

Der Einfluss regelmäßiger sportlicher Aktivität auf das Schmerzempfinden

Eine longitudinale Untersuchung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Sebastian Daniel Deckert

aus Braunschweig

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Henning Boecker
2. Gutachter: Prof. Dr. Lukas Radbruch

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.09.2023

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Direktor: Prof. Dr. Ulrike Attenberger

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	7
1.1	Grundlagen der Schmerzwahrnehmung	7
1.1.1	Physiologie der Schmerzleitung	9
1.1.2	Endogene Schmerzhemmung	14
1.2	Sport in der Schmerztherapie	15
1.2.1	Endogene Schmerzhemmung und Sport: <i>Exercised-induced hypoalgesia</i>	15
1.2.2	Stand der aktuellen EIH-Forschung (akute Designs)	18
1.2.3	Stand der aktuellen EIH-Forschung (longitudinale Designs)	20
1.3	Hypothesen und Forschungsfragen	21
2.	Material und Methoden	29
2.1	Allgemeiner Teil	29
2.1.1	Ablauf der Studie	33
2.1.2	Leistungsdiagnostik	35
2.1.3	Intervention	38
2.1.4	Schmerzwahrnehmung	39
2.2	Bestimmung der Wärmesensitivitätsschwelle und der Hitzeschmerzschwelle	40
2.3	Messung der Schmerztoleranz	41
2.4	Statistische Analyse	41
2.4.1	Sportphysiologische Daten	41
2.4.2	Schmerzempfinden	42
3.	Ergebnisse	43
3.1	Sportphysiologische Daten	43
3.2	Neuropsychologische Testungen	44
3.3	Schmerzdaten	44
3.3.1	Generelles Schmerzempfinden (longitudinales Design)	44
3.3.2	Akutes Schmerzempfinden (akutes Design)	47
4.	Diskussion	51
4.1	Methodenkritik	56
4.2	Ausblick	57

5.	Zusammenfassung	59
6.	Anhang	61
7.	Abbildungsverzeichnis	64
8.	Tabellenverzeichnis	65
9.	Literaturverzeichnis	66

Abkürzungsverzeichnis

1HR	Dynamische Maximalkraft
2-AG	2-arachidonoylglycerol
2-OG	2-oleoylglycerol
ACH	Acetylcholin
AEA	N-arachidonylethanolamin
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionsäure
ASIC	Acid-sensing ion channels (säuresensitive Ionenkanäle)
ATP	Adenosintriphosphat
BDI	Beck Depression Inventory (Beck Depressions-Inventar)
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor (aus dem Gehirn stammender neurotropher Faktor)
CB 1/2	Cannabinoidrezeptor 1/2
CGRP	Calcitonin gene-related peptide (Calcitonin Gen-verwandtes Peptid)
CIPA	Congenital insensitivity to pain and anhidrosis (angeborene Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz und Anhidrosis)
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CPM	Conditioned pain modulation (konditionierte Schmerzmodulation)
DAGL α	Diacylglycerol-Lipase α
Dmax	Maximale Entfernung zur Laktatkurve
DmaxV	Laufgeschwindigkeit an der Laktatschwelle
EIH	Exercise-induced hypoalgesia (bewegungsinduzierte Hypoalgesie)
EHI	Edinburgh Handedness Inventory (Edinburgh Händigkeitinventar)
EMT	Endocannabinoid-membran-Transporter
eCB	Endogenous cannabinoids (endogene Cannabinoide)
EKG	Elektrokardiogramm
FAAH	Fettsäureamid-Hydrolase
FEV1/0,25	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde/0,25 Sekunden
FVC	Funktionelle Vitalkapazität
GABA	Gamma-Aminobuttersäure

GPR55	G protein-coupled receptor 55 (G-Protein-gekoppelter Rezeptor 55)
HFmax	Maximale Herzfrequenz
HRR	Heart Rate Reserve (Herzfrequenzreserve)
HSAN	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ IV
HS	Hitzeschmerzschwelle
IASP	International Association for the Study of Pain (Internationaler Verband für Schmerzstudien)
KM/H	Kilometer pro Stunde
MAGL	Monoacylglycerol-Lipase
MIN	Minuten
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview (Mini - neuropsychiatrisches Interview)
MMHG	Millimeter Quecksilbersäule
MVC	Maximum voluntary contraction (maximale freiwillige Kontraktion)
MVV	Maximale freiwillige Ventilation
MRT	Magnetresonanztomografie
NAPE-PLD	N-acyl-phosphatidylethanolamin-spezifische Phospholipase D
NGF	Nerve growth factor (Nerven-Wachstumsfaktor)
NK1	Neurokinin 1
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAG	Periaquäduktales Grau
PEF	Peak expiratory flow rate (maximale expiratorische Flussrate)
STAI	State Anxiety Inventory (State-Angstinventar)
SST	Somatostatin
TTX	Tetrodotoxin
TRPV1	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1
VAS	Visuelle Analogskala
VO ₂ max	Maximal aerobic capacity (maximale aerobe Kapazität)
VR1	Vanilloid-1-Rezeptor
WAT	Wingate anaerobic test (Wingate-anaerober Test)
WS	Wärmesensitivitätsschwelle
WST	Wortschatztest

1. Einleitung

In der modernen Medizin nimmt die Schmerztherapie einen stetig größer werdenden Stellenwert ein. Aus einer steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung unserer modernen Industriegesellschaft sowie einer konsekutiv zunehmenden Prävalenz von Alters- und Verschleißerkrankungen erwächst naturgemäß ein höherer Bedarf an suffizienter analgetischer Versorgung. Im Verlauf der klinischen und paraklinischen Betreuung vieler Patienten ist ein Erhalt von Mobilität und Selbstständigkeit Voraussetzung für eine Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität.

Zusätzlich zur im klinischen Kontext unverzichtbaren medikamenteninduzierten Analgesie im Rahmen operativer Eingriffe und Interventionen erlangen multimodale Konzepte der begleitenden Schmerztherapie stetig größere Bedeutung, vor allem auch im Rahmen der Betreuung chronischer Schmerzerkrankungen, Rehabilitation sowie der Prävention. Viele Patienten profitieren in großem Maße von einer professionellen und individuellen Schmerztherapie und es ist oftmals auch nach schweren oder immobilisierenden Erkrankungen wieder möglich, durch eine gezielte Schmerztherapie eine Teilhabe am Leben zu ermöglichen. Um den Effekt von Schmerz auf den menschlichen Körper im Allgemeinen sowie die Lebensqualität der betroffenen Patienten im Speziellen besser verstehen zu können, muss die physiologische Grundlage des Phänomens „Schmerz“ tiefergehend betrachtet werden.

1.1 Grundlagen der Schmerzwahrnehmung

Nach der Begriffserklärung der *International Association for the Study of Pain* (IASP) ist Schmerz „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (IASP). Die Empfindung von Schmerz ist lebenswichtig für den menschlichen Organismus. Dies lässt sich unter anderem daran erkennen, dass Menschen mit beeinträchtigter Schmerzempfindung oft schwere Verletzungen davontragen, da sie keine Reaktion auf die körpereigene Warnfunktion zeigen. Ein Beispiel dafür stellen Menschen mit dem sehr seltenen CIPA-Syndrom dar (*congenital insensitivity to pain and anhidrosis*). Im deutschen Sprachraum wird diese Krankheit als hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ IV (HSAN) beschrieben. Dabei

handelt es sich um eine angeborene Schmerzunempfindlichkeit, die durch einen genetischen Defekt verursacht wird und einem autosomal rezessiven Erbgang unterliegt. Unter diesen Umständen wird ein Rezeptor für den Nervenwachstumsfaktor NGF (*nerve growth factor*) nicht ausgebildet, weswegen die betroffenen Patienten keine Schmerzrezeptoren ausbilden und Schmerzreflexe entsprechend zur Gänze fehlen (Schmidt et al. 2006).

Man unterscheidet weiterhin zwischen akutem und chronischem Schmerz. Laut IASP meint das Wort „akut“ hier eine Art Schmerz, der unmittelbar auftritt, nicht für längere Zeit anhält und in seiner Funktion als Warnhinweis für den Körper einen drohenden Gewebeschaden abwenden soll. Besteht dieser Schmerz jedoch über seine Warnfunktion hinaus und verselbstständigt sich ohne Fortbestehen eines typischen Auslösers, so spricht man von chronischem Schmerz – sofern dieser länger als sechs Monate besteht.

Die Intensität dieser Sinnesempfindung wird gemeinhin als „Schmerzstärke“ bezeichnet. Diese geht dabei nicht unbedingt einher mit der Schwere der Schädigung des Organismus, sondern ist abhängig von der zentralen Prozessierung (Huppelsberg und Walter 2013). Dabei spielen zusätzlich zum somatischen Schmerzerleben sowohl psychische als auch soziale und emotionale Faktoren eine modulierende Rolle. Das sogenannte *Gate-Control-Modell*, das Wall und Melzak bereits 1965 entwickelten (Moayedi und Davis 2013), ging erstmals von einer komplexen Prozessierung aus. So beschrieben sie die Existenz von Schmerzrezeptoren und sensorischen Fasern und nahmen an, dass primär afferente externe Signale zu drei verschiedenen Regionen des Rückenmarks weitergeleitet würden: 1. der Substantia Gelatinosa, 2. dem Hinterhorn sowie 3. einer Gruppe von Zellen, die als *transmission cells* beschrieben wurden. Sie nahmen an, das „Tor“ (*Gate*) des Rückenmarks sei die Substantia gelatinosa, die die Weiterleitung der sensorischen Information primärer Afferenzen zu den *transmission cells* im Rückenmark moduliere (siehe Abb. 1). Dieser Mechanismus wiederum unterliege einer Kontrolle durch A- und C-Fasern, wobei erstere inhibitorisch und letztere exzitatorisch auf die Reizprozessierung wirkten. Zudem unterliege das gesamte System einer zusätzlichen Modulation durch ins Hinterhorn projizierende deszendierende Fasern supraspinalen Ursprungs. Sobald nozizeptive Informationen eine bestimmte Reizschwelle erreichen

würden, führe dies zum „Öffnen des Tores“ und konsekutiv zur Empfindung der Schmerz sensation sowie der Ausführung entsprechender Verhaltensmuster.

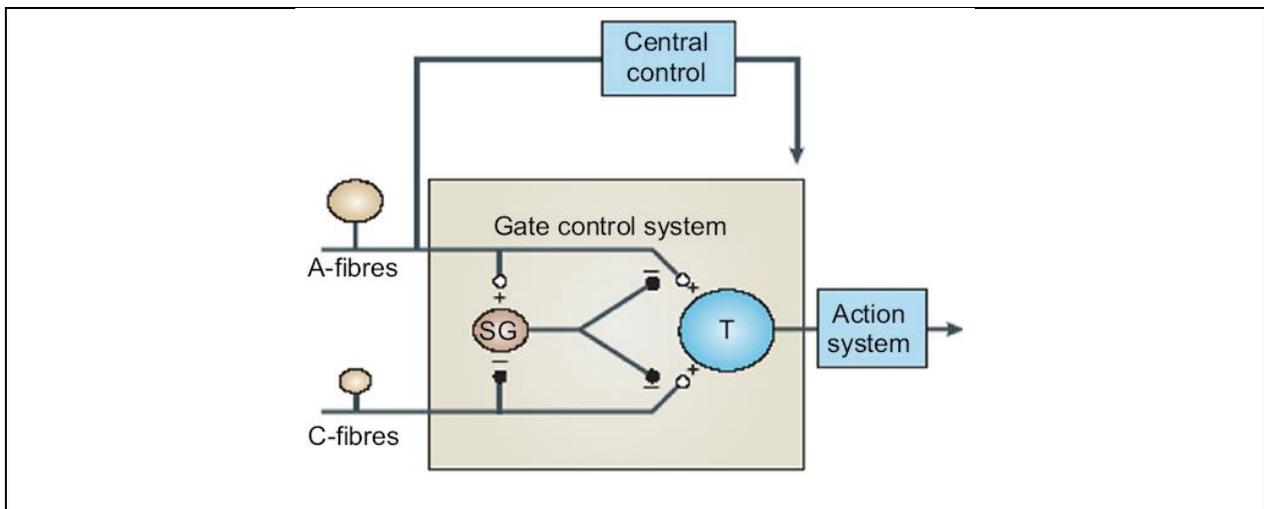


Abb. 1: Gate Control-Theorie
Quelle: Moayedi und Davis 2013, S. 6

Dieses Modell bereitet die physiologische Grundlage für das sogenannte Bio-Psychosoziale Modell des Schmerzes (Norman 2002). Schmerz ist demnach nicht länger nur als physische Empfindung anzusehen, sondern als Zusammenspiel mentaler, emotionaler und sensorischer Mechanismen. Dies erklärt unter anderem, warum Menschen Schmerz unterschiedlich wahrnehmen und verschieden auf ähnliche Stimuli reagieren.

Bei Schmerz handelt es sich somit um eine bewusste Sinnesempfindung. Periphere und zentrale Neurone, die zu dieser Empfindung führen können, bilden hingegen das nozizeptive System (Schmidt et al. 2006).

1.1.1 Physiologie der Schmerzleitung

Schmidt et al. (2006) beschreiben die Nozizeption als die „Aktivität der peripheren und zentralen Neuronengruppen, die zu Schmerz führen kann“. Die Reizaufnahme erfolgt hierbei durch sogenannte Nozizeptoren, primär afferente Neurone, die mit Ausnahme der Leber und des Gehirns in allen körpereigenen Geweben existieren (Silbernagl und Despopoulos 2012). Sie bestehen aus perlschnurartig aufgetriebenen, freien Nervenendigungen peripherer Axone, deren Zellkörper sich in den Ganglien der Hinterwurzeln sowie den Kernen des Nervus Trigeminus befinden. Bei einem Großteil dieser Fasern handelt es sich um langsam leitende nicht myelinisierte C-Fasern, die

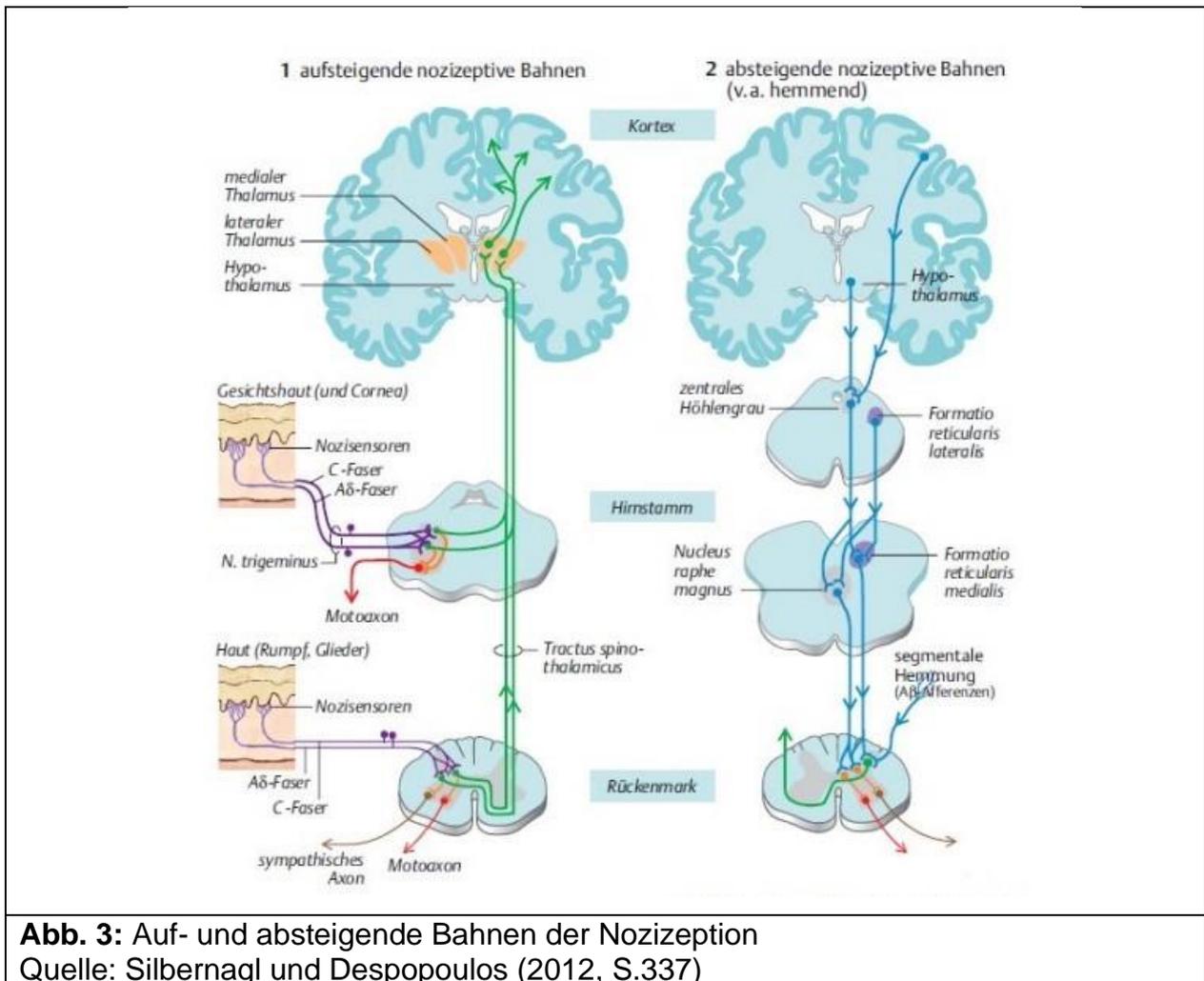
restlichen Fasern sind schnell leitende myelinisierte A δ -Fasern. Hierin liegt begründet, dass bei einer Verletzung zuerst der „helle“, schnelle Schmerz verspürt wird (A δ -Fasern) und sich erst in der Folge der dumpfe, langsame Schmerz einstellt, der länger anhält und weniger gut zu lokalisieren ist. Der „helle“ Schmerz hat dabei eher aktivierenden Charakter, er soll dazu führen, dass Schutz- oder Fluchtreflexe ausgelöst werden, die eine weitere Gewebeschädigung verhindern sollen. Der dumpfe Schmerz hingegen wirkt eher inaktivierend und soll in der Folge der Verletzung zu einer Schonung des verletzten Bereiches führen (Huppelsberg und Walter 2013).

Im Bewegungsapparat übermitteln Nozizeptoren den sogenannten somatischen Tiefenschmerz, der beispielsweise bei Muskelzerrungen auftritt. Viszerale Nozizeptoren der inneren Organe hingegen vermitteln den viszeralen Schmerz, der z.B. bei der Wanddehnung von Hohlorganen auftritt (Schmidt et al. 2006). Auch die das Gehirn und Rückenmark umschließenden Hirnhäute sind von Nozizeptoren durchsetzt.

Tab. 1: Übersicht Schmerzfasern			
Typ Faser	Eigenschaften	Geschwindigkeit (V)	Temperaturschwelle
A α /A β -Fasern	<ul style="list-style-type: none"> - Myelinisiert - Großer Durchmesser - Nicht nozizeptiv - Leichte Berührung 	40 – 80 m/s	Keine
A δ /II-Fasern	<ul style="list-style-type: none"> - Leicht myelinisiert - Mittlerer Durchmesser - Nozizeptiv (thermisch, chemisch, mechanisch) 	2,5 – 36 m/s	Typ I > 52°C Typ II > 43°C
C-Fasern	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht myelinisiert - Kleiner Durchmesser - Nozizeptiv - Polymodal 	0,5 – 1,7 m/s	>43°C
Quelle: nach Jahnel (2004)			

Die meisten Nozizeptoren sind polymodal, das heißt, sie reagieren mit dem Auslösen eines Aktionspotenzials sowohl auf mechanische Reize wie Druck als auch auf chemische (Botenstoffe) oder thermische (Hitze, Kälte) Reize. Es existieren auch unimodale Nozisektoren, die vor allem durch extreme Temperaturen ($>45^{\circ}\text{C}$) oder starke mechanische Reize aktiviert werden. Für die Empfindung noxischer Hitzereize ist vor allem der Vanilloid-1-Rezeptor (VR1) der Nozizeptoren von besonderer Bedeutung. Er wird durch Capsaicin aktiviert, das in Chilischoten enthalten ist und das charakteristische Brennen beim Verzehr verursacht. Bei Aktivierung öffnet sich ein Kationenkanal und führt zur Depolarisierung. Jedoch wird der VR1-Rezeptor nicht nur durch Capsaicin aktiviert, sondern auch durch Hitzereize von $>50^{\circ}\text{C}$ (Silbernagl und Despopoulos 2012).

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass es sich bei Nozizeptoren um Proportionalfühler handelt (Huppelsberg und Walter 2013). Proportionalfühler adaptieren nicht, auch nicht bei lang anhaltenden und gleichbleibenden Schmerzreizen. Sie besitzen sowohl Rezeptoren für Signalstoffe, die die Erregungsleitung hemmen (Desensibilisierung, z.B. durch Opioide wie Morphin), als auch für solche, die die Erregungsleitung fördern (Sensibilisierung, z.B. durch Kalium, Bradykinin, Prostaglandin). Viele sind G-Protein-gekoppelt, das heißt, dass nach der Aktivierung durch Liganden sogenannte *second messenger* gebildet werden, die wiederum die Öffnung der Ionenkanäle bewirken. Aufgrund der genannten Rezeptoren erklärt sich die schmerzstillende (analgetische) Wirkung exogener Opioide, die dem Körper im Rahmen der medikamentösen Schmerztherapie zugeführt werden sowie die lindernde Wirkung von Prostaglandinsynthesehemmern (z.B. Acetylsalicylsäure). Beide Wirkstoffklassen führen zu einer Schmerzlinderung durch direkte Desensibilisierung oder verringerte Sensibilisierung der Rezeptoren. Wenn Nozizeptoren gereizt werden, bewirkt dies zudem im betroffenen Versorgungsgebiet Änderungen in der Durchblutung und der Gefäßpermeabilität, ein Prozess den man als neurogene Entzündung bezeichnet. Diese wird verursacht durch eine Freisetzung der Neuropeptide Substanz P sowie *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) aus den Nervenendigungen (Silbernagl und Despopoulos 2012).



Aus der Aktivierung dieses Systems resultiert die bewusste Schmerzempfindung, die sich wiederum in unterschiedliche Dimensionen aufteilen lässt.

Die sensorisch-diskriminative Dimension beschreibt die Lokalisation und die Schwere des wahrgenommenen Schmerzes, die daran beteiligten Strukturen sind der ventrobasale Kern des Thalamus und die kortikalen Projektionsfelder SI und SII. In der Summe bezeichnet man diese Strukturen als sogenanntes laterales System. Zusätzlich zur genauen Lokalisation der Schmerzempfindung existiert, wie bereits oben erwähnt, eine affektive Komponente der Schmerzempfindung, die mit Angst und Unwohlsein verbunden ist. Als dritte Dimension kann das kognitiv-evaluative Empfinden verstanden werden, das die Bewertung des Schmerzerlebens als z.B. harmlos oder bedrohlich ermöglicht. Diese beiden Komponenten - affektiv sowie kognitiv-evaluativ - werden durch das sogenannte mediale System vermittelt, das sich aus intralaminären Thalamuskernen, Gyrus cinguli,

Insula und präfrontalem Kortex zusammensetzt. Vor allem im Gyrus cinguli erfolgt hier die Selektion einer Antwort auf den Schmerzreiz (Schmidt et al. 2006).

1.1.2 Endogene Schmerzhemmung

Die Funktion des Nervensystems beschränkt sich nicht nur auf die Empfindung und Verarbeitung der wahrgenommenen Schmerzreize, es ist ihm zusätzlich möglich, diese Reize aktiv zu dämpfen. Man spricht hierbei vom Prinzip der endogenen Schmerzhemmung, das von großer klinischer Bedeutung ist. Dieses Prinzip wird durch absteigende Bahnsysteme wie auch durch segmentale Neurone auf Rückenmarksebene umgesetzt. Ihren Ausgang nehmen die Neurone des absteigenden hemmenden Systems im periaquäduktalen Grau (PAG) des Hirnstamms sowie im dorsalen Raphekern der Medulla oblongata. Beide Strukturen ziehen in den Nucleus Raphe Magnus und projizieren von dort aus über den dorsolateralen Funiculus ins Rückenmark, analog ist dies auch beim deszendierenden System über den Kern des Locus coeruleus zu beobachten. Bei Versuchstieren konnte über eine Stimulation des PAG eine vollkommene Analgesie erzeugt werden (Huppelsberg und Walter 2013; Schmidt et al. 2006).

Die hauptsächlich aus noradrenergen und serotonergen Neuronen bestehenden absteigenden Bahnen aktivieren auf Rückenmarksebene Interneurone. Diese hemmen wiederum die Umschaltung des eingehenden Schmerzsignals, das im Hinterhorn des Rückenmarks auf das zweite Neuron der Schmerzbahn übertragen wird. Hier setzt die inhibitorische Wirkung ein, die vor allem über endogene Opioide (Endorphine, Dynorphine, Enkephaline, Endomorphine) und GABA (Gamma-Aminobuttersäure) vermittelt wird. Die aus der Peripherie eintreffenden Signale werden somit bereits auf der Ebene des Rückenmarks zentral beeinflusst - hier offenbart sich erneut das Zutreffen der *Gate-Control*-Theorie (Wall, Melzak 1965).

An den genannten Rezeptoren findet sich der Wirkort der in der antinozizeptiven medikamentösen Therapie eingesetzten und zentral wirksamen Pharmaka, der Morphine. Sie entfalten ihre Wirkung als Agonisten an μ -Rezeptoren. Viele wirken dort länger als körpereigene Opioide, weil sie nicht durch lokale Peptidasen ausgeschaltet werden können. Über den Rezeptorantagonisten Naloxon kann die Morphinwirkung beendet werden (Schmidt et al. 2006).

Während konventionelle medikamentöse Therapien vor allem an den genannten Rezeptoren und deren extern induzierter Modulation ansetzen, werden inzwischen vermehrt auch alternative Verfahren wie sportliche Aktivität und Bewegungstherapie eingesetzt, um sich den Mechanismus der endogenen Schmerzhemmung zunutze zu machen.

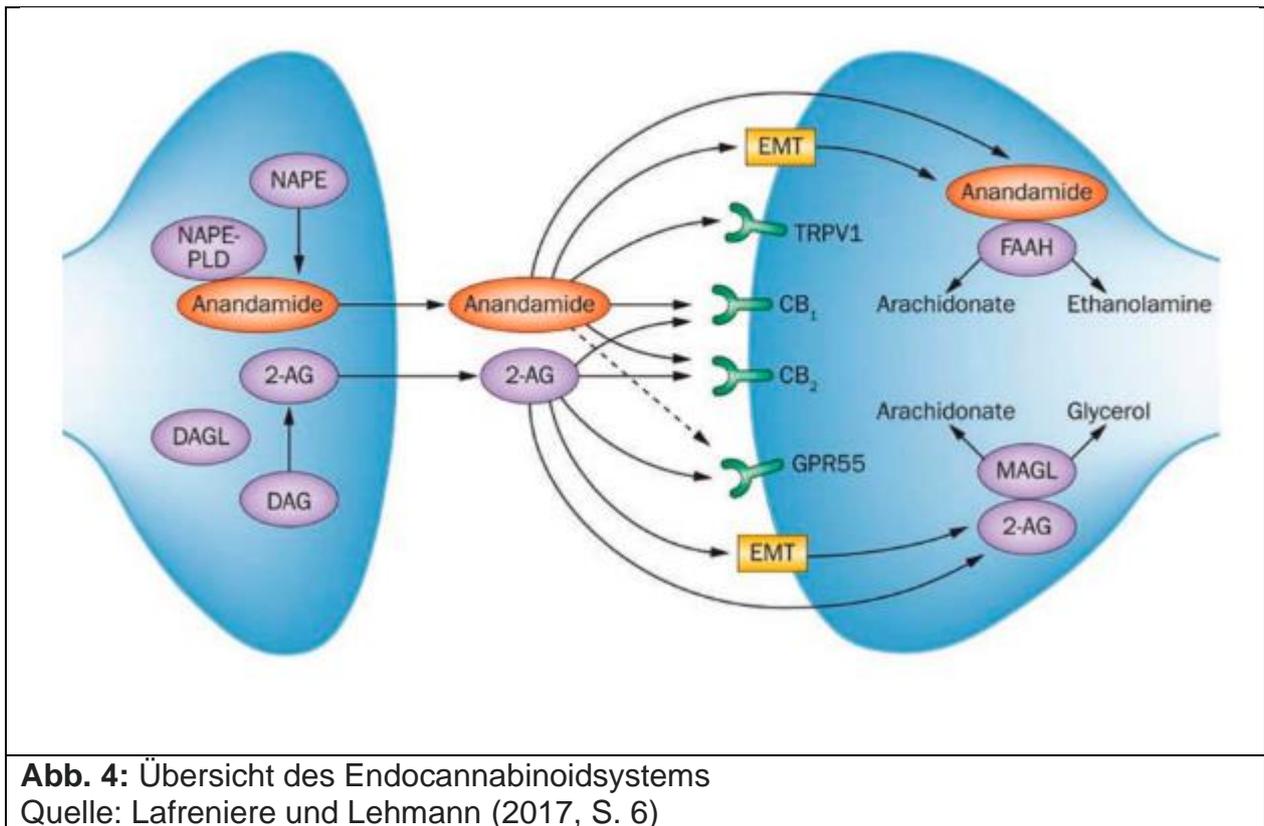
1.2 Sport in der Schmerztherapie

1.2.1 Endogene Schmerzhemmung und Sport: *Exercised-induced hypoalgesia*

Eine Form der endogenen Schmerzhemmung ist die sogenannte *Exercise-induced hypoalgesia* (EIH), eine Dämpfung des Schmerzempfindens als direkte Folge körperlicher Belastung. Bisher wird dieser Prozess jedoch nur unzureichend verstanden. Es wird zunächst primär davon ausgegangen, dass körperliche Belastung unter anderem zu einer peripheren oder zentralen Freisetzung endogener Opiode führt (Hoffmann et al. 1990). Muskelkontraktion aktiviert hierbei Gruppe III- (A-delta) und IV- (C) Fasern im Skelettmuskel, die wiederum zu einer Aktivierung des endogenen Opioidsystems führen.

Dies geschieht bereits bei Belastungen geringer Intensität über einen kurzen Zeitraum (Koltyn et al. 2014). Offenbar vermittelt das endogene Opioidsystem diese Hypoalgesie jedoch nur zum Teil, da gezeigt wurde, dass auch unter der Gabe von Opioid-Antagonisten wie Naloxon eine nicht-opioid-vermittelte Schmerzhemmung auftreten kann und somit auch nicht-opioide Mechanismen zur Veränderung des Schmerzempfindens bei körperlicher Belastung beitragen (Lewis et al. 1980).

Diese Tatsache führte zur Entdeckung des Endocannabinoidsystems, einem System bestehend aus G-Protein-gekoppelten Cannabinoidrezeptoren (CB1- sowie CB2), ihren endogenen Liganden N-arachidonylethanolamin (AEA) und 2-arachidonoylglycerol (2-AG), der Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) sowie der Monoacylglycerol-Lipase (MAGL) als deren spaltenden Enzymen. Als synthetisierende Enzyme konnten die N-acylphosphatidylethanolamin-spezifische Phospholipase D (NAPE-PLD) sowie die Diacylglycerol-Lipase α (DAGL α) identifiziert werden.



Die genannten Komponenten bzw. die Anwesenheit von Cannabinoidrezeptoren konnte nicht nur in den Schmerzzentren von Gehirn und Rückenmark (Tsou et al. 1998) nachgewiesen werden, sondern ubiquitär im gesamten nozizeptiven System. Somit bestünde theoretisch die Möglichkeit, mittels exogener oder endogener Stimulation des Endocannabinoidsystems einen gleichzeitigen Effekt an multiplen Wirkorten zu erzielen: der Peripherie (Guindon und Beaulieu 2009), dem Hinterhorn des Rückenmarks (Hohmann 2002; Nyilas et al. 2009; Sagar et al. 2010; Woodhams et al. 2012) sowie in supraspinalen schmerzassoziierten Regionen des Gehirns (Woodhams et al. 2017).

Dies wirkt verkomplizierend auf eine ziel- und zweckgerichtete Beeinflussung im Rahmen z.B. klinischer Studien, da die genannten Komponenten des Systems nicht nur im Bereich exzitatorischer Neurone vorkommen, sondern auch innerhalb inhibitorischer Neurone, peripherer Immunzellen und Gliazellen im zentralen Nervensystem (Egertová et al. 2003). Aus diesem Grund könnte induzierte Aktivität im Endocannabinoidsystem ein komplexes Zusammenspiel an Reaktionen hervorrufen, die je nach Wirkort sowohl antinozizeptiv (Alkaitis et al. 2010) wie auch pronozizeptiv (Pernía-Andrade et al. 2009) sein könnten.

Es lässt sich jedoch konstatieren, dass die genannten Systeme generell zur Kontrolle und Modulation der Schmerzleitung innerhalb des zentralen Nervensystems beitragen (Koltyn et al. 2014).

Im Jahr 2018 zeigten Crombie und Brellenthin (2018) zudem, dass bei EIH vermutlich sogar eine Interaktion zwischen endogenem Opioidsystem sowie dem endocannabinoiden System besteht. Im Rahmen der Studie wurde der Akuteffekt von isometrischer und aerober Belastung (Hand-Dynamometer, 25 % MVC) auf das Schmerzempfinden untersucht. Jeweils 29 gesunde junge Männer und Frauen (Durchschnittsalter 21 Jahre) wurden randomisiert auf eine Placebo- und eine Naltrexongruppe aufgeteilt und akuter Belastung ausgesetzt. Es zeigte sich in beiden Gruppen das Phänomen der EIH, sowohl im Zusammenhang mit Hitzeschmerz, als auch bei der Applikation von Druck. In der Placebogruppe imponierten AEA sowie 2-AG postinterventionell erhöht, in der Naltrexongruppe zeigte sich jedoch nur 2-AG erhöht. Es besteht daher Grund zu der Vermutung, das Opioidsystem sei in den postinterventionellen Anstieg und die Ausschüttung von AEA involviert. Zudem wurde angenommen, dass die im Rahmen der Studie durchgeführte sportliche Belastung in der Placebogruppe den AEA-Spiegel zwar erhöhe, jedoch in nicht suffizientem Maße zur Erzeugung von EIH. Jedoch war zu beobachten, dass die Konzentrationen von 2-AG sowie 2-OG unter Belastung um nahezu das Doppelte des Ausgangswertes anstiegen. Dies verleitete zu der Annahme, dass das Endocannabinoid 2-AG in bedeutendem Maße am Prozess der EIH beteiligt ist.

Häufigster Untersuchungsgegenstand in Bezug auf die Interaktion von Schmerz und Sport im Rahmen von EIH ist die aerobe Form der sportlichen Aktivität. Zudem wurden jedoch viele weitere Übungsformen untersucht wie beispielsweise isometrische Halteübungen, Muskelkontraktionen oder dynamische Widerstände. Auch die genannten Interventionsformen erbrachten moderate bis große Hypoalgesieeffekte (Koltyn et al. 2001; Kosek und Lundberg 2003; Focht und Koltyn 2009). Zum aktuellen Zeitpunkt liegt der Fokus der Untersuchungen eindeutig auf dem Akuteffekt der EIH, das heißt der zeitlich unmittelbaren Antwort auf eine körperliche Belastung einer gewissen Intensität. Es ist bis dato nur eine verschwindend geringe Anzahl longitudinaler Untersuchungen in Bezug auf einen Langzeiteffekt der EIH durchgeführt worden, somit verbleibt größtenteils

unklar, ob sich EIH mit der Zeit verändert und ab welchem Zeitpunkt eine etwaige Veränderung erstmals auftritt. Aufgrund dieser Dysbalance in Bezug auf die Datenlage soll nachfolgend zuerst ein Überblick über bereits durchgeführte Untersuchungen des Akuteffekts erfolgen. Im Anschluss wird Bezug auf longitudinale Studiendesigns genommen werden.

1.2.2 Stand der aktuellen EIH-Forschung (akute Designs)

Die angewandten Schmerzstimuli der bisher durchgeführten Akutstudien sind vielfältiger Natur, so wurden unter anderem Druckschmerz, Ischämieschmerz, elektrisch induzierter und durch Hitze oder Kälte ausgelöster Schmerz untersucht (Hoffman und Hoffman 2007; Koltyn und Arbogast 1998; Naugle et al. 2012).

Es sind unterschiedlichste Belastungsintensitäten ermittelt worden, die suffizient sind, um EIH zuverlässig zu reproduzieren. Diese reichen von lang andauernden aeroben Belastungen hoher Intensität (Koltyn 2002; Kodesh und Weissman-Fogel 2014) über submaximale isometrische Belastungen diverser Intensitäten und Dauer und erzielten hypoalgesische Effekte gegenüber verschiedensten Schmerzstimuli wie zeitlicher Summation von Hitzeschmerz (Naugle und Naugle 2013), statischem Hitzeschmerz, Druckschmerz (Naugle und Naugle 2013; Umeda et al. 2009) sowie der empfundenen Druckschmerzintensität (Hoeger Bement et al. 2008). Es zeigten sich bereits bei Interventionen mittels Hand-Dynamometer bei niedriger isometrischer Intensität ipsi- und kontralaterale hypoalgesische Effekte (Koltyn und Umeda 2007), während aerobe Belastungen niedriger Intensität ohne Effekt blieben (Hoffman et al. 2004). Somit bleibt zu konstatieren, dass sich der Effekt der EIH je nach Schmerzstimulus und Art der Belastung in unterschiedlicher Ausprägung manifestieren kann (Naugle et al. 2012). Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass verschiedene dargebotene Schmerzstimuli unterschiedliche Systeme der Schmerzwahrnehmung aktivieren können und dass EIH möglicherweise verschiedene psychobiologische Systeme in Abhängigkeit vom verwendeten Stimulus aktivieren könnte. Um diesem Sachverhalt weiter nachzugehen, bedarf es jedoch noch weiterer Untersuchungen (Foxen-Craft und Dahlquist 2017).

Dass sich der Effekt der EIH jedoch nicht nur auf junge, sondern auch auf ältere gesunde Probanden übertragen lässt, zeigt eine Studie von Naugle (Naugle et al. 2016). Diese schloss 25 junge Erwachsene (Durchschnittsalter 21,7 Jahre, 14 Frauen, 11 Männer) sowie 18 Erwachsene fortgeschrittenen Alters (Durchschnittsalter 63,7 Jahre, 9 Männer, 9 Frauen) ein. Nachfolgend war der Akuteffekt einer aeroben Belastung (70 % HRR Fahrradergometer, 25 % MVC Hand-Dynamometer) auf Druck- und Hitzeschmerzschwelle untersucht worden. Dabei zeigte sich, dass beide Altersgruppen EIH erfuhren, diese jedoch in der jungen Gruppe deutlich stärker ausgeprägt imponierte. Der Grund dieses Unterschieds ist noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand weiterer Forschung, bietet jedoch Anlass zur Annahme einer reduzierten Schmerzmodulation im fortgeschrittenen Alter.

Eine abnorme endogene Schmerzhemmung lässt sich vor allem bei Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen beobachten. So zeigten Meeus et al. (2010), dass bei Patienten mit chronischem Erschöpfungssyndrom eine postinterventionelle Hyperalgesie zu beobachten ist. Auch waren mitunter geschlechtsspezifische Unterschiede des Schmerzempfindens zu beobachten, wobei Frauen präinterventionell niedrigere Schmerzschwellen aufwiesen als Männer, jedoch postinterventionell eine ebenso größere EIH induziert werden konnte (Hoeger Bement et al. 2008). Die zugrunde liegenden Zusammenhänge sind weiterhin Gegenstand der Forschung, bezüglich des Menstruationszyklus als möglichem Differenzierungsmerkmal zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse. So konnten Hoeger Bement et al. (2009) keinen Einfluss nachweisen, Veldhuijzen et al. (2013) fanden jedoch während des Menstruationszyklus eine deutliche Variation der schmerzbedingten zerebralen Aktivierung im Laufe des Zyklus. Die Tageszeit der Intervention hatte keinen Einfluss auf die Ausprägung des Effektes im Rahmen der Studie von Focht und Koltyn (2009).

Aktuell wird im Rahmen weiterer Akutstudien auch das Phänomen der *conditioned pain modulation* (CPM) beschrieben. Dies bezeichnet die endogene Inhibition von Schmerzreizen bei gleichzeitigem Auftreten zweier schmerzhafter Stimuli (*pain inhibits pain*; Nir und Yarnitsky (2015)) und ist vor allem bei chronischen Schmerzpatienten oftmals beeinträchtigt (Tsao et al. 2013). Unter der Annahme, dass CPM und EIH auf ähnliche zugrunde liegende Modulationsprozesse zurückzuführen seien, wurde

beispielsweise durch Lemley et al. (2015) eine Studie mit schmerzhafter körperlicher Belastung durchgeführt, in deren Rahmen submaximale isometrische Kontraktion bis zum Muskelversagen induziert wurde. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang beider Phänomene: Große Effekte in Bezug auf CPM konnten mit großen Effekten der EIH in Verbindung gebracht werden. Die These der gemeinsamen zugrunde liegenden Mechanismen wird weiterhin unterstützt durch die Tatsache, dass bei chronischen Schmerzpatienten auch eine dysfunktionale endogene Schmerzhemmung auf beide Systeme zutrifft (Fingleton et al. 2017). Zudem wurde gezeigt, dass bei beiden Systemen kontralaterale Hypoalgesie induziert werden kann, was eine zentralnervöse Genese der Effekte impliziert (Staud et al. 2005). Wie bereits weiter oben angedeutet, ist EIH bei Frauen in deutlicherer Ausprägung nachgewiesen worden (Sternberg et al. 2001; Naugle und Naugle 2013), jedoch ist auch Gegenteiliges berichtet worden (Bement et al. 2014). Bezogen auf CPM scheinen Männer einen deutlicheren Effekt darzubieten, jedoch zeigen sich auch in dieser Hinsicht Inkonsistenzen (Fillingim et al. 2009). Somit bleibt zu konstatieren, dass die Frage, ob sich die beiden Systemen zugrunde liegenden Mechanismen unterscheiden, bisher nicht geklärt werden konnte (Foxen-Craft und Dahlquist 2017).

1.2.3 Stand der aktuellen EIH-Forschung (longitudinale Designs)

Neben den oben erwähnten und generell in großer Zahl durchgeführten Akutstudien stellen longitudinale Studiendesigns bis dato eher eine Ausnahme dar. Den Versuch einer longitudinalen Betrachtung der EIH unternahmen Löfgren und Opava (2018). In ihrer Studie untersuchten sie anhand von Druckschmerz den Effekt körperlicher Aktivität auf EIH bei Rheumapatienten fortgeschrittenen Alters (Altersdurchschnitt 61 Jahre). Die 30 Probanden absolvierten über einen Zeitraum von zwei Jahren zwei wöchentliche Übungseinheiten moderater Intensität. Diese fanden in ausgewählten Fitnesscentern in Eigeninitiative statt, die Testpersonen berichteten via Textnachricht über ihren Trainingsverlauf und -erfolg. Nach einem bzw. zwei Jahren folgten erneute Testungen der EIH. Dabei zeigte sich kein signifikanter Effekt in Bezug auf ein Anwachsen des EIH-Effektes. Jedoch ließ sich beobachten, dass das generell empfundene Schmerzniveau im Rahmen der rheumatoiden Arthritis abnahm.

Zudem fanden Coriolano et al. (2015) heraus, dass die belastungsinduzierte Schmerzintensität bei Patienten mit Kniegelenksarthrititis bei denjenigen, die sich laut eigener Aussage regelmäßig sportlich betätigten, geringer ausfiel. Umeda et al. (2015) zeigten, dass bei körperlich aktiven Fibromyalgiepatienten die Schmerzintensität während isometrischer Belastung in geringerem Maße zunahm, als bei den weniger aktiven Patienten.

Hansen und Dalgaard (2020) hingegen untersuchten erstmals den longitudinalen Effekt eines siebenwöchigen Trainingsprogramms (Militärtraining) auf die Modulation der EIH. Dabei zeigte sich im Anschluss an das Programm eine gesteigerte EIH, vor allem bei Probanden, die zu Beginn der Studie eine hypoalgesische Reaktion auf Schmerzstimuli gezeigt hatten. Es zeigte sich somit erstmals ein Zusammenhang zwischen gesteigerter körperlicher Leistungsfähigkeit und analoger Zunahme der EIH im Zeitverlauf.

1.3 Hypothesen und Forschungsfragen

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich nachfolgend ausschließlich mit dem Phänomen der EIH.

Die EIH im Rahmen akuter Betrachtungen ist, wie bereits beschrieben, ein etabliertes Konzept, das in der Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft Gegenstand vielfältiger Forschungsarbeiten gewesen ist, aktuell ist und sein wird. Soweit der aktuelle Stand der Literatur bekannt ist, haben jedoch bis dato nur die vier oben genannten Studien (Löfgren et al. 2018; Coriolano et al. 2015; Umeda et al. 2015; Hansen et al. 2020) die Frage gestellt, ob regelmäßige, langfristige körperliche Aktivität eine Vorhersage bezüglich der unmittelbaren Schmerzantwort auf akute Belastung zulässt, dies jedoch bis auf eine Studie (Hansen et al. 2020) lediglich im Rahmen chronischer Schmerzerkrankungen.

Somit ist die Datenlage bezüglich eines longitudinalen Effektes von Sporttraining auf die Ausprägung der EIH bei gesunden Probanden äußerst spärlich. Nach aktuellem Kenntnisstand existieren zudem bis dato keine Untersuchungen, die der Frage nachgehen, ab wann sich erstmals ein Effekt nachweisen lässt bzw. in welchem Zeitraum sich ein longitudinaler Effekt einstellt und wie dieser sich im Zeitverlauf entwickelt. Wie bereits mehrfach gezeigt wurde, ist auch gerade im Rahmen chronischer Schmerzerkrankungen zum Teil mit paradoxen Effekten bzw. gar einer

postinterventionellen Hyperalgesie zu rechnen, was die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zusätzlich erschwert (Meeus et al. 2010).

Es ergeben sich somit zwei verschiedene Fragestellungen:

- 1) Der Einfluss von wiederholtem Sporttraining auf die generelle Schmerzwarnnehmung (longitudinales Design). Zudem soll untersucht werden, nach welchem Zeitraum und in welcher Ausprägung dieser Effekt erstmals auftritt. Es wird erwartet, dass sich die generelle Schmerzwarnnehmung im Sinne einer zunehmenden Schmerztoleranz im Verlauf des Sporttrainings verändert.
- 2) Der Einfluss von wiederholtem Sporttraining auf den Akuteffekt einer einzelnen Sporeinheit in Bezug auf die Schmerzwarnnehmung (akutes Design). Es soll untersucht werden, ob die bisherigen Daten in Bezug auf akute EIH im Rahmen des vorliegenden Studiendesigns reproduzierbar sind. Es wird angenommen, dass der Akuteffekt der EIH nicht nur zuverlässig reproduzierbar ist, sondern sich im Verlauf des Sporttrainings auch in seiner Ausprägung im Sinne einer Verstärkung des Effektes verändert.

Tab. 2: Tabellarische Auflistung von Akutstudien, die sich mit der Auswirkung körperlicher Belastung auf das Schmerzempfinden befassen

Nr.	Autor/Jahr	Art der Belastung	Belastungsintensität	Männer/ Frauen	Parameter	Effekt
1	Gurevich et al. 1994	Stepper	75 % VO ₂ max	30/0	Druckschmerz, Zeigefinger	EIH akut nachgewiesen
2	Koltyn et al. 1996	Ergometer	65-75 % VO ₂ max	14/2	Druckschmerz Fingerspitze	EIH akut nachgewiesen
3	Kemppainen et al. 1988	Ergometer	Ansteigend 50-200 Watt	8/0	Kälteschmerz, Wasserbad	EIH akut nachgewiesen
4	Sternberg et al. 2001	Laufband	85 % VO ₂ max	10/10	Kälteschmerz, Wasserbad	EIH akut nachgewiesen
5	Vierck et al. 2001	Laufband	Erschöpfung	10/10	Hitzeschmerz, Handfläche	EIH akut nachgewiesen
6	Hoffmann et al. 2004	Laufband	75 % VO ₂ max (10Min) 75 % VO ₂ max (30Min) 50 % VO ₂ max (30Min)	7/5	Druckschmerz, Zeigefinger	EIH erst ab gewisser Länge (>10Min) und Intensität der Intervention (>50% VO ₂ max)
7	Ruble et al. 2005	Laufband	75 % VO ₂ max	6/8	Hitzeschmerz, Handfläche	Keine akute EIH nachweisbar
8	Meeus et al. 2010	Ergometer	Ansteigend 20-130 Watt	21/10	Druckschmerz, Arm, Hand, Rücken, Wade	EIH akut nachgewiesen
9	Koltyn et al. 2001	Handgriff	40-50 % MVC, max	15/16	Druckschmerz, Fingerspitze	EIH bei isometrischer Belastung besser reproduzierbar bei Frauen, Unterschied zw. Männern/Frauen

10	Kosek & Lundberg 2003	1 kg am Fußknöchel	Erschöpfung (ca. 12 Min)	12/12	Druckschmerz, M Quadrizeps Femoris und M infraspinatus	EIH sowohl in kontrahiertem Muskel wie auch beim nicht aktiven Gegenpart und entfernten Muskeln > generalisierte Schmerzunterdrückung aktiv
11	Staud et al. 2005	Handgriff	30 % MVC	0/11	Hitzeschmerz, Handfläche	EIH akut nachgewiesen
12	Kadetoff & Kosek 2007	Kniestreckung	10 % MVC	0/17	Druckschmerz	Keine EIH nachgewiesen, vermutlich bei zu niedriger Intensität
13	Koltyn & Umeda 2007	Kniestreckung	10 % MVC	0/14	Druckschmerz Fingerspitze	EIH in belasteter und nicht belasteter Hand > Belastung mit generalisierter Schmerzunterdrückung
14	Hoeger Bement et al. 2008	Handgriff	25-80 % MVC	11/11	Druckschmerz Zeigefinger	EIH akut nachgewiesen, größte Änderung der Schmerzschwelle bei niedriger Intensität und langer Belastung
15	Ring et al. 2008	Handgriff	15, 25 % MVC	24/0	Elektrisch, N. suralis	EIH akut nachgewiesen, Zusammenhang zwischen Anstieg des Blutdrucks und EIH
16	Hoeger Vement et al. 2009	Armbeugung	25 % MVC	0/20	Druckschmerz, Zeigefinger	EIH akut nachgewiesen, kein Zusammenhang mit Menstruationsphasen
17	Umeda et al. 2009	Handgriff	25 % MVC	0/23	Druckschmerz, Fingerspitze	Kein Zusammenhang Schmerzwahrnehmung und Blutdruckanstieg
18	Umeda et al. 2010	Handgriff	25 % MVC	25/25	Druckschmerz, Fingerspitze	EIH akut nachgewiesen, kein Zusammenhang mit Blutdruckanstieg
19	Lannersten & Kosek 2010	Schulterrotation, Kniestreckung	20-25 % MVC	0/21	Druckschmerz	EIH akut nachgewiesen
20	Focht & Koltyn 2009	Bankdrücken, Beinpresse, Klimmzüge, Armextension	75 % 1RM	21/0	Druckschmerz	EIH nicht durch Tageszeit beeinflusst

21	Geva & Defrin 2013	keine	in Ruhe	17/19	Kälteschmerz, Wasserbad; thermal	Basale Schmerzschwellen und Schmerztoleranz bei Triathleten signifikant erhöht
22	Lee 2014	Laufband	40 Min, 6.5 km/h	14/0	Druckschmerz	EIH sowohl bei Ausdauer- wie auch bei Kraftsport akut nachgewiesen
23	Koltyn & Brellenthin 2014	Handgriff	25 % MVC	30/30	Druckschmerz, thermal	eCB sowie verwandte Peptide im Zusammenhang mit EIH
24	Vaegter 2015	Ergometer	75 % VO2max	28/28	Druckschmerz	EIH akut nachgewiesen sowohl bei aktiven wie inaktiven Probanden in vergleichbarem Maße
25	Vaegter & Handberg 2015	Ergometer	75 % VO2max	28/28	Kälteschmerz, Wasserbad; Druckschmerz	EIH akut nachgewiesen, Angleichung Druckschmerzschwellen Männer und Frauen nach Belastung
26	Black & Gonglach 2016	Ergometer	70 % VO2max	16/0	Druckschmerz, thermal	EIH akut nachgewiesen, kein Einfluss von Koffein auf EIH
27	Stolzman & Bement 2016	Laufband	Erschöpfung	29/33	Kälteschmerz, Wasserbad; Druckschmerz	EIH akut nachgewiesen, CPM teils als prädiktiver Faktor
28	Naugle & Naugle 2016	Ergometer, Handgriff	70 % HRR, 25 % MVC	20/23	Druckschmerz	Unterschied in Ausprägung EIH bei jung versus alt (jung stärker ausgeprägt)
29	Vaegter & Bement 2016	Kniestreckung	30 % MVC	20/0	Druckschmerz, thermal	Keine EIH bei submaximaler isometrischer Belastung, jedoch höhere Schmerztoleranz
30	Brellenthin & Crombie 2017	Handgriff	25 % MVC	30/30	Hitzeschmerz, Druckschmerz	Beeinflussung der EIH durch psychosoziale Variablen
31	Foxen-Craft 2017	Handgriff	25 % MVC	52/82	Kälteschmerz, Wasserbad	EIH akut nachgewiesen, jedoch inkonsistent in Bezug auf Schmerzintensität
32	Jones & Valenzuela 2017	Ergometer	20 Minuten	22/18	Druckschmerz	Positive Vorabinformation beeinflusst Ausprägung der EIH

33	Vaegter & Handberg 2017	Ergometer, Kniestreckung	50-75 % VO2max	8/7	Kälteschmerz, Wasserbad; Druckschmerz	Linderung des postoperativen Schmerzempfindens nach präoperativer EIH; EIH als präoperatives Screening
34	Vaegter & Bement 2017	Kniestreckung	30 % MVC	20/0	Hitzeschmerz, Druckschmerz	EIH beeinflusst hauptsächlich Schmerztoleranz, keine Änderung der Schmerzschwellen
35	Samuely-Leichtag & Kodesh 2017	Ergometer	WAT	25/25	Druckschmerz, thermal	EIH lokal und distal bei anaerober Belastung; CPM offenbar nicht hauptsächlich Mechanismus EIH
36	Crombie & Brellenthin 2018	Handgriff	25 % MVC	30/30	Druckschmerz, thermal	Einfluss von 2-AG und 2-OG bei nicht-opioider EIH nachgewiesen
37	Ohlmann & Miller 2018	Handgriff	25 % MVC	20/33	Druckschmerz, Hitzeschmerz	Keine EIH bei Älteren nach submaximaler isometrischer Belastung; Schmerzniveau bei Aktiven jedoch niedriger
38	Alsouhibani & Vaegter 2019	Kniestreckung, akut	30 % MVC	15/15	Kälteschmerz, Wasserbad	EIH mit vermutlich geteilten Mechanismen zu CPM
39	Gomolka & Vaegter 2019	Ergometer	75 % VO2max	15/15	Druckschmerz	EIH unter aerober Belastung lokal und distal des Stimulus nachgewiesen
40	Herzig & Krüger 2020	Koordination	Niedriger bis hoher koordinatorischer Anspruch	35/0	Druckschmerz, thermal	Kein Einfluss von Koordinationstraining auf das Schmerzempfinden
41	Vaegter & Thinggaard 2020	Wand/Kniebeuge	3 Minuten	38/45	Druckschmerz	Positive/negative Vorabinformation beeinflusst Ausprägung der EIH
42	Wewege & Jones 2020	Diverse (aerob, dynamisch, isometrisch)	Diverse	436	Diverse	Aerobes Training und dynamische Widerstände rufen EIH hervor (bei gesunden Probanden)
43	Clifford & Jones 2021	Ergometer	30 % HRR, 70 % HRR	3/16	Druckschmerz	EIH sowohl bei hoher, wie auch bei niedriger Intensität

44	Borovskis & Cavaleri 2021	Handgriff	25 % MVC	24/0	Wachstumsfaktor-induzierter Schmerz	Transkranielle Gleichstromstimulation beschleunigt Einsetzen der EIH
45	Zheng & Chen 2021	Ergometer	50-70 % HRR	23/22	Druckschmerz, Hitzeschmerz	Effektstärke EIH in Zusammenhang mit Intensität der Belastung, beeinflusst durch Applikationsort und Art Stimulus
46	Wu & Chen 2022	Ellbogen-Flexion	20-40 % MVC	24/24	Druckschmerz, Hitzeschmerz	Intensität der Belastung maßgeblich für Effektstärke EIH; Effekt auch am nicht belasteten Körperteil
<p>Datenbank: pubmed Suchkriterien: „eih“ oder „pain“ oder „exercise“ Filter: Clinical trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial Suche ergänzt mittels Schneeball-Prinzip</p>						

Tab. 3: Tabellarische Auflistung von longitudinalen Studien, die sich mit der Auswirkung körperlicher Belastung auf das Schmerzempfinden befassen

Nr.	Autor/Jahr	Art der Belastung	Belastungsintensität	Männer/ Frauen	Parameter	Effekt
1	Umeda 2015	Handgriff	25 % MVC	0/28	Muskelschmerz	Schmerzintensität bei aktiven Fibromyalgiepatienten während Belastung geringer als bei Inaktiven
2	Coriolano & Aiken 2015	Gehen, Treppensteigen, Arm-Ergometer	6 Minuten; 21 Watt	16/15	Generelles Schmerzempfinden	Schmerzempfinden bei aktiven Patienten mit Arthritis geringer als bei nicht Aktiven
3	Löfgren & Opava 2018	Krafttraining, körperliche Belastung mittlerer Intensität	150 Minuten pro Woche	3/27	Druckschmerz	Keine Änderung der EIH, jedoch Abnahme des generell empfundenen Schmerzniveaus
4	Hansen & Dalgaard 2020	Wand/Kniebeuge	3 Minuten	38/0	Druckschmerz	EIH wird longitudinal moduliert

Datenbank: pubmed

Suchkriterien: „eih“ oder „pain“ oder „exercise“

Filter: Clinical trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial

Suche ergänzt mittels Schneeball-Prinzip

2. Material und Methoden

2.1 Allgemeiner Teil

Der folgende Methodenteil bis einschließlich Unterpunkt 2.4 enthält überwiegend allgemeine Angaben zur Konzeption und zum Aufbau der „RUNSTUD“, welche verschiedene separate und eigenständige Untersuchungen enthält, die auch in separate Publikationen und eigenständige Promotionen eingehen werden. Dieser Teil des Textes (Unterpunkte 2.1 bis 2.4) wurde von allen beteiligten Doktoranden der AG Klinische Funktionelle Bildgebung (Leitung: Prof. Dr. med. Henning Boecker) gemeinsam erstellt und ist in den entsprechenden Doktorarbeiten identisch, während der in dieser Promotion behandelte spezifische experimentelle Teil der Promotionsarbeit mit dem Titel „Der Einfluss regelmäßiger sportlicher Aktivität auf das Schmerzempfinden“ ausschließlich in dieser Promotionschrift behandelt wird. Der allgemeine Teil (siehe 2.1.1 bis 2.1.4) mit Ausnahme der Angaben zur Gruppengröße (siehe 2.1) in dieser Promotionsarbeit ist nicht Gegenstand der Beurteilung dieser Promotionschrift, da er von mehreren Doktoranden gemeinsam erstellt wurde. Dies erklärt sich dadurch, dass das darin enthaltene Arbeitsprogramm von allen beteiligten Doktoranden in diesem Projekt maßgeblich realisiert und durch die Mitarbeiter der AG Klinische Funktionelle Bildgebung kontrolliert und überwacht wurde.

Der allgemeine Teil ist somit als solcher transparent als eine Arbeit mehrerer Beteiligter dargelegt und dementsprechend kein Plagiat. Im Vorfeld wurde diese Form der Darstellung mit dem ehemaligen Vorsitzenden der Promotionskommission der Medizinischen Fakultät, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Herrn Prof. Pöttsch, abgesprochen.

Als Probanden für die Studie wurden sportlich inaktive Männer und Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren gesucht, die neurologisch, psychiatrisch und körperlich gesund waren und keine orthopädischen Kontraindikationen aufwiesen, die eine sportliche Betätigung untersagt hätten. Darüber hinaus durften die Probanden in den vergangenen zwei Jahren keinen regelmäßigen Sport ausgeübt haben.

Nachfolgend findet sich eine Auflistung der angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tab. 4 und Tab. 5) für die Probandenauswahl:

Tab. 4: Übersicht über die Einschlusskriterien dieser Studie

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Gesunde Männer und Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren (keine psychiatrischen, neurologischen oder kardiovaskulären Erkrankungen)• Rechtshändigkeit• Sichere Beherrschung der deutschen Sprache• Keine Vorgeschichte im Leistungs- oder Profisport• Keine regelmäßige sportliche Betätigung in den letzten zwei Jahren |
|---|

Tab. 5: Übersicht über die Ausschlusskriterien dieser Studie

- Implantate aus Metall
- Klaustrophobie
- Nicht-entfernbarer Schmuck sowie Tattoos (über 20cm Durchmesser, Gesamtoberfläche oder mehr als 5 % der Körperoberfläche sowie im Kopf-, Hals- oder Genitalbereich, inkl. Permanentmakeup)
- Neurologische oder psychiatrische Erkrankung
- Akute kardiovaskuläre Beschwerden, Zustand nach Herzinfarkt, bestehende koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzfehler, schwere Arrhythmien und Erkrankungen oder Fehlanlagen der Herzklappen
- Thrombose oder Gerinnungsstörungen
- Hypertensive Krisen in der Vorgeschichte, unbehandelte Hypertonie mit Werten von ≥ 160 mmHg systolisch oder ≥ 100 mmHg diastolisch sowie aktuelle antihypertensive Therapie
- Asthma und COPD
- Schlaganfall in der Vorgeschichte
- Häufig wiederkehrender Schwindel
- Diabetes mellitus
- Bekannte orthopädische Erkrankungen, die zu einem Ausschluss der Teilnahme an sportlicher Aktivität führen, wie beispielsweise nicht verheilte Frakturen, Arthritis, Arthrose und andere Gelenkerkrankungen insbesondere der unteren Extremität und Wirbelsäule
- Akute Infektionen oder Entzündungen
- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, Missbrauch psychotroper Substanzen
- Keine Zustimmung zur Mitteilung von Zufallsbefunden im MRT

Alle Probanden wurden eingangs einer gründlichen kardiologischen Untersuchung unterzogen, um die Sporttauglichkeit vor Beginn der Studie festzustellen. Diese beinhaltete eine Elektrokardiographie in Ruhe (Ruhe-EKG) (Schiller AT-110, Schiller, Schweiz; 12 Kanal EKG, Ableitungen nach Einthoven, Goldberger und Wilson), eine Auskultation des Herzens sowie eine kardiale Anamneseerhebung. Bei bestehenden gesundheitlichen Risikofaktoren oder Kontraindikationen für die

Magnetresonanztomographie (MRT) wurden die Probanden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 59 Personen in die Studie eingeschlossen. Die Probanden wurden in der Reihenfolge des Studieneinschlusses abwechselnd auf zwei Gruppen aufgeteilt. Schied ein Teilnehmer aus der Studie aus, so wurde der Platz vom nächsten eingeschlossenen Probanden aufgefüllt. Das Verhältnis wurde zugunsten der Sportler gewählt, um eventuelle Dropouts durch mangelnde *Compliance* zu kompensieren. 27 Teilnehmer schieden aus der Studie aufgrund von Interessenverlust oder Mangel an Zeit aus. Ein Teilnehmer wurde aufgrund einer beginnenden Depression während der laufenden Studie ausgeschlossen, ein weiterer trainierte unregelmäßig und musste deshalb ausgeschlossen werden. Ein dritter Proband beendete die Studie nach vier Monaten und wurde deshalb in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Von dieser Gesamtgruppe der Hauptstudie reduzierte sich die Gruppengröße der vorliegenden Promotionsarbeit somit von 32 auf eine finale Gruppengröße von 29 Personen, davon 14 Männer und 15 Frauen (Alter $M \pm SD$: 24,13 \pm 4,12 Jahre). Die Kontrollgruppe umfasste 10 Probanden (m: 6; w: 4), die Sportgruppe 19 Probanden (m: 8; w: 11).

Zu Studienbeginn wurde eine Reihe von Fragebögen erhoben, mit dem Ziel, die Teilnehmer näher zu charakterisieren (z.B. Alter, Bildungsstand etc.). Zusätzlich wurde ein psychologisches Profil der Probanden anhand weiterer Fragebögen erstellt (*Mini International Neuropsychiatric Interview*, M.I.N.I., German Version 5.0). Anhand des M.I.N.I. konnten diverse neuropsychologische Erkrankungen ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 6). Weiterhin wurde der *State Anxiety Inventory* (STAI Trait), sowie der *Beck Depression Inventory* (BDI) erhoben. Bei der Erhebung des *Beck Depression Inventory* wurden zwei Tests zu Beginn der Studie unvollständig ausgefüllt. Diese Tests wurden jedoch im Laufe der Studie wiederholt. Daher war eine Depression bei den Probanden ausgeschlossen. Ebenso wurde ein STAI Trait bei einem Probanden wiederholt, da der erste Bogen nicht vollständig bearbeitet eingereicht wurde.

Keiner der Probanden wies einen auffälligen M.I.N.I. auf. Laut *Edinburgh Handedness Inventory* (EHI) waren alle eingeschlossenen Probanden Rechtshänder (*mean laterality*

quotient, Sportler: $74,48 \pm 16,82$, Kontrollgruppe: $79,5 \pm 13,26$). Des Weiteren wurde die durchschnittliche verbale Intelligenz mittels Wortschatztest (WST) ermittelt (Sportler: $107 \pm 9,64$, Kontrollgruppe: $107,3 \pm 8,81$).

Tab. 6: M.I.N.I – Screening der zu untersuchenden Krankheiten durch das M.I.N.I International Neuropsychiatric Interview	
Episode einer Major Depression	aktuell
Dysthymie	aktuell
Suizidalität	aktuell
(Hypo-)Manische Episode	aktuell
Panikstörung	aktuell + Lebenszeit
Agoraphobie	aktuell
Soziale Phobie (soziale Angststörung)	aktuell
Zwangsstörung	aktuell
Posttraumatische Belastungsstörung	aktuell
Alkoholabhängigkeit/Missbrauch	aktuell
Drogenabhängigkeit/Missbrauch	aktuell
Psychotische Störungen	aktuell + Lebenszeit
Anorexia Nervosa	aktuell
Bulimia Nervosa	aktuell
Generalisierte Angststörung	aktuell
Antisoziale Persönlichkeitsstörung	aktuell

Die Studie entsprach den lokalen Richtlinien und erfüllte sämtliche geltenden Regularien der Deklaration von Helsinki. Sie wurde durch die Ethikkommission der Universität Bonn eingehend überprüft (Lfd.Nr.370/15).

2.1.1 Ablauf der Studie

Nach Einschluss in die Studie erhielt jeder Teilnehmer einen Fitnessstracker (A360, Polar, Kempele, Finnland), der im Zeitraum der Studie täglich getragen werden sollte. Insgesamt durchlief jeder Proband im 2-Monatsintervall diverse Testungen zu den Zeitpunkten Erstuntersuchung (T0), nach zwei Monaten (T2), nach vier Monaten (T4) und nach sechs Monaten (T6) (siehe Abb. 5).

Folgende Testungen wurden durchgeführt:

- Leistungsdiagnostik inkl. Laktatstufentest und Spiroergometrie

- Neuropsychologische Testungen (Simple Reaction Time, Choice RT, Stroop, Flanker Task, Task Switching, Visual Search, Trail Making Test A & B, Visual Face Association Task, Spatial Objects Memory Maze)
- Blutentnahmen zur Bestimmung des BDNF Polymorphismus sowie wiederholte epigenetische Untersuchungen und Bestimmungen des BDNF Levels in Ruhe
- MRT (3T und 7T) mit diversen funktionellen und strukturellen Sequenzen
- Funktionelles Task-MRT (3T) zur Emotionswahrnehmung
- Schmerzwahrnehmung und –toleranztestung anhand der Bestimmung von Wärme- und Hitzeschwellen und Bestimmung der Schmerztoleranz im Kältebad (sog. *cold pressor task*) jeweils vor und nach einem Training zur Untersuchung des longitudinalen und akuten Effekts der Sportintervention.

Um einen Bezug zwischen den Untersuchungen herstellen zu können, wurden alle Untersuchungen eines Zeitpunktes in einem Zeitfenster von je 2 Wochen durchgeführt.

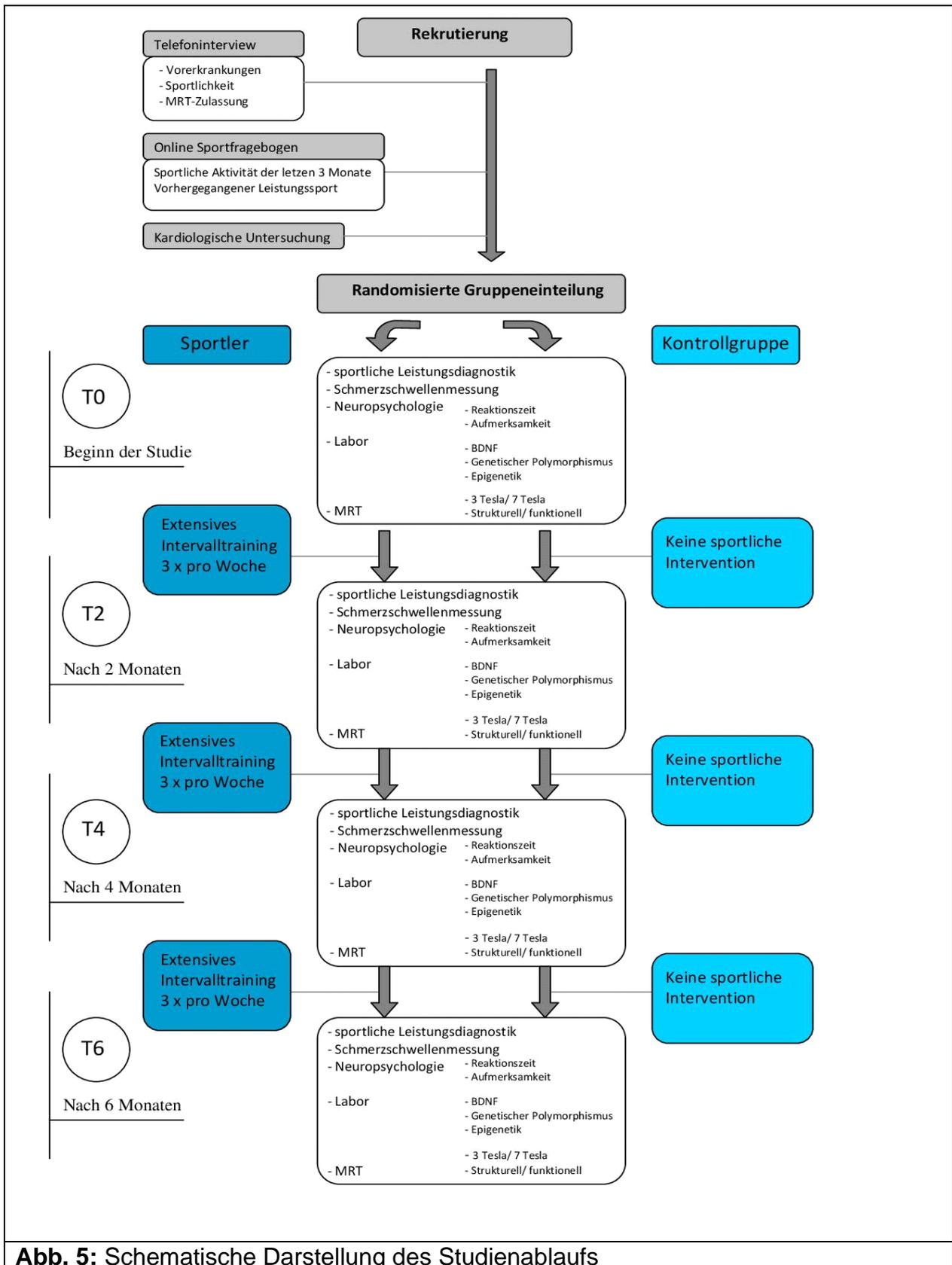


Abb. 5: Schematische Darstellung des Studienablaufs

2.1.2 Leistungsdiagnostik

Um die individuelle Leistungsfähigkeit der Probanden festzustellen, absolvierten diese zu Beginn der Studie sowie zu den Zeitpunkten T2, T4 und T6 eine Leistungsdiagnostik auf dem Laufband (Woodway, Weil am Rhein, Deutschland).

Neben der Aufzeichnung von Gewicht und Größe wurden Ruhepuls und Ruheblutdruck (Riva Rocci) erhoben sowie eine Messung des Hämoglobinwertes im Blut (DiaSpect Tm Analyser, EKF Diagnostic GmbH, Barleben, DE) und eine Körperfettbestimmung durchgeführt. Die Messung des Körperfetts mithilfe einer Harpenden Körperfetzange wurde an sieben Körperstellen durchgeführt: Bizeps, Trizeps, infrascapulär, supriliacal, paraumbilical, Oberschenkelvorderseite und Wade. Hierfür wurde der Mittelwert aus drei Messungen pro Messpunkt berechnet.

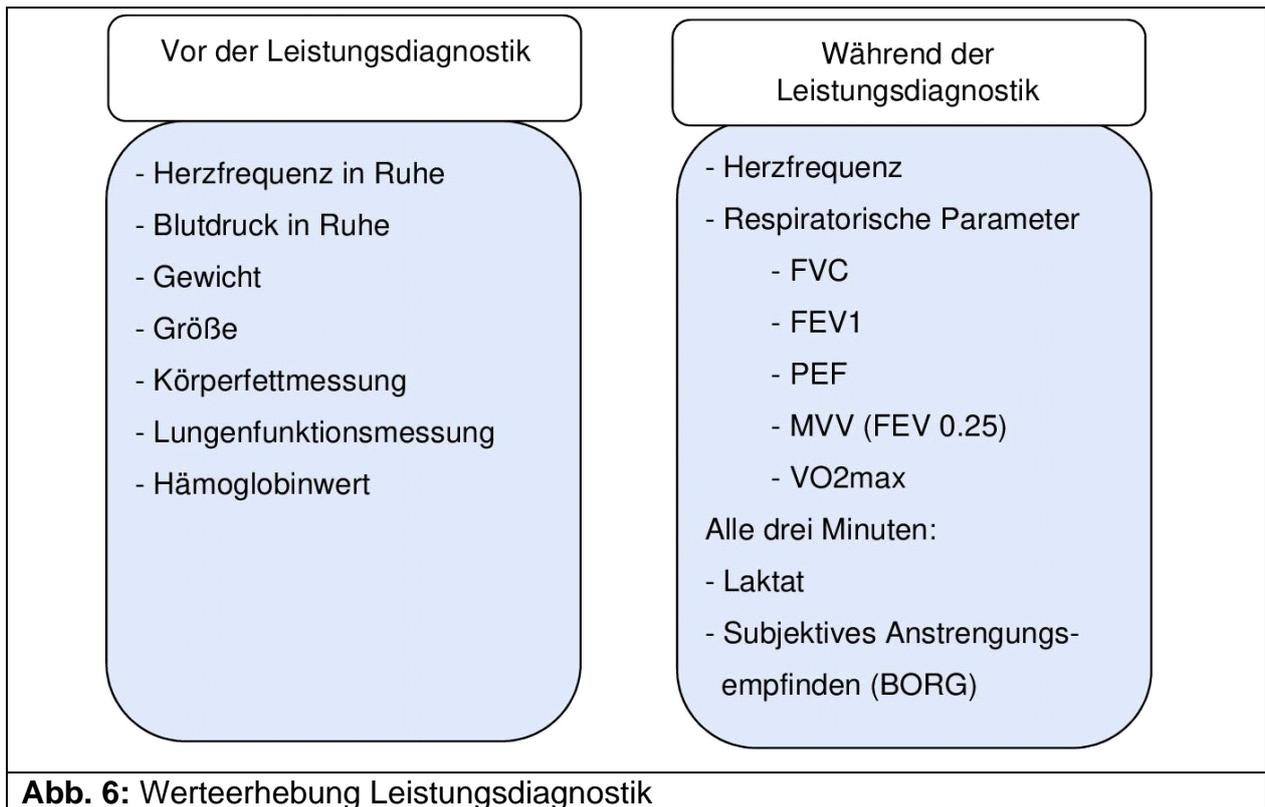
Für die Messung der Herzfrequenz während der Diagnostik wurde ein Brustgurt (Polar, Kempele, Finnland) verwendet. Die Atmung wurde über eine Hans-Rudolph-Gesichtsmaske und ein Spirometer (Cortex, Metalyser 3B, Deutschland) gemessen. Protokolliert wurden die Parameter durch die Software Metastudio (Cortex, Deutschland).

Unmittelbar vor Beginn der Leistungsdiagnostik wurde die Lungenfunktion im Stehen auf dem Laufband durchgeführt.

Bestimmt wurden die funktionelle Vitalkapazität (FVC), das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1), Peak Expiratory Flow Rate (PEF) und die Maximale freiwillige Ventilation (MVV). Innerhalb dieser Studie wurde der Wert für MVV indirekt aus dem ausgeatmeten Volumen innerhalb der ersten 0,25 Sekunden (FEV0.25) berechnet. Die MVV ist in der Regel etwa 25 % höher als die bei maximaler Ausübung beobachtete Belüftung.

Der Laktat-Stufentest begann mit einer kurzen Ruhephase von 2 Minuten. Anschließend wurde die anfängliche Laufgeschwindigkeit von 6 km/h und eine Steigung von 1 % eingestellt. Jede Stufe dauerte jeweils drei Minuten. 30 Sekunden vor Beendigung der Stufe wurde die subjektive Beanspruchung mittels BORG-Skala abgefragt. Nach jeder Stufe folgte eine 30-sekündige Pause, in der den Probanden aus einem Finger der rechten Hand 20µl Kapillarblut entnommen wurde, das nach Ende der Intervention sofort auf die Vollblut-Laktat-Konzentration (Biosen C-Line, EKF Diagnostic GmbH, Barleben, DE) analysiert wurde (EKF Diagnostic GmbH, Barleben, Deutschland). Zum Start der

nächsten Stufe wurde die Geschwindigkeit um 1 km/h erhöht. Dieses Schema wurde bis zum Erreichen der völligen Erschöpfung des Probanden wiederholt. Die völlige Erschöpfung wurde angenommen, wenn der Proband entweder während einer Stufe den Test abbrach oder am Ende einer Stufe auf der BORG-Skala mit dem Wert 20 die maximale Erschöpfung angab.



Durch eine Qualitätskontrolle wurde überprüft, ob bei allen Probanden eine Ausbelastung erreicht wurde. Die Kriterien wurden *Methods for Measurement of Physical Fitness and Training Recommendations in Studies on Humans* entnommen. Innerhalb dieser Arbeit wurde der alleinigen Betrachtung des VO2max-Wertes eine nur eingeschränkte Aussagekraft über die Ausbelastung nachgewiesen. Deshalb wurden erweiterte Bedingungen ergänzt, um eine einheitliche Ausbelastung definieren zu können. Dazu zählen:

- Erreichen einer Herzfrequenz von 190 Schlägen pro Minute bzw. 220 Schläge pro Minute minus Lebensalter des Probanden
- Erreichen eines respiratorischen Quotienten von ungefähr 30 - 35

- Abbruch des Anstiegs des Sauerstoffpulses durch ein abruptes Abflachen bei einer konstanten Leistung
- Laktat Konzentration im arteriellen Blut von 8 - 10 mmol

Die Laktat- und anaerobe Schwelle der Probanden wurden durch den *first rise* festgelegt. Dabei entsprach die anaerobe Schwelle der Laktatkonzentration, bei der es zu einem sprunghaften Anstieg von 1 mmol gekommen war.

In Verbindung mit der interpolierten Geschwindigkeit bzw. Herzfrequenz ließen sich genauere Veränderungen ermitteln, jenseits der rein subjektiven Verbesserung durch z.B. eine höhere Endgeschwindigkeit oder eine spätere Abbruchstufe in der Leistungsdiagnostik. Als respiratorische Parameter wurde der $VO_2\text{max}$ ($VO_2\text{peak}$) ermittelt. Dieser wurde ebenso wie die Geschwindigkeit an der Laktatschwelle als Bezugsgröße zur Analyse der Neuropsychologischen Testergebnisse genutzt.

2.1.3 Intervention

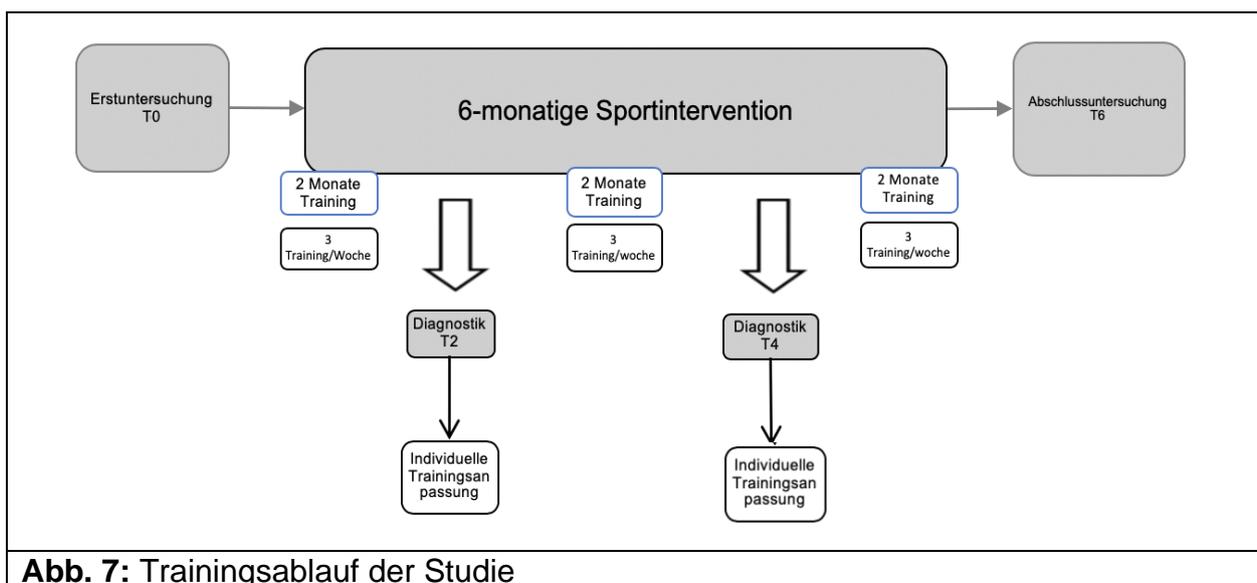
Die 6-monatige Sportintervention umfasste 3 individualisierte Trainingseinheiten pro Woche. Im ersten Monat der Studie wurden alle Trainings auf einem Laufband unter Aufsicht durchgeführt.

Ab dem zweiten Monat stand es den Probanden frei, ein Training pro Woche in eigener Verantwortung, aber weiterhin nach Studienprotokoll auch außerhalb des Labors zu absolvieren (*Hometraining*). Das Training mit einer Dauer von 25 bis 45 Minuten wurde in einem flachen Gelände durchgeführt.

Insgesamt absolvierten die Probanden ca. $64 \pm 9,23$ Trainingseinheiten (Abb. 7).

Ab dem dritten Monat durften insgesamt zwei Trainings pro Woche als *Hometraining*s durchgeführt werden.

Probanden, die der Kontrollgruppe zugeteilt wurden, wurden dazu angehalten, ihr alltägliches Verhalten nicht zu verändern. Alltagsaktivitäten, die schon vor der Studie betrieben wurden, z.B. Arbeitsweg mit dem Fahrrad, Spaziergänge etc., durften weiterhin wahrgenommen werden.



Das Ausdauertraining der Interventionsgruppe war als umfangreiches Intervalltraining mit drei- bis fünfminütigen Intervallen bei 75-80 % der maximalen Herzfrequenz (HFmax) und drei- bis fünfminütiger aktiver Erholung mit sechs bis acht Wiederholungen konzipiert. Um ein gleichmäßiges Fortschreiten der körperlichen Anpassungen zu gewährleisten, wurde die Trainingsintensität gemäß den Ergebnissen der einzelnen Leistungstests (2 und 4 Monate nach Behandlungsbeginn) individuell angepasst.

Die Probanden in der Kontrollgruppe wurden angewiesen, ihren gewohnten Lebensstil beizubehalten, jede Art von Sport zu unterlassen und ihre normalen Ernährungs- und Bewegungspraktiken während der gesamten Studie fortzusetzen.

2.1.4 Schmerzwahrnehmung

Diese Arbeit befasst sich schwerpunktmäßig mit dem Schmerzempfinden. Dieses wurde unter Ruhebedingungen zu den Zeitpunkten T0, T2, T4 und T6 erhoben. Das akute Schmerzempfinden nach einer einzelnen Sporteinheit wurde zusätzlich zu T0 und T6 erfasst.

Bereits in der Vergangenheit wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Ausprägung der EIH und psychologischen Faktoren und Erkrankungen hergestellt (Brellenthin et al. 2017). Vorgabe war daher, dass alle Probanden ausgeruht zur Testung erschienen und 24h vorher keinen Alkohol oder Schmerzmittel einnahmen bzw. 72h vorher keine psychotropen Substanzen (z.B. Cannabis) konsumieren durften. Außerdem

wurden die Probanden instruiert, dass keine physisch oder psychisch anstrengenden Aktivitäten unmittelbar vor der Testung erfolgen durften. Mithilfe eines angefertigten Vorabfragebogens (siehe Anhang – Abb. 13) wurde im Vorfeld der Testungen ausgeschlossen, dass die Ergebnisse aufgrund etwaiger psychischer Erkrankungen wie z.B. Depression oder anderer etwaiger Einflussfaktoren beeinflusst wurden.

Am Untersuchungstag wurden zunächst die Wärme-Sensitivitätsschwelle (WS) sowie Hitzeschmerzschwelle (HS) bestimmt. Im Anschluss wurde der *Cold Pressor Task* zur Erfassung der Schmerztoleranz durchgeführt. Daraufhin absolvierten die Studienteilnehmer ein standardisiertes Trainingsprogramm, das aus einem 10-minütigen *Warm-Up*, einer 20-minütigen Belastung sowie einer 5-minütigen *Cool-down* Phase bestand. Die Intensität der Belastung richtete sich dabei nach der Laktatschwelle, die in der vorangegangenen Leistungsdiagnostik bestimmt wurde. Zu den Testzeitpunkten T0 und T6 wurden die Sensitivitäts- und Schmerzschnellen sowie die Schmerztoleranz direkt vor und nach der Sportintervention bestimmt, um einen möglichen Akuteffekt zu untersuchen.

2.2 Bestimmung der Wärmesensitivitätsschwelle und der Hitzeschmerzschwelle

Die Messungen der Wärmesensitivitätsschwelle und der Hitzeschmerzschwelle vor und nach der Sportintervention wurden mit einem MEDOC TSA II *thermal pain stimulation device* (Medoc, Ramat-Yishai, Israel) durchgeführt. Bei der Messung wurde eine 9cm² große Thermode am nicht dominanten linken volaren Unterarm der Probanden befestigt, etwa 2 cm unterhalb der Armbeuge. Es wurde die *ascending methods of limits*-Methode angewandt, bei der, ausgehend von einer Starttemperatur von 32°C, die Thermodentemperatur in Schritten von jeweils 0,5°C pro Sekunde erhöht bzw. gesenkt wird. Die Studienteilnehmer waren bei der Erfassung der Wärmesensitivitätsschwelle dazu angehalten, mit ihrer freien rechten Hand einen Knopf zu drücken, sobald sie eine Veränderung der Temperatur in Richtung „warm“ verspürten. Beim Erfassen der Hitzeschmerzschwelle erhielten die Probanden die Instruktion, den Knopf zu drücken, sobald die Wahrnehmung von „Wärme und darauffolgender Hitze“ erstmals einen zusätzlichen schmerzhaften Eindruck erhielt. Nach einem von Bär et al. (2003) erstellten Protokoll wurden zuerst 3 Testdurchgänge durchgeführt, denen sich 5 Hauptdurchgänge anschlossen. Die Testdurchgänge dienten dabei vor allem dazu, den Probanden die

Möglichkeit zu geben, sich mit dem Testablauf vertraut zu machen und wurden nicht in die Datenanalyse einbezogen. Aus den Werten der 5 Hauptdurchgänge wurde der Mittelwert gebildet, um die jeweilige Temperaturschwelle festzulegen. Im Rahmen der Schwellenbestimmung wurde stets zuerst die Wärmesensitivitätsschwelle, dann die Hitzeschmerzschwelle erhoben.

2.3 Messung der Schmerztoleranz

Für die Bestimmung der Schmerztoleranz wurden die Studienteilnehmer gebeten, ihre linke Hand in ein 2°C kaltes Wasserbad zu halten (Temperaturstabilität $\pm 0,01^\circ\text{C}$; AD15R-30-V12V, VWR International, Pennsylvania, USA). Sie wurden angehalten, die Hand erst aus dem Wasserbad zu ziehen, wenn der empfundene Schmerz ihrerseits nicht mehr auszuhalten war. Aus Sicherheitsgründen wurde die maximale Testzeit auf 4 Minuten festgelegt. Während des Tests gaben die Probanden alle 20 Sekunden den empfundenen Schmerz auf einer visuellen Analogskala (VAS) mit ihrer rechten Hand an. Die Bestimmung der Schmerztoleranz erfolgte stets direkt nach der Erhebung von Wärme- und Hitzeschmerzschwelle.

2.4 Statistische Analyse

Die Datenanalyse wurde mittels SPSS 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Sämtliche Daten wurden vor Beginn der Analyse mittels Boxplot auf Ausreißer untersucht. Nachfolgend wurden die Daten mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ angelegt. Da es sich bei der übergeordneten RUNSTUD-Studie um eine Bildgebungsstudie handelt, erfolgte a priori keine Poweranalyse (Friston et al., 1999).

2.4.1 Sportphysiologische Daten

Zur Untersuchung der Sportphysiologischen Daten wurde eine mixed ANOVA mit dem Faktor Zeit (T0, T2, T4 und T6) angewendet. Da sich die ANOVA gegenüber einer Verletzung der Normalverteilung robust zeigt (Blanca et al. 2017; Lix et al. 1996; Glass et al. 1972; Harwell et al. 1992), wurden nur Sphärizität und Varianzgleichheit als Voraussetzungen für die ANOVA angenommen. Eine Überprüfung der Daten auf

Sphärizität erfolgte mittels Mauchly-Test, die Varianzgleichheit wurde durch den Levene-Test untersucht.

2.4.2 Schmerzempfinden

2.4.2.1 Longitudinales Design

Analog zu den sportphysiologischen Daten wurden die Wärmesensitivitätsschwelle sowie die Hitzeschmerzschwelle im longitudinalen Design mittels mixed ANOVA berechnet.

2.4.2.2 Akutes Design

Im akuten Design wurden zum einen zu den Zeitpunkten T0 und T6 die Werte vor der Sporteinheit mit den Werten nach der Sporteinheit verglichen, sowie die Veränderung von vor zu nach dem 6-monatigen Sporttraining zwischen den Untersuchungszeitpunkten T0 und T6. Im Falle einer Normalverteilung der Daten wurde ein gepaarter T-Test angewendet, im Falle einer nicht gegebenen Normalverteilung wurde ein Wilcoxon-Rangsummentest angewendet.

2.4.2.3 Korrelationsanalysen

In den Korrelationsanalysen wurde die Änderung der Fitness (relative VO₂max, Geschwindigkeit an Dmax) zwischen den Zeitpunkten T0 zu T2, T0 zu T4 und T0 zu T6 mit der Änderung in der Wärmeschwelle und Hitzeschmerzschwelle korreliert. Es wurde eine bivariate, zweiseitige Korrelation nach den Korrelationskoeffizienten Pearson/Spearman angewendet.

Für eine Korrelation mit der Schmerztoleranz lagen zu wenig Datenpunkte vor, diese wurde daher nicht gerechnet. Die Korrelationsanalysen wurden jeweils für die Gruppen separat und einmal für die gesamte Kohorte berechnet (siehe Anhang – Tab. **7** und Tab. **8**).

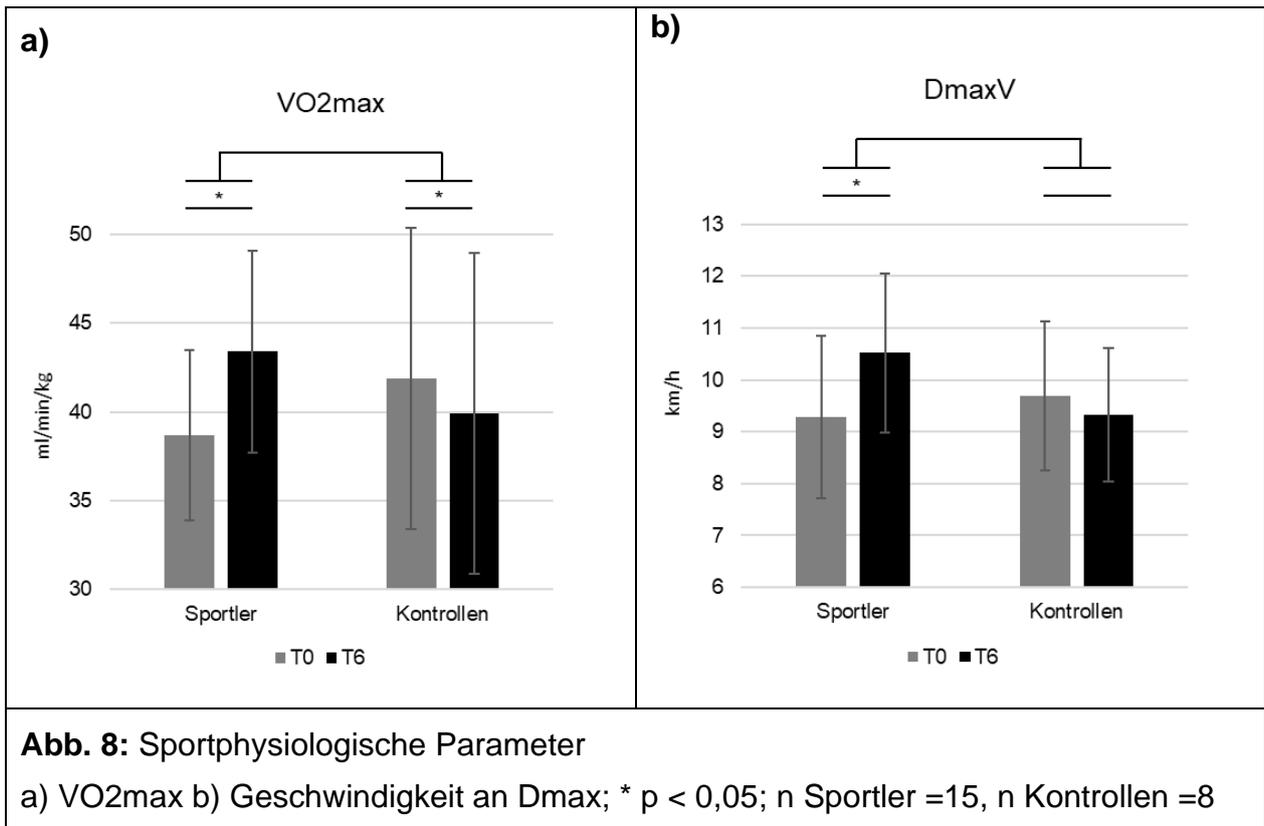
3. Ergebnisse

3.1 Sportphysiologische Daten

Die physiologischen Daten der Leistungsdiagnostik waren normalverteilt. Aufgrund fehlender Datensätze sowie technischer Defekte konnten die sportphysiologischen Daten von drei Probanden der Interventionsgruppe nicht verwendet werden. Diese wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen. In der Interventionsgruppe zeigte sich ein signifikanter Anstieg in der VO_{2max} von T0 nach T6 von $39.3 \pm 4,8$ auf 43.5 ± 5.7 ml/min/kg ($t(15) = -6.13$, $p < .001$). Innerhalb der Kontrollgruppe offenbarte sich ein signifikanter Abfall in der VO_{2max} von initial 42 ± 8.5 auf 39.9 ± 9 ml/min/kg ($t(7) = 3,2$, $p = .015$).

Bezogen auf die Laufgeschwindigkeit an der Laktatschwelle (D_{maxV}) imponierte in der Interventionsgruppe ein signifikanter Anstieg von 9.2 ± 1.6 km/h auf 10.5 ± 1.5 km/h ($t(15) = -4.375$, $p < 0.001$), in der Kontrollgruppe zeigte sich hingegen kein signifikanter Effekt bei initial 9.7 ± 1.4 km/h und abschließend 9.3 ± 1.3 km/h ($t(8) = 0,865$, $p = 0.412$).

Es zeigten sich sowohl bei VO_{2max} , wie auch D_{maxV} signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: VO_{2max} : $U = 2.0$, $Z = -3.798$, $p < .001$; D_{maxV} : $U = 13.0$, $Z = -3.340$, $p = .001$).



Somit lässt sich bei signifikantem Anstieg der Parameter VO2max sowie DmaxV wie erwartet innerhalb der Interventionsgruppe über den Zeitraum der Studie eine Zunahme der sportlichen Leistungsfähigkeit annehmen. Wie ebenfalls erwartet zeigt sich innerhalb der Kontrollgruppe hingegen eine Stagnation bzw. Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen an besagten Parametern.

3.2 Neuropsychologische Testungen

Es konnte gezeigt werden, dass unter den teilnehmenden Probanden keine psychischen Erkrankungen vorlagen.

3.3 Schmerzdaten

3.3.1 Generelles Schmerzempfinden (longitudinales Design)

3.3.1.1 Wärmesensitivitätsschwelle

In der longitudinalen Betrachtung der Wärmeschwelle zeigte sich für beide Gruppen im Zeitverlauf ein Anstieg, dieser war jedoch nicht signifikant ($F(3,60)=0.985$, $p=0.406$). Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede.

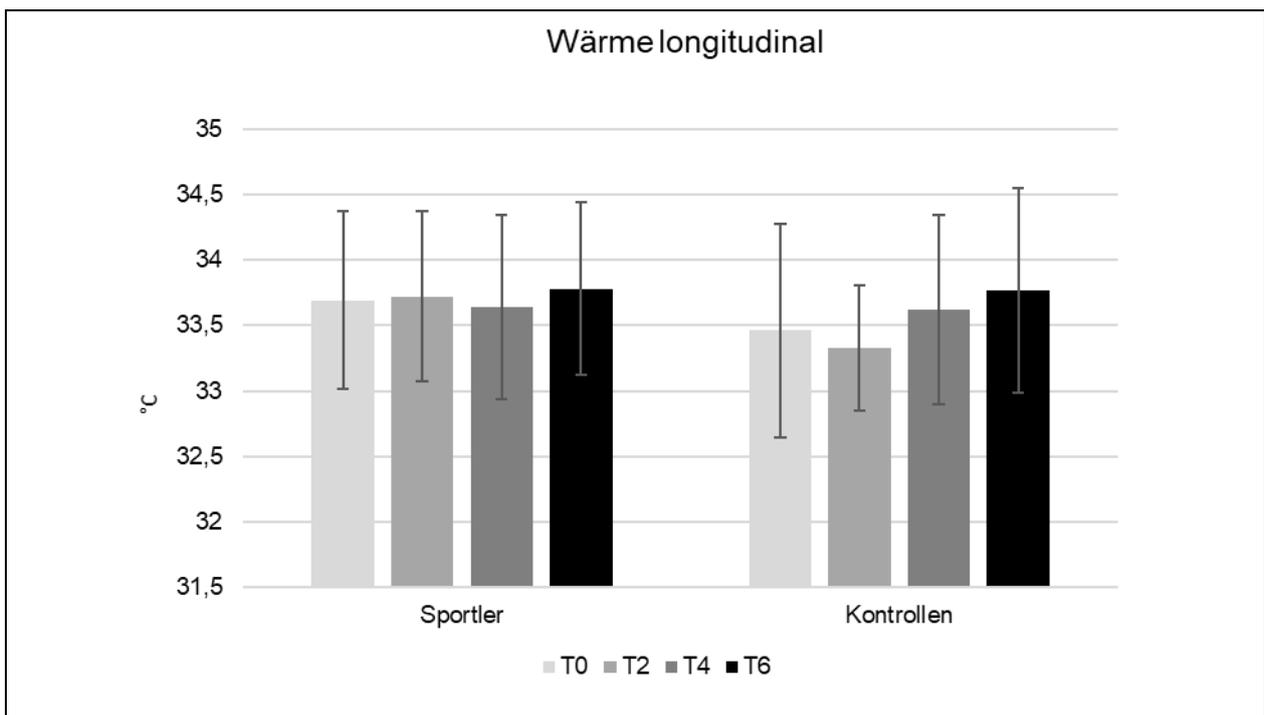
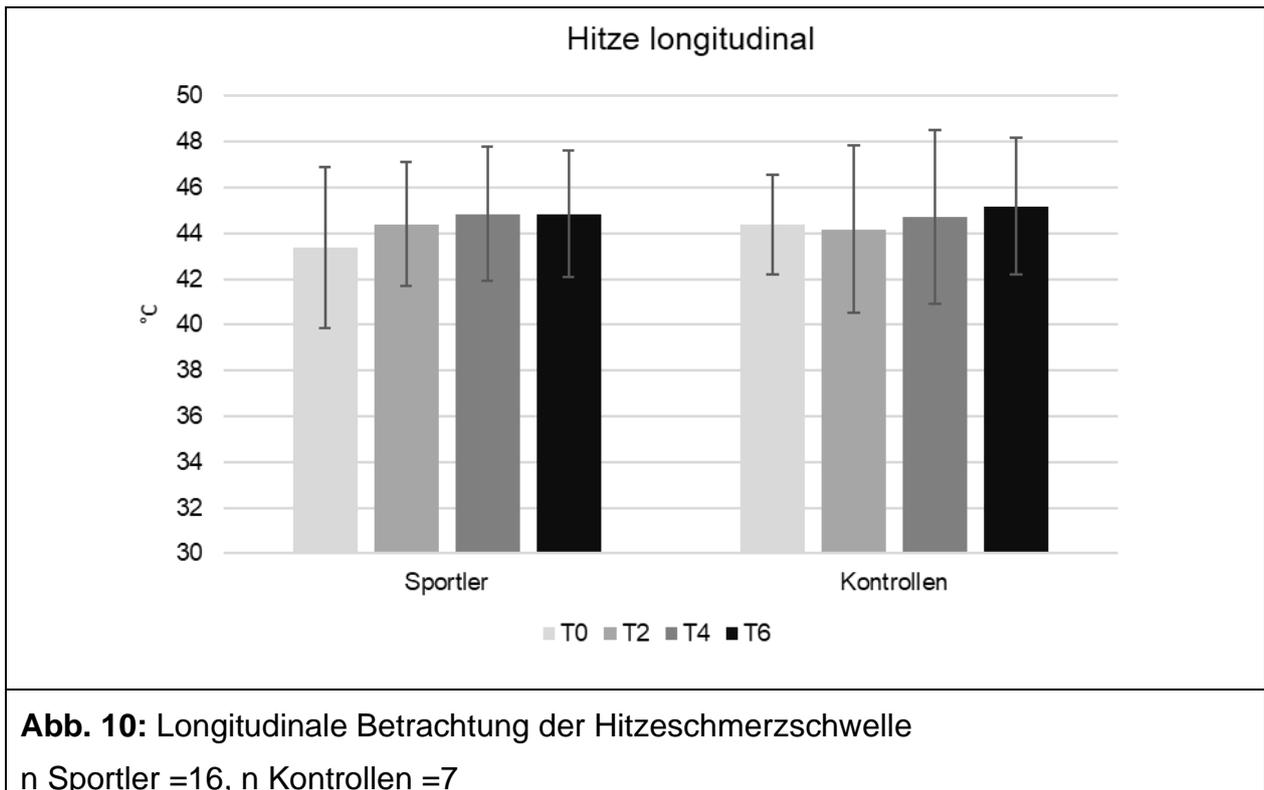


Abb. 9: Longitudinale Betrachtung der Wärmeschwelle

n Sportler =16, n Kontrollen =7

3.3.1.2 Hitzeschmerzschwelle

In der longitudinalen Betrachtung der Hitzeschmerzschwelle war für beide Gruppen im Zeitverlauf ein Anstieg zu beobachten, dieser war jedoch nicht signifikant ($F(3,63)=2.053$, $p=0.116$). Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede.



3.3.1.3 Schmerztoleranz

Bei der Messung der Schmerztoleranz zeigte sich, dass bereits bei der ersten Messung zum Testzeitpunkt T0 sieben Probanden die maximale Verweildauer der Hand im Wasserbad erreichten. Durch diesen *Ceiling*-Effekt mussten die Probanden von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden, denn hier wären mögliche Verbesserungen der Schmerztoleranz aus rein methodischen Gründen nicht erfassbar gewesen. Die finalen Datensätze hatten dadurch eine Größe von 9 Probanden für die Interventionsgruppe und 4 für die Kontrollgruppe. Die verbleibende Stichprobengröße war somit leider zu klein für eine suffiziente statistische Analyse, weshalb die Daten nicht ausgewertet wurden.

3.3.1.4 Korrelationsanalysen

Die Korrelationsanalysen zwischen den Änderungen der Fitnessparameter VO₂max und Dmax und den Änderungen der Hitzeschmerzschwellen bzw. der Wärmesensitivitätsschwellen zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

3.3.2 Akutes Schmerzempfinden (akutes Design)

3.3.2.1 Wärmesensitivitätsschwelle

In der akuten Betrachtung der Interventionsgruppe zum Testzeitpunkt T0 zeigte sich kein signifikanter Effekt in der Wärmesensitivitätsschwelle (Vergleich prä- versus postinterventionell), die Schwelle lag präinterventionell bei $34.2 \pm 2.2^{\circ}\text{C}$ und postinterventionell bei $34.3 \pm 1.2^{\circ}\text{C}$. ($Z = -1.449$, $p = 0.147$, $r = -0.324$). Auch in der Kontrollgruppe ließ sich kein signifikanter Effekt beobachten, die Schwelle lag präinterventionell bei $33.6 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ und postinterventionell bei $34.2 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ ($t(8) = -2.104$, $p = 0.069$). Zum Testzeitpunkt T6 zeigte sich hingegen innerhalb beider Gruppen ein signifikanter Effekt. In der Interventionsgruppe stieg die Wärmesensitivitätsschwelle von präinterventionell $33.9 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$ auf postinterventionell $35.3 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$ ($t(18) = -3.645$, $p = .002$), in der Kontrollgruppe von $33.9 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ auf $34.7 \pm 1.2^{\circ}\text{C}$ ($t(8) = -3.287$, $p = .011$). Vergleicht man die Änderungen zwischen dem ΔT_0 (post minus prä) und ΔT_6 (post minus prä) zeigte sich ein signifikanter Effekt ausschließlich in der Interventionsgruppe. Zudem war im Rahmen der präinterventionellen Testung zwischen T0 und T6 ein Rückgang in der Wärmesensitivitätsschwelle um $-0.3 \pm 1.7^{\circ}\text{C}$ zu verzeichnen, es zeigte sich somit eine erhöhte Sensitivität. Innerhalb der Kontrollgruppe zeigte sich kein Effekt, präinterventionell lag die Änderung der Wärmesensitivitätsschwelle am Zeitpunkt T0 bei $+0.3 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$.

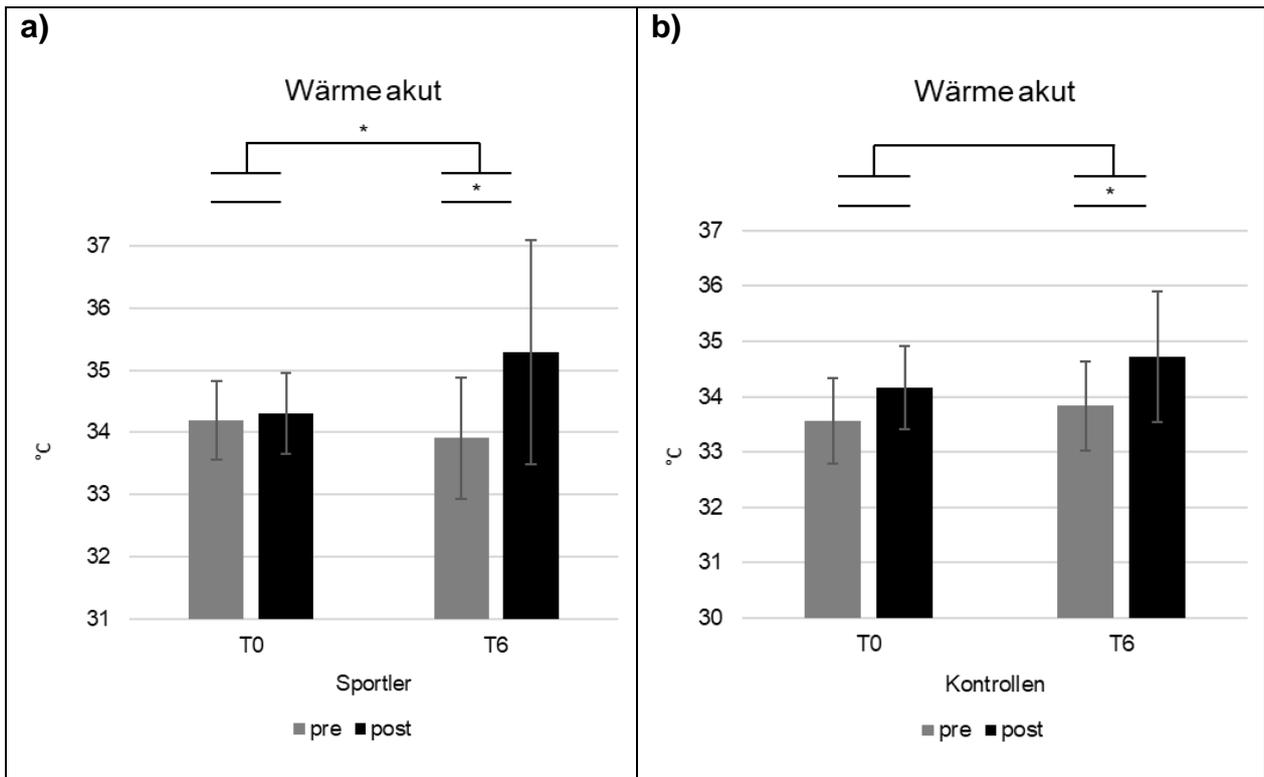


Abb. 11: Akute Messung der Wärmeschwelle zu T0 und T6
a) Sportler; b) Kontrollen; * $p < 0,05$; n Sportler =18, n Kontrollen =8

3.3.2.2 Hitzeschmerzschwelle

In der Betrachtung der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt T0 zeigte sich in der Hitzeschmerzschwelle kein signifikanter Effekt (Vergleich prä- versus postinterventionell), die Schwelle lag präinterventionell bei $43,5 \pm 3,2^\circ\text{C}$ und postinterventionell bei $43,9 \pm 2,7^\circ\text{C}$ ($t(18) = -1,167$, $p = 0,258$). In der Kontrollgruppe ließ sich ebenfalls kein signifikanter Effekt beobachten, die Hitzeschmerzschwelle lag präinterventionell bei $43,7 \pm 3,6^\circ\text{C}$ und postinterventionell bei $44,7 \pm 2,8^\circ\text{C}$ ($t(8) = -0,533$, $p = 0,594$).

Zum Testzeitpunkt T6 zeigte sich innerhalb der Interventionsgruppe ein signifikanter Effekt: Die Hitzeschmerzschwelle stieg von präinterventionell $44,7 \pm 2,9^\circ\text{C}$ auf postinterventionell $45,5 \pm 2,2^\circ\text{C}$ ($t(18) = -2,231$, $p = 0,039$). In der Kontrollgruppe war kein Effekt zu beobachten, die Hitzeschmerzschwelle betrug präinterventionell $45,7 \pm 3^\circ\text{C}$ und postinterventionell $46,1 \pm 2,4^\circ\text{C}$ ($t(8) = -0,983$, $p = 0,354$).

Vergleicht man auch hier die Änderungen zwischen dem ΔT_0 (post minus prä) und ΔT_6 (post minus prä), so war in keiner der beiden Gruppen ein signifikanter Effekt zu verzeichnen. Zum Zeitpunkt T0 betrug der Anstieg der Hitzeschmerzschwelle innerhalb der Interventionsgruppe $0.4 \pm 1.5^\circ\text{C}$, zum Zeitpunkt T6 $0.8 \pm 1.5^\circ\text{C}$ ($t(18) = -0.675$, $p = 0.508$). In der Kontrollgruppe betrug der Temperaturanstieg bezogen auf prä- zu postinterventionell an T0 $1.0 \pm 3.0^\circ\text{C}$, an T6 $0.5 \pm 1.4^\circ\text{C}$ ($t(8) = 0.488$, $p = 0.639$). Eine bivariate Korrelationsberechnung erbrachte auch in diesem Falle keinen Zusammenhang zwischen Temperatur und VO_2max bzw. DmaxV .

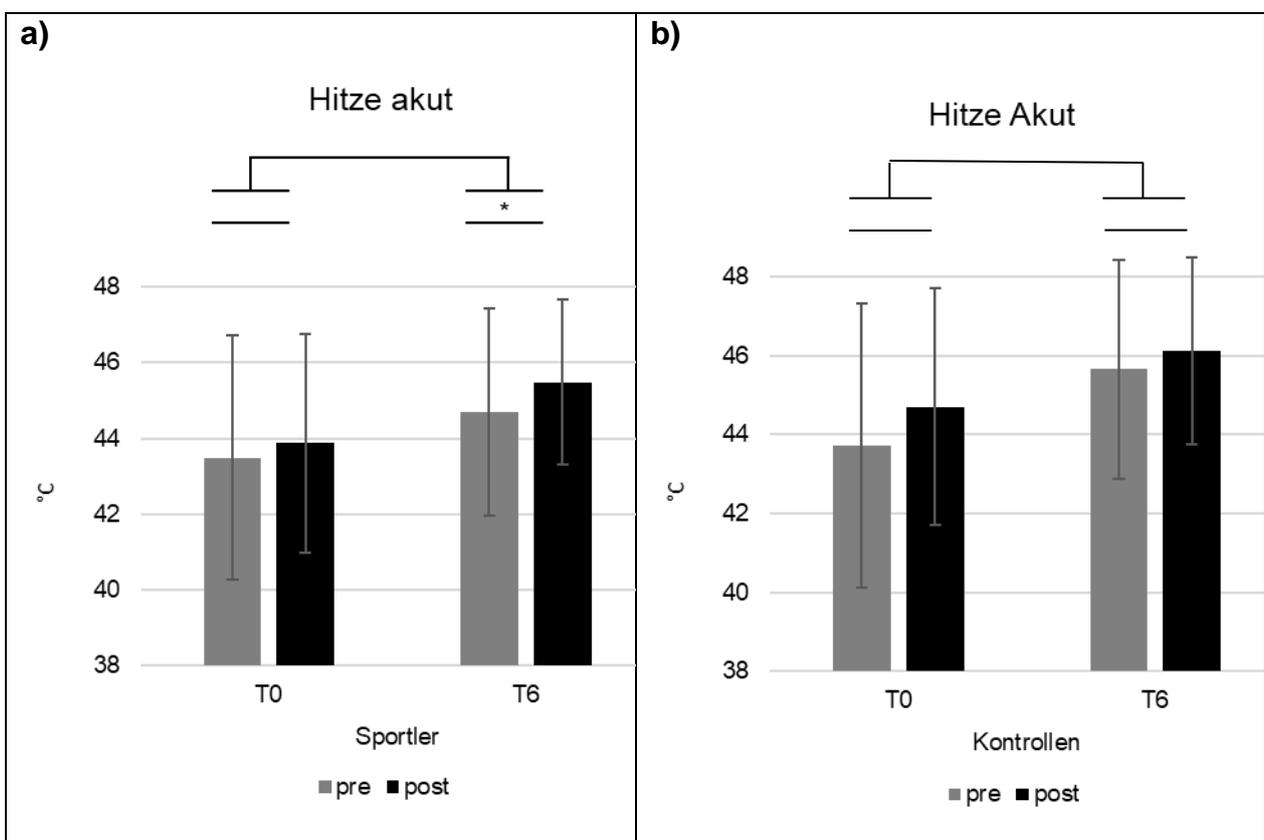


Abb. 12: Akute Messung der Hitzeschmerzschwelle zu T0 und T6

a) Sportler; b) Kontrollen; * $p < 0,05$; n Sportler =18, n Kontrollen =8

3.3.2.3 Schmerztoleranz

Bei der Messung der Schmerztoleranz zeigte sich, dass bereits bei der ersten Messung zu T0 sieben Probanden die maximale Dauer der Hand im Wasserbad erreichten. Durch diesen *Ceiling*-Effekt mussten die Probanden von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden. Die finalen Datensätze hatten eine Größe von 8 Probanden für die Interventionsgruppe und 4 Probanden für die Kontrollgruppe. Die verbleibende Stichprobengröße war leider zu klein für eine suffiziente statistische Analyse, weswegen die Daten nicht ausgewertet wurden.

3.3.2.4 Korrelationsanalysen

Eine bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson bzw. Spearman erbrachte keine Hinweise auf eine Korrelation der Temperatur mit VO₂max oder DmaxV.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob und ab wann sich bei jungen, gesunden Probanden das generelle Schmerzempfinden (longitudinales Design) und/oder das akute Schmerzempfinden direkt nach einer einzelnen Sporteinheit (akutes Design) durch regelmäßiges Sporttraining beeinflussen lässt. Hierzu wurden die Wärmesensitivität, die Hitzeschmerzschwelle und die Schmerztoleranz in Rahmen einer 6-monatigen Sport-Interventionsstudie untersucht.

Sportphysiologisch zeigt sich ausschließlich in der Sportgruppe eine Verbesserung in der relativen VO₂max sowie der Geschwindigkeit an der Laktatschwelle (D_{maxV}).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen keinen Effekt von regelmäßigem Sport auf das generelle Schmerzempfinden (Wärmesensitivität und Hitzeschmerzschwelle) in jungen gesunden Probanden über die Zeit. Betrachtet man den grafischen Verlauf der Untersuchung genauer, so zeigte sich in keiner der beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg zu den Testzeitpunkten T₀, T₂, T₄ oder T₆, was theoretisch für eine Desensibilisierung sprechen könnte. Grafisch lässt sich allerdings ein Anstieg der jeweiligen Temperaturschwellen erkennen, womit ein Wiederholungs- oder Gewöhnungseffekt möglich wäre, da dieser Anstieg in beiden Gruppen auftrat. Die Frage, wie lange man trainieren muss um eine signifikante Änderung in der Wärmesensitivitätsschwelle oder Hitzeschmerzschwelle zu induzieren, ist somit jedoch anhand der aktuellen Datenlage nicht zu klären und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Im akuten Design zeigte sich, dass die Wärmesensitivität der Sportler- wie auch der Kontrollgruppe zu T₀ nicht signifikant durch die Sporteinheit verändert wurde. Nach 6 Monaten zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Zunahme der Wärmesensitivitätsschwelle nach einer einzelnen Sporteinheit. Bei dem Vergleich der Änderung zu T₀ und der Änderung zu T₆ konnte ein signifikanter Unterschied in der Sportgruppe nachgewiesen werden, der in der Kontrollgruppe nicht zu beobachten war. Somit ist davon auszugehen, dass dieser Effekt mit der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bzw. fortschreitendem Training im Laufe der Studie in Zusammenhang steht.

Bei der Hitzeschmerzschwelle konnte ausschließlich in der Sportgruppe nach 6 Monaten eine signifikante Zunahme beobachtet werden. Bei dem Vergleich der Änderung zu T0 und der Änderung zu T6 konnte in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Die Anzahl der verwertbaren Datensätze der Schmerztoleranz waren leider zu klein und konnten daher nicht ausgewertet werden. Zudem bestand, wie bereits weiter oben erwähnt, ein deutlicher *Ceiling*-Effekt. Ob und inwiefern hier Verbesserungen im Testablauf in Zukunft präzisere Ergebnisse liefern können, ist Gegenstand weiterer Diskussion.

Es konnten generell keine Korrelationen beobachtet werden, was der kleinen Stichprobengröße sowie unterschiedlichen Gruppengrößen geschuldet sein dürfte.

Es zeigt sich bei der Untersuchung der Akutdaten der Wärmesensitivitätsschwelle, dass die Wahrnehmung von Wärmereizen nach Absolvierung des 6-monatigen Sportprogramms im Sinne einer erhöhten Sensibilität signifikant verändert ist. Auch in diesem Rahmen zu sehen ist die ausschließlich in der Sportgruppe nach 6 Monaten zu beobachtende signifikante Zunahme der Hitzeschmerzschwelle, wenngleich sich hier kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe nachweisen ließ.

Eine kürzlich von Peterson et al. veröffentlichte Studie zeigte entgegen der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit keinen Effekt körperlicher Fitness auf EIH und CPM (Peterson et al. 2019). Auch hier wurde VO₂max als wegweisender Parameter für die körperliche Leistungsfähigkeit herangezogen. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen normal aktiver Kontrollgruppe und Ausdauersportlern, EIH zeigte sich akut postinterventionell sogar reduziert innerhalb der Sportlergruppe.

Jedoch hatten bereits Geva und Defrin (2013) die basalen Eigenschaften der Schmerzprozessierung bei Triathleten untersucht und waren zu dem Ergebnis gekommen, dass diese akut eine höhere Schmerztoleranz sowie effizientere Schmerzmodulation als die weniger leistungsfähige Kontrollgruppe aufwiesen. Als Gradmesser der Leistungsfähigkeit der endogenen Schmerzmodulation hatten sie insbesondere die CPM betrachtet, die sich bei Triathleten im Akutversuch stärker ausgeprägt darstellte. Neben der Vermutung, dieser Effekt sei nach jahrelangem Training

durch physiologische Veränderungen im Bereich des deszendierenden schmerzhemmenden Systems begründet, wurde zudem postuliert, dass aufgrund nachgewiesener signifikant niedrigerer Angst vor Schmerz bei Triathleten eine physiologisch-psychologische Mischgenese des beschriebenen Effektes wahrscheinlich sei. Diese ermögliche eine effizientere Kontrolle akuten Schmerzes im Rahmen körperlicher und mentaler Ausnahmeleistungen in der Größenordnung eines Triatlons.

Samuelly-Leichtag et al. (2018) untersuchten dahingehend die Beziehung von EIH und CPM. Die Vermutung, der Mechanismus der CPM unter dem Leitsatz „Schmerz hemmt Schmerz“ stelle den Hauptmechanismus der EIH dar, konnte jedoch nicht bestätigt werden. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Ausmaß der CPM und Effektstärke der EIH.

Hansen et al. (2020) betrachteten ebenfalls die Modulation der EIH bei Gesunden, dies jedoch im Rahmen einer longitudinalen Studie anhand eines siebenwöchigen Militärtrainings. Dabei zeigte sich, dass sich die EIH bei den Probanden, die das Trainingsprogramm durchlaufen hatten, im Anschluss signifikant verbessert darstellte. Zudem wurde eine Subgruppe untersucht, die zu Beginn der Studie eine hyperalgesische EIH-Reaktion zeigte, welche sich nach Absolvierung des Trainingsprogrammes ebenfalls normalisierte. Es konnte eine positive Korrelation zwischen Grad der körperlichen Leistungsfähigkeit und Veränderung der EIH nachgewiesen werden. Dies lässt ebenfalls vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Verbesserung des deszendierenden schmerzhemmenden Systems besteht.

Besagtes Phänomen ist in jüngerer Vergangenheit auch in Studien mit chronisch kranken Patienten näher untersucht worden. So hatten Löfgren und Opava (2018) beobachtet, dass obwohl das generelle subjektive Schmerzniveau von Rheumapatienten im Rahmen regelmäßiger sportlicher Aktivität abnahm, sich kein messbarer Effekt auf die Ausprägung oder gar eine Verbesserung der EIH feststellen ließ. Coriolano et al. (2015) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis im Rahmen ihrer Untersuchung bei Patienten mit Kniegelenksarthrititis.

Sowohl Hansen et al. (2020), als auch die vorliegende Studie konnten nun jedoch bei gesunden Probanden eine Modulation der EIH nach Absolvierung eines mehrwöchigen Trainingsprogrammes nachweisen. Die vorliegende Studie zeigt zum einen, dass sich die Sensibilität der Sportgruppe nach akuter Belastung nach 6 Monaten Training signifikant gegenüber der Kontrollgruppe unterscheidet, zum anderen zeigt sich innerhalb der Sportgruppe eine signifikante Änderung der EIH im gleichen Zeitraum. Unter Berücksichtigung der oben genannten Literatur ist eine Veränderung auf neuronaler Ebene anzunehmen, Sportler weisen zum Ende des Beobachtungs- und Trainingszeitraumes eine andere Sensibilität und EIH nach akuter Belastung auf als Nicht-Sportler.

Dies entspricht in Summe den Beobachtungen von Geva und Defrin (2013) im Sinne einer Verbesserung der Potenz des deszendierenden schmerzhemmenden Systems und belegt erneut, dass sich der Mechanismus der endogenen Schmerzhemmung bei gesunden und chronisch kranken Probanden unterscheidet. Ähnliches hatten bereits Ring et al. (2008) dargelegt und gezeigt, dass sich die EIH innerhalb chronischer Schmerzpopulationen sehr variabel darstellen kann und häufig beeinträchtigt ist. Neben Hypo- und Hyperalgesie bei körperlicher Aktivität beschrieben sie auch Fälle einer völlig unveränderten Schmerzwahrnehmung. Ähnliches beschreiben Wewege und Jones (2020): Sie hatten im Rahmen einer Metaanalyse 13 Studien ausgewertet, die sich mit dem Effekt einer akuten Intervention auf die EIH sowohl bei gesunden, wie auch bei chronisch kranken Probanden befasst hatten. Dabei zeigte sich, dass bei gesunden Probanden aerobes körperliches Training akut eine große EIH hervorrief. Isometrische Belastungen und dynamische Widerstände konnten jedoch keine EIH erzeugen. Bei Probanden mit chronischen Schmerzen konnte EIH generell nicht nachgewiesen werden. In Hinblick auf chronisch kranke Probanden – meist fortgeschritteneren Alters - ist zudem zu erwähnen, dass gemäß der Beobachtungen von Ohlman et al. (2018) ältere Menschen oftmals eine mangelhafte Kapazität aufweisen, das deszendierende schmerzhemmende System zu aktivieren. Möglicherweise ist dies durch eine schwindende endogene Opioidmenge sowie Opioidrezeptorzahl im Alter begründet, wie bereits durch Morley et al. (1990) im Tierversuch gezeigt worden war. Jedoch hatten Vaegter et al. (2017) auch bei gesunden jungen Probanden im Rahmen isometrischer Belastungen keine

signifikante Erhöhung der Hitze- und Druckschmerzschwellen nachweisen können, wohingegen sich die Druckschmerztoleranz signifikant erhöht zeigte.

Eine Erklärung für diese unterschiedliche Ausprägung bzw. für die nachweisliche Modulation von EIH bei Gesunden könnte neben einer höheren Aktivität bzw. Aktivierbarkeit des bereits weiter oben diskutierten Endocannabinoidsystems die erhöhte Konzentration von antiinflammatorischen Zytokinen und Makrophagen nach körperlicher Aktivität darstellen. So zeigten Bobinski et al. (2018), dass im Tierversuch bei Mäusen mit peripherer Nervenschädigung im Rahmen körperlicher Aktivität Interleukin-4, Interleukin-1ra sowie Interleukin-5 vermehrt ausgeschüttet wurden. Zudem zeigte sich die Anzahl von antiinflammatorischen M2-Makrophagen erhöht, wohingegen die Menge an proinflammatorischen M1-Makrophagen rückläufig war. Weiterhin war zu beobachten, dass im Bereich des Nervenschadens eine reduzierte Gliazellaktivierung sowie eine Elevation der BDNF- und β -NGF-Spiegel stattfand, was wiederum zu einer reduzierten Nozizeptorenaktivität führte (Grace et al. 2016). In Zusammenschau wird vermutet, dass jedoch vor allem Interleukin-4 eine entscheidende Rolle in der Mediation der Schmerzempfindung nach körperlicher Aktivität einnimmt. Zudem wird aktuell davon ausgegangen, dass Veränderungen in bestimmten Hirnstammregionen wie dem periaquäduktalen Grau oder der rostral-ventromedialen Medulla in EIH-Modulation involviert sein könnten (Sluka et al. 2018; Lima et al. 2017).

Diesbezüglich konnten Zheng et al. (2021) zeigen, dass nach moderater, aerober Belastung die Intensität der Alpha-Oszillation im EEG insbesondere im Gyrus cinguli anterior deutlich erhöht war, was auf eine ebenso verstärkte Aktivität des zentralen, deszendierenden, schmerzhemmenden Systems hindeuten könnte. Auch Wu et al. (2022) wiesen kürzlich nach, dass eine signifikante Korrelation zwischen subjektivem Schmerzempfinden und schmerzbedingten Hirnreaktionen im EEG besteht. Da sich bei Hitzeschmerzstimuli jedoch nicht nur an der belasteten Gliedmaße EIH einstellte, sondern diese auch kontralateral nachweisbar war, dürfte neben einem spinalen Mechanismus der hypoalgesische Effekt durch einen zusätzlichen supraspinalen, deszendierenden, hemmenden Mechanismus begründet sein. Aufgrund des Ursprungsortes der durch Schmerz evozierten EEG-Potenziale wird vermutet, dass die anterioren Anteile des Gyrus cinguli unter belastungsinduzierter Modulation des motorischen Cortex eine Rolle im

deszendierenden hemmenden System spielen (Zheng et al. 2021; Wu et al. 2022). Dies deckt sich weitestgehend mit den Beobachtungen von Chen et al. (2018), die bei Ratten einen hypoalgesischen Effekt durch selektive Inhibition der neuronalen Projektion vom Gyrus cinguli anterior ins Rückenmark erzielen konnten.

Bezüglich der beschriebenen neuronalen Mechanismen sind weitere Untersuchungen vonnöten.

4.1 Methodenkritik

Generell zeigt sich die Stichprobengröße als ein Schwachpunkt der Studie. Eine Grundgesamtheit von 29 Probanden und nachfolgend aufgrund diverser Umstände der Ausschluss von mehreren Datensätzen aus der Sport- und Kontrollgruppe führt zu einer geringeren statistischen Power der Resultate als angestrebt. Zudem unterschied sich die initiale Gruppengröße zwischen Kontrollgruppe und Interventionsgruppe deutlich. Möglicherweise ist eine Bestätigung der Trends im Rahmen einer größeren Stichprobe zu erreichen. Betrachtet man nachträglich die longitudinalen Daten und den Versuch, den Zeitpunkt aufzuzeigen, ab wann ein Effekt erstmals nachweisbar ist, so fällt auf, dass vor allem zu den Testzeitpunkten T2 und T4 im Rahmen technischer Probleme (Defekt des Laufbandes, Krankheit Probanden) weniger Daten vorliegen als zu T0 und T6. Da für eine genaue Aussage zum Zeitpunkt des Erstauftretens eines Effektes jedoch genau diese Zeitpunkte kritisch sein dürften, ist in dieser Hinsicht eine erneute Untersuchung mit größerer Stichprobe vonnöten.

Zu bedenken ist zudem, dass die Test-Retest-Reliabilität der EIH mitunter als problematisch einzustufen ist, wie Gomolka et al. (2019) gezeigt hatten. So hatte sich die Reliabilität der EIH zwischen einzelnen Interventionen gerade ausreichend gezeigt, wohingegen die Reliabilität prozentualer Veränderungen sogar ungenügend war. Um EIH als klinischen Parameter langfristig zu etablieren, ist weiterhin ein standardisierter methodischer Ansatz vonnöten.

Innerhalb der Versuche „Schmerztoleranz“ sowie „Hitzeschmerz“ zeigten sich unerwartete Schwierigkeiten in der Durchführung der Versuche und Interpretation der Daten:

Im Rahmen der Schmerztoleranztestung wurde analog zu den bereits oben erwähnten Beobachtungen von Geva und Defrin (2013) angenommen, dass sich im Verlauf der Studie mit fortschreitender Leistungsfähigkeit auch die akute Schmerztoleranz verbessern würde. Jedoch war ein Großteil, namentlich 7 von 19 Datensätzen, wie bereits weiter oben angedeutet, aufgrund eines deutlichen *Ceiling*-Effektes nicht verwertbar. Somit war die verbleibende Stichprobengröße für eine statistische Analyse nicht ausreichend. Dementsprechend lässt sich keine Aussage bezüglich eines akuten Effektes körperlichen Ausdauertrainings auf die Schmerztoleranz machen. Offen bleibt, warum besagter *Ceiling*-Effekt sich bei multiplen Probanden bereits früh einstellt. Bei Probanden, bei denen sich der *Ceiling*-Effekt nicht sofort, jedoch zeitnah nach der Ersttestung einstellte, ist vor allem an den Effekt von Erfahrungswerten im Rahmen der Vortestungen bzw. einen Lerneffekt zu denken. Weitere Untersuchungen sind in dieser Fragestellung vonnöten. Auch ist zu bedenken, dass sich die natürliche Schmerztoleranz innerhalb der Probandengruppen natürlicherweise teils deutlich unterscheiden könnte, was ggf. im Rahmen weiterer Testungen berücksichtigt werden sollte, z.B. im Anlegen individualisierter Ausgangspunkte.

Zudem lässt sich bei unterschiedlichem Motivationsgrad der Probanden eine Beeinflussung der Ergebnisse nicht ausschließen, da ein Großteil der Studienteilnehmer als Grund für die Teilnahme das individualisierte Trainingsprogramm angegeben hatte. Bei Wissen um die Gruppenzugehörigkeit mag im Anschluss bei einigen Teilnehmern ein gewisser Motivationsverlust eingesetzt haben, was sich jedoch im Rahmen des Studiendesigns auch in Zukunft als schwer vermeidbar erweisen dürfte.

Gestärkt werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie jedoch durch die Durchführung psychologischer Screenings im Vorfeld, da bereits in der Vergangenheit gezeigt wurde, dass psychologische Faktoren die Ausprägung der EIH maßgeblich beeinflussen können (Brellenthin et al. 2017).

4.2 Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse sind trotz der diskutierten Einschränkungen kompatibel mit den bisherigen Erkenntnissen innerhalb der EIH-Forschung. Sportler zeigen nach 6 Monaten Training eine veränderte Sensibilität sowie EIH gegenüber Nicht-Sportlern. Zu

betonen ist, dass dieser Akuteffekt nach aerober Belastung sich nicht nur auf die akute Trainingseinheit zum jeweiligen Testzeitpunkt beschränkt, sondern vor allem auch im Zeitraum von 6 Monaten mit zunehmender Leistungsfähigkeit zunimmt. Die akute EIH ist somit unmittelbar abhängig vom Trainingszustand. Aufgrund der vorliegenden Daten kann jedoch bis dato lediglich eine Aussage darüber getroffen werden, dass nach 6 Monaten regelmäßigem aeroben Training eine akute Modulation der Sensibilität und EIH nachweisbar ist. Nach welchem Zeitraum dieser Effekt erstmals auftritt, bleibt allerdings unklar. Hier könnte weitere Forschung wichtige Erkenntnisse liefern, da bisher außerhalb der vorliegenden Studie noch keinerlei Untersuchungen in dieser Fragestellung erfolgt sind. Gerade auch im Hinblick auf die klinische Anwendung und Planung etwaiger Trainingsprogramme in der Behandlung von Schmerzpatienten wäre eine genauere zeitliche Einordnung eines Ersteffekts wünschenswert. Zudem ist weitere Forschung in Bezug auf Modulation der EIH auch bei Schmerzpatienten notwendig, da bereits in der Vergangenheit gezeigt wurde, dass der Effekt von EIH gerade in Schmerzpopulationen deutlich variabler ausfällt (Naugle et al. 2012). Dies würde zudem gegebenenfalls weitere Rückschlüsse auf die unterschiedlichen physiologischen Mechanismen der Modulation bei gesunden und kranken Patienten erlauben.

Diesbezüglich stellt sich die Frage, inwiefern aktuelle Erkenntnisse in Bezug auf das Endocannabinoidsystem im klinischen Kontext Verwendung finden können. Im Rahmen vorangegangener Untersuchungen hat sich gezeigt, dass Endocannabinoid-Spiegel im Bereich von Verletzungen oder exzessiver nozizeptiver Aktivität deutlich erhöht (Rani Sagar et al. 2012) sind. Aus diesem Grund gilt aktuell der Anwendung und Entwicklung spezifischer Enzyminhibitoren zur Verstärkung ihres Effekts besonderes Interesse. Durch diesen Ansatz wird versucht, in Bereichen mit hoher Endocannabinoid-Aktivität gezielt einzugreifen und gleichzeitig den unerwünschten Effekt einer ubiquitären Endocannabinoid-Rezeptoraktivierung zu umgehen (Ameri 1999).

Bis dato sind beim Menschen keine Untersuchungen in Bezug auf einen Zusammenhang zwischen FAAH/MAGL-Konzentrationen und sportlicher Aktivität erfolgt, möglicherweise wären hier weitere Untersuchungen sinnvoll, nachdem im Tierversuch Zusammenhänge zwischen Dauer der EIH und Inhibition von FAAH und MAGL aufgezeigt werden konnten (Ludtke et al. 2020).

Der Versuch einer direkten FAAH-Inhibition erfolgte erstmals 2012 mittels der Substanz PF-04457845 (Li et al. 2012). Eine erste Phase-1-Untersuchung mit menschlichen Probanden zeigte eine signifikante Erhöhung der AEA-Spiegel, jedoch keine ausreichende analgetische Wirkung im Rahmen einer Phase-2-Studie bei Patienten mit fortgeschrittener Arthritis (Huggins et al. 2012). Möglicherweise war eine Toleranzentwicklung auf dauerhaft erhöhte AEA-Spiegel ursächlich, worauf ein ausbleibender Effekt bei chronisch erhöhten FAAH-Spiegeln in Ratten hindeutet (Okine et al. 2012). Auch wird die Möglichkeit diskutiert, dass AEA-Spiegel bei besagtem Patientenkollektiv aufgrund der Grunderkrankung bereits chronisch maximiert sein könnten, was wie oben bereits erwähnt die Notwendigkeit aufzeigt, auch bei chronischen Schmerzpatienten die Mechanismen pathologischer Schmerzempfindung tiefgründiger zu untersuchen. Laut aktueller Literatur ist und bleibt FAAH-Inhibition weiterhin ein vielversprechender Ansatz und ist Gegenstand weiterer Forschung (Woodhams et al. 2017). Auch die direkte Inhibition von MAGL erbrachte vergleichbare Ergebnisse unter Anwendung des Proteins JZL184 (Ghosh et al. 2013). Kombinierte FAAH/MAGL-Inhibitoren sind Gegenstand aktueller Forschung im Tierversuch.

5. Zusammenfassung

Im direkten Anschluss an eine sportliche Belastung kann eine Dämpfung des Schmerzempfindens beobachtet werden, die sogenannte *Exercise-induced hypoalgesia* (EIH). Dieses Phänomen wurde bereits in vielen Studien untersucht, jedoch ist und bleibt der zugrundeliegende Mechanismus bis dato nur unzureichend verstanden. Ein großer Einfluss des Opiat- und des Endocannabinoidsystems gilt mittlerweile als erwiesen, einige wichtige Rezeptoren und Liganden konnten inzwischen identifiziert werden. Schwerpunkt der Forschung in Bezug auf EIH stellten bisher vor allem Akutstudien dar. Diese untersuchen bevorzugt den unmittelbaren Effekt der Belastung auf die Ausprägung der EIH. Dabei wurden mannigfaltige Arten körperlicher Belastung und Schmerzstimuli untersucht, der Effekt der EIH wurde viele Male aufs Neue bestätigt, wie auch in der vorliegenden Arbeit.

Ob sich die Ausprägung der Schmerzdämpfung mit steigendem Fitnesslevel mit der Zeit jedoch verändert oder gar wächst, blieb weitestgehend unklar. Auch nach welchem

Zeitraum körperlichen Trainings dieser Effekt erstmals auftritt, war noch nicht bekannt. Diese unzureichende Datenlage in Bezug auf die genannten Fragestellungen stellte die Motivation der vorliegenden Studie dar.

Im Rahmen einer longitudinalen, randomisierten Interventionsstudie absolvierten junge, gesunde Probanden (19 Sportler) im Gegensatz zu 10 Kontrollen ein personalisiertes Trainingsprogramm. Zu den Zeitpunkten T0, T2, T4 und T6 wurde in beiden Gruppen jeweils die Schmerzwahrnehmung und Schmerztoleranz untersucht, i.e. sowohl der longitudinale Effekt unter Ruhebedingungen über 6 Monate, als auch der Akuteffekt nach Sport.

Dabei zeigte sich bei beiden Gruppen keine Änderung der generellen Schmerzschwellen in der longitudinalen Untersuchung, jedoch ließ sich innerhalb der Sportlergruppe eine Veränderung des Akuteffektes (im Rahmen der Untersuchung der Wärmeschwelle und der Hitzeschmerzschwelle; letztere aber nur im Vergleich zu den Ausgangswerten innerhalb der Sportlergruppe) nach 6 Monaten feststellen, was in der steigenden körperlichen Leistungsfähigkeit begründet sein dürfte.

Die vorliegende Arbeit zeigt nach aktuellem Kenntnisstand als zweite Studie einen Zusammenhang zwischen der akuten Ausprägung von EIH und regelmäßiger sportlicher Aktivität bei jungen, gesunden Erwachsenen auf. Diesen Zusammenhang gilt es im Rahmen weiterer Studien – bevorzugt mit größeren Probandenkollektiven – tiefergehend zu untersuchen. Vor allem die definitive Nachweisbarkeit eines longitudinalen Effektes auf die Schmerzwahrnehmung und Schmerztoleranz unter Ruhebedingungen wäre wünschenswert, da sich daraus vielfältige klinische sowie paraklinische Anwendungsmöglichkeiten ergeben könnten, auch im Sinne der langfristigen und nachhaltigen Therapie chronischer Schmerzerkrankungen.

6. Anhang

Studie: _____ Probanden-ID: _____ Datum: _____

Vorabfragen MRT/Neuropsychologie/Pain-Untersuchung

Bitte nehmen Sie sich vor der Untersuchung einen Moment Zeit, folgende Fragen zu beantworten:

Aktuelle Uhrzeit bei Ausfüllen des Bogens: ____ : ____ Uhr

Haben Sie in den letzten 24 h Kaffee/Schwarztee getrunken? ja nein
Falls Ja: Wie lange ist das letzte Mal her? _____ Stunden

Leiden Sie aktuell unter Schmerzen (z.B. Kopfschmerzen)? ja nein
Falls Ja: Wie stark? leicht mäßig stark

Haben Sie in den letzten 24 h schmerzstillende Medikamente eingenommen? ja nein
Falls Ja: Wie lange ist die letzte Einnahme her? _____ Stunden
Falls Ja: Was haben Sie eingenommen? Welche Dosis? _____

Haben Sie aktuell Fieber? ja nein

Rauchen Sie aktuell? ja nein
Falls Ja: Wie viele Zigaretten pro Tag? _____ Zigaretten
Falls Ja: Wie lange ist die letzte Zigarette her? _____ Stunden

Haben Sie in den vergangenen 24h Alkohol konsumiert? ja nein
Falls Ja: Wie lange ist das her? _____ Stunden
Falls Ja: Welche Menge? _____

Haben Sie in den vergangenen 72 h andere Rauschmittel konsumiert? ja nein
Falls ja: Was? _____
Falls ja: Wie lange ist der letzte Konsum her? _____ Stunden

Wie viele Stunden haben Sie letzte Nacht geschlafen? _____ Stunden

Wie gut haben Sie geschlafen? Gut Mäßig schlecht

Von 0-10: Wie müde fühlen Sie sich jetzt gerade?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gar nicht müde		Ein bisschen müde		Mäßig müde			Sehr müde			Tod- müde

Vielen Dank!

Abb. 13: Vorabfragebogen zur Überprüfung der Probanden vor den neuropsychologischen Testungen sowie der Testung des Schmerzempfindens

Tab. 7: Korrelation Wärmeschwelle/Hitzeschmerz mit VO2max/Dmax longitudinal				
	Sportler		Kontrollen	
	Wärme	Hitze	Wärme	Hitze
T0 zu T2				
VO2max	p=0,653 r=-0,153 N=11	p=0,721 r=-0,097 N=16	p=0,294 r=0,464 N=7	p=0,216 r=-0,591 N=6
Speed at Dmax	p=0,187 r=-0,430 N=11	p=0,939 r=0,021 N=16	p=0,059 r=-0,736 N=7	p=0,561 r=-0,352 N=5
T0 zu T4				
VO2max	p=0,355 r=-0,280 N=13	p=0,228 r=0,319 N=16	p=0,130 r=-0,630 N=7	p=0,888 r=0,066 N=7
Dmax	p=-0,401 r=0,161 N=12	p=0,301 r=-0,276 N=16	p=0,201 r=-0,550 N=7	p=0,193 r=0,616 N=6
T0 zu T6				
VO2max	p=0,973 r=-0,10 N=14	p=0,140 r=0,385 N=16	p=0,410 r=0,373 N=7	p=0,928 r=0,042 N=7
Dmax	p=0,898 r=0,040 N=13	p=0,820 r=0,062 N=16	p=0,482 r=-0,321 N=7	p=0,344 r=0,424 N=7

Tab. 8: Korrelation Wärmeschwelle/Hitzeschmerz mit VO2max/Dmax akut				
	Sportler		Kontrollen	
	Wärme	Hitze	Wärme	Hitze
T0				
VO2max	p=0,226 r=-0,300 N=18	p=0,858 r=-0,044 N=19	p=0,746 r=-0,126 N=9	p=0,312 r=0,411 N=8
Speed at Dmax	p=0,529 r=0,159 N=18	p=0,787 r=0,066 N=19	p=0,692 r=0,154 N=9	p=0,664 r=0,183 N=8
T6				
VO2max	p=0,902 r=0,031 N=18	p=0,937 r=-0,019 N=19	p=0,397 r=-0,323 N=9	p=0,795 r=0,110 N=8
Dmax	p=0,759 r=0,078 N=18	p=0,912 r=-0,027 N=19	p=0,151 r=-0,520 N=9	p=0,953 r=-0,025 N=8
T0 zu T6				
VO2max	p=0,099 r=-0,401 N=18	p=0,927 r=-0,022 N=19	p=0,576 r=-0,217 N=9	p=0,709 r=0,158 N=8
Dmax	p=0,394 r=0,214 N=18	p=0,823 r=-0,055 N=19	p=0,774 r=-0,112 N=9	p=0,053 r=-0,747 N=8

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Gate Control-Theorie	9
Abb. 2: Ionenkanäle und Rezeptoren für Mediatoren in Nozizeptoren	12
Abb. 3: Auf- und absteigende Bahnen der Nozizeption.....	13
Abb. 4: Übersicht des Endocannabinoidsystems	16
Abb. 5: Schematische Darstellung des Studienablaufs.....	35
Abb. 6: Werteerhebung Leistungsdiagnostik.....	37
Abb. 7: Trainingsablauf der Studie	39
Abb. 8: Sportphysiologische Parameter	44
Abb. 9: Longitudinale Betrachtung der Wärmeschwelle.....	45
Abb. 10: Longitudinale Betrachtung der Hitzeschmerzschwelle.....	46
Abb. 11: Akute Messung der Wärmeschwelle zu T0 und T6.....	48
Abb. 12: Akute Messung der Hitzeschmerzschwelle zu T0 und T6.....	49
Abb. 13: Vorabfragebogen zur Überprüfung der Probanden vor den neuro- psychologischen Testungen sowie der Testung des Schmerzempfindens	61

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht Schmerzfasern.....	10
Tab. 2: Tabellarische Auflistung von Akutstudien, die sich mit der Auswirkung körperlicher Belastung auf das Schmerzempfinden befassen.....	23
Tab. 3: Tabellarische Auflistung von longitudinalen Studien, die sich mit der Auswirkung körperlicher Belastung auf das Schmerzempfinden befassen.....	28
Tab. 4: Übersicht über die Einschlusskriterien dieser Studie	30
Tab. 5: Übersicht über die Ausschlusskriterien dieser Studie	31
Tab. 6: M.I.N.I – Screening der zu untersuchenden Krankheiten durch das M.I.N.I International Neuropsychiatric Interview	33
Tab. 7: Korrelation Wärmeschwelle/Hitzeschmerz mit VO ₂ max/Dmax longitudinal.....	62
Tab. 8: Korrelation Wärmeschwelle/Hitzeschmerz mit VO ₂ max/Dmax akut	63

9. Literaturverzeichnis

Alkaitis MS, Solorzano C, Landry RP, Piomelli D, DeLeo JA, Romero-Sandoval EA (2010) Evidence for a role of endocannabinoids, astrocytes and p38 phosphorylation in the resolution of postoperative pain. *PLoS one* 5:e10891. doi:10.1371/journal.pone.0010891

Ameri A (1999) The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology* 58:315–348

Bär KJ, Greiner W, Letsch A, Köbele R, Sauer H (2003) Influence of gender and hemispheric lateralization on heat pain perception in major depression. *Journal of Psychiatric Research* 37:345–353. doi:10.1016/S0022-3956(03)00051-7

Bement MH, Drewek B, Hunter SK (2014) Men report greater pain relief following sustained static contractions than women when matched for baseline pain. *Journal of motor behavior* 46:107–113. doi:10.1080/00222895.2013.872078

Blanca MJ, Alarcón R, Arnau J, Bono R, Bendayan R (2017) Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema* 29:552–557. doi:10.7334/psicothema2016.383

Bobinski F, Teixeira JM, Sluka KA, Santos ARS (2018) Interleukin-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain. *Pain* 159:437–450. doi:10.1097/j.pain.0000000000001109

Brellenthin AG, Crombie KM, Cook DB, Sehgal N, Koltyn KF (2017) Psychosocial Influences on Exercise-Induced Hypoalgesia. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 18:538–550. doi:10.1093/pm/pnw275

Chen T, Taniguchi W, Chen Q-Y, Tozaki-Saitoh H, Song Q, Liu R-H, Koga K, Matsuda T, Kaito-Sugimura Y, Wang J, Li Z-H, Lu Y-C, Inoue K, Tsuda M, Li Y-Q, Nakatsuka T, Zhuo M (2018) Top-down descending facilitation of spinal sensory excitatory transmission from the anterior cingulate cortex. *Nature communications* 9:1886. doi:10.1038/s41467-018-04309-2

Coriolano K, Aiken A, Pukall C, Harrison M (2015) Changes in self-reported disability after performance-based tests in obese and non-obese individuals diagnosed with osteoarthritis of the knee. *Disability and rehabilitation* 37:1152–1161. doi:10.3109/09638288.2014.956813

Crombie KM, Brellenthin AG, Hillard CJ, Koltyn KF (2018) Endocannabinoid and Opioid System Interactions in Exercise-Induced Hypoalgesia. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 19:118–123. doi:10.1093/pm/pnx058

Egertová M, Cravatt B, Elphick M (2003) Comparative analysis of fatty acid amide hydrolase and cb1 cannabinoid receptor expression in the mouse brain: evidence of a widespread role for fatty acid amide hydrolase in regulation of endocannabinoid signaling. *Neuroscience* 119:481–496. doi:10.1016/S0306-4522(03)00145-3

Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL (2009) Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 10:447–485. doi:10.1016/j.jpain.2008.12.001

Fingleton C, Smart KM, Doody CM (2017) Exercise-induced Hypoalgesia in People With Knee Osteoarthritis With Normal and Abnormal Conditioned Pain Modulation. *The Clinical journal of pain* 33:395–404. doi:10.1097/AJP.0000000000000418

Focht B, Koltyn KF (2009) Alterations in pain perception after resistance exercise performed in the morning and evening. *Journal of Strength and Conditioning Research* 23:891–897

Foxen-Craft E, Dahlquist LM (2017) Brief submaximal isometric exercise improves cold pressor pain tolerance. *Journal of behavioral medicine* 40:760–771. doi:10.1007/s10865-017-9842-2

Geva N, Defrin R (2013) Enhanced pain modulation among triathletes: a possible explanation for their exceptional capabilities. *Pain* 154:2317–2323. doi:10.1016/j.pain.2013.06.031

Ghosh S, Wise LE, Chen Y, Gujjar R, Mahadevan A, Cravatt BF, Lichtman AH (2013) The monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 suppresses inflammatory pain in the mouse carrageenan model. *Life sciences* 92:498–505. doi:10.1016/j.lfs.2012.06.020

Glass GV, Peckham PD, Sanders JR (1972) Consequences of Failure to Meet Assumptions Underlying the Fixed Effects Analyses of Variance and Covariance. *Review of Educational Research* 42:237–288. doi:10.3102/00346543042003237

- Gomolka S, Vaegter HB, Nijs J, Meeus M, Gajsar H, Hasenbring MI, Titze C (2019) Assessing Endogenous Pain Inhibition: Test-Retest Reliability of Exercise-Induced Hypoalgesia in Local and Remote Body Parts After Aerobic Cycling. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 20:2272–2282. doi:10.1093/pm/pnz131
- Grace PM, Fabisiak TJ, Green-Fulgham SM, Anderson ND, Strand KA, Kwilasz AJ, Galer EL, Walker FR, Greenwood BN, Maier SF, Fleshner M, Watkins LR (2016) Prior voluntary wheel running attenuates neuropathic pain. *Pain* 157:2012–2023. doi:10.1097/j.pain.0000000000000607
- Guindon J, Beaulieu P (2009) The Role of the Endogenous Cannabinoid System in Peripheral Analgesia. *Current Molecular Pharmacology* 2:134–139
- Hansen S, Dalgaard RC, Mikkelsen PS, Sørensen MB, Petersen KK (2020) Modulation of Exercise-Induced Hypoalgesia Following an Exercise Intervention in Healthy Subjects. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 21:3556–3566. doi:10.1093/pm/pnaa212
- Harwell MR, Rubinstein EN, Hayes WS, Olds CC (1992) Summarizing Monte Carlo Results in Methodological Research: The One- and Two-Factor Fixed Effects ANOVA Cases. *Journal of Educational Statistics* 17:315–339. doi:10.3102/10769986017004315
- Hoeger Bement MK, DiCapo J, Rasiarmos R, Hunter SK (2008) Dose response of isometric contractions on pain perception in healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise* 40:1880–1889. doi:10.1249/MSS.0b013e31817eeecc
- Hoeger Bement MK, Rasiarmos RL, DiCapo JM, Lewis A, Keller ML, Harkins AL, Hunter SK (2009) The role of the menstrual cycle phase in pain perception before and after an isometric fatiguing contraction. *European journal of applied physiology* 106:105–112. doi:10.1007/s00421-009-0995-8
- Hoffman MD, Hoffman DR (2007) Does aerobic exercise improve pain perception and mood? A review of the evidence related to healthy and chronic pain subjects. *Current Pain and Headache Reports* 11:93–97
- Hoffman MD, Shepanski MA, Ruble SB, Valic Z, Buckwalter JB, Clifford PS (2004) Intensity and duration threshold for aerobic exercise-induced analgesia to pressure pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 85:1183–1187. doi:10.1016/j.apmr.2003.09.010

Hoffmann P, Terenius L, Thorén P (1990) Cerebrospinal fluid immunoreactive β -endorphin concentration is increased by voluntary exercise in the spontaneously hypertensive rat. *Regulatory Peptides* 28:233–239. doi:10.1016/0167-0115(90)90021-n

Hohmann AG (2002) Spinal and peripheral mechanisms of cannabinoid antinociception: behavioral, neurophysiological and neuroanatomical perspectives. *Chemistry and Physics of Lipids* 121:173–190

Huggins JP, Smart TS, Langman S, Taylor L, Young T (2012) An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain* 153:1837–1846. doi:10.1016/j.pain.2012.04.020

Huppelsberg J, Walter K (2013) *Kurzlehrbuch Physiologie*. Thieme, Stuttgart

IASP IASP Terminology - IASP. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>

Jahnel R (2004) Untersuchungen zum molekularen Mechanismus der Schmerzrezeption, insbesondere biochemische Charakterisierung der thermosensitiven Vanilloid-Rezeptoren TRPV1 und TRPV2. Inaugural-Dissertation, Berlin

Kodesh E, Weissman-Fogel I (2014) Exercise-induced hypoalgesia - interval versus continuous mode. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 39:829–834. doi:10.1139/apnm-2013-0481

Koltyn KF, Arbogast RW (1998) Perception of pain after resistance exercise. *British journal of sports medicine* 32:20–24. doi:10.1136/bjism.32.1.20

Koltyn KF, Umeda M (2007) Contralateral attenuation of pain after short-duration submaximal isometric exercise. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 8:887–892. doi:10.1016/j.jpain.2007.06.003

Koltyn KF, Trine M, Stegner A, Tobar D (2001) Effect of isometric exercise on pain perception and blood pressure in men and women. *Medicine and science in sports and exercise*

Koltyn KF (2002) Exercise-induced hypoalgesia and intensity of exercise. *Sports Medicine* 32:477–487

Koltyn KF, Brellenthin AG, Cook DB, Sehgal N, Hillard C (2014) Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 15:1294–1304. doi:10.1016/j.jpain.2014.09.006

Kosek E, Lundberg L (2003) Segmental and plurisegmental modulation of pressure pain thresholds during static muscle contractions in healthy individuals. *European Journal of Pain* 7:251–258. doi:10.1016/S1090-3801(02)00124-6

Lafreniere JD, Lehmann C (2017) Parameters of the Endocannabinoid System as Novel Biomarkers in Sepsis and Septic Shock. *Metabolites* 7. doi:10.3390/metabo7040055

Lemley KJ, Hunter SK, Bement MKH (2015) Conditioned pain modulation predicts exercise-induced hypoalgesia in healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise* 47:176–184. doi:10.1249/MSS.0000000000000381

Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC (1980) Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia. *Science (New York, N.Y.)* 208:623–625. doi:10.1126/science.7367889

Li GL, Winter H, Arends R, Jay GW, Le V, Young T, Huggins JP (2012) Assessment of the pharmacology and tolerability of PF-04457845, an irreversible inhibitor of fatty acid amide hydrolase-1, in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology* 73:706–716. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04137.x

Lima LV, Abner TSS, Sluka KA (2017) Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena. *The Journal of physiology* 595:4141–4150. doi:10.1113/JP273355

Lix LM, Keselman JC, Keselman HJ (1996) Consequences of Assumption Violations Revisited: A Quantitative Review of Alternatives to the One-Way Analysis of Variance F Test. *Review of Educational Research* 66:579–619

Löfgren M, Opava CH, Demmelmaier I, Fridén C, Lundberg IE, Nordgren B, Kosek E (2018) Long-term, health-enhancing physical activity is associated with reduction of pain but not pain sensitivity or improved exercise-induced hypoalgesia in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 20:262. doi:10.1186/s13075-018-1758-x

- Ludtke DD, Siteneski A, Galassi TdO, Buffon AC, Cidral-Filho FJ, Reed WR, Salgado ASI, Dos Santos ARS, Martins DF (2020) High-intensity swimming exercise reduces inflammatory pain in mice by activation of the endocannabinoid system. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 30:1369–1378. doi:10.1111/sms.13705
- Meeus M, Roussel NA, Truijen S, Nijs J (2010) Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *Journal of rehabilitation medicine* 42:884–890. doi:10.2340/16501977-0595
- Moayedi M, Davis KD (2013) Theories of pain: from specificity to gate control. *Journal of neurophysiology* 109:5–12. doi:10.1152/jn.00457.2012
- Morley JE, Flood JF, Silver AJ (1990) Opioid Peptides and Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 549:123–132
- Naugle KM, Naugle KE (2013) Isometric Exercise as a Test of Pain Modulation: Effects of Experimental Pain Test, Psychological Variables, and Sex. *Pain Medicine* 15:692–701
- Naugle KM, Fillingim RB, Riley JL (2012) A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 13:1139–1150. doi:10.1016/j.jpain.2012.09.006
- Naugle KM, Naugle KE, Riley JL (2016) Reduced Modulation of Pain in Older Adults After Isometric and Aerobic Exercise. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 17:719–728. doi:10.1016/j.jpain.2016.02.013
- Nir R-R, Yarnitsky D (2015) Conditioned pain modulation. *Current opinion in supportive and palliative care* 9:131–137. doi:10.1097/SPC.0000000000000126
- Norman J (2002) The British Journal of Anaesthesia Gate Control. *British Journal of Anaesthesia* 88:445–450. doi:10.1093/bja/88.3.445
- Nyilas R, Gregg LC, Mackie K, Watanabe M, Zimmer A, Hohmann AG, Katona I (2009) Molecular architecture of endocannabinoid signaling at nociceptive synapses mediating analgesia. *The European journal of neuroscience* 29:1964–1978. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06751.x

Ohlman T, Miller L, Naugle KE, Naugle KM (2018) Physical Activity Levels Predict Exercise-induced Hypoalgesia in Older Adults. *Medicine and science in sports and exercise* 50:2101–2109. doi:10.1249/MSS.0000000000001661

Okine BN, Norris LM, Woodhams S, Burston J, Patel A, Alexander SPH, Barrett DA, Kendall DA, Bennett AJ, Chapman V (2012) Lack of effect of chronic pre-treatment with the FAAH inhibitor URB597 on inflammatory pain behaviour: evidence for plastic changes in the endocannabinoid system. *British journal of pharmacology* 167:627–640. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02028.x

Pernía-Andrade AJ, Kato A, Witschi R, Nyilas R, Katona I, Freund TF, Watanabe M, Filitz J, Koppert W, Schüttler J, Ji G, Neugebauer V, Marsicano G, Lutz B, Vanegas H, Zeilhofer HU (2009) Spinal endocannabinoids and CB1 receptors mediate C-fiber-induced heterosynaptic pain sensitization. *Science (New York, N.Y.)* 325:760–764. doi:10.1126/science.1171870

Peterson JA, Schubert DJ, Campbell J, Bembem MG, Black CD (2019) Endogenous Pain Inhibitory Function: Endurance-Trained Athletes vs Active Controls. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 20:1822–1830. doi:10.1093/pm/pnz014

Rani Sagar D, Burston JJ, Woodhams SG, Chapman V (2012) Dynamic changes to the endocannabinoid system in models of chronic pain. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 367:3300–3311. doi:10.1098/rstb.2011.0390

Ring C, Edwards L, Kavussanu M (2008) Effects of isometric exercise on pain are mediated by blood pressure. *Biological psychology* 78:123–128. doi:10.1016/j.biopsycho.2008.01.008

Sagar DR, Jhaveri MD, Richardson D, Gray RA, Lago E de, Fernández-Ruiz J, Barrett DA, Kendall DA, Chapman V (2010) Endocannabinoid regulation of spinal nociceptive processing in a model of neuropathic pain. *The European journal of neuroscience* 31:1414–1422. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07162.x

Samuelly-Leichtag G, Kodesh E, Meckel Y, Weissman-Fogel I (2018) A Fast Track to Hypoalgesia - The Anaerobic Exercise Effect on Pain Sensitivity. *International journal of sports medicine* 39:473–481. doi:10.1055/s-0043-123645

Schmidt RF, Schaible H-G, Birbaumer N-P (Hrsg) (2006) Neuro- und Sinnesphysiologie. Springer Medizin, Heidelberg

Silbernagl S, Despopoulos A (2012) Taschenatlas Physiologie. Thieme, Stuttgart

Sluka KA, Frey-Law L, Hoeger Bement M (2018) Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *Pain* 159 Suppl 1:S91-S97. doi:10.1097/j.pain.0000000000001235

Staud R, Robinson ME, Price DD (2005) Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain* 118:176–184. doi:10.1016/j.pain.2005.08.007

Sternberg WF, Bokar C, Kass L, Alboyadjian A, Gracely RH (2001) Sex-dependent components of the analgesia produced by athletic competition. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2:65–74. doi:10.1054/jpai.2001.18236

Tsao JCI, Seidman LC, Evans S, Lung KC, Zeltzer LK, Naliboff BD (2013) Conditioned pain modulation in children and adolescents: effects of sex and age. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 14:558–567. doi:10.1016/j.jpain.2013.01.010

Tsou K, Brown S, Sanudo-Pena M, Mackie K, Walker J (1998) Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 83:393–411

Umeda M, Newcomb LW, Koltyn KF (2009) Influence of blood pressure elevations by isometric exercise on pain perception in women. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 74:45–52. doi:10.1016/j.ijpsycho.2009.07.003

Umeda M, Corbin LW, Maluf KS (2015) Examination of contraction-induced muscle pain as a behavioral correlate of physical activity in women with and without fibromyalgia. *Disability and rehabilitation* 37:1864–1869. doi:10.3109/09638288.2014.984878

Vaegter HB, Hoeger Bement M, Madsen AB, Fridriksson J, Dasa M, Graven-Nielsen T (2017) Exercise increases pressure pain tolerance but not pressure and heat pain thresholds in healthy young men. *European journal of pain (London, England)* 21:73–81. doi:10.1002/ejp.901

Veldhuijzen DS, Keaser ML, Traub DS, Zhuo J, Gullapalli RP, Greenspan JD (2013) The role of circulating sex hormones in menstrual cycle-dependent modulation of pain-related brain activation. *Pain* 154:548–559. doi:10.1016/j.pain.2012.12.019

Wewege MA, Jones MD (2020) Exercise-Induced Hypoalgesia in Healthy Individuals and People With Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*. doi:10.1016/j.jpain.2020.04.003

Woodhams SG, Wong A, Barrett DA, Bennett AJ, Chapman V, Alexander SPH (2012) Spinal administration of the monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 produces robust inhibitory effects on nociceptive processing and the development of central sensitization in the rat. *British journal of pharmacology* 167:1609–1619. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02179.x

Woodhams SG, Chapman V, Finn DP, Hohmann AG, Neugebauer V (2017) The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology* 124:105–120. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.06.015

Wu B, Zhou L, Chen C, Wang J, Hu LI, Wang X (2022) Effects of Exercise-induced Hypoalgesia and Its Neural Mechanisms. *Medicine and science in sports and exercise* 54:220–231. doi:10.1249/MSS.0000000000002781

Zheng K, Chen C, Yang S, Wang X (2021) Aerobic Exercise Attenuates Pain Sensitivity: An Event-Related Potential Study. *Frontiers in neuroscience* 15:735470. doi:10.3389/fnins.2021.73547