

**Antinozizeption nach Ausdauersport:
Eine Interventionsstudie mit Schmerzschwellenbestimmungen,
Schmerzevaluationen und β -Endorphinspiegelbestimmungen
im Serum**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Gunther Weyer
aus Koblenz
2013

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Henning Boecker
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christof Burger

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.10.2013

Aus der Radiologischen Klinik
Klinische Funktionelle Neurobildgebung, Leitung: Prof. Dr. med. Henning Boecker
Direktor: Prof. Dr. med. Hans H. Schild

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	7
2. Einleitung.....	8
3. Grundlagen.....	17
3.1 Schmerz	17
3.1.1 Definition von Nozizeption und Schmerz.....	17
3.1.2 Nozizeptoren	18
3.1.3 Aufsteigende Schmerzbahnen	21
3.1.4 Laterales und mesiales Schmerzsystem.....	23
3.1.5 Endogene Schmerzhemmung.....	28
3.1.5.1 Supraspinale Modulation und deszendierende Schmerzbahnen	28
3.1.5.2 Spinale Modulation.....	30
3.2 Ausdauersport	32
3.2.1 Definition von Ausdauer	32
3.2.2 Allgemeine Effekte von Ausdauersport.....	33
3.2.3 Kognitive und psychologische Effekte von Ausdauersport.....	35
3.2.4 Antinozizeptive Effekte von Ausdauersport	36
3.2.5 Affektmodulation durch Ausdauersport.....	37
4. Probanden, Material und Methoden	39
4.1 Probanden	39
4.2 Versuchsablauf	40
4.2.1 Intervention.....	42
4.2.2 β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentration	43
4.2.3 Substanztest	45
4.2.4 Bestimmung der individuellen Wahrnehmungsschwelle von Wärme und Hitze	45
4.2.5 Stimmungsskalen	48
4.2.6 Hitzeschmerzstimulation	49
4.2.7 Schmerzskalen	50

4.3 Datenverarbeitung.....	51
5. Ergebnisse	52
5.1 Intervention	52
5.2 β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentration	55
5.3 Substanztest	57
5.4 Bestimmung der individuellen Wahrnehmungsschwellen von Wärme und Hitzeschmerz	58
5.5 Schmerzskalen.....	60
5.6 Stimmungsskalen.....	66
5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse	76
6. Diskussion.....	79
7. Zusammenfassung.....	91
8. Abbildungsverzeichnis	93
10. Anhang	96
Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden	96
Fragebögen	97
Wärmeschwellenbestimmung (Wärme-QST).....	97
Schmerzschiwellenbestimmung (Schmerz-QST).....	98
BORG – Skala	99
McGill Pain Questionnaire (MPQ).....	100
Numerische Analogskala Schmerz (NAS).....	101
Profile of Mood States (POMS)	102
Visual Analogue Mood Scale (VAMS).....	103
11. Literaturverzeichnis	104
12. Danksagung	119

1. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer zingulärer Kortex (engl. anterior cingulate cortex)
ATP	Adenosintriphosphat
EXIN	Exzitatorisches Interneuron
[¹⁸ F]FDPN	6-O-(2-[(18)F]Fluoroethyl)-6-O-Desmethyldiprenorphin
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
ININ	Inhibitorisches Interneuron
IRM	Immunoreaktives Material
MRT	Magnetresonanztomographie
NAS	Numerische Analogskala
ORL	Opioid receptor like
RIA	Radioimmunassay
PAG	Periaquaeduktales Grau
PET	Positronenemissionstomographie
POMS	Profile of mood states
rACC	Rostraler anteriorer zingulärer Kortex
S1	Primäre somatosensorische Rinde
S2	Sekundäre somatosensorische Rinde
VAMS	Visual analogue mood scale
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme des Körpers unter Ausbelastung
ZNS	Zentrales Nervensystem

2. Einleitung

Die Redewendung *Mens sana in corpore sano* – frei übersetzt: „In einem gesunden Körper wohnt ein gesunder Geist“ - stellt eine wechselseitige Beziehung zwischen der organischen Gesundheit und körperlichen Fitness einerseits und dem psychischen Wohlergehen und der kognitiven Leistungsfähigkeit des Menschen andererseits her. Der Körper fungiert nicht alleine als passives Instrument des ihn lenkenden Verstandes, sondern beeinflusst seinerseits die Funktion des zentralen Nervensystems und die mentale Verfassung.

Insbesondere in den westlichen Wohlstandsgesellschaften gewinnt regelmäßiger Sport sowohl als erfüllende, ausgleichende Freizeitbeschäftigung, als auch als Mittel der Prävention und Therapie unterschiedlichster Erkrankungen zunehmende Bedeutung, um den Folgen des veränderten Lebensstils und der gestiegenen Lebenserwartung zu begegnen. Dieser zeichnet sich nämlich durch ein Ungleichgewicht zwischen mangelnder körperlicher Aktivität und jederzeit im Überfluss verfügbaren hochkalorischen Lebensmitteln aus und seine Folgen für die Gesundheit werden unter dem Begriff der „Zivilisationskrankheiten“ subsummiert: Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie die Koronare Herzkrankheit, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und der Schlaganfall, die chronische Niereninsuffizienz, verschiedenen Formen von Krebserkrankungen sowie psychische Erkrankungen und Demenzen. Regelmäßiger sportlicher Aktivität wird ein weites Spektrum positiver Effekte auf die Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären und respiratorischen Systems, auf den Energiestoffwechsel sowie die kognitive Leistungsfähigkeit und Psyche zugeschrieben (Miles, 2007; Pate et al., 1995). Insbesondere zur Prävention der Zivilisationskrankheiten wird regelmäßiger moderater Sport von verschiedenen Fachgesellschaften empfohlen (Miles, 2007; Warburton et al., 2006). Zum Beispiel empfehlen das Center for Disease Control and Prevention und das American College of Sports Medicine (USA) jedem Erwachsenen täglich wenigstens 30 Minuten körperlicher Aktivität mit einer moderaten Belastungsintensität (Pate et al., 1995).

In den letzten Jahren rücken zunehmend auch die Effekte von Ausdauersport auf das zentrale Nervensystem in den Fokus wissenschaftlicher Studien. Diese belegen die eingangs angedeuteten Rückkopplungseffekte körperlicher Aktivität auf Gehirnfunktion und

–struktur (Hollmann et al., 2003). Sportliche Aktivität mildert depressive Symptome (Brosse et al., 2002), führt zu Anxiolyse (Morgan, 1985), erhöht Stressresistenz (Salmon, 2001), beeinflusst physiologische Alterungsprozesse des Gehirns positiv (Colcombe et al., 2003; Hillman et al., 2008) und steigert Gedächtnisleistungen (Erickson et al., 2009). Außerdem führt sportliche Aktivität zu einer Stimmungsverbesserung (Fox, 1999; Scully et al., 1998; Wildmann et al., 1986) und verändert die Schmerzperzeption hin zu einer gesteigerten Schmerzresistenz (Droste et al., 1991; Janal et al., 1984; Koltyn, 2000).

Einer breiteren Öffentlichkeit ist im Kontext der Affektmodulation durch Ausdauersport vor allem das Phänomen des „Runner’s High“ bekannt. Der Begriff wurde erstmals 1979 von Pargman und Sachs geprägt (Pargman, 1980; Pargman et al., 1979; Sachs et al., 1980). Mit Beginn der „Fitness-Welle“ der 70er-Jahre des vergangenen Jahrhunderts in den USA berichteten Ausdauerläufer über Affektveränderungen während länger andauernder intensiver Laufbelastungen, die von einem allgemeinen Wohlbefühl (Sher, 1996) bis zu stark euphorisierenden, ekstatischen oder rauschartigen Zuständen (Callen, 1983; Pargman et al., 1979; Sachs et al., 1980) reichten. Besonders prägnant beschrieb Pargman das Phänomen „als ein euphorisches Gefühl, das für gewöhnlich unerwartet während des Laufens eintritt und bei dem der Läufer ein erhöhtes Wohlbefinden, eine verstärkte Wertschätzung der Natur und ein Überschreiten von Raum und Zeit erfährt“ (Pargman, 1980). Eine allgemein gültige Definition des Phänomens „Runner’s High“ existiert bislang jedoch nicht. Weitere Studien beschrieben im Zusammenhang mit Ausdauersport Abhängigkeitsverhalten bis hin zu einer regelrechten „Laufsucht“ mit Entzugssymptomen bei unfreiwilligen Unterbrechungen (Aidman et al., 2003; Allegre et al., 2006; Conboy, 1994; Griffiths, 1997; Hausenblas et al., 2002; Morgan, 1979; Pargman et al., 1979). Ein weiteres interessantes psychophysisches Phänomen, das im Kontext von Ausdauersport beobachtet wird und in dieser Dissertation behandelt wird, ist die Modulation der Schmerzperzeption hin zu einer reduzierten Schmerzwahrnehmung während und nach Ausdauersport (Black et al., 1979; Haier et al., 1981; Ryan et al., 1966), z. B. der Fallbericht einer Läuferin, die ihr Training trotz beidseitiger Ermüdungsfrakturen der Tibia über 2 Monate fortsetzte (Colt et al., 1979).

Als Erklärung der Affektmodulation durch Ausdauersport wurden verschiedene Theorien postuliert: Dietrich formulierte z.B. die Hypothese einer durch submaximale Ausdauer-

sportbelastung induzierten „transienten Hypofrontalität“ (Dietrich, 2003; Dietrich, 2006; Dietrich et al., 2011; Dietrich et al., 2004), also einer Unterfunktion des Frontalhirns, während Ekkekakis in seiner „Dual-Mode-Hypothese“ (Ekkekakis, 2009) eine Verlagerung der kognitiven Prozesse des Frontalhirns von der Exterozeption hin zur Interozeption postulierte. Weitere Erklärungsansätze postulieren Freisetzungen unterschiedlicher Neurotransmitter durch Ausdauersport und werden als mögliche Erklärungsansätze für die diversen oben angeführten psychophysischen Effekte von Ausdauersport (Affektmodulation/Antinozizeption / Abhängigkeitsentwicklung) herangezogen, insbesondere biogene Amine wie Dopamin und Serotonin (Chaouloff, 1989), Endocannabinoide (Dietrich et al., 2004; Fuss et al., 2010; Keeney et al., 2008; Sparling et al., 2003) sowie endogene Opiode (Francis, 1983; Harber et al., 1984). Einen besonderen Stellenwert für die durch Ausdauersport vermittelten psychophysischen Effekte nehmen dabei körpereigene Opiate (=Opiode) ein, die in ihrer Wirkung dem Hauptalkaloid des Opiums, dem Morphium, vergleichbar sind. Opiate verursachen typischerweise Dysphorie bis Euphorie, Analgesie und Miosis; außerdem besitzen Opiate ein hohes Abhängigkeitspotential. Die Ähnlichkeit der Wirkungen von Opioidpharmaka und der beobachteten psychophysischen Effekte von Ausdauersport (s.o.) deutet auf einen körpereigenen (= endogenen) opioidergen Wirkungsmechanismus hin.

In den 70er Jahren wurden erstmals Opiatrezeptoren im Gehirn von Säugetieren (Pert et al., 1973) und später beim Menschen entdeckt (Goldstein et al., 1977; Hughes, 1975). Der „Endorphinhypothese“ (Hoffmann, 1997) zufolge induziert Ausdauersport die Ausschüttung endogener Opiode (= Endorphine) im zentralen Nervensystem (ZNS), die dort eine Affektverbesserung und die Modulation der Schmerzwahrnehmung auslösen (Morgan, 1985). Für die Endorphinhypothese sprechen folgende indirekte Belege: In einer Vielzahl von Studien wurden vor allem nach submaximalen Ausdauersportbelastungen gegenüber den Ruhewerten signifikant erhöhte Serumendorphinspiegel nachgewiesen (Boecker et al., 2010; Carr et al., 1981; Colt et al., 1981; Farrell, 1985; Farrell et al., 1987; Gambert et al., 1981; Rahkila et al., 1987). Tierexperimentelle Studien konnten an Ratten (Hoffmann et al., 1990) und Hunden (Radosevich et al., 1989) nach Ausdauersport eine Zunahme der Endorphinkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis belegen. Eine weitere Studie am Menschen beobachtete eine von der Dauer des Ausdauerlaufes abhängige Miosis, die durch Naloxon-Augentropfen antagonisierbar war

und daher als Hinweis auf eine opioiderge Ursache rückschließen lässt (Allen et al., 1983).

Zum Thema der durch Ausdauersport induzierten Effekte auf verschiedene Qualitäten der Schmerzperzeption, die Gegenstand dieser Dissertation sind, ist die Literaturlage nicht einheitlich und scheint vom jeweiligen Untersuchungskontext (Art, Dauer und Intensität der körperlichen Belastung und der untersuchten Schmerzen) abzuhängen: Während einige Studien erhöhte Schmerzschwellen nach Ausdauersportbelastung nachweisen konnten (Arentz et al., 1986; Droste, 1991; Droste et al., 1988; Janal et al., 1984; Koltyn, 2000; Øktedalen et al., 2001; Pertovaara et al., 1984), ergaben andere Studien keine sichere Evidenz für solche Effekte (Paulev, 1989; Ruble et al., 2005). Zum Beispiel fanden Ruble et al. weder für Kälteschmerz-, noch für Hitzeschmerzstimuli signifikante Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen oder Schmerzratings nach Ausdauersport (Ruble et al., 2005).

Verschiedene Studien fanden hingegen eine subjektive Hypalgesie nach Ausdauersport und parallel erhöhte Endorphinkonzentrationen im Serum (Droste et al., 1991; Hartmann, 2005; Janal et al., 1984; Øktedalen et al., 2001; Pertovaara et al., 1984). Allerdings war der Anstieg der peripheren Serum-Endorphinkonzentration nur in einem Teil der Studien schlüssig mit den analgetischen Effekten nach Ausdauersport korreliert, wie Boecker und Mitarbeiter in einer umfangreichen Metaanalyse der bisher publizierten Studien, welche den Zusammenhang antinozeptiver Effekte von Ausdauersport und der durch Ausdauersport getriggerten peripheren Opioidausschüttung untersuchten, belegen konnten (Boecker et al., 2010). Paulev et al. konnte neben einer durch Ausdauersport induzierten Erhöhung der peripheren β -Endorphin-Konzentration sogar die Antagonisierbarkeit dieser antinozeptiven Effekte durch 0,8 mg Naloxon i. v. nachweisen, was einen zentralnervösen opioidergen Mechanismus der Ausdauersport-induzierten Hypalgesie nahelegt (Paulev, 1989). Haier et al. beschrieben ebenfalls eine durch Ausdauersport ausgelöste Analgesie gegenüber Druckschmerzreizen, die durch die intravenöse Injektion von 10 mg Naloxon antagonisierbar war. Niedrigere Dosen lieferten hingegen inkonsistente Ergebnisse (Haier et al., 1981) und in einer Studie von Droste et al. ließ sich keine Beeinflussung der Ausdauersport-induzierten Hypalgesie durch Gabe von 20 mg Naloxon i. v. nachweisen (Droste et al., 1991). Neben Ausdauersport wurden auch die Effekte von Krafttraining auf die Wahrnehmung von Schmerzstimuli an der

Zahnpulpa bzw. durch transkutane Nervenstimulation untersucht. Sie wiesen eine Zunahme der Schmerzschwelle nach Krafttraining nach, jedoch hatte die Gabe von 0,8 mg Naloxon i. v. keine Wirkung auf die Hypalgesie (Olausson et al., 1986). Aus den oben zitierten Arbeiten wird ersichtlich, dass die Literaturlage zu den Effekten von Sport auf die Schmerzverarbeitung sich zum Teil inkongruent darstellt.

Es gibt aber interessanterweise Belege dafür, dass vor allem die affektive Komponente der Schmerzperzeption einer opioidergen Modulation durch Ausdauersport unterliegt und einen Zusammenhang mit der in vielen Studien beobachteten Affektmodulation (unabhängig von Schmerz) aufweist: Surbey et al. fanden in einer Placebo-kontrollierten Studie nach i. v.-Gabe von Naloxon (0,15 mg x kg Körpergewicht) einen starken Trend zur Zunahme der affektiven Schmerzeinschätzung im McGill Pain Questionnaire ($p = 0.06$) nach submaximaler Ausdauersportbelastung und postulierten eine zentralnervöse opioiderge Modulation vor allem der affektiven (im Gegensatz zur sensorischen; s.u.) Komponente der Schmerzwahrnehmung (Surbey et al., 1984). Dieser Befund wurde durch eine Studie von Price et al. unterstützt. Nach Gabe niedriger Morphium-Dosen (0,04 – 0,06 mg/kg Körpergewicht) wurden insbesondere die affektiven Ratings einer visuellen Schmerzskala für Hitzeschmerzreize erniedrigt, während die sensorischen Ratings erst ab einer Dosis von 0,08 mg/kg Körpergewicht erniedrigt wurden (Price et al., 1985).

Die Zusammenhänge zwischen den durch Ausdauersport ausgelösten Endorphinausschüttungen und Affektverbesserungen (außerhalb des Schmerzkontextes) wurden ebenfalls vielfältig untersucht: Harte et al. wiesen signifikante Zunahmen der Endorphinkonzentrationen, signifikante Zunahmen der Ratings der positiven Affekt-Subskalen der Visual Analogue Mood Scale (VAMS) und signifikante Abnahmen der negativen Subskalen nach einem 15 km-Lauf nach. Die Affektveränderungen korrelierten mit den Zunahmen der Endorphinkonzentrationen (Harte et al., 1995). Janal et al. wiesen ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der durch Ausdauersport induzierten Endorphinausschüttung und Affektverbesserungen nach, die auch durch die Gabe von 0,8 mg Naloxon i. v. antagonisierbar waren (Janal et al., 1984), was wiederum auf einen zentralnervös vermittelten opioidergen Mechanismus hindeutet. Wildmann et al. fanden ebenfalls eine Korrelation zwischen durch Ausdauersport induzierten Endorphinausschüttungen und tendenziell gesteigertem Wohlbefinden (Wildmann et al., 1986). Diese Effekte

waren vor allem unter hohen Belastungsintensitäten oberhalb der anaeroben Schwelle (Laktatkonzentration > 4 mmol/l) bzw. nur bei trainierten Athleten nachweisbar. Andere Untersuchungen ergaben hingegen keinen Zusammenhang zwischen peripheren Endorphinspiegeln und Affektmodulation: Farrell et al. berichteten nach Stufenenergieometrie bei 60 % und 80 % VO_2 max einen signifikanten Anstieg der Endorphinkonzentrationen, allerdings fanden sich in der Stimmungsskala „Profile of mood states“ (POMS) keine signifikanten Veränderungen (Farrell et al., 1982). Auch andere Studien konnten keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Endorphinausschüttung und Affektveränderungen nach Ausdauersport erbringen (Goldfarb et al., 1987; Hatfield et al., 1987). Boecker und Mitarbeiter zeigten in einer umfangreichen Metanalyse von Studien zum Thema Ausdauersport und möglicher opioidergereffekte, dass die durch Ausdauersport getriggerte periphere Opioidausschüttung zwar ein durch eine große Anzahl von Studien unterstützter, robuster Befund ist, jedoch ein möglicher kausaler Zusammenhang mit nach Ausdauersport zu beobachtenden Affektverbesserungen nur von wenigen Studien belegt wurde (Boecker et al., 2010). Auch Studien, die die Wirkung von Opiatantagonisten auf Affektveränderungen nach Ausdauersport untersuchten, lieferten uneinheitliche Ergebnisse: Janal und Mitarbeiter wiesen eine Antagonisierbarkeit der Ausdauersport-induzierten Affektmodulation durch die Injektion von 0,8 mg des Opioidantagonisten Naloxon nach (Janal et al., 1984). Auch Daniel et al. berichteten von einer Affektverbesserung nach Ausdauersport, welche durch die Gabe von 50 mg Naltrexon p. o. antagonisierbar war. Markoff et al. hingegen beschrieben bei Athleten nach Ausdauerlauf eine signifikante Reduktion auf den Skalen Ärger/Feindseligkeit und Depression des POMS trotz Injektion von 0,8mg Naloxon i. v., was auf nicht-opioiderge Mechanismen schließen lässt (Markoff et al., 1982). Andere Placebo-kontrollierte Studien mit intravenöser Applikation des Opiatantagonisten Naloxon fanden hingegen keine Belege für eine Antagonisierbarkeit der Affektmodulationen nach Ausdauersport (Farrell et al., 1986; Foley et al., 1979).

Aufgrund der insgesamt heterogenen Studienlage (s.o.) wurde von einige Autoren die Endorphinhypothese als Grundlage affektiver und antinozizeptiver Effekte von Sport in der Literatur kontrovers diskutiert (Levin, 1982; Stoll, 1997). Hauptkritikpunkte waren neben der inkonsistenten Studienlage (s.o.) der monokausale Erklärungsansatz für die beobachteten multimodalen Effekte von Ausdauersport (Stoll, 1997), die geringe Per-

meabilität der Bluthirnschranke für peripher ausgeschüttete Endorphine (Banks et al., 1987; Dearman et al., 1983; Meisenberg et al., 1983; Sforzo, 1988) und der bislang fehlende Nachweis zentralnervöser Endorphinausschüttungen beim Menschen (Boecker et al., 2010; Dietrich et al., 2004; Markoff et al., 1982). Untersuchungen mit funktionellen Bildgebungsverfahren ermöglichen es aber heute, die opioidergen Mechanismen im Kontext von Ausdauersport und Schmerz experimentell in vivo zu untersuchen: Jones et al. untersuchten in einer in vivo PET-Studie die Distribution von Opiatrezeptoren im menschlichen Gehirn mittels eines spezifischen Opiatrezeptor-Liganden und wiesen deutlich höhere Opiatrezeptordichten in Strukturen des sogenannten mesialen Schmerzsystems als in Strukturen des lateralen Schmerzsystems nach (Jones et al., 1991). Sprenger et al. wiesen mittels Liganden-PET-Untersuchungen eine opioiderge Aktivierung von Strukturen des mesialen Schmerzsystems (rostrales ACC, anteriorer Inselkortex, Amygdala, Nucleus accumbens) durch Hitzeschmerzstimuli nach (Sprenger et al., 2006). Diese Ergebnisse sprechen für eine opioiderge Modulation insbesondere der affektiven Komponente der Schmerzwahrnehmung, während die sensorisch-evaluative Komponente der Schmerzperzeption zumindest nicht in gleichem Maße einer solchen Modulation unterliegt. Diese Befunde korrespondieren mit Ergebnissen einer Studie von Surbey et al., die nach einer Ausdauersportbelastung bei einer Intensität von 86 % VO_2 max und intravenöser Gabe von 0,15 mg Naloxon pro kg Körpergewicht im Vergleich zum Placeboversuch einen starken Trend ($p = 0,06$) zur Zunahme der Schmerzbewertung alleine der Affektiven Subskala des McGill Pain Questionnaire (MPQ) feststellten (Surbey et al., 1984), und Price et al., die eine bevorzugte Modulation der affektiven Komponente der Schmerzwahrnehmung durch Morphium-Injektionen beobachteten (Price et al., 1985). Erstmals gelang es Boecker und Mitarbeitern mittels Liganden-PET nachzuweisen, dass ein 2-stündiger Ausdauerlauf mit opioidergen Ligandenbindungsänderungen in limbischen und präfrontalen Hirnarealen einhergeht (Boecker et al., 2008). Dieser Befund weist indirekt auf eine endogene Freisetzung von Endorphinen im Gehirn von Athleten nach Ausdauersport hin, und die Distribution dieser Effekte in Regionen, die auch an der (v.a. affektiven) Schmerzverarbeitung beteiligt sind, unterstützt somit die Opiathypothese der Schmerzmodulation durch Sport.

Angesichts der weitgehend inkonsistenten Studienlage (s.o.) wurde in der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie (Scheef et al., 2012) erstmalig mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht, welchen akuten Einfluss eine Ausdauerbelastung auf die zentralnervöse Verarbeitung von standardisierten thermischen Schmerzreizen hat und ob diese Effekte mit Änderungen der β -Endorphinkonzentrationen im Probandenserum nach Ausdauersport korrelieren bzw. ob ein opioidergischer Wirkmechanismus der Schmerzmodulation nach Ausdauersport untermauert werden kann. Dazu wurde eine Gruppe trainierter Ausdauersportler vor und nach einer zweistündigen submaximalen Ausdauersportbelastung sowie vor und nach der Kontrollbedingung eines zweistündigen Spazierganges definierten thermischen Schmerzreizen ausgesetzt und umfangreichen neuropsychologischen Testverfahren unterzogen. Aufgrund des komplexen Designs und der umfangreichen multimodalen Datenerhebungen (mehrfache fMRT-Untersuchungen mit Hitzeschmerzstimulation, Schmerzschwellenmessungen, neuropsychologische Testungen, Messung der β -Endorphin-Konzentration etc.) werden die Ergebnisse der funktionellen MRT-Untersuchungen in einer gesonderten Dissertation behandelt.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich explizit mit folgenden Fragestellungen:

- Lässt sich eine Steigerung der Serum- β -Endorphin-Konzentration nach Ausdauerlauf im Vergleich zu Gehen nachweisen?
- Welchen akuten Effekt hat Ausdauersport im Vergleich zu Gehen auf Fühl- und Schmerzschwellen?
- Welchen akuten Effekt hat Ausdauersport im Vergleich zu Gehen auf die Wahrnehmung und Bewertung thermischer Schmerzreize?
- Korrelieren mögliche Modulationen von Affekt und Schmerzreizwahrnehmung nach Ausdauersport miteinander?
- Korrelieren mögliche Modulationen von Affekt und Schmerzreizwahrnehmung nach Ausdauersport mit Veränderungen der β -Endorphin-Konzentrationen im Serum?

Arbeitshypothese:

Ausdauersport moduliert über opioiderge Mechanismen im ZNS in erster Linie die affektive Komponente der Schmerzperzeption.

3. Grundlagen

3.1 Schmerz

3.1.1 Definition von Nozizeption und Schmerz

Nozizeption beschreibt die Prozessierung von Signalen im zentralen Nervensystem, welche die komplexe Sinneswahrnehmung Schmerz kodieren. Diese Signale werden von spezialisierten Rezeptoren, den Nozizeptoren, erzeugt.

Nozizeptoren reagieren dabei mit dem Auslösen eines Aktionspotentials auf verschiedene Reizarten, welche Gewebe schädigen oder zu schädigen drohen:

- Thermische Reize (Hitze, Kälte)
- Mechanische Reize (Druck)
- Chemische Reize (Gewebebotenstoffe)

Die International Association for the Study of Pain (IASP, <http://www.iasp-pain.org/>) definiert Schmerz folgendermaßen: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder drohender Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache“ (Merskey, 1991).

Akuter Schmerz hat für den Organismus eine Warn- oder Schutzfunktion. Die verschiedenen Arten von chronischem Schmerz hingegen werden als eigenständige Krankheitsbilder betrachtet, i.e.: der chronische Schmerz hat sich von der ursprünglichen Schutzfunktion entkoppelt und existiert selbstständig.

Die Wahrnehmung und Verarbeitung eines Schmerzreizes setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen (Price, 1988):

Die **sensorisch-diskriminative Komponente** erfasst einen Reiz als Noxe und beschreibt seine Intensität, seine Lokalisierung, seinen Beginn und sein Ende.

Die **affektive (emotionale) Komponente** beschreibt, die begleitende Störung des Wohlbefindens durch den Schmerzreiz z. B. als Unangenehmheit des Schmerzreizes.

Die **vegetative Komponente** beschreibt die reflektorisch über das vegetative Nervensystem vermittelten Reaktionen wie z. B. Hautrötung, Herzfrequenzanstieg oder Schweißausbruch.

Die **motorische Komponente** beschreibt die durch einen Schmerzreiz ausgelösten Flucht- und Schutzreflexe.

Die **kognitiv-evaluative Komponente** beschreibt die Bewertung eines Schmerzreizes durch Abgleich mit den im Kurz- und Langzeitgedächtnis gespeicherten Schmerzerfahrungen.

Die **psychomotorische Komponente** beinhaltet mehr oder weniger ausgeprägte Schmerzäußerungen durch Mimik, Verbalisation oder Weinen.

3.1.2 Nozizeptoren

Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen sensibler Neurone, deren Perikaryen als pseudounipolare Ganglienzellen in den Spinalganglien liegen. Die Dendriten tragen an ihren peripheren Enden die verschiedenen Schmerzrezeptoren. Die sensorischen Endigungen von Nozizeptoren sind dünne, unmyelinisierte Faserendigungen ohne besondere Strukturmerkmale, die teilweise von Schwann-Zellen bedeckt sind. In den Endigungen werden noxische Reize in elektrische Generatorpotentiale umgewandelt (Transduktion). Die meisten Nozizeptoren besitzen C-Fasern (Leitung mit $<2,5$ m/s, meistens um 1 m/s), seltener A δ -Fasern (Leitung mit 2,5–30 m/s). In A δ -Fasern wird das Generatorpotential am ersten Schnürring in ein Aktionspotential umgewandelt (Transformation); für die C-Fasern ist der Ort der Transformation bisher unbekannt. Im normalen Gewebe werden Nozizeptoren nur durch intensive physikalische Reize erregt. Man nennt sie daher auch hochschwellige Rezeptoren und stellt sie niederschwelligen Rezeptoren gegenüber, die durch nicht-noxische Reize im physiologischen Bereich erregt werden (z. B. Berührungszepatoren, Wärme- und Kälterezeptoren).

Die meisten Nozizeptoren werden polymodal genannt, weil sowohl noxische mechanische Reize (z. B. starker Druck oder Quetschung), als auch noxische thermische (Temperatur >43 °C) und chemische Reize Aktionspotentiale auslösen. Manche Nozizeptoren antworten nur auf eine Modalität, z. B. Mechanonozizeptoren. Eine weitere Unter-

gruppe der Nozizeptoren besteht aus sensorischen Nervenfasern, die unter normalen Bedingungen weder durch mechanische noch durch thermische Reize zu erregen sind. Sie werden mechanoinensitive Nozizeptoren genannt. Ist das umgebende Gewebe z. B. durch eine Entzündung verändert, werden diese „schlafenden“ Nozizeptoren durch freigesetzte Entzündungsmediatoren (Bradykinin, Serotonin, Prostaglandin, Leukotrien) sensibilisiert. Ihre Erregungsschwelle wird abgesenkt - unter Umständen sogar so weit, dass schon nicht-noxische Reize zu einer Erregung der Nozizeptoren führen.

Die Axone münden nach zentral in das in Schichten aufgebaute Hinterhorn des Rückenmarks und werden dort mit Interneuronen verschaltet.

Es lassen sich nach anatomischen und funktionellen Kriterien drei Arten von primären afferenten nozizeptiven Neuronen unterscheiden: die C-, A δ -, und A β -Fasern.

C- und A δ -Fasern übermitteln noxische Reize mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. So wird der „erste Schmerz“ nach einer Verletzung schnell, kurz und scharf über A δ -Fasern wahrgenommen, der „zweite Schmerz“ hält länger an und ist brennend und dumpf. Er wird über polymodale C-Fasern vermittelt. A β -Fasern sind primär sensorische Afferenzen vom Nichtnozizeptortyp. Sie besitzen eine geringere Reizschwelle als Nozizeptoren und werden bereits durch geringe nicht schädigende Reize wie eine Berührung der Haut erregt. Sie sind allerdings an einem Mechanismus der endogenen Schmerzhemmung beteiligt (siehe Kapitel 3.1.5.2).

Aβ-Fasern	<ul style="list-style-type: none"> • myelinisiert • großer Durchmesser • nicht nozizeptiv • leichte Berührung 	Leitungsgeschwindigkeit: 40 - 120 m/s keine Temperaturschwelle
A$\delta_{I/II}$-Fasern	<ul style="list-style-type: none"> • leicht myelinisiert • mittlerer Durchmesser • nozizeptiv (thermisch, chemisch, mechanisch) 	Leitungsgeschwindigkeit: 2,5 - 36 m/s Temperaturschwelle: Typ I > 52 °C Typ II > 43 °C
C-Fasern	<ul style="list-style-type: none"> • nicht myelinisiert • kleiner Durchmesser • nozizeptiv • polymodal 	Leitungsgeschwindigkeit: 0,5 - 1,7 m/s Temperaturschwelle: > 43 °C

Tab. 1: Einteilung der Nervenfasertypen nach Erlanger/Gasser (Erlanger, 1939)

3.1.3 Aufsteigende Schmerzbahnen

Die Erregungen der Nozizeptoren werden im Hinterhorn des Rückenmarkes auf sekundäre Interneurone übertragen und durch inhibitorische (ININs) und exzitatorische (EXINs) Interneurone moduliert.

Der wichtigste Neurotransmitter ist Glutamat, Co-Transmitter sind die Neuropeptide Substanz-P und Calcitonine-gene-related peptide (CGRP) (Azad et al., 2003; Julius et al., 2001).

Die sekundären Interneurone im Hinterhorn des Rückenmarks gliedern sich in zwei Typen:

- **Nozizeptorspezifische Neurone** in der Lamina I nach Rexed (Rexed, 1952), die ausschließlich Synapsen mit nozizeptiven Afferenzen besitzen.
- **Multimodale Neurone** vor allem in der Lamina V nach Rexed, deren Dendriten über Synapsen Kontakt zu Afferenzen unterschiedlicher Sinnesmodalitäten besitzen.

Beide Interneuronentypen projizieren über die aufsteigende spinothalamische Bahn nach kortikal. Auf ein Interneuron des Hinterhorns konvergieren mehrere verschiedene afferente Neurone aus der Peripherie sowie absteigende, so genannte deszendierende Bahnen (s.u.) und modulieren die Reizweiterleitung dieser so genannten Wide-dynamic-range (WDR) Interneurone (Mendell, 1966). Die Summe der sekundären Interneurone im Rückenmarkhinterhorn bildet das somatosensible Bahnsystem. Diese sogenannte protopathische Bahn vermittelt Schmerz, Temperatur sowie grobe Druck- und Tastempfindung. Sie kreuzt nach Verschaltung auf das sekundäre Interneuron auf die Gegenseite des Rückenmarks und verläuft im kontralateralen Vorderseitenstrang somatotop geordnet als Tractus spinothalamicus nach zentral zum Thalamus. Diese Anordnung bedeutet, dass die in den weiter kranial gelegenen Segmenten eintretenden Fasern sich medialseitig dem Tractus anschließen.

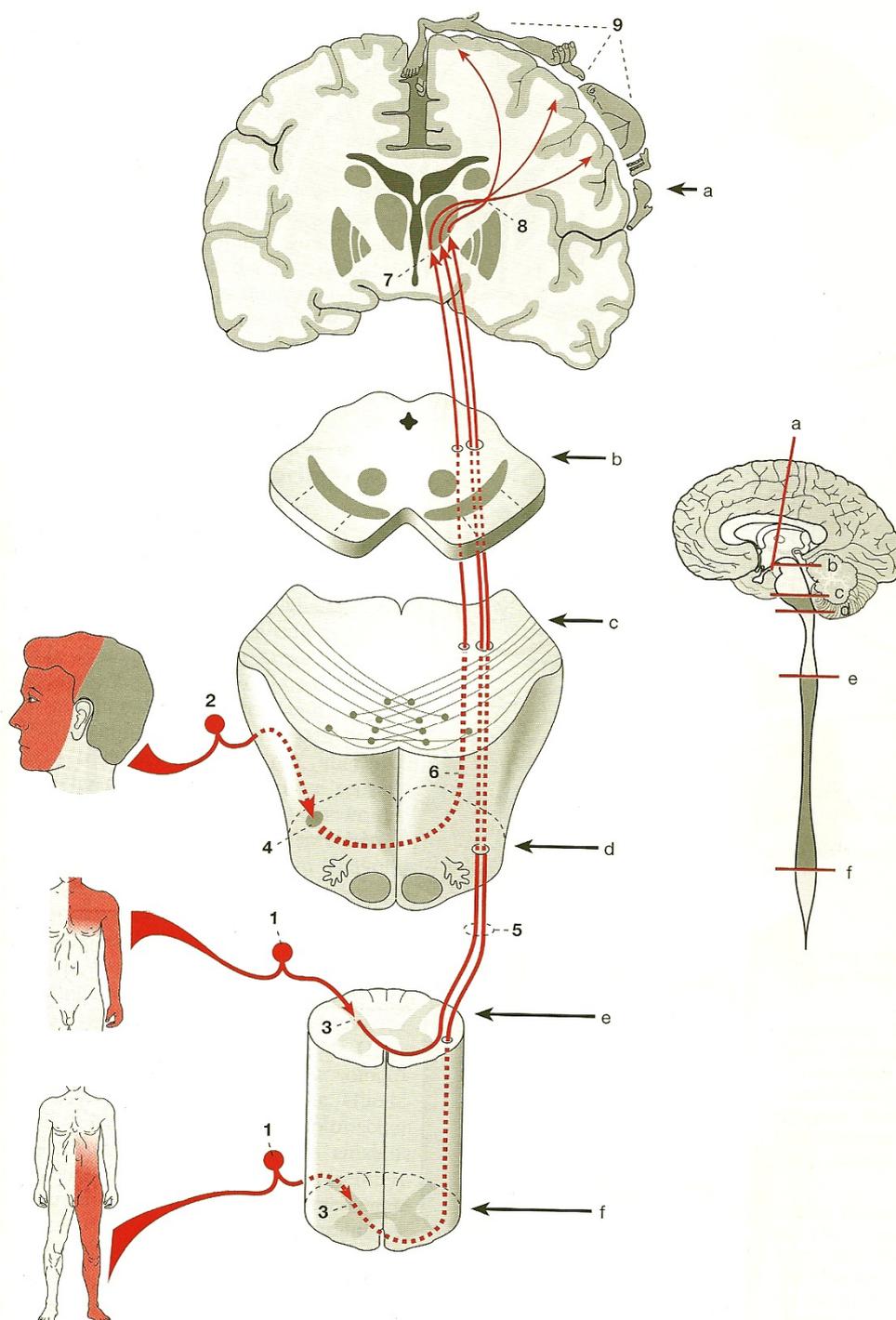


Abb. 1: Tractus spinothalamicus und laterales Schmerzsystem (Trepel, Neuroanatomie, 2. Auflage, 1999; hier abgebildet mit Genehmigung des Elsevier Verlages)

1 = Spinalganglion, 2 = Ganglion trigeminale, 3 = Hinterhorn des Rückenmarks, 4 = Nucleus spinalis nervi trigemini, 5 = Tractus spinothalamicus lateralis, 6 = Protopathische Fasern aus 4, 7 = Nucleus ventralis posterior thalami, 8 = Thalamokortikale Fasern, 9 = Gyrus postcentralis; a - f = Schnittebenen in der Miniaturabbildung rechts.

3.1.4 Laterales und mesiales Schmerzsystem

Der Tractus spinothalamicus verläuft durch das Hirnstammtegmentum und teilt sich im Thalamus in einen medialen und lateralen spinothalamischen Trakt.

Nach Umschaltung auf das dritte Neuron im Nucleus ventralis posterior des Thalamus verlaufen die Axone des **lateralen Traktes** durch die Capsula interna zum Gyrus postcentralis des Lobus parietalis. Hier im primären somatosensorischen Kortex (S1) projizieren die Fasern der protopathischen Bahn auf somatotop angeordnete Kortexneurone. Einzelne Körperregionen sind abhängig von der jeweiligen Rezeptordichte in der Peripherie überproportional repräsentiert. Der laterale Trakt dient in erster Linie der diskriminativ-sensorischen Schmerzverarbeitung.

S1 erstreckt sich von der Medialseite einer Großhirnhemisphäre über die Mantelkante bis nach lateral hinunter zum Sulcus lateralis (Area 1, 2 und 3 nach Brodmann) und empfängt die somatosensiblen Afferenzen der kontralateralen Körperhälfte.

Der Gyrus postcentralis verfügt außerdem über efferente Fasern, die zum Nucleus ventralis posterior des Thalamus ziehen und sensorische Afferenzen schon vor ihrer Weiterleitung modulieren (Curry, 1972). Dorsal sowie am laterobasalen Ende des Gyrus postcentralis liegen Kortexgebiete (Area 5 und 7 nach Brodmann), die zur sekundären somatosensiblen Rinde (S2) zusammengefasst werden. Taktile und schmerzhaft Reize lösen eine kontralaterale Aktivierung von S1, aber eine bilaterale Aktivierung von S2 aus (Boecker et al., 1995). Die Funktion der sekundären somatosensiblen Rinde besteht in der interpretativen Zuordnung der in die primäre somatosensible Rinde einlaufenden Reize und der Integration sowohl von schmerzhaften, als auch nichtschmerzhaften somatosensorischen Afferenzen aus beiden Körperhälften (Chen et al., 2008). Ein Ausfall der sekundären somatosensiblen Rinde kann zur taktilen Agnosie führen: Eine Tastwahrnehmung bleibt möglich, jedoch kann das getastete Objekt nicht mehr erkannt werden. Bildgebungsstudien haben überlappende Aktivierungen für taktile und nozizeptive Reize in S1 gezeigt, während in S2 unterschiedliche neuronale Verbände diese verschiedenen Reizqualitäten prozessieren (Ferretti et al., 2003; Treede et al., 2000). Der Vergleich der Aktivierungen, die nicht schmerzhaft und schmerzhaft Nervenstimulationen an Hand und Fuß auslösen, zeigte für nicht schmerzhaft Stimuli eine somatotop Prozessierung in S2, während schmerzhaft Reize von Hand und Fuß Aktivierungen im

gleichen posterioren Areal von S2 auslösten (Ferretti et al., 2004). Eine Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Schmerzreizen und induzierter Aktivierung mittels Magnetenzephalographie zeigte für S1 eine exponentielle Funktion, für S2 eine s-förmige Funktion mit steilem Anstieg gerade oberhalb der initial schmerzhaften Stimulusintensität. Dieser Befund eines Alles-oder-Nichts-Prinzips der Aktivierung von S2 legt nahe, dass S2 wichtigen Anteil an der Kategorisierung eines Reizes als schmerzhaft oder nicht schmerzhaft hat (Timmermann et al., 2001).

Die Axone des **medialen Traktes** entspringen aus Neuronen der ventro-postero-medialen Thalamuskern und projizieren auf den insulären Kortex, das anteriore Zingulum (ACC), die Amygdala und den Hypothalamus. Dieses **mesiale Schmerzsystem** verarbeitet in erster Linie die affektiv-motivationale Komponente eines Schmerzreizes (Peyron et al., 1999; Peyron et al., 2000; Treede et al., 1999). Seine Bedeutung für die Verarbeitung von Schmerzreizen wurde unter anderem durch Hypnoseexperimente belegt. So führte bei identischen Schmerzstimuli die hypnotische Suggestion negativer emotionaler Zustände zu einer Zunahme der Ratings der Schmerzunangenehmheit (NAS) und der Aktivierung des anterioren zingulären Kortex (ACC), wohingegen hypnotisch suggerierte positive emotionale Zustände zu einer Abnahme der Ratings der Schmerzunangenehmheit und der Aktivierung des ACC führten (Rainville et al., 2005; Rainville et al., 1999; Rainville et al., 1997).

Die **anteriore Inselregion** erhält Afferenzen aus dem lateralen Schmerzsystem, projiziert jedoch auf Amygdala und Hippocampus; die sensorisch-diskriminative und die affektiv-emotionale Komponente der Schmerzwahrnehmung werden hier integriert (Bornhövd et al., 2002; Greenspan et al., 1999; Peyron et al., 2000). Die posteriore Insel scheint hingegen primär an der Prozessierung von Schmerzreizen durch das laterale Schmerzsystem beteiligt zu sein. Ein Vergleich zwischen den Aktivierungen bei direkter physischer Schmerzstimulation und bei Schmerzstimulation nahestehender Dritter zeigte Aktivierungen der posterioren Insel nur durch direkte physische Stimulation, nicht aber durch empathisch miterlebten Schmerz Dritter (Singer et al., 2004). Der empathische Schmerz ist der affektiven Komponente und dem mesialen System der Schmerzreizverarbeitung zuzuordnen.

Dem **anterioren zingulären Kortex (ACC)** wird eine Rolle bei der Prozessierung der affektiv-emotionalen Komponente eines Schmerzreizes sowie bei Koordinierung von Aufmerksamkeit und Abwehr- bzw. Vermeidungsverhalten zugeschrieben (Peyron et al., 2000; Schnitzler et al., 2000). Außerdem weist der ACC eine hohe Dichte an Opiatrezeptoren auf (Jones et al., 1991; Vogt et al., 1995).

Die Bedeutung des **präfrontalen Kortex (PFC)** im Kontext Schmerz liegt primär in der Steuerung der Aufmerksamkeit und der kognitiven Modulation und Antizipation nozizeptiver Stimuli im Sinne einer aktiven kognitiven Kontrolle des Schmerzerlebens (Lorenz et al., 2003). Insbesondere Experimente mit durch die Probanden selbst auslösbaren versus unkontrolliert von extern ausgelösten Schmerzreizen zeigten eine vermehrte Aktivierung des präfrontalen Kortex bei den kontrolliert ausgelösten antizipierten Schmerzstimuli (Salomons et al., 2007; Wiech et al., 2006).

Die Studienlage zur Rolle der **Amygdala** bei der Schmerzverarbeitung ist gegenwärtig noch uneinheitlich. Als Hinweis auf eine Beteiligung am mesialen Schmerzsystem zeigt die Amygdala in Experimenten, welche die Aufmerksamkeit der Probanden auf die Unangenehmheit eines Schmerzreizes lenkten, eine Mehraktivierung (Kulkarni et al., 2005).

Dem **mesialen Schmerzsystem** wird eine wichtige Beteiligung an der Vermittlung sowohl der endogenen opioidergen Schmerzhemmung, als auch der Effekte einer Placeboanalgesie zugeschrieben. Der Placeboanalgesie soll ein opioiderger Wirkungsmechanismus zugrunde liegen (Amanzio et al., 1999; Benedetti et al., 1999). Als ein Beleg für die opioiderge Vermittlung einer Placeboanalgesie gilt die Antagonisierbarkeit ihrer Effekte durch Naloxon (Amanzio et al., 1999; Eippert et al., 2009). Petrovic et al. verglichen in einem Hitzeschmerz-Stimulus-Paradigma die Effekte einer Placeboanalgesie mit denen einer Opioidanalgesie auf die Hirnaktivierungen mittels PET. Das intravenös applizierte Opiat Remifentanyl aktivierte insbesondere bilateral das rostrale und kaudale ACC, den orbitofrontalen Kortex, die anteriore Insel und die untere Pons (Hirnstamm). Unter Placeboanalgesie zeigten sich Aktivierungen im bilateralen orbitofrontalen Kortex und dem kontralateralen rostralen ACC. Beide Bedingungen zeigten deutliche Überlappungen der Aktivierungen des rACC und des orbitofrontalen Kortex (Petrovic 2002). Außerdem korrelierten unter beiden Bedingungen die Aktivierungen des rACC mit denen

der Pons signifikant und mit denen des Periaquäduktalen Grau (PAG; wichtige Komponente der deszendierenden Schmerzhemmung, s.u.) tendenziell, während sie in der Kontrollbedingung unter identischer Schmerzstimulation ohne Analgesie nicht nachzuweisen waren. Auch Wager et al. fanden in einem Schmerz-Paradigma unter Placeboanalgesie spezifische Aktivierungen in Regionen des mesialen Schmerzsystems und der deszendierenden Schmerzhemmung (PAG, Raphe-Kerne, Nucleus cuneiformis, Amygdala, orbitofrontaler Kortex Insel, rACC), welche für eine hohe Dichte von μ -Opioidrezeptoren bekannt sind (Wager et al., 2004). Sprenger et al. konnten in einem Hitzeschmerzparadigma mittels [^{18}F]Fluorodiprenorphin-Liganden-PET indirekt eine schmerzspezifische endogene Opioid-Ausschüttung im rACC und der Insel nachweisen (Sprenger et al., 2006). Zusammenfassend sprechen die Befunde für eine Beteiligung von Strukturen des mesialen Schmerzsystems an einer opioiderg vermittelten deszendierenden endogenen Schmerzhemmung.

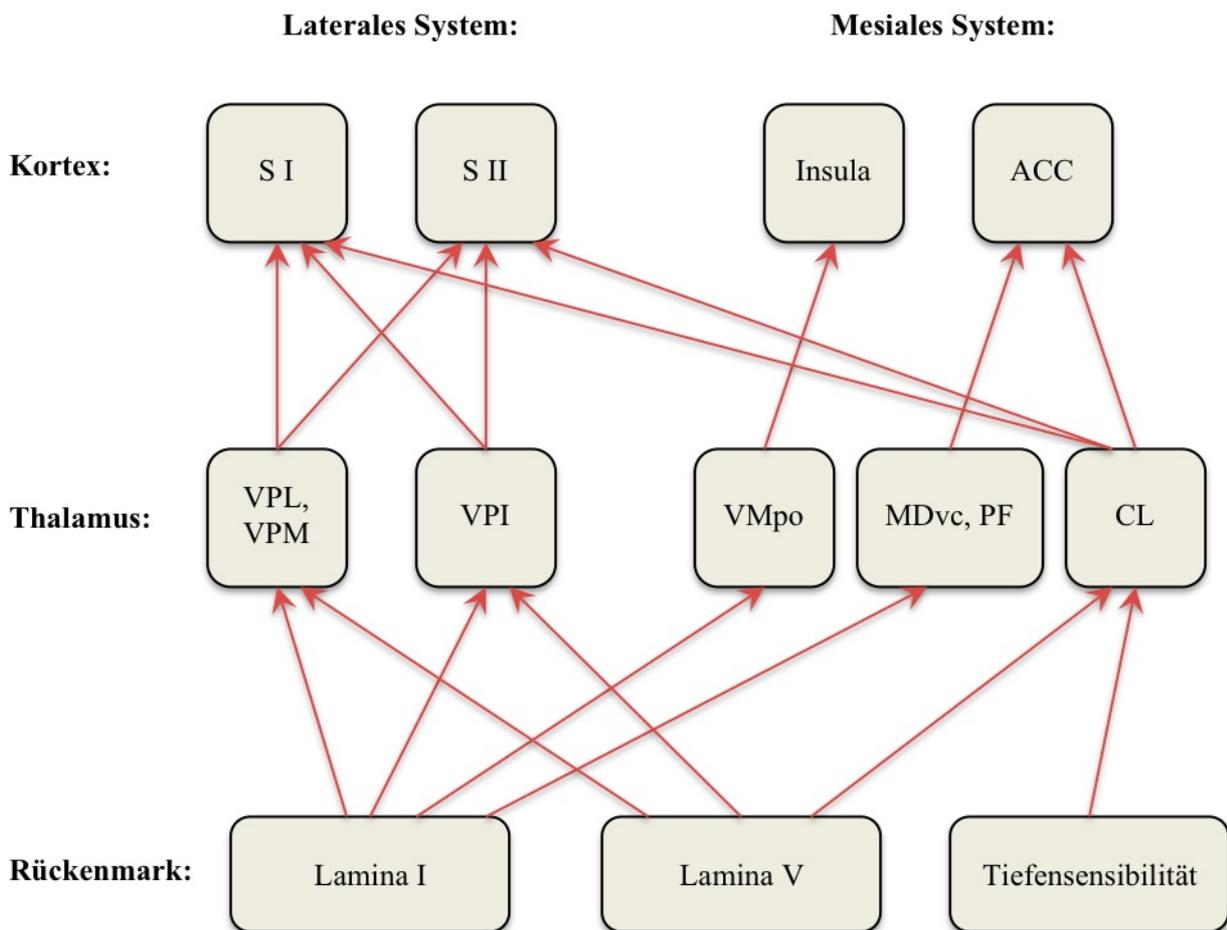


Abb. 2: Mesiales und laterales Schmerzsystem (Treede et al., 1999)

ACC = Anteriorer zingulärer Kortex; CL = Zentro-lateraler Nucleus; MDvc = Ventro-caudaler Teil des mediodorsalen Nucleus; Pf = Parafaszikulärer Nucleus; SI = Primärer somatosensorischer Kortex; SII = Sekundärer Somatosensorischer Kortex; VMpo = Posteriorer Teil des ventro-medialen Nucleus; VPI = Ventraler postero-inferiorer Nucleus; VPL = Ventraler postero-lateraler Nucleus; VPM = Ventraler postero-medialer Nucleus.

3.1.5 Endogene Schmerzhemmung

Gleichzeitig besitzt das zentrale Nervensystem die Fähigkeit, über deszendierende Bahnen die Schmerzwahrnehmung an die individuelle Befindlichkeit oder Situation (z. B. emotionale Erregung, Schock, akute Gefahr) anzupassen.

3.1.5.1 Supraspinale Modulation und deszendierende Schmerzbahnen

Von supraspinalen Kerngebieten (s.u.) projizieren absteigende Bahnsysteme auf das Rückenmark und modulieren die Reizweiterleitung der spinothalamischen Bahn über Interneurone. Die inhibitorischen Effekte überwiegen gegenüber exzitatorischen Effekten. Als wichtige Ursprungsgebiete bzw. Relaisstationen der deszendierenden Schmerzbahnen gelten das PAG, die Raphe-Kerne in der rostroventralen Medulla oblongata sowie der Locus coeruleus in der Formatio reticularis des Rhombencephalon (Blomqvist et al., 1991; Holstege, 1991; Ingvar, 1999). Als Neurotransmitter der deszendierenden Schmerzhemmung fungieren endogene Opiode, 5-Hydroxytryptamin, Dopamin, Noradrenalin, Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) sowie Glycin und zusätzlich die Neuropeptide Somatostatin und Bomesin (Basbaum et al., 1984; Fields et al., 1991; Millan, 2002; Watkins et al., 1982).

Zu den endogenen Opioiden zählen die Endorphine (α , β und γ), die Enkephaline (Met-, Leu- und Met-Arg-Phe-Enkephalin), Dynorphine (Dynorphin A und B, α - und β -Neoendorphin) und Nociceptin. Die Synthese und Sekretion der endogenen Opiode findet im Hypophysenvorderlappen und Hypothalamus statt. Opiode binden an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es werden folgende Subtypen unterschieden (Dhawan et al., 1996):

- **μ 1-Rezeptor**

Vorkommen: präsynaptisch ubiquitär, konzentriert im limbischen System, Hypothalamus, PAG

Effekte: Analgesie, Hypothermie, Euphorie, Miosis

Agonisten: Endorphin, Enkephalin, Morphin, Fentanyl

Partialagonist: Buprenorphin

Antagonisten: Naloxon, Naltrexon

- **μ 2-Rezeptor**

Vorkommen: präsynaptisch ubiquitär, konzentriert im limbischen System, Hypothalamus, PAG

Effekt: Atemdepression, Darmatonie

Agonisten: Endorphin, Enkephalin, Morphin, Fentanyl

Partialagonist: Buprenorphin

Antagonisten: Naloxon, Naltrexon

- **δ -Rezeptor**

Vorkommen: präsynaptisch

Effekte: Analgesie, Darmatonie

Agonisten: Enkephalin

- **κ -Rezeptor**

Effekte: Analgesie, geringe Atemdepression, Sedierung, Dysphorie, Halluzinationen (durch Salvinorin A)

Agonisten: Dynorphin

Antagonist: Pentazocin

- **Orphan-Rezeptor** (= ORL 1 (Mogil et al., 2001; Mollereau et al., 1994))

Agonist: Nociceptin

Effekt: Hyperalgesie

Opiatrezeptoren wurden in besonders hoher Konzentration mittels PET-Liganden-Studien im PAG und im Hypothalamus nachgewiesen (Willoch et al., 1999). Direkte intrathekale Morphininjektionen in das PAG bewirkten an Mäusen eine Analgesie, die durch die subkutane Injektion von Naloxon antagonisierbar war (Hylden et al., 1980).

3.1.5.2 Spinale Modulation

Die „Gate-Control-Theory“ (Melzack et al., 1967) erklärt den Wirkmechanismus der endogenen Schmerzhemmung auf Rückenmarkebene:

Ein spinothalamisches Hinterwurzel-Neuron (Wide-dynamic-range-Neuron, WDR) erhält sowohl über eine dicke Hinterwurzelfaser taktilen Input (A β), als auch über eine dünne Faser (C) nozizeptiven Input. Beide „konkurrieren“ um die Erregung des Hinterwurzel-Neuron. Außerdem erhält ein kleines inhibitorisches Interneuron Input durch die A β -Faser. Dieses sogenannte GATE-Neuron projiziert ebenfalls auf das WDR-Neuron und hemmt dessen Erregung. Somit bestimmt das Verhältnis des Input von A β - und C-Nervenfasern, ob eine taktile Sensation als Schmerz wahrgenommen wird oder nur als Berührung. Etwas anschaulicher: Man stößt sich und reibt an der schmerzhaften Stelle. Dadurch werden die A β -Fasern mit taktilem Input „überflutet“. Das GATE-Neuron wird aktiviert und lindert den Schmerz, indem es das spinothalamische WDR-Neuron und die Weiterleitung des Schmerzreizes hemmt.

Zusammenfassend stellt die Schmerzwahrnehmung des zentralen Nervensystems kein exaktes Abbild des tatsächlichen Inputs der peripheren Nozizeptoren dar, sondern entspricht dem Endergebnis unterschiedlicher modulierender Prozesse auf spinaler und supraspinaler Ebene, die z. B. im Extremfall einer lebensbedrohlichen Situation eine temporäre Schmerzunterdrückung ermöglichen, um die Handlungsfähigkeit des Organismus zu erhalten und die Überlebenschance zu erhöhen.

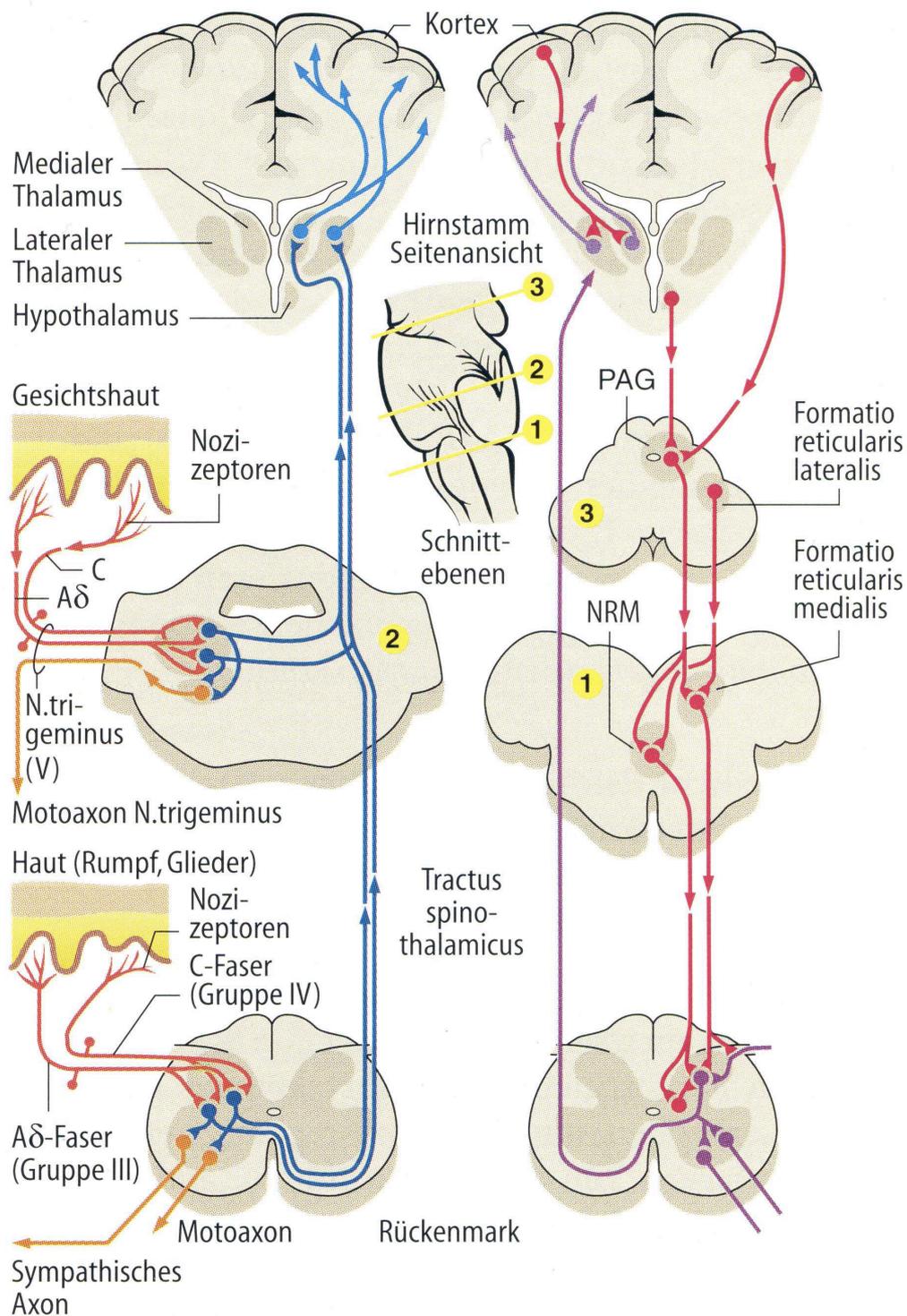


Abb. 3: Verlauf der aufsteigenden spinothalamischen (links) und der deszendierenden antinozizeptiven (rechts) Bahnsysteme (Schmidt, Thews, Physiologie des Menschen, 27. Auflage, 1997; hier abgebildet mit Genehmigung des Springer Verlages)
 PAG = Periaquäduktales Grau; NRM = Nucleus raphe magnus.

3.2 Ausdauersport

3.2.1 Definition von Ausdauer

Ausdauer ist die Fähigkeit, eine sportliche Belastung möglichst lange aufrechterhalten zu können, den durch die Ermüdung bedingten Leistungsverlust lange hinauszuzögern und sich nach sportlichen Belastungen schnell regenerieren zu können (Hohmann et al., 2010).

Bezogen auf den Energiemetabolismus wird sie folgendermaßen definiert: „Ausdauer ist die Fähigkeit der Muskelzelle, bei Belastung verbrauchtes Adenosintriphosphat (ATP) zu synthetisieren“ (Tomasits et al., 2008). Die Resynthesierung des ATP erfolgt bei Belastung zunächst über die Spaltung von Kreatinphosphat in der Muskelzelle. Diese Form der Energiebereitstellung benötigt keinen Sauerstoff und erfolgt verzögerungsfrei, reicht jedoch auch nur für die ersten 7 Sekunden einer Belastung. Die Energiegrundlage der **aeroben Ausdauer** ist der oxidative Abbau von Fettsäuren und Glukose. Mit zunehmender Intensität der Belastung nimmt der Anteil der Fettsäureverbrennung zu Gunsten der Glukoseverbrennung ab. Die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2 \max$) gibt an, wie viele Milliliter Sauerstoff der Körper im Zustand der Ausbelastung maximal pro Minute verwerten kann. Die Angabe erfolgt in Milliliter Sauerstoff pro Minute ($ml O_2/min$).

Die sogenannte extensive aerobe Ausdauer bei lang dauernden Belastungen geringer Intensität ist die entscheidende Ausdauerart für den langfristigen Konditionsaufbau. Aerobes Training führt zur Proliferation von Kapillaren und Mitochondrien in der beanspruchten Muskulatur. Die maximal mögliche Leistung bei 60 % $VO_2 \max$ beträgt 1,5 Watt pro kg Körpergewicht. Ab einer Belastung von 60 – 70 % der $VO_2 \max$ oder einem Laktat Spiegel von 4 mmol/l wird die Fettsäureoxidation blockiert, weil die Energiebilanz für die Glukoseoxidation pro Liter Sauerstoff um 6,4 % günstiger ist (Tomasits et al., 2008). Die Steigerung der Belastungsintensität in den Bereich der intensiv aeroben Ausdauer führt zu einer ausschließlich oxidativen Glukoseverbrennung. Die Leistungsfähigkeit nimmt auf bis zu 3 Watt pro kg Körpergewicht zu. Bei weiterer Steigerung der Belastung wird der Energiebedarf der Muskulatur größer als die durch den oxidativen Glukoseabbau bereitgestellte Energiemenge. Zur auf das mögliche Maximum gesteigerten oxidativen Glukoseverbrennung wird die anaerobe Glykolyse hinzugeschaltet. Beim

anaeroben Glukoseabbau entsteht mehr Pyruvat, als in den Mitochondrien der Muskelzelle über den Citratzyklus oxidativ abgebaut werden kann. Das überschüssige Pyruvat wird zu Laktat verstoffwechselt. Der limitierende Faktor für den oxidativen Pyruvatabbau ist nicht die zur Verfügung stehende O_2 -Menge, sondern die zur Verfügung stehende Mitochondrienmasse in einer Muskelzelle. Die **anaerobe Ausdauer** ermöglicht durch anaerobe Glykolyse eine Leistung von bis zu 6 Watt pro kg Körpergewicht. Der Laktatspiegel kann bis maximal 15 mmol/l steigen und führt zu einer Azidose. Länger als 3 Minuten kann eine derart hohe Belastung nicht aufrechterhalten werden. Danach ist eine Erholungspause zum Abbau der Azidose nötig. Die Skelettmuskulatur kann Laktat nicht metabolisieren. Daher diffundiert Laktat aus den Muskelzellen in das Blut, wird in Herz, Leber und Nieren transportiert und dort metabolisiert.

Die **anaerobe Schwelle** entspricht der Belastungsintensität, oberhalb der zusätzlich zur aeroben Energiegewinnung die anaerobe Glykolyse zur Energiebereitstellung nötig wird. Die Laktatproduktion in der Muskulatur und die Laktatelimination befinden sich an der anaeroben Schwelle noch in einem Fließgleichgewicht, die Energiebereitstellung verläuft noch vollständig aerob. Bei Belastungsintensitäten oberhalb der anaeroben Schwelle kommt es zu einer stetigen Laktatakkumulation im Blut.

3.2.2 Allgemeine Effekte von Ausdauersport

Ausdauersporttraining induziert verschiedene Anpassungsmechanismen, um eine körperliche Belastung bestimmter Intensität über möglichst lange Zeit aufrechterhalten zu können, ohne körperlich zu ermüden und um sich so schnell wie möglich zu regenerieren:

- Optimierung des Herz-Kreislaufsystems (Herzkammervolumen, Herzmuskeldicke, Vaskularisierung des Myokards, Herzfrequenz, Sauerstoffbindungskapazität des Blutes, Wasser- und Elektrolytgehalt)
- Optimierung des Atmungssystems (insbesondere der Atemmuskulatur)
- Optimierung der Muskelfaserzusammensetzung, der Kapillarisation und des Energiestoffwechsels der sportspezifischen Muskulatur (Mitochondriendichte, Myoglobingehalt)

- Verbesserung der Koordination und neuronalen Steuerung der beteiligten Muskulatur
- Erhöhung der Knochendichte
- Anpassungen der organischen Energiespeicherung und -bereitstellung
- Anpassungen des vegetativen Systems und des Hormonhaushaltes

Ausdauersport induziert keine Hypertrophie der Skelettmuskulatur, sondern erhöht die Ausdauerleistungsfähigkeit der je nach Sportart beanspruchten Skelettmuskulatur unter anderem durch eine Verbesserung der aeroben Energiebereitstellung in den Myozyten (Hohmann et al., 2010; Tomasits et al., 2008).

Die positiven Effekte von regelmäßigem Ausdauersport auf körperliche Gesundheit, zur Prävention von kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen sowie Alterungsprozessen wurden durch eine Vielzahl von Studien belegt und werden durch verschiedene Fachgesellschaften wie zum Beispiel der American Heart Association in ihren Leitlinien und Empfehlungen zur Prävention insbesondere kardiovaskulärer Erkrankung berücksichtigt (Thompson et al., 2003). Sport reduziert die Risiken, an Diabetes mellitus Typ 2 (Knowler et al., 2002), Osteoporose (Vuori, 2001), Adipositas (Wing et al., 2001) und bestimmten Krebsformen wie dem Mamma-Karzinom (Breslow et al., 2001) oder dem Kolonkarzinom (Slattery et al., 2002) zu erkranken. Insbesondere langfristig regelmäßige moderate bis intensive körperliche Aktivität ist mit einer geringeren Mortalitätsrate assoziiert (Lee et al., 2000). In einer prospektiven kontrollierten longitudinalen Kohortenstudie wurden 284 Läufer und 156 Kontrollprobanden (Alter zu Beginn der Studie ≥ 50 Jahre) über einen Zeitraum von 21 Jahren beobachtet. Die Läufergruppe entwickelte im Vergleich zur sportlich inaktiven Kontrollgruppe signifikant geringere alterungsbedingte körperliche Einschränkungen und erreichte ein signifikant höheres Gesamtüberleben (Chakravarty et al., 2008). Regelmäßigem Ausdauertraining wird ein protektiver Effekt gegenüber dem Erkrankungsrisiko an einzelnen Arten von Krebserkrankungen wie dem Kolon-Karzinom (Friedenreich, 2001; Lee, 2003; Thune et al., 2001), dem Mamma-Karzinom (Friedenreich, 2001; Lee, 2003; Thune et al., 2001) dem Prostata-Karzinom (Friedenreich, 2001; Lee, 2003; Thune et al., 2001), der Hypertonie (Pescatello et al., 2004), von Diabetes mellitus Typ II (Lindström et al., 2006), Atherosklerose (Hellenius et al., 1993) und Koronarsklerose (Williams, 1997) sowie Apoplex (Gorelick et al., 1999)

zugeschrieben. Ausdauersport wird außerdem für die Primärprävention der letzten fünf genannten Erkrankungen empfohlen (Braith et al., 2006; Goldstein et al., 2001; Thompson et al., 2003; Whelton et al., 2002).

3.2.3 Kognitive und psychologische Effekte von Ausdauersport

Die zentralnervösen Effekte von Ausdauersport umfassen unter anderem ein verbessertes Arbeitsgedächtnis (Cotman et al., 2002), ein verbessertes räumliches Gedächtnis, gesteigerte Aufmerksamkeit (Stroth et al., 2009), antidepressive Effekte (Morgan, 1985; Russo-Neustadt et al., 2001) sowie antinozizeptive Effekte (Dishman et al., 2009; Hillman et al., 2008). Larson et al. fanden in einer Kohortenstudie mit 1740 Teilnehmern über einen Beobachtungszeitraum von 6,2 Jahren Hinweise, dass die Personengruppe, die langfristig regelmäßiges Ausdauersporttraining (3 x pro Woche) praktiziert, ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer Demenzerkrankung (13,0 Erkrankungen/1000 Personenjahre) trägt als die inaktive Personengruppe (19,7 Erkrankungen/1000 Personenjahre) (Larson et al., 2006).

Die Mechanismen, über die Ausdauersport auf das Gehirn einwirkt, werden derzeit intensiv erforscht: Anhand von tierexperimentellen Studien konnte eine durch Lauftraining induzierte Gefäßneubildung im Kleinhirn (Isaacs et al., 1992) und im Gyrus dentatus (Pereira et al., 2007) sowie eine gesteigerte regionale Perfusion in diesen spezifischen Regionen nachgewiesen werden (Foreman et al., 1976; Gross et al., 1980; Pereira et al., 2007; Swain et al., 2003). Am Menschen konnte ebenfalls eine Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses durch Ausdauersport nachgewiesen werden (Herholz et al. 1987, Jorgensen et al. 1992, Thomas et al. 1989). Pereira et al. wiesen analog zu Untersuchungen an Mäusen eine durch körperliches Training induzierte Angiogenese im Gyrus dentatus mittels magnetresonanztomographischer Blutvolumenmessungen nach (Pereira et al. 2007).

Weitere tierexperimentellen Studien belegen eine gesteigerte Expression von neurotrophen Faktoren wie brain-derived neurotrophic factor (BDNF) insbesondere im Hippocampus und dessen Einfluss auf eine verbesserte Gedächtnisleistung der Versuchstiere (Cotman et al., 2002). Die durch regelmäßige körperliche Aktivität induzierte vermehrte

Expression von BDNF beeinflusst an Mäusen die Synaptoneogenese und Neuroneogenese. Letztere wurde insbesondere im Hippocampus nachgewiesen (van Praag et al., 1999). Pereira et al. konnte an Mäusen elektronenmikroskopisch mit Hilfe immunhistochemischer Färbung eine durch Laufradtraining induzierte Neuroneogenese im Gyrus dentatus nachweisen. Da analog zur Untersuchungen an Mäusen auch beim Menschen der zerebrale Blutfluss im Gyrus dentatus nach Training zunahm, könnte die Zunahme des zerebralen Blutflusses als Surrogatmarker für eine durch Training induzierte Neuroneogenese im Gyrus dentatus des Menschen gewertet werden (Pereira et al., 2007). Für den Menschen scheint zumindest gesichert, dass die altersabhängige kortikale Atrophie durch körperliche Aktivität und Fitness verlangsamt wird (Colcombe et al., 2003). Burdette et al. wiesen in MRT-Untersuchungen mittels voxelweisen Konnektivitätsanalysen nach, dass die funktionelle Konnektivität zwischen Hippocampus und ACC bei älteren Probanden durch ein 4-monatiges Trainingsprogramm gesteigert wurde (Burdette et al., 2010). Außerdem zeigte sich nach dem Trainingsprogramm eine Zunahme des zerebralen Blutflusses in beiden Hippocampi. Erhöhter hippocampaler Blutfluss wiederum wird mit einer verbesserten Gedächtnisfunktion assoziiert (Heo et al., 2010).

3.2.4 Antinozizeptive Effekte von Ausdauersport

Hinsichtlich der im Vordergrund dieser Arbeit stehenden antinozizeptiven Effekte von Ausdauersport haben verschiedene Studien erhöhte Schmerzschwellen von trainierten Sportlern gegenüber untrainierten Kontrollprobanden unmittelbar nach einer Ausdauer-sportbelastung nachgewiesen (Droste, 1991; Droste et al., 1988; Janal et al., 1984). Es wurde angenommen, dass diesen Effekten eine Ausschüttung endogener Opiode zugrunde liegt (Paulev, 1989). Arentz et al. konnten in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie nachweisen, dass die analgetischen Effekte und die Stimmungsverbesserung nach einer erschöpfenden Fahrradergometrie mittels einer intravenösen Injektion von 2 mg des Opiatantagonisten Naloxon aufgehoben werden können (Arentz et al., 1986), was auf einen zentralnervösen opioidergen Mechanismus dieser Effekte hindeutet.

Die Studienlage deutet darauf hin, dass signifikante analgetische (sowie affektverbessernde) Effekte am ehesten bei trainierten Athleten mit lange anhaltenden, submaximalen Belastungsintensitäten zu erzielen sind. Koltyn et al. fanden erhöhte Druckschmerzschwellen und erniedrigte Bewertungen der Schmerzreize sowohl nach 45-minütigem Krafttraining bei 75 % der individuellen Maximalkraft (Koltyn et al., 1998) wie nach 30-minütiger Fahrradergometrie bei 75 % VO_2 max (Koltyn et al., 1996). Pertovaara et al. zeigten lediglich ab einer Belastungsschwelle von 200 Watt in der Fahrradergometrie signifikant erhöhte Schmerzschwellen bei Stimulation an der Zahnpulpa (Pertovaara et al., 1984). Hoffman et al. fanden lediglich für eine submaximale Belastungsintensität bei 75 % VO_2 max ab einer Dauer von 30 Minuten signifikant erniedrigte Bewertungen eines Druckschmerzreizes (Hoffman et al., 2004). In einer weiteren Studie an Teilnehmern eines 100-Meilen-Ultramarathons (=161 km) fanden Hoffmann et al. lediglich für die Gruppe der "schnelleren Athleten" nach dem Wettkampf signifikant erniedrigte Bewertungen von Druckschmerzstimuli, ohne jedoch eine verallgemeinerbare exakte Definition der „schnelleren Athleten“ zu nennen (Hoffman et al., 2007). Kemppainen et al. unterstützen ebenfalls die Hypothese einer in Abhängigkeit von der Belastungsintensität induzierten Analgesie. Für die Auslösung analgetischer Effekte seien Belastungsintensitäten > 70 % VO_2 max. notwendig (Kemppainen et al., 1990; Kemppainen et al., 1985). Hoffmann et al. bestätigten diese These. Sie fanden bei einer Belastungsintensität von 50 % VO_2 max keine analgetischen Effekte von Ausdauersport, bei einer Belastungsintensität von 50 % VO_2 max war jedoch eine Ausdauersport-induzierte Hypalgesie gegenüber Druckschmerzen zu beobachten (Hoffman et al., 2004). Kemppainen vermutet anstelle deszendierender neuronaler/spinaler antinozizeptiver Wirkungsmechanismen eine humorale Vermittlung der Effekte durch die hypophysäre Sekretion von Stresshormonen (Kemppainen et al., 1990).

3.2.5 Affektmodulation durch Ausdauersport

Unabhängig von Geschlecht und Alter hat Sport eine akute affektaufhellende Wirkung (Hoffman et al., 2007; Yeung, 1996). Diese Affektmodulation soll am ehesten durch Trainingseinheiten bei moderater Belastungsintensität ausgelöst werden (Cox et al.,

2004; Hoffman et al., 2007; Yeung, 1996). Bezüglich der nötigen Dauer der Trainingseinheit besteht in der Literatur Uneinigkeit: Es finden sich sowohl Berichte über positive Affektveränderungen nach kurzen intensiven (Thayer, 1987), als auch nach längeren moderaten Trainingseinheiten (Markoff et al., 1982). Hansen et al. fanden am ehesten eine affektive Modulation bei 30-minütiger Belastung mit 60 % VO₂ max (Hansen et al., 2001). Das Niveau des Trainingszustandes korreliert mit der durch Ausdauersport induzierten Affektverbesserung. Bei untrainierten Probanden fällt die Affektverbesserung geringer aus als bei trainierten Athleten (Shepanski et al., 2001). Die Dauer der erzielten akuten Affektverbesserung variiert in der Literatur von 3 bis 4 Stunden (Raglin et al., 1987), kann aber bis zu 24 Stunden andauern (Maroulakis et al., 1993). Regelmäßiges Ausdauertraining ist ferner in der Lage, die Symptome einer Depression oder einer Angststörung zu lindern (Brosse et al., 2002; Byrne et al., 1993; Fox, 1999; Scully et al., 1998) sowie Stress zu reduzieren (Rosch, 1985).

Die zugrundeliegenden Mechanismen der Affektverbesserung durch Ausdauersport sind noch unklar. Hinsichtlich einer opioidergen Beteiligung konnten in einer Metaanalyse von Boecker et al. (Boecker et al., 2010) nur drei von acht berücksichtigten Studien, die sowohl die Veränderungen der β -Endorphin-Plasmakonzentration als auch die Affektverbesserung durch Ausdauersport untersuchten, eine Korrelation zwischen beiden Parametern zeigen (Harte et al., 1995; Janal et al., 1984; Wildmann et al., 1986). Außerdem sind die Affektverbesserungen nach Ausdauersport nur teilweise mit Naloxon antagonisierbar (Janal et al., 1984). Interessanterweise gelang aber kürzlich mittels Ligan-PET-Untersuchungen erstmalig der Nachweis von opioidergen Verdrängungseffekten bei Athleten, die nach einem 2-stündigen Ausdauerlauf eine signifikante Affektverbesserung aufwiesen (Boecker et al., 2008). Dieser Befund in limbischen und präfrontalen Hirnregionen unterstützt den Zusammenhang zwischen zentralen Opiatfreisetzungen und Affektmodulationen nach Ausdauersport, zumal Messungen peripherer β -Endorphin-Plasmakonzentrationen aufgrund der eingeschränkten Permeabilität der Bluthirnschranke für diese Moleküle nur eine eingeschränkte Aussagekraft haben (Boecker et al., 2010).

4. Probanden, Material und Methoden

4.1 Probanden

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn geprüft (Antragsnummer 132/06) und am 29.08.2006 genehmigt.

Für die Rekrutierung des Probandenkollektivs wurden gezielt Sportvereine und Lauftreffs aus Köln, Bonn und dem Rhein-Sieg-Kreis kontaktiert.

Alle Probanden wurden ausführlich über Art, Ablauf, Ziele und mögliche Risiken der Untersuchung aufgeklärt und gaben – gemäß der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes von 2004 – ihr schriftliches Einverständnis.

18 gesunde, männliche aktive Ausdauersportler (Marathonläufer, Triathleten) mit einem Durchschnittsalter von 40,7 +/- 8,0 Jahren (26 – 59 Jahre) ohne neurologische, psychiatrische oder kardiovaskuläre Vorerkrankung wurden nach eingehender Aufklärung und schriftlichem Einverständnis in die Studie eingeschlossen. Alle Probanden waren Nichtraucher und unterlagen keiner regelmäßigen Medikation. Die Probanden wurden instruiert, wenigstens die letzten 24 Stunden vor einem Untersuchungstag keinen Kaffee oder Alkohol zu konsumieren. Entsprechend den Testergebnissen des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) waren alle Probanden Rechtshänder, mit einem durchschnittlichen Lateralitätsquotienten von 0,87 +/- 0,20. Der durchschnittliche verbale Intelligenzquotient, ermittelt mit dem Wortschatztest WST (Schmidt et al., 1992) betrug 112,3 +/- 8,6. Zu Studienbeginn lag der Durchschnittswert des Probandenkollektivs im Beck-Depressions-Inventar (BDI-II, deutsche Version) (Hautzinger et al., 1995) bei 2,76 +/- 3,38. Bei maximal 63 erreichbaren Punkten weisen Werte zwischen 14 und 19 Punkten auf eine milde Ausprägung depressiver Symptome hin, Werte zwischen 20 und 28 Punkten auf eine moderate Ausprägung. Punktwerte zwischen 29 und 63 gelten als Hinweis auf eine schwere depressive Symptomatik. Keiner der Probanden zeigte depressive Symptome. Der durchschnittliche Body-Mass-Index der Probanden betrug 22,8 +/- 1,8 kg/m², die Probanden waren somit normalgewichtig. Die durchschnittliche wöchentliche Trainingslaufleistung lag bei 60,0 +/- 30,2 km. Die Probanden hatten durchschnittlich 17,8 +/- 34,6 Marathonläufe absolviert.

Vor Studienbeginn wurden im Rahmen eines Laufband-Laktatstufentests die individuellen anaeroben Schwellen der Probanden in Zusammenarbeit mit Dr. med. Markus Klingenberg bestimmt.

4.2 Versuchsablauf

Die Probanden wurden in zwei nach Alter und Teilnehmerzahl ausgeglichene Gruppen randomisiert. Beide Gruppen absolvierten in randomisierter Reihenfolge folgende zwei Untersuchungstage: An einem absolvierte jeder Proband einen zweistündigen Spaziergang, am anderen fand ein zweistündiger Ausdauerlauf mit individuell angepasster submaximaler Trainingsintensität statt. Vor und nach den zweistündigen Interventionen fanden eine Reihe unterschiedlicher Untersuchungen und Tests statt, die im Folgenden näher beschrieben werden:

1. Zu Beginn jedes Untersuchungstages wurden Blut- und Urinproben des Probanden abgenommen. Anhand der Urinprobe wurde untersucht, ob der Proband vor Studienteilnahme illegale Drogen oder medizinische Schmerzmittel (insbesondere Opioide) konsumiert hatte (siehe Kapitel 3.2.3). Anhand der Blutprobe wurde der Serumendorphinspiegel des Probanden unter Ruhebedingungen bestimmt (siehe Kapitel 3.2.2).
2. Dann wurde die aktuelle Befindlichkeit des Probanden durch Stimmungsskalen erhoben (siehe Kapitel 3.2.5).
3. In einem abgetrennten, stillen Raum wurden die individuellen Wahrnehmungsschwellen für nichtschmerzhaftes (WPT) und schmerzhaftes Hitze (HPT) bestimmt (siehe Kapitel 3.2.4).
4. Nach Lagerung des Probanden im MRT wurde am rechten Unterarm volarseitig eine Thermode fixiert und eine Serie von nicht schmerzhaften und schmerzhaften Testhitzestimuli appliziert, um den Probanden vor Beginn des Experimentes mit den Stimuli vertraut zu machen und etwaige Überraschungs- bzw. Gewöhnungseffekte am ersten bzw. zweiten Untersuchungstag zu vermeiden (siehe Kapitel 3.2.6). Anschließend folgte der fMRT-Scan im Blockdesign mit definierten nicht schmerzhaften und schmerzhaften Hitzestimuli am rechten Unterarm (siehe Kapitel 3.2.6). Die Ergebnis-

se der fMRT-Untersuchungen finden in der vorliegenden Dissertation keine Berücksichtigung, da sie Gegenstand einer weiteren Dissertation sind.

5. Unmittelbar nach Applikation der Hitzestimuli füllte jeder Proband im Scanner Schmerz- und Stimmungsskalen zur aktuellen Befindlichkeit und Schmerzcharakterisierung aus (siehe Kapitel 3.2.5 und 3.2.7).
6. Außerhalb des Scannerraumes wurden Körpergewicht, Serumlaktat- und Blutglukosekonzentration des Probanden bestimmt (siehe Kapitel 3.2.1).
7. Anschließend unternahm ein Proband je nach Randomisierungsschema einen zweistündigen Ausdauerlauf bzw. Spaziergang (siehe Kapitel 3.2.1).
8. Direkt nach Ende der zweistündigen Intervention wurde eine Blutprobe zur Bestimmung des Serumendorphinspiegels abgenommen (siehe Kapitel 3.2.2). Serumlaktat- und Blutglukosekonzentration sowie das Körpergewicht wurden bestimmt (siehe Kapitel 3.2.1).
9. Dann wurde die aktuelle Befindlichkeit des Probanden durch Stimmungsskalen erhoben (siehe Kapitel 3.2.5).
10. Im Folgenden wiederholten sich die Punkte 4. bis 5..

Jeder Untersuchungstag dauerte pro Proband etwa 6 Stunden. Alle Proben, Fragebögen und Datenerhebungsbögen wurden zwecks Anonymisierung mit einem individualisierten Code versehen.

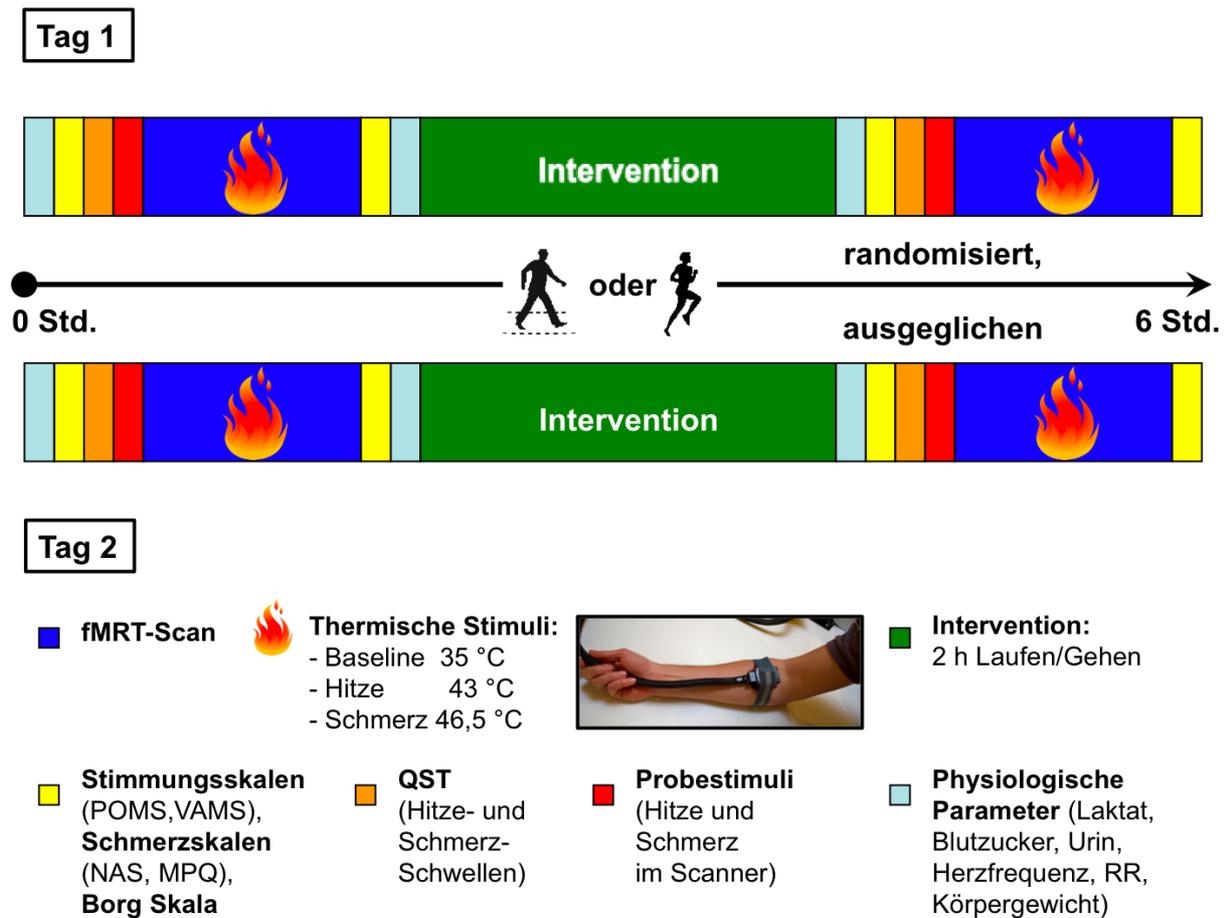


Abb. 4: Studiendesign

4.2.1 Intervention

An einem Untersuchungstag absolvierten die Probanden als experimentelle Bedingung einen zweistündigen Ausdauerlauf im Waldgelände des Kottenforstes zwischen dem Gelände der Universitätsklinik in Bonn/Venusberg und Bonn/Bad Godesberg im Bereich Ihrer individuellen anaeroben Schwelle (submaximaler Belastungsbereich). Dazu wurde jedem Probanden entsprechend den Ergebnissen seines Laktatstufentests ein individueller Zielbereich der Herzfrequenz vorgegeben, der während des Laufes einzuhalten war.

Am anderen Untersuchungstag absolvierten die Probanden als Kontrollbedingung einen zweistündigen Spaziergang auf der identischen Waldstrecke. Die Parameter Strecke,

durchschnittliche Herzfrequenz und durchschnittliche Geschwindigkeit wurden an beiden Tagen mit einem Polar Laufcomputer RS 300 X (Polar Electro Oy, Kempele, Finnland) aufgezeichnet. Während beider Interventionsbedingungen wurde die subjektiv empfundene Erschöpfung nach einer Stunde telefonisch sowie am Ende der Intervention nach zwei Stunden mittels der deutschen Version der Borg-Skala (Borg, 1998; Löllgen et al., 2004) abgefragt. Während der Intervention wurden die Probanden ausreichend mit Wasser und Energieriegeln versorgt, um eine Dehydrierung oder Hypoglykämie zu vermeiden. Der Serumlaktatspiegel vor und nach der Intervention wurde mit einem Arkay Lactate Pro LT 1710 Analyzer (Arkay, Kyoto, Japan) aus Kapillarblut am Ohrläppchen bestimmt. Der Blutglukosespiegel wurde mit einem Bayer Ascensia Contour Analyzer (Bayer, Leverkusen, Deutschland) ebenfalls aus Kapillarblut am Ohrläppchen bestimmt.

4.2.2 β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentration

An jedem Untersuchungstag wurden von jedem Probanden vor und unmittelbar nach der zweistündigen Intervention aus einer Kubitalvene 9 ml Blut abgenommen. Die Blutproben wurden mit gekühlten Ampullen entnommen, die 14,4 mg Ethylendiamintetraacetat (EDTA) und 800 μ g des Proteaseinhibitor Aprotinin (85 μ g äquivalent zu 500 KIU/ml Blut, Roche, Mannheim, Deutschland) enthielten. Nach Entnahme wurden die Blutproben sofort auf Eis gekühlt und anschließend bei 4 °C und 1500 x g für 15 Minuten zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde daraufhin in eine neue Ampulle pipettiert und auf Trockeneis bei – 70 °C gefroren. Um die Vergleichbarkeit der Messwerte sicherzustellen, wurden die Proben eines Probanden parallel unter identischen Bedingungen von einem Mitarbeiter der FE Klinische Funktionelle Neurobiologie, Herrn Dr. med. Dipl. biol. Jakob Jankowski verarbeitet.

Wie in der Publikation (Scheef et al., 2012) ausführlich beschrieben, wurde die Extraktion der Plasmapeptide unter Verwendung von Umkehrphasen-Sep-Pak-plus-Filtern (Waters, Milford, MA, USA) bei 4 °C und einer Flussrate von 1 ml/min durchgeführt. Jeder Filter wurde durch Zugabe von 10 ml 100 %igem Methanol gefolgt von 10 ml Harnstoff (6 mol/l Wasser) aktiviert und mit 20 ml Wasser gespült. Die Plasmaproben wurden aufgetaut, mit 0,1 ml NHCL pro 1 ml Plasma angesäuert und mit 18600 x g bei 4 °C für 20

min zentrifugiert. 4,4 ml des Überstandes passierten anschließend den aktivierten Filter. Der Filter wurde anschließend mit 10 ml Essigsäurelösung (4 % in Wasser) und 20 ml Wasser gereinigt. Die Peptide wurden mit 4 ml 1-Propanol/Essigsäure (96:4 vol/vol) aus dem Filter gewaschen. Das Eluat wurde in zwei 2-ml-Proben geteilt. Die flüchtigen Anteile des Eluates wurden bei 20 °C Raumtemperatur mit einem Speed-Vac Konzentrator (Savant Instruments Inc., Holbrook, NY, USA) entfernt. Die verbliebene wässrige Phase wurde mit einem Lyophilisierer (Lyovac GT2, AMSCO/Finn-Aqua, Hürth, Deutschland) getrocknet. Das verbliebene Extrakt wurde bei – 70 °C gelagert.

Die im Extrakt enthaltene β -Endorphin-Menge wurde im Labor von Prof. Andreas Zimmer (Transgenics, Life and Brain GmbH / Biomedizinische & Neurowissenschaftliche Technologie-Plattform) mit einem handelsüblichen Peptid-Radioimmunassay (S-2013 RIA, Peninsula Laboratories, San Carlos, CA, USA) entsprechend den Herstellervorgaben bestimmt. Dazu wurde das Trockenextrakt in 230 μ l RIA-Pufferlösung gelöst. Je 100 μ l der Lösung wurden separat im Radioimmunassay analysiert. Als Standardkurve wurden Peptidkonzentrationen von 1 bis 640 pg/ml benutzt, welche die Messung in einem Bereich von 0,03 bis 85 pmol/ml ermöglichte. Der im RIA verwendete Antikörper zeigt eine Reaktivität von 100 % gegenüber humanem β -Endorphin und beta-Lipotrophin sowie in einem geringeren Maß auch gegenüber anderen Fragmenten des β -Endorphins. Aufgrund von β -Endorphin-Verlusten bei der Probenverarbeitung durch Zerfall, Adsorption an die Wand der Probebehälter, inkomplette Bindung sowie Auswaschung während der Extraktion liegen die Messwerte für die Plasmakonzentration des β -Endorphin-immunreaktiven Materials wahrscheinlich deutlich unter der tatsächlichen Plasmakonzentration. Da die daraus resultierende Messungenauigkeit die Proben jedes Probanden zu jedem Untersuchungszeitpunkt in gleichem Maße betrifft, ist davon auszugehen, dass die Messergebnisse über die einzelnen Probanden und Messzeitpunkte hinweg miteinander vergleichbar sind.

4.2.3 Substanztest

An beiden Untersuchungstagen gab jeder Proband eine Urinprobe ab. Diese wurde auf den Gehalt insbesondere von Schmerzmitteln, opioiden oder anderweitigen psychotropen Substanzen analysiert, um eine Verfälschung der Untersuchungsergebnisse auszuschließen.

Die Urinproben wurden mittels eines Opioid-Immunoassays (CEDIA, Microgenics, Deutschland) im Rechtsmedizinischen Institut der Universität Bonn analysiert. Gemäß den „Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing“ der USA (<http://www.workplace.samsha.gov>) wurden als Erfassungsgrenze für ein positives Testergebnis 2000 ng/ml angenommen.

4.2.4 Bestimmung der individuellen Wahrnehmungsschwelle von Wärme und Hitze

Die individuellen Wahrnehmungsschwellen für Wärmeempfinden (warmth perception = WPT) und Hitzeschmerzempfinden (heat pain perception = HPT) wurden mit einem Medoc-TSA II Hitzeschmerz-Stimulator (Medoc, Ramat-Yishai, Israel) bestimmt. Die 30 x 30 mm² große Kontaktfläche der Thermode wurde am rechten volarseitigen Unterarm jedes Probanden 2 cm distal der Ellenbeuge fixiert. Um eine identische Position der Thermode bei allen Probanden und Untersuchungsschritten sicherzustellen, wurde diese Position mittels einer standardisierten Unterarmschablone ermittelt und auf der Haut des Probanden mit einem Filzstift markiert.

Die Temperatur der Thermode wurde entsprechend dem WPT-/HPT-Protokoll von Bär (Bär et al., 2003; Wagner et al., 2009) für beide Wahrnehmungsschwellenbestimmungen von 32 °C bei Versuchsbeginn um 0,5 °C/s kontinuierlich gesteigert. Für die Wärmeschwellenbestimmung (WPT) wurde der Proband instruiert, mit der linken Hand sofort einen Signalschalter zu bedienen, sobald er die erste Temperaturveränderung bemerkt. Durch den Knopfdruck wurde die Messung automatisch beendet, und die Thermode kühlte wieder ab. Für die Hitzeschmerzswellenbestimmung (HPT) wurde der Proband instruiert, mit der linken Hand sofort den Signalschalter zu bedienen, sobald zu der

Wahrnehmung von Wärme/Hitze die zusätzliche Wahrnehmung von Schmerz hinzutritt. Durch den Knopfdruck wurde die Messung automatisch beendet, und die Thermode kühlte wieder ab.

Gemäß dem WPT/HPT-Protokoll von Bär et al. (Bär et al., 2003; Wagner et al., 2009) absolvierte der Proband zunächst drei Testdurchläufe und anschließend fünf Schwellenmessungen. Die Testdurchläufe sollten den Probanden mit dem Versuchsablauf vertraut machen und die Zielsetzung des Versuchs klarmachen. Die Ergebnisse der drei Testläufe wurden nicht in die spätere Datenanalyse einbezogen. Aus den Ergebnissen der je fünf Schwellenbestimmungen für WPT und HPT wurde für die weitere Datenanalyse das arithmetische Mittel gebildet.



Abb. 5: TSA-II - NeuroSensory Analyzer, Firma Medoc



Abb. 6: Thermode 30 x 30 mm²

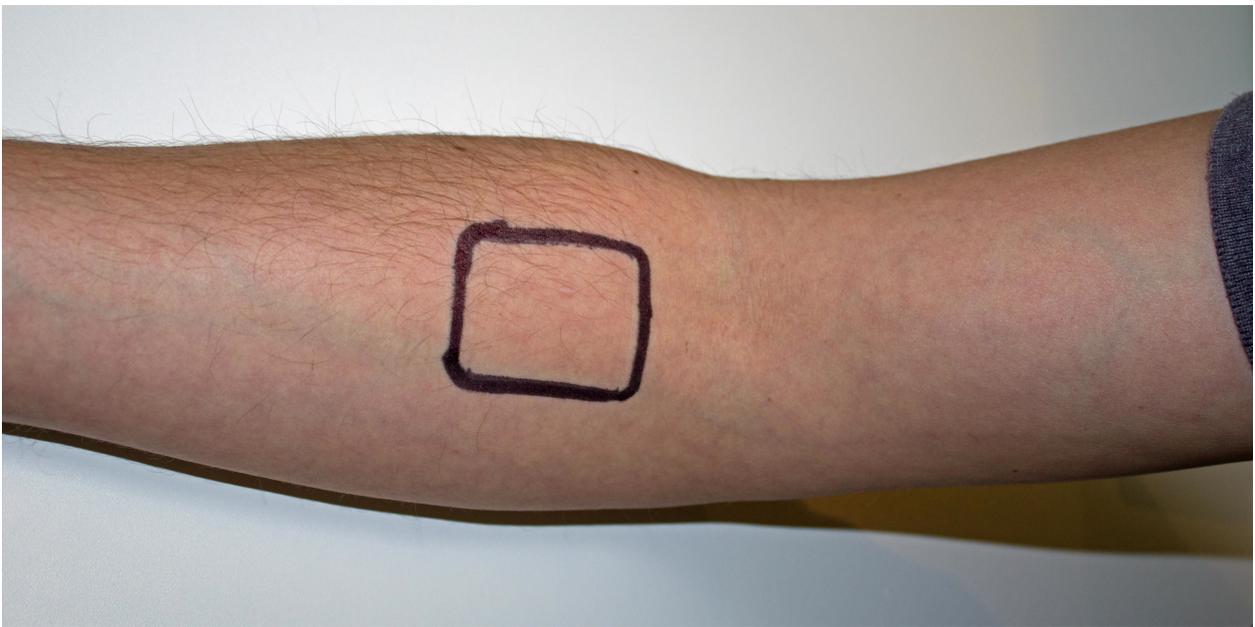


Abb. 7: Markierung der Thermodenposition

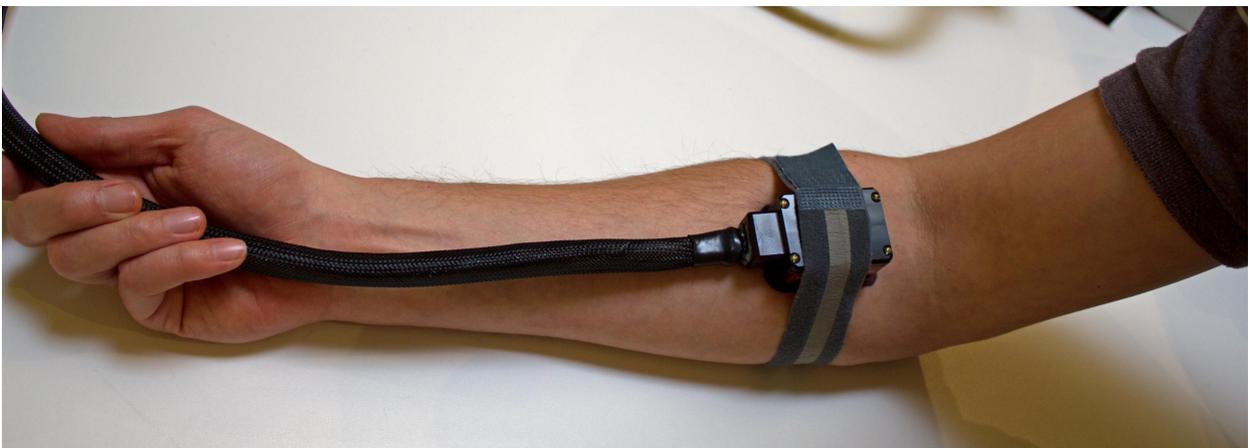


Abb. 8: Thermodenposition am rechten Unterarm

4.2.5 Stimmungsskalen

Zur Erfassung des situativen Gefühlszustandes eines Probanden wurden die deutsche Version der Selbstbeurteilungsskala „**Profile of Mood States**“ (**POMS**) (Albani, 2005; McNair et al., 1981) und die modifizierte deutsche Version der **Visual Analogue Mood Scale (VAMS)** (Aitken, 1969) verwendet.

Das **POMS** ist eine Adjektivliste, bestehend aus 35 Adjektiven, anhand derer der Proband seine aktuelle Stimmungslage beurteilt. Für jedes Adjektiv stehen sieben Beurteilungskategorien zur Verfügung, denen folgende Punktwerte zugeordnet werden:

- 1 ≙ überhaupt nicht
- 2 ≙ sehr schwach
- 3 ≙ schwach
- 4 ≙ etwas
- 5 ≙ ziemlich
- 6 ≙ stark
- 7 ≙ sehr stark

Mehrere Adjektive werden bilden gemeinsam eine Subskala. Das POMS erfasst Stimmungsdimensionen in folgenden vier Stimmungsskalen:

1. Niedergeschlagenheit (depressive Stimmungen wie z. B. Gefühle der Minderwertigkeit, Hilflosigkeit, Verzweiflung, Entmutigung)
2. Müdigkeit (Gefühle der Müdigkeit, Trägheit und Lustlosigkeit)
3. Tatendrang (Gefühle von Tatkraft, Aktivität, Fröhlichkeit und Lebhaftigkeit)
4. Missmut (schlechte Laune, Gereiztheit und Zorn)

Die Auswertung des POMS erfolgt anhand der einzelnen Subskalen durch Summation der Punktwerte der ihnen zugeordneten Adjektive.

Der deutschen Version (Fähndrich et al., 1982) der **VAMS** (Aitken, 1969) wurde der Begriff „Euphorie“ hinzugefügt, so dass jeder Proband seinen aktuellen Gemütszustand

anhand von insgesamt neun Begriffen selbst einschätzt. Für jedes Item ist eine 10 cm lange waagerechte, nicht skalierte Linie aufgetragen. Die Deskriptoren am Anfang und Ende dieser langen visuellen Analogskala waren links „überhaupt nicht“ und rechts „maximal“. Der Proband markierte seine jeweilige Selbsteinschätzung mittels eines Kreuzes auf der visuellen Analogskala. Die Reihenfolge der Begriffe variierte zwischen den einzelnen Erhebungen, um Wiederholungseffekte zu vermeiden.

An beiden Untersuchungstagen wurden die Stimmungsskalen von jedem Probanden insgesamt viermal bei Ankunft, unmittelbar vor und nach der Intervention „Laufen“/„Spazierengehen“ sowie am Ende nach dem zweiten fMRT-Scan bearbeitet.

4.2.6 Hitzeschmerzstimulation

Die Thermode für die Stimulation wurde ohne Überlappung von der zuvor markierten Position (siehe Kapitel 3.2.4) nach ulnar versetzt am rechten Unterarm fixiert.

Jeder Proband wurde mit einem Medoc-TSA II Schmerzstimulator abwechselnd in zwei verschiedenen Konditionen stimuliert:

Bei **nicht schmerzhafter Hitze (Heat)** oszillierte die Temperatur der Thermode für die Dauer von 30 s sinuswellenförmig mit einer Amplitude von 1,5 °C um eine Durchschnittstemperatur von 43 °C.

Bei **schmerzhafter Hitze (Pain)** oszillierte die Temperatur der Thermode für die Dauer von 30 s sinuswellenförmig mit einer Amplitude von 1,5 °C um eine Durchschnittstemperatur von 46,5 °C.

Beiden Stimulationsbedingungen folgten 30 s dauernde Blöcke, zwischen denen die Thermode um 10 °C/s auf 35 °C als **Baseline** abkühlte. Eine Stimulationsperiode dauerte insgesamt 120 s und bestand in fester Reihenfolge aus zwei Baseline-Blocks und zwei Stimulationsbedingungen:

Baseline – **Heat** – Baseline – **Pain**

Diese Stimulationsperiode wurde insgesamt fünfmal wiederholt. Vor jedem Stimulationsblock kündigte ein 0,5 s dauerndes akustisches Signal über Kopfhörer dem Probanden die dann folgende Temperaturänderung an. Um den Probanden vor dem eigentli-

chen Experiment mit den Stimuli vertraut zu machen, wurden zunächst als Probestimulus eine vollständige Stimulationsperiode appliziert und der Proband zur Tolerabilität der Stimuli befragt.

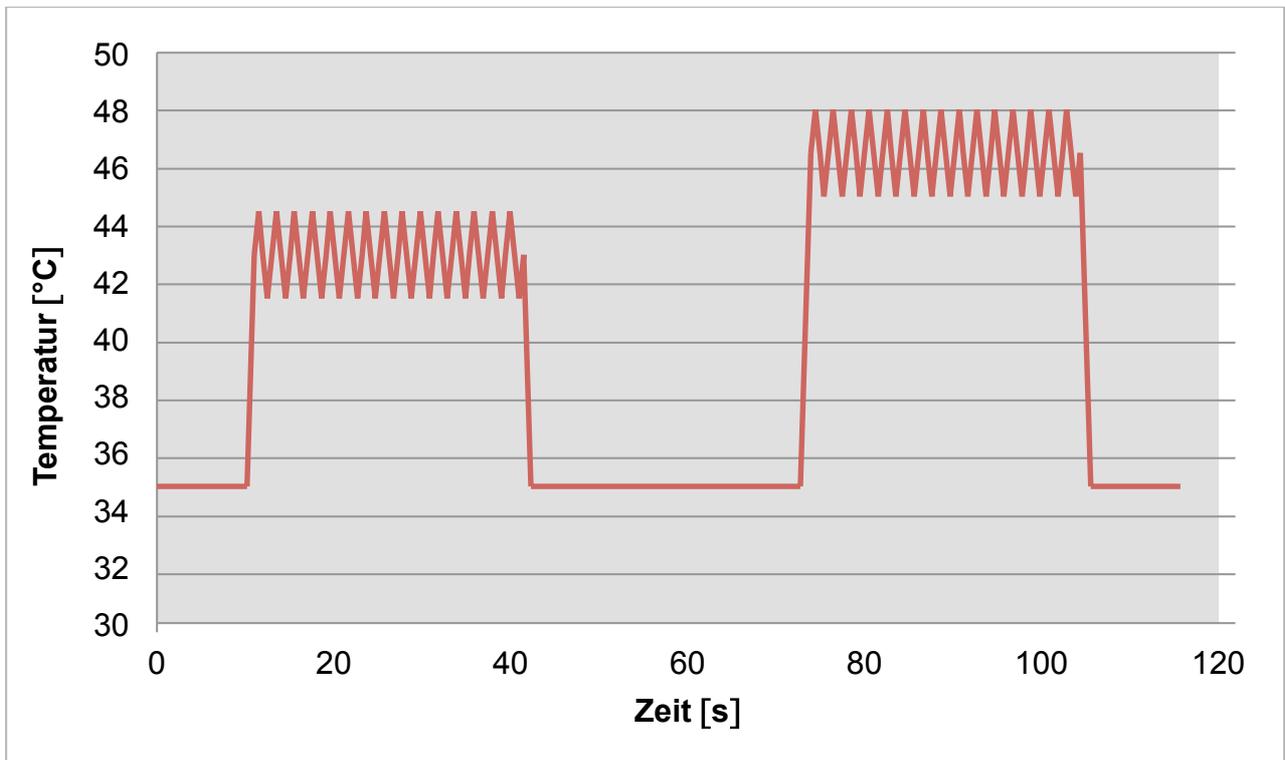


Abb. 9: Temperaturprofil der thermischen Stimuli

4.2.7 Schmerzskalen

Unmittelbar nach Applikation beurteilten die Probanden die subjektive Unangenehmheit und Intensität der verabreichten Hitze- und Hitzeschmerzstimuli retrospektiv anhand einer **numerischen Analogskala (NAS)**, die von 0 bis 10 reichte. Die verbalen Deskriptoren der Skala waren „kein Schmerz“ für 0 und „stärkste vorstellbare Schmerzintensität“ bzw. „größte vorstellbare Schmerzunangenehmheit“ für 10.

Außerdem bewertete jeder Proband unmittelbar nach Applikation retrospektiv die Hitzeschmerzstimuli anhand der affektiven und evaluativen Subskalen der deutschen Version des **McGill Pain Questionnaire** (Melzack, 1975; Stein et al., 1988). Es handelt sich um

eine Liste von Schmerzadjektiven, die spezifische Schmerzigenschaften repräsentieren. Innerhalb der vorgelegten Wortgruppen sind die Schmerzadjektive nach steigender Intensität geordnet und entsprechend ihres Ranges mit Zahlenwerten gewichtet. Mehrere Gruppen bilden jeweils die Subskalen der affektiven und evaluativen Schmerzqualität. Der Proband wählt aus jeder Wortgruppe das Adjektiv aus, das seinen Schmerz am treffendsten beschreibt. Nicht zutreffende Wortgruppen werden ausgelassen. Der Schmerz-Rating-Index entspricht dem Quotienten aus der Summe der gewichteten Zahlenwerte und der Anzahl der ausgewählten Adjektive.

4.3 Datenverarbeitung

Die Verhaltensdaten mit einer einzigen Messung/Erhebung je Untersuchungstag wurden mit einer 2-faktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) mit dem Within-subject-Faktor *Intervention* (Spaziergehen versus Laufen) und dem zusätzlichen Between-subject-Faktor *Reihenfolge* (Spaziergehen-Laufen versus Laufen-Spaziergehen) analysiert.

Verhaltensdaten mit wiederholten Messungen/Erhebungen an jedem Untersuchungstag (also vor und nach der Intervention) wurden mit einer 3-faktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) mit den Within-subject-Faktoren *Intervention* (Spaziergehen versus Laufen) und *Zeitpunkt* (Messung vor oder nach der Intervention) sowie dem Between-subject-Faktor *Reihenfolge* (Spaziergehen-Laufen versus Laufen-Spaziergehen) analysiert.

Post-hoc-Vergleiche wurden mit einem gepaarten Student-t-Test berechnet.

Alle statistischen Analysen wurden mittels SPSS 17.0 (Chicago, Illinois, USA) berechnet.

5. Ergebnisse

5.1 Intervention

Eine Zusammenfassung der Laufleistung und aller erfassten Parameter findet sich in Tabelle 2 am Ende von Kapitel 4.1.

Laufen

Die Probanden legten innerhalb der zwei Stunden dauernden Intervention durchschnittlich eine Strecke von 22,63 +/- 2,69 km zurück. Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug während des Laufes 147,72 +/- 12,02 Schläge pro Minute. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug vor dem Lauf 72,60 +/- 8,12 kg, nach dem Lauf 71,65 +/- 8,23 kg. Der Blutglukosespiegel betrug vor dem Lauf 86,22 +/- 9,52 mg/dl, nach dem Lauf 83,28 +/- 13,01 mg/dl.

Die Probanden schätzten ihre Anstrengung auf der Borg-Skala nach einer Stunde mit 13,25 +/- 1,65 und nach zwei Stunden mit 14,25 +/- 2,20 ein. 13 entspricht einer etwas anstrengenden Belastung, bei der man aber gut weitermachen kann. 15 bedeutet, eine Belastung ist anstrengend und schwer, aber Fortfahren ist noch möglich.

Spazieren

Die Probanden legten innerhalb der zwei Stunden dauernden Intervention durchschnittlich eine Strecke von 9,82 +/- 2,20 km zurück. Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug während des Spazierganges 83,06 +/- 9,09 Schläge pro Minute. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug vor dem Spaziergang 72,61 +/- 8,17 kg, nach dem Spaziergang 71,94 +/- 8,17 kg. Der Blutglukosespiegel betrug vorher 84,22 +/- 8,65 mg/dl, nachher 79,33 +/- 8,57 mg/dl.

Die Probanden schätzten ihre Anstrengung auf der Borg-Skala nach einer Stunde mit 8,17 +/- 1,42 und nach zwei Stunden mit 8,67 +/- 1,33 ein. Dies entspricht einer sehr leichten Anstrengung wie bei einer Normalperson das normale Gehen im eigenen Tempo.

Die zurückgelegte Strecke bei der Bedingung „Laufen“ übertraf die Strecke bei der Bedingung „Spaziergehen“ statistisch signifikant ($F(1, 16) = 470,81; p < 0.000$). Die Probanden bewerteten die Anstrengung beim Laufen nach einer ($F(1,16) = 82,58; p < 0.000$) und nach zwei Stunden ($F(1,16) = 95,21; p < 0.001$) signifikant höher als beim Spaziergang. Die durchschnittliche Herzfrequenz war beim Laufen im Vergleich zum Spaziergang signifikant höher ($F(1,16) = 458,08; p < 0.000$). Die Blutglukosekonzentration zeigte einen starken Trend für den Haupteffekt *Zeit* ($F(1,16) = 4,00; p = 0.06$), jedoch erreichten weder der Haupteffekt *Intervention* ($F(1,16) = 1,78; p = 0.20$) noch die Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 0,41; p = 0.53$) Signifikanzniveau.

Wie zu erwarten, wurde die subjektive Belastungsintensität des Ausdauerlaufes nach einer ($t(17) = -9,37; p < 0.000$) und nach zwei Stunden ($t(17) = -10,06; p < 0.000$) signifikant höher wahrgenommen als die des Spazierganges. Keiner der Probanden zeigte nach dem zweistündigen Ausdauerlauf Serumlaktatkonzentrationen ≤ 2 mmol/l.

Das Körpergewicht zeigte einen signifikanten Haupteffekt *Zeit* ($F(1,15) = 10,80; p = 0.005$). Weder der Haupteffekt *Intervention* ($F(1,15) = 0.27; p = 0.61$), noch die Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,15) = 4,03; p = 0.06$) waren jedoch signifikant. Wie zu erwarten, verloren die Probanden u.a. durch Transpiration während beider zweistündigen Interventionen Körpergewicht, obwohl ausreichend Flüssigkeit in Form von Mineralwasser zur Verfügung gestellt wurde. Post-hoc-Vergleiche zeigten, dass sich die Gewichtsabnahme nach Laufen nicht signifikant von der Gewichtsabnahme nach Spazieren unterschied ($t(16) = 1,93; p = 0.07$).

Zurückgelegte Strecke [km]						
Spaziergang (M +/- SD)		Lauf (M +/- SD)		Signifikanzniveau p		
9,82 +/- 2,2		22,62 +/- 2,69		<0.000		
Borg-Skala						
Spaziergang		Lauf		Signifikanzniveau p		
nach 1 h	nach 2 h	nach 1 h	nach 2 h	nach 1 h	nach 2 h	
8,17 +/- 1,42	8,67 +/- 1,33	13,39 +/- 1,5	14,61 +/- 2,2	<0.000	<0.000	
Durchschnittliche Herzfrequenz [1/min]						
Spaziergang		Lauf		Signifikanzniveau p		
83,06 +/- 9,09		147,72 +/- 12,02		<0,000		
Körpergewicht [kg]*						
Spaziergang		Lauf		Signifikanzniveau p		
M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	Zeit	Intervention	Interaktion
72,19 +/- 8,22	71,94 +/- 8,17	72,22 +/- 8,20	71,33 +/- 8,40	0.005	0.61	0.06
Blutglukosekonzentration [mg/dl]						
Spaziergang		Lauf		Signifikanzniveau p		
M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	Zeit	Intervention	Interaktion
84,22 +/- 8,65	79,33 +/- 8,57	86,22 +/- 9,52	83,28 +/- 13,01	0.06	0.2	0.53
Serumlaktatkonzentration [mmol/dl]						
Spaziergang		Lauf		Signifikanzniveau p		
M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	Zeit	Intervention	Interaktion
0,59 +/- 0,26	0,53 +/- 0,25	0,84 +/- 0,31	1,06 +/- 0,42	**	**	**

Tab. 2: Laufleistung und physiologische Parameter

* Aufgrund eines technischen Defektes wurde das Körpergewicht eines Probanden an einem Untersuchungstag nicht dokumentiert; N = 17.

** Für die Laktatwerte wurden keine Analysen durchgeführt, weil ein erheblicher Teil der ermittelten Werte insbesondere vor der jeweiligen Intervention unterhalb der Nachweisgrenze des verwendeten Testgerätes (0,8 mmol/l) lag. In diesen Fällen wurde für Berechnung der Mittelwerte ein Wert von 0,4 mmol/l eingesetzt.

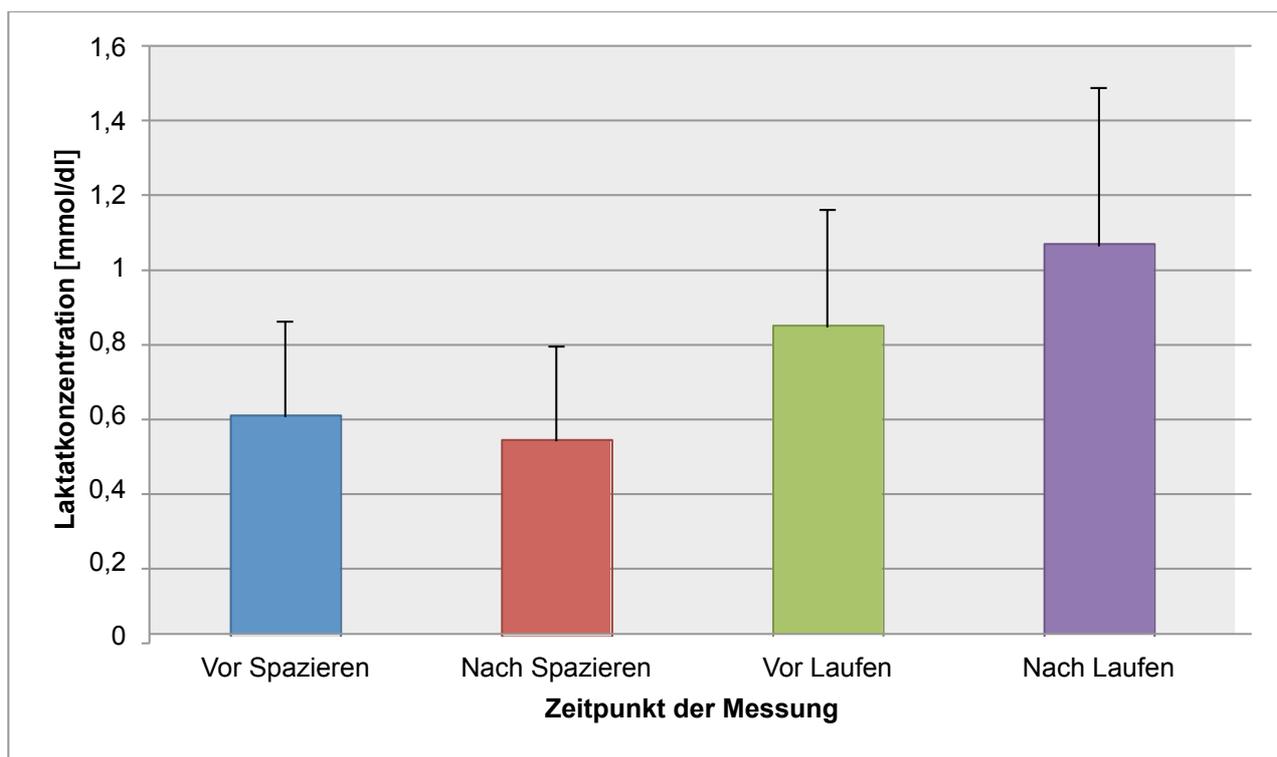


Abb. 10: Blutlaktatkonzentration [mmol/dl]

5.2 β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentration

Betrachtet man die individuellen Messwerte, zeigte sich konkordant zu anderen Studien eine große interindividuelle Schwankung der β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen (Farrell, 1985; Farrell et al., 1982; Paulev, 1989) sowie einzelne Ausreißer mit überdurchschnittlich hoher Ruhekonzentration bzw. überdurchschnittlichen Steigerungen nach Ausdauersport (Sheps et al., 1988). Nach dem Spaziergehen zeigte die Mehrheit der Probanden einen geringen Konzentrationsanstieg, ein Proband sogar eine geringe Abnahme. Die β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentration betrug vor dem Spaziergang durchschnittlich $2,60 \pm 3,72$ pmol/l, nach dem Spaziergang $3,78 \pm 6,91$ pmol/l. Nach dem Laufen zeigten alle Probanden einen deutlichen Anstieg der β -Endorphin-Plasmakonzentration. Die β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentration betrug vor dem Lauf durchschnittlich $3,13 \pm 5,19$ pmol/l, nach dem Lauf $16,14 \pm 18,22$ pmol/l.

Es ergaben sich somit bei den β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen signifikante Haupteffekte von *Zeit* ($F(1,16) = 14,08$; $p = 0,002$) und *Intervention* ($F(1,16) = 14,03$; $p =$

0.002). Außerdem zeigte sich eine signifikante Interaktion Zeit x Intervention ($F(1,16) = 13,34$, $p = 0.002$). Die durchschnittliche Plasmakonzentration blieb nach dem Spaziergehen gegenüber vorher nahezu konstant ($t(17) = 1,48$; $p = 0.156$), während sie sich nach dem Laufen gegenüber dem Ausgangswert nahezu verfünffachte ($t(17) = 3,57$; $p = 0.002$).

β-Endorphin-IRM im Plasma [pmol/dl]						
Spaziergang		Lauf		Signifikanzniveau p		
M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	Zeit	Intervention	Interaktion
2,60 +/- 3,72	3,78 +/- 6,91	3,13 +/- 5,19	16,14 +/- 18,22	0.002	0.002	0.002

Tab. 3: β -Endorphin-IRM im Plasma [pmol/dl]

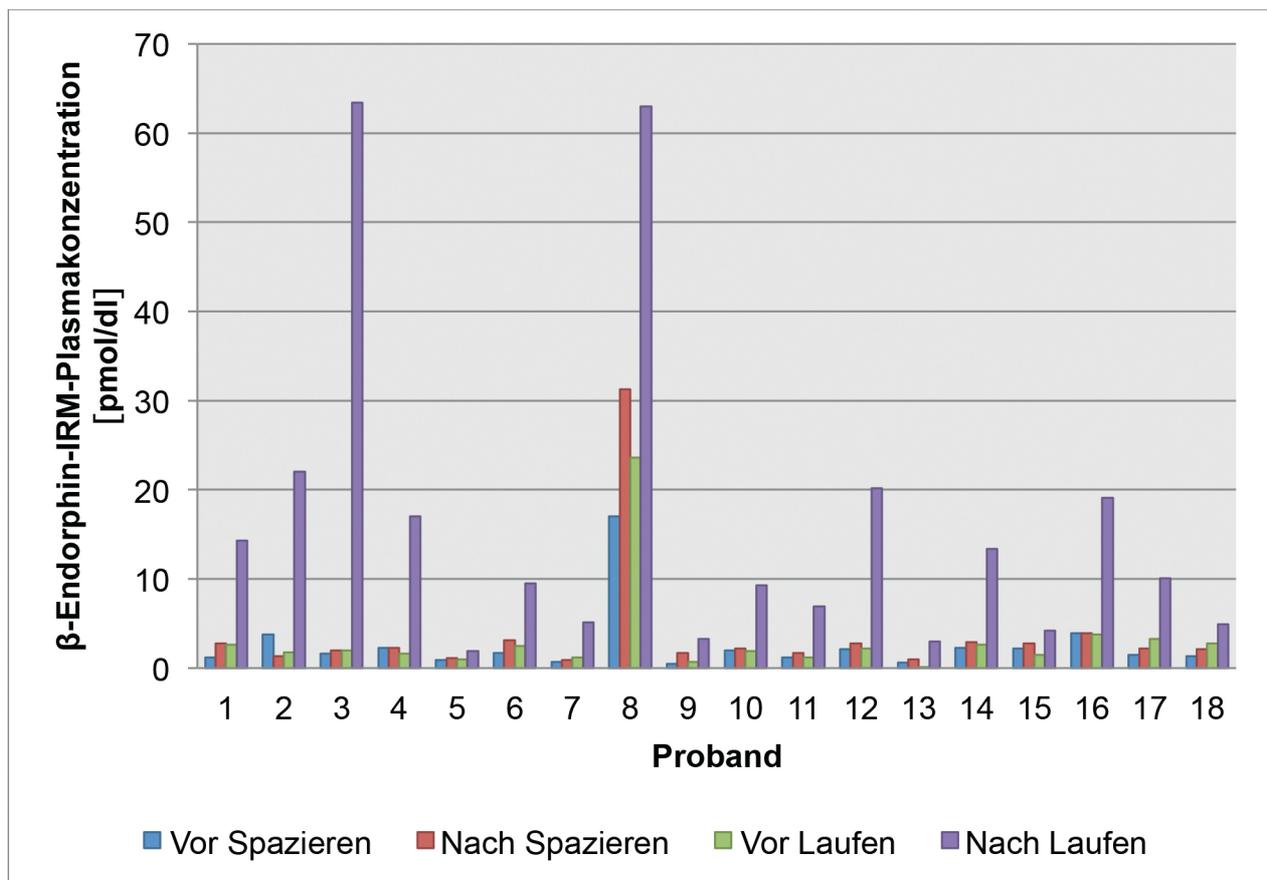


Abb. 11: Individuelle β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen [pmol/dl]

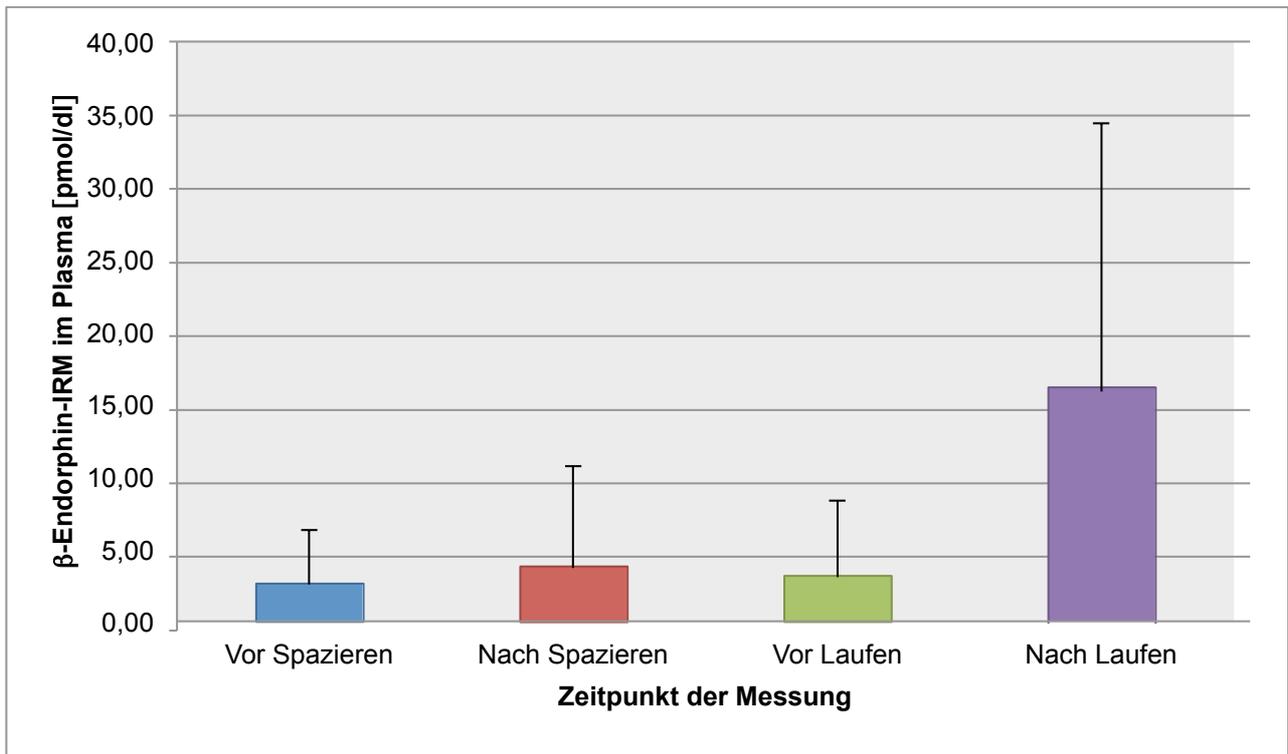


Abb. 12: β-Endorphin-IRM im Plasma [pmol/dl]

Die Schwankungen der absoluten Messwerte der β-Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen zeigten weder eine signifikante Korrelation mit der jeweiligen sportlichen Performanz (zurückgelegte Strecke, Geschwindigkeit) noch mit physiologischen Parametern wie Herzfrequenz, Blutglukose, Laktat, oder Körpergewicht. Allerdings zeigten die β-Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen nach Lauf eine signifikante Korrelation (Pearson) mit den NAS für Intensität ($r = 0,54$; $p = 0,02$ (2-seitig)) und Unangenehmheit ($r = 0,49$; $p = 0,04$ (2-seitig)) der Hitzeschmerzstimuli. Die übrigen Selbsteinschätzungen in den Stimmungsskalen (POMS, VAMS) und Schmerzskaalen (WPT, HPT, MPQ, NAS) zeigten keine signifikante Korrelation mit den β-Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen.

5.3 Substanztest

Die Analyse ergab für alle 36 untersuchten Proben negative Ergebnisse.

5.4 Bestimmung der individuellen Wahrnehmungsschwellen von Wärme und Hitzeschmerz

Die durchschnittlichen Wahrnehmungsschwellen für Wärme (WPT) und Hitzeschmerz (HPT) wurden zu folgenden vier Zeitpunkten vor der oben beschriebenen Schmerzstimulation bestimmt:

- vor dem Spaziergang
- nach dem Spaziergang
- vor dem Lauf
- nach dem Lauf

Wärmewahrnehmung (Warmth perception threshold; WPT)

Der Haupteffekt *Zeit* zeigte an jedem der beiden Untersuchungstage eine signifikant höhere Wahrnehmungsschwelle für die zweite Messung ($F(1,15) = 9,30$; $p = 0.008$). Jedoch erreichten weder der Haupteffekt *Intervention* ($F(1,15) = 0,22$; $p = 0.65$) noch die Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,15) = 0,05$; $p = 0.83$) ein statistisch signifikantes Niveau.

Hitzeschmerzwahrnehmung (Heat perception threshold; HPT)

Der Haupteffekt *Zeit* zeigte an jedem der beiden Untersuchungstage eine signifikant niedrigere Wahrnehmungsschwelle für die zweite Messung ($F(1,16) = 6,49$; $p = 0.02$). Jedoch erreichten weder der Haupteffekt *Intervention* ($F(1,16) = 0,01$; $p = 0.91$), noch die Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 0,27$; $p = 0.61$) ein statistisch signifikantes Niveau.

Quantitative Sensory Testing (QST)						
Wahrnehmungsschwelle für Wärme in °C (WPT)						
Spaziergang		Lauf		Signifikanzniveau p		
M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	Zeit	Intervention	Interaktion
34,56 +/- 1,33	35,25 +/- 1,76	34,63 +/- 1,28	35,43 +/- 1,36	0.008	0.65	0.61
Wahrnehmungsschwelle für Schmerz in °C (HPT)						
Spaziergang		Lauf		Signifikanzniveau p		
M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	Zeit	Intervention	Interaktion
47,36 +/- 1,90	46,93 +/- 2,15	47,25 +/- 1,47	46,96 +/- 1,56	0.02	0.91	0.83

Tab. 4: Wahrnehmungsschwellen für Wärme und Schmerz in °C

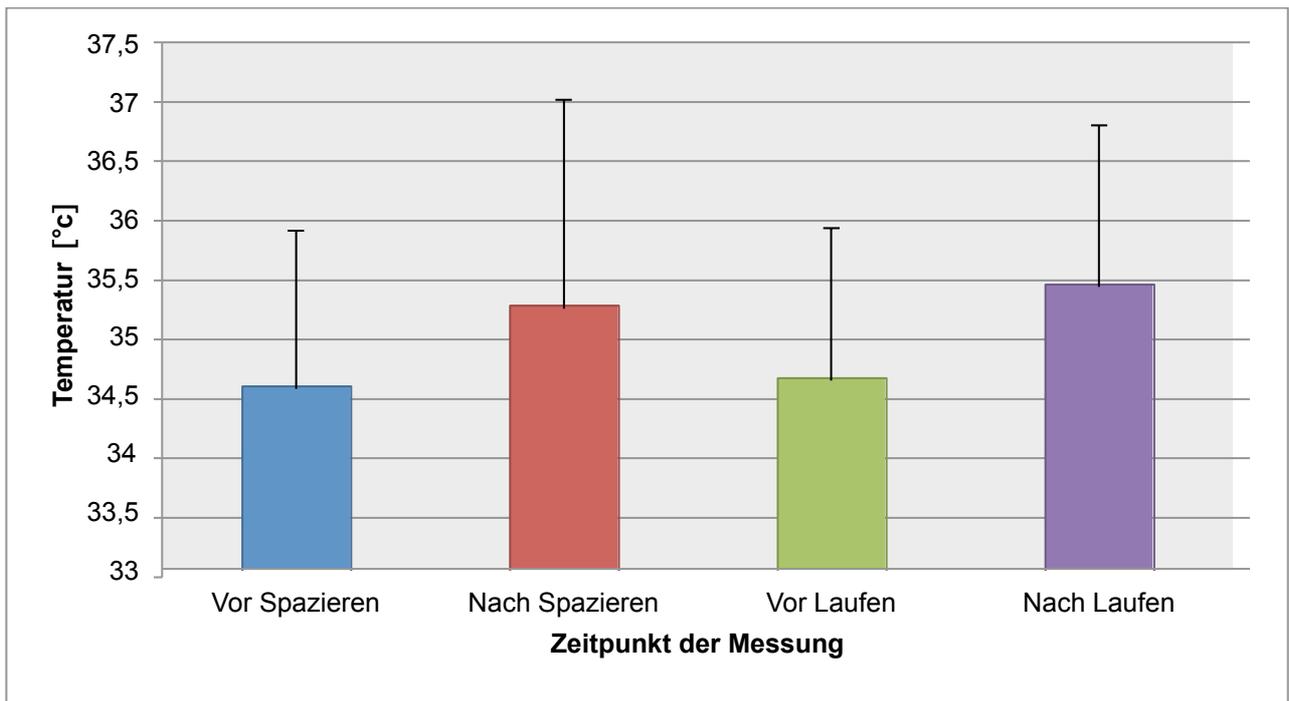


Abb. 13: Wahrnehmungsschwelle für Wärme

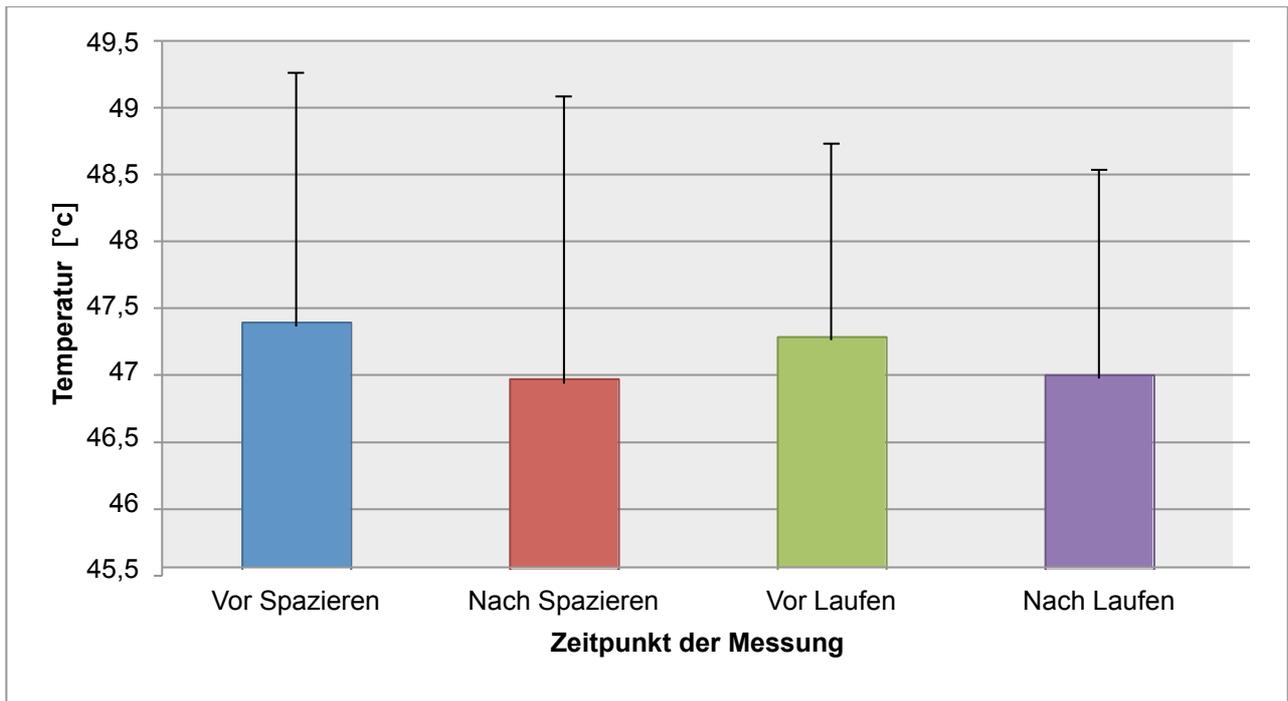


Abb. 14: Wahrnehmungsschwelle für Schmerz

5.5 Schmerzskalen

Erwartungsgemäß wurden die **Intensität und Unangenehmheit der nichtschmerzhaften Wärmestimuli** in den **Numerischen Analogskalen (NAS)** nahezu mit 0 bewertet. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen. Die Wärmestimulation wurde allgemein als nicht schmerzhaft empfunden.

Die **NAS für die Intensität der Hitzeschmerzstimuli** zeigte einen signifikanten Haupteffekt *Zeit* ($F(1,16) = 31,04; p < 0.00$). Der Haupteffekt *Intervention* ($F(1,16) = 0,04; p = 0.84$) und die Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 0,81; p = 0.38$) erreichten kein Signifikanzniveau. Die Probanden empfanden die applizierten Hitzeschmerzstimuli an beiden Untersuchungstagen nach der jeweiligen Intervention zunehmend intensiver.

Die **NAS für die Unangenehmheit der Hitzeschmerzstimuli** zeigte einen signifikanten Haupteffekt *Zeit* ($F(1,16) = 16,79; p = 0.001$). Der Haupteffekt *Intervention* ($F(1,16) = 0,01; p = 0.92$) und die Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 0,14; p = 0.72$) erreichten kein Signifikanzniveau. Die Probanden bewerteten die applizierten Hitzeschmerzstimuli unabhängig von der Art der Intervention an beiden Untersuchungstagen nach der

jeweiligen Intervention als intensiver und unangenehmer. Zudem zeigten sich positive Korrelationen (Pearson) zwischen den Bewertungen der Intensität und Unangenehmheit von nichtschmerzhaften Wärmestimuli ($r = 0,976$; $p < 0.000$ (2-seitig) sowie von Hitzeschmerzstimuli ($r = 0,66$; $p = 0.003$), die nahelegen, dass die Probanden bei der Bewertung der Schmerzstimuli die Kategorien „Intensität“ und „Unangenehmheit“ wenig bis gar nicht diskriminieren konnten und darum beide Kategorien annähernd identisch bewerteten. Intention der Abfrage beider Kategorien war es, Veränderungen der sensorisch-diskriminativen und der affektiven Komponente der Schmerzreizwahrnehmung differenziert abzubilden. Aufgrund der Trennungsunschärfe zwischen den Kategorien Schmerzintensität und –unangenehmheit der NAS lassen sich aus den vorliegenden Daten jedoch keine Rückschlüsse gewinnen, welche differentiellen akuten Effekte Ausdauersport auf diese beiden unterschiedlichen Komponenten der Schmerzreizwahrnehmung hat. Retrospektiv mit den Probanden geführte Interviews nach der Datenerhebung bestätigten, dass die Kategorie Intensität als eindeutig definierte Begrifflichkeit verstanden wurde, während die Kategorie Unangenehmheit für die Probanden kaum davon abzugrenzen war. Die Ergebnisse der beiden Kategorien der NAS scheinen daher in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls in erster Linie die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzwahrnehmung abzubilden und werden im Folgenden unter der Kategorie „Schmerzintensität“ subsumiert.

	Spaziergang		Lauf		Signifikanzniveau p		
	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	Zeit	Inter-vention	Inter-aktion
Numerische Analogskalen (NAS)							
Nicht schmerzhaftes Hitze							
Intensität	0,28 +/- 0,83	0,61 +/- 1,24	0,06 +/- 0,24	0,50 +/- 1,20	0,06	0,21	0,81
Unangenehm-heit	0,22 +/- 0,55	0,61 +/- 1,24	0 +/- 0	0,39 +/- 0,98	0,04	0,13	1,00
Schmerzhaftes Hitze							
Intensität	6,39 +/- 1,42	7,28 +/- 1,67	6,22 +/- 1,96	7,33 +/- 1,28	<0.000	0,84	0,38
Unangenehm-heit	6,22 +/- 1,96	7,17 +/- 1,65	6,28 +/- 1,78	7,06 +/- 1,43	0.001	0,92	0,72

Tab. 5: Bewertungen der applizierten thermischen Schmerzreize mittels der Numerischen Analogskalen (NAS)

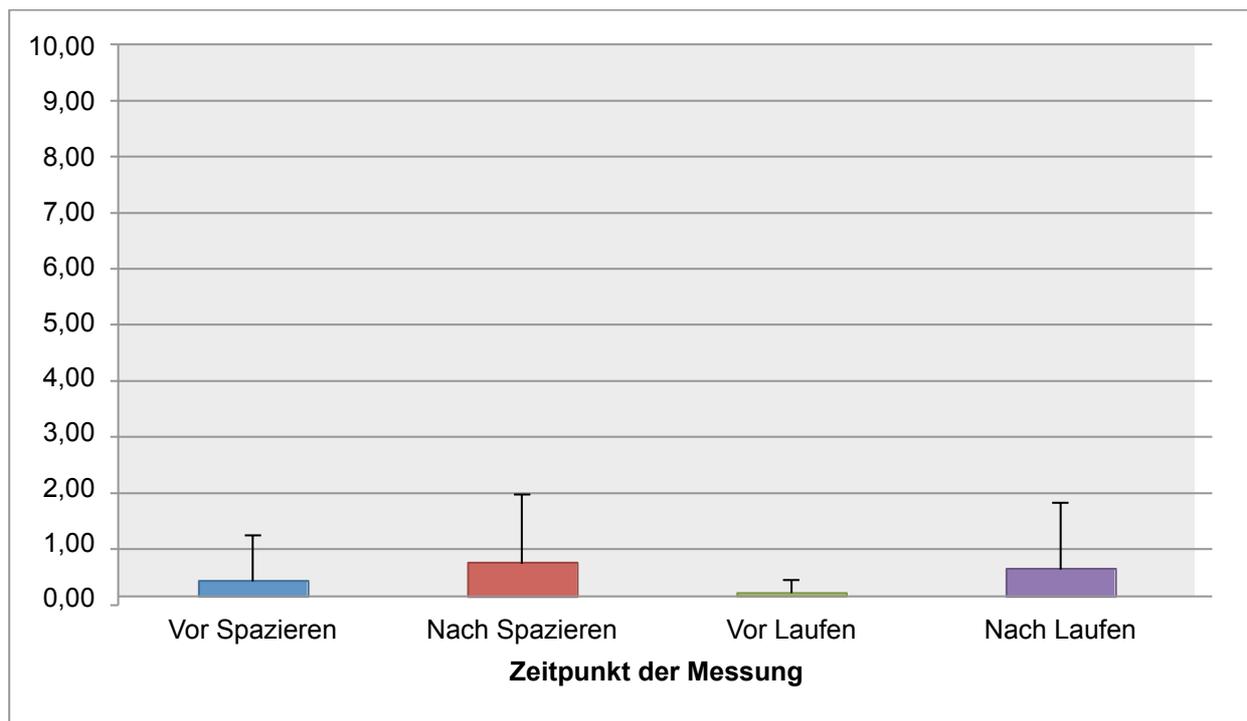


Abb. 15: Numerische Analogskala „Intensität Hitzelerleben“

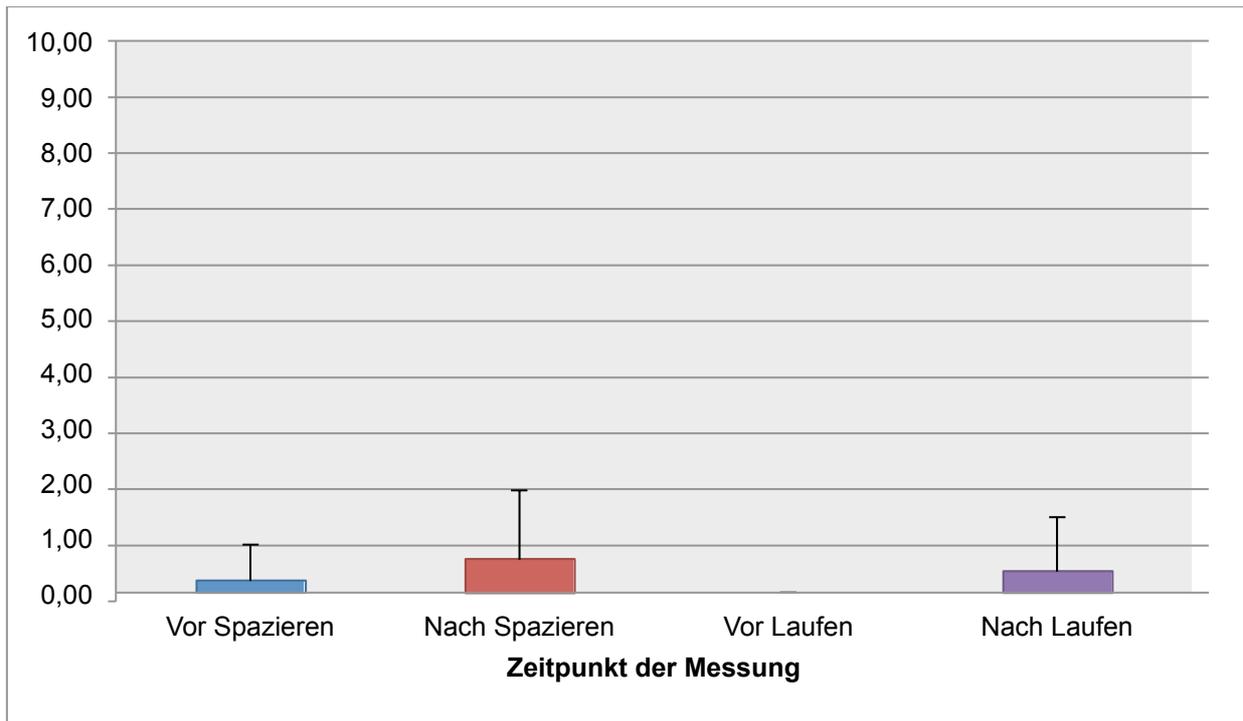


Abb. 16: Numerische Analogskala „Unangenehmheit Hitzeerleben“

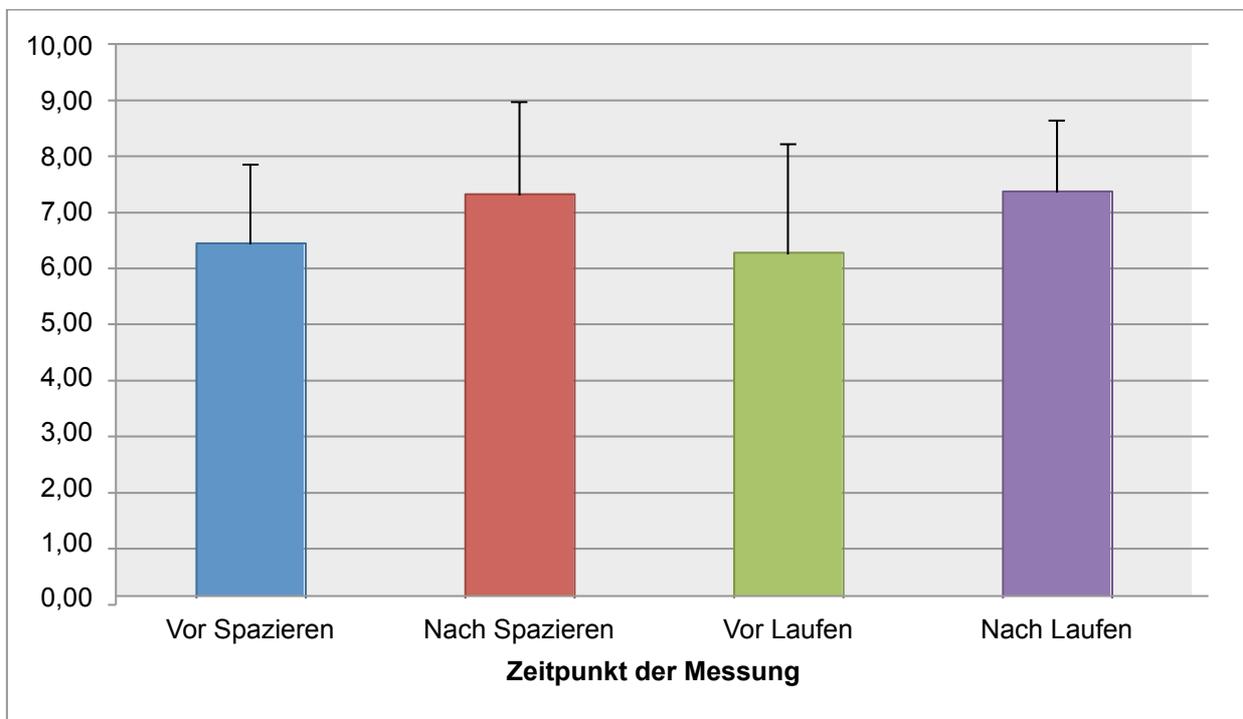


Abb. 17: Numerische Analogskala „Intensität Schmerzerleben“

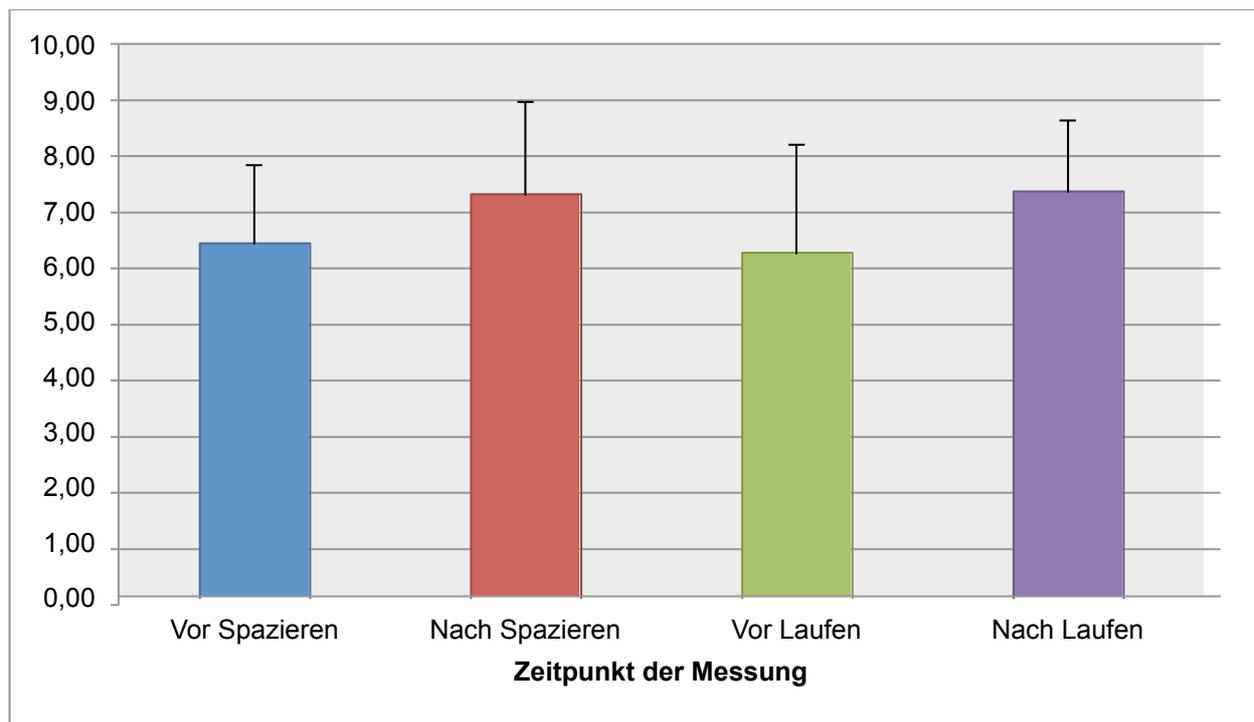


Abb. 18: Numerische Analogskala „Unangenehmheit Schmerzerleben“

Die **Evaluative Subskala des McGill Pain Questionnaire** zeigte keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen (Haupteffekte *Zeit* ($F(1,16) = 0,03$; $p = 0,87$) und *Intervention* ($F(1,16) = 1,81$; $p = 0,20$) sowie Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 1,51$; $p = 0,24$)).

Die **Affektive Subskala des MPQ** zeigte zwar keine signifikanten Haupteffekte (Haupteffekte *Zeit* ($F(1,16) = 0,07$; $p = 0,79$) und *Intervention* ($F(1,16) = 0,72$; $p = 0,41$)), jedoch einen starken Trend bezüglich der Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 3,61$; $p = 0,076$)*. Die affektiven Bewertungen der Schmerzreize nahmen nach Spazieren um 25 % zu, während sie nach Laufen signifikant um 17 % abnahmen ($t(17) = 2,51$; $p = 0,02$ (2-seitig)).

* Für die vorliegende Dissertation wurde ein Probandenkollektiv von $N = 18$ ausgewertet, da bei zwei Probanden nicht das vollständige Verhaltensdateninventar (1 Proband ohne vollständige β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen; 2 Probanden ohne vollständige Interventionsparameter) erhoben werden konnte. Tatsächlich lagen aber bei allen 20 Probanden der Erhebung vollständige Schmerzevaluationen vor. Schließt man

alle 20 Probanden der Erhebung in die Analyse eine, wie dies in der Publikation (Scheef et al., 2012) erfolgte, so war die affektive Bewertung der Schmerzreize nach dem Laufen gegenüber nach dem Spazierengehen signifikant niedriger ($p = 0.0455$).

	Spaziergang		Lauf		Signifikanzniveau p		
	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	Zeit	Inter-vention	Inter-aktion
McGill Pain Questionnaire							
Evaluative Subskala	1,61 +/- 1,04	1,78 +/- 1,11	1,50 +/- 1,04	1,28 +/- 0,58	0.87	0.20	0.24
Affektive Subskala	2,44 +/- 2,12	3,06 +/- 2,31	2,67 +/- 2,14	2,22 +/- 1,55	0.79	0.41	0.076*

Tab. 6: Bewertungen der applizierten thermischen Schmerzreize mittels des McGill Pain Questionnaire

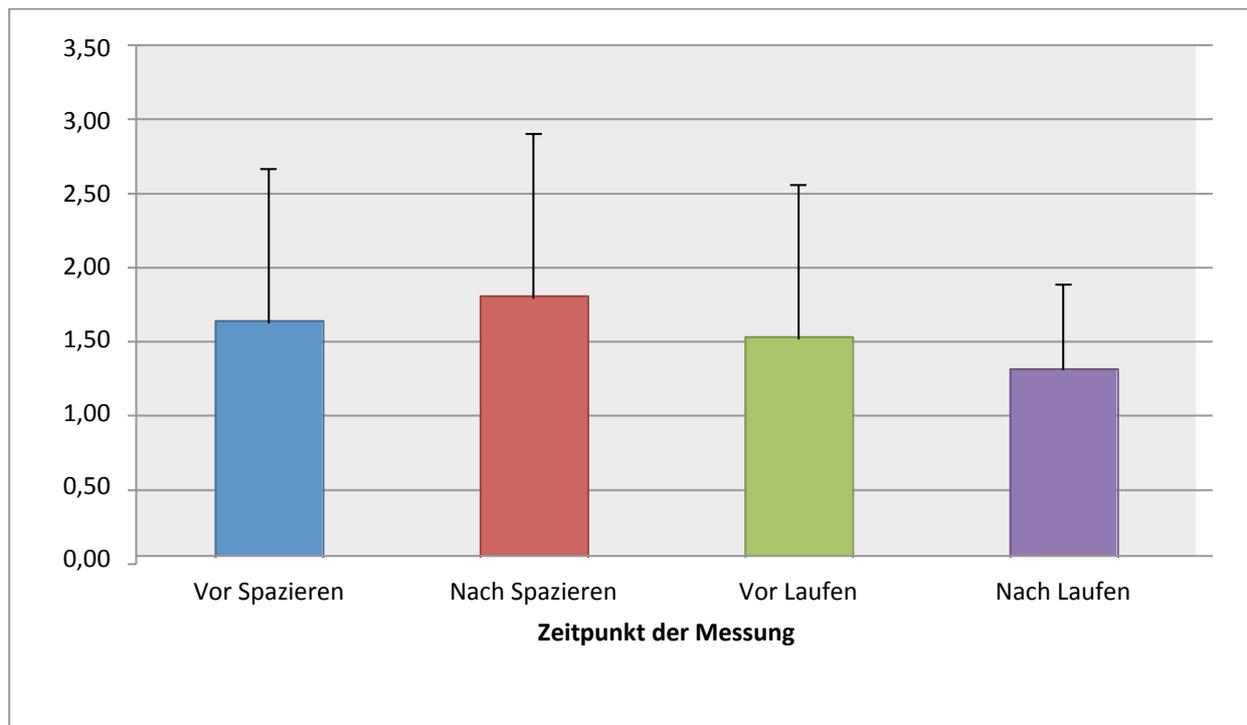


Abb. 19: McGill Pain Questionnaire, Evaluative Subskala

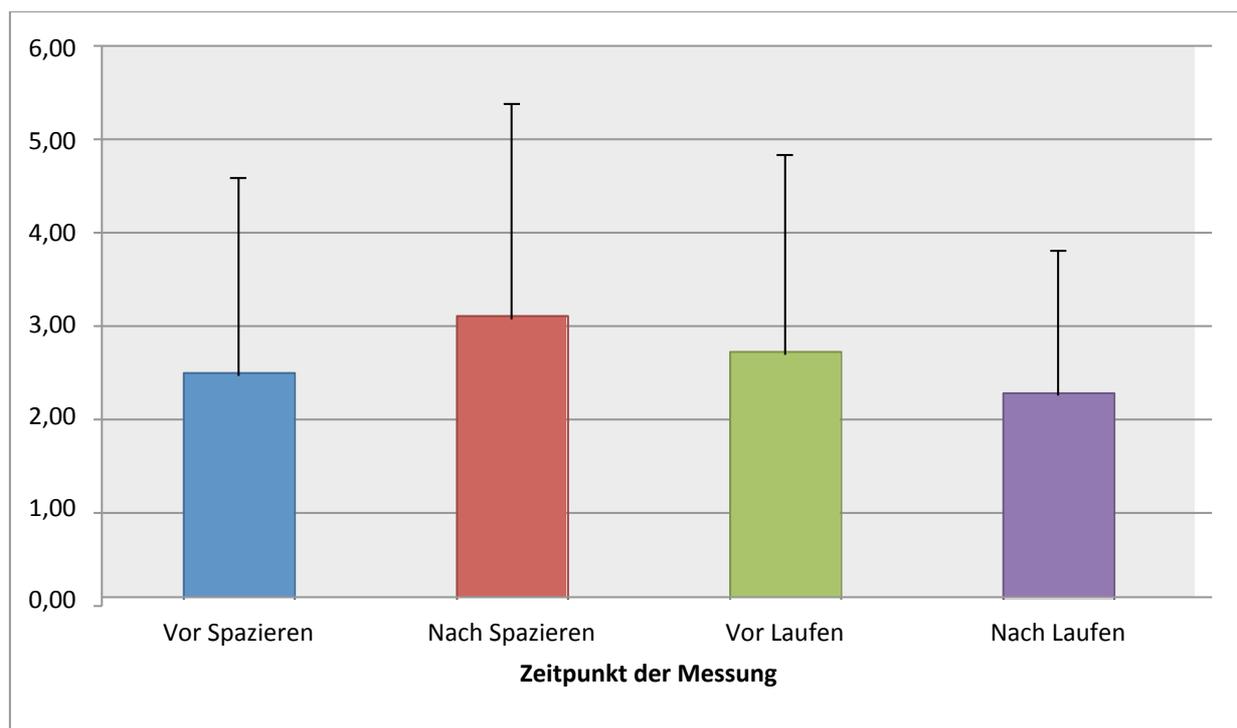


Abb. 20: McGill Pain Questionnaire, Affektive Subskala

5.6 Stimmungsskalen

Das **Profile of Mood States (POMS)** zeigte für die **Subskala „Missmut“** (Haupteffekte *Zeit* ($F(1,16) = 1,23$; $p = 0,28$) und *Intervention* ($F(1,16) = 2,34$; $p = 0,15$) sowie Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 1,01$; $p = 0,33$)) sowie für die **Subskala „Tatendrang“** (Haupteffekte *Zeit* ($F(1,16) = 3,37$; $p = 0,08$) und *Intervention* ($F(1,16) = 0,77$; $p = 0,39$) sowie Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 0,09$; $p = 0,76$)) keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen.

Die **Subskala „Müdigkeit“** zeigte signifikante Haupteffekte für die Faktoren *Zeit* ($F(1,16) = 6,97$; $p = 0,018$) und *Intervention* ($F(1,16) = 5,04$; $p = 0,039$) sowie eine signifikante Interaktion *Intervention x Zeit* ($F(1,16) = 12,50$; $p = 0,003$), die insbesondere durch einen signifikanten Anstieg der „Müdigkeit“ nach dem Laufen getragen wurde ($t(17) = 3,52$; $p = 0,003$), welche nach dem Spazierengehen nicht zu beobachten war ($t(17) = 1,44$; $p = 0,17$). Es zeigte sich für „Müdigkeit“ ein Baseline-Unterschied zwischen den beiden Interventionsbedingungen ($t(17) = 2,35$; $p = 0,03$). Die Probanden waren vor

dem Spazierengehen signifikant müder als vor dem Laufen, fühlten sich aber nach dem Laufen deutlich müder als nach dem Spazieren.

Die **Subskala „Niedergeschlagenheit“** zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Zeit* ($F(1, 16) = 5,84$; $p = 0.028$), aber keine signifikanten Effekte für *Intervention* ($F(1,16) = 2,02$; $p = 0.17$) oder die Interaktion *Intervention x Zeit* ($F(1,16) = 0,84$; $p = 0.37$). Die Probanden empfanden unabhängig von der jeweiligen Interventionsbedingung nach beiden Interventionen (Spazierengehen, Laufen) ein geringeres Maß an „Niedergeschlagenheit“.

	Spaziergang		Lauf		Signifikanzniveau p		
	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	Zeit	Intervention	Interaktion
POMS							
Müdigkeit	13,72 +/- 5,89	12,17 +/- 6,98	12,11 +/- 5,41	18,72 +/- 6,86	0.018	0.039	0.003
Niedergeschlagenheit	18,22 +/- 8,59	17,11 +/- 9,85	16,83 +/- 6,47	14,06 +/- 0,42	0.028	0.17	0.37
Missmut	9,06 +/- 4,12	9,28 +/- 6,23	8,17 +/- 2,41	7,28 +/- 0,75	0.28	0.15	0.33
Tatendrang	30,56 +/- 7,29	28,28 +/- 8,70	31,22 +/- 7,76	29,72 +/- 6,82	0.08	0.39	0.76

Tab. 7: Ergebnisse des Profile of Mood States (POMS)

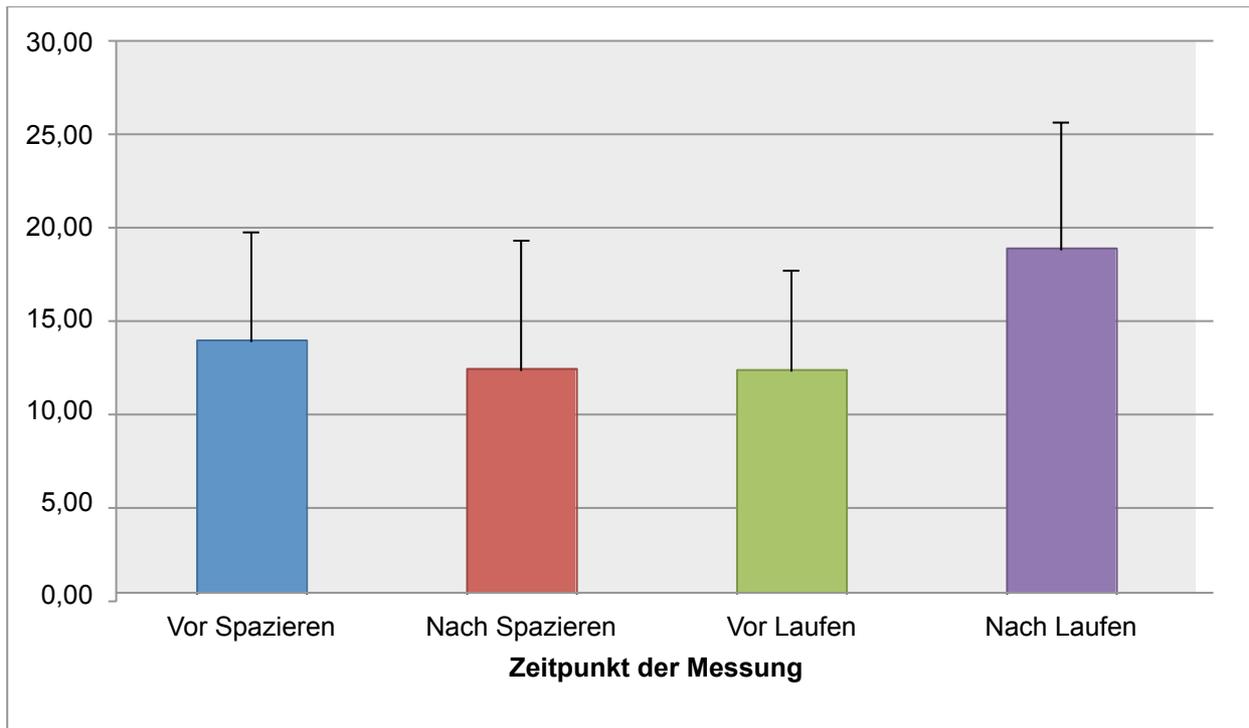


Abb. 21: Profile of Mood States, Subskala „Müdigkeit“

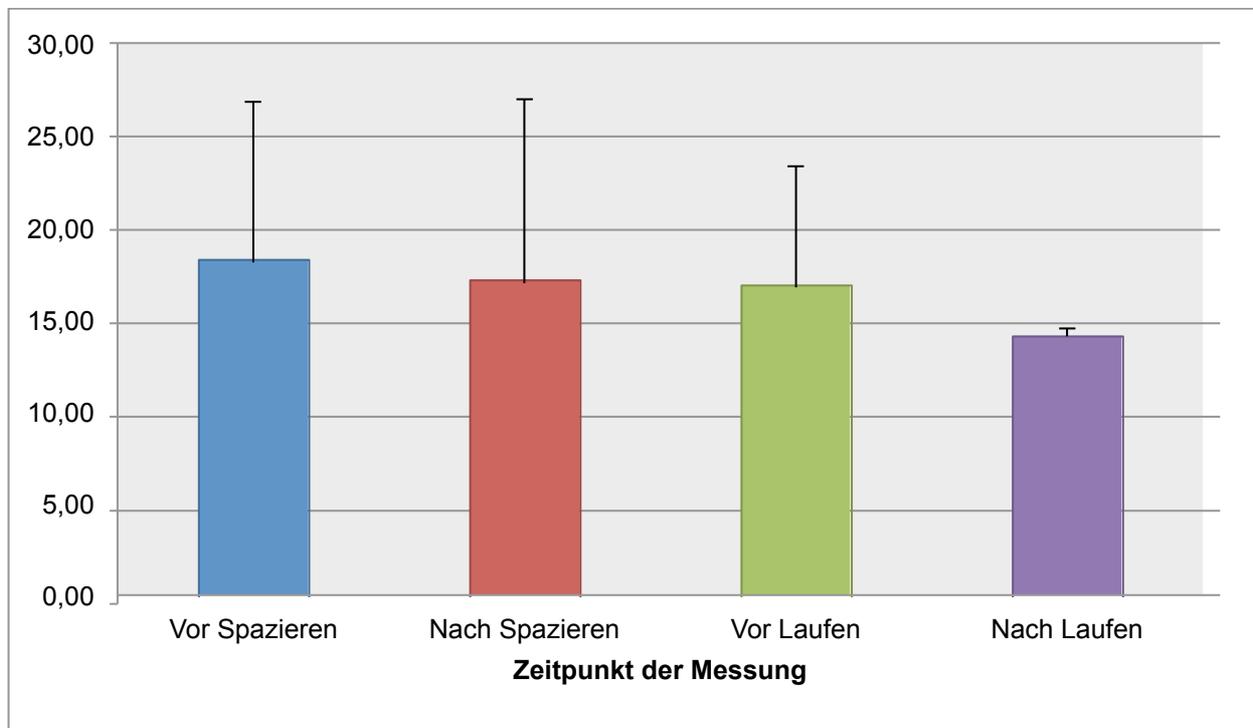


Abb. 22: Profile of Mood States, Subskala „Niedergeschlagenheit“

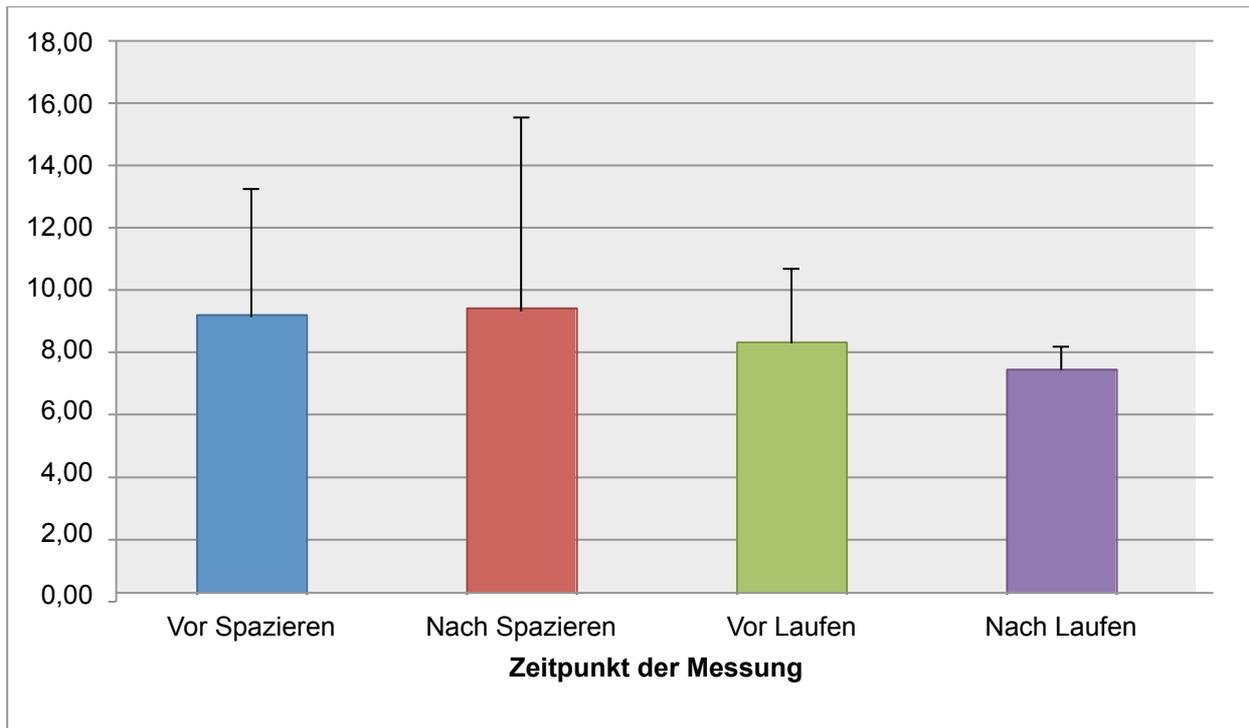


Abb. 23: Profile of Mood States, Subskala „Missmut“

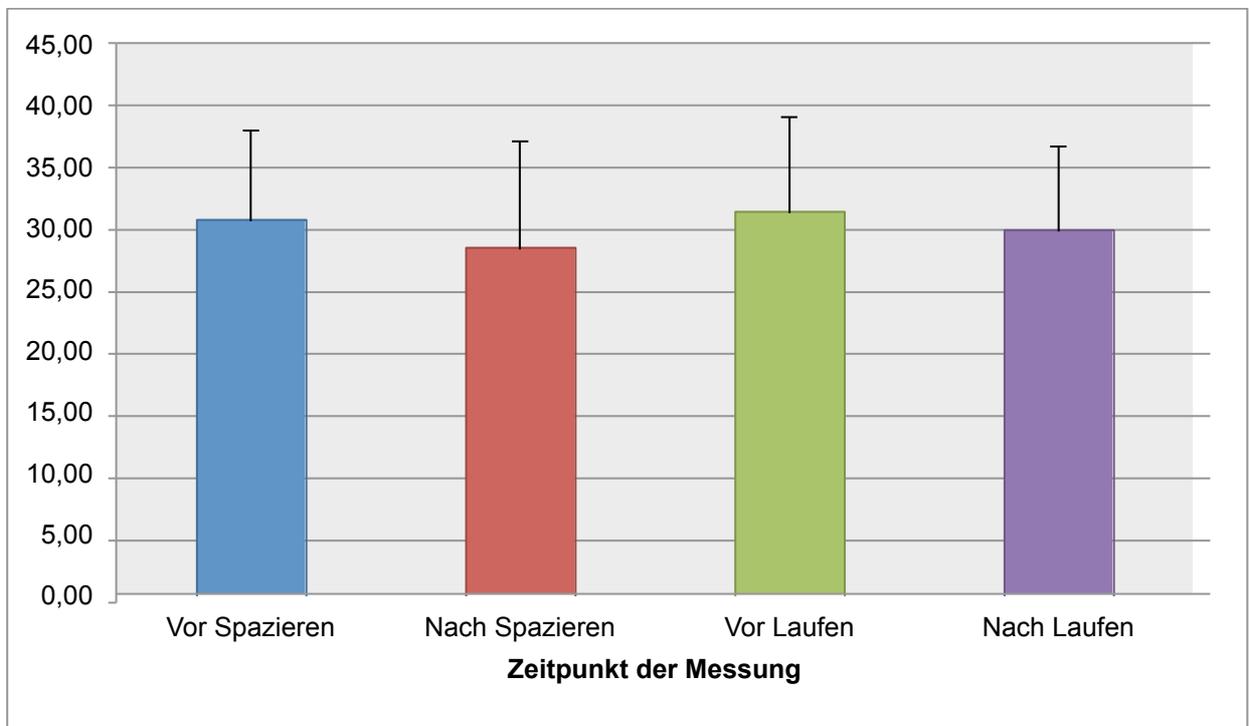


Abb. 24: Profile of Mood States, Subskala „Tatendrang“

Die **VAMS** zeigten keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen für die **Subskalen**:

„**wütend**“ (Haupteffekte *Zeit* ($F(1,16) = 0,01$; $p = 0.92$) und *Intervention* ($F(1,16) = 0,58$; $p = 0.46$) sowie Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 0,45$; $p = 0.51$)),

„**ängstlich**“ (Haupteffekte *Zeit* ($F(1,16) = 2,73$; $p = 0.12$) und *Intervention* ($F(1,16) = 1,09$; $p = 0.31$) sowie Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 2,51$; $p = 0.13$)),

„**traurig**“ (Haupteffekte *Zeit* ($F(1,16) = 1,23$; $p = 0.28$) und *Intervention* ($F(1,16) = 2,34$; $p = 0.15$) sowie Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 1,01$; $p = 0.33$)) und

„**müde**“ (Haupteffekte *Zeit* ($F(1,16) = 1,01$; $p = 0.33$) und *Intervention* ($F(1,16) = 0,73$; $p = 0.41$) sowie Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 2,37$; $p = 0.14$)).

Die **Subskala „fröhlich“** zeigte keine signifikanten Haupteffekte für *Zeit* ($F(1,16) = 0,002$; $p = 0.97$) sowie Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 0,001$; $p = 0.98$). Nur der Haupteffekt *Intervention* ($F(1,16) = 4,19$; $p = 0.06$) zeigte einen starken Trend. Die Probanden waren am Untersuchungstag mit der Interventionsbedingung „Laufen“ tendenziell fröhlicher.

Die **Subskala „kraftvoll/stark“** zeigte einen signifikanten Haupteffekt für *Intervention* ($F(1,16) = 5,42$; $p = 0.03$). Weder der Haupteffekt *Zeit* ($F(1,16) = 1,90$; $p = 0.19$) noch die Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 0,74$; $p = 0.40$) erreichten Signifikanzniveau. Die Probanden fühlten sich am Untersuchungstag mit der Interventionsbedingung „Laufen“ kraftvoller/stärker.

Die **Subskala „angespannt“** zeigte einen signifikanten Haupteffekt für *Zeit* ($F(1,16) = 9,27$; $p = 0.008$). Weder der Haupteffekt *Intervention* ($F(1,16) = 0,78$; $p = 0.78$) noch die Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 0,25$; $p = 0.62$) erreichten Signifikanzniveau. Die Probanden fühlten sich an beiden Untersuchungstagen unabhängig von der Art der Interventionsbedingung nach der jeweiligen Intervention weniger angespannt.

Die **Subskala „verwirrt“** zeigte einen signifikanten Haupteffekt für *Zeit* ($F(1,16) = 6,46$; $p = 0.02$). Weder der Haupteffekt *Intervention* ($F(1,16) = 0,66$; $p = 0.43$) noch die Interaktion *Zeit x Intervention* ($F(1,16) = 0,11$; $p = 0.74$) erreichten Signifikanzniveau. Die Probanden fühlten sich an beiden Untersuchungstagen unabhängig von der Art der Interventionsbedingung nach der jeweiligen Intervention weniger verwirrt.

Die **Subskala „Euphorie“** zeigte signifikante Haupteffekte für *Zeit* ($F(1,18) = 5,42$; $p = 0.03$) und *Intervention* ($F(1,16) = 18,18$; $p = 0.046$) sowie eine signifikante Interaktion *Intervention x Zeit* ($F(1,16) = 4,68$; $p = 0.034$). Es zeigte sich hierbei ein deutlicher Baseline-Unterschied zwischen den Interventionsbedingungen Laufen und Spaziergehen. Die Probanden gaben schon vor dem Laufen gegenüber vor dem Spaziergehen eine signifikant höhere Euphorie an ($t(17) = -2,50$; $p = 0.023$). Jedoch zeigten die Probanden nach dem Laufen einen weiteren signifikanten Anstieg der Euphorie ($t(17) = -2,98$; $p = 0.008$), während die Euphorie nach dem Spazieren bei konstanten Werten verharrte ($t(17) = -0,12$; $p = 0.905$).

	Spaziergang		Lauf		Signifikanzniveau p		
	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	M +/- SD vorher	M +/- SD nachher	Zeit	Intervention	Interaktion
VAMS							
wütend	4,28 +/- 4,50	5,50 +/- 12,98	4,61 +/- 7,21	3,22 +/- 2,60	0.92	0.46	0.51
verwirrt	7,01 +/- 7,96	5,83 +/- 2,03	7,22 +/- 9,57	4,06 +/- 3,65	0.02	0.43	0.74
ängstlich	5,83 +/- 8,43	4,39 +/- 4,87	8,89 +/- 14,13	3,00 +/- 3,03	0.12	0.31	0.13
fröhlich	57,00 +/- 14,72	57,06 +/- 18,41	63,44 +/- 17,17	63,22 +/- 7,29	0.97	0.06	0.98
traurig	9,33 +/- 15,85	6,72 +/- 2,27	8,50 +/- 13,57	3,33 +/- 3,69	0.28	0.15	0.33
angespannt	21,33 +/- 19,21	12,96 +/- 16,30	24,39 +/- 21,90	14,28 +/- 14,35	0.008	0.78	0.62
kraftvoll/ stark	54,38 +/- 19,59	51,00 +/- 23,04	61,94 +/- 18,10	55,17 +/- 23,08	0.19	0.03	0.40
müde	31,06 +/- 21,45	20,83 +/- 17,68	28,44 +/- 20,55	30,78 +/- 21,70	0.33	0.41	0.14
euphorisch	37,89 +/- 24,63	38,33 +/- 24,88	47,28 +/- 25,83	59,61 +/- 19,74	0.03	0.046	0.034

Tab. 8: Ergebnisse der Visual Analogue Mood Scales (VAMS)

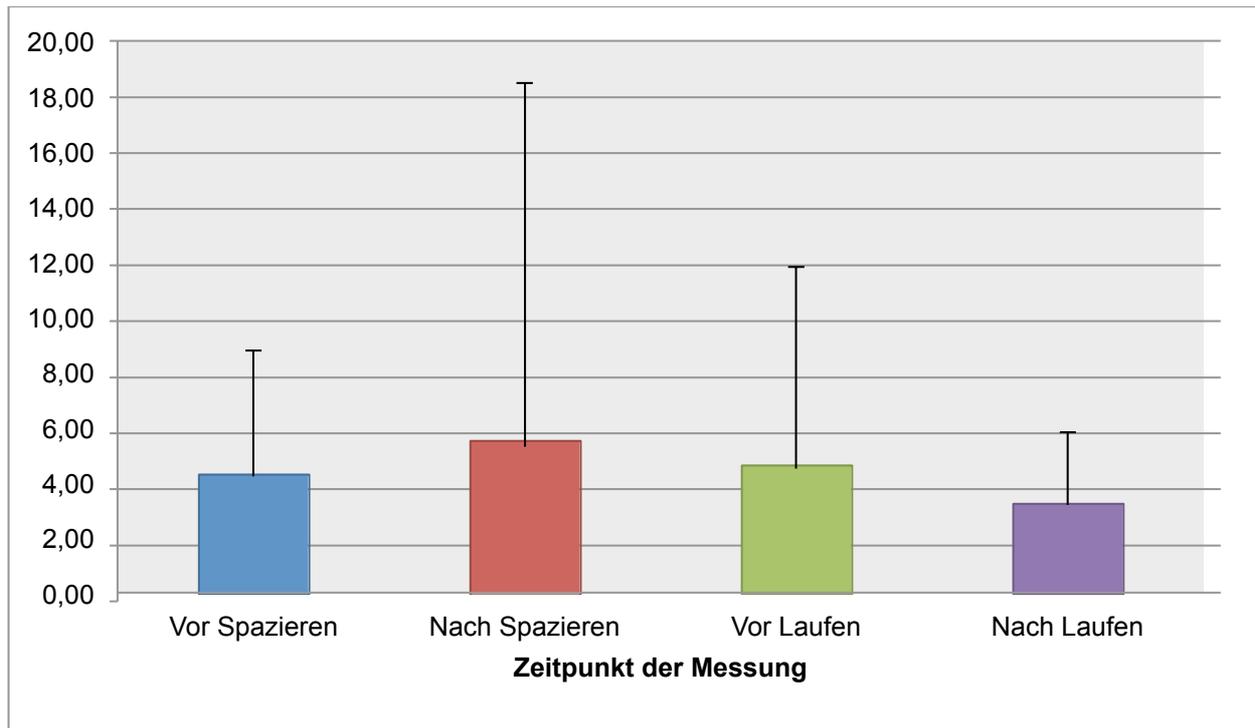


Abb. 25: VAMS Subskala „wütend“

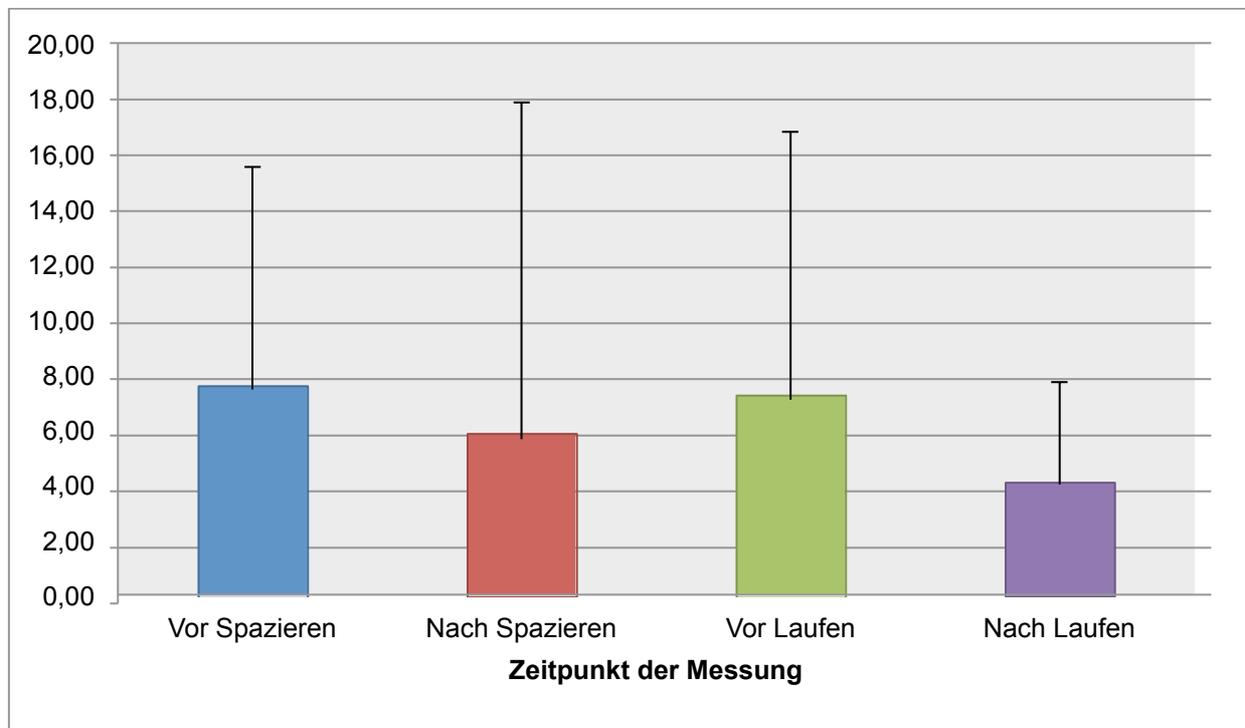


Abb. 26: VAMS Subskala „verwirrt“

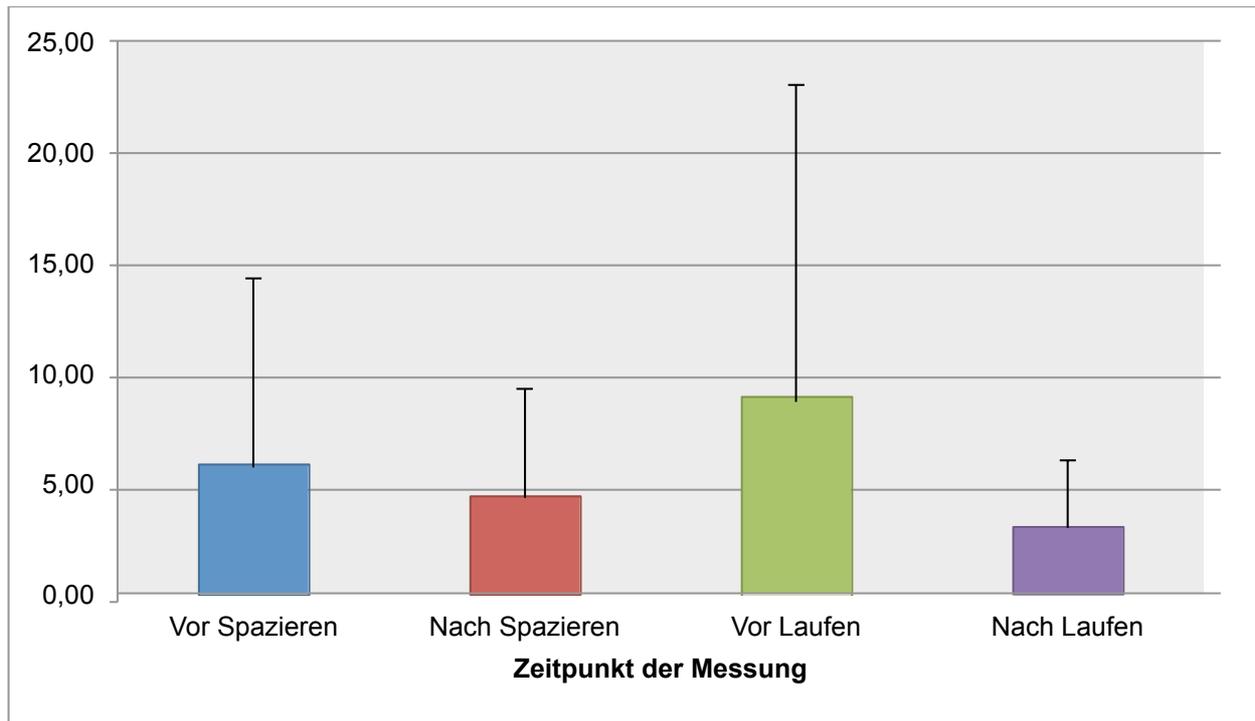


Abb. 27: VAMS Subskala „ängstlich“

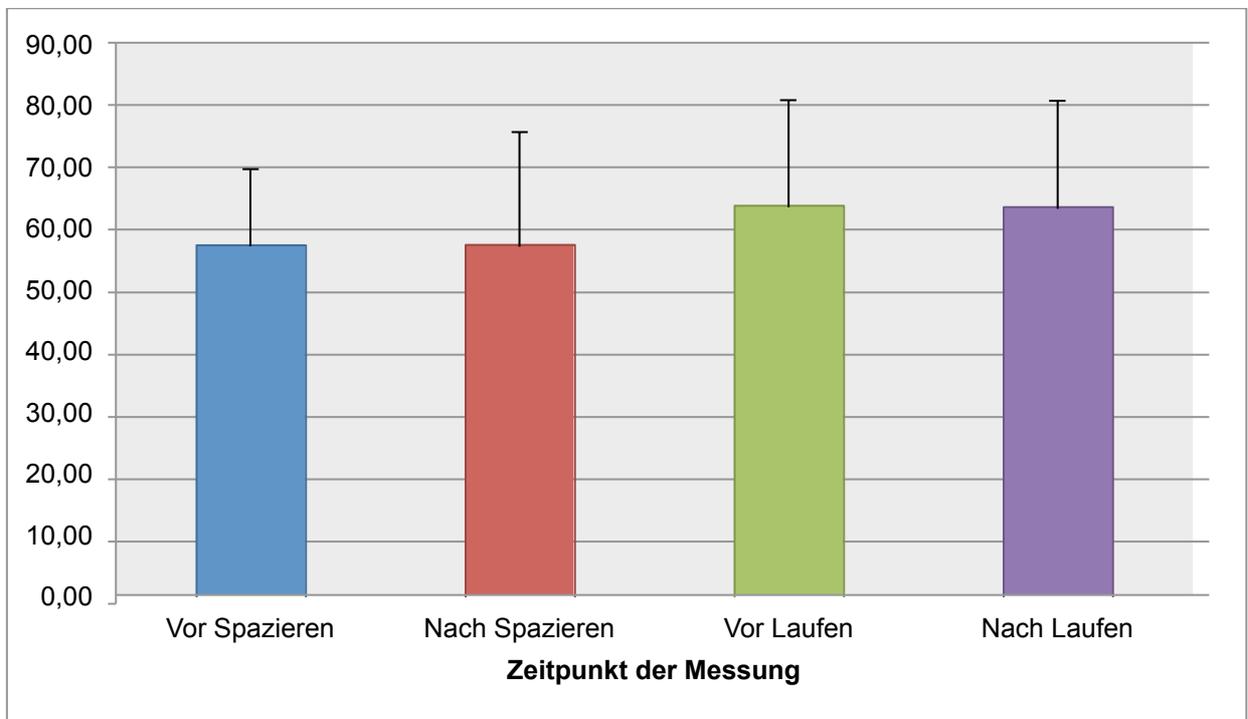


Abb. 28: VAMS Subskala „fröhlich“

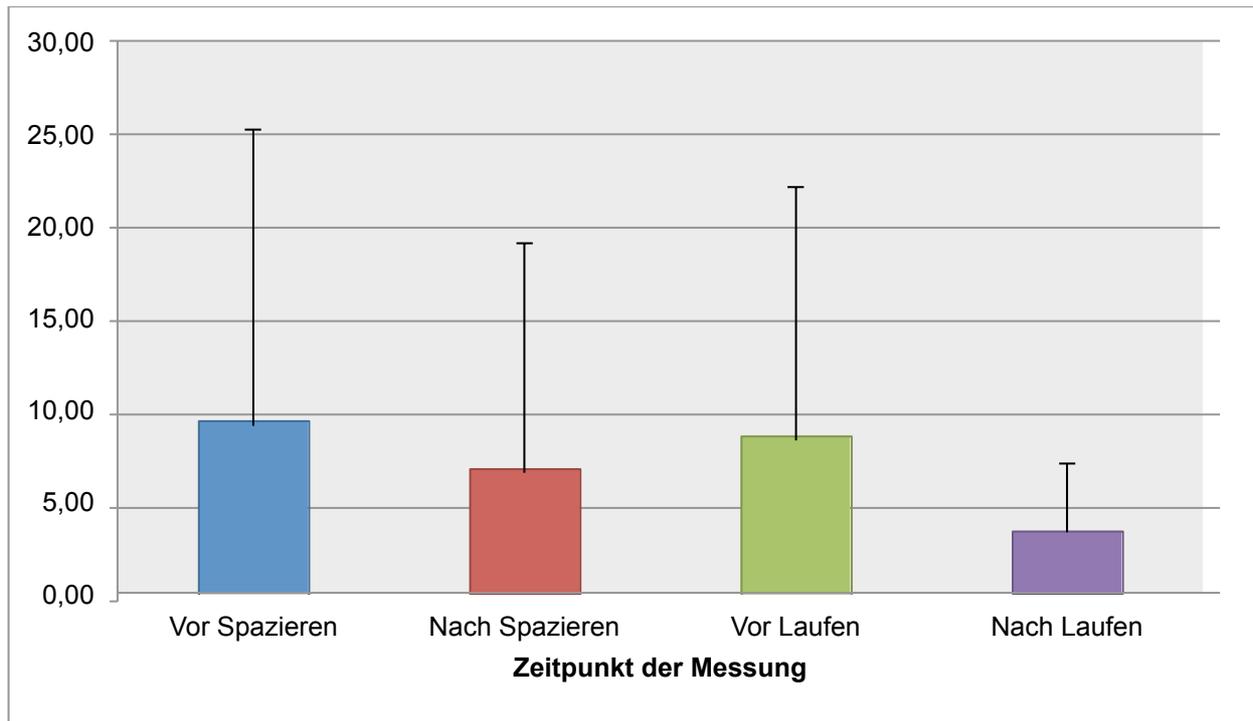


Abb. 29: VAMS Subskala „traurig“

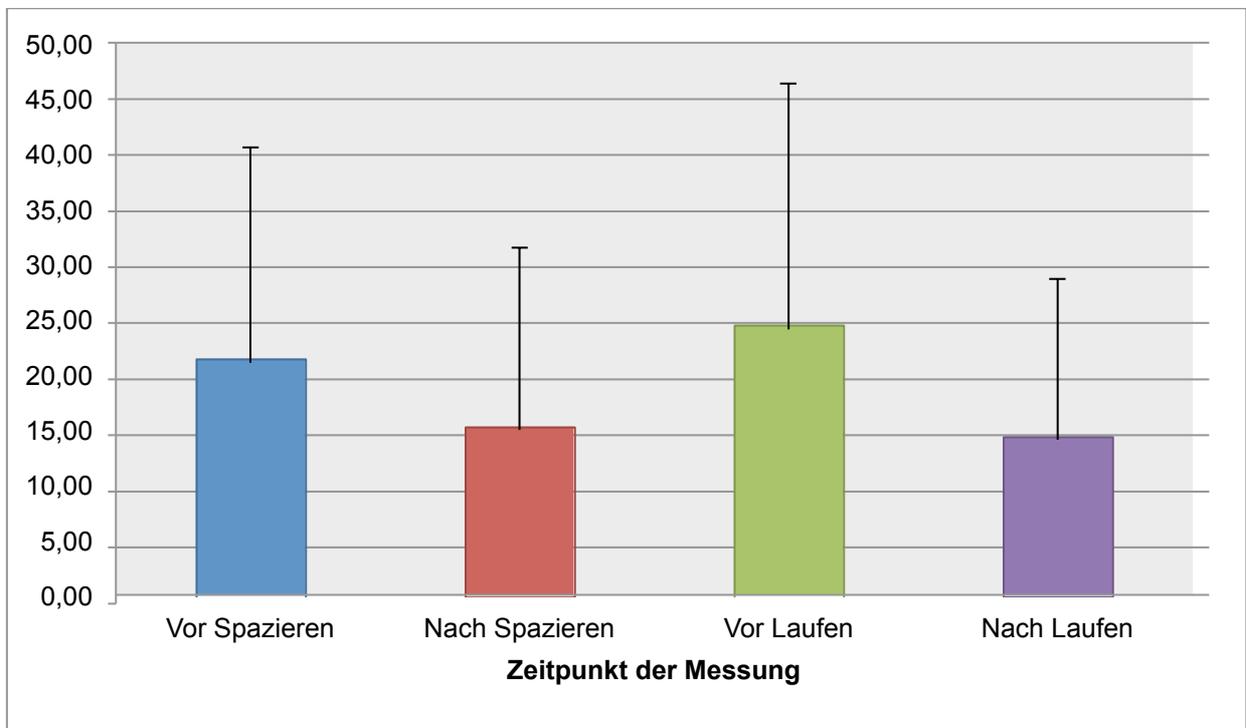


Abb. 30: VAMS Subskala „angespannt“

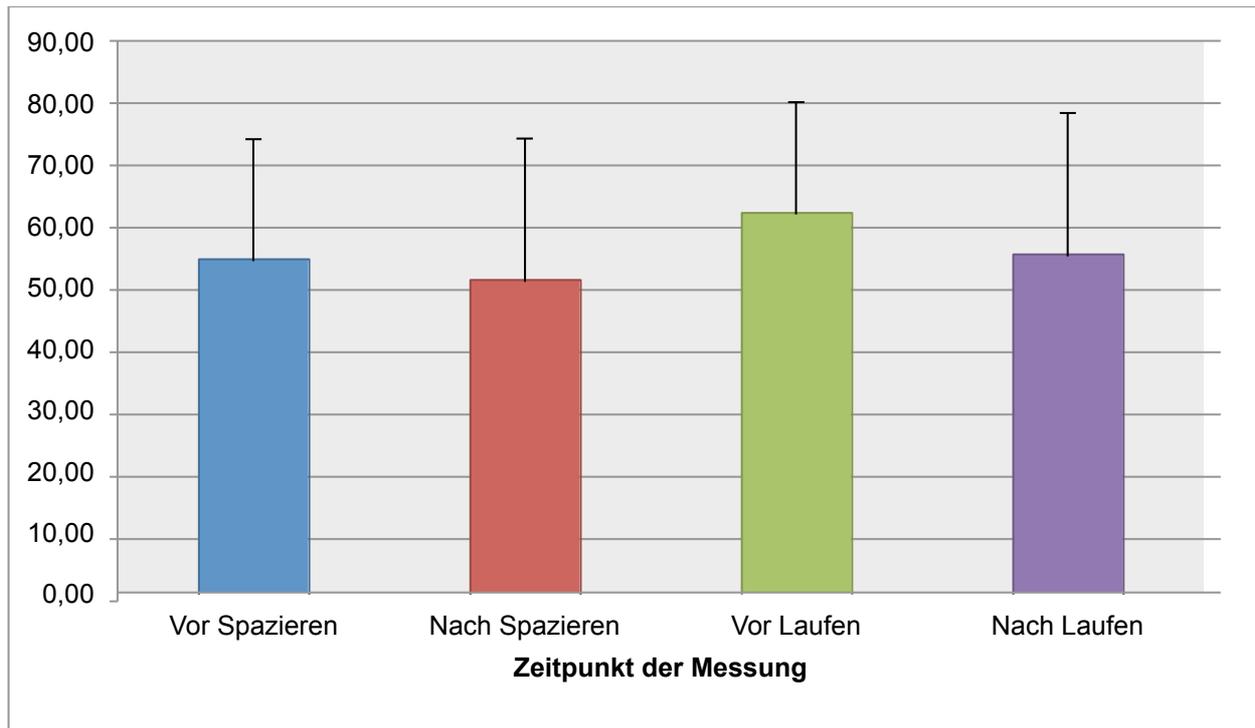


Abb. 31: VAMS Subskala „kraftvoll/stark“

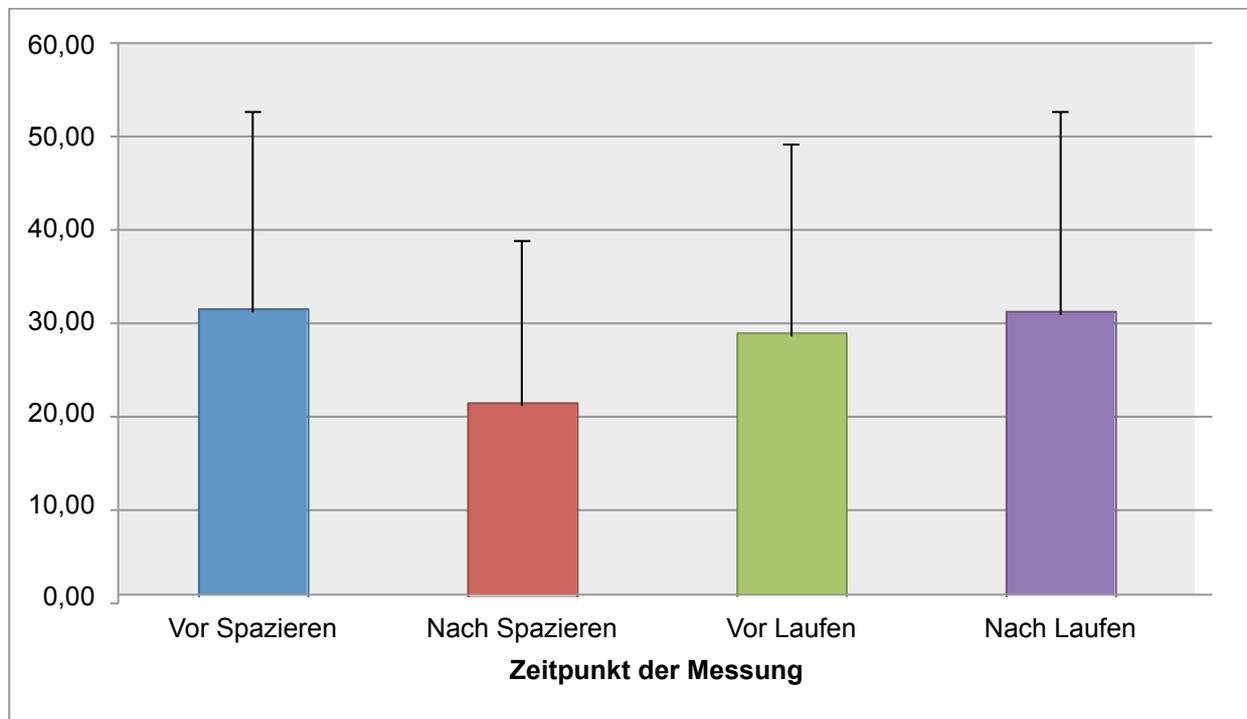


Abb. 32: VAMS Subskala „müde“

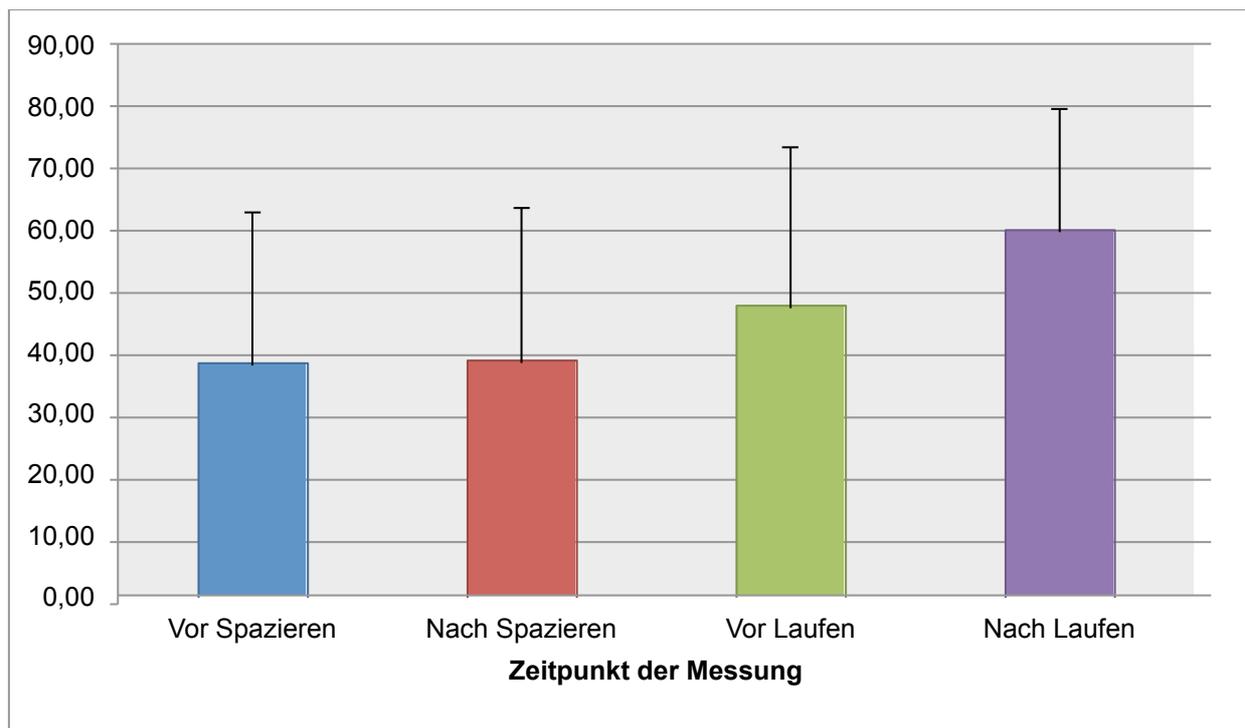


Abb. 33: VAMS Subskala „euphorisch“

5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ausdauersportbelastung

Bei keinem der Probanden wurde nach dem zweistündigen Ausdauerlauf bei individuell vorgegebener Herzfrequenz eine Serumlaktatakkumulation ≥ 2 mmol/l beobachtet. Das durchschnittliche Rating mittels Borg-Skala betrug nach zwei Stunden 14,25 (15 = „Die Belastung ist anstrengend und schwer, aber Fortfahren ist noch möglich.“). Die Belastungsintensität der Ausdauersportintervention bewegte sich bei allen Probanden während des Ausdauerlaufes also auf einem intensiven, aber noch aeroben Niveau.

β -Endorphin-Konzentration

Alle Probanden zeigten nach dem Laufen einen deutlichen Anstieg der β -Endorphin-Plasmakonzentration. Es zeigten sich signifikante Haupteffekte von *Zeit* und *Intervention* sowie eine signifikante Interaktion *Zeit* x *Intervention*. Die individuellen Schwankungen der absoluten Messwerte der β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen zeigten weder

eine signifikante Korrelation mit der jeweiligen sportlichen Performanz (zurückgelegte Strecke, Geschwindigkeit) noch mit physiologischen Parametern (Herzfrequenz, Blutglukose, Laktat, Körpergewicht). Allerdings zeigten die β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen nach Lauf eine signifikante Korrelation (Pearson) mit den NAS für Intensität und Unangenehmheit der Hitzeschmerzstimuli. Die übrigen Selbsteinschätzungen in den Stimmungsskalen (POMS, VAMS) und Schmerzskaalen (WPT, HPT, MPQ, NAS) zeigten keine signifikante Korrelation mit den β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen. Eine separate Korrelationsanalyse der Ergebnisse der 9 Probanden mit den höchsten β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen nach Lauf zeigte ebenfalls eine signifikante Korrelation (Pearson) mit den NAS für Intensität und Unangenehmheit der Hitzeschmerzstimuli. Die übrigen Selbsteinschätzungen in den Stimmungsskalen (POMS, VAMS) und Schmerzskaalen (WPT, HPT, MPQ, NAS) zeigten wiederum keine signifikante Korrelation mit den β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen.

Thermische Wahrnehmungsschwellen (WPT, HPT)

Die Wahrnehmungsschwelle für Wärme erhöhte sich unabhängig von der jeweiligen Intervention an beiden Untersuchungstagen signifikant, während sich die Wahrnehmungsschwelle für Hitzeschmerz unabhängig von der jeweiligen Intervention an beiden Untersuchungstagen nach der Intervention signifikant verringerte. Die Ausgangswerte für die Wahrnehmungsschwellen von Wärme und Hitzeschmerzreizen zeigten keine Baseline-Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungstagen.

Schmerzskaalen

NAS: Intensität und Unangenehmheit

Die Probanden empfanden die applizierten Hitzeschmerzstimuli unabhängig von der Art der Intervention an beiden Untersuchungstagen nach der jeweiligen Intervention signifikant intensiver und unangenehmer. Zudem zeigten sich hochsignifikante Korrelationen zwischen den Bewertungen der Intensität und der Unangenehmheit von nichtschmerzhaften Wärmestimuli und Hitzeschmerzstimuli. Beide Subskalen bilden, wie bereits beschrieben (s.o.), in erster Linie die Schmerzintensität als Substrat der sensorisch-evaluativen Komponente der Schmerzperzeption ab.

MPQ

Die **Evaluative Subskala** zeigte keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen.

Die **Affektive Subskala** zeigte zwar keine signifikanten Haupteffekte, jedoch eine Interaktion *Zeit x Intervention* (*starker Trend bei N = 18; signifikant bei N=20*). Die affektive Bewertung der Schmerzreize nahm nach Spazieren um 25 % zu, während sie nach Laufen signifikant um 17 % abnahm.

Affektskalen

POMS

Die Probanden fühlten sich vor dem Spaziergang signifikant müder als vor dem Laufen (Baseline-Unterschied), fühlten sich aber nach dem Laufen deutlich müder als nach dem Spazieren.

Die Probanden empfanden unabhängig von der jeweiligen Interventionsbedingung nach beiden Interventionen ein geringeres Maß an „Niedergeschlagenheit“.

VAMS

Die Probanden waren am Untersuchungstag mit der Interventionsbedingung „Laufen“ tendenziell *fröhlicher* und signifikant *kraftvoller/stärker*. Die Probanden fühlten sich an beiden Untersuchungstagen unabhängig von der Art der Interventionsbedingung nach der jeweiligen Intervention *weniger angespannt und verwirrt*. Die Probanden gaben schon vor dem Laufen gegenüber vor dem Spaziergehen eine signifikant höhere *Euphorie* an (Baseline-Unterschied). Jedoch zeigten die Probanden nach dem Laufen einen weiteren signifikanten Anstieg der wahrgenommenen Euphorie, während die Euphorie nach dem Spazieren bei konstanten Werten verharrte.

6. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, wie Ausdauersport die Schmerzperzeption und den Affekt moduliert. Außerdem wurde überprüft, ob diese Effekte möglicherweise in einem Zusammenhang mit einer nach Ausdauersport zu erwartenden Erhöhung der Serum- β -Endorphin-Konzentrationen stehen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen:

- eine Steigerung der Serum- β -Endorphin-Konzentration nach Ausdauerlauf.
- eine Affektverbesserung im Besonderen nach Ausdauerlauf.
- eine Erniedrigung der Schmerzschwellen nach Ausdauerlauf und Gehen.
- eine erhöhte wahrgenommene Intensität der Schmerzreize nach beiden Interventionen.
- ein starker Trend, Schmerzreize nach Ausdauersport affektiv geringer einzuschätzen als unter Ruhebedingungen.

Ausdauerlauf und Endorphine

Die Belastungsintensität des zweistündigen Ausdauerlaufes bewegte sich bei allen Probanden auf dem angestrebten intensiven, aber noch aeroben Niveau.

Die Abnahme der Blutglukosekonzentration an beiden Tagen nach der jeweiligen Intervention fiel geringer aus, als nach zweistündiger körperlicher Aktivität zu erwarten gewesen wäre, vermutlich weil den Probanden an beiden Tagen während der Intervention Müsliriegel als kleine Zwischenmahlzeit zur Verfügung gestellt wurden. Ein signifikanter Abfall der Blutglukosekonzentration wäre für den weiteren Verlauf des Experimentes schließlich nicht wünschenswert gewesen.

Die durchschnittliche β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentration stieg nach dieser Belastung signifikant auf nahezu das Fünffache des Ausgangswertes an. In einer Übersichtsarbeit haben Boecker et al. publizierte Studien analysiert, die den Zusammenhang zwischen Sport, der peripheren Ausschüttung von β -Endorphinen, Veränderungen der Schmerzreizwahrnehmung und/oder des Affektes untersuchten (Boecker et al., 2010). Die Sportarten sowie die Belastungsdauer und -intensitäten variierten in diesen Studien

deutlich. Erhöhte β -Endorphin-Ausschüttungen wurden in der Regel ab einer Belastungsintensität von 60 % VO_2 max oder mehr beschrieben. Die Dauer der körperlichen Belastung, ab der eine signifikante β -Endorphin-Ausschüttung zu beobachten war, reichte von wenigen Minuten (Gerra et al., 1992) bis zu mehreren Stunden (Heitkamp et al., 1996). Droste setzte seine Probanden einer Stufenergometrie bis zur vollständigen Erschöpfung aus (Droste et al., 1991). Janal ließ Probanden 10 km (= 6,3 Meilen) bei einer Belastungsintensität von 85 % VO_2 max laufen (Janal et al., 1984). Beide Studien beobachteten nach Ausdauersport signifikante Zunahmen der Serum- β -Endorphin-Konzentration. Farrell erreichte mittels 30-minütiger Fahrradergometrie ausschließlich bei einer Belastungsintensität von 60 % VO_2 max und ohne Laktatakkumultion eine signifikante Zunahme der Serum- β -Endorphin-Konzentration, nicht jedoch bei 80 % VO_2 max (Farrell et al., 1982). Goldfarb hingegen fand nach Stufenergometrie bis zur Erschöpfung eine signifikante Zunahme der Serum- β -Endorphin-Konzentration auf das Zweifache des Ausgangswertes (Goldfarb et al., 1987).

Die individuellen Veränderungen der β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentration des eigenen Probandenkollektivs zeigten somit zusammenfassend konkordant zu publizierten Studien eine große interindividuelle Schwankung (Farrell, 1985; Farrell et al., 1982; Paulev, 1989) sowie einzelne Ausreißer mit überdurchschnittlich hoher Ruhekonzentration bzw. überdurchschnittlichen Konzentrationssteigerungen nach Ausdauersport (Sheps et al., 1988; Wildmann et al., 1986).

Thermische Wahrnehmungsschwellen und Schmerzreizbewertungen

Die **Wahrnehmungsschwelle für nicht schmerzhafte Wärme** erhöhte sich unabhängig von der jeweiligen Intervention an beiden Untersuchungstagen nach der Intervention signifikant, während sich die **Wahrnehmungsschwelle für Hitzeschmerzreize** unabhängig von der jeweiligen Intervention an beiden Untersuchungstagen signifikant verringerte. Die Ausgangswerte für die Wahrnehmungsschwellen von Wärme und thermischen Schmerzreizen zeigten keine Baseline-Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungstagen. Die Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen für Wärme und Schmerz zeigten keinerlei Korrelation mit Veränderungen der β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentration. Dies bedeutet einerseits, dass die Probanden also unabhängig von der jeweiligen Interventionsbedingung Wärme bei der zweiten Untersuchung der

Wahrnehmungsschwellen später detektierten als bei der Eingangsuntersuchung. Andererseits detektierten sie an beiden Tagen nach der Intervention überraschenderweise Hitzeschmerzen früher als eingangs, was darauf hindeutet, dass schon geringere Temperaturen das Perzept „Schmerz“ verursachten.

Die höhere **Wahrnehmungsschwelle für Wärme** bei der jeweils zweiten Messung lässt sich am ehesten durch eine geringere Hauttemperatur nach Ausdauerlauf/Spaziergang in einem Waldgebiet erklären. Die Untersuchungstermine fanden überwiegend in der Periode Herbst/Winter/Frühjahr statt. Die niedrige Außentemperatur und die vermehrte Schweißsekretion während körperlicher Aktivität führten mutmaßlich zu einer Verringerung der Hauttemperatur gegenüber der Eingangsuntersuchung. Die Hauttemperatur der Probanden als solche wurde jedoch nicht durch zusätzliche Messungen dokumentiert, so dass über deren Veränderung nachträglich an dieser Stelle nur Mutmaßungen aufgestellt werden können. Die Sinneswahrnehmung Wärme wird nicht ab einer absoluten Temperaturgrenze registriert, sondern steht in Bezug zur Eigentemperatur der Haut sowie der Geschwindigkeit der Temperaturveränderung. Bei niedrigeren Hauttemperaturen wird eine größere absolute und/oder eine schnellere Temperaturzunahme der Haut benötigt, um die Thermorezeptoren zu stimulieren und die Empfindung von Wärme auszulösen (Zottermann, 1976). Die Geschwindigkeit der Temperaturzunahme der Thermode war bei allen Untersuchungen konstant gleich. Daher liegt es nahe, dass bei ansonsten identischen Untersuchungsbedingungen die Hauttemperatur zum Zeitpunkt der zweiten Messung geringer war, so dass die Probanden erst bei höheren absoluten Temperaturwerten Wärme empfanden.

Die erniedrigte **Wahrnehmungsschwelle der Hitzeschmerz** steht in Widerspruch zur veröffentlichten Literatur. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass die analgetischen Effekte von Ausdauersport von anderen Autoren anhand sehr unterschiedlicher Schmerzstimuli wie elektrischer Stimulation der Zahnpulpa oder intrakutaner Reizung an der Fingerkuppe (Droste et al., 1991; Pertovaara et al., 1984), durch Hitze (Janal et al., 1984; Ruble et al., 2005), Kälte (Janal et al., 1984), Druck (Haier et al., 1981; Koltyn et al., 1998) oder Ischämie (Janal et al., 1984) untersucht wurden, was die Vergleichbarkeit mit einigen dieser Studien einschränkt. Zudem untersuchten die meisten Autoren lediglich mögliche Veränderungen der Einschätzung definierter Schmerzreize nach Ausdauersport mittels Schmerzskalen (Haier et al., 1981; Hartmann, 2005; Janal et al.,

1984), jedoch nur einige wenige die Veränderungen der tatsächlichen Wahrnehmungsschwellen für Schmerzreize (Droste et al., 1991; Kempainen et al., 1986; Kempainen et al., 1985; Koltyn et al., 1998; Koltyn et al., 1996; Olausson et al., 1986; Pertovaara et al., 1984; Ruble et al., 2005). Verschiedene Autoren untersuchten die Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen für elektrische Schmerzstimuli an der Zahnpulpa oder der Fingerhaut nach Fahrradergometrie und belegten eine erhöhte Wahrnehmungsschwelle während submaximalen (Pertovaara et al. 1984) bis maximalen Belastungsintensitäten (Droste et al., 1991; Kempainen et al., 1986). Koltyn et al. fanden erhöhte Druckschmerzschwellen und erniedrigte Bewertungen der Schmerzreize sowohl nach 45minütigem Krafttraining bei 75 % der individuellen Maximalkraft (Koltyn et al., 1998) wie nach 30minütiger Fahrradergometrie bei 75 % VO_2 max (Koltyn et al., 1996).

Eine mit dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Stimulationsprotokoll vergleichbare Untersuchung der Effekte von intensiver sportlicher Aktivität auf die Wahrnehmungsschwellen von Wärme und Hitzeschmerz beschrieb lediglich Ruble (Ruble et al., 2005): 14 Probanden absolvierten eine 30-minütige Fahrradergometrie bei 75 % VO_2 max in einem geschlossenen Raum. Vor Beginn, 5 Minuten und 30 Minuten nach Ende der Fahrradergometrie wurden mit einer am Thenarmuskel angebrachten Thermode und einer Steigerungsrate von 0,5 °C/s die Wahrnehmungsschwellen bestimmt. Weder die Wahrnehmungsschwelle für Wärme, noch für Hitzeschmerz zeigte eine signifikante Veränderung.

Ein systematischer Messfehler des etablierten und auch von anderen Arbeitsgruppen verwendeten Messverfahrens (Bär et al., 2003; Wagner et al., 2009) erscheint unwahrscheinlich, da auch die anhand **NAS** ermittelten Schmerzratings eine höhere Schmerzempfindlichkeit nach den beiden Intervention belegen: Die Probanden bewerteten die applizierten Hitzeschmerzstimuli unabhängig von der Art der Intervention an beiden Untersuchungstagen nach der jeweiligen Intervention als intensiver. Als möglicher Erklärungsansatz für die vermehrte Schmerzempfindlichkeit kommt eine Sensibilisierung des nozizeptiven Systems während des Experimentes in Betracht. Allerdings wurde die Thermodeposition am Unterarm zwischen der Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen und der eigentlichen Schmerzstimulation verändert, um gerade verfälschenden Effekten einer Sensibilisierung vorzubeugen. Außerdem lagen zwischen den beiden Un-

tersuchungen/Stimulationen an jedem Untersuchungstag stimulusfreie Intervalle von ca. 3 Stunden Dauer.

Eine Modulation auf Ebene der peripheren nozizeptiven C-Fasern erscheint ebenfalls unwahrscheinlich. Milne und Mitarbeiter belegten, dass die Reizweiterleitung durch die afferenten C-Fasern bei wiederholter gleichbleibender kutaner elektrischer Stimulation mit identischer Amplitude und Frequenz erfolgt (Milne et al., 1991). Für eine periphere Sensibilisierung ist die Ausschüttung von lokalen Botenstoffen, die die Erregungsschwellen der polymodalen Nozizeptoren herabsetzen, notwendig. Eine solche Ausschüttung wird erst durch eine Gewebeschädigung ausgelöst. Die verwendeten Hitzeschmerzstimuli erreichten maximal 48 °C und verursachten keinen Gewebeschaden (siehe: Kapitel 3.2.6). Daher erscheint eine periphere Sensibilisierung eher unwahrscheinlich. Am ehesten lassen sich die erniedrigte Wahrnehmungsschwelle für die thermischen Schmerzreize und die gesteigerte Wahrnehmung der Schmerzintensität durch eine zentralnervöse Sensibilisierung der Probanden oder Ausbildung einer Erwartungshaltung auf Grund des repetitiven Studiendesigns erklären.

Die **β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen** nach Ausdauerlauf zeigten eine hohe positive Korrelation mit den erhöhten Ratings der NAS für Schmerzintensität. Diese Korrelation ist erstaunlich, da sie paradoxerweise einen kausalen Zusammenhang zwischen der peripheren Konzentrationszunahme einer analgetischen Substanz und der Hyperalgesie der Probanden nach Ausdauersport andeutet. Erstens finden sich in der Literatur, wie bereits erwähnt (s. o.), keine Hinweise auf eine Hyperalgesie nach Ausdauersport, sondern nur auf eine Hypalgesie. Zweitens fanden andere Autoren nach Ausdauersport keine signifikante Korrelation zwischen einer Hypalgesie ihrer Probanden und einer peripheren β -Endorphin-Ausschüttung. Einen solchen kausalen Zusammenhang legten in erster Linie die Ergebnisse mehrerer placebo-kontrollierter Untersuchungen mit Opiatan-antagonisten nahe: Janal et al. untersuchten die Effekte von Ausdauersport auf Hitze-, Kälte- und Ischämieschmerz (Janal et al., 1984). Nach Ausdauersport stellten sie eine geringere Diskriminierbarkeit der Hitzeschmerzstimuli und eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Ischämieschmerzstimuli fest. Diese Effekte korrelierten zwar nicht mit der ebenfalls beobachteten signifikanten Zunahme der β -Endorphin-Konzentration, waren allerdings durch die Gabe 0,8 mg Naloxon i. v. antagonisierbar. Haier beobachtete bei

Druckschmerzstimulation nach Ausdauersport ebenfalls eine Hypalgesie, die durch die Gabe von 10 mg Naloxon antagonisierbar war (Haier et al., 1981). Droste hingegen ermittelte bei seinen Experimenten zwar eine signifikante Hypalgesie, jedoch keine Korrelation mit der signifikant erhöhten β -Endorphin-Konzentration. Außerdem war die Hypalgesie nach Ausdauersport nicht durch Naloxon antagonisierbar (Droste, 1991). Janal und Haier vermuteten auf Grund der Antagonisierbarkeit durch Naloxon, dass die Hypalgesie nach Ausdauersport opioiderg vermittelt werde, während Droste auf Grund seiner konträren Ergebnisse einen opioidergen Wirkungsmechanismus bezweifelte. Andere Autoren stellten diese Hypothese auf Grund der geringen Permeabilität der Blut-hirnschranke für peripher ausgeschüttete β -Endorphine in Frage (Banks et al., 1987; Dearman et al., 1983; Meisenberg et al., 1983; Sforzo, 1988). Die in dieser Arbeit beobachtete Korrelation zwischen der Zunahme der β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen und den erhöhten Ratings der NAS für Schmerzintensität kann somit letztlich nicht erklärt werden.

Obwohl die Probanden nach beiden Interventionen offensichtlich niedrigere Schmerzschwellen zeigten und die Schmerzreize anhand der **NAS** ermittelten **Schmerzratings** als intensiver einschätzten, nahm die Bewertung der Schmerzreize auf der **affektiven Subskala des MPQ** nach Ausdauerlauf um 17 % ab, während sie nach Spazieren um 25 % zunahm. Die differentiellen Ergebnisse der beiden Schmerzskalen sprechen für eine spezifische Modulation der affektiven Komponente der Schmerzwahrnehmung durch die Ausdauersportintervention, während die sensorisch-diskriminative Komponente – auch reflektiert durch die Ergebnisse des NAS (siehe: Kapitel 4.5) – von einer solchen Modulation ausgespart blieb. Dieser Befund deckt sich mit Ergebnissen von Surbey, der trainierte Sportler hinsichtlich opioidergere Effekte auf deren sportliche Performanz bei submaximaler und maximaler Ergometerbelastung untersuchte (Surbey et al., 1984). Den Probanden wurde in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie vor Ergometrie 0,15 mg Naloxon pro kg Körpergewicht i. v. appliziert. Zusätzlich wurden die Probanden nach der Ergometrie mittels des MPQ bezüglich Muskelschmerzen befragt. Bei submaximaler Belastungsintensität stellte Surbey nach Gabe von Naloxon einen starken nicht signifikanten Trend zur Zunahme der Ratings der affektiven Subskala ($p = 0.06$) fest. Er schlussfolgerte, dass Ausdauersport in erster Linie die affektive Kompo-

nente der Schmerzperzeption durch einen opioidergen Wirkungsmechanismus auf supraspinaler Ebene moduliere.

Aus den gewonnenen Daten lassen sich weder Belege für einen statistischen, noch für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Zunahme der peripheren β -Endorphin-Konzentration und der Modulation der affektiven Komponente der Schmerzperzeption ableiten. Die Befunde des MPQ deuten eher eine zentralnervöse Modulation der affektiven Komponente der Schmerzperzeption durch Ausdauersport an. Auf Grundlage von Ergebnissen der Liganden-PET-Untersuchungen von Boecker et al., kann gemutmaßt werden, dass dieser Modulation eine opioiderge zentralnervöse Aktivierung zugrunde liegt (Boecker et al., 2008).

Affektveränderungen

Das Maß der beobachteten Affektveränderungen hängt stark von dem verwendeten psychologischen Testinventar ab. Das Profile of Mood States (POMS), welches von den meisten Autoren verwendet wurde, bildet mit drei von vier Subskalen überwiegend Veränderungen negativer Emotionen ab. Um auch das Spektrum positiver Emotionen zu erfassen, wurden die Probanden in der vorliegenden Untersuchung auch mit Hilfe der Visual Analog Mood Scales (VAMS) befragt, welche Affektveränderungen mit insgesamt 9 Subskalen ausgewogener abbilden.

Die Probanden fühlten sich unabhängig von der jeweiligen Interventionsbedingung nach beiden Interventionen signifikant weniger niedergeschlagen. Die Probanden fühlten sich nach dem Ausdauerlauf zusätzlich signifikant kraftvoller/stärker. Diese Befunde korrelieren mit Ergebnissen anderer Studien, die anxiolytische und antidepressive Effekte von körperlicher Aktivität unterschiedlicher Intensität dokumentierten (Brosse et al., 2002; Byrne et al., 1993; Fox, 1999; Scully et al., 1998). Es zeigte sich außerdem bereits vor dem Ausdauerlauf ein gegenüber dem Spaziergehen signifikant höherer Ausgangswert für Euphorie. Jedoch zeigten die Probanden nach dem Laufen einen weiteren signifikanten Anstieg der Euphorie, während die Euphorie nach dem Spazieren bei konstanten Werten verharrte. Die deutliche Zunahme der Euphorie zeigte keine Korrelation mit der gesteigerten β -Endorphin-Konzentration. Der Baseline-Unterschied für Euphorie lässt sich in erster Linie durch eine Erwartungshaltung der Probanden angesichts der sportlichen Herausforderung eines zweistündigen Ausdauerlaufes erklären. Eine solche

Erwartungshaltung ließ sich methodenbedingt zumindest für den zweiten Untersuchungstag nicht vermeiden. Die deutliche Zunahme der Euphorie nach dem Ausdauerlauf deckt sich sehr gut mit den bereits häufig beschriebenen akuten Affektverbesserungen nach Ausdauersport (Hoffman et al., 2007; Morgan, 1985; Pierce et al., 1994; Yeung, 1996). Die Studienlage bezüglich einer möglicherweise opioidergen Affektmodulation durch Ausdauersport ist aber inkonsistent. Harte et al. und Wildmann et al. fanden in Ihren Untersuchungen statistisch signifikante Korrelationen zwischen Affektverbesserungen und β -Endorphin-Ausschüttungen nach Ausdauerlauf (Harte et al., 1995; Wildmann et al., 1986). Wildmann et al. beobachtete mittels des Testinventars Eigenschafts-Wörter-Liste (EWL) jedoch nur eine tendenzielle Affektverbesserung. Farrell et al. beschrieben keine signifikanten Korrelationen zwischen tendenziellen Affektverbesserungen und einer signifikanten β -Endorphin-Ausschüttung nach Ergometrie bei 60 % und 80 % VO_2 max (Farrell et al., 1982). Janal wählte als Ausdauersportbelastung einen 10 km-Stadtlauf bei 85 % VO_2 max (Janal et al., 1984). Die trainierten Probanden zeigten anschließend anhand visueller Analogskalen eine signifikante Affektverbesserung in den Kategorien Freude und Euphorie, die allerdings nicht mit der ebenfalls signifikanten Zunahme der β -Endorphin-Konzentration korrelierte. Diese Affektverbesserung war jedoch in einer placebokontrollierten Untersuchung durch die Gabe von 0,8 mg Naloxon i. v. antagonisierbar. Daniel et al. untersuchten in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie Affektveränderungen nach Sport insbesondere hinsichtlich ihrer Antagonisierbarkeit durch den Opiatantagonisten Naltrexon (50 mg p. o.). Die Probanden absolvierten ein 75-minütiges gemischtes Trainingsprogramm aus Aufwärmübungen, Ausdauertraining, Krafttraining und abschließenden Dehnübungen. Nach der Trainingseinheit zeigten die Probanden eine allgemeine Affektverbesserung, die durch Naltrexon antagonisierbar war (Daniel et al., 1992). Markoff et al. beobachteten nach einem 1-stündigen Ausdauerlauf eine signifikante Abnahme der Subskalen Depression und Feindlichkeit (POMS), die placebokontrollierte Gabe von 0,8 mg Naloxon i. v. zeigte jedoch keine antagonistische Wirkung (Markoff et al., 1982). Farrell et al. beschrieben ebenfalls signifikante Affektverbesserungen für das Spektrum negativer Emotionen (Spannung, Ängstlichkeit) nach Fahrradergometrie bei 70 % VO_2 max, ohne dass diese durch die placebokontrollierte Gabe von 50 mg Naltrexon p. o. antagonisierbar waren (Farrell et al., 1986).

Die deutliche Zunahme gerade der Subskala Euphorie deutet zwar eine möglicherweise opioiderge Affektmodulation an, eine signifikante Korrelation mit den Veränderungen der Serum- β -Endorphin-Konzentration als weiterer Beleg dafür ergibt sich aber in dieser Erhebung nicht. Es ist aber zu erwähnen, dass die von Boecker et al. unter vergleichbarer körperlicher Belastung (2 h Ausdauerlauf, 21,5 +/- 4,7 km Strecke) beobachteten affektiven Modulationen vergleichbarer Ausprägung (signifikante Zunahme der VAS-Subskalen „euphorisch“ von 37,6 +/- 19,6 auf 73,3 +/- 13,2) auf zentrale opioiderge Freisetzungen nach Ausdauerlauf, gemessen als Verdrängung der Opiatligenanden [^{18}F]FDPN mit der PET-Ligandenaktivierungstechnik, hinweisen (Boecker et al., 2008). Im Gegensatz zur Korrelation von Verhaltensmaßen mit peripheren Opiatspiegeln ist der Vorteil dieses neuen Untersuchungsansatzes, dass die Beteiligung des Opiatsystems an der affektiven Modulation im ZNS abgebildet werden kann. Ferner bestehen hier nicht die methodischen Limitationen, dass die peripher gemessenen Opiate aufgrund ihrer Molekülgröße die Bluthirnschranke nicht penetrieren können (Banks et al., 1987; Meisenberg et al., 1983; Rossier et al., 1977) und deshalb per se keinen Ausschluss über das zentrale opioiderge Kompartiment liefern können. Boecker et al. wiesen eine signifikant geringere Opiatligenandenbindung nach Ausdauersport in Hirnregionen des limbischen Systems (präfrontaler/orbitofrontaler Kortex, ACC, PCC, Insel, Gyrus parahippocampalis) nach, welches eine wichtige Rolle für Affekt und Emotion spielt (Dalglish, 2004). Insbesondere der zinguläre und präfrontale Kortex sind auch etablierte Strukturen des mesialen Schmerzsystems, in denen mittels [^{11}C]Diprenorphin-Liganden-PET-Untersuchungen eine hohe Opiatrezeptordichte nachgewiesen wurde (Jones et al., 1991) und deren Aktivierung unter experimentellen Hitzeschmerzstimuli mittels Liganden-PET (Sprenger et al., 2006; Wise et al., 2002; Zubieta et al., 2005) und fMRT (Wise et al. 2002) bestätigt werden konnte.

Die fehlende Korrelation zwischen der peripheren β -Endorphin-Ausschüttung und der Affektverbesserung bzw. der Abnahme der Schmerzratings der affektiven Subskala des MPQ schließt eine zentralnervöse opioiderge Modulation nach Ausdauersport nicht aus. Die periphere β -Endorphin-Ausschüttung kann aber als starker Hinweis auf eine Aktivierung des opioidergen Systems nach Ausdauersport gelten.

Limitationen und methodische Einschränkungen der Studie

Ein großes Problem für die Konzipierung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie war die Frage nach der experimentellen Dauer und Intensität der Sportintervention sowie der Art der Schmerzstimulation. Die Ergebnisse anderer Autoren zeichnen ein sehr heterogenes Bild, welche Belastungsintensitäten einer Sportintervention und welche Art der Schmerzstimulation die gewünschten Effekte auslösen. Die periphere Ausschüttung von β -Endorphin und die positive Affektmodulation traten erwartungsgemäß ein. Die gewonnenen Daten der Hitzeschmerzstimulation/-perzeption lieferten jedoch teils hypthesenkonforme, teils konträre Ergebnisse. Es bleibt dabei offen, ob die Ursache dafür in einer möglichen Erwartungshaltung der Probanden oder nicht ausreichenden/nicht passenden experimentellen Bedingungen zu suchen ist. Rainville und Mitarbeiter untersuchten in einer Studie mittels multimodaler Schmerzstimulation (Kontakthitze, Kälte, elektrische Stimulation, Ischämie) die differenzielle Perzeption von Schmerzintensität und –unangenehmheit (Rainville et al., 1992). Die Probanden schätzten nur bei Hitzeschmerzstimulation die Unangenehmheit signifikant geringer ein als die Intensität. Rainville stellte daher die Hypothese auf, dass Hitzeschmerzstimulation eher geeignet sei, die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzperzeption zu untersuchen, während die übrigen Schmerzstimuli (Kälte, elektrische Stimulation, Ischämie) eher die affektive Komponente abbildeten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Strigo et al., deren Probanden mittels numerischen Analogskalen die Intensität und Unangenehmheit einer kutanen Hitzeschmerzstimulation im Vergleich mit einer viszeralen Schmerzstimulation (Ballondistension des Ösophagus) bewerteten (Strigo et al., 2003). Während die Unangenehmheit der viszeralen Stimuli signifikant höher bewertet wurde als deren Intensität, zeigten die Unangenehmheit und Intensität der kutanen Hitzeschmerzstimuli keine signifikanten Unterschiede. Zusätzlich belegten die Ergebnisse der fMRT-Untersuchungen, dass die beiden Stimuli bei selbst gleichwertiger Unangenehmheit unterschiedliche Aktivierungsmuster auslösten. Auch Dunkley et al. fanden beim Vergleich der Aktivierungen durch kutane Hitzeschmerzstimulation und durch viszerale Schmerzstimulation (rektale Ballondistension) differentielle Aktivierungen, wobei kutane Hitzeschmerzstimuli eher Aktivierungen des lateralen Schmerzsystems auslösten und viszerale Schmerzstimuli eher das mesiale Schmerzsystem aktivierten (Dunckley et al., 2005).

Ein weiteres Problem stellt das insgesamt sehr komplexe und zeitaufwendige Studienprotokoll dar. Ein einzelner Untersuchungstag dauerte pro Proband ca. 6,5 Stunden und verlangte allen Beteiligten ein hohes Maß an Vorbereitung, Geduld und Konzentration ab. Dies führte unter anderem zu einer Latenz von etwa 20 Minuten zwischen dem Ende der Ausdauersportintervention und der Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen für Hitzeschmerz. Die Einschätzung der Hitzestimuli erfolgte erst 50 Minuten nach der Belastung im Rahmen der fMRT-Untersuchungen. Möglicherweise war diese Latenz zu groß, um potentiell kurzlebige schmerzmodulierende Effekte erfassen zu können.

Der vorliegenden Arbeit fehlt im Vergleich zu mancher vergleichbaren Arbeit anderer Autoren außerdem eine zusätzliche doppelverblindete placebokontrollierte Untersuchung mit einem Opiatantagonisten, um so zusätzliche Evidenz bezüglich einer zentralen opioidergen Modulation zu gewinnen. Eine Integration dieses zusätzlichen Aspektes in das Untersuchungsprotokoll hätte den Rahmen der ohnehin schon aufwendigen Studie jedoch gesprengt. Jeder Proband hätte dann insgesamt 4 Untersuchungstermine mit je mehr als 6 Stunden Dauer absolvieren müssen.

Ausblick

Die zentralnervöse Modulation von Schmerzperzeption und Affekt durch Ausdauersport und insbesondere die Frage nach einer Beteiligung opioidergener Wirkungsmechanismen sollte über die Messung peripherer β -Endorphin-Konzentrationen hinaus durch funktionell bildgebende Verfahren weiter untermauert werden. Die Rolle der endogenen Opiode bei der Vermittlung antinozizeptiver und affektmodulierender Effekte lässt sich anhand peripheren β -Endorphin-Werte, wie in der Arbeit ausführlich besprochen, nicht ausreichend erklären. So wurden bereits mittels Liganden-PET-Studien opioiderge Aktivierungen im mesialen Schmerzsystems durch Hitzeschmerzstimuli (Sprenger et al., 2006) sowie endogene Opioidausschüttungen im ZNS nach Ausdauersport (Boecker et al., 2010) nachgewiesen.

Als nächster Schritt erscheinen Untersuchungen der opioidergen Modulation der Schmerzmatrix durch Ausdauersport mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie vielversprechend. Diese fMRT-Untersuchungen waren Teil des zugrundeliegenden Experimentes. Ihre Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (Scheef et al., 2012) und sind Gegenstand einer weiteren Dissertation. Zusätzliche Aspekte könnten Unter-

suchungen mit Opiatantagonisten in Kombination mit der fMRT liefern, da diese Pharmaka spezifisch opioiderge Effekte antagonisieren und so deren biologische Wertigkeit für Verhaltenseffekte aufdecken können.

7. Zusammenfassung

Ausdauersport besitzt ein breites Spektrum positiver Effekte auf den Organismus. Insbesondere Sport-vermittelte Rückkopplungen auf das zentrale Nervensystem haben sich zu einem vielversprechenden Forschungszweig entwickelt, der auch Anstöße für neue Therapiemöglichkeiten z.B. von chronischen Schmerzerkrankungen, Depressionen oder dementiellen Erkrankungen liefern könnte. Bei der Klärung der zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen mehren sich Hinweise auf Beteiligungen unterschiedlicher Neurotransmitter. Insbesondere die Gruppe der endogenen Opiode stellt aufgrund ihrer analgetischen und euphorisierenden Wirkungen einen vielversprechenden Erklärungsansatz für die Affektverbesserung und gesteigerte Schmerzresistenz nach Ausdauersport dar, zumal in vielen Studien nach Ausdauersport deutliche Zunahmen der peripheren β -Endorphin-Konzentration dokumentiert wurden. Darüberhinaus belegen die Ergebnisse von Untersuchungen des ZNS mit bildgebenden Verfahren die Beteiligung von Opiatrezeptoren insbesondere an Strukturen der deszendierenden Schmerzbahnen, welche die endogene Schmerzhemmung leisten, und des mesialen Schmerzsystem, welches für die Prozessierung der affektiv-emotionalen Komponente eines Schmerzreizes zuständig ist.

Die vorliegende Arbeit untersuchte an 18 trainierten Sportlern, welche akuten Effekte eine zweistündige submaximale Ausdauersportintervention auf die Perzeption von Hitzeschmerzstimuli und den Affekt hat und ob diese Effekte möglicherweise durch einen opioidergen Wirkungsmechanismus ausgelöst werden. Die Probanden absolvierten an zwei unterschiedlichen Tagen vor und nach Ausdauerlauf (Experimentalbedingung) bzw. Spaziergang (Kontrollbedingung) eine aufwändige Untersuchung, die Blutanalysen (Laktat, β -Endorphin), Analysen der Wahrnehmungsschwelle für Temperatur- und Hitzeschmerz, Hitzeschmerzstimulationen sowie neuropsychologische Tests beinhaltete.

Die Ergebnisse belegen, dass Ausdauersport akut zu einer Affektverbesserung führt und die affektive Komponente der Schmerzperzeption hin zu einer vermehrten Schmerzresistenz moduliert. Zwischen diesen Effekten und peripheren β -Endorphin-Ausschüttungen nach Ausdauersport konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Die Bestimmungen der peripheren β -Endorphin-Konzentrationen liefern somit keine kausale Erklärung für das Verständnis dieser Ver-

haltenseffekte. Somit bedarf die Aufschlüsselung zentralnervöser opioidergere Mechanismen von Schmerz- und Affektmodulation durch Sport weiterer funktionellbildgebender Untersuchungen, ggf. unter Anwendung von Opiatrezeptorantagonisten.

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Tractus spinothalamicus und laterales Schmerzsystem.....	22
Abb. 2: Mesiales und laterales Schmerzsystem.....	27
Abb. 3: Verlauf der aufsteigenden spinothalamischen (links) und der deszendierenden antinozizeptiven (rechts) Bahnsysteme	31
Abb. 4: Studiendesign.....	42
Abb. 5: TSA-II - NeuroSensory Analyzer, Firma Medoc.....	46
Abb. 6: Thermode 30 x 30 mm ²	47
Abb. 7: Markierung der Thermodenposition.....	47
Abb. 8: Thermodenposition am rechten Unterarm	47
Abb. 9: Temperaturprofil der thermischen Stimuli.....	50
Abb. 10: Blutlaktatkonzentration [mmol/dl]	55
Abb. 11: Individuelle β -Endorphin-IRM-Plasmakonzentrationen [pmol/dl].....	56
Abb. 12: β -Endorphin-IRM im Plasma [pmol/dl]	57
Abb. 13: Wahrnehmungsschwelle für Wärme.....	59
Abb. 14: Wahrnehmungsschwelle für Schmerz.....	60
Abb. 15: Numerische Analogskala „Intensität Hitzeerleben“	62
Abb. 16: Numerische Analogskala „Unangenehmheit Hitzeerleben“	63
Abb. 17: Numerische Analogskala „Intensität Schmerzerleben“	63
Abb. 18: Numerische Analogskala „Unangenehmheit Schmerzerleben“	64
Abb. 19: McGill Pain Questionnaire, Evaluative Subskala.....	65
Abb. 20: McGill Pain Questionnaire, Affektive Subskala.....	66
Abb. 21: Profile of Mood States, Subskala „Müdigkeit“	68
Abb. 22: Profile of Mood States, Subskala „Niedergeschlagenheit“.....	68
Abb. 23: Profile of Mood States, Subskala „Missmut“	69
Abb. 24: Profile of Mood States, Subskala „Tatendrang“	69
Abb. 25: VAMS Subskala „wütend“	72
Abb. 26: VAMS Subskala „verwirrt“	72
Abb. 27: VAMS Subskala „ängstlich“.....	73
Abb. 28: VAMS Subskala „fröhlich“	73
Abb. 29: VAMS Subskala „traurig“	74

Abb. 30: VAMS Subskala „angespannt“	74
Abb. 31: VAMS Subskala „kraftvoll/stark“	75
Abb. 32: VAMS Subskala „müde“	75
Abb. 33: VAMS Subskala „euphorisch“	76

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Nervenfasertypen nach Erlanger/Gasser	20
Tab. 2: Laufleistung und physiologische Parameter	54
Tab. 3: β -Endorphin-IRM im Plasma [pmol/dl].....	56
Tab. 4: Wahrnehmungsschwellen für Wärme und Schmerz in °C	59
Tab. 5: Bewertungen der applizierten thermischen Schmerzreize mittels der Numerischen Analogskalen (NAS)	62
Tab. 6: Bewertungen der applizierten thermischen Schmerzreize mittels des McGill Pain Questionnaire	65
Tab. 7: Ergebnisse des Profile of Mood States (POMS).....	67
Tab. 8: Ergebnisse der Visual Analogue Mood Scales (VAMS)	71

10. Anhang

Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden

Männlich, Rechtshänder

$18 \leq \text{Lebensalter} \leq 60$

Mindestens ein absolvierter Marathon

Durchschnittliches regelmäßiges wöchentliches Trainingspensum > 20 km Ausdauerlauf

Keine Schmerzen bei 2-stündigem Ausdauerlauf

Keine akute oder chronische Erkrankung, insbesondere keine neurologische oder Psychiatrische Erkrankung.

Keine medikamentöse Therapie

Kein regelmäßiger Alkohol-, Nikotin oder sonstiger Drogenkonsum

Fragebögen

Wärmeschwellenbestimmung (Wärme-QST)

Detektion thermischer Schwellen und Schmerzschwellen:

Alle Schwellen werden mittels einer Rampe kontinuierlich auf- oder absteigender Temperaturstimuli (1 °C/s) bestimmt, die nach Drücken einer Stopp-Taste beendet wird. Cut-off Temperaturen sind 10 °C und 50 °C. Die Basistemperatur zu Beginn jedes Untersuchungsgangs beträgt 32 °C.

Test der Warmschwelle (WDT=warm detection threshold):

“Drücken Sie bitte sofort auf die Stopp-Taste, wenn Sie erstmals eine Veränderung der Temperatur nach “warm” oder “wärmer” fühlen. Im Anschluss wird sich die Thermode wieder hin zur Ausgangstemperatur abkühlen. Diese Prozedur wird in wenigen Sekunden beginnen und insgesamt acht Mal wiederholt werden.“ Jeder neue Durchgang wird durch einen Ton angegeben.

3 Testdurchgänge Fühlschwelle

Test 1Grad Celsius
 Test 2Grad Celsius
 Test 3Grad Celsius

MittelwertGrad Celsius

5 Hauptmessungen Fühlschwelle

Hauptmessung 1Grad Celsius
 Hauptmessung 2Grad Celsius
 Hauptmessung 3Grad Celsius
 Hauptmessung 4Grad Celsius
 Hauptmessung 5Grad Celsius

MittelwertGrad Celsius

Schmerzschwellenbestimmung (Schmerz-QST)

Detektion thermischer Schwellen und Schmerzschwellen:

Alle Schwellen werden mittels einer Rampe kontinuierlich auf- oder absteigender Temperaturstimuli (1 °C/s) bestimmt, die nach Drücken einer Stopp-Taste beendet wird. Cut-off Temperaturen sind 10 °C und 50 °C. Die Basistemperatur zu Beginn jedes Untersuchungsgangs beträgt 32 °C.

Test der Warmschwelle (WDT=warm detection threshold):

“Drücken Sie bitte sofort auf die Stopp-Taste, wenn Sie erstmals eine Veränderung der Temperatur nach “warm” oder “wärmer” fühlen. Im Anschluss wird sich die Thermode wieder hin zur Ausgangstemperatur abkühlen. Diese Prozedur wird in wenigen Sekunden beginnen und insgesamt acht Mal wiederholt werden.“ Jeder neue Durchgang wird durch einen Ton angegeben.

3 Testdurchgänge Fühlschwelle

Test 1Grad Celsius
 Test 2Grad Celsius
 Test 3Grad Celsius

MittelwertGrad Celsius

5 Hauptmessungen Fühlschwelle

Hauptmessung 1Grad Celsius
 Hauptmessung 2Grad Celsius
 Hauptmessung 3Grad Celsius
 Hauptmessung 4Grad Celsius
 Hauptmessung 5Grad Celsius

MittelwertGrad Celsius

BORG – Skala

Anleitung:

Versuchen sie, Ihr Anstrengungsempfinden so spontan und ehrlich wie möglich anzugeben, ohne über die aktuelle Belastung nachzudenken. Versuchen Sie, die Anstrengung weder zu über- noch zu unterschätzen. Ihre eigene Empfindung von Leistung und Anstrengung ist wichtig, nicht die Anstrengung im Vergleich zu anderen.

	Frage: Ist die Anstrengung...?	Antwort des Pro- banden:	Präzisierende Nachfrage	Antwort des Pro- banden:
6			Überhaupt nicht anstrengend	
7	<i>sehr, sehr leicht</i>			
8				
9	<i>sehr leicht</i>		Entspricht einer sehr leichten Anstrengung wie normalem Gehen im eigenen Tempo	
10				
11	<i>recht leicht</i>			
12				
13	etwas anstrengender		Man kann bei der Belastung aber gut weitermachen	
14				
15	<i>Anstrengend</i>		Fortfahren ist noch möglich	
16				
17	<i>sehr anstrengend</i>		Ich kann zwar noch weitermachen, bin aber bald erschöpft.	
18				
19	<i>sehr, sehr anstrengend</i>		Die stärkste Belastung, die ich jemals erlebt habe.	
20			Maximal anstrengend	

McGill Pain Questionnaire (MPQ)

Instruktion

Die folgenden Worte beschreiben Schmerz.

Benennen sie aus jeder der folgenden Kategorien das Wort, das Ihren gegenwärtigen Schmerz am besten beschreibt. Wenn in einer Kategorie keines der Worte zu Ihrem Schmerz passt, lassen Sie die Kategorie ganz aus.

Kategorie 11 -----

- Ermüdend
- Erschöpfend

- Keines zutreffend

Kategorie 12 -----

- Unwohlsein verursachend
- Erstickend

- Keines zutreffend

Kategorie 13 -----

- Beunruhigend
- Bedrohend
- Furchterregend

- Keines zutreffend

Kategorie 14 -----

- Gemein
- Quälend
- Peinigend
- Grausam
- Mörderisch

- Keines zutreffend

Kategorie 15 -----

- Entmutigend
- Demoralisierend

- Keines zutreffend

Kategorie 16 -----

- Störend
- Ägernd
- Beelendend
- Zermürend
- Unerträglich

- Keines zutreffend

Numerische Analogskala Schmerz (NAS)

Instruktion

Wir bitten Sie nun, den wahrgenommenen Schmerz in zweierlei Hinsicht zu beurteilen: Erstens seine Intensität, zweitens seine Unangenehmheit.

Beide Qualitäten sind nicht immer gleichbedeutend: So kann ein wenig intensiver Schmerzreiz z.B. unter bestimmten Bedingungen als sehr unangenehm empfunden werden. Bitte beurteilen Sie beide Qualitäten unabhängig voneinander.

Schmerzintensität

Wie intensiv haben sie die verabreichten Schmerzphasen empfunden?

Bitte geben Sie eine Zahl auf der Skala von 0 bis 10 an.

0 bedeutet: „kein Schmerz“.

10 bedeutet: „stärkste vorstellbare Schmerzintensität“.

Kein Schmerz	<input type="text"/>	Stärkste vorstellbare Schmerz-Intensität										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Schmerzunangenehmheit

Wie unangenehm haben sie die verabreichten Schmerzphasen empfunden?

Bitte geben Sie eine Zahl auf der Skala von 0 bis 10 an.

0 bedeutet: „kein Schmerz“.

10 bedeutet: „größte vorstellbare Schmerzunangenehmheit“.

Kein Schmerz	<input type="text"/>	Stärkste vorstellbare Schmerz-unangenehmheit										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Profile of Mood States (POMS)

Wie fühlen Sie sich aktuell in diesem Moment?

Anleitung : (bitte genau durchlesen)

Sie finden nachstehend eine Liste mit Wörtern, die verschiedenartige Gefühle oder Gefühlszustände beschreiben. Bitte lesen Sie sorgfältig jedes einzelne Wort und setzen Sie dann in der Spalte ein Kreuz ein, die am besten Ihre aktuellen Gefühlszustände beschreibt. Bitte lassen Sie keine Zeile aus!

		überhaupt nicht	sehr schwach	mäßig	etwas	mäßig	stark	überhaupt nicht	sehr schwach	mäßig	etwas	mäßig	stark		
1	zornig							19	neidisch						
2	abgeschlafft							20	fröhlich						
3	unglücklich							21	verbittert						
4	lebhaft							22	erschöpft						
5	unsicher							23	schweremütig						
6	lustlos							24	verzweifelt						
7	traurig							25	träge						
8	aktiv							26	hilflos						
9	gereizt							27	ermattet						
10	verdrießlich							28	munter						
11	betrübt							29	wütend						
12	energisch							30	schwungvoll						
13	ängstlich							31	schlecht gelaunt						
14	hoffnungslos							32	minderwertig						
15	überreizt							33	erschreckt						
16	müde							34	tatkräftig						
17	verärgert							35	entkräftet						
18	entmutigt														

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!

Visual Analogue Mood Scale (VAMS)

Bitte beurteilen Sie Ihren aktuellen Zustand so genau wie möglich. Kreuzen Sie auf der durchgezogenen Linie an, **wie Sie sich im Moment gerade fühlen**.

Z. B.: „Wie wütend sind Sie im Moment?“ Ein Kreuz am linken Ende der Skala bedeutet: „Ich bin überhaupt nicht wütend.“ Ein Kreuz am rechten Ende der Skala bedeutet: „Ich bin maximal wütend.“ (nicht mehr steigerbar)

verwirrt

überhaupt nicht |-----| maximal

wütend

überhaupt nicht |-----| maximal

fröhlich

überhaupt nicht |-----| maximal

müde

überhaupt nicht |-----| maximal

ängstlich

überhaupt nicht |-----| maximal

kraftvoll/stark

überhaupt nicht |-----| maximal

angespannt

überhaupt nicht |-----| maximal

traurig

überhaupt nicht |-----| maximal

euphorisch

überhaupt nicht |-----| maximal

11. Literaturverzeichnis

Aidman EV, Woollard S. The influence of self-reported exercise addiction on acute emotional and physiological responses to brief exercise deprivation. *Psychol Sport Exerc* 2003; 4: 225-236

Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med* 1969; 62: 989-993

Albani C. Überprüfung der Gütekriterien der deutschen Kurzform des Fragebogens "Profile of Mood States" (POMS) in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe. *Psychother Psych Med* 2005; 55: 324

Allegre B, Souville M, Therme P, Griffiths M. Definitions and measures of exercise dependence. *Addict Res Theory* 2006; 14: 631-646

Allen M, Thierman J, Hamilton D. Naloxone eye drops reverse the miosis in runners - implications for an endogenous opiate test. *Can J Appl Sport Sci* 1983; 8: 98-103

Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 1999; 19: 484-494

Arentz T, De Meirleir K, Hollmann W. Die Rolle der endogenen opioiden Peptide während Fahrradergometerarbeit. *Dt Z Sportmed* 1986; 37: 210

Azad SC, Zieglgänsberger W. Was wissen wir über die Chronifizierung von Schmerz? *Der Schmerz* 2003; 17: 441-444

Banks WA, Kastin AJ. Saturable transport of peptides across the blood-brain barrier. *Life Sci* 1987; 41: 1319-1338

Bär KJ, Greiner W, Letsch A, Köbele R, Sauer H. Influence of gender and hemispheric lateralization on heat pain perception in major depression. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 345-353

Basbaum AI, Fields HL. Endogenous Pain Control Systems: Brainstem Spinal Pathways and Endorphin Circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984; 7: 309-338

Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic Activation of Opioid Systems by Target-Directed Expectations of Analgesia. *J Neurosci* 1999; 19: 3639-3648

Black J, Cheshier GB, Starmer GA, Egger G. The painlessness of the long distance runner. *Med J Aust* 1979; 1: 522-523

Blomqvist A, Craig AD. Organization of spinal and trigeminal input to the PAG. In: Depaulis A, Bandler R, Hrsg. *The midbrain periaqueductal gray matter: functional, anatomical and neurochemical organization*. New York: Springer, 1991: 345-363

- Boecker H, Khorram-Sefat D, Kleinschmidt A, Merboldt KD, Hänicke W, Requardt M, Frahm J. High-resolution functional magnetic resonance imaging of cortical activation during tactile exploration. *Hum Brain Map* 1995; 3: 236-244
- Boecker H, Othman A, Mueckter S, Scheef L, Pensel M, Daamen M, Jankowski J, Schild HH, Tölle TR, Schreckenberger M. Advocating neuroimaging studies of transmitter release in human physical exercise challenges studies. *Open Access J Sports Med* 2010; 1: 167-175
- Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, Henriksen G, Koppenhoefer M, Wagner KJ, Valet M, Berthele A, Tolle TR. The Runner's High: Opioidergic Mechanisms in the Human Brain. *Cereb Cortex* 2008; 18: 2523-2531
- Borg G. Borg's Perceived exertion and pain scales. Champaign, Illinois, USA 1998
- Bornhövd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Büchel C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 2002; 125: 1326-1336
- Braith RW, Stewart KJ. Resistance Exercise Training: Its Role in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2006; 113: 2642-2650
- Breslow RA, Ballard-Barbash R, Munoz K, Graubard BI. Long-term Recreational Physical Activity and Breast Cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Epidem Biomar* 2001; 10: 805-808
- Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the Treatment of Clinical Depression in Adults: Recent Findings and Future Directions. *Sports Med* 2002; 32: 741-760
- Burdette JH, Laurienti PJ, Espeland MA, Morgan A, Telesford Q, Vechlekar CD, Hayasaka S, Jennings JM, Katula JA, Kraft RA, Rejeski WJ. Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Front Aging Neurosci* 2010; 2: 23
- Byrne A, Byrne DG. The effect of exercise on depression, anxiety and other mood states: A review. *J Psychosom Res* 1993; 37: 565-574
- Callen KE. Mental and emotional aspects of long-distance running. *Psychosomatics* 1983; 24: 133-151
- Carr DB, Bullen BA, Skrinar GS, Arnold MA, Rosenblat M, Beitins IZ, Martin JB, McArthur JW. Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of beta-endorphin and beta-lipotropin in women. *N Engl J Med* 1981; 305: 560-563
- Chakravarty EF, Hubert HB, Lingala VB, Fries JF. Reduced Disability and Mortality Among Aging Runners: A 21-Year Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1638-1646

- Chaouloff F. Physical exercise and brain monoamines: a review. *Acta Physiol Scand* 1989; 137: 1-13
- Chen TL, Babiloni C, Ferretti A, Perrucci MG, Romani GL, Rossini PM, Tartaro A, Del Gratta C. Human secondary somatosensory cortex is involved in the processing of somatosensory rare stimuli: An fMRI study. *Neuroimage* 2008; 40: 1765-1771
- Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic Fitness Reduces Brain Tissue Loss in Aging Humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: M176-M180
- Colt EW, Spyropoulos E. Running and stress fractures. *Br Med J* 1979; 2: 706
- Colt EWD, Wardlaw SL, Frantz AG. The effect of running on plasma [beta]-endorphin. *Life Sci* 1981; 28: 1637-1640
- Conboy JK. The effects of exercise withdrawal on mood states in runners. *J Sport Behav* 1994; 17: 188-203
- Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise Enhances and Protects Brain Function. *Exerc Sport Sci Rev* 2002; 30: 75-79
- Cox RH, Thomas TR, Hinton PS, Donahue OM. Effects of acute 60 and 80% VO₂ max bouts of aerobic exercise on state anxiety of women of different age groups across time. *Res Q Exerc Sport* 2004; 75: 165-175
- Curry MJ. The effects of stimulating the somatic sensory cortex on single neurones in the posterior group (PO) of the cat. *Brain Res* 1972; 44: 463-481
- Dalgleish T. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 583-589
- Daniel M, Martin AD, Carter J. Opiate receptor blockade by naltrexone and mood state after acute physical activity. *Br J Sports Med* 1992; 26: 111-115
- Dearman J, Fancis KT. Plasma levels of catecholamines, cortisol, and beta-endorphins in male athletes after running 26.2, 6, and 2 miles. *J Sports Med Phys Fitness* 1983; 23: 30-38
- Dhawan B, Cesselin F, Raghurir R, Reisine T, Bradley P, Portoghese P, Hamon M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 567-592
- Dietrich A. Functional neuroanatomy of altered states of consciousness: The transient hypofrontality hypothesis. *Conscious Cogn* 2003; 12: 231-256
- Dietrich A. Transient hypofrontality as a mechanism for the psychological effects of exercise. *Psychiatry Res* 2006; 145: 79-83
- Dietrich A, Audiffren M. The reticular-activating hypofrontality (RAH) model of acute exercise. *Neurosci Biobehav R* 2011; 35: 1305-1325

Dietrich A, McDaniel WF. Endocannabinoids and exercise. *Br J Sports Med* 2004; 38: 536-541

Dietrich A, Sparling PB. Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition. *Brain Cognition* 2004; 55: 516-524

Dishman RK, O'Connor PJ. Lessons in exercise neurobiology: The case of endorphins. *Ment Health Phys Act* 2009; 2: 4-9

Droste C. Physical exercise, endogenous opiates and pain regulation. *Schmerz* 1991; 5: 138-147

Droste C, Greenlee MW, Schreck M, Roskamm H. Experimental pain thresholds and plasma beta-endorphin levels during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 334-342

Droste C, Meyer-Blankenburg H, Greenlee MW, Roskamm H. Effect of physical exercise on pain thresholds and plasma beta-endorphins in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 1988; 9: 25-33

Dunckley P, Wise RG, Aziz Q, Painter D, Brooks J, Tracey I, Chang L. Cortical processing of visceral and somatic stimulation: Differentiating pain intensity from unpleasantness. *Neuroscience* 2005; 133: 533-542

Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz Jr, B^ochel C. Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron* 2009; 63: 533-543

Ekkekakis P. The Dual-Mode Theory of affective responses to exercise in metatheoretical context: II. Bodiless heads, ethereal cognitive schemata, and other improbable dualistic creatures, exercising. *Int Rev Sport and Exerc Psychol* 2009; 2: 139-160

Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wójcicki TR, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 2009; 19: 1030-1039

Erlanger J. The initiation of impulses in axons. *J Neurophysiol* 1939; 2: 370-379

Fähndrich E, Linden M. Reliability and validity of the Visual Analogue Scale (VAS) (author's translation). *Pharmacopsychiatria* 1982; 15: 90-94

Farrell PA. Exercise and endorphins-male responses. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17: 89-93

Farrell PA, Gates WK, Maksud MG, Morgan WP. Increases in plasma beta-endorphin/beta-lipotropin immunoreactivity after treadmill running in humans. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1245-1249

Farrell PA, Gustafson AB, Garthwaite TL, Kalkhoff RK, Cowley AW, Morgan WP. Influence of endogenous opioids on the response of selected hormones to exercise in humans. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1051-1057

Farrell PA, Kjaer M, Bach FW, Galbo H. Beta-endorphin and adrenocorticotropin response to supramaximal treadmill exercise in trained and untrained males. *Acta Physiol Scand* 1987; 130: 619-625

Ferretti A, Babiloni C, Gratta CD, Caulo M, Tartaro A, Bonomo L, Rossini PM, Romani GL. Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimuli: an fMRI study. *Neuroimage* 2003; 20: 1625-1638

Ferretti A, Del Gratta C, Babiloni C, Caulo M, Arienzo D, Tartaro A, Rossini PM, Luca Romani G. Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimulation of median and tibial nerve: an fMRI study. *Neuroimage* 2004; 23: 1217-1225

Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in Nociceptive Modulatory Circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 219-245

Foley KM, Kourides IA, Inturrisi CE, Kaiko RF, Zaroulis CG, Posner JB, Houde RW, Li CH. Beta-Endorphin: Analgesic and hormonal effects in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 5377-5381

Foreman DL, Sanders M, Bloor CM. Total and regional cerebral blood flow during moderate and severe exercise in miniature swine. *J Appl Physiol* 1976; 40: 191-195

Fox KR. The influence of physical activity on mental well-being. *Public Health Nutr* 1999; 2: 411-418

Francis K. The role of endorphins in exercise: a review of current knowledge. *J Orthop Sports Phys Ther* 1983; 4: 169-173

Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention. *Cancer Epidem Biomar* 2001; 10: 287-301

Fuss J, Gass P. Endocannabinoids and voluntary activity in mice: Runner's high and long-term consequences in emotional behaviors. *Exp Neurol* 2010; 224: 103-105

Gambert SR, Garthwaite TL, Pontzer CH, Cook EE, Tristani FE, Duthie EH, Martinson DR, Hagen TC, McCarty DJ. Running elevates plasma beta-endorphin Immunoreactivity and ACTH in untrained human subjects. *P Soc Exp Biol Med* 1981; 168: 1-4

Gerra G, Volpi R, Delsignore R, Caccavari R, Gaggiotti MT, Montani G, Maninetti L, Chiodera P, Coiro V. ACTH and beta-endorphin responses to physical exercise in adolescent women tested for anxiety and frustration. *Psychiatry Res* 1992; 41: 179-186

Goldfarb AH, Hatfield BD, Sforzo GA, Flynn MG. Serum beta-endorphin levels during a graded exercise test to exhaustion. *Med Sci Sports Exerc* 1987; 19: 78-82

Goldstein A, Cox BM. Opioid peptides (endorphins) in pituitary and brain. *Psychoneuroendocrino* 1977; 2: 11-16

Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke; a statement for healthcare professionals from the stroke council of the american heart association. *Circulation* 2001; 103: 163-182

Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, Ross JL, Raps E, Ozer MN, Brass LM, Malone ME, Goldberg S, Booss J, Hanley DF, Toole JF, Greengold NL, Rhew DC. Prevention of a first stroke. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 1112-1120

Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasylian cortex. *Pain* 1999; 81: 273-282

Griffiths M. Exercise addiction: a case study. *Addict Res Theory* 1997; 5: 161-168

Gross PM, Marcus ML, Heistad DD. Regional distribution of cerebral blood flow during exercise in dogs. *J Appl Physiol* 1980; 48: 213-217

Haier RJ, Quaid K, Mills JC. Naloxone alters pain perception after jogging. *Psychiatry Res* 1981; 5: 231-232

Hansen CJ, Stevens LC, Coast JR. Exercise duration and mood state: how much is enough to feel better? *Health Psychol* 2001; 20: 267-275

Harber VJ, Sutton JR. Endorphins and exercise. *Sports Med* 1984; 1: 154-171

Harte JL, Eifert GH, Smith R. The effects of running and meditation on beta-endorphin, corticotropin-releasing hormone and cortisol in plasma, and on mood. *Biol Psychol* 1995; 40: 251-265

Hartmann S. Der analgetische Effekt von körperlicher Aktivität auf Wehen unter der Geburt. *Z Geburtsh Neonatol* 2005; 209: 144

Hatfield BD, Goldfarb AH, Sforzo GA, Flynn MG. Serum beta-endorphin and affective responses to graded exercise in young and elderly men. *J Gerontol* 1987; 42: 429-431

Hausenblas HA, Symons Downs D. Exercise dependence: a systematic review. *Psychol Sport Exerc* 2002; 3: 89-123

Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck Depressions Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Bern: Huber, 1995

Heitkamp HC, Huber W, Scheib K. β -Endorphin and adrenocorticotrophin after incremental exercise and marathon running-female responses. *Eur J Appl Physio O* 1996; 72: 417-424

Hellenius M-L, de Faire U, Berglund B, Hamsten A, Krakau I. Diet and exercise are equally effective in reducing risk for cardiovascular disease. Results of a randomized controlled study in men with slightly to moderately raised cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1993; 103: 81-91

Heo S, Prakash RS, Voss MW, Erickson KI, Ouyang C, Sutton BP, Kramer AF. Resting hippocampal blood flow, spatial memory and aging. *Brain Res* 2010; 1315: 119-127

Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 58-65

Hoffman M, Hoffman D. Does aerobic exercise improve pain perception and mood? A review of the evidence related to healthy and chronic pain subjects. *Curr Pain Headache R* 2007; 11: 93-97

Hoffman MD, Lee J, Zhao H, Tsodikov A. Pain perception after running a 100-mile ultramarathon. *Arch phys med rehabil* 2007; 88: 1042-1048

Hoffman MD, Shepanski MA, Ruble SB, Valic Z, Buckwalter JB, Clifford PS. Intensity and duration threshold for aerobic exercise-induced analgesia to pressure pain. *Arch phys med rehabil* 2004; 85: 1183-1187

Hoffmann P. The endorphin hypothesis. Washington, D. C.: Taylor & Francis, 1997

Hoffmann P, Terenius L, Thorén P. Cerebrospinal fluid immunoreactive β -endorphin concentration is increased by voluntary exercise in the spontaneously hypertensive rat. *Regul Peptides* 1990; 28: 233-239

Hohmann A, Lames M, Letzelter M. Einführung in die Trainingswissenschaft. Wiebelsheim: Limpert, 2010

Hollmann W, Strüder HK, Tagarakis CVM. Körperliche Aktivität fördert Gehirngesundheit und -leistungsfähigkeit. Übersicht und eigene Befunde. *Nervenheilkunde* 2003; 22: 427-485

Holstege G. Descending pathways from the periaqueductal gray and adjacent areas. In: Depaulis A, Bandler R, Hrsg. The midbrain periaqueductal gray matter: functional, anatomical and neurochemical organization. New York: Springer, 1991: 239-265

Hughes J. Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res* 1975; 88: 295-308

Hylden JLK, Wilcox GL. Intrathecal morphine in mice: A new technique. *Eur J Pharmacol* 1980; 67: 313-316

Ingvar M. Pain and functional Imaging. *Philos T Roy Soc B* 1999; 354: 1347-1358

Isaacs KR, Anderson tJ, Alcantara AA, Black JE, Greenough WT. Exercise and the brain: Angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 110-119

- Janal MN, Colt EW, Clark WC, Glusman M. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long distance running: effects of naloxone. *Pain* 1984; 19: 13-25
- Jones AKP, Qi LY, Fujirawa T, Luthra SK, Ashburner J, Bloomfield P, Cunningham VJ, Itoh M, Fukuda H, Jones T. In vivo distribution of opioid receptors in man in relation to the cortical projections of the medial and lateral pain systems measured with positron emission tomography. *Neurosci Lett* 1991; 126: 25-28
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203-210
- Keeney BK, Raichlen DA, Meek TH, Wijeratne RS, Middleton KM, Gerdeman GL, Garland TJ. Differential response to a selective cannabinoid receptor antagonist (SR141716: rimonabant) in female mice from lines selectively bred for high voluntary wheel-running behaviour. *Behav Pharmacol* 2008; 19: 812-820
- Kemppainen P, Paalasmaa P, Pertovaara A, Alila A, Johansson G. Dexamethasone attenuates exercise-induced dental analgesia in man. *Brain Res* 1990; 519: 329-332
- Kemppainen P, Pertovaara A, Huopaniemi T, Johansson G. Elevation of dental pain threshold induced in man by physical exercise is not reversed by cyproheptadine-mediated suppression of growth hormone release. *Neurosci Lett* 1986; 70: 388-392
- Kemppainen P, Pertovaara A, Huopaniemi T, Johansson G, Karonen S-L. Modification of dental pain and cutaneous thermal sensitivity by physical exercise in man. *Brain Res* 1985; 360: 33-40
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *New Engl J Med* 2002; 346: 393-403
- Koltyn KF. Analgesia following exercise: A review. *Sports Med* 2000; 29: 85-98
- Koltyn KF, Arbogast RW. Perception of pain after resistance exercise. *Br J Sports Med* 1998; 32: 20-24
- Koltyn KF, Garvin AW, Gardiner RL, Nelson TF. Perception of pain following aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 1418-1421
- Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Youell P, Watson A, Derbyshire SWG, Frackowiak RSJ, Friston KJ, Jones AKP. Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 3133-3142
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise Is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006; 144: 73-81

Lee IM. Physical activity and cancer prevention; data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1823-1827

Lee IM, Paffenbarger RS. Associations of light, moderate and vigorous intensity physical activity with longevity. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 293-299

Levin DC. The runner's high: fact or fiction? *J Am Med Assoc* 1982; 248: 24

Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673-1679

Löllgen H, Ulmer HV. Das Gespräch während der Ergometrie: Die Borg-Skala. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 1014-1015

Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 2003; 126: 1079-1091

Markoff RA, Ryan P, Young T. Endorphins and mood changes in long-distance running. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 11-15

Maroulakis E, Zervas Y. Effects of aerobic exercise on mood of adult women. *Percept Mot Skills* 1993; 76: 795-801

McNair DM, Lorr M, Dopplemann LF. Profile of mood States (Deutsche Bearbeitung von Biehl B, Dangel S, Reiser A). Weinheim: Beltz, 1981

Meisenberg G, Simmons WH. Peptides and the blood-brain barrier. *Life Sci* 1983; 32: 2611-2623

Melzack R. The McGill pain questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277-299

Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Survey of Anesthesiology* 1967; 11: 89-90

Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966; 16: 316-332

Merskey H. The definition of Pain. *Eur Psychiat* 1991; 6: 153-159

Miles L. Physical activity and health. *Food Nutr Bull* 2007; 32: 314-363

Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355-474

Milne RJ, Kay NE, Irwin RJ. Habituation to repeated painful and non-painful cutaneous stimuli: a quantitative psychophysical study. *Exp Brain Res* 1991; 87: 438-444

Mogil JS, Pasternak GW. The molecular and behavioral pharmacology of the Orphanin FQ/Nociceptin peptide and receptor family. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 381-415

Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour J-L, Moisand C, Chalon P, Caput D, Vassart G, Meunier J-C. ORL1, a novel member of the opioid receptor family: Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett* 1994; 341: 33-38

Morgan WP. Affective beneficence of vigorous physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17: 94-100

Morgan WP. Negative addiction in runners. *Physician Sportsmed* 1979; 7: 57-70

Øktedalen O, Solberg EE, Haugen AH, Opstad PK. The influence of physical and mental training on plasma beta-endorphin level and pain perception after intensive physical exercise. *Stress Health* 2001; 17: 121-127

Olausson B, Eriksson E, Ellmarker L, Rydenhag B, Shyu BC, Andersson SA. Effects of naloxone on dental pain threshold following muscle exercise and low frequency transcutaneous nerve stimulation: a comparative study in man. *Acta Physiol Scand* 1986; 126: 299-305

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113

Pargman D. Running high: Enkephalin indicted. *J Drug Issues* 1980; 10: 341-349

Pargman D, Sachs ML. Running addiction: a depth interview examination. *J Sport Behav* 1979; 2: 143-155

Pate R, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, Abby C, King AC, Kriska A, Leon AS, Marcus BH, Morris J, Paffenbarger RS, Patrick K, Pollock ML, Rippe JM, Sallis J, Wilmore JH. Physical activity and public health: A recommendation from the centers for disease control and prevention and the american college of sports medicine. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 402-407

Paulev PE. Opioid Involvement in the perception of Pain due to endurance exercise in trained man. *Jpn J Physiol* 1989; 39: 67-74

Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small SA. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 5638-5643

Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1011-1014

Pertovaara A, Huopaniemi T, Virtanen A, Johansson G. The influence of exercise on dental pain thresholds and the release of stress hormones. *Physiol Behav* 1984; 33: 923-926

- Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, by TpwvftACoSM. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 533-553
- Peyron R, García-Larrea L, Gregoire M-C, Costes N, Convers P, Lavenne F, Mauguiere F, Michel D, Laurent B. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: Sensory and attentional networks. *Brain* 1999; 122: 1765-1780
- Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology* 2000; 30: 263-288
- Pierce EF, Pate DW. Mood alterations in older adults following acute exercise. *Percept Mot Skills* 1994; 79: 191-194
- Price DD. Psychological and neural mechanisms of pain. New York: Raven Press, 1988
- Price DD, Von der Gruen A, Miller J, Rafii A, Price C. A psychophysical analysis of morphine analgesia. *Pain* 1985; 22: 261-269
- Radosevich PM, Nash JA, Brooks Lacy D, O'Donovan C, Williams PE, Abumrad NN. Effects of low- and high-intensity exercise on plasma and cerebrospinal fluid levels of ir- β -endorphin, ACTH, cortisol, norepinephrine and glucose in the conscious dog. *Brain Res* 1989; 498: 89-98
- Raglin JS, Morgan WP. Influence of exercise and quiet rest on state anxiety and blood pressure. *Med Sci Sports Exerc* 1987; 19: 456-463.
- Rahkila P, Hakala E, Salimen K, Laatikainen T. Response of plasma endorphins to running exercises in male and female endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1987; 19: 451-455
- Rainville P, Bao QVH, Chrétien P. Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain* 2005; 118: 306-318
- Rainville P, Carrier BÃ, Hofbauer RK, Bushnell MC, Duncan GH. Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain* 1999; 82: 159-171
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier Bt, Bushnell MC. Pain Affect Encoded in Human Anterior Cingulate But Not Somatosensory Cortex. *Science* 1997; 277: 968-971
- Rainville P, Feine JS, Bushnell MC, Duncan GH. A Psychophysical Comparison of Sensory and Affective Responses to Four Modalities of Experimental Pain. *Somatosens Mot Res* 1992; 9: 265-277
- Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 1952; 96: 415-495
- Rosch PJ. Exercise and stress reduction. *Compr Ther* 1985; 11: 10-15
- Rossier J, et al. Foot-shock induced stress increases β -endorphin levels in blood but not brain. *Nature* 1977; 270: 618-620

- Ruble SB, Hoffman MD, Shepanski MA, Valic Z, Buckwalter JB, Clifford PS. Thermal Pain Perception After Aerobic Exercise. *Arch phys med Rehabil* 2005; 86: 1019-1023
- Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kesslak JP. Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behav Brain Res* 2001; 120: 87-95
- Ryan ED, Kovacic CR. Pain tolerance and athletic participation. *Percept Mot Skills* 1966; 22: 383-390
- Sachs ML, Pargman D. On the trail of the runner's high : a descriptive and experimental investigation of characteristics of an elusive phenomenon.: Florida State University; 1980
- Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: A unifying theory. *Clin Psychol Rev* 2001; 21: 33-61
- Salomons TV, Johnstone T, Backonja M-M, Shackman AJ, Davidson RJ. Individual Differences in the Effects of Perceived Controllability on Pain Perception: Critical Role of the Prefrontal Cortex. *J Cognitive Neurosci* 2007; 19: 993-1003
- Scheef L, Jankowski J, Daamen M, Weyer G, Klingenberg M, Renner J, Mueckter S, Schürmann B, Musshoff F, Wagner M, Schild HH, Zimmer A, Boecker H. An fMRI study on the acute effects of exercise on pain processing in trained athletes. *Pain* 2012; 153: 1702-1714
- Schmidt K-H, Metzler P. Wortschatztest (WST). Göttingen: Beltz Test GmbH, 1992
- Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17: 592-603
- Scully D, Kremer J, Meade MM, Graham R, Dudgeon K. Physical exercise and psychological well being: a critical review. *Br J Sports Med* 1998; 32: 111-120
- Sforzo GA. Opioids and exercise. *Sports Med* 1988; 7: 109-124
- Shepanski MA, Hoffmann MD, Ruble SB. Habitual exercise is associated with exercise-induced mood enhancement. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 168
- Sheps DS, Koch G, Bragdon EE, Ballenger MN, McMurray RG. The reproducibility of resting and post exercise plasma β -endorphins. *Life Sci* 1988; 43: 787-791
- Sher L. Exercise, wellbeing, and endogenous molecules of mood. *Lancet* 1996; 348: 477
- Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004; 303: 1157-1162

Slattery ML, Potter JD. Physical activity and colon cancer: confounding or interaction? *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 913-919.

Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, Roskopf L, Dietrich A. Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport* 2003; 14: 2209-2211

Sprenger T, Valet M, Boecker H, Henriksen G, Spilker ME, Willloch F, Wagner KJ, Wester HJ, Tölle TR. Opioidergic activation in the medial pain system after heat pain. *Pain* 2006; 122: 63-67

Stein C, Mendl G. The german counterpart to McGill pain questionnaire. *Pain* 1988; 32: 251-255

Stoll O. Endogene Opiate, „Runners High“ und „Laufsucht“ - Aufstieg und Niedergang eines „Mythos“. *Leipziger Sportwissenschaftliche Beiträge* 1997; 1: 172

Strigo IA, Duncan GH, Boivin M, Bushnell MC. Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain. *J Neurophysiol* 2003; 89: 3294-3303

Stroth S, Hille K, Spitzer M, Reinhardt R. Aerobic endurance exercise benefits memory and affect in young adults. *Neuropsychol Rehabil* 2009; 19: 223-243

Surbey GD, Andrew GM, Cervenko FW, Hamilton PP. Effects of naloxone on exercise performance. *J Appl Physiol* 1984; 57: 674-679

Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, Konda S, Engberg K, Lauterbur PC, Greenough WT. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience* 2003; 117: 1037-1046

Thayer RE. Energy, tiredness, and tension effects of a sugar snack versus moderate exercise. *J Pers Soc Psychol* 1987; 52: 119-125

Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: A statement from the council on clinical cardiology. *Circulation* 2003; 107: 3109-3116

Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S530-S550

Timmermann L, Ploner M, Haucke K, Schmitz F, Baltissen Rd, Schnitzler A. Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 2001; 86: 1499-1503

Tomasits J, Haber P. *Leistungsphysiologie: Grundlagen für Trainer, Physiotherapeuten und Masseur.* Wien: Springer Verlag, 2008

Treede R-D, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AKP. The cortical representation of pain. *Pain* 1999; 79: 105-111

Treede RD, Apkarian AV, Bromm B, Greenspan JD, Lenz FA. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* 2000; 87: 113-119

van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13427-13431

Vogt BA, Watanabe H, Grootenk S, Jones AKP. Topography of diprenorphine binding in human cingulate gyrus and adjacent cortex derived from coregistered PET and MR images. *Hum Brain Map* 1995; 3: 1-12

Vuori IM. Dose-response of physical activity and low back pain, osteoarthritis and osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S551-S586

Wager T, Rilling J, Smith E, Sokolik A, Casey K, Davidson R, Kosslyn S, Rose R, Cohen J. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 303: 1162-1167

Wagner G, Koschke M, Leuf T, Schlösser R, Bär K-J. Reduced heat pain thresholds after sad-mood induction are associated with changes in thalamic activity. *Neuropsychologia* 2009; 47: 980-987

Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *Can Med Assoc J* 2006; 174: 801-809

Watkins L, Mayer D. Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. *Science* 1982; 216: 1185-1192

Whelton PK, Jiang H, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Rocella EJ, Stout R, Vallabona C, Winston MC, Karimbakas J. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. Chicago, IL, USA: American Medical Association, 2002

Wiech K, Kalisch R, Weiskopf N, Pleger B, Stephan KE, Dolan RJ. Anterolateral prefrontal cortex mediates the analgesic effect of expected and perceived control over pain. *J Neurosci* 2006; 26: 11501-11509

Wildmann J, Krüger A, Schmole M, Niemann Jr, Matthaei H. Increase of circulating beta-endorphin-like immunoreactivity correlates with the change in feeling of pleasantness after running. *Life Sci* 1986; 38: 997-1003

Williams PT. Relationship of distance run per week to coronary heart disease risk factors in 8283 male runners: The national runners' health study. Chicago, IL, USA: American Medical Association, 1997

Willoch F, Tölle TR, Westter HJ, Munz F, Petzold A, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P. Central pain after pontine infarction is associated with changes in opioid receptor binding : A PET study with [11]C-diprenorphine. *Anglais* 1999; 20: 686-690

Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 323-341

Wise RG, Rogers R, Painter D, Bantick S, Ploghaus A, Williams P, Rapeport G, Tracey I. Combining fMRI with a pharmacokinetic model to determine which brain areas activated by painful stimulation are specifically modulated by remifentanyl. *Neuroimage* 2002; 16: 999-1014

Yeung RR. The acute effects of exercise on mood state. *J Psychosom Res* 1996; 40: 123-141

Zottermann Y. Sensory functions of the skin in primates. Oxford: Pergamonn Press 1976

Zubieta J-K, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, Nichols TE, Stohler CS. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *J Neurosci* 2005; 25: 7754-7762

12. Danksagung

Ich danke herzlich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Henning Boecker, für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung, sein stets offenes Ohr und insbesondere seine Geduld.

Ebenso gilt mein Dank den Mitarbeitern der Funktionseinheit Klinische Funktionelle Neurobiologie: Dr. med. Dipl. phys. Lukas Scheef, Dipl. psych. Marcel Daamen, Dr. med. Dipl. biol. Jakob Jankowski und Jutta Schomisch-Grommes.

Die teilnehmenden Sportler waren überaus motivierte Probanden, ohne deren Mitwirkung diese Studie nie hätte realisiert werden können.

Ganz besonders möchte ich mich schließlich bei Sarah Wüst bedanken, die mich während des Verfassens dieser Dissertation immer unterstützt und motiviert hat.