., Mori, K., Brownstein, M.J. und Okayama, H. Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature* 1992; 356: 526–529

Klement, J., Ott, V., Rapp, K., Brede, S., Piccinini, F., Cobelli, C., Lehnert, H. und Hall-schmid, M. Oxytocin Improves β -Cell Responsivity and Glucose Tolerance in Healthy Men. *Diabetes* 2017; 66: 264–271

Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P.J., Fischbacher, U. und Fehr, E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005; 435: 673–676

Kostoglou-Athanassiou, I., Treacher, D.F., Wheeler, M.J. und Forsling, M.L. Melatonin administration and pituitary hormone secretion. *Clinical Endocrinology* 1998; 48: 31–37

- Krüger, T.H.C., Schiffer, B., Eikermann, M., Haake, P., Gizewski, E. und Schedlowski, M. Serial neurochemical measurement of cerebrospinal fluid during the human sexual response cycle. *The European Journal of Neuroscience* 2006; 24: 3445–3452
- Kublaoui, B.M., Gemelli, T., Tolson, K.P., Wang, Y. und Zinn, A.R. Oxytocin deficiency mediates hyperphagic obesity of Sim1 haploinsufficient mice. *Molecular Endocrinology* 2008; 22: 1723–1734
- Lawson, E.A., Ackerman, K.E., Estella, N.M., Guereca, G., Pierce, L., Sluss, P.M., Boussein, M.L., Klibanski, A. und Misra, M. Nocturnal oxytocin secretion is lower in amenorrheic athletes than nonathletes and associated with bone microarchitecture and finite element analysis parameters. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2013; 168: 457–464
- Lawson, E.A., Marengi, D.A., DeSanti, R.L., Holmes, T.M., Schoenfeld, D.A. und Tolley, C.J. Oxytocin reduces caloric intake in men. *Obesity* 2015; 23: 950–956
- Leake, R.D., Weitzman, R.E. und Fisher, D.A. Pharmacokinetics of oxytocin in the human subject. *Obstetrics and Gynecology* 1980; 56: 701–704
- Lee, J. A. Love Styles. In: M. H. Barnes und R. J. Sternberg, Hrsg. *The Psychology of love*. New Haven, CT: Yale University Press, 1988: 38–67
- Lee, M.R., Scheidweiler, K.B., Diao, X.X., Akhlaghi, F., Cummins, A., Huestis, M.A., Leggio, L. und Averbeck, B.B. Oxytocin by intranasal and intravenous routes reaches the cerebrospinal fluid in rhesus macaques: determination using a novel oxytocin assay. *Molecular Psychiatry* 2018; 23: 115–122
- Lehrl, S., Triebig, G. und Fischer, B. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligenc. *Acta Neurol. Scand.* 1995; 91: 335-345
- Leng, G. und Ludwig, M. Intranasal Oxytocin: Myths and Delusions. *Biological Psychiatry* 2016; 79: 243–250
- Lewis, A. und Hoghugh, M. An Evaluation of Depression as a Side Effect of Oral Contraceptives. *The British Journal of Psychiatry* 1969; 115: 697–701

Lindow, S.W., Newham, A., Hendricks, M.S., Thompson, J.W. und van der Spuy, Z.M. The 24-hour rhythm of oxytocin and beta-endorphin secretion in human pregnancy. *Clinical Endocrinology* 1996; 45: 443–446

Lischke, A., Herpertz, S.C., Berger, C., Domes, G. und Gamer, M. Divergent effects of oxytocin on (para-)limbic reactivity to emotional and neutral scenes in females with and without borderline personality disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2017

Liu, Y. und Wang, Z.X. Nucleus accumbens oxytocin and dopamine interact to regulate pair bond formation in female prairie voles. *Neuroscience* 2003; 121: 537–544

Love, T.M., Enoch, M.-A., Hodgkinson, C.A., Peciña, M., Mickey, B., Koeppe, R.A., Stohler, C.S., Goldman, D. und Zubieta, J.-K. Oxytocin gene polymorphisms influence human dopaminergic function in a sex-dependent manner. *Biological Psychiatry* 2012; 72: 198–206

Mah, B.L. Oxytocin, Postnatal Depression, and Parenting: A Systematic Review. *Harvard Review of Psychiatry* 2016; 24: 1–13

Martin, J., Kagerbauer, S.M., Gempt, J., Podtschaske, A., Hapfelmeier, A. und Schneider, G. Oxytocin levels in saliva correlate better than plasma levels with concentrations in the cerebrospinal fluid of patients in neurocritical care. *Journal of Neuroendocrinology* 2018; e12596

McCarthy, M.M., McDonald, C.H., Brooks, P.J. und Goldman, D. An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse. *Physiology & Behavior* 1996; 60: 1209–1215

McNeilly, A.S., Robinson, I.C., Houston, M.J. und Howie, P.W. Release of oxytocin and prolactin in response to suckling. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 1983; 286: 257–259

Mehrotra, S., Singh, U., Gupta, H.P., Tandon, I. und Saxena, P. A prospective double blind study comparing the effects of oxytocin and human chorionic gonadotrophin as

trigger for ovulation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2014; 34: 13–16

Morton, G.J., Thatcher, B.S., Reidelberger, R.D., Ogimoto, K., Wolden-Hanson, T., Baskin, D.G., Schwartz, M.W. und Blevins, J.E. Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2012; 302: E134-144

Mostofsky, E., Maclure, M., Sherwood, J.B., Tofler, G.H., Muller, J.E. und Mittleman, M.A. Risk of acute myocardial infarction after the death of a significant person in one's life: the Determinants of Myocardial Infarction Onset Study. *Circulation* 2012; 125: 491–496

Murakami, G. Distinct Effects of Estrogen on Mouse Maternal Behavior: The Contribution of Estrogen Synthesis in the Brain. *PloS One* 2016; 11: e0150728

Murakami, G., Hunter, R.G., Fontaine, C., Ribeiro, A. und Pfaff, D. Relationships among estrogen receptor, oxytocin and vasopressin gene expression and social interaction in male mice. *The European Journal of Neuroscience* 2011; 34: 469–477

Murphy, M.R., Checkley, S.A., Seckl, J.R. und Lightman, S.L. Naloxone inhibits oxytocin release at orgasm in man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; 71: 1056–1058

Narita, K., Murata, T. und Matsuoka, S. The ventromedial hypothalamus oxytocin induces locomotor behavior regulated by estrogen. *Physiology & Behavior* 2016; 164: 107–112

Nestler, E.J. Cellular basis of memory for addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2013; 15: 431–443

Nicholson, H.D. Oxytocin: a paracrine regulator of prostatic function. *Reviews of Reproduction* 1996; 1: 69–72

Nicholson, H.D. und Jenkin, L. Oxytocin and prostatic function. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1995; 395: 529–538

Nishimori, K., Young, L.J., Guo, Q., Wang, Z., Insel, T.R. und Matzuk, M.M. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996a; 93: 11699–11704

Nishimori, K., Young, L.J., Guo, Q., Wang, Z., Insel, T.R. und Matzuk, M.M. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996b; 93: 11699–11704

Ogawa, S., Kudo, S., Kitsunai, Y. und Fukuchi, S. Increase in oxytocin secretion at ejaculation in male. *Clinical Endocrinology* 1980; 13: 95–97

Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R. und Tank, D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990; 87: 9868–9872

Ott, V., Finlayson, G., Lehnert, H., Heitmann, B., Heinrichs, M., Born, J. und Hallschmid, M. Oxytocin reduces reward-driven food intake in humans. *Diabetes* 2013; 62: 3418–3425

Parker, K.J., Garner, J.P., Libove, R.A., Hyde, S.A., Hornbeak, K.B., Carson, D.S., Liao, C.-P., Phillips, J.M., Hallmayer, J.F. und Hardan, A.Y. Plasma oxytocin concentrations and OXTR polymorphisms predict social impairments in children with and without autism spectrum disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111: 12258–12263

Patchev, V.K., Schlosser, S.F., Hassan, A.H. und Almeida, O.F. Oxytocin binding sites in rat limbic and hypothalamic structures: site-specific modulation by adrenal and gonadal steroids. *Neuroscience* 1993; 57: 537–543

Pedersen, C.A. und Prange, A.J. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1979; 76: 6661–6665

Pischon, T., Boeing, H., Hoffmann, K., Bergmann, M., Schulze, M.B., Overvad, K., van der Schouw, Y.T., Spencer, E., Moons, K.G.M., Tjønneland, A., Halkjaer, J., Jensen, M.K., Stegger, J., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., Chajes, V., Linseisen, J., Kaaks, R., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Bamia, C., Sieri, S., Palli, D., Tumino, R., Vineis, P., Panico, S., Peeters, P.H.M., May, A.M., Bueno-de-Mesquita, H.B., van Duijnhoven, F.J.B., Hallmans, G., Weinehall, L., Manjer, J., Hedblad, B., Lund, E., Agudo, A., Arriola, L., Barricarte, A., Navarro, C., Martinez, C., Quirós, J.R., Key, T., Bingham, S., Khaw, K.T., Boffetta, P., Jenab, M., Ferrari, P. und Riboli, E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359: 2105–2120

Pitman, R.K., Orr, S.P. und Lasko, N.B. Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research* 1993; 48: 107–117

Pitzel, L., Jarry, H. und Wuttke, W. Demonstration of oxytocin receptors in porcine corpora lutea: effects of the cycle stage and the distribution on small and large luteal cells. *Biology of Reproduction* 1993; 48: 640–646

Pliska, V. und Kohlhauf Albertin, H. Effect of Mg²⁺ on the binding of oxytocin to sheep myometrial cells. *The Biochemical Journal* 1991; 277 (Pt 1): 97–101

Postina, R., Kojro, E. und Fahrenholz, F. Separate agonist and peptide antagonist binding sites of the oxytocin receptor defined by their transfer into the V2 vasopressin receptor. *The Journal of Biological Chemistry* 1996; 271: 31593–31601

Quiñones-Jenab, V., Jenab, S., Ogawa, S., Adan, R.A., Burbach, J.P. und Pfaff, D.W. Effects of estrogen on oxytocin receptor messenger ribonucleic acid expression in the uterus, pituitary, and forebrain of the female rat. *Neuroendocrinology* 1997; 65: 9–17

Quintana, D.S., Westlye, L.T., Rustan, Ø.G., Tesli, N., Poppy, C.L., Smevik, H., Tesli, M., Røine, M., Mahmoud, R.A., Smerud, K.T., Djupesland, P.G. und Andreassen, O.A. Low-dose oxytocin delivered intranasally with Breath Powered device affects social-cognitive behavior: a randomized four-way crossover trial with nasal cavity dimension assessment. *Translational Psychiatry* 2015; 5: e602

Reiter, R.J., Tan, D.X., Korkmaz, A. und Rosales-Corral, S.A. Melatonin und stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Human Reproduction Update* 2014; 20: 293–307

Romero-Fernandez, W., Borroto-Escuela, D.O., Agnati, L.F. und Fuxe, K. Evidence for the existence of dopamine D2-oxytocin receptor heteromers in the ventral and dorsal striatum with facilitatory receptor-receptor interactions. *Molecular Psychiatry* 2013; 18: 849–850

Sack, M., Spieler, D., Wizelman, L., Epple, G., Stich, J., Zaba, M. und Schmidt, U. Intranasal oxytocin reduces provoked symptoms in female patients with posttraumatic stress disorder despite exerting sympathomimetic and positive chronotropic effects in a randomized controlled trial. *BMC medicine* 2017; 15: 40

Saller, S., Kunz, L., Dissen, G.A., Stouffer, R., Ojeda, S.R., Berg, D., Berg, U. und Mayerhofer, A. Oxytocin receptors in the primate ovary: molecular identity and link to apoptosis in human granulosa cells. *Human Reproduction (Oxford, England)* 2010; 25: 969–976

Sanborn, B.M., Dodge, K., Monga, M., Qian, A., Wang, W. und Yue, C. Molecular mechanisms regulating the effects of oxytocin on myometrial intracellular calcium. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1998; 449: 277–286

Scheele, D., Schwering, C., Elison, J.T., Spunt, R., Maier, W. und Hurlemann, R. A human tendency to anthropomorphize is enhanced by oxytocin. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2015; 25: 1817–1823

Scheele, D., Wille, A., Kendrick, K.M., Stoffel-Wagner, B., Becker, B., Güntürkün, O., Maier, W. und Hurlemann, R. Oxytocin enhances brain reward system responses in men viewing the face of their female partner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013a; 110: 20308–20313

Scheele, D., Wille, A., Kendrick, K.M., Stoffel-Wagner, B., Becker, B., Gunturkun, O., Maier, W. und Hurlemann, R. Oxytocin enhances brain reward system responses in men

viewing the face of their female partner. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013b; 110: 20308–20313

Schmidt, R.F. und Thews, G. *Physiologie des Menschen*. Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag, 2013

Schneiderman, I., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J.F. und Feldman, R. Oxytocin during the initial stages of romantic attachment: relations to couples' interactive reciprocity. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1277–1285

Schorscher-Petcu, A., Dupré, A. und Tribollet, E. Distribution of vasopressin and oxytocin binding sites in the brain and upper spinal cord of the common marmoset. *Neuroscience Letters* 2009; 461: 217–222

Seltzer, L.J., Ziegler, T.E. und Pollak, S.D. Social vocalizations can release oxytocin in humans. *Proceedings. Biological Sciences / The Royal Society* 2010; 277: 2661–2666

Semm, K. Die Bildungsstätte der Serum-Oxytocinase. *Archiv für Gynäkologie* 1958; 191: 57–64

Shamay-Tsoory, S.G., Fischer, M., Dvash, J., Harari, H., Perach-Bloom, N. und Levkovitz, Y. Intranasal administration of oxytocin increases envy and schadenfreude (gloating). *Biological Psychiatry* 2009; 66: 864–870

Skovlund, C.W., Mørch, L.S., Kessing, L.V. und Lidegaard, Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 1154

Smith, M.P., Ayad, V.J., Mundell, S.J., McArdle, C.A., Kelly, E. und López Bernal, A. Internalization and desensitization of the oxytocin receptor is inhibited by Dynamin and clathrin mutants in human embryonic kidney 293 cells. *Molecular Endocrinology* 2006; 20: 379–388

Song, Z., McCann, K.E., McNeill, J.K., Larkin, T.E., Huhman, K.L. und Albers, H.E. Oxytocin induces social communication by activating arginine-vasopressin V1a receptors and not oxytocin receptors. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 50: 14–19

Spektrum der Wissenschaft, 2015: Limbisches System - Lexikon der Neurowissenschaft. <http://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/limbisches-system/7089>. (Zugriffsdatum 17.10.2015)

Spektrum der Wissenschaft, 2015: Oxytocin - Lexikon der Neurowissenschaft. <http://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/oxytocin/9373>. (Zugriffsdatum 28.09.2015)

Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L. und Lushene, R. E. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press

Stoklaska, E. und Wintersberger, E. Zum Mechanismus des Oxytocin- und Vasopressin-Abbaues durch Schwangerenserum. Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1959; 236: 358–364

Strakova, Z. und Soloff, M.S. Coupling of oxytocin receptor to G proteins in rat myometrium during labor: Gi receptor interaction. The American Journal of Physiology 1997; 272: E870-876

Strathearn, L., Fonagy, P., Amico, J. und Montague, P.R. Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues. Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology 2009; 34: 2655–2666

Striepens, N., Kendrick, K.M., Hanking, V., Landgraf, R., Wüllner, U., Maier, W. und Hurlemann, R. Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. Scientific Reports 2013; 3 , doi:10.1038/srep03440

Suzuki, M., Honda, Y., Li, M.-Z., Masuko, S. und Murata, Y. The localization of oxytocin receptors in the islets of Langerhans in the rat pancreas. Regulatory Peptides 2013; 183: 42–45

Takeda, S., Kuwabara, Y. und Mizuno, M. [Metabolic clearance rate of oxytocin in human subjects]. Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi 1989; 65: 182–189

Takemura, M., Kimura, T., Nomura, S., Makino, Y., Inoue, T., Kikuchi, T., Kubota, Y., Tokugawa, Y., Nobunaga, T. und Kamiura, S. Expression and localization of human oxy-

tocin receptor mRNA and its protein in chorion and decidua during parturition. *The Journal of Clinical Investigation* 1994; 93: 2319–2323

Taylor, S.E., Saphire-Bernstein, S. und Seeman, T.E. Are plasma oxytocin in women and plasma vasopressin in men biomarkers of distressed pair-bond relationships? *Psychological Science* 2010; 21: 3–7

Turner, R.A., Altemus, M., Enos, T., Cooper, B. und McGuinness, T. Preliminary research on plasma oxytocin in normal cycling women: investigating emotion and interpersonal distress. *Psychiatry* 1999; 62: 97–113

UpToDate®, 2016: Clinical manifestations and diagnosis of stress (takotsubo) cardiomyopathy. http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-stress-takotsubo-cardiomyopathy?source=search_result&search=tako+tsubo&selectedTitle=1%7E48. (Zugriffsdatum 14.03.2016)

Uvnäs-Moberg, K., Alster, P. und Svensson, T.H. Amperozide and clozapine but not haloperidol or raclopride increase the secretion of oxytocin in rats. *Psychopharmacology* 1992; 109: 473–476

Vila, G., Riedl, M., Resl, M., van der Lely, A.J., Hofland, L.J., Clodi, M. und Luger, A. Systemic administration of oxytocin reduces basal and lipopolysaccharide-induced ghrelin levels in healthy men. *The Journal of Endocrinology* 2009; 203: 175–179

Wagner, K.U., Young, W.S., Liu, X., Ginns, E.I., Li, M., Furth, P.A. und Hennighausen, L. Oxytocin and milk removal are required for post-partum mammary-gland development. *Genes and Function* 1997; 1: 233–244

Watson, D., Clark, L. A. und Tellegen, A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J. Pers. Soc. Psychol.* 54, 1063-1070

Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale. Administration and Scoring Manual. (Psychological Corporation, 1997; verfügbar über: <http://www.pearsonclinical.com/psychology/products/100000243/wechsler-adult-intelligence-scale--third-edition-wais-iii.html>)

Yager, L.M., Garcia, A.F., Wunsch, A.M. und Ferguson, S.M. The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. *Neuroscience* 2015; 301: 529–541

Yatzkar, U. und Klein, E. P.3.026 Intranasal oxytocin in patients with post traumatic stress disorder: a single dose, pilot double blind crossover study. *European Neuropsychopharmacology* 2010; 20: S84

Young, K.A., Gobrogge, K.L., Liu, Y. und Wang, Z. The neurobiology of pair bonding: insights from a socially monogamous rodent. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2011; 32: 53–69

Young, K.A., Liu, Y., Gobrogge, K.L., Wang, H. und Wang, Z. Oxytocin reverses amphetamine-induced deficits in social bonding: evidence for an interaction with nucleus accumbens dopamine. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2014; 34: 8499–8506

Young, L.J., Wang, Z., Donaldson, R. und Rissman, E.F. Estrogen receptor alpha is essential for induction of oxytocin receptor by estrogen. *Neuroreport* 1998; 9: 933–936

Zhang, H., Wu, C., Chen, Q., Chen, X., Xu, Z., Wu, J. und Cai, D. Treatment of Obesity and Diabetes Using Oxytocin or Analogs in Patients and Mouse Models. *PLoS ONE* 2013; 8: e61477

9. Danksagung

Am Ende dieser Arbeit möchte einigen Menschen aufrichtig danken:

Prof. Hurlemann für seine stetige Unterstützung und sein Interesse an meiner Arbeit.

Dr. Dirk Scheele für seine ausgiebige Betreuung während der letzten Jahre, seine Ideen und Verbesserungsvorschläge dieser Dissertation,

und natürlich dem ganzen Team der NEMO Research Group, ohne die die Durchführung und Auswertung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Der größte Dank gilt aber meiner Familie und Freunden, insbesondere meiner Schwester und meiner Mutter, die mich stets mit ganzer Kraft unterstützen. Ohne Euch wäre ich heute nicht dort, wo ich jetzt bin.

Besonders danken möchte auch ich Dr. Michael Reber, der mich immer motiviert hat weiterzumachen, egal wie verfahren die Situation auch war. Ohne ihn hätte ich diese Arbeit weder begonnen noch fertiggestellt.

Die Fähigkeit eine wissenschaftliche Arbeit zu verfassen, verdanke ich allerdings meiner langjährigen Deutsch- und Philosophielehrerin Sol González Gerndt, die meine Sprache und mein Textverständnis maßgeblich geprägt hat.

Nicht zuletzt gilt ein ganz besonderes Dankeschön Jan Heysel, welcher mich begleitet und bestärkt hat, diesen Weg zu gehen und immer an mich glaubte. Ich weiß nicht, ob Du dies hier je lesen wirst, aber all das hätte ich ohne Dich nicht geschafft.