

Aus dem Institut für Physiologische Chemie der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Endocannabinoidmessungen im Rahmen von physischer Belastung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Matthias Christoph Hagenah
aus Hannover

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 14.05.2025

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Zielsetzung der Studie	2
1.3 Hypothesen	3
2. Literaturdiskussion	4
2.1 Das Endocannabinoidsystem, Aufbau und Funktion	4
2.2 Untersuchte Endocannabinoide	8
2.2.1 Arachidonsäure (AA)	8
2.2.2 N-arachidonoyl-ethanolamid (AEA) - Anandamid	9
2.2.3 Palmitoylethanolamid (PEA)	9
2.2.4 2-Arachidonylglycerin (2-AG)	10
2.3 Endocannabinoidsystem in Bezug auf Sport	11
2.3.1 Endocannabinoidsystem unter akuter physischer Belastung	11
2.3.2 Endocannabinoidsystem unter chronischer physischer Belastung	12
3. Material und Methoden	14
3.1 Studiendesign und Probandenkollektiv	14
3.2 Studienablauf	15
3.2.1 Durchführung nach Zeitpunkten	15
3.2.2 Voruntersuchung	17
3.2.3 Durchführung der spiroergometrischen Messung	17
3.2.4 Entnahme und Verarbeitung der Blutproben	17
3.2.5 Endocannabinoidmessungen	18
3.2.6 Intervention und Kontrolle	18
3.3 Materialien	19
3.3.1 Materialien	19
3.3.2 Chemikalien	20
3.3.3 Geräte	20
3.3.4 Software	21
3.4 Statistische Auswertung und Literaturrecherche	21
4. Ergebnisse	23
4.1 Probandenkollektiv	23

4.3 Kinetiken der Endocannabinoide AA, AEA, PEA und 2-AG infolge einer Ausbelastung auf dem Laufband	25
4.3.1 Veränderung von AA als Reaktion auf akute physische Belastung	26
4.3.3 Veränderung von PEA als Reaktion auf akute physische Belastung	30
4.4 Effekt einer Sportintervention auf die eCB-Freisetzung während einer Laufbandausbelastung	34
4.4.1 Effekt einer Sportintervention auf die sportinduzierte Freisetzung von AA.....	34
4.4.2 Effekt einer Sportintervention auf die sportinduzierte Freisetzung von AEA.....	36
4.4.3 Effekt einer Sportintervention auf die sportinduzierte Freisetzung von PEA	38
4.4.4 Effekt einer Sportintervention auf die sportinduzierte Freisetzung von 2-AG	40
4.4.5 Graphische Darstellung T-Test für eCBs zu T1 und T3	43
4.4.6 Globaltest	44
4.5 Effekt einer Sportintervention auf die Ruhewerte der eCB im Blutplasma gesunder Probanden	44
4.6 Einfluss des Ruheendocannabinoidniveaus auf die Endocannabinoidveränderungen unter Belastung	46
4.6.1 Einfluss des Ruhe-AA-Wertes auf die Freisetzung unter Belastung.....	47
4.6.2 Einfluss des Ruhe-AEA-Wertes auf die Freisetzung unter Belastung.....	48
4.6.3 Einfluss des Ruhe-PEA-Wertes auf die Freisetzung unter Belastung	50
4.6.4 Einfluss des Ruhe-2-AG-Wertes auf die Freisetzung unter Belastung	51
4.7 Zusammenhang der Endocannabinoide mit den Leistungsphysiologischen Werten der Probanden	53
5. Diskussion.....	55
5.1 Diskussion der Ergebnisse	55
5.1.1 Erste Hypothese	55
5.1.2 Zweite Hypothese.....	58
5.1.3 Dritte Hypothese	59
5.2 Diskussion der Methodik.....	60
5.2.1 Studiendesign und Probandenkollektiv.....	60
5.2.2 Studienablauf	63
5.3 Statistische Diskussion.....	64
5.4 Limitationen	65
5.5 Ausblick.....	67
6. Zusammenfassung.....	68
7. Literaturverzeichnis.....	70
8. Anhang.....	77
8.1 Protokoll Blutprobenbearbeitung: Indomethacin (SPEER-Studie)	77
8.1.1 Materialien	77

8.1.2 Vorbereitung	77
8.1.3 Durchführung	77
8.2 Protokoll Blutprobenbearbeitung: Venöses <i>platelet-free</i> Plasma (SPEER-Studie).....	78
8.2.1 Materialien	78
8.2.2 Vorbereitung	78
8.2.3 Durchführung	78
8.3 Protokoll Blutprobenbearbeitung: Kapilläres Plasma (SPEER-Studie)	79
8.3.1 Materialien	79
8.3.2 Vorbereitung	79
8.3.3 Durchführung	79
8.4 Relative Change und Standardabweichungen zu T1 und T3	80
8.5 Vollständiger Datensatz der Sportmedizinischen Untersuchung.....	81
8.5.1 Probandeneinteilung	81
8.5.2 Fettverteilung und Gewicht.....	81
8.5.3 Lungenfunktion zu T1	82
8.5.4 Ruhewerte zu T1.....	82
8.5.5 Schwellenbestimmung zu T1	82
8.5.6 Maximale Belastungsparameter zu T1	83
8.5.7 Fettverteilung und Gewicht zu T3	84
8.5.8 Lungenfunktion zu T3	85
8.5.9 Ruhewerte zu T3.....	86
8.5.10 Schwellenbestimmung zu T3	86
8.5.11 Maximale Belastungsparameter zu T3	87
8.5.12 Endocannabinoidkonzentrationen zu den Testzeitpunkten	88
8.5.13 Mittelwerte und Standardabweichungen der Endocannabinoide (rel.change) zu den Zeitpunkten T1 und T3	93
9. Danksagung	95
10. Tabellarischer Lebenslauf	96

Abkürzungsverzeichnis

AA - Arachidonsäure

AEA - N-Arachidonoyl-ethanolamid

2-AG - 2-Arachidonylglycerin

BIA - Bioelektrische Impedanzanalyse

BMI – Body-Mass-Index

bzw. - beziehungsweise

cfDNA - zirkulierende freie DNA

CBRs - Canabinoidrezeptoren

CB1R - Cannabinoid-Rezeptor Typ-1

CB2R - Cannabinoid-Rezeptor Typ-2

eCB - Endocannabinoid

ECS - Endocannabinoidsystem

EV - Extrazelluläre Vesikel

FAAH - Fettsäureamidhydrolase

ggf. – gegebenenfalls

GPCRs - G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

HIIT - Hochintensives Intervalltraining

JGU - Johannes-Gutenberg Universität

mDiff – mittlere relative Differenz

MICT - kontinuierliches Training mit moderater Intensität

MVPA - Moderate to Vigorous Physical Activity

npv – Nanopartikel per Volume

PEA - Palmitoylethanolamid

PNS - peripheres Nervensystem

RPE- Ratio of Perceived Exertion (Borg-Rating der wahrgenommenen Anstrengung)

VTA - Ventrales tegmentales Areal

VO₂max - Maximale Sauerstoffaufnahme

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Endocannabinoidsystem (20)

Abbildung 2: eCB-Rezeptorbindung (6)

Abbildung 3: Durch Endocannabinoide vermittelte synaptische Signalübertragung (21)

Abbildung 4: Chemische Struktur von Arachidonsäure (48)

Abbildung 5: Chemische Struktur von Anandamid (52)

Abbildung 6: Chemische Struktur von Palmitoylethanolamid (52)

Abbildung 7: Chemische Struktur von 2-Arachidonoylglycerol (52)

Abbildung 8: Graphische Darstellung Studiendesign

Abbildung 9: Geschlechterverteilung in Kontroll- vs. Interventionsgruppe

Abbildung 10: Altersverteilung in Kontroll- und Interventionsgruppe

Abbildung 11: Verteilung der Fettmasse pro Kilogramm

Abbildung 12: BMI-Verteilung in Interventions- und Kontrollgruppe

Abbildung 13: Absolute Änderung der VO_{2max} von T1 zu T3 in Interventions- und Kontrollgruppe

Abbildung 14: Relative Veränderung der Fettsäure AA in Folge einer akuten Laufbandbelastung. Ausgangswerte des Probandenkollektivs (T1, Interventions- und Kontrollgruppe vereint)

Abbildung 15: Graphische Darstellung T-Test für AA

Abbildung 16: Relative Veränderung des Endocannabinoids AEA in Folge einer akuten Laufbandbelastung. Ausgangswerte des Probandenkollektivs (T1, Interventions- und Kontrollgruppe vereint)

Abbildung 17: Graphische Darstellung t-Test für AEA

Abbildung 18: Relative Veränderung des endocannabinoid-ähnlichen Moleküls PEA in Folge einer akuten Laufbandbelastung, Ausgangswerte des Probandenkollektivs (T1, Interventions- und Kontrollgruppe vereint)

Abbildung 19: Graphische Darstellung t-Test für PEA

Abbildung 20: Relative Veränderung des Endocannabinoids 2-AG in Folge einer Laufbandbelastung; Ausgangswert des Probandenkollektivs (T1, Interventions- und Kontrollgruppe vereint)

Abbildung 21: Graphische Darstellung t-Test für 2-AG

Abbildung 22: Relative Veränderung der Fettsäure AA in Folge einer akuten Laufbandbelastung vor und nach einer 8-wöchigen Sportintervention (T1 und T3), Interventions- vs. Kontrollgruppe

Abbildung 23: Relative Veränderung des Endocannabinoids AEA in Folge einer akuten Laufbandbelastung vor und nach einer 8-wöchigen Sportintervention (T1 und T3), Interventions- vs. Kontrollgruppe

Abbildung 24: Relative Veränderung des endocannabinoid-ähnlichen Moleküls PEA in Folge einer akuten Laufbandbelastung vor und nach einer 8-wöchigen Sportintervention (T1 und T3), Interventions- vs. Kontrollgruppe

Abbildung 25: Relative Veränderung des Endocannabinoids 2-AG in Folge einer akuten Laufbandbelastung vor und nach einer 8-wöchigen Sportintervention (T1 und T3), Interventions- vs. Kontrollgruppe

Abbildung 26: Graphische Darstellung t-Test für eCBs zu T1 und T3

Abbildung 27: Korrelationen zwischen pre-Wert und dem Wert zu den anderen Zeitpunkten für AA aller Probanden zu T1

Abbildung 28: Korrelationen zwischen pre-Wert und dem Wert zu den anderen Zeitpunkten zu AEA für alle Probanden zu T1

Abbildung 29: Korrelationen zwischen pre-Wert und dem Wert zu den anderen Zeitpunkten zu PEA für alle Probanden zu T1

Abbildung 30: Korrelationen zwischen pre-Wert und dem Wert zu den anderen Zeitpunkten zu 2-AG für alle Probanden zu T1

Abbildung 31: Korrelation (Pearson) Endocannabinoid - VO_{2max} , Kontrollgruppe

Abbildung 32: Korrelation (Pearson) Endocannabinoid - VO_{2max} , Interventionsgruppe

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differenzen T3-T1 Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe, pre zu post

Tabelle 2: Mixed ANOVA für AA_npv

Tabelle 3: Mixed ANOVA für AEA_npv

Tabelle 4: Pre-Endocannabinoidkonzentrationen zu T1 und T3, Interventionsgruppe

Tabelle 5: Pre-Endocannabinoidkonzentrationen zu T1 und T3, Kontrollgruppe

Tabelle 6: Differenzen T3-T1, Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe für pre

Tabelle 7: Korrelation Endocannabinoide zur max. Belastungszeit

Tabelle 8: Korrelation nach Pearson der pre-2-AG-Werte an T1 mit den Bio-Parametern

1. Einleitung

1.1 Einführung

Die vorliegende Arbeit widmet sich dem Endocannabinoidsystem (ECS) und dessen Beeinflussbarkeit durch körperliche Belastung und regelmäßiges Training. Dabei soll vor allem die Frage nach Veränderungen der Endocannabinoidkonzentrationen während und nach körperlicher Belastung im Fokus stehen. Konkret: Wie eine gezielte Trainingsintervention diese Prozesse beeinflusst und ob ein Trainingseffekt nachweisbar ist.

Anhand dieser Untersuchungen lassen sich die physiologischen Mechanismen besser verstehen, welche körperliche Aktivität und Training beeinflussen. Damit eröffnen sich auch potenzielle Ansatzpunkte für die Entwicklung personalisierter Trainingsprogramme und therapeutischer Interventionen.

In der sportmedizinischen Forschung wurde bislang bereits eine Korrelation zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und psychischer Belastbarkeit des Menschen beobachtet. Insbesondere der Einfluss körperlicher Aktivität auf chronischen Stress und etwaige Zusammenhänge mit dem körpereigenen ECS sind Gegenstand aktueller sportmedizinischer Forschung.

Zudem wurde nachgewiesen, dass körperliche Aktivität ein wichtiger Gesundheitsfaktor ist, wobei das ECS bei einem positiven Einfluss von Bewegung auf den Körper und bei der Reduktion und Kontrolle von Schmerzen im Zentrum steht (1). Es ist anzunehmen, dass körperliche Aktivität das ECS aktiviert (2).

Erhöhte Endocannabinoidspiegel werden häufig mit aerobem Training in Verbindung gebracht (3). So wurde z.B. in einer Studie mit Mäusen gezeigt, dass die zentralen Merkmale des „Runner’s High“ (Wohlbefinden während des Ausdauertrainings) von Cannabinoidrezeptoren abhängen. Die darauf aufbauende Studie zeigt die Tendenz, dass beim Menschen Endocannabinoide ebenfalls einen Einfluss auf das „Runner’s High“ haben (4).

Eine weitere Untersuchung betrachtete, wie körperliche Betätigung sich bei Fibromyalgie auf chronischen Schmerz auswirkt. Dabei kam es bei der Interventionsgruppe zu einer Abnahme der Schmerzintensität und einer Kraftzunahme. Parallel dazu kam es zu einem Anstieg von Anandamid (5). Es konnte festgestellt werden, dass sportliche Betätigung den Gehalt an Endocannabinoiden in Gehirn und Blut erhöht (6). Weitere Studien weisen ebenfalls darauf hin, dass Sport ein Faktor ist, der die Produktion von Endocannabinoiden im Gehirn anregt, und diese eine Rolle bezüglich Neuroplastizität und Neuroinflammation spielen (7), (8).

Auch die regulierende Funktion von Endocannabinoiden im Rahmen von Stress- und Angsterkrankungen wird zunehmend untersucht und weist auf mögliche

Interventionsmöglichkeiten hin (9). So kann chronischer Stress die Endocannabinoid-Signalübertragungen verändern und darüber eine negative Auswirkung auf stressbedingte psychiatrische Störungen wie z.B. Angstzustände, Depressionen und posttraumatische Belastungsstörungen (PTSD) oder sogar somatische Erkrankungen haben.

Pharmakologische und nicht-pharmakologische Verhaltensmaßnahmen (z. B. Ausdauer- und Krafttraining), die das Endocannabinoidsystem beeinflussen, könnten therapeutische Ansätze für die Prophylaxe und Therapie von stressbedingten Krankheiten bieten (10).

Um einen Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und dem körpereigenen Endocannabinoidsystem zu beschreiben, benötigt man entsprechende Kenngrößen. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) gilt als Parameter zur Messung physiologischer Anpassungen, welche für ein kontinuierliches Training mit moderater Intensität (MICT) charakteristisch sind (11). Sie ist definiert als direkte Messung des maximalen Sauerstoffverbrauchs des gesamten Körpers (12). Als ein wichtiges Element für den Erfolg sportlicher Leistungen gilt sie allgemein als bester Indikator für die kardio-respiratorische Ausdauer und die sportliche Fitness (13). Daher ist sie sehr gut als Messparameter für die körperliche Leistungsfähigkeit und die Entwicklung dieser geeignet.

1.2 Zielsetzung der Studie

Die Zielsetzung der SPEER-Studie ist es, zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen aerober Kapazität und Stressresilienz besteht. Dafür wurde eine achtwöchige web-basierte randomisierte kontrollierte Trainingsintervention mit untrainierten gesunden Probanden* durchgeführt. Als primäre Zielgrößen der Trainingsintervention wurden der VO_{2max} und das Speichelskortisol, sowie deren Zusammenhang vor und nach Intervention untersucht. In diesem Rahmen wurde auch untersucht, ob es zu einer Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme kommt.

Als sekundäre Zielgrößen wurden zudem explorativ weitere Stressresilienzmarker sowie biochemische Marker analysiert, um die molekularen Grundlagen weiter zu erforschen.

Die biochemischen Marker des ECS, auf welche in dieser Arbeit eingegangen wird, sind N-Arachidonylethanolamin (AEA), 2-Arachidonoylglycerol (2-AG), Palmitoylethanolamin (PEA) und Arachidonsäure (AA). Diese wurden auf Grundlage wissenschaftlicher Vorarbeiten bezüglich Endocannabinoidforschung von der Arbeitsgruppe Lutz festgelegt (14–17).

* Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf eine gleichzeitige Verwendung der Sprachformen weiblich, männlich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten für alle Geschlechter in gleichem Maße.

1.3 Hypothesen

Für die Arbeit wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Endocannabinoidkonzentrationen nehmen im Rahmen von Belastung zu. Danach kommt es zu einer Abnahme mit anschließender, übermäßiger Regeneration (Hyperkompensation).
2. Durch eine regelmäßige Trainingsintervention wird die Geschwindigkeit der Freisetzung der untersuchten Endocannabinoide beeinflusst (Geschwindigkeitssteigerung).
3. Durch regelmäßiges Training steigert sich der Endocannabinoidspiegel (Trainingseffekt).

2. Literaturdiskussion

2.1 Das Endocannabinoidsystem, Aufbau und Funktion

Das ECS besteht aus Endocannabinoiden, Cannabinoidrezeptoren und Proteinen, die in den Transport, die Synthese und den Abbau von Endocannabinoiden involviert sind (18). Das ECS kann aktuell als die Gesamtheit der beiden 7-Transmembrandomänen- und G-Proteingekoppelten Rezeptoren für Δ^9 -Tetrahydrocannabinol definiert werden (19).

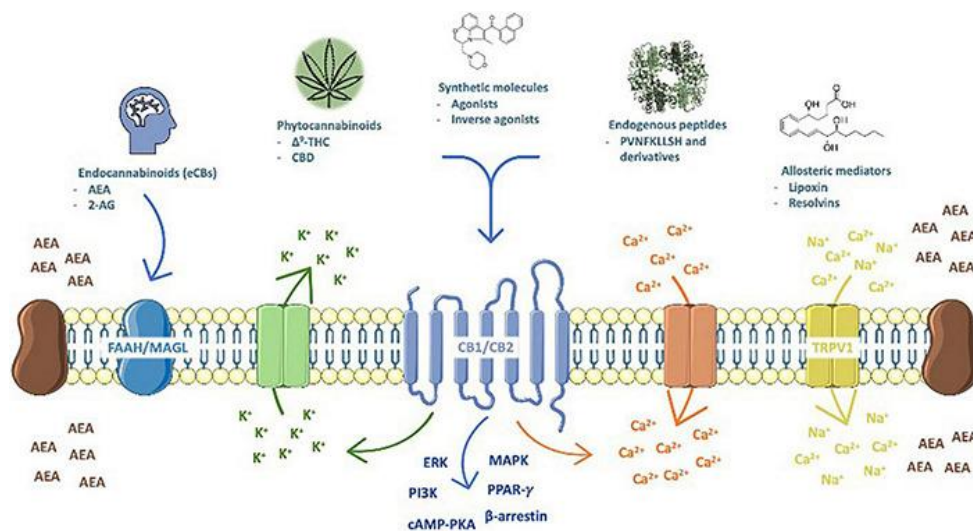


Abbildung 1: Endocannabinoidsystem (20)

Wie grafisch in Abbildung 1 dargestellt besteht das ECS aus Lipid-Endocannabinoiden (eCBs), allosterischen- (Lipoxine und Resolvine) und Peptid-Mediatoren (Hämopressin-Derivate), ihren Rezeptoren (Cannabinoid Typ 1 (CB1) und Typ 2 (CB2), die durch Phyto- (THC, CBD und ggf. viele andere) und synthetische Cannabinoide (vertreten durch WIN55.212-2, einen gemischten Agonisten), Stoffwechsellenzymen (FAAH und MAGL und andere) und Membrantransporter aktiviert werden. Bei Aktivierung signalisieren CB1 und CB2 über schnelle (Ca^{2+} - und K^+ -Ströme) und/oder langsame Signalwege, wie z.B. zyklische AMP-Protein-Kinase A (cAMP-PKA), extrazellulär Signal-regulierte (ERK), Beta-Arrestin, Mitogen-aktivierte Protein-Kinase (MAPK) und PI3K; darüber hinaus wird die Gentranskription auch durch nukleare Rezeptoren (z.B. PPAR γ) eingeschaltet (20).

Es ist Teil des Nervensystems und umfasst den Cannabinoid-Rezeptor Typ-1 (CB1R) und Cannabinoid-Rezeptor Typ-2 (CB2R). CB1R wird durch das Gen CNR1 kodiert und besteht beim Menschen aus 472 Aminosäuren (21). CB1R dominiert in voller Länge im Gehirn, vor allem im zentralen Nervensystem (21) und in der Skelettmuskulatur, während CB1Rb (mit einer Deletion von 33 Aminosäuren am N-Terminus) eine höhere Expression in Leber und Pankreasinsel aufweist (22). Die Expression von CB1R ist so stark ausgeprägt, dass sie mit der der beiden wichtigsten hemmenden und erregenden Rezeptoren im Gehirn, d. h. GABA- und Glutamat-Rezeptoren, vergleichbar ist (23), (24).

CB2-Rezeptoren werden hauptsächlich in Zellen immunologischen Ursprungs exprimiert, einschließlich Mikroglia (18). Neben der klassischen Vorstellung von der Lokalisierung von CBRs auf Plasmamembranen ist auch das Vorhandensein von CBRs in intrazellulären Kompartimenten im Endosomen, Lysosomen, und vor allem in Mitochondrien nachgewiesen worden (25). Beide sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs), die hauptsächlich an hemmende G-Proteine koppeln. Sie hemmen die Adenylatzyklase und bestimmte spannungsempfindliche Kalziumkanäle, stimulieren mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAP-Kinasen) und einwärts gerichtete Kaliumkanäle (23).

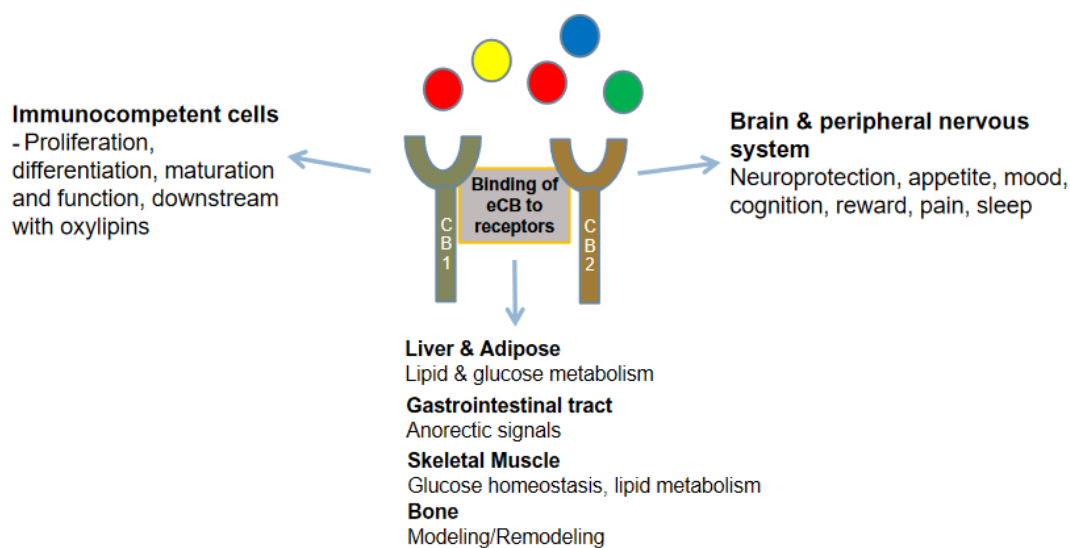


Abbildung 2: eCB-Rezeptorbindung (6)

In Abbildung 2 ist dargestellt, wie das zu den Endocannabinoiden (eCB) gehörende Anandamid (rot) und 2-AG (gelb), beide von Arachidonsäure abgeleitet, N-Docosahexaenoylethanolamin (DHEA) (blau) und N-Eicosapentaenoylethanolamin (EPEA) (grün), aus DHA (Docosahexaensäure) bzw. EPA (Eicosapentaensäure) synthetisiert werden. Die eCB-Liganden binden an die Rezeptoren CB1 und CB2. Das führt zur Aktivierung des Endocannabinoidsystems. Die Bildung von Oxylipinen durch mehrere Enzymsysteme (Cyclooxygenase COX 1 und COX2 sowie Lipoxygenase LOX) hat gemeinsame Substrate (PUFA) und ist an der Entzündung beteiligt (6). In der Graphik sind nicht alle in der Studie untersuchten Endocannabinoide dargestellt.

Die Unterscheidung dieser Rezeptoren beruht auf Unterschieden in der vorhergesagten Aminosäuresequenz, den Signalmechanismen, der Gewebeverteilung und der Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Agonisten und Antagonisten, die eine ausgeprägte Selektivität für den einen oder den anderen Rezeptortyp aufweisen (23).

Das ECS ist ein hochentwickelter Neurotransmissionsapparat mit retrogradem Signalmechanismus (s. Abb. 3). Es spielt eine weitreichende Rolle und übt eine Vielzahl von zellulären Signalmechanismen aus, die verschiedene physiologische Neurotransmissionen regulieren. So interagiert das ECS z.B. mit Dopamin. Damit ist es wichtig für Aspekte des Neuroverhaltens (Verhaltensreaktionen aus Prozessen des zentralen Nervensystems)-insbesondere Motivation und Belohnung. Durch die retrograde ECS-Regulation nimmt das ECS eine entscheidende Rolle bei verschiedenen Signalmechanismen ein; primär durch die Steuerung GABAerger und glutamaterger Neuronen in den synaptischen Terminals vieler Hirnareale (26).

Einer der bereits erörterten Cannabinoidrezeptoren (CB1-Rezeptor) vermittelt viele der psychomimetischen Wirkungen von Cannabis. Die evolutionäre Bedeutung der Cannabinoidrezeptoren ist jedoch mehr als ihre Aktivierung durch Cannabis, da sie primär durch endogene Cannabinoid-Liganden (Endocannabinoide) aktiviert werden (27). Die Verteilung dieser Rezeptoren im zentralen Nervensystem und in der Peripherie korreliert mit ihrer Rolle in Bezug auf körperliche Funktionen wie z.B. Appetit, Immunfunktion oder Stressreaktionen (28).

Das Endocannabinoidsystem ist über eine Interaktion mit dem dopaminergen Belohnungssystem an der natürlichen und medikamentösen Belohnung beteiligt. Der Belohnungsweg hat seinen Ursprung im ventralen tegmental Areal (VTA). Endogene Cannabinoide erhöhen sowohl den tonischen Dopaminspiegel durch eine Erhöhung der Feuerungsrate von Dopamin-A10-Neuronen (29), als auch die phasischen Dopamin-Ereignisse durch einen CB1-Rezeptor-abhängigen Mechanismus im VTA (30), (31). Außerdem erzeugen sie eine funktionelle Selektivität an CB1- und CB2-Rezeptoren (27).

Eine der physiologischen Rollen der CB1Rs im Nervensystem ist die Vermittlung der retrograden eCB-Signalübertragung, die an der Regulierung der synaptischen Übertragung beteiligt ist (32). Diese Eigenschaft unterscheidet Endocannabinoide von klassischen Neurotransmittern (27). Die zwei bekanntesten und am besten untersuchten eCB sind 2-Arachidonoylglycerin (2-AG) und N-Arachidonoyl ethanolamin (Anandamid, AEA) (33), (34).

Unterschiedliche Expressionsmuster von CBRs bestehen in B-Zellen, T-Zellen, Monozyten und dendritischen Monozyten sowie dendritischen Zellen und üben unterschiedliche biologische Funktionen aus (32). Der Cannabinoidrezeptor Typ 2 (CB2R) ist der primäre Rezeptorweg, der die immunologischen Auswirkungen von Cannabinoiden vermittelt.

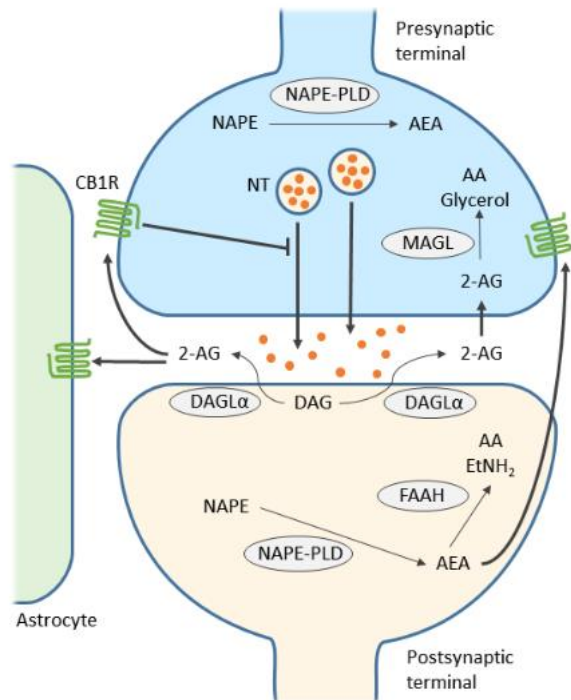


Abbildung 3: Durch Endocannabinoide vermittelte synaptische Signalübertragung (21)

In Abbildung 3 ist ein Schema zur retrograden, durch Endocannabinoid-Signale vermittelten, synaptischen Übertragung abgebildet. Endocannabinoide werden bei neuronaler Aktivierung von postsynaptischen Terminals produziert. Als die beiden wichtigsten Endocannabinoide werden 2-Arachidonolglycerin (2-AG) aus Diacylglycerin (DAG) durch Diacylglycerinlipase- α (DAGL α) und Anandamid (AEA) aus N-Acyl-Phosphatidylethanolamin (NAPE) durch die NAPE-spezifische Phospholipase D (NAPE-PLD) synthetisiert. Als Lipide können Endocannabinoide, vor allem 2-AG, leicht die Membran überwinden und aktivieren retrograd die CB1Rs in den präsynaptischen Endigungen. Aktivierte CB1Rs hemmen die Freisetzung von Neurotransmittern (NT) durch die Unterdrückung des Kalziumeinstroms. 2-AG kann CB1Rs in Astrozyten aktivieren, was zur Freisetzung von Glutamat führt. Zusätzliches 2-AG im synaptischen Spalt wird über einen noch unklaren Mechanismus in die präsynaptischen Endigungen aufgenommen und durch Monoacylglycerinlipase (MAGL) zu Arachidonsäure (AA) und Glycerin abgebaut. AEA, welches im postsynaptischen Terminal synthetisiert wird, aktiviert den intrazellulären CB1R und andere Nicht-CBR-Ziele. Retrograde Endocannabinoid-Signalübertragung wird hauptsächlich durch 2-AG vermittelt wird, präsynaptische CB1Rs können von AEA jedoch ebenfalls aktiviert werden (21).

Betrachtet man die weite Verbreitung von Cannabinoid-Rezeptoren im menschlichen Körper, ist ein breites Spektrum an physiologischen Funktionen anzunehmen (35), (36), (37), (38). So ist das Endocannabinoidsystem an verschiedenen Aspekten zentraler neuronaler Aktivitäten und Störungen beteiligt. Dazu zählen unter anderem Appetit, Lernen und Gedächtnis, aber

auch Angst, Depression, Schizophrenie, Schlaganfall, Multiple Sklerose, Neurodegeneration, Epilepsie und Sucht (35), (36), (38), (39). Das ECS ist auch an physiologischen und pathologischen Zuständen im peripheren Nervensystem (PNS) und in peripheren Geweben beteiligt, darunter Schmerz, Energiestoffwechsel, kardiovaskuläre und reproduktive Funktionen, Entzündungen sowie Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems (37). Das ECS hat systemische Auswirkungen auf die Regulierung des Nahrungserwerbs und des Stoffwechsels (40). Eine übermäßige Aktivierung von 2-AG und AEA (abgeleitet von AA) stimuliert neuronale Mechanismen, welche den Appetit beeinflussen und ernährungsbedingte Störungen wie Fettleibigkeit und Entzündungen begünstigen können (41). Insgesamt betrachtet ist das ECS an einer Vielzahl kognitiver und physiologischer Prozesse beteiligt (42) welche noch weitere Untersuchungen benötigen, um vollständig verstanden zu werden.

2.2 Untersuchte Endocannabinoide

Die vier in dieser Arbeit untersuchten Substanzen sind Arachidonsäure, N-arachidonoyl-ethanolamid, Palmitoylethanolamid und 2-Arachidonoylglycerin. Nur N-arachidonoyl-ethanolamid und 2-Arachidonoylglycerin gelten tatsächlich als Endocannabinoide. Die am Endocannabinoidsystem beteiligte Arachidonsäure als vierfach ungesättigte Fettsäure und Palmitoylethanolamid als endocannabinoidähnliches Molekül sind keine Endocannabinoide (6,20,43). Im Folgenden werden alle vier Substanzen aus Gründen der besseren Lesbarkeit unter dem Begriff „Endocannabinoide“ zusammengefasst.

2.2.1 Arachidonsäure (AA)

Arachidonsäure ist eine vierfach ungesättigte Fettsäure und ubiquitärer Bestandteil aller Säugetierzellen. Dabei erfüllt sie wichtige biochemische Aufgaben. Unter anderem ist sie die direkte Vorstufe bioaktiver Lipidmediatoren wie Prostaglandin und Leukotrien (44). Als ein Hauptbestandteil der Zellmembranlipide, wird sie hauptsächlich durch drei Arten von Enzymen verstoffwechselt: Cyclooxygenase (COX), Lipoxygenase (LOX) und Cytochrom-P450-Enzyme (CYP450). Über diese Stoffwechselwege kann AA in verschiedene Metaboliten umgewandelt werden, die unterschiedliche Entzündungsreaktionen auslösen (45). Zu den verschiedenen AA-Metaboliten gehören Prostaglandine, Prostacyclin, Thromboxane, Hydroxyeicosatetraensäuren, Leukotriene, Lipoxine und Epoxyeicosatriensäuren (46). Endocannabinoide sind die Derivate der Arachidonsäure (47). So bildet Arachidonsäure das Rückgrat der beiden Endocannabinoide 2-Arachidonoylglycerin (2-AG) und Anandamid (AEA) (48).

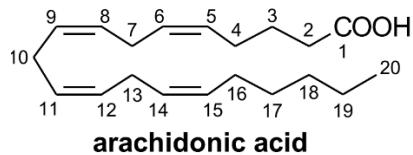


Abbildung 4: Chemische Struktur von Arachidonsäure (49)

2.2.2 N-arachidonoyl-ethanolamid (AEA) - Anandamid

AEA ist ein partieller Agonist an CB1- und CB2-Rezeptoren. Als wichtiger Lipid-Neurotransmitter ist es für Aktivierung an verschiedenen Rezeptoren, einschließlich der Cannabinoid-Rezeptoren, verantwortlich (50).

AEA wird durch Verbindung einer zuvor membrangebundenen Arachidonsäure und einem membrangebundenen Phosphatidylethanolamin unter Bildung eines N-Arachidonoyl-Phosphatidylethanolamin (NArPE) synthetisiert. Biosynthese und Abbau sind innerhalb der Zelle angesiedelt. Die Freisetzung von AEA aus dem Verbundmolekül erfolgt durch eine Reihe von Phospholipasen. AEA ist ein bekanntes parakrines und autokrines Signalstoffmolekül. Es ist ungeladen und hydrophob. Daher muss es extrazellulär und intrazellulär durch Trägermoleküle transportiert werden. Der Abbau von AEA kann über eine Hydrolyse des Amids durch Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) oder komplex unter Beteiligung der Eicosanoid-Biosynthese mit Hilfe der Cyclooxygenase 2 (COX2) stattfinden (51). Man geht davon aus, dass AEA eine schützende Funktion bei der Entstehung pathologischer Zustände nach anhaltender Stressbelastung übernimmt (52).

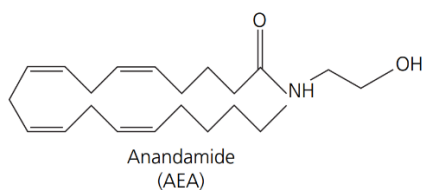


Abbildung 5: Chemische Struktur von Anandamid (53)

2.2.3 Palmitoylethanolamid (PEA)

Palmitoylethanolamid (PEA) ist ein Endocannabinoid-ähnlicher bioaktiver Lipidmediator (43), (54). Es gehört zu den N-Acylethanolamin Fettsäureamiden (55). PEA kommt natürlich vor und ist mit pleiotropen Effekten (Wirkung auf verschiedene Zielstrukturen) ausgestattet (56). Zu diesen gehören entzündungshemmende, schmerzstillende, krampflösende, antimikrobielle, antipyretische, antiepileptische, immunmodulatorische und neuroprotektive Wirkungen (57).

Bei Bedarf wird es in der Lipiddoppelschicht synthetisiert (58). Es ist in allen Geweben, einschließlich dem Gehirn, nachzuweisen (56), (59). Es wird vermutet, dass PEA als pro-homöostatische Schutzreaktion auf zelluläre Verletzungen produziert und in der Regel in Krankheitssituationen hochreguliert wird (56).

Die Cannabinoidrezeptoren 1 und 2 werden durch PEA indirekt aktiviert, indem der Abbau des Endocannabinoids Anandamid (AEA) gehemmt wird (60), (61). Die Wirkmechanismen von PEA führen zu therapeutischen Vorteilen bei vielen Erkrankungen, beispielsweise bei Grippe, Erkältung, chronischen Schmerzen, Gelenkschmerzen, allergischen Reaktionen und Neurodegeneration. Sie tragen ebenfalls zu einer verbesserten Muskelregeneration und einer verbesserten Kognition, Stimmung und Schlaf bei (57).

In einer klinischen Studie wurde die Wirkung von nicht körpereigenem PEA auf die Erholung nach muskelschädigenden Übungen untersucht. Diese Studie ergab, dass die Aufnahme von PEA zu signifikant niedrigeren Myoglobin- und Blutlaktatwerten führte. Diese Verschiebungen lassen auf eine geringere Muskelschädigung bzw. einen erhöhten aeroben Energiestoffwechsel schließen (62). Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der Fähigkeit von PEA, durch einen signifikanten Anstieg der Phosphorylierung der Proteinkinase B, den Abbau von Muskelprotein zu verringern (63). Insgesamt ist eine Tendenz zu erkennen, dass PEA körperliche Trainingsanpassungen verbessern kann (62).

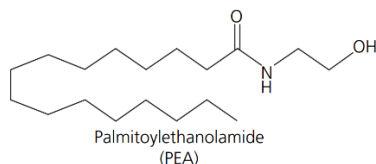


Abbildung 6: Chemische Struktur von Palmitoylethanolamid (53)

2.2.4 2-Arachidonylglycerin (2-AG)

2-Arachidonylglycerin (2-AG) ist ein Signallipid im zentralen Nervensystem, das die Freisetzung von Neurotransmittern entscheidend beeinflusst. Es ist ein Endocannabinoid, welches an einer Vielzahl von (patho-)physiologischen Funktionen, wie z. B. Emotion, Kognition, Energiebilanz, Schmerzempfinden und Neuroinflammation, beteiligt ist (64). 2-AG ist ein vollständiger Agonist an CB1- und CB2-Rezeptoren und weist eine hohe Konzentration im Nervengewebe auf. Somit kann es eine wichtige Rolle im Bereich der Analgesie spielen (50).

Es ist ein wichtiger Signalstoff und als Zwischenprodukt im Lipidstoffwechsel zu finden (65), (66). 2-Arachidonylglycerin ist das am häufigsten vorkommende Endocannabinoid und spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des ZNS und der synaptischen Plastizität. Primär wird

2-AG aus Membranphospholipiden über die sequenzielle Aktivierung einer Phospholipase C β und einer Diacylglycerinlipase synthetisiert. Der Abbau von 2-AG ist komplizierter, wobei mehrere Enzyme beteiligt sind. Diese zerlegen 2-AG in seine Bestandteile, Arachidonsäure und Glycerin, oder wandeln 2-AG in bioaktive Signalmoleküle um (66). 2-AG gilt als eines der wichtigsten Endocannabinoide. Seine Konzentration im Gehirn ist ca. 170 Mal höher als die von AEA (67).

Es ist inzwischen gut belegt, dass 2-AG bei Bedarf synthetisiert wird. Als retrograder Botenstoff, der die Freisetzung von Neurotransmittern sowohl an hemmenden als auch an erregenden Synapsen hemmt, vermittelt er verschiedene Formen der lang- und kurzfristigen Neuroplastizität. Die Aktivierung der CB1- und CB2-Rezeptoren durch 2-AG wird mit vielen physiologischen Prozessen in Verbindung gebracht. Dazu werden unter anderem Entzündungen, Nahrungsaufnahme, Bewegungsaktivität, Lernen und Gedächtnis, Epileptogenese, Neuroprotektion, Schmerzempfindung, Stimmung, Stress und Angst (68), Sucht und Belohnung gezählt (64).

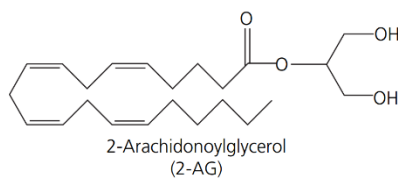


Abbildung 7: Chemische Struktur von 2-Arachidonoylglycerol (53)

2.3 Endocannabinoidsystem in Bezug auf Sport

2.3.1 Endocannabinoidsystem unter akuter physischer Belastung

In einer Metaanalyse wurden Auswirkungen von Bewegung auf die zirkulierenden Konzentrationen von AEA und 2-AG gemessen. Bei Versuchsproben, bei denen AEA gemessen wurde, zeigte sich ein signifikanter Anstieg der AEA-Konzentrationen nach akuter Belastung (74,4 %). Die Auswirkungen auf 2-AG waren jedoch nicht einheitlich. Die Metaanalyse ergab jedoch einen konsistenten Anstieg sowohl von AEA als auch von 2-AG nach akuter körperlicher Betätigung bei verschiedenen sportlichen Modalitäten (z. B. Laufen, Radfahren), Spezies (z. B. Menschen, Mäuse) und bei Personen mit und ohne Vorerkrankungen (z. B. PTBS, Depression) (10).

Ausdauerlauf und Radfahren erhöhen die zirkulierende AEA- und 2-AG-Produktion durch Kontrahieren der Muskulatur. Nach einem langen Lauf lösen z.B. AEA und 2-AG einen Zustand der Euphorie aus, der als „Runner's High“ bekannt ist (3).

Als Reaktion auf körperliche Betätigung kommt es zu einer erhöhten Produktion von Endocannabinoiden, was zu einer höheren Energieverwertung führt. Eine Vielzahl von Studien

hat eine von körperlicher Aktivität abhängige Erhöhung zirkulierender Endocannabinoiden gezeigt. Zum Beispiel konnte eine Beziehung zwischen dem Anstieg von AEA und der Trainingsintensität beschrieben werden. Des Weiteren wurde festgestellt, dass 2-AG als Reaktion auf kurze und intensive Aktivitätsschübe signifikant erhöht ist. Unterschiedliche Endocannabinoiden können daher als Reaktion auf unterschiedliche Arten, Intensitäten und Dauern von Übungen ausgeschüttet werden. Von Versuchspersonen bevorzugte Übungen aktivieren das ECS erheblich (69).

In mehreren Studien wurde festgestellt, dass bei Menschen eine akute sportliche Betätigung zu einem signifikanten Anstieg der zirkulierenden eCBs führt (70). Siebers u.a. konnten einen Anstieg des eCB-Plasmaspiegels, besonders für die eCBs AEA und 2-AG sowie die eCB-ähnlichen Moleküle PEA und AA, feststellen (4). Es konnte eine Korrelation der peripheren eCBs während und nach dem Training beobachtet werden (70), (71). So wurde in der Studie von Brellenthin u. a. mit bevorzugten als auch vorgeschriebenen Trainingsübungen eine signifikante Erhöhung der zirkulierenden eCB AEA und 2-AG festgestellt. Bei Cedernaes u. a. zeigten sich jedoch keine unmittelbaren Anstiege der AEA-Konzentration nach Sportbelastung. Jedoch konnte ein kurzfristiger Anstieg der Plasmakonzentrationen von 2-AG beobachtet werden (72). Bei einer weiteren Studie konnte eine signifikante Erhöhung von 2-AG, PEA und AEA nach Belastung festgestellt werden (73).

Außerdem konnte ein Opioid-unabhängiger Mechanismus für trainingsinduzierte Hypoalgesie bei verschiedenen Spezies nachgewiesen werden (74), (75), (73). Im Gegensatz zur Blockade von CB1- und CB2-Rezeptoren (75) verhindert die Blockade von Opioidrezeptoren nicht die Entwicklung einer trainingsinduzierten Hypoalgesie (74), (75), (73).

2.3.2 Endocannabinoidsystem unter chronischer physischer Belastung

Eine Studie von Schönke u. a. fand heraus, dass die Genexpression der Cannabinoidrezeptoren durch chronisches Training, unabhängig von Art und Dauer der Trainingsintervention, nicht beeinflusst wurde (76).

Akutes und chronisches Ausdauer- und Widerstandstraining verringert die Expression von FAAH1 (Fettsäureamidhydrolase, eine an die Plasmamembran gebundene Hydrolase, die Oleamid in Ölsäure umwandelt (77)), während nur akutes Widerstandstraining die Expression von FAAH2 senkt. Dies führt zu einem geringeren Abbau von AEA im Skelettmuskel. Damit wird die Vorstellung von akut erhöhten zirkulierenden eCBs unterstützt. Der eCB-Spiegel wurde unabhängig von der Gewichtsabnahme in der angeführten Studie nicht untersucht. Daher ist nicht klar, ob die Expression von eCB-abbauenden Enzymen im Skelettmuskel durch chronisches Training herunterreguliert wird (76). Eine Studie an weiblichen Versuchspersonen mit 43 adipösen, 30 leicht übergewichtigen und 116 gesundgewichtigen Probandinnen zeigte,

dass mäßig intensive körperliche Aktivität positiv mit den zirkulierenden AEA-Konzentrationen korreliert. Der Zeitraum betrug dabei sechs Tage (78). Bei einer mit 52 männlichen Versuchspersonen durchgeführten Studie wurde die Auswirkung eines 80-tägigen Aerobic- und Krafttrainingsprogramms untersucht. Dabei wurde ein Rückgang des Endocannabinoids 2-AG nach chronischem Training beobachtet (79).

In einer Metaanalyse konnten Desai u.a. jedoch keine einheitlichen Auswirkungen eines chronischen Trainings herausarbeiten (10).

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Probandenkollektiv

Die SPEER-Studie wurde als Interventionsstudie randomisiert und kontrolliert durchgeführt. Dabei fand die Randomisierung zum Zeitpunkt T0 nach Alter und Geschlecht statt. Eine Verblindung wurde nicht durchgeführt.

Das Probandenkollektiv wurde N=70 zu Beginn der Studie festgelegt. Die Versuchspersonen wurden stratifiziert randomisiert und in eine Interventionsgruppe (N=35) und in eine Kontrollgruppe eingeteilt (N=35). Das biologische Geschlechterverhältnis sollte dabei etwa 50:50 entsprechen.

Im Rahmen der Endocannabinoidmessungen wurden zwei Kohorten gebildet: Diese unterscheiden sich nicht in der Methodik, sondern nur im Zeitraum der Endocannabinoidmessungen. Nach Beendigung der Studie und Abzug der Drop-Outs bleibt bei der in dieser Arbeit betrachteten ersten Kohorte noch eine Probandenzahl von N=13. Dabei N=7 in der Interventionsgruppe und N=6 in der Kontrollgruppe. Für die zweite Kohorte wurden Daten und Proben von weiteren 22 Versuchspersonen, dabei zwölf in der Interventionsgruppe und zehn in der Kontrollgruppe, erhoben. Eine Messung der Proben steht noch aus, weshalb die zweite Kohorte in dieser Arbeit nicht betrachtet wird.

Die zu untersuchenden Versuchspersonen wurden von der Abteilung Sportmedizin Mainz und der Abteilung Klinische Psychologie und Neuropsychologie mit Hilfe von Online-Ausschreibungen und Flyern im Rhein-Main-Gebiet rekrutiert. Im Vorfeld wurde ein Telefonscreening basierend auf den Einschlusskriterien durchgeführt. Dadurch mussten zuvor ausgeschlossene Probanden keine Präsenzzeit in der Abteilung Sportmedizin aufbringen. Gesucht wurden untrainierte, gesunde Probanden zwischen 18 und 45 [y], BMI ≤ 30 [kg/m²], die weniger als 150 [min/Woche] unstrukturiert körperlich aktiv sind (unterhalb WHO-Kriterien).

Einschlusskriterien waren dabei männliches und weibliches Geschlecht, ein Lebensalter von 18-45 Jahren, Nichtraucher, normaler Blutdruck ($\leq 140/90$ mmHg), Sporttauglichkeit, freiwillige Teilnahme, keine Medikation, untrainiert (<150 min/Woche physische Aktivität), Zeit für eine 8-wöchige Intervention, sowie die Unterzeichnung der Einverständniserklärung.

Als Ausschlusskriterien wurden folgende Punkte festgelegt: Ein Alter von unter 18 oder über 45 Jahren, Raucher, beziehungsweise anderweitiger Tabakkonsum, Bluthochdruck (hier definiert als RR größer 140/90 mmHg), eine nichtbestehende Sporttauglichkeit, unfreiwillige Teilnahme, dauerhafte Medikamenteneinnahme, guter Trainingszustand (>150 Minuten/Woche physische Aktivität), voraussichtlicher Zeitmangel zur Studienteilnahme, Ablehnung der Studie durch die Versuchsperson.

Des Weiteren wurden folgende Punkte zur Studienteilnahme beachtet:

Eine fehlende Einwilligungsfähigkeit oder Zweifel an der Einwilligungsfähigkeit der Teilnehmenden, Probanden die keine Haare mit einer Länge > 1cm haben, Schichtarbeiter, klinisch signifikante 12-Kanal-EKG-Auffälligkeit (bestimmt durch den Untersucher), Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb des vergangenen Jahres vor Screening, sowie ein positiver Urin-Drogentest oder positiver Alkoholttest bei Screening. Außerdem eine Ansteckung mit Humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis C-Virus (HCV) oder Hepatitis B-Virus (HBV). Teilnehmer weiterer Studien wurden ebenfalls ausgeschlossen. Kardiovaskuläre, metabolische, pulmonale sowie muskuläre Erkrankungen nach ICD-10, akut oder anamnestisch diagnostizierte psychische Erkrankungen nach ICD-10 oder DSM IV, akut oder anamnestisch (letzte 24 Monate), führten ebenfalls zu einem Ausschluss. Um eine zuverlässige Analyse des Speichelskortisols gewährleisten zu können, wurden weibliche Teilnehmerinnen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, ausgeschlossen. Weitere nicht spezifizierte Gründe, die aus Sicht des Untersuchers gegen eine Studienteilnahme sprechen, konnten ebenfalls als Ausschlusskriterien angeführt werden.

3.2 Studienablauf

3.2.1 Durchführung nach Zeitpunkten

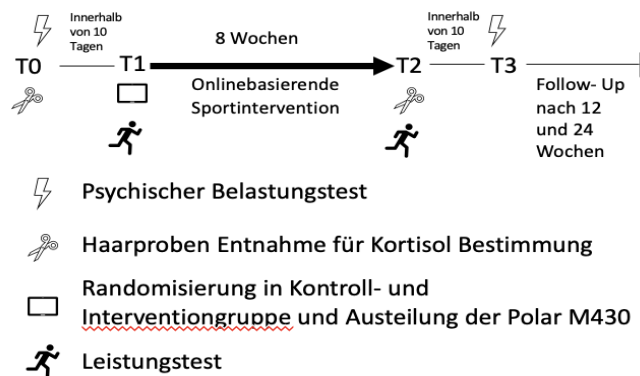


Abbildung 8: Graphische Darstellung Studiendesign

Alle Untersuchungen der Versuchspersonen wurden im Sportmedizinischen Institut der Universität Mainz durchgeführt.

Die Studie hatte vier Untersuchungszeitpunkte, an denen die Patienten anwesend sein mussten (T0, T1, T2, T3). Dabei folgte T1 auf T0 innerhalb von maximal zehn Tagen. Der Interventionszeitraum zwischen T1 und T2 betrug acht Wochen. Die Dauer von T2 zu T3 sollte erneut maximal zehn Tage betragen. Ein Follow-up fand zwölf und 24 Wochen nach dem

letzten Studientermin statt. T0 und T2, sowie T1 und T3 wurden dabei vom Ablauf gleich gestaltet. Alle patientenbezogenen Daten wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen pseudonymisiert.

T0 und T2:

Zu diesen Zeitpunkten fand jeweils die medizinische Voruntersuchung am Sportmedizinischen Institut der JGU statt. Zunächst wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, um mögliche Risikofaktoren zu detektieren. Besonderes Augenmerk lag dabei auf Kontraindikationen, welche die Sportfähigkeit hätten beeinflussen können.

Zu T0 fand zunächst die Aufklärung der Versuchspersonen statt. Dies geschah in mündlicher und schriftlicher Form. Dabei wurde über Art, Ablauf und Ziel der Studie aufgeklärt. Auch mögliche Anforderungen und Belastungen waren Teil der Aufklärung. Die eigentlichen Ziele der Stressinduktion wurden den Versuchspersonen zunächst verschwiegen, um das Ergebnis nicht zu beeinflussen. Zum Ende der Studie wurden die Teilnehmer über alle psychologischen Studienanteile wahrheitsgemäß aufgeklärt. Es wurde explizit erklärt, dass die Durchführung lediglich dazu diente, Stress zu erzeugen. Den Versuchspersonen wurden zu keiner Zeit falsche Informationen bezüglich des Ablaufs des Experimentes vermittelt.

Des Weiteren füllten die Versuchspersonen eigenständig Fragebögen aus, um demographische Daten, verschiedene Aspekte der subjektiven körperlichen Aktivität (IPAQ-LF, HPA) und die Lebensqualität (SF-36) erfassen zu können.

Zu T2 wurde ein Stresstest (ScanSTRESS) und Emotionsregulationstests durchgeführt (SRT, CERT). Außerdem wurden psychologische Fragebögen erhoben. Dieser Studienanteil wurde von den mitbetreuenden Psychologen der Johannes Gutenberg-Universität begleitet.

T1 und T3:

Zum Testzeitpunkt T1 und T3 kamen die Versuchspersonen nüchtern zur Sportmedizinischen Abteilung. Nach Erklärung der anstehenden Leistungsdiagnostik und Belehrung bezüglich des Datenschutzes wurde die Voruntersuchung durchgeführt. Im Anschluss daran wurde eine spiroergometrische Untersuchung auf dem Laufband durchgeführt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde venöses (vorzugsweise aus dem Unterarm) und kapilläres Blut (aus der Fingerbeere) entnommen. Außerdem wurde ebenfalls kapilläres Blut zur Laktatmessung aus dem Ohrläppchen entnommen. Dies wurde nach einem standardisierten Schema durchgeführt (s. *Testablauf im Anhang*).

T1 und T3 sollten möglichst unter gleichen Bedingungen stattfinden (Uhrzeit, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Materialien)

3.2.2 Voruntersuchung

Zunächst wurden Größe und Gewicht aufgezeichnet sowie die Körperzusammensetzung mittels bioelektrischer Impedanzanalyse durchgeführt (Body Composition Analyser InBody 3.0). Darauf folgte ein Ruhe-EKG im Liegen, sowie Blutdruckmessung und Pulsmessung, ebenfalls im Liegen. Abschließend wurde eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt (BodyBox 5500, Medilan, Steinhausen, Schweiz)

3.2.3 Durchführung der spiroergometrischen Messung

Das System für die spiroergometrische Messung wurde 20 Minuten vor Testbeginn angeschaltet und die Laufbandsteigung auf 1,5 % eingestellt. Eine Stunde vor Testbeginn wurde die Klimaanlage eingeschaltet, um gleiche Temperaturen im Testraum zu erreichen. Vor jedem Test wurde eine manuelle Gas- und eine Pumpenkalibration des Messsystems durchgeführt.

Den Versuchspersonen wurde ein 12-Kanal Belastungs-EKG und eine Maske (Maske, Haarnetz, Adapter, Flowsensor) angelegt. Danach wurden die Versuchspersonen noch einmal in den Test eingewiesen. Die kardiorespiratorischen Parameter wurden mit der Diagnostiksoftware „Blue Cherry“ (v.1.3.0.5, Geratherm Respiratory, Bad Kissingen, Deutschland) durchgehend aufgezeichnet. Die Messung des Gasaustausches fand nach der Breath-by-Breath Analyse (Atemmaske) statt.

Im Test wurde nach einem Stufenprotokoll verfahren. Die Startgeschwindigkeit betrug 4 km/h. Pro Stufe wurde die Geschwindigkeit dabei um 1,5 km/h gesteigert. Die Stufendauer betrug drei Minuten pro Stufe. Zwischen den Stufen waren 30 Sekunden Pause vorgesehen, in denen Puls und Blutdruck (jede 2. Stufe), sowie Laktat (jede Stufe) gemessen wurde. Die Versuchspersonen gaben die Belastung anhand der Borg-Skala an. Ein Testabbruch war zu jedem Zeitpunkt möglich (z.B. aufgrund Belastungsgrenze, Schmerz). Bei Auffälligkeiten im EKG oder Überschreitung der maximalen Pulswerte war ein Abbruch der Untersuchung durch den Untersuchungsleiter möglich.

Nach Belastungsabbruch gingen die Versuchspersonen für drei Minuten bei 3 km/h aus. Dabei wurden Maske und Verkabelung gelöst. Danach legte oder setzte sich die Versuchsperson innerhalb von zwei Minuten.

3.2.4 Entnahme und Verarbeitung der Blutproben

Im Rahmen der Untersuchung wurden sowohl kapilläre als auch venöse Blutproben entnommen. Zur Messung der Laktatwerte wurden Proben kapillären Blutes aus dem

Ohrläppchen entnommen. Dies wurde vor und nach der Leistungsdiagnostik, sowie jeweils 30 und 60 Minuten nach Belastungsabbruch durchgeführt. Außerdem erfolgte in jeder Stufenpause eine Probenentnahme.

Für die Messung der cfDNA wurden mit einer Mikrovette vor und nach der Leistungsdiagnostik, sowie jeweils 30 und 60 Minuten nach Belastungsende kapilläre Blutproben aus der Fingerbeere entnommen. Diese wurden nach Entnahme direkt auf Eis gelagert.

Außerdem wurden venöse Blutproben ebenfalls zu den Zeitpunkten vor und nach Leistungsdiagnostik, sowie nach 30 und 60 Minuten entnommen. Es wurde beachtet, dass keine mechanische Hämolyse durch zu langes Stauen oder sehr starken Zug beim Befüllen der Monovetten verursacht wurde. Dabei wurde eine Serum-Monovette und einmal EDTA (2,7) abgenommen. Diese Proben wurden für ein Blutbild verwendet, welches in einem externen Labor bestimmt wurde. Drei weitere EDTA-Monovetten (7,5) wurden für cfDNA (Zellfreie DNA) und EVs (Extrazelluläre Vesikel) entnommen.

Für die quantitative LC/MS Analyse (Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie) der Endocannabinoide musste eine weitere EDTA-Monovette (für mindestens 500 µl Blutplasma) abgenommen werden. Zur Vermeidung von ex-vivo Synthese wurden direkt vor der Blutentnahme 10 µl Indomethacin vorgelegt. Diese Proben wurden sofort bei 4°C für 10 Minuten bei 2000 g zentrifugiert. Vom Plasmaüberstand wurden pro Versuchsperson zweimal je 150 µl und je 300 µl Aliquots (je 30 µl N₂S₂O₅ und 1 µl Ameisensäure (Formic Acid) vorgelegt) in 2 ml Safe-lock Eppendorf tubes Amber (lichtgeschützt) aliquotiert. Anschließend wurden die Proben sofort in flüssigem Stickstoff eingefroren und später in einem Kühlschrank bei -80°C gelagert.

Ein genaues Protokoll befindet sich im Anhang (*siehe 8.2 Protokoll Blutprobenverarbeitung*).

3.2.5 Endocannabinoidmessungen

Die Endocannabinoidmessungen wurden am Institut der pPhysiologischen Chemie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gemessen. Dabei wurden Arachidonsäure (AA), N-Arachidonoyl-ethanolamine (AEA), Palmitoylethanolamid (PEA) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG) aus 100-µL-Plasmaproben extrahiert und nach vorgegebenem Protokoll gemessen (4). Die Endocannabinoidspiegel im Plasma wurden zum Plasmavolumen mit der folgenden Formel normalisiert: % Änderung des Plasmavolumens = $(100/[100 \text{ Hct pre}] - 100/[100 \text{ Hct post}]) \cdot 100$ (80).

3.2.6 Intervention und Kontrolle

Die randomisiert in Kontroll- und Interventionsgruppe eingeteilten Versuchspersonen erhielten die Polaruhr M430. Diese konnte über das integrierte GPS Tempo, Distanz und Höhe während

des Trainings ermitteln. Außerdem verfügt sie über einen eingebauten Herzfrequenz-Sensor, welcher die Herzfrequenz am Handgelenk misst. Des Weiteren kann der Kalorienverbrauch ermittelt werden.

Die Kontrollgruppe wurde angewiesen, in den folgenden acht Wochen, nach dem T1- Termin, ihren Lebensstil und ihr gewöhnliches Bewegungsverhalten nicht zu verändern.

Die Interventionsgruppe erhielt Zugang zum onlinebasierten Training der Sportmedizin der JGU. Die Versuchspersonen konnten am Ende jeder Woche ein Feedback versenden, sodass ein individualisiertes Trainingsprogramm vorgeschlagen werden konnte. Dafür wurden einzelne Trainingseinheiten mittels BORG- Skala bewertet. Das Training wurde in den ersten Wochen moderat gestaltet, sodass sich der Bewegungsapparat an die ungewohnte Belastung anpassen konnte. Danach wurde die Belastung progressiv von Woche eins (61min/Woche) zu Woche acht (256min/Woche) gesteigert, indem sowohl Häufigkeit als auch Intensität gesteigert wurden.

Jede Trainingseinheit bestand aus einem fünfminütigen Warm-Up, einem moderaten Dauerlauf oder einer intensivierten Intervalleinheit, mit anschließendem fünfminütigen Cool-Down. Alle Trainingseinheiten konnten selbstständig absolviert werden. Mit der ausgeteilten Polar M430 wurden in der Interventions- und in der Kontrollgruppe die tägliche Aktivität und die Trainingseinheiten aufgezeichnet.

Aufgrund der Corona- Pandemie 2019 erstreckte sich der Interventionszeitraum bei Versuchspersonen der zweiten Kohorte über 23 Wochen. Aufgrund des COVID-bedingten Lockdowns im März 2020 konnte der T2- Kontrolltermin nicht stattfinden.

3.3 Materialien

3.3.1 Materialien

Materialien	Hersteller
Research Plus (Pipette) 100-1000µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Research Plus (Pipette) 10- 100µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Research Plus (Pipette) 0,5-10µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Research Tubes 1,5ml	Greiner Bio- One, Solingen, Deutschland
Eppendorf Tubes 2ml	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Tubes 1,5ml	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
S- Monovette (EDTA) 2,7ml K3E	Sarstedt, Nürnbrecht, Deutschland
S- Monovette 7,5ml K3E EDTA	Sarstedt, Nürnbrecht, Deutschland

S- Monovette Lithium- Heparin- Gel, 4,9ml	Sarstedt, Nürnberg, Deutschland
Falcon 15ml	Sarstedt, Nürnberg, Deutschland
Low Retention Filterspritzen	Axonlab, Baden, Schweiz
Kapillarröhrchen 4l	EKF Diagnostic, Barleben, Deutschland
Safety- Multifly 21G, 80mm lang	Sarstedt, Nürnberg, Deutschland
Safety- Lanzette 1,5 Klinge, Einstichtiefe 1,6mm	Sarstedt, Nürnberg, Deutschland
Kunststoff- Kapillaren end to end 20µl	EKF Diagnostic, Barleben, Deutschland
Glukose-/ Laktat Hämolyselösung	EKF Diagnostic, Barleben, Deutschland
Reaktionsgefäß 1ml	EKF Diagnostic, Barleben, Deutschland

3.3.2 Chemikalien

Chemikalien	Hersteller	EC- Nummer
Indomethacin	Merck, Darmstadt, Deutschland	200-186-5
Ameisensäure	Sigma Aldrich, Darmstadt, Deutschland	200-579-1

3.3.3 Geräte

Bezeichnung	Hersteller	Seriennummer
Centrifuge 5810R	Eppendorf, Hamburg, Deutschland	5811-37785
RS- VA10 (Vortexer)	Phoenix Instrument, Garbsen, Deutschland	20171023-21
Centrifuge 5424R	Eppendorf, Hamburg, Deutschland	7085668-01
Kühlschrank, GN3056	Liebherr, Bad Lippspringe, Deutschland	NJBO147
Laufband, Saturn	H-P Cosmos, Nußdorf, Deutschland	060308950015
Geratherm Respiratory Ergostik	Geratherm, Geratal, Deutschland	09820117

Body Composition Anlyzer InBody 3.0	Inbody, Eschborn, Deutschland	BS300536E
BodyBox 5500 (Datenspeicher)	Medilan, Steinhausen, Schweiz	120110-01-0757
Cardiovit AT-60	Schiller, Feldkirchen, Deutschland	16.000.826
Biosen C-line (Glucose- und Laktatmessung)	EKF-diagnostic GmbH, Barleben, Deutschland	5214-13-0225
Zentrifuge EBA 270	Hettich, Kirchlingern, Deutschland	0004338-02
Polar M430	Polar Electro Oy, Professorintie 5, Kempele Finnland	k.A.

3.3.4 Software

Software	Hersteller	Version
Bluecherry	Geratherm, Geratal, Deutschland	1.3.0.5
Winlactat	Mesics, Münster, Deutschland	4.7.0.6
Medisoft Exp	MGC Diagnostics St. Paul, Vereinigte Staaten	1.31.05
Legendplex Data Analysis Software	San Diego, United States	7.1
Python	Python Software Foundation	V3.9.15

3.4 Statistische Auswertung und Literaturrecherche

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm Python durchgeführt. Verwendet wurde python (v3.9.15), für statistische Berechnungen (Mittelwerte, Standardabweichungen, Korrelationen, etc.) wurden die Pakete numpy (v1.21.6) und scipy (v1.9.3) verwendet, Grafiken wurden mit matplotlib pyplot (v3.5.3) erstellt, als IDE kam spyder (v5.3.3) zum Einsatz. Für die Datenverwaltung und zur Erstellung von Tabellen wurde Microsoft® Excel® für Microsoft 365 MSO (Version 2303 Build 16.0.16227.20202) genutzt. Zur Verfassung der Textdatei wurde Microsoft® Word für Microsoft 365 MSO (Version 2303 Build 16.0.16227.20202) verwendet. Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe der Datenbank PubMed® des National Center for

Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine und mithilfe der Suchmaschine Google Scholar®. Für die Verwaltung der Literatur und die Anlage eines Literaturverzeichnisses wurde das Programm Zotero® (Version 6.0.23) genutzt.

Für die statistische Auswertung wurden Absolutwerte (gemessene Werte), absolute Veränderungen und relative Veränderungen verwendet. Relative Veränderungen der eCB Werte der einzelnen Probanden wurden folgendermaßen ermittelt:

$$y(t) = \frac{AA(t) - AA(\text{pre})}{AA(\text{pre})}.$$

Bei Korrelationen bezüglich eines linearen Zusammenhangs wurde der Pearson-Korrelations-Koeffizient verwendet (Definition $R = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum (y_i - \bar{y})^2}}$ $R = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum (y_i - \bar{y})^2}}$)

Für die Bestimmung von r- und p-Werten, sowie den Parametern der Regressionsgeraden wurden Standard-Funktionen aus dem scipy.stats Paket verwendet. Der Einfluss des Ruhewertes wurde mithilfe des Korrelationskoeffizienten R und dem p -Wert der Korrelation quantifiziert. Zur Äquivalenztestung wurde der t-Test mit logarithmierten Daten durchgeführt. Dabei wurden auf Grund der geringen Fallzahl nur einfache explorative Mittelwerts-Vergleiche durchgeführt. Das Signifikanzniveau wird auf 5% festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Probandenkollektiv

In Abbildung 9 zeigt sich eine Darstellung der biologischen Geschlechterverteilung des Probandenkollektivs. Die männlichen Versuchspersonen sind mit dunkelblau dargestellt, die weiblichen mit hellblau. In der Kontrollgruppe besteht eine Gleichverteilung. Die Interventionsgruppe hat im Verhältnis einen deutlich höheren Anteil an weiblichen Versuchspersonen.

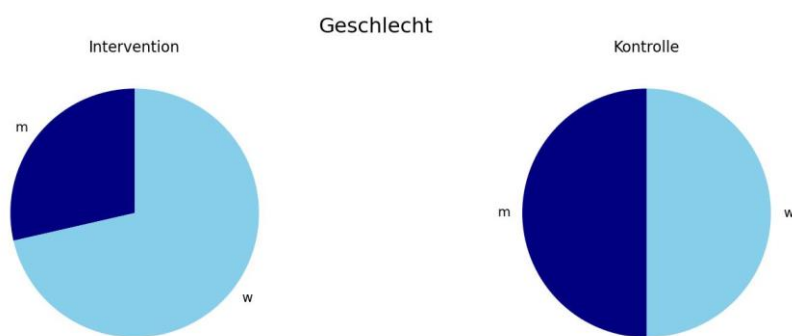


Abbildung 9: Geschlechterverteilung in Kontroll- vs. Interventionsgruppe

In Abbildung 10 ist die Altersverteilung der Versuchspersonen in Interventions- und Kontrollgruppe dargestellt. Für die Darstellung wurden Intervalle von drei Jahren gewählt. Das Durchschnittsalter der Interventionsgruppe beträgt 27 Jahre, das der Kontrollgruppe 26,2 Jahre.

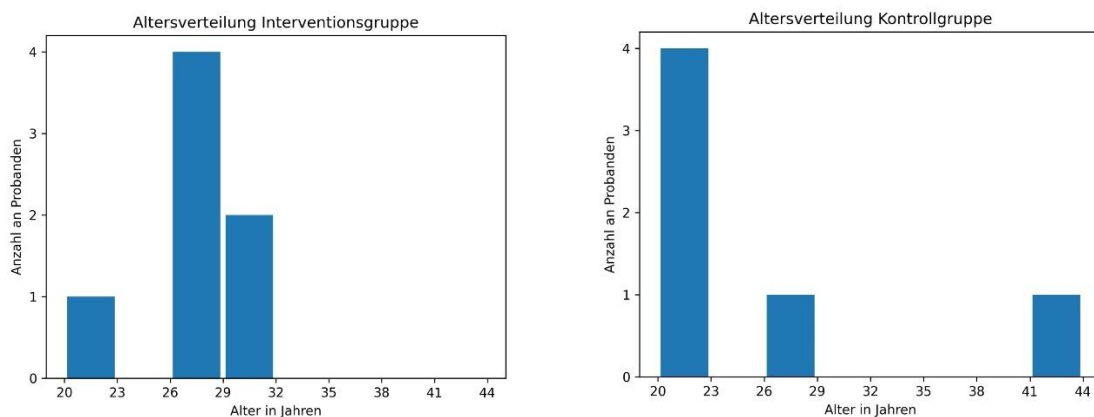


Abbildung 10: Altersverteilung in Kontroll- vs. Interventionsgruppe

In Abbildung 11 wird die Verteilung der Fettmasse (in Kilogramm) der Versuchspersonen aufgeteilt in Interventions- und Kontrollgruppe dargestellt. Die Werte zu T1 sind hellblau dargestellt, zu T3 dunkelblau. In der Interventionsgruppe wurde zu T1 ein durchschnittlicher Wert von 20,5 kg gemessen. Zu T3 betrug er 17,28 kg. In der Kontrollgruppe wurde zu T1 ein durchschnittlicher Wert von 14,78 kg gemessen. Zu T3 betrug er 13,08 kg.

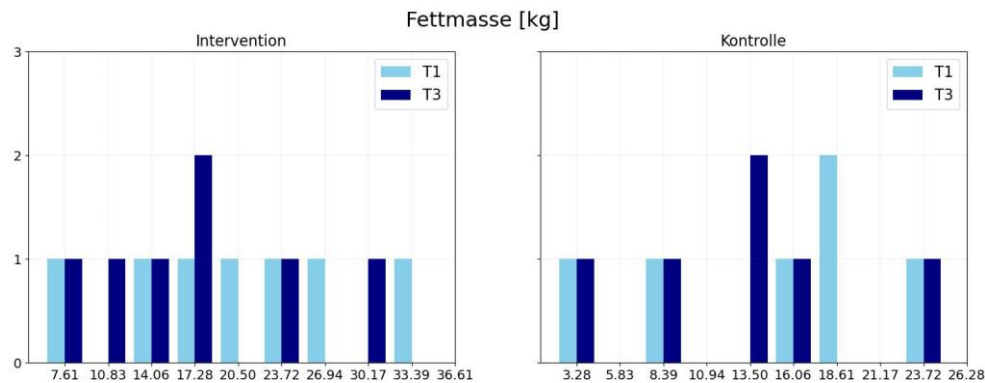


Abbildung 11: Verteilung der Fettmasse pro Kilogramm

In Abbildung 12 zeigt sich die Verteilung des Body-Mass-Index (BMI) in Interventions- und Kontrollgruppe zu Zeitpunkt T1 und T3. Die Werte zu T1 sind hellblau, die zu T3 dunkelblau dargestellt. In der Interventionsgruppe liegt der durchschnittliche BMI zu T1 bei 25,21. Bei T3 beträgt der durchschnittliche BMI 24,5. Es kommt in der Interventionsgruppe zu einer Reduktion des BMI zwischen T1 und T3 um 0,71. Die Kontrollgruppe hat zu T1 einen durchschnittlichen BMI von 23,34. Zu T2 beträgt der durchschnittliche BMI 22,52. In der Kontrollgruppe ist eine Abnahme des BMI um 0,82 zu erkennen.

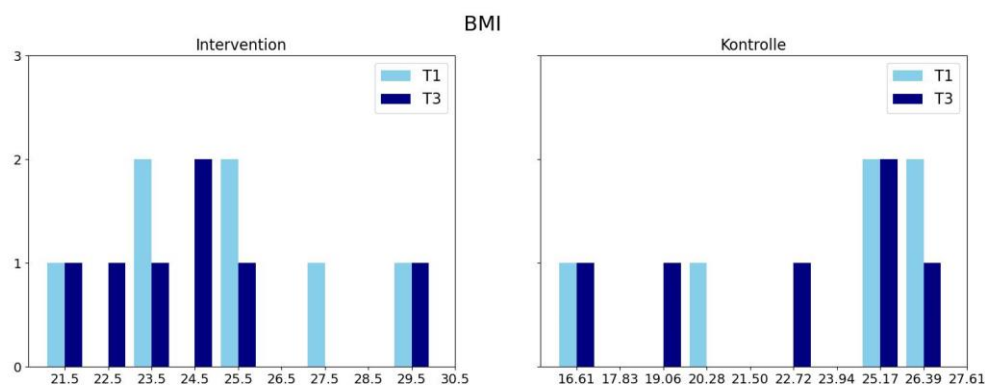


Abbildung 12: BMI-Verteilung in Interventions- und Kontrollgruppe

In Abbildung 13 ist die absolute Änderung der VO_{2max} von T1 zu T3 in Interventions- und Kontrollgruppe dargestellt. In der Interventionsgruppe zeigt sich bei sechs von sieben Personen ein positiver Anstieg. Auch im Mittelwert bestätigt sich dies. In der Kontrollgruppe sind keine bzw. nur geringfügige Veränderungen zu beobachten. Der Mittelwert des Anstiegs

liegt bei null. Vergleicht man die relativen Änderungen der VO_{2max} von Interventions- und Kontrollgruppe mittels t-Test zeigt sich ein signifikanter Trainingseffekt für die Interventionsgruppe ($p=0,02$). Abschließend zeigt sich eine Zunahme der VO_{2max} in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe zeigt sich keine Veränderung. Daraus lässt sich schließen, dass die Intervention erfolgreich war. Der Vergleich von Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe kann daher herangezogen werden, um die Hypothesen 2 und 3 zu untersuchen.

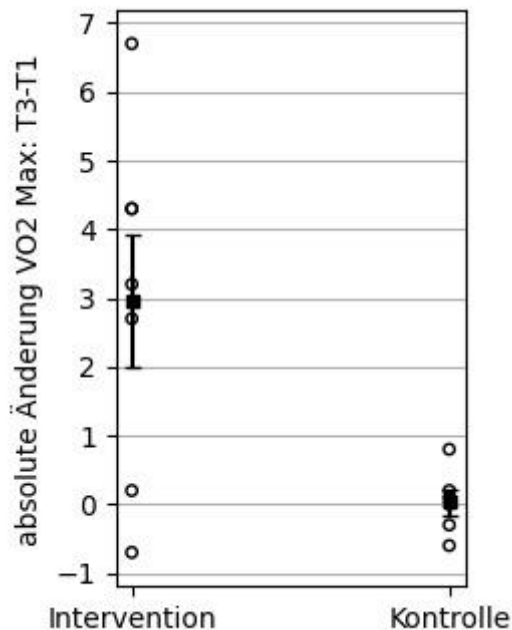


Abbildung 13: Absolute Änderung der VO_{2max} von T1 zu T3 in Interventions- und Kontrollgruppe

4.3 Kinetiken der Endocannabinoide AA, AEA, PEA und 2-AG infolge einer Ausbelastung auf dem Laufband

Um der ersten Hypothese nachzugehen, wurden die Blutplasma-Konzentrationen der untersuchten Substanzen AA, AEA, PEA und 2-AG im beschriebenen Probandenkollektiv im Leistungstest vor dem Interventionszeitraum (T1) vor der Belastung (pre), unmittelbar nach der Belastung (post), sowie 30 (+30) und 60 Minuten (+60) nach der Belastung bestimmt. Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass alle vier eCB in der Tendenz eine Konzentrationszunahme unmittelbar nach der Belastung zeigen, für 2-AG ist diese Zunahme statistisch signifikant. Im Folgenden werden die Veränderungen der vier untersuchten eCB im Detail beschrieben.

4.3.1 Veränderung von AA als Reaktion auf akute physische Belastung

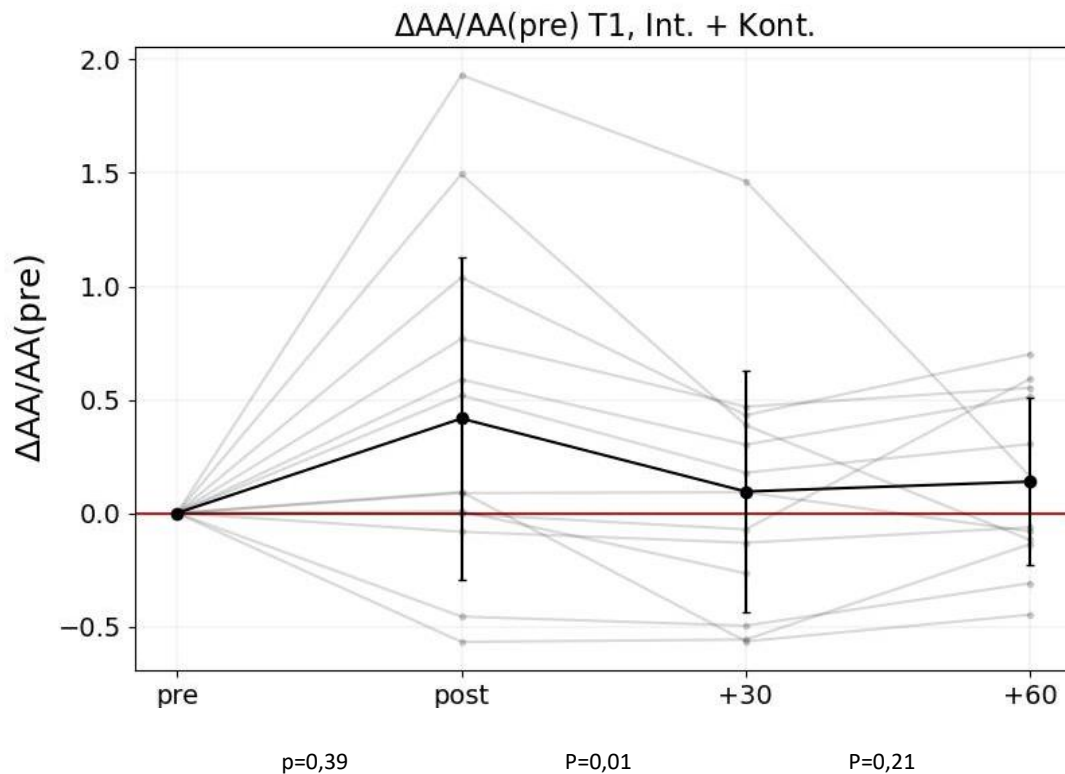


Abbildung 14: Relative Veränderung der Fettsäure AA in Folge einer akuten Laufbandbelastung. Ausgangswerte des Probandenkollektivs (T1, Interventions- und Kontrollgruppe vereint). Die grauen Punkte im Hintergrund stellen die relativen Veränderungen des AA-Levels der Versuchspersonen dar, die grauen Linien dienen lediglich der Führung des Auges. Mit den schwarzen Punkten im Vordergrund sind Mittelwerte nebst Standardabweichung gekennzeichnet. Zur besseren Orientierung ist die Nulllinie rot hervorgehoben.

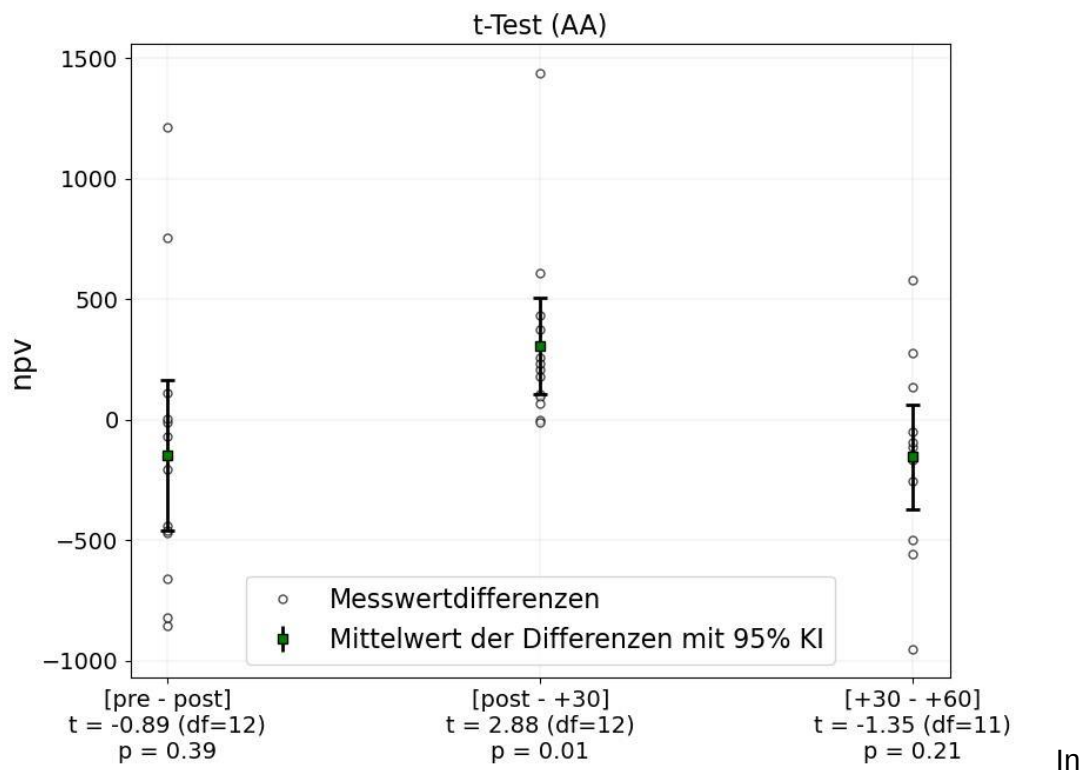


Abbildung 15: Graphische Darstellung t-Test für AA. Die nicht-ausgefüllten Kreise beschreiben die Differenz des eCB-Wertes eines Probanden zwischen den an der x-Achse angegebenen Zeitpunkten. Die grünen Quadrate geben den Mittelwert der Differenzen und das + 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes an. An der x-Achse sind Zeitpunkte (Angabe, welche Messwerte betrachtet werden), t-Wert (Mittelwert / Standardabweichung * $\sqrt{df}$), die df („degrees of freedom“, Freiheitsgrade beim t-Test, bestimmt aus der Anzahl der Probanden – 1) und der p-Wert (Wahrscheinlichkeit des gefundenen t-Wertes bei der Annahme von einer Äquivalenz der Messwerte zu beiden Zeitpunkten) dargestellt. Als kritischer t-Wert wurde 2,17 bestimmt. An der y-Achse ist die ecB-Konzentration in Nanopartikel per Volume angegeben (npv).

In Abbildung 14 sind die relativen Veränderungen des AA-Levels aller Versuchspersonen ($n=13$) sowie die gemittelten Werte während des Belastungstests zum Zeitpunkt T1 dargestellt. In Abbildung 15 werden die drei explorativen gepaarten t-Tests zum Mittelwertsvergleich je zwei aufeinanderfolgender Zeitpunkte gezeigt. Während der Belastung ist in der Tendenz ein nicht-signifikanter Anstieg des AA-Levels von pre zu post zu erkennen (mittlere relative Differenz (mDiff) = 0,42, $p=0,39$, $t=-0,89$). Nach der Belastung sinkt das AA-Level im Mittel und nähert sich dem Ausgangsniveau. Man beobachtet einen signifikanten Abfall des AA-Levels in den ersten 30 Minuten nach der Belastung (mDiff=0,1, $p=0,01$, $t=2,88$). Nach 60 Minuten kann im Vergleich dazu einen leichter nicht-signifikanter Anstieg des Ausgangswertes festgestellt werden (mDiff = 0,14, $p=0,21$, $t=-1,35$).

Die Analyse der individuellen relativen Veränderungen der AA-Werte der einzelnen Probanden zeigt ein komplexeres Bild. Es finden sich einige Probanden, deren AA-Werte unter Belastung den eben beschriebenen Verlauf zeigen (starker Anstieg während der Belastung, starker Abfall in den ersten 30 Minuten nach der Belastung, mit nachfolgend moderatem Anstieg). Es gibt

jedoch in jeder der drei Phasen auch deutliche Abweichungen von diesem Verlauf. In Abb. 14 sind zum Zeitpunkt *post* drei graue Punkte dargestellt, die sich klar unterhalb der Null-Linie befinden. Das bedeutet, dass bei drei Versuchspersonen unter Belastung die AA-Werte gesunken sind. Zum Zeitpunkt +30 erkennt man ebenfalls Abweichungen von dem mittleren Verlauf. Es finden sich sechs Versuchspersonen, bei denen der AA-Wert 30 Minuten nach der Belastung unter den *pre*-Wert abgefallen ist (Überkompensation). Auch zum Zeitpunkt +60 lassen sich Abweichungen von dem mittleren Verlauf feststellen. So fällt bei drei Versuchspersonen der AA-Wert zum Zeitpunkt +60, entgegen dem Trend des Mittelwertes, ab.

4.3.2 Veränderung von AEA als Reaktion auf akute physische Belastung

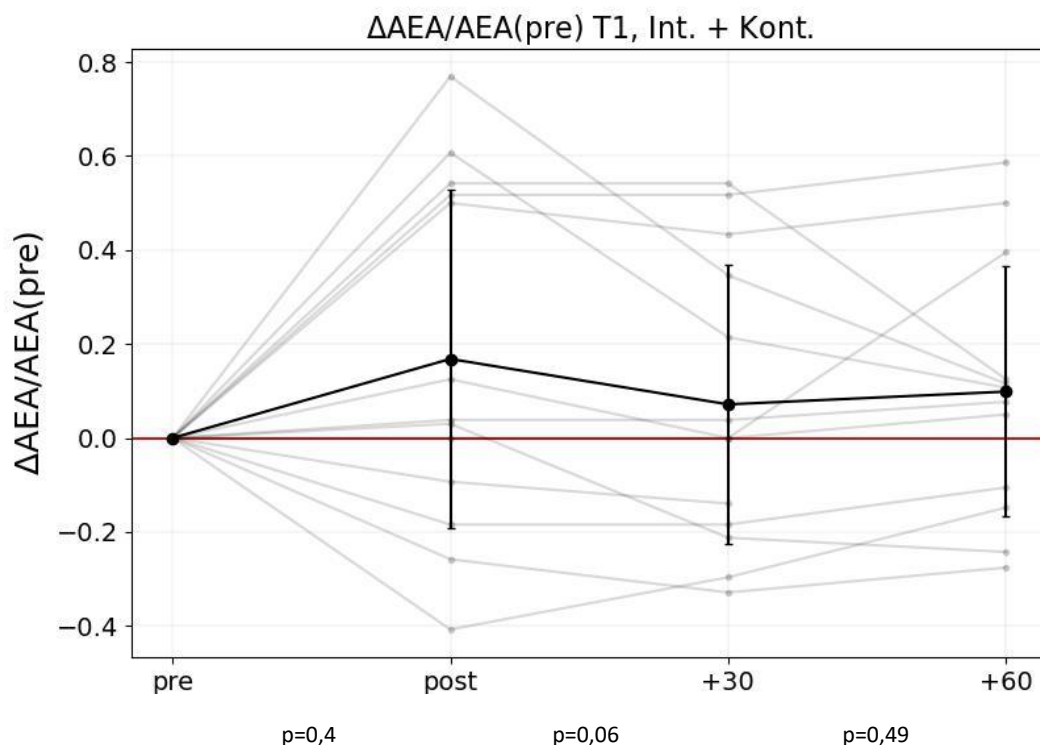


Abbildung 16: Relative Veränderung des Endocannabinoids AEA in Folge einer akuten Laufbandbelastung. Ausgangswerte des Probandenkollektivs (T1, Interventions- und Kontrollgruppe vereint). Die grauen Punkte im Hintergrund stellen die relativen Veränderungen des AEA-Levels der Versuchspersonen dar, die grauen Linien dienen lediglich der Führung des Auges. Mit den schwarzen Punkten im Vordergrund sind Mittelwerte nebst Standardabweichung gekennzeichnet. Zur besseren Orientierung ist die Nulllinie rot hervorgehoben.

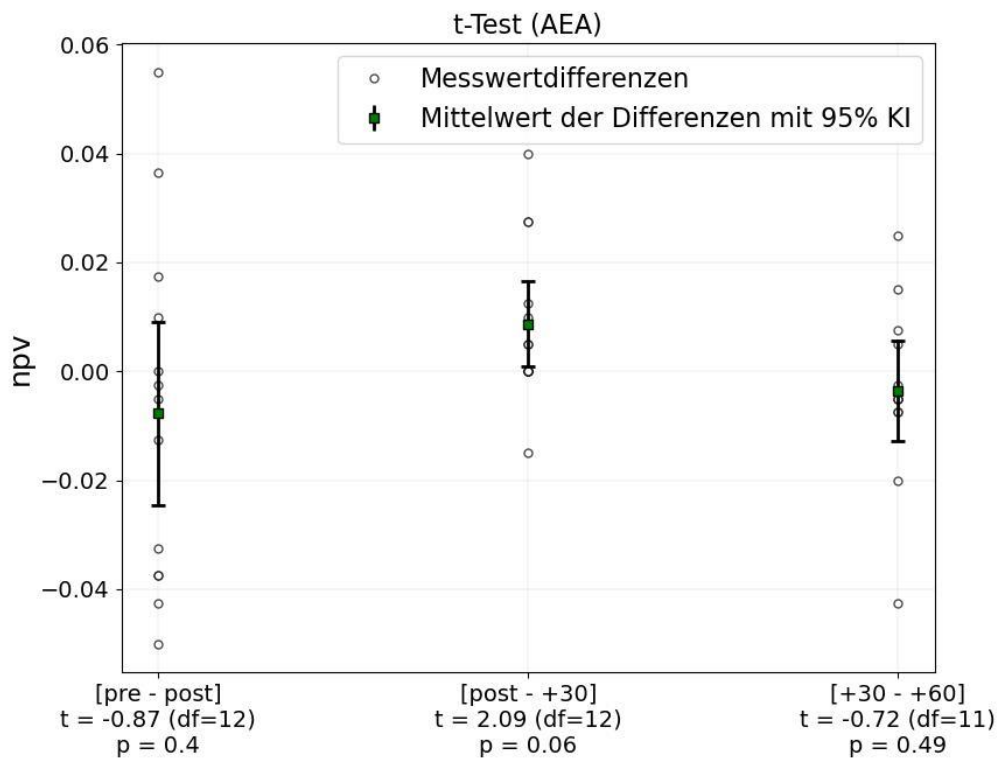


Abbildung 17: Graphische Darstellung t-Test für AEA. Die nicht-ausgefüllten Kreise beschreiben die Differenz des eCB-Wertes eines Probanden zwischen den an der x-Achse angegebenen Zeitpunkten. Die grünen Quadrate geben den Mittelwert der Differenzen und das + 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes an. An der x-Achse sind Zeitpunkte (Angabe, welche Messwerte betrachtet werden), t-Wert (Mittelwert / Standardabweichung * sqrt(df)), die df („degrees of freedom“, Freiheitsgrade beim t-Test, bestimmt aus der Anzahl der Probanden – 1) und der p-Wert (Wahrscheinlichkeit des gefundenen t-Wertes bei der Annahme von einer Äquivalenz der Messwerte zu beiden Zeitpunkten) dargestellt. Als kritischer t-Wert wurde 2,17 bestimmt. An der y-Achse ist die ecB-Konzentration in npv angegeben.

In Abbildung 16 sind die relativen Veränderungen des AEA-Levels aller Versuchspersonen (n=13) während des Belastungstests, sowie die gemittelten Werte während des Belastungstests zum Zeitpunkt T1 gezeigt. In Abbildung 17 werden die drei explorativen gepaarten t-Tests zum Mittelwertsvergleich je zwei aufeinanderfolgender Zeitpunkte dargestellt. Betrachtet wird zunächst der Verlauf des AEA-Levels gemittelt für alle Versuchspersonen. Während der Belastung ist ein nicht-signifikanter deutlich mittlerer Anstieg des AEA-Levels zu erkennen (mDiff = 0,17, p=0,4, t=-0,87). Nach der Belastung sinkt das AEA-Level im Mittel mit der Zeit immer weiter und nähert sich dem Ausgangsniveau. Man beobachtet einen stärkeren Abfall des AEA-Levels in den ersten 30 Minuten nach der Belastung (mDiff = 0,07, p=0,06, t=2,09). Nach 60 Minuten kann im Vergleich dazu einen leichter Anstieg des Ausgangswertes festgestellt werden (mDiff = 0,1, p=0,49, t=-0,72).

Die individuellen relativen Veränderungen der AEA-Werte der einzelnen Probanden stellen sich anders dar. Zwar finden sich einige Probanden, deren AEA-Werte unter Belastung den eben beschriebenen Verlauf zeigen (starker Anstieg während der Belastung, starker Abfall in

den ersten 30 Minuten nach der Belastung, mit nachfolgend moderatem Anstieg). Es finden sich jedoch in jeder der drei Phasen deutliche Abweichungen von diesem Verlauf. In Abb. 16 sind unter Belastung bei vier Versuchspersonen die AEA-Werte leicht gesunken. Zum Zeitpunkt +30 erkennt man zwei verschiedene Arten von Abweichung von dem mittleren Verlauf. Zum einen lassen sich zwei Probanden identifizieren, bei denen der AEA-Wert in der Ruhephase nach der Belastung noch weiter ansteigt. Zum anderen finden sich fünf Versuchspersonen, bei denen der AEA-Wert 30 Minuten nach der Belastung unter den *pre*-Wert abgefallen ist (Überkompensation). Auch zum Zeitpunkt +60 lassen sich diverse Abweichungen von dem mittleren Verlauf feststellen. So fällt bei drei Versuchspersonen der AEA-Wert zum Zeitpunkt +60, entgegen dem Trend des Mittelwertes, ab.

4.3.3 Veränderung von PEA als Reaktion auf akute physische Belastung

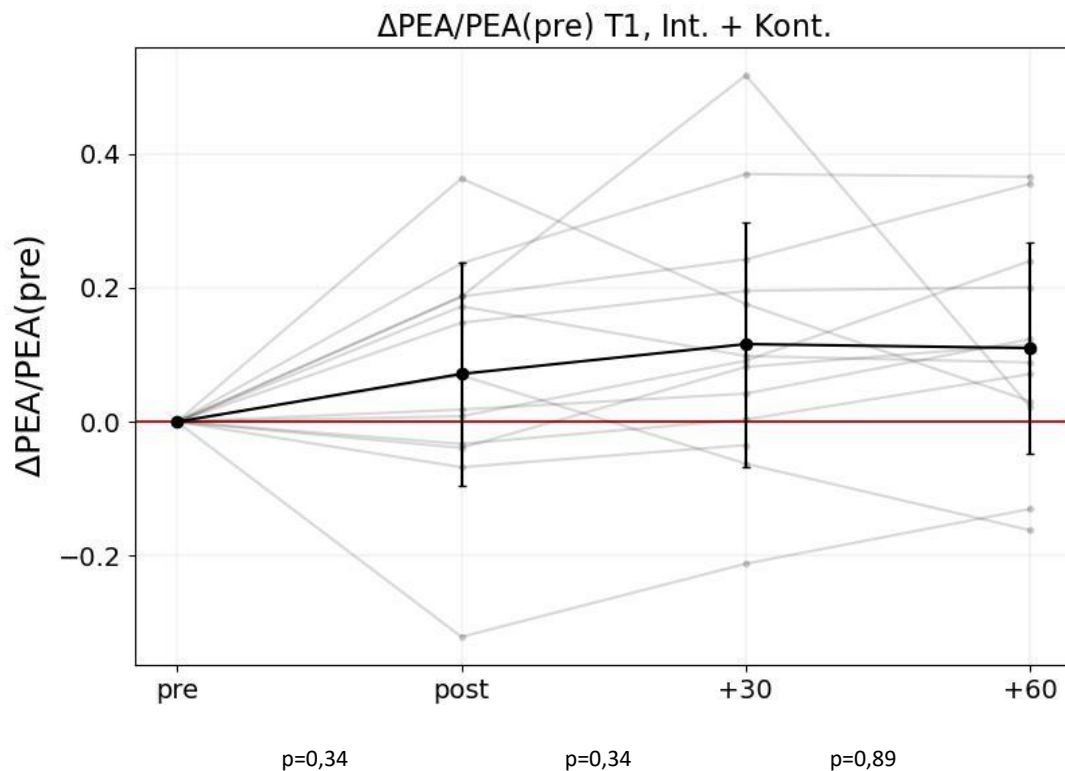


Abbildung 18: Relative Veränderung des endocannabinoid-ähnlichen Moleküls PEA in Folge einer akuten Laufbandbelastung, Ausgangswerte des Probandenkollektivs (T1, Interventions- und Kontrollgruppe vereint). Die grauen Punkte im Hintergrund stellen die relativen Veränderungen des PEA-Levels der Versuchspersonen dar, die grauen Linien dienen lediglich der Führung des Auges. Mit den schwarzen Punkten im Vordergrund sind Mittelwerte nebst Standardabweichung gekennzeichnet. Zur besseren Orientierung ist die Nulllinie rot hervorgehoben.

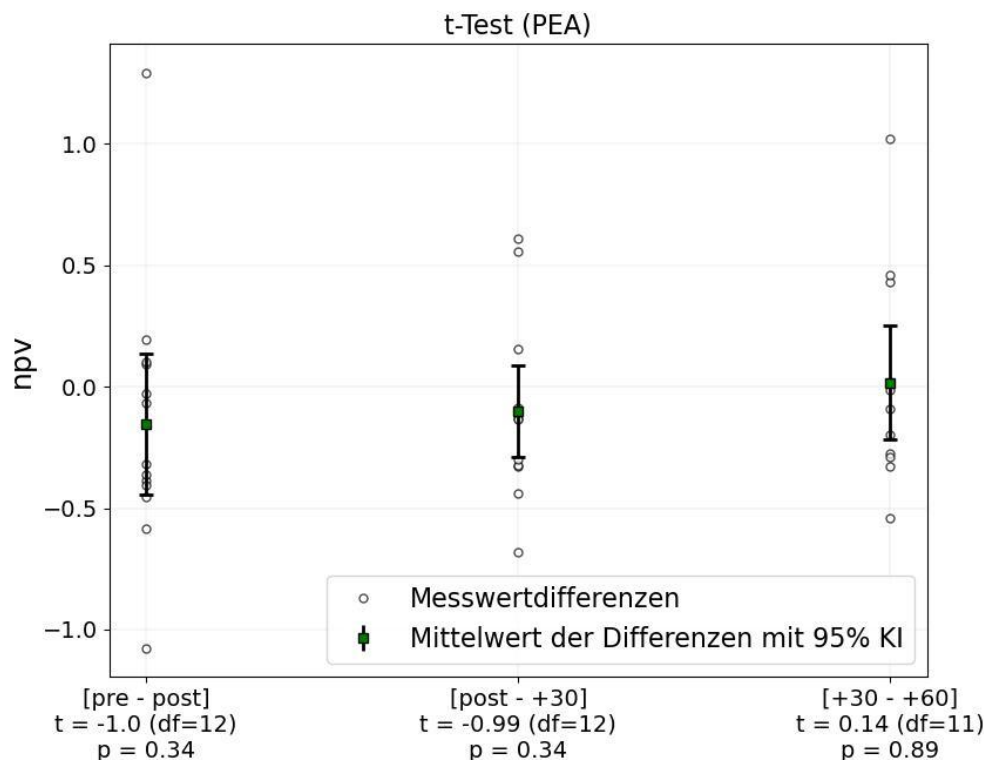


Abbildung 19: Graphische Darstellung t-Test für PEA. Die nicht-gefüllten Kreise beschreiben die Differenz des eCB-Wertes eines Probanden zwischen den an der x-Achse angegebenen Zeitpunkten. Die grünen Quadrate geben den Mittelwert der Differenzen und das + 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes an. An der x-Achse sind Zeitpunkte (Angabe, welche Messwerte betrachtet werden), t-Wert (Mittelwert / Standardabweichung * sqrt(df)), die df („degrees of freedom“, Freiheitsgrade beim t-Test, bestimmt aus der Anzahl der Probanden – 1) und der p-Wert (Wahrscheinlichkeit des gefundenen t-Wertes bei der Annahme von einer Äquivalenz der Messwerte zu beiden Zeitpunkten) dargestellt. Als kritischer t-Wert wurde 2,17 bestimmt. An der y-Achse ist die eCB-Konzentration in npv angegeben.

In Abbildung 18 sind die relativen Veränderungen des PEA-Levels aller Versuchspersonen (n=13) während des Belastungstests, sowie die gemittelten Werte während des Belastungstests zum Zeitpunkt T1 gezeigt. In Abbildung 19 werden die drei explorativen gepaarten t-Tests zum Mittelwertsvergleich je zwei aufeinanderfolgender Zeitpunkte gezeigt. Wird zunächst der Verlauf des PEA-Levels gemittelt für alle Probanden betrachtet, zeigt sich Folgendes: Während der Belastung steigt das PEA-Level moderat an (mDiff = 0,07, p=0,34, t=-1,0). Nach der Belastung steigt das PEA-Level im Mittel mit der Zeit weiter. Man beobachtet einen weiteren Anstieg des PEA-Levels in den ersten 30 Minuten nach der Belastung (mDiff = 0,12, p=0,34, t=-0,99). Nach 60 Minuten kann im Vergleich dazu eine geringe Abnahme festgestellt werden (mDiff = 0,11, p=0,89, t=0,14).

Bei Betrachtung der Veränderungen der PEA-Werte der einzelnen Probanden zeigt sich folgendes Bild: In jeder der drei Phasen finden sich deutliche Abweichungen von diesem Verlauf. In Abb. 18 sind zum Zeitpunkt *post* vier graue Punkte dargestellt, die sich klar unterhalb der Null-Linie befinden. D.h. bei vier Versuchspersonen sind unter Belastung die

PEA-Werte gesunken, bei einer Versuchsperson sogar stark. Zum Zeitpunkt +30 sind Abweichungen von dem mittleren Verlauf zu erkennen. Es lassen sich drei Versuchspersonen identifizieren, bei denen der PEA-Wert 30 Minuten nach der Belastung sinkt. Bei einer Versuchsperson ist der PEA-Wert unter den *pre*-Wert abgefallen (Überkompensation). Auch zum Zeitpunkt +60 können diverse Abweichungen von dem mittleren Verlauf festgestellt werden. Zum Beispiel gibt es Versuchspersonen, bei denen die Zunahme des PEA-Levels in den ersten 30 Minuten nach der Belastung nur sehr moderat ausfällt, danach aber sehr viel stärker. Bei einigen Versuchspersonen fällt der PEA-Wert zum Zeitpunkt +60 stark ab.

4.3.4 Veränderung von 2-AG als Reaktion auf akute physische Belastung

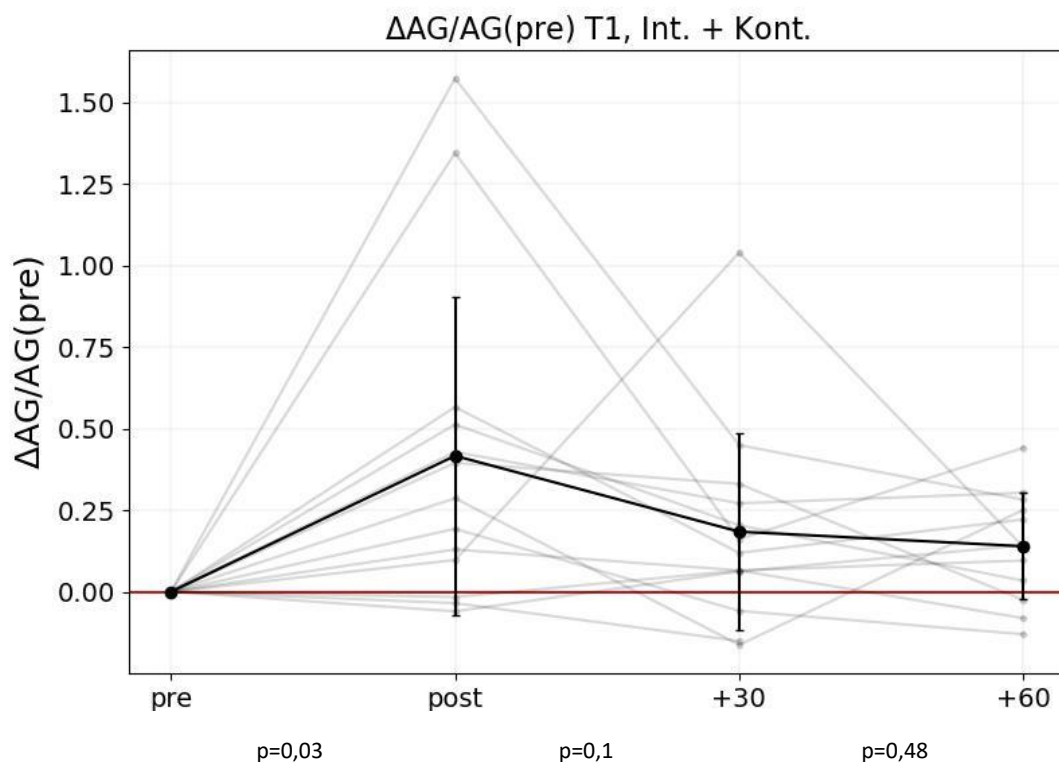


Abbildung 20: Relative Veränderung des Endocannabinoids 2-AG in Folge einer Laufbandbelastung; Ausgangswert des Probandenkollektivs (T1, Interventions- und Kontrollgruppe vereint). Die grauen Punkte im Hintergrund stellen die relativen Veränderungen des 2-AG-Levels der Versuchspersonen dar, die grauen Linien dienen lediglich der Führung des Auges. Mit den schwarzen Punkten im Vordergrund sind Mittelwerte nebst Standardabweichung gekennzeichnet. Zur besseren Orientierung ist die Nulllinie rot hervorgehoben.

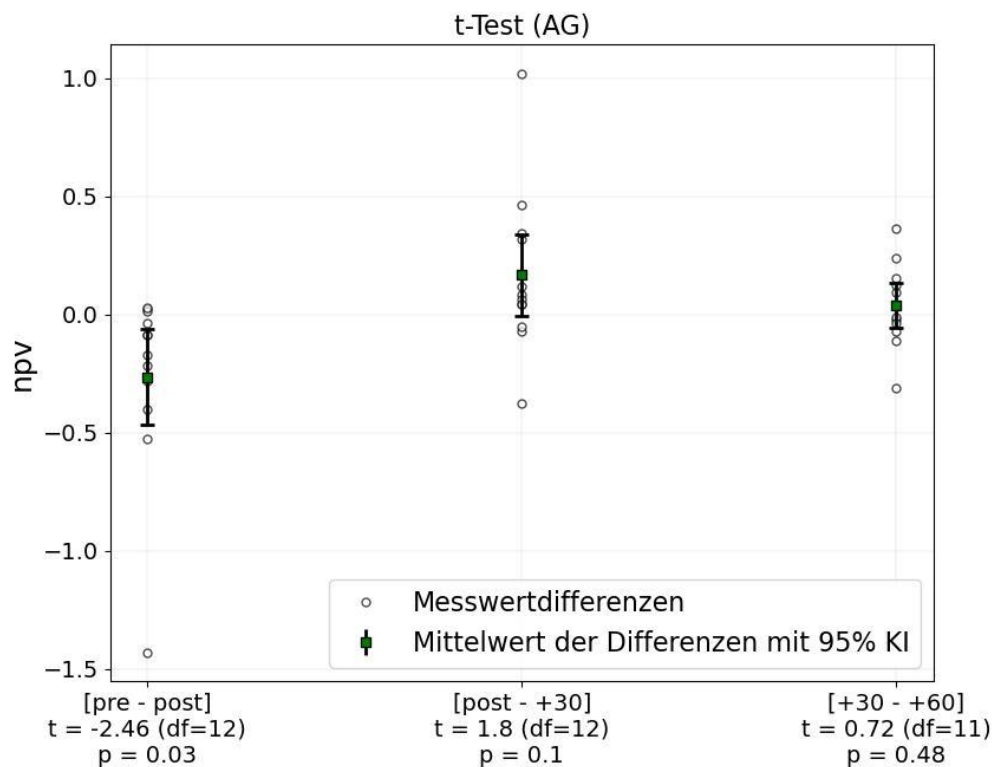


Abbildung 21: Graphische Darstellung t-Test für 2-AG. Die nicht-gefüllten Kreise beschreiben die Differenz des eCB-Wertes eines Probanden zwischen den an der x-Achse angegebenen Zeitpunkten. Die grünen Quadrate geben den Mittelwert der Differenzen und das + 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes an. An der x-Achse sind Zeitpunkte (Angabe, welche Messwerte betrachtet werden), t-Wert (Mittelwert / Standardabweichung * sqrt(df)), die df („degrees of freedom“, Freiheitsgrade beim t-Test, bestimmt aus der Anzahl der Probanden – 1) und der p-Wert (Wahrscheinlichkeit des gefundenen t-Wertes bei der Annahme von einer Äquivalenz der Messwerte zu beiden Zeitpunkten) dargestellt. Als kritischer t-Wert wurde 2,17 bestimmt. An der y-Achse ist die eCB-Konzentration in npv angegeben.

In Abbildung 20 sind die relativen Veränderungen des 2-AG-Levels aller Versuchspersonen (N=13) während des Belastungstests, sowie die gemittelten Werte während des Belastungstests zum Zeitpunkt T1 dargestellt. In Abbildung 21 werden die drei explorativen gepaarten t-Tests zum Mittelwertsvergleich je zwei aufeinanderfolgender Zeitpunkte gezeigt. Betrachtet man zunächst den Verlauf des 2-AG-Levels gemittelt für alle Probanden, zeigt sich Folgendes: Während der Belastung steigt das 2-AG-Level signifikant an (mDiff = 0,42, p=0,03, t=-2,46). Nach der Belastung sinkt das 2-AG-Level im Mittel mit der Zeit immer weiter und nähert sich dem Ausgangsniveau. Man kann einen stärkeren Abfall des 2-AG-Levels in den ersten 30 Minuten nach der Belastung erkennen (mDiff = 0,18, p=0,1, t=1,8). Nach 60 Minuten stellt man im Vergleich dazu nur eine geringe Änderung fest (mDiff = 0,14, p=0,48, t=0,72).

Analysiert man die individuellen relativen Veränderungen der 2-AG-Werte der einzelnen Versuchspersonen, stellt es sich wie folgt dar: Zwar finden sich einige Probanden, deren 2-AG-Werte unter Belastung den eben beschriebenen Verlauf zeigen. Es finden sich jedoch auch deutliche Abweichungen von diesem Verlauf, in jeder der drei Phasen. In Abb. 20 sind zum Zeitpunkt *post* bei drei Probanden die 2-AG-Werte unter Belastung leicht gesunken. Zum

Zeitpunkt +30 erkennt man zwei verschiedene Arten von Abweichung von dem mittleren Verlauf. Zum einen können drei Versuchspersonen identifiziert werden, bei denen der 2-AG-Wert in der Ruhephase nach der Belastung noch weiter ansteigt, in einem Fall sogar auf mehr als das Doppelte. Zum anderen sind drei Probanden zu erkennen, bei denen der 2-AG-Wert 30 Minuten nach der Belastung unter den *pre*-Wert abgefallen ist (Überkompensation). Auch zum Zeitpunkt +60 stellen sich diverse Abweichungen von dem mittleren Verlauf dar. Zum Beispiel gibt es Versuchspersonen, bei denen die Abnahme des 2-AG-Levels in den ersten 30 Minuten nach der Belastung nur sehr moderat ausfällt, danach aber sehr viel stärker. Bei einigen Versuchspersonen steigt der 2-AG-Wert zum Zeitpunkt +60 sogar noch an.

4.4 Effekt einer Sportintervention auf die eCB-Freisetzung während einer Laufbandausbelastung

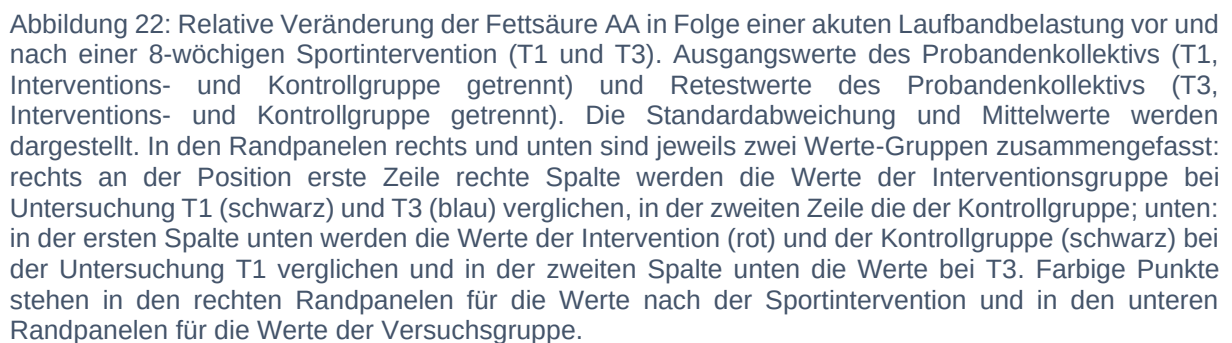
Für die Überprüfung der 2. Hypothese wurden die Blutplasma-Konzentrationen der untersuchten Substanzen AA, AEA, PEA und 2-AG im beschriebenen Probandenkollektiv im Leistungstest vor (T1) und nach (T3) dem Interventionszeitraum vor der Belastung (*pre*), unmittelbar nach der Belastung (*post*), sowie 30 (+30) und 60 Minuten (+60) nach der Belastung bestimmt und miteinander verglichen. Dabei wurde beobachtet, ob eine regelmäßige Trainingsintervention die Freisetzungsgeschwindigkeit der untersuchten eCBs vor allem im Intervall *pre* zu *post* von T1 zu T3 verändert.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Endocannabinoidfreisetzung an T3 in der Interventionsgruppe tendenziell bei allen untersuchten eCBs ansteigt. Dabei ist nur der dargestellte AEA-Anstieg in der Interventionsgruppe signifikant ($p=0,03$). Im Folgenden wird auf die vier untersuchten Substanzen im Detail eingegangen.

4.4.1 Effekt einer Sportintervention auf die sportinduzierte Freisetzung von AA

Im Rahmen der 2. Forschungshypothese wird der eCB-Anstieg von *pre* zu *post* in Interventions- (N=7) und Kontrollgruppe (N=6) an T1 vs. T3 untersucht. In Abb. 22 ist die relative Veränderung des AA-Niveaus unter Belastung (vgl. schon Abb. 16 und Text dazu),

AA (relative change)



35

kommt es zu einer Abnahme des Ausgangswert ($mDiff = 0,25$). Danach kommt es bis zum Zeitpunkt +60 min zu einem Anstieg ($mDiff = 0,45$). Zudem kann beobachtet werden, dass die Anstiege von *pre* zu *post* und von +30 zu +60 an T3 steiler ausfallen als zum Zeitpunkt T1.

Während T1 kommt es zwischen den Zeitpunkten *pre* und *post* zu einem Anstieg ($mDiff = 0,11$). 30 Minuten nach Belastungsende kommt es zu einem Abfall des AA-Ausgangswertes ($mDiff = -0,16$). Bis zum Zeitpunkt +60 kommt es zu einer Regeneration, mit einem Anstieg des AA-Wertes ($mDiff=0,04$).

Wenn man den mittleren Verlauf vor und nach der Sportintervention direkt vergleicht (Randpanel), fällt folgendes auf: Nach der Sportintervention steigt das AA-Niveau unter Belastung deutlich stärker an, als vor der Sportintervention ($mDiff = 0,4$). Auch der Abfall des AA-Levels in den ersten 30 Minuten nach der Belastung fällt nach der Sportintervention stärker aus. Obgleich der mittlere Wert nach Belastung nach der Sportintervention deutlich höher war als vor der Sportintervention, ist er 30 Minuten nach der Belastung in beiden Fällen fast gleich hoch. 60 Minuten nach der Belastung ist das mittlere AA-Level nach der Sportintervention, im Vergleich zum Startwert, kaum noch erhöht. Vor der Sportintervention liegt es jedoch zu diesem Zeitpunkt deutlich über dem Startwert.

Der Vergleich der T1 und T3 Werte der Kontrollgruppe zeigt einen ähnlichen Verlauf. Während der körperlichen Ausbelastung zeigt sich zum Zeitpunkt T3 zwischen den Zeitpunkten *pre* und *post* ein leichter Anstieg. 30 Minuten nach Belastungsende kommt es zu einer Abnahme von AA, die unterhalb des Ausgangswertes liegt. Danach kommt es bis zum Zeitpunkt +60 zu einer Regeneration, die leicht oberhalb des Ausgangswertes liegt. Zum Zeitpunkt T1 fällt der Anstieg von AA von *pre* zu *post* stärker aus. Bis +30 kommt es zu einem Abfall von AA. Danach kommt es bis zu +60 ebenfalls zu einer Regeneration, wobei der AA-Wert leicht oberhalb des Ausgangswertes liegt.

4.4.2 Effekt einer Sportintervention auf die sportinduzierte Freisetzung von AEA

Im Rahmen der 2. Forschungshypothese wird der eCB-Anstieg von *pre* zu *post* in Interventions- (N=7) und Kontrollgruppe (N=6) an T1 vs. T3 untersucht. In Abbildung 23 ist die relative Veränderung des AEA-Niveaus unter Belastung (vgl. schon Abb. 18 und Text dazu), aufgeschlüsselt nach Versuchs- und Kontrollgruppe, vor (T1) und nach (T3) der 8-wöchigen Sportintervention dargestellt.

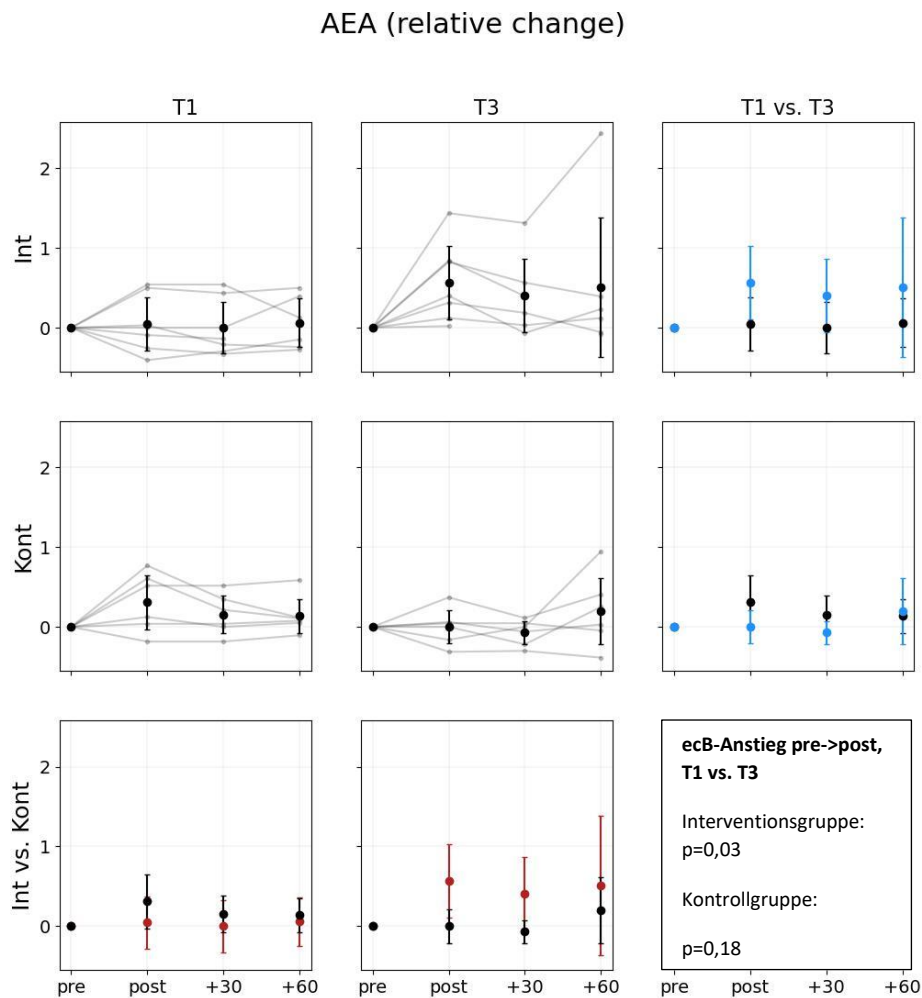


Abbildung 23: Relative Veränderung des Endocannabinoids AEA in Folge einer akuten Laufbandbelastung vor und nach einer 8-wöchigen Sportintervention (T1 und T3). Ausgangswerte des Probandenkollektivs (T1, Interventions- und Kontrollgruppe getrennt) und Retestwerte des Probandenkollektivs (T3, Interventions- und Kontrollgruppe getrennt). Die Standardabweichung und Mittelwerte werden dargestellt. In den Randpanelen rechts und unten sind jeweils zwei Werte-Gruppen zusammengefasst: rechts an der Position erste Zeile rechte Spalte werden die Werte der Interventionsgruppe bei Untersuchung T1 (schwarz) und T3 (blau) verglichen, in der zweiten Zeile die der Kontrollgruppe; unten: in der ersten Spalte unten werden die Werte der Intervention (rot) und der Kontrollgruppe (schwarz) bei der Untersuchung T1 verglichen und in der zweiten Spalte unten die Werte bei T3. Farbige Punkte stehen in den rechten Randpanelen für die Werte nach der Sportintervention und in den unteren Randpanelen für die Werte der Versuchsgruppe.

Zunächst wird die obere Zeile der Abbildung betrachtet, um die Auswirkung der Sportintervention auf die AEA-Ausschüttungen zu beurteilen. Die relativen Veränderungen der Konzentration von AEA an T1 und T3 der Interventionsgruppe zeigen einen ähnlichen Verlauf. Während der körperlichen Ausbelastung zeigt sich an T3 zwischen den Zeitpunkten *pre* und

post ein deutlicher Anstieg von AEA (mDiff = 0,57). 30 Minuten nach Belastungsende kommt es zu einer Abnahme von AEA (mDiff = 0,4). Danach kommt es bis zum Zeitpunkt +60 zu einer Regeneration, die sich als Anstieg darstellt (mDiff = 0,51).

Wenn jetzt der mittlere Verlauf vor und nach der Sportintervention direkt verglichen wird (Randpanel), fällt folgendes auf: Nach der Sportintervention steigt das AEA-Niveau unter Belastung deutlich stärker an als vor der Sportintervention. Auch der Abfall des AEA-Levels in den ersten 30 Minuten nach Belastung fällt nach der Sportintervention stärker aus als vorher. Obgleich der mittlere Wert nach Belastung nach der Sportintervention deutlich höher ist als vor der Sportintervention, zeigt er sich 30 Minuten nach der Belastung in beiden Fällen fast gleich hoch. 60 Minuten nach der Belastung ist das mittlere AEA-Level nach der Sportintervention, im Vergleich zu dem Startwert, deutlich erhöht. Vor der Sportintervention lag es zu diesem Zeitpunkt leicht über dem Startwert.

Der Vergleich der T1 und T3 Werte der Kontrollgruppe zeigt einen unterschiedlichen Verlauf. Während der körperlichen Ausbelastung zeigt sich zum Zeitpunkt T3 zwischen den Zeitpunkten *pre* und *post* kaum ein Anstieg von AEA. Zum Zeitpunkt +30 kommt es zu einer Abnahme von AEA. Danach kommt es bis zum Zeitpunkt +60 zu einer Regeneration, die oberhalb des Ausgangswertes liegt.

Zu T1 kommt es von *pre* zu *post* zu einem Anstieg des Ausgangswertes. Bis +30 kommt es zu einem Abfall von AEA, der Wert liegt allerdings noch oberhalb des Ausgangswertes. Danach kommt es bis zu +60 kaum zu einer Veränderung des Wertes.

4.4.3 Effekt einer Sportintervention auf die sportinduzierte Freisetzung von PEA

Im Kontext der 2. Forschungshypothese wird der eCB-Anstieg von *pre* zu *post* in Interventions- (N=7) und Kontrollgruppe (N=6) an T1 vs. T3 untersucht. In Abb. 24 zeigt sich die relative Veränderung des PEA-Niveaus unter Belastung (vgl. schon Abb. 18 und Text dazu), aufgeschlüsselt nach Versuchs- und Kontrollgruppe, vor (T1) und nach (T3) der 8-wöchigen Sportintervention.

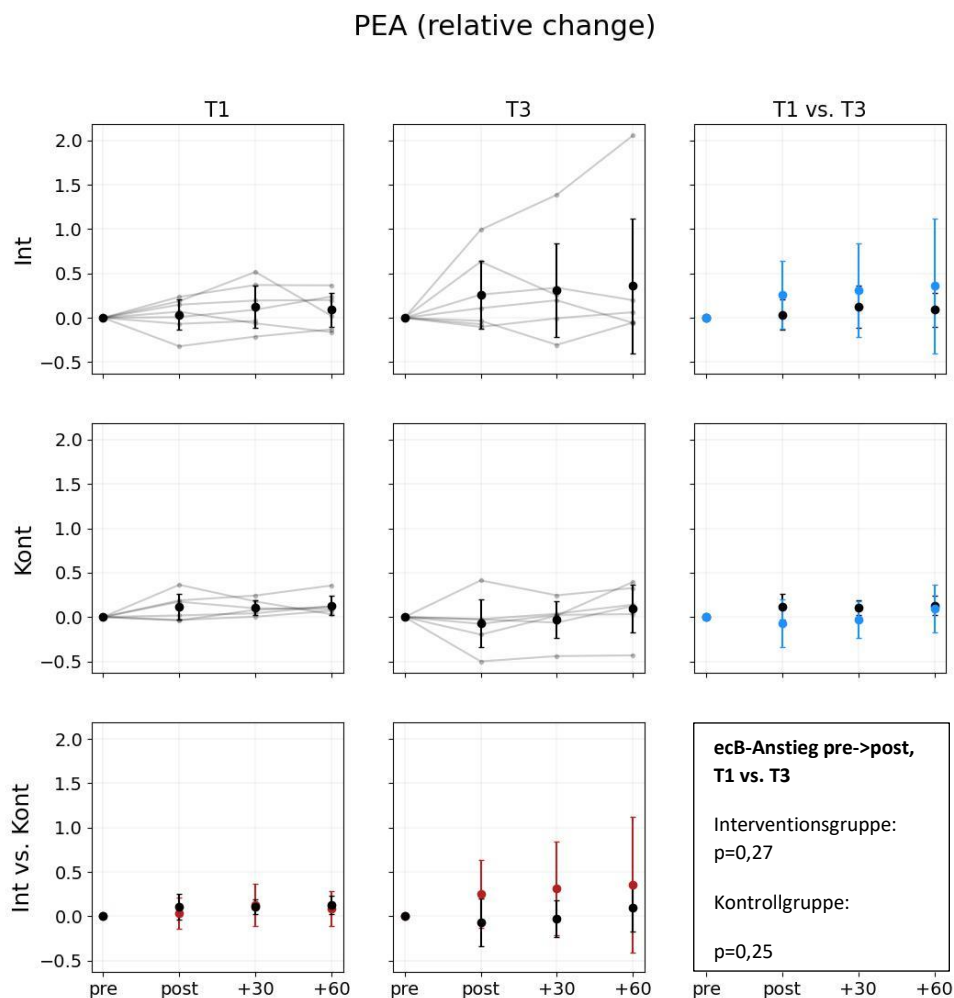


Abbildung 24: Relative Veränderung des endocannabinoid-ähnlichen Moleküls PEA in Folge einer akuten Laufbandbelastung vor und nach einer 8-wöchigen Sportintervention (T1 und T3). Ausgangswerte des Probandenkollektivs (T1, Interventions- und Kontrollgruppe getrennt) und Retestwerte des Probandenkollektivs (T3, Interventions- und Kontrollgruppe getrennt). Die Standardabweichung und Mittelwerte werden dargestellt. In den Randpanelen rechts und unten sind jeweils zwei Werte-Gruppen zusammengefasst: rechts an der Position erste Zeile rechte Spalte werden die Werte der Interventionsgruppe bei Untersuchung T1 (schwarz) und T3 (blau) verglichen, in der zweiten Zeile die der Kontrollgruppe; unten: in der ersten Spalte unten werden die Werte der Intervention (rot) und der Kontrollgruppe (schwarz) bei der Untersuchung T1 verglichen und in der zweiten Spalte unten die Werte bei T3. Farbige Punkte stehen in den rechten Randpanelen für die Werte nach der Sportintervention und in den unteren Randpanelen für die Werte der Versuchsgruppe.

Zunächst wird die obere Zeile der Abbildung betrachtet, um die Auswirkung der Sportintervention auf die PEA-Ausschüttungen zu beurteilen. Die Profile der relativen Veränderungen der Konzentration von PEA an T1 und T3 der Interventionsgruppe zeigen einen unterschiedlichen Verlauf. Während der körperlichen Ausbelastung zeigt sich an T3

zwischen den Zeitpunkten *pre* und *post* ein deutlicher Anstieg von PEA ($mDiff = 0,26$). 30 Minuten nach Belastungsende kommt es zu einem weiteren Anstieg von PEA ($mDiff = 0,31$). Danach kommt es bis zum Zeitpunkt +60 erneut zu einem Anstieg des PEA-Wertes ($mDiff = 0,36$). An T1 kommt es ebenfalls zu einem Anstieg zu den Zeitpunkten *post* und +30. Zum Zeitpunkt +60 kommt es zu einem leichten Abfall des PEA-Wertes, wobei dieser noch oberhalb des Ausgangswertes liegt.

Vergleicht man den mittleren Verlauf vor und nach der Sportintervention direkt (Randpanel), fällt folgendes auf: Nach der Sportintervention steigt das PEA-Niveau unter Belastung deutlich stärker an als vor der Sportintervention. 60 Minuten nach der Belastung ist das mittlere PEA-Level nach der Sportintervention im Vergleich zu dem Startwert immer noch erhöht.

Die T1 und T3-Werte der Kontrollgruppe zeigen einen unterschiedlichen Verlauf. Während der körperlichen Ausbelastung zeigt sich an T3 zwischen den Zeitpunkten *pre* und *post* eine leichte Abnahme von PEA unterhalb des Ausgangswertes. 30 Minuten nach Belastungsende kommt es zu einer Zunahme von PEA, welche sich dem Ausgangswert annähert. Danach kommt es bis zum Zeitpunkt +60 zu einer weiteren Regeneration, die leicht oberhalb des Ausgangswertes liegt. Zum Zeitpunkt T1 besteht ein PEA-Anstieg von *pre* zu *post*. Bis +30 kommt es zu einem Abfall von PEA, welcher oberhalb des Ausgangswertes liegt. Danach kommt es bis zu +60 zu einem Anstieg des PEA-Wertes.

4.4.4 Effekt einer Sportintervention auf die sportinduzierte Freisetzung von 2-AG

In Abb. 25 ist die relative Veränderung des 2-AG-Niveaus unter Belastung (vgl. schon Abb. 20 und Text dazu), aufgeschlüsselt nach Versuchs- und Kontrollgruppe, vor (T1) und nach (T3) der 8-wöchigen Sportintervention abgebildet. Im Rahmen der 2. Forschungshypothese wird der eCB-Anstieg von *pre* zu *post* in Interventions- (N=7) und Kontrollgruppe (N=6) an T1 vs. T3 untersucht.

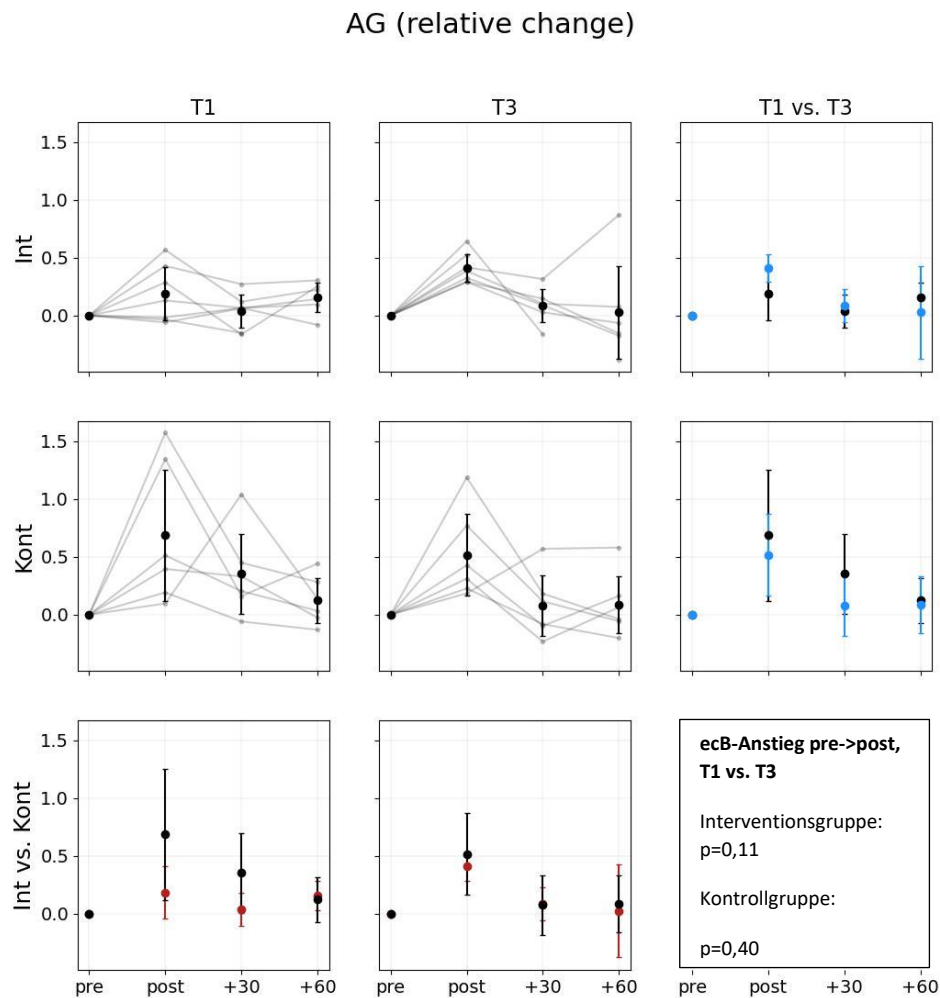


Abbildung 25: Relative Veränderung des Endocannabinoids 2-AG in Folge einer akuten Laufbandbelastung vor und nach einer 8-wöchigen Sportintervention (T1 und T3). Ausgangswerte des Probandenkollektivs (T1, Interventions- und Kontrollgruppe getrennt) und Retestwerte des Probandenkollektivs (T3, Interventions- und Kontrollgruppe getrennt). Die Standardabweichung und Mittelwerte werden dargestellt. In den Randpanelen rechts und unten sind jeweils zwei Werte-Gruppen zusammengefasst: rechts an der Position erste Zeile rechte Spalte werden die Werte der Interventionsgruppe bei Untersuchung T1 (schwarz) und T3 (blau) verglichen, in der zweiten Zeile die der Kontrollgruppe; unten: in der ersten Spalte unten werden die Werte der Intervention (rot) und der Kontrollgruppe (schwarz) bei der Untersuchung T1 verglichen und in der zweiten Spalte unten die Werte bei T3. Farbige Punkte stehen in den rechten Randpanelen für die Werte nach der Sportintervention und in den unteren Randpanelen für die Werte der Versuchsgruppe.

Betrachtet wird zunächst die obere Zeile der Abbildung, um die Auswirkung der Sportintervention auf die 2-AG-Ausschüttungen zu beurteilen. Die T1 und T3 Werte der Interventionsgruppe zeigt vom Profil her einen ähnlichen Verlauf. Während der körperlichen Ausbelastung zeigt sich zum Zeitpunkt T3 zwischen den Zeitpunkten pre und post ein deutlicher Anstieg von 2-AG (mDiff = 0,41). 30 Minuten nach Belastungsende kommt es zu einer Abnahme von 2-AG, welche allerdings oberhalb des Ausgangswertes liegt (mDiff = 0,09).

Danach kommt es bis zum Zeitpunkt +60 zu einer Abnahme, die ebenfalls oberhalb des Ausgangswertes liegt (mDiff = 0,03). Zu T1 kommt es zum Zeitpunkt +60 zu einem Anstieg der 2-AG-Werte (oberhalb des Ausgangswertes).

Beim direkten Vergleich des mittleren Verlaufs vor und nach der Sportintervention (Randpanel), fällt folgendes auf: Nach der Sportintervention steigt das 2-AG-Niveau unter Belastung deutlich stärker an als vor der Sportintervention. Auch der Abfall des 2-AG-Levels in den ersten 30 Minuten nach der Belastung fällt nach der Sportintervention stärker aus als vorher. Obwohl der mittlere Wert nach der Belastung nach der Sportintervention deutlich höher war als vor der Sportintervention, ist es 30 Minuten nach der Belastung in beiden Fällen fast gleich hoch. 60 Minuten nach der Belastung ist das mittlere 2-AG-Level nach der Sportintervention, im Vergleich zu dem Startwert, kaum noch erhöht, wohingegen es vor der Sportintervention zu diesem Zeitpunkt deutlich über dem Startwert liegt.

Die T1 und T3 Werte der Kontrollgruppe zeigen vom Profil her einen ähnlichen Verlauf. Während der körperlichen Ausbelastung zeigt sich zum Zeitpunkt T3 zwischen den Zeitpunkten *pre* und *post* ein deutlicher Anstieg von 2-AG. 30 Minuten nach Belastungsende kommt es zu einer Abnahme von 2-AG. Danach kommt es bis zum Zeitpunkt +60 zu einer Regeneration, die oberhalb des Ausgangswertes liegt. Zum Zeitpunkt T3 fällt der Anstieg von AA von *pre* zu *post* geringer aus. Zu T1 kommt es zunächst zu einem starken Anstieg von *pre* zu *post*. Danach kommt es zu einem Abfall von 2-AG von *post* bis +60. Der Wert liegt allerdings oberhalb des Ausgangswertes.

4.4.5 Graphische Darstellung T-Test für eCBs zu T1 und T3

t-Test, Endocannabinoid-Anstieg (pre => post), T1 vs. T3

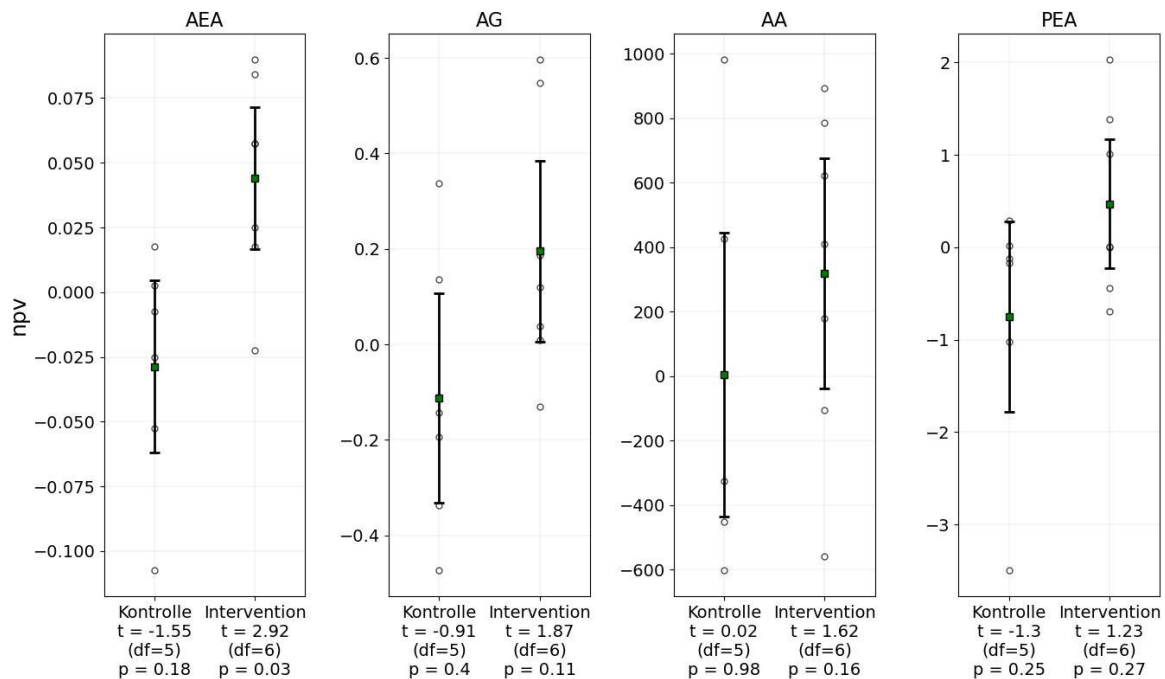


Abbildung 26: Graphische Darstellung t-Test für eCBs zu T1 und T3. Je Endocannabinoid gibt es einen plot. An der y-Achse ist die eCB-Konzentration in npv angegeben. Die nicht-ausgefüllten Kreise beschreiben die Differenz des eCB-Wertes eines Probanden zwischen den an der x-Achse angegebenen Zeitpunkten. Die grünen Quadrate geben den Mittelwert der Differenzen und das + 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes an. An der x-Achse sind Zeitpunkte (Angabe, welche Messwerte betrachtet werden), t-Wert (Mittelwert / Standardabweichung * $\sqrt{df}$), die df („degrees of freedom“, Freiheitsgrade beim t-Test, bestimmt aus der Anzahl der Probanden – 1) und der p-Wert (Wahrscheinlichkeit des gefundenen t-Wertes bei der Annahme von einer Äquivalenz der Messwerte zu beiden Zeitpunkten) dargestellt. An der y-Achse ist die eCB-Konzentration in npv angegeben.

In Abbildung 26 ist die Analyse der Auswirkung des Trainings bzw. des nicht-Trainings in Interventions- (N=7) und Kontrollgruppe (N=6) auf die eCB-Ausschüttung unter Belastung mittels t-Test (gepaart) dargestellt. Hier wird die Differenz zwischen dem *pre*- und dem *post*-Wert eines Probanden vor (T1) und nach (T3) der Intervention verglichen. Dabei handelt es sich um einen Einzelgruppenvergleich, der nur in der Interventionsgruppe signifikant wurde. Bei fast allen plots liegt der p-Wert außerhalb des Signifikanzniveaus. Nur bei AEA liegt der p-Wert bei 0,03 und somit im signifikanten Bereich. Der berechnete t-Wert liegt mit 2,92 über dem kritischen t-Wert.

marker	statistic	p-value	df
AEA_npv	3,08	0,01	11,0
2-AG_npv	1,92	0,08	11,0
AA_npv	1,01	0,34	11,0
PEA_npv	1,81	0,10	11,0

Tabelle 1: Differenzen T3-T1 Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe, pre zu post

Um möglichen Mehrfachvergleichen der Daten aus Abbildung 26 zu begegnen, werden für das Intervall *pre* zu *post* die Differenzen T3-T1 der Kontrollgruppe gegen die der Interventionsgruppe getestet (Tabelle 1). Für AEA zeigt sich eine signifikante Änderung der Konzentration ($p=0,01$). Für die weiteren eCBs zeigt sich keine signifikante Änderung (2-AG $p=0,08$, AA= $0,34$, PEA= $0,10$).

4.4.6 Globaltest

Source	SS	DF1	DF2	MS	F	p-unc	np2	eps
Gruppe	527114,63	1	11	527114,63	1,61	0,23	0,13	NaN
Untersuchung	196477,97	1	11	196477,97	1,26	0,29	0,10	1
Interaction	158187,23	1	11	158187,23	1,01	0,34	0,08	NaN

Tabelle 2: Mixed ANOVA für AA_npv

Source	SS	DF1	DF2	MS	F	p-unc	np2	eps
Gruppe	0,00084	1	11	0,00084	0,95	0,35	0,08	NaN
Untersuchung	0,00072	1	11	0,00072	0,79	0,39	0,07	1
Interaction	0,0086	1	11	0,0086	9,48	0,01	0,46	NaN

Tabelle 3: Mixed ANOVA für AEA_npv

Für weitere Varianzanalysen wurde eine Mixed-ANOVA für die Änderungen von *pre* zu *post* durchgeführt. PEA und 2-AG scheitern an der Normalität, der Test ist daher nicht anwendbar. Für AEA (Tabelle 3) ist der Test anwendbar und die Interaktion Gruppe/Untersuchung ist signifikant ($p=0,01$). Für AA (Tabelle 2) ist der Test anwendbar, die Interaktion ist jedoch nicht signifikant.

4.5 Effekt einer Sportintervention auf die Ruhewerte der eCB im Blutplasma gesunder Probanden

Zur Untersuchung der 3. Hypothese wurden die Blutplasma-Konzentrationen von AA, AEA, PEA und 2-AG im beschriebenen Probandenkollektiv im Leistungstest vor (T1) und nach (T3) dem Interventionszeitraum vor der Belastung (*pre*) bestimmt und miteinander verglichen.

Dabei wurde untersucht, ob regelmäßiges Training zu einer Veränderung der Endocannabinoidspiegel führt (Trainingseffekt).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es in der Interventionsgruppe zu einer Abnahme der Konzentrationen von AA, AEA und PEA von T1 zu T3 zum Zeitpunkt *pre* kommt. Bei 2-AG kommt es zu einer Zunahme der Konzentration. In der Kontrollgruppe hingegen kommt es zu einer Konzentrationszunahme. Beide Ergebnisse beschreiben allerdings nur die Tendenz und sind statistisch nicht signifikant.

	AEA (T1)	AEA (T3)	AA (T1)	AA (T3)	2-AG (T1)	2-AG (T3)	PEA (T1)	PEA (T3)
	0,14	0,06	1268,14	618,51	0,71	0,94	2,48	2,24
	0,06	0,08	443,41	1321,82	0,76	0,54	2,06	3,03
	0,08	0,18	800,79	1871,66	0,66	0,71	2,74	3,83
	0,11	0,10	1364,86	1150,28	0,71	0,89	2,88	2,91
	0,11	0,04	1431,84	336,36	0,40	0,65	3,63	1,42
	0,14	0,13	1325,11	1454,26	0,86	1,02	4,04	4,03
	0,17	0,08	2183,50	1394,30	0,43	0,33	4,63	3,54
Mittelwert	0,11	0,09	1259,66	1163,88	0,65	0,72	3,21	3,00
p	0,39		0,75		0,51		0,68	

Tabelle 4: Pre-Endocannabinoidkonzentrationen (npv) zu T1 und T3, Interventionsgruppe, Signifikanzniveau aus T-Test

	AEA (T1)	AEA (T3)	AA (T1)	AA (T3)	2-AG (T1)	2-AG (T3)	PEA (T1)	PEA (T3)
	0,10	0,08	2663,85	1749,22	0,40	0,41	2,88	3,02
	0,07	0,08	778,81	1061,25	0,46	0,36	2,69	2,92
	0,07	0,21	425,57	1646,20	0,39	0,83	2,09	6,28
	0,07	0,09	597,98	633,47	0,67	0,39	2,44	2,86
	0,10	0,11	1368,10	1081,09	0,91	1,24	3,57	4,32
	0,07	0,07	549,41	987,57	0,54	0,43	2,96	3,30
Mittelwert	0,08	0,11	1063,95	1193,13	0,56	0,61	2,77	3,78
P	0,22		0,75		0,78		0,12	

Tabelle 5: Pre-Endocannabinoidkonzentrationen (npv) zu T1 und T3, Kontrollgruppe, Signifikanzniveau aus T-Test

In Tabelle 4 und 5 sind die Endocannabinoidkonzentrationen des *pre*-Wertes zu den Zeitpunkten T1 und T3 in der Interventionsgruppe dargestellt. In der Interventionsgruppe zeigt sich bei AEA ($p=0,39$), AA ($p=0,75$) und PEA ($p=0,68$) eine Abnahme des *pre*-Endocannabinoidspiegels. Bei 2-AG ($p=0,51$) kommt es zu einer Zunahme. In der Kontrollgruppe hingegen kommt es bei allen untersuchten Endocannabinoiden zu einer Zunahme des *pre*-Endocannabinoidspiegels (AEA $p=0,22$, AA $p=0,75$, 2-AG $p=0,78$, PEA $p=0,12$). Vergleicht man die Veränderungen von Interventions- und Kontrollgruppe mittels t-Test zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse (AEA $p=0,39$, AA $p=0,24$, 2-AG $p=0,91$, PEA $p=0,84$).

marker	statistic	p-value	df
AEA_npv	1,39	0,19	11,0
2-AG_npv	0,22	0,83	11,0
AA_npv	0,52	0,62	11,0
PEA_npv	1,61	0,14	11,0

Tabelle 6: Differenzen T3-T1, Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe für pre

Um möglichen Mehrfachvergleichen der p-Werte aus Tabelle 4 und 5 zu begegnen, sind in Tabelle 6 die Differenzen von T3-T1 der Kontrollgruppe mit denen der Interventionsgruppe dargestellt. Dabei zeigen sich für keines der eCBs signifikante Werte bezüglich einer Konzentrationsveränderung der *pre*-Werte von T1 zu T3 (AEA $p=0,19$, 2-AG $p=0,83$, AA $p=0,62$, PEA $p=0,14$).

4.6 Einfluss des Ruheendocannabinoidniveaus auf die Endocannabinoidveränderungen unter Belastung

Zur Untersuchung des Einflusses des Ruheendocannabinoidkonzentration auf die ecB-Veränderungen unter Belastung wird der *pre*-ecB-Wert mit den Werten zu *post*, +30 und +60 korreliert. Für AA zeigt sich: Je höher die AA-Konzentration, desto weniger AA wird unter Belastung an *post* ($p=0,004$, $r=-0,78$), +30 ($p=0,0$, $r=-0,91$) und +60 ($p=0,03$, $r=-0,64$) ausgeschüttet. Bezüglich AEA stellt es sich ähnlich dar. Das heißt, je höher der Ruhe-AEA-Wert einer Versuchsperson, desto weniger AEA wird an *post* ($p=0,01$, $r=-0,71$), +30 ($p=0,0$, $r=-0,88$) und +60 ($p=0,01$, $r=-0,69$) bei Belastung ausgeschüttet. Dies gilt auch für PEA (*post* $p=0,16$, $r=-0,42$, +30 ($p=0,01$, $r=-0,42$), +60 ($p=0,07$, $r=-0,54$)). Für 2-AG zeigt es sich spiegelbildlich: Je höher der Ruhe-2-AG-Wert einer Versuchsperson, desto mehr 2-AG wird bei Belastung ausgeschüttet (*post* $p=0,18$, $r=0,4$, +30 $p=0,98$, $r=0,01$, +60 $p=0,59$, $r=0,17$).

4.6.1 Einfluss des Ruhe-AA-Wertes auf die Freisetzung unter Belastung

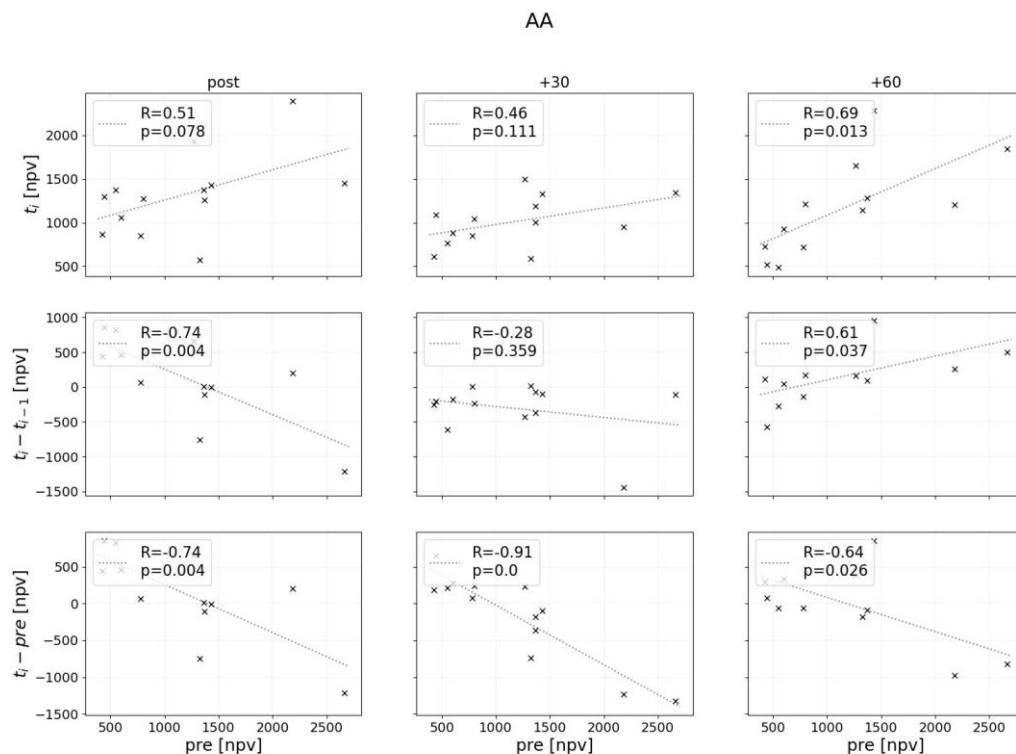


Abbildung 27: Korrelationen zwischen pre-Wert und dem Wert zu den anderen Zeitpunkten für AA aller Probanden zu T1. Die oberste Reihe zeigt absolut-Werte, die mittlere Reihe zeigt Veränderung zum vorherigen Zeitpunkt und in der untersten Zeile zeigt sich die Veränderung zum pre-Wert.

In Abb. 27 wird der Einfluss des Ruhe-AA-Wertes eines Probanden auf die Veränderung des Wertes unter Belastung untersucht. In der oberen Zeile sieht man eine deutliche positive Korrelation zwischen dem Ruhe-AA-Wert eines Probanden und seinem AA-Wert zu jedem der drei anderen Zeitpunkte des Belastungstests. Je höher der Ruhewert, desto höher ist auch der absolute AA-Wert nach der Belastung ($p=0,08$, $r=0,51$), 30 Minuten nach der Belastung ($p=0,11$, $r=0,46$) und 60 Minuten nach der Belastung ($p=0,01$, $r=0,69$). Zum besseren Verständnis der gefundenen Korrelationen kann man die AA-Messwerte zu den jeweiligen Zeitpunkten, korrigiert um den Ruhewert des Probanden (untere Zeile) betrachten. Für den Zeitpunkt unmittelbar nach der Belastung kann hier eine negative Korrelation zwischen dem Ruhewert und dem korrigierten Messwert festgestellt werden ($p=0,004$, $r=-0,74$). Das heißt, je höher der Ruhe-AA-Wert einer Versuchsperson, desto weniger AA wird bei Belastung ausgeschüttet. Für die Zeitpunkte +30 ($p=0,0$, $r=-0,91$) bzw. +60 ($p=0,03$, $r=-0,64$) ist das Bild ähnlich.

Zur Beurteilung des Einflusses des Ruhe-AA-Wertes auf die AA-Ausschüttung im Körper wird ergänzend die Korrelation zwischen Ruhe-AA-Wert und Veränderung des Wertes zwischen den Zeitpunkten (mittlere Zeile) betrachtet. Man sieht eine negative Korrelation zwischen dem Ruhe-AA-Wert einer Person und der Stärke der AA-Ausschüttung unter Belastung (linkes

Panel, $p=0,004$, $r=-0,74$). Je höher der Ruhewert, desto weniger AA wird bei Belastung ausgeschüttet. Auch für den Abfall des AA-Wertes nach der Belastung sehen wir eine schwache negative Korrelation mit dem Ruhe-AA-Wert (mittleres Panel, $p=0,36$, $r=-0,28$). Je höher der Ruhe-AA-Wert einer Person, desto stärker sinkt der AA-Wert in den ersten 30 Minuten nach der Belastung. Nach den ersten 30 Minuten kann man eine schwache positive Korrelation des Ruhe-AA-Wertes auf den weiteren AA-Verlauf feststellen (rechtes Panel, $p=0,034$, $r=0,61$).

4.6.2 Einfluss des Ruhe-AEA-Wertes auf die Freisetzung unter Belastung

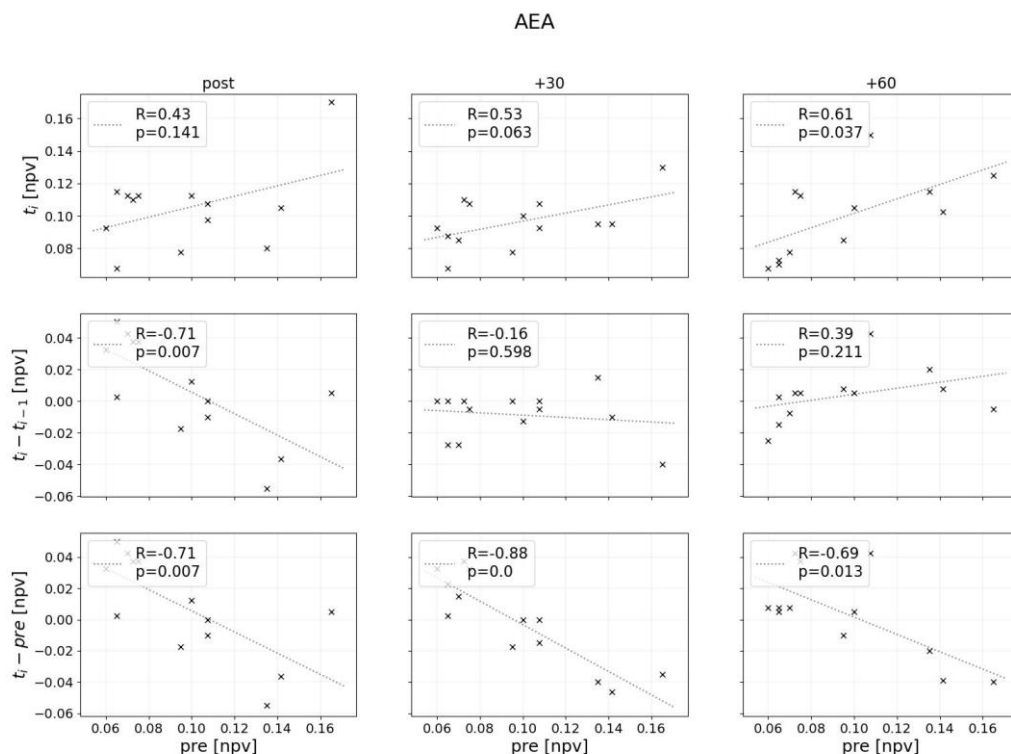


Abbildung 28: Korrelationen zwischen pre-Wert und dem Wert zu den anderen Zeitpunkten zu AEA für alle Probanden zu T1. Die oberste Reihe zeigt absolut-Werte, die mittlere Reihe zeigt Veränderung zum vorherigen Zeitpunkt und in der untersten Zeile zeigt sich die Veränderung zum pre-Wert.

In Abb. 28 wird der Einfluss des Ruhe-AEA-Wertes einer Versuchsperson auf die Veränderung des Wertes unter Belastung untersucht. Für diese Untersuchung betrachtet man die Messwerte aller Probanden (Versuchs- und Kontrollgruppe) vor der Sportintervention (Zeitpunkt T1).

In der oberen Zeile kann man eine deutliche positive Korrelation zwischen dem Ruhe-AEA-Wert eines Probanden und seinem AEA-Wert zu jedem der drei anderen Zeitpunkte des Belastungstests erkennen. Je höher der Ruhewert, desto höher ist auch der absolute AEA-Wert nach der Belastung (*post*, $p=0,14$, $r=0,43$), 30 Minuten nach der Belastung ($p=0,06$, $r=0,53$) und 60 Minuten nach der Belastung ($p=0,04$, $r=0,61$).

Zum besseren Verständnis der gefundenen Korrelationen werden die AEA-Messwerte zu den jeweiligen Zeitpunkten, korrigiert um den Ruhewert des Probanden (untere Zeile) betrachtet. Für den Zeitpunkt unmittelbar nach der Belastung kann hier eine negative Korrelation zwischen dem Ruhewert und dem korrigierten Messwert festgestellt werden ($p=0,007$, $r=-0,71$). Das heißt, je höher der Ruhe-AEA-Wert einer Versuchsperson, desto weniger AEA wird bei Belastung ausgeschüttet. Für die Zeitpunkte +30 ($p=0,0$, $r=-0,88$) bzw. +60 ($p=0,01$, $r=-0,69$) ist das Bild ähnlich. 30 bis 60 Minuten nach der Belastung hat der Ruhe-AEA-Wert einen Einfluss auf die AEA-Antwort des Körpers.

Zur Beurteilung des Einflusses des Ruhe-AEA-Wertes auf die AEA-Ausschüttung im Körper wird ergänzend die Korrelation zwischen Ruhe-AEA-Wert und Veränderung des Wertes zwischen den Zeitpunkten (mittlere Zeile) betrachtet. Wie im letzten Absatz bereits beschrieben, sieht man eine schwach negative Korrelation zwischen dem Ruhe-AEA-Wert einer Person und der Stärke der AEA-Ausschüttung unter Belastung (linkes Panel, $p=0,01$, $r=-0,71$). Je höher der Ruhewert, desto weniger AEA wird bei Belastung ausgeschüttet. Auch für den Abfall des AEA-Wertes nach der Belastung sieht man eine schwache negative Korrelation mit dem Ruhe-AEA-Wert (mittleres Panel, $p=0,60$, $r=-0,16$). Je höher der Ruhe-AEA-Wert einer Person ist, desto stärker sinkt der AEA-Wert in den ersten 30 Minuten nach der Belastung. Nach den ersten 30 Minuten kann weiter ein Einfluss des Ruhe-AEA-Wertes auf den weiteren AEA-Wert festgestellt werden (rechtes Panel, $p=0,21$, $r=0,39$).

4.6.3 Einfluss des Ruhe-PEA-Wertes auf die Freisetzung unter Belastung

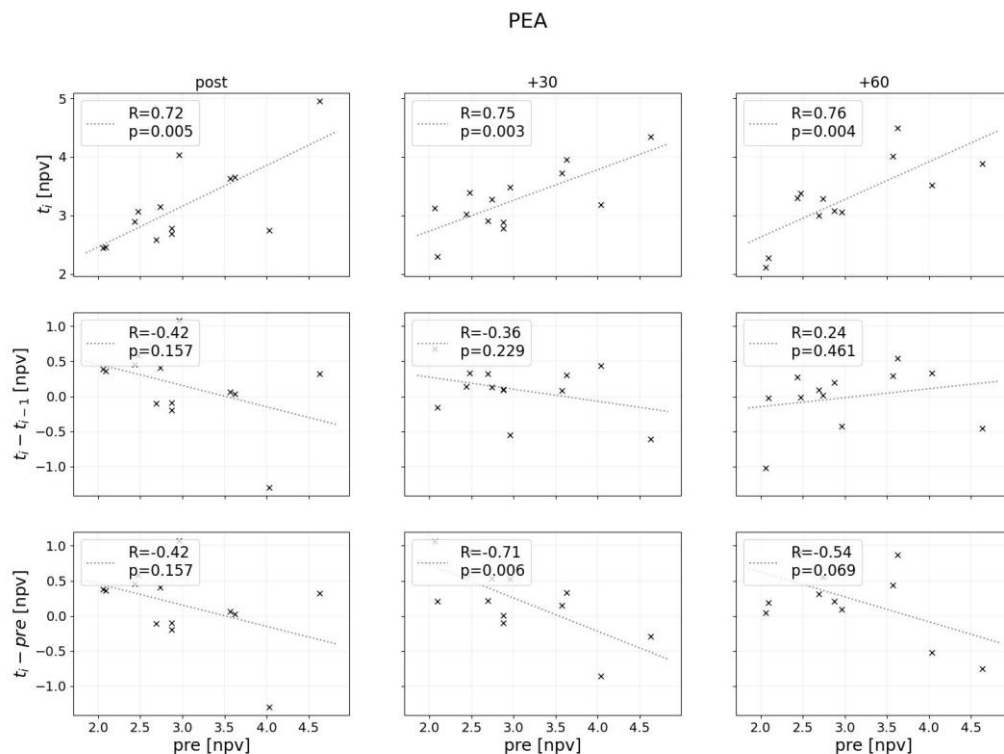


Abbildung 29: Korrelationen zwischen pre-Wert und dem Wert zu den anderen Zeitpunkten zu PEA für alle Probanden zu T1. Die oberste Reihe zeigt absolut-Werte, die mittlere Reihe zeigt Veränderung zum vorherigen Zeitpunkt und in der untersten Zeile zeigt sich die Veränderung zum pre-Wert

In Abb. 29 wird der Einfluss des Ruhe-PEA-Wertes eines Probanden auf die Veränderung des Wertes unter Belastung untersucht. Für diese Untersuchung betrachtet man die Messwerte aller Probanden (Versuchs- und Kontrollgruppe) vor der Sportintervention (Zeitpunkt T1).

In der oberen Zeile sieht man eine deutliche positive Korrelation zwischen dem Ruhe-PEA-Wert eines Probanden und seinem PEA-Wert zu jedem der drei anderen Zeitpunkte des Belastungstests. Je höher der Ruhewert, desto höher ist auch der absolute PEA-Wert nach der Belastung ($p=0,01$, $r=0,72$), 30 Minuten ($p=0,003$, $r=0,75$) nach der Belastung und 60 Minuten ($p=0,004$, $r=0,76$) nach der Belastung.

Zum besseren Verständnis der gefundenen Korrelationen werden die PEA-Messwerte zu den jeweiligen Zeitpunkten, korrigiert um den Ruhewert des Probanden (untere Zeile) betrachtet. Für den Zeitpunkt unmittelbar nach der Belastung kann hier eine leicht negative Korrelation festgestellt werden ($p=0,16$, $r=-0,42$). Das heißt, je höher der Ruhe-PEA-Wert einer Versuchsperson, desto weniger PEA wird bei Belastung und an den Zeitpunkten +30 ($p=0,01$, $r=-0,42$) und +60 ($p=0,07$, $r=-0,54$) freigesetzt.

Zur Beurteilung des Einflusses des Ruhe-PEA-Wertes auf die PEA-Ausschüttung im Körper wird ergänzend die Korrelation zwischen Ruhe-PEA-Wert und Veränderung des Wertes zwischen den Zeitpunkten (mittlere Zeile) betrachtet. Wie im letzten Absatz bereits beschrieben, sieht man eine schwach negative Korrelation zwischen dem Ruhe-PEA-Wert einer Person und der Stärke der PEA-Ausschüttung unter Belastung (linkes Panel, $p=0,16$, $r=-0,42$). Je höher der Ruhewert, desto weniger PEA wird bei Belastung ausgeschüttet. Für den Abfall des PEA-Wertes nach der Belastung kann eine schwache negative Korrelation mit dem Ruhe-PEA-Wert (mittleres Panel, $p=0,23$, $r=-0,36$) beschrieben werden. Je höher der Ruhe-PEA-Wert einer Person, desto stärker sinkt der PEA-Wert in den ersten 30 Minuten nach der Belastung. Nach den ersten 30 Minuten kann man einen weiteren Einfluss des Ruhe-PEA-Wertes auf den weiteren Verlauf feststellen (rechtes Panel). Es zeigt sich eine positive Korrelation bis 60 Minuten nach Belastungsende ($p=0,46$, $r=0,24$).

4.6.4 Einfluss des Ruhe-2-AG-Wertes auf die Freisetzung unter Belastung

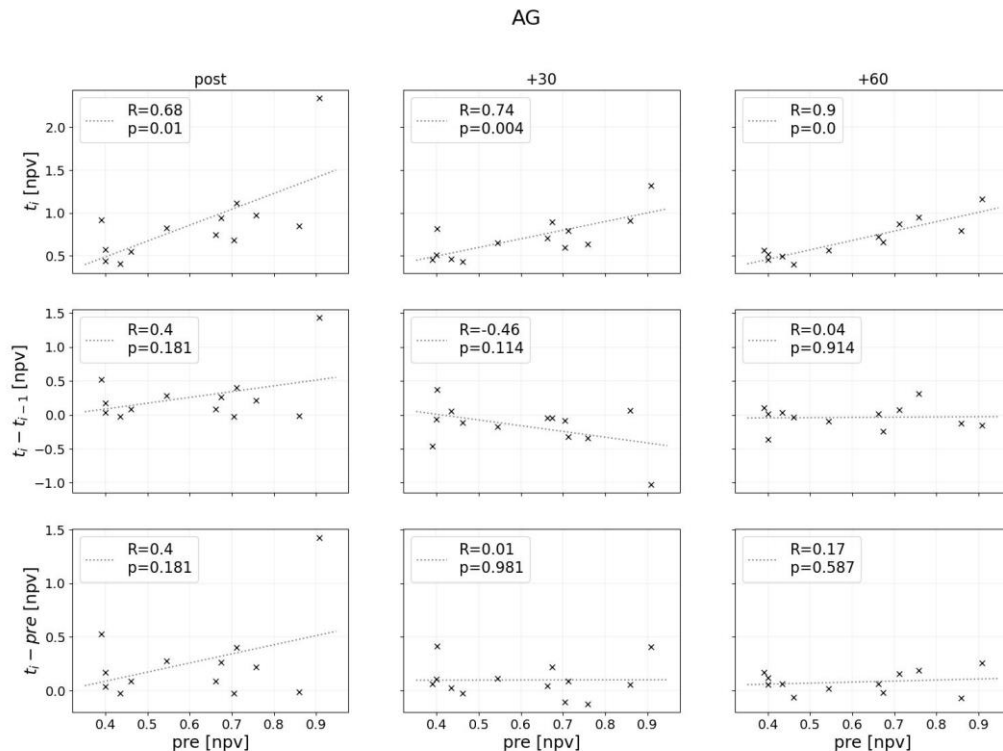


Abbildung 30: Korrelationen zwischen pre-Wert und dem Wert zu den anderen Zeitpunkten zu 2-AG für alle Probanden zu T1. Die oberste Reihe zeigt absolut-Werte, die mittlere Reihe zeigt Veränderung zum vorherigen Zeitpunkt und in der untersten Zeile zeigt die Veränderungen zum Pre-Wert

In Abb. 30 wird der Einfluss des Ruhe-2-AG-Wertes eines Probanden auf die Veränderung des Wertes unter Belastung untersucht. Dafür werden die Messwerte aller Probanden (Versuchs- und Kontrollgruppe) vor der Sportintervention (Zeitpunkt T1) betrachtet.

In der oberen Zeile ist eine deutliche positive Korrelation zwischen dem Ruhe-2-AG-Wert eines Probanden und seinem 2-AG-Wert zu jedem der drei anderen Zeitpunkte des Belastungstests zu sehen. Je höher der Ruhewert, desto höher ist auch der absolute 2-AG-Wert nach der Belastung ($p=0,01$, $r=0,68$), 30 Minuten nach der Belastung ($p=0,004$, $r=0,74$) und 60 Minuten nach der Belastung ($p=0,0$, $r=0,04$).

Zum besseren Verständnis der gefundenen Korrelationen betrachtet man die 2-AG-Messwerte zu den jeweiligen Zeitpunkten, korrigiert um den Ruhewert des Probanden (untere Zeile). Für den Zeitpunkt unmittelbar nach der Belastung stellt man eine leicht positive Korrelation zwischen dem Ruhewert und dem korrigierten Messwert fest ($p=0,18$, $r=0,4$). Das heißt, je höher der Ruhe-2-AG-Wert einer Versuchsperson, desto mehr 2-AG wird bei Belastung ausgeschüttet. Für die Zeitpunkte +30 ($p=0,98$, $r=0,01$) und +60 ($p=0,59$, $r=0,17$) gilt dies ebenfalls.

Zur Beurteilung des Einflusses des Ruhe-2-AG-Wertes auf die 2-AG-Ausschüttung im Körper wird ergänzend die Korrelation zwischen Ruhe-2-AG-Wert und Veränderung des Wertes zwischen den Zeitpunkten (mittlere Zeile) betrachtet. Wie im letzten Absatz bereits beschrieben, sieht man eine schwach positive Korrelation zwischen dem Ruhe-2-AG-Wert einer Person und der Stärke der 2-AG-Ausschüttung unter Belastung (linkes Panel, $p=0,18$, $r=0,4$). Je höher der Ruhewert, desto mehr 2-AG wird bei Belastung ausgeschüttet. Auch für den Abfall des 2-AG-Wertes nach der Belastung sieht man eine schwache Korrelation mit dem Ruhe-2-AG-Wert (mittleres Panel). Hier liegt allerdings eine negative Korrelation vor: je höher der Ruhe-AG-Wert einer Person, desto stärker sinkt der 2-AG-Wert in den ersten 30 Minuten nach der Belastung ($p=0,11$, $r=-0,46$). Der Einfluss des Ruhe-2-AG-Wertes auf die 2-AG-Antwort des Körpers bei Belastung ist demnach spiegelbildlich: Bei der Belastung führt ein hoher Ruhe-2-AG-Wert zu einer verstärkten 2-AG-Ausschüttung, nach der Belastung zu einem verstärkten Abbau von 2-AG. Nach den ersten 30 Minuten kann jedoch kein Einfluss des Ruhe-2-AG-Wertes auf den weiteren 2-AG-Abbau mehr festgestellt werden (rechtes Panel, $p=0,59$, $r=0,17$).

4.7 Zusammenhang der Endocannabinoide mit den Leistungsphysiologischen Werten der Probanden

Abschließend soll der Zusammenhang der Endocannabinoidkonzentrationen im Sportverlauf mit verschiedenen leistungsphysiologischen Werten explorativ untersucht werden. Hierfür wurden Korrelationen nach Pearson zwischen den Endocannabinoidwerten und Bioparametern durchgeführt.

Zunächst wurden die maximale Belastungszeit, der BMI, die aerobe Schwelle und die maximale Herzfrequenz zu T1 einbezogen. Zwischen den Bioparametern und den Endocannabinoidwerten besteht keine Korrelation (p größer 0,05). Für den BMI, die aerobe Schwelle und die maximale Herzfrequenz werden beispielhaft die Korrelationswerte zu 2-AG aufgeführt. Der Parameter „max. Belastungszeit“ ist zu allen untersuchten Endocannabinoiden aufgeführt.

Endocannabinoid	Korrelation zur max. Belastungszeit an T1 (Pearson)
AA	-0,25
AEA	-0,21
PEA	-0,23
2-AG	0,14

Tabelle 7: Korrelation Endocannabinoide zur max. Belastungszeit

Bio-Parameter	Korrelation zu Pre-2-AG-Werten an T1 (Pearson)
BMI	0,19
Aerobe Schwelle (Laktatmodell Dickhut)	0,11
Max. HF	0,18

Tabelle 8: Korrelation nach Pearson der pre 2-AG Werte an T1 mit den Bio-Parametern

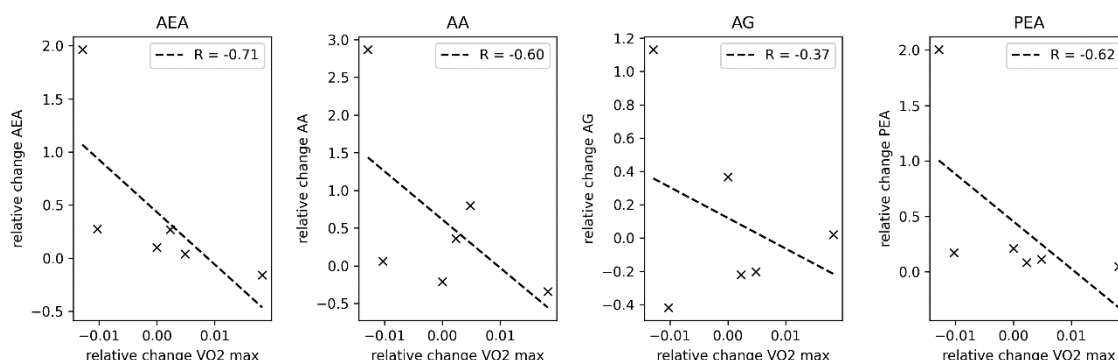


Abbildung 31: Korrelation (Pearson) Endocannabinoide – VO₂max, Kontrollgruppe

In Abbildung 31 wird der Zusammenhang zwischen den Konzentrationsänderungen der *pre*-Werte von T1 zu T3 der Endocannabinoide und der VO_{2max} in der Kontrollgruppe (N=6) überprüft. Dafür wurde die absolute Änderung bezogen auf den Grundwert (relative change) verwendet, da die Versuchspersonen unterschiedliche Ausgangswerte hatten. Die relativen Endocannabinoid-veränderungen werden mit der relativen Veränderung der VO_{2max} korreliert. Dafür wird der T1 *pre*-Wert eines Endocannabinoids mit der VO_{2max} -Änderung von T1 zu T3 korreliert. Für AEA ($r=-0,71$), AA ($r=-0,60$) und PEA ($r=-0,62$) zeigt sich eine hohe negative Korrelation mit VO_{2max} . Für 2-AG zeigt sich eine mittlere negative Korrelation ($r=-0,37$). Je höher der ecB-Spiegel, desto niedriger ist die VO_{2max} .

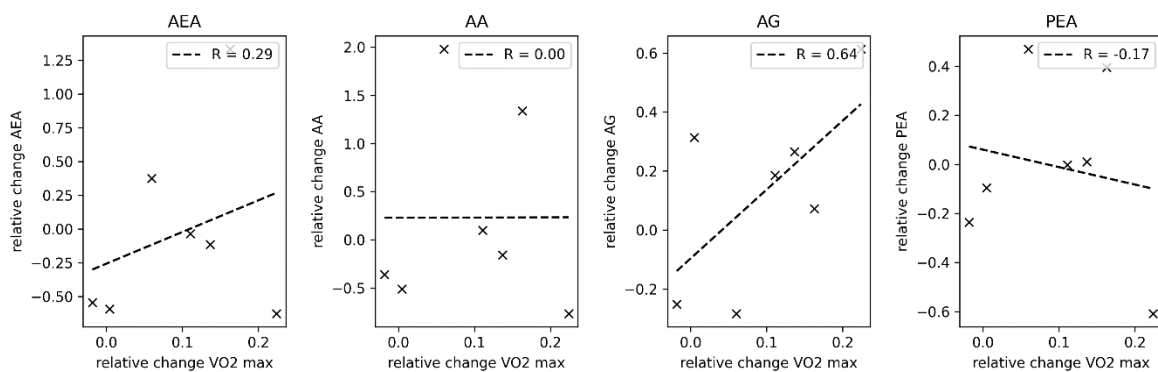


Abbildung 32: Korrelation (Pearson) Endocannabinoide - VO_{2max} , Interventionsgruppe

In Abbildung 32 wird der Zusammenhang zwischen der Veränderung der *pre*-Werte der Endocannabinoide und VO_{2max} in der Interventionsgruppe (N=7) dargestellt. Um den Zusammenhang zwischen den Konzentrationsänderungen der Endocannabinoide und der aeroben Kapazität zu untersuchen, wurde die absolute Änderung bezogen auf den Grundwert (relative change) verwendet, da die Versuchspersonen unterschiedliche Ausgangswerte hatten. Die relativen Endocannabinoidveränderungen werden mit der relativen Veränderung der VO_{2max} korreliert. Dafür wird der T1 *pre*-Wert eines Endocannabinoids mit der VO_{2max} -Änderung von T1 zu T3 korreliert. Für AEA zeigt sich eine geringe positive Korrelation ($r=0,29$), für AA keine Korrelation ($r=0$), für 2-AG eine hohe positive Korrelation ($r=0,64$) und für PEA eine geringe negative Korrelation ($r=-0,17$).

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Unter Bezugnahme auf die Ergebnisse werden nun die aufgestellten Forschungshypothesen diskutiert.

5.1.1 Erste Hypothese

Auf der Grundlage der bisherigen Studienlage war vom Autor dieser Arbeit die Hypothese aufgestellt worden, dass Endocannabinoidkonzentrationen im Rahmen von Belastung zunehmen und es nach Belastung zu einer Abnahme mit anschließender übermäßiger Regeneration (Hyperkompensation) kommt.

Bei Betrachtung der gesamten Kohorte (N=13) zeigen die Studiendaten, dass es unter Belastung (zwischen den Zeitpunkten *pre* und *post*) bei allen untersuchten Endocannabinoiden an T1 zu einer verstärkten Freisetzung und einem Anstieg der Konzentration kam. Signifikant waren diese Anstiege allerdings nur bei 2-AG ($p=0,03$). In der Interventionsgruppe (N=7) stieg bei AA, AEA, PEA und 2-AG die freigesetzte Menge der eCBs zwischen den Zeitpunkten *pre* und *post* im Vergleich zwischen T1 (Testzeitpunkt vor der Intervention) und T3 (Testpunkt nach der Intervention) an. Dieser zeigte sich jedoch nur bei AEA signifikant ($p=0,03$). In der Kontrollgruppe war dieser Anstieg von T1 zu T3 nicht zu beobachten.

Eine umfassende Betrachtung der in der SPEER-Studie untersuchten Parameter gibt es bislang nicht. Eine neuere Studie von Siebers u.a. untersuchte jedoch ein ähnliches Endocannabinoidspektrum wie die SPEER-Studie. Dabei wurde die Endocannabinoid-Freisetzung nach Ausdauertraining (Laufen) und Gehen betrachtet. Die Studie umfasste 64 gesunde Erwachsene (32 Frauen und 32 Männer), die regelmäßig Ausdauersport betreiben. Beide in der Studie untersuchten Modalitäten stimulierten einen Anstieg des eCB-Plasmaspiegels. Besonders für die eCBs AEA und 2-AG sowie die eCB-ähnlichen Moleküle PEA und AA konnte ein Effekt festgestellt werden. Unter der Bedingung – Laufen – wurde ein stärkerer Anstieg festgestellt (4). Ähnliche Ergebnisse können auch in der hier besprochenen Arbeit beobachtet werden.

Mehrere Parameter wurden von Brellenthin u.a. analysiert. In deren Studie führte bevorzugtes oder vorgeschriebenes Training zu signifikanten Erhöhungen der zirkulierenden Endocannabinoiden AEA und 2-AG. Dabei wählten die Versuchspersonen bei Brellenthin u.a. sowohl vorgeschriebene als auch selbst gewählte aerobe Übungen an separaten Tagen. Die Studie unterscheidet sich von der vorliegenden allerdings darin, dass Gruppen mit geringer (≤ 60 min mäßig intensiver körperlicher Aktivität pro Woche), mäßiger (150-299 min MVPA (Moderate to Vigorous Physical Activity) pro Woche) und hoher (≥ 300 min MVPA pro Woche)

körperlicher Aktivität untersucht wurden. Außerdem gab es keine sportliche Intervention (70). Bei Koltyn u. a. wurde eine signifikante Erhöhung von 2-AG nach Belastung festgestellt. Außerdem zeigte sich ebenfalls eine Erhöhung von PEA und AEA. Das Probandenkollektiv bestand aus 29 Männern und 29 Frauen. Allerdings basierte die sportliche Intervention auf isometrischen Übungen und die Hauptfrage der Studie war nicht die Leistungsfähigkeit der Versuchspersonen, sondern die Untersuchung von Schmerzparametern (73).

Zur Unterstützung der Hypothese bezüglich des Anstiegs von AEA können außerdem mehrere Studien angeführt werden, die zeigen, dass 30-90 Minuten moderates Training die zirkulierenden Konzentrationen von AEA unmittelbar nach der Trainingsperiode erhöht (81–83). Die Studie von Raichlen u.a. wurde mit im Ausdauersport trainierten Versuchspersonen durchgeführt. Des Weiteren wurde nur eine einmalige Belastung und nicht ein Trainingszeitraum untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass die Endocannabinoidlevel von der Intensität der Belastung abhängen. Signifikante Veränderungen der zirkulierenden Endocannabinoide wurden jedoch nur bei moderaten Intensitäten beobachtet (81). Bei Sparling u.a. bestand die untersuchte Gruppe im Gegensatz zur SPEER-Studie nur aus männlichen Versuchspersonen und die Belastung wurde bei der Hälfte der Versuchspersonen mit Laufband und bei der anderen Hälfte mittels Fahrradergometer durchgeführt. Außerdem wurden für die Studie sportliche Versuchspersonen gesucht und eingeschlossen. Bei der körperlichen Untersuchung wurde darauf geachtet, dass die Herzfrequenz im Bereich von 70-80 % der maximalen Herzfrequenz (140-160 bpm) liegt. Für trainierte Läufer und Radfahrer entspricht dies einem moderaten Trainingsaufwand (82). Hier unterscheidet sich die Methodik deutlich, da die in dieser Arbeit diskutierte Studie eine maximale Ausbelastung mit unsportlichen Versuchspersonen vorsieht.

Heyman u.a. untersuchten, wie sich intensives Training bei elf gesunden, außerdem trainierten und nur männlichen Radfahrern auf die Plasmaspiegel der Endocannabinoide AEA und 2-AG auswirkte. Dabei zeigte sich, dass die AEA-Konzentrationen während des Trainings und der 15-minütigen Erholungsphase stiegen, während die 2-AG-Konzentrationen stabil blieben (83). Cedernaes u. a. zeigten keinen unmittelbaren Anstieg der AEA-Konzentration nach Sportbelastung. Allerdings wurde bei einer im nüchternen Zustand durchgeführten Übung ein kurzfristiger Anstieg der Plasmakonzentrationen von 2-AG festgestellt (72).

Es zeichnet sich bezüglich 2-AG in der Literatur ein diverses Bild ab. Bei Raichlen u. a. und Sparling u. a. wurde kein Anstieg der 2-AG Konzentration festgestellt (81,82). Bei Koay u.a. wurde beobachtet, dass der 2-AG-Spiegel nach dem Training signifikant abnahm. Die Stichprobe bestand aus 52 männlichen Versuchspersonen und der Interventionszeitraum betrug 80 Tage. Alle Versuchspersonen waren Mitglieder der Armee. Das Training bestand aus einem kombinierten Kraft- und Ausdauerprogramm. Zusätzlich wurden berufsspezifische

Aktivitäten (z.B. Marschieren) durchgeführt. Hier unterscheidet sich die Studie, da die Versuchspersonen das Training einheitlich durchführten und nicht individualisiert (79). Des Weiteren ist bei einer nur an Soldaten durchgeführten Studie ein Selektions-Bias zu beachten.

Betrachtet man nur AEA, zeigte eine Studie von Crombie u.a. mit 28 weiblichen Versuchspersonen bezüglich der eCB-Untersuchung einen Anstieg von AEA bei moderater aerober Übung. Allerdings wurden die eCBs in der Studie nur als Sekundärziel betrachtet (84). Auch die Studie von Fernández-Aranda u. a. zeigt einen Zusammenhang von mäßig intensiver körperlicher Aktivität mit den zirkulierenden AEA-Konzentrationen. Hier wurden 189 Teilnehmerinnen (43 krankhaft fettleibige, 30 fettleibige und 116 gesundgewichtige Kontrollpersonen) untersucht. Allerdings wurde keine spiroergometrische Ausbelastung durchgeführt. Stattdessen wurden die Aktivitätsdaten der Versuchspersonen für sechs Tage aufgezeichnet (78).

Ursächlich für verschiedene Ergebnisse können Unterschiede der Trainingsintensität, dem Zeitpunkt der Blutentnahme und die Bedingungen vor dem Training wie z.B. der Abstand zur letzten Nahrungsaufnahme sein. Eine mögliche Erklärung für die Mobilisierung von Endocannabinoiden bei körperlicher Belastung wird bei Hillard u.a. erwogen. Demnach kann ein Zusammenhang der CB1R-Signalübertragung mit der Regulierung des Stoffwechsels beobachtet werden. Die Aktivierung von CB1R in Leber und Fettgewebe führt zu einer Verschiebung des Systems in Richtung Energiespeicherung und kann somit dazu dienen, den Energieverbrauch einzuschränken und zur Wiederherstellung der Energiespeicher nach dem Training beizutragen (85). Matei u.a. beschreiben, dass eCBs als Reaktion auf Aktivitäten mit hoher Intensität erzeugt werden. Dabei können sie als kurzfristige Leistungsschalter fungieren, die antinozizeptive Reaktionen hervorrufen können (86). Der Zusammenhang der Endocannabinoid-ähnlichen Moleküle AA und PEA mit physischer Belastung ist in der Literatur noch nicht ausreichend dargestellt und bedarf weiterer Untersuchungen.

Abschließend kann nach Betrachtung der eigenen Ergebnisse im Kontext von bisher zu dieser Thematik durchgeführten Studien die Annahme eines Anstiegs von AEA ($p=0,4$), AA ($p=0,39$) und PEA ($p=0,34$) im Rahmen von sportlicher Belastung nicht statistisch signifikant bestätigt werden. Bei 2-AG kommt es als einzigem der untersuchten eCBs unter Belastung zu einem signifikanten Anstieg ($p=0.03$).

Eine überschießende Regeneration in Form einer Überkompensation gemessen anhand des Intervalls +30 - +60 an T1 und T3 deutet sich für AA, AEA und PEA im Rahmen der deskriptiven Statistik an. Für 2-AG gilt dies nicht. Jedoch sind diese Ergebnisse nicht signifikant (AA $p=0,21$, AEA $p=0,49$, PEA $p=0,89$, 2-AG $p=0,48$).

Insgesamt kann die erste Forschungshypothese daher nur teilweise als bestätigt angesehen werden.

5.1.2 Zweite Hypothese

Im Rahmen der zweiten Forschungshypothese wurde untersucht, ob eine regelmäßige Trainingsintervention die Geschwindigkeit der Freisetzung der untersuchten eCBs beeinflusst (schnellerer Anstieg). Nach Sportintervention zeigt sich in der deskriptiven Statistik ein schnellerer Anstieg des Endocannabinoidniveaus aller untersuchten eCBs in der Interventionsgruppe. Da an T3 höhere Endocannabinoidkonzentrationen in der Interventionsgruppe gemessen wurden als an T1, ist von einer schnelleren Freisetzung auszugehen. Signifikant waren diese Ergebnisse jedoch nur bei AEA ($P=0,03$). Bei AA ($p=0,16$), PEA ($p=0,27$) und 2-AG ($0,11$) zeigte sich in der Interventionsgruppe kein signifikantes Ergebnis. Jedoch wird hierbei nicht berücksichtigt, ob die Belastung der Probanden aufgrund eines verbesserten Trainingszustand oder anderer Gründe (bspw. einer besseren Tagesform) länger dauerte und daher mehr Teststufen gelaufen wurden. Hier könnte die Testdauer im Kontext mit der eCB-Freisetzung betrachtet werden. Die T3-Werte der Kontrollgruppe zeigten bei Betrachtung der deskriptiven Statistik im Vergleich zu T1 keinen signifikanten Anstieg (AA $p=0,98$, AEA $p=0,18$, PEA $p=0,25$, 2-AG $p=0,4$).

In der Literatur wird diese Frage noch nicht tiefergehend diskutiert. Jedoch gibt es immer wieder Studien, die sich mit der Endocannabinoidfreisetzung beschäftigen. Bei anhaltender körperlicher Betätigung werden eCBs freigesetzt (86). Dies geschieht dabei sowohl zentral als auch peripher in einer aktivitätsabhängigen Weise (70). Dies kann zur Vermutung führen, dass im Rahmen einer Sportintervention auch die Freisetzung der eCBs beeinflusst wird. Alle vergleichbaren Studien haben jedoch keine regelmäßige Testung durchgeführt oder keine Trainings-Intervention.

Bei einer Studie von Jurado-Fasoli u. a. wurde eine akute Ausdauer- und eine Krafttrainingsstudie sowie ein 24-wöchiges überwachtes Bewegungstraining mit einer Kombination aus Ausdauer- und Widerstandstraining bei mäßiger oder starker Intensität durchgeführt. Sowohl unter Ausdauer- als auch Widerstandstraining erhöhte sich der Plasmaspiegel der Probanden von AA (87). Unter intensiver aerober Betätigung wurde unter anderem die Auswirkung von aerobem Training (Radfahren) auf das Endocannabinoidsystem untersucht. Dabei wurde 2-AG zehn Minuten vor und nach der Belastung bestimmt. Die zirkulierende Konzentration von 2-AG stieg unter intensiver aerober Belastung von vor bis nach der Belastung an (88). Zu einer signifikanten Erhöhung von AEA und 2-AG kam es ebenfalls in anderen Studien (89), (90), (91), (70). Bei AA, AEA und PEA zeigte sich im Rahmen der SPEER-Studie, dass je höher der Ruhewert ist, desto weniger Endocannabinoide

ausgeschüttet werden. Im Gegensatz dazu zeigt sich für 2-AG eine positive Korrelation: je höher der Ruhe-2-AG-Wert, desto mehr 2-AG wurde unter Belastung ausgeschüttet.

Zusammenfassend sieht man bei Betrachtung der deskriptiven Statistik für AA, AEA und PEA eine klare Tendenz, dass durch sportliches Training die Freisetzungsgeschwindigkeit und die freigesetzte Menge der eCBs zunimmt. Dies ist bei 2-AG nicht zu beobachten. Dies lässt sich statistisch signifikant jedoch nur für AEA ($p=0,03$) belegen. In der Literatur wurde in den bestehenden Studien primär untersucht, wie sich aerobe Belastung auswirkt und nicht, wie sich die Endocannabinoidausschüttung durch eine Trainingsintervention verändert. Im verwendeten Studiendesign wurde die eCB-Konzentration vor und nach, aber nicht während der Belastung gemessen. Ein erhöhtes eCB-Level zum Zeitpunkt *post* impliziert bei dem hier vorliegenden Studiendesign nicht zwingend einen schnelleren Anstieg des eCB-Levels, da die Testdauer der Probanden nicht berücksichtigt wird. Die zweite Hypothese kann daher nicht eindeutig beantwortet werden.

5.1.3 Dritte Hypothese

Die letzte Hypothese behandelt die Frage, ob regelmäßiges Training den Ruheendocannabinoidspiegel steigert (Trainingseffekt), gemessen an den *pre*-Werten zu T1 und T3. In der Interventionsgruppe zeigt sich tendenziell eine nicht signifikante Abnahme des *pre*-Endocannabinoidspiegels bei AA ($p=0,75$), AEA ($p=0,39$) und PEA ($p=0,68$). Zu einem Anstieg der Werte kam es nur bei 2-AG ($p=0,51$). Ein gegenteiliges Bild zeigt sich bei der nicht trainierenden Kontrollgruppe. Hier kam es bei allen untersuchten Endocannabinoiden und endocannabinoidartigen Stoffen zu einer Zunahme des *pre*-Spiegels von T1 zu T3 (AEA $p=0,22$, AA $p=0,75$, 2-AG $p=0,78$, PEA $p=0,12$).

Zur Messung des Trainingserfolgs wurde die VO_{2max} bestimmt. Dabei stellte sich heraus, dass es in der Interventionsgruppe zu einem deutlichen Anstieg der VO_{2max} im Rahmen des Trainings kam. In der Kontrollgruppe wurde diese Veränderung nicht beobachtet. Des Weiteren wurde festgestellt, dass es einen Zusammenhang zwischen den Konzentrationsänderungen der Endocannabinoide und der VO_{2max} in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe gibt. In der Interventionsgruppe zeigte sich für AEA eine geringe positive Korrelation, für AA keine Korrelation, für 2-AG eine hohe positive Korrelation und für PEA eine geringe negative Korrelation. In der Kontrollgruppe zeigte sich für AEA, AA und PEA eine hohe negative Korrelation mit VO_{2max} . Für 2-AG zeigte sich eine mittlere negative Korrelation.

Die aktuelle Studienlage ist nicht ausreichend, weshalb man von größeren Zusammenhängen auf die vorliegende Frage schließen muss. Betrachtet man Hormonsysteme im Allgemeinen,

zeigt sich, dass beispielsweise Krafttraining einen signifikanten Anstieg endogener Hormone (Testosteron (T), GH, IGF-1) hervorruft (92). Des Weiteren scheint jedoch, dass die akute Reaktion für das Gewebewachstum und den Umbau wichtiger ist als chronische Veränderungen der Hormonkonzentration (93). Auch bei chronischer Ausdauerbelastung liegt der Fokus bisheriger Studien auf Endocannabinoidveränderungen unter akuter Belastung und nicht auf der längerfristigen Wirkung wie z.B. der langfristigen Veränderung der Hormonkonzentration oder der Endocannabinoidspiegel. Endocannabinoide werden als Reaktion auf hohe Aktivitätsintensitäten gebildet. Sie können als kurzzeitige Leistungsschalter wirken und für einen kurzen und variablen Zeitraum eine antinozizeptive Reaktion hervorrufen (86). In einer 12-wöchigen randomisierten und kontrollierten Studie wurde bei 65 Erwachsenen mittleren Alters die Plasmakonzentrationen von eCBs und eCB-ähnlichen Molekülen in Plasmaproben vor und nach Intervention gemessen. Die Gruppen mit körperlicher Aktivität, HIIT und HIIT-EMS wiesen nach 12 Wochen geringere Plasmaspiegel von eCBs und eCB-ähnlichen Molekülen auf (87).

Abschließend betrachtet konnte durch die Trainingsintervention kein Anstieg der Ruheendocannabinoidspiegel von AA ($p=0,75$), AEA ($p=0,39$) und PEA ($p=0,68$) festgestellt werden. Bei 2-AG stellte sich ein nicht signifikanter Anstieg dar ($p=0,51$). Vergleicht man den 2-AG-Anstieg in Interventions- und Kontrollgruppe, zeigte sich kein eindeutiger Effekt ($p=0,9$). Bei Vergleich der Abnahme der eCB-Konzentrationen zwischen den beiden Gruppen für AA, AEA und PEA konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden (AEA $p=0,39$, AA $p=0,24$, PEA $p=0,84$). Die dritte Hypothese kann anhand der Studiendaten somit nicht bestätigt werden.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 Studiendesign und Probandenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung widmet sich einer Interventionsstudie (SPEER-Studie), die in einem randomisierten und kontrollierten Rahmen durchgeführt wurde. Die Randomisierung erfolgte zu Beginn der Studie (T0) basierend auf Alter und Geschlecht. Die Studie wurde als monozentrische Längsschnittstudie durchgeführt, wobei Daten von Mitarbeitern und Doktoranden mit Hilfe Softwareprogrammen im Verlauf der Studie erfasst wurden. Teile der Datenerhebung fanden in einem persönlichen Gespräch statt, um mögliche Rückfragen sofort besprechen zu können. Die Untersuchungen fanden in einem nicht klinischen Rahmen in der sportmedizinischen Ambulanz der Johannes Gutenberg-Universität statt. Dadurch standen nur die für die Studie relevanten Daten im Vordergrund der Untersuchungen. Eine Verblindung fand bei der Studie nicht statt. Aufgrund dessen ist eine Beeinflussung durch einen Rosenthal-Effekt zum Testpunkt T3 möglich.

Die Untersuchung fand nach einem festgelegten Prozedere statt. Auch die Dokumentation war standardisiert. Ein Versuchsleitereffekt durch Personalwechsel war trotzdem möglich.

Das Probandenkollektiv wurde zunächst mit $N=70$ und einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis zu Beginn der Studie festgelegt. Dieses Ziel konnte nicht erreicht werden. Nach Beendigung der Studie und Abzug der Drop-Outs blieb, bei der in dieser Arbeit betrachteten ersten Kohorte, noch eine Probandenzahl von $N=13$. Dabei waren sieben Probanden in der Interventionsgruppe und sechs in der Kontrollgruppe. Die deutlich geringere Fallzahl führt zu einer niedrigeren Teststärke. Eine zweite Kohorte beinhaltet Daten und Proben von weiteren 22 Versuchspersonen, dabei zwölf in der Interventionsgruppe und zehn in der Kontrollgruppe. Eine Messung und Auswertung dieser Proben sind dringend zu empfehlen, um die Aussagekraft der Studie zu verbessern.

Das Geschlechterverhältnis der Studie strebt eine Verteilung von 50:50 an. Das gelang in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe konnte dieses Verhältnis nicht hergestellt werden. Ein Grund dafür ist die geringe Fallzahl. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden wie im Material- und Methodenteil beschrieben festgelegt. Die zu untersuchenden Versuchspersonen wurden von der Abteilung Sportmedizin Mainz und der Abteilung Klinische Psychologie und Neuropsychologie mit Hilfe von Online-Ausschreibungen und Flyern im Rhein-Main-Gebiet rekrutiert. Im Vorfeld wurde ein Telefonscreening basierend auf den Einschlusskriterien durchgeführt. Ein heterogenes Probandenkollektiv wurde gewählt, um eine Vergleichbarkeit zur Bevölkerungsstruktur zu erreichen.

Ein besonders wichtiges Kriterium war, dass die Versuchspersonen untrainiert (<150 min/Woche physische Aktivität) sind. So kann untersucht werden, wie sich die Intervention als neuer Reiz auf körperliche Leistungsparameter auswirkt. Außerdem starten die Probanden auf einem vergleichbaren Ausgangsniveau. Daher wurden sie zu ihrer sportlichen Aktivität befragt, um sicherzustellen, dass nur untrainierte Personen an der Studie teilnehmen. Die wahrheitsgemäße Beantwortung der Fragen hat erheblichen Einfluss auf das Ergebnis der Studie. Daher liegt ein möglicher Schwachpunkt des Studiendesigns bei der Akquise der Versuchspersonen und deren Selbstauskunft.

Der zu T2 durchgeführte Stresstest (ScanSTRESS) und die Emotionsregulationstests (SRT, CERT), sowie die psychologischen Fragebögen hatten auf Grund der Probandenzahl keinen Einfluss auf diese Arbeit. Sollte die zweite Kohorte im weiteren Verlauf gemessen werden, wäre ein Abgleich zu empfehlen.

Bei anderen betrachteten Studien wurde von einer Kontrollgruppe und der Randomisierung der Versuchspersonen abgesehen. Bei Raichlen u.a. und Sparling u.a. war keine Einteilung in Versuchs- und Kontrollgruppe nötig, da bei den Versuchspersonen keine Interventions- und

Kontrollgruppe bestand. Da keine Intervention durchgeführt wurde, musste kein wiederholter Leistungstest stattfinden (81,82). Koay u.a. führten einen wiederholten Leistungstest durch, aber in der Studie wurde nur eine Interventionsgruppe betrachtet (79). Ohne Kontrollgruppe kann nicht sicher bestimmt werden, ob der Effekt wirklich durch die Intervention bedingt ist.

Andere Studien führten eine Randomisierung durch. Diese Unterteilung wurde allerdings genutzt, um in zwei verschiedene Sportgruppen einzuteilen und nicht, um in Interventions- und Kontrollgruppe nach Aktivitätslevel zu unterscheiden (74). In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurden die Probanden ebenfalls randomisiert der Test- und der Kontrollgruppe zugeordnet, um eine möglichst ausgewogene Verteilung des Probandenkollektivs zu gewährleisten.

In den beschriebenen Studien wurde keine Verblindung angewendet. In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wäre das möglich gewesen. Durch eine Verblindung der Versuchsleiter hätte ein möglicher Rosenthal-Effekt vermieden werden können. Eine Verblindung der Versuchspersonen gestaltete sich schwierig, da das Differenzkriterium als Anweisung an die Probanden klar benannt werden musste (trainieren / nicht trainieren). Die Durchführung eines ineffizienten oder sinnlosen Trainings der Kontrollgruppe zur Verblindung hätte das Studienergebnis unbeabsichtigt verzerren können.

Auch die Einschlusskriterien vieler Studien unterschieden sich zur SPEER-Studie. So wurden z.B. bei Siebers u.a., anders als in der SPEER-Studie, Versuchspersonen eingeschlossen, die mehr als zweimal pro Woche Ausdauersport durchführten (4). Auch Sparling u.a. inkludierten sportliche Versuchspersonen (82). Bei mehreren anderen Studien war die Sportlichkeit der Versuchspersonen nicht relevant, allerdings hatten diese auch anderweitige Primärziele (72,73,78,79). Dies führt zu einer schlechteren Vergleichbarkeit der einzelnen Versuchspersonen untereinander, da die unterschiedlichen Fitnesslevel unterschiedliche Voraussetzungen zur Folge haben. Außerdem mindert es ebenfalls die Vergleichbarkeit mit der SPEER-Studie, da hier nur unsportliche Versuchspersonen inkludiert wurden. So können bei sportlichen Personen z.B. die Ausgangskonzentrationen und die Endocannabinoidverläufe deutlich von denen unsportlicher Versuchspersonen abweichen.

Weitere Unterschiede fanden sich vor allem beim biologischen Geschlecht der Versuchspersonen. Bei einigen Studien wurden nur Versuchspersonen mit männlichem biologischen Geschlecht eingeschlossen (72,79,82). Bei Fernández-Aranda u.a. wurden nur Frauen eingeschlossen (78). Einige schlossen jedoch wie die SPEER-Studie Männer und Frauen in das Probandenkollektiv ein (71,73). Das biologische Geschlecht der Versuchspersonen könnte durch die unterschiedliche Zusammensetzung des Körpers und einen anderen Hormonhaushalt zu einer erschwerten Vergleichbarkeit der Studien führen. Eventuell wäre eine geschlechterspezifische Untersuchung der Proben der SPEER-Studie, bei

Berücksichtigung der zweiten Kohorte, interessant. Damit könnte man entsprechende Unterschiede untersuchen und darstellen.

Es ist schwierig, die Ein- und Ausschlusskriterien im Vergleich mit der Literatur zu bewerten, da alle Studien verschiedene Primär- und Sekundärziele hatten. Der größte Unterschied der SPEER-Studie ist, dass mit unsportlichen Versuchspersonen gearbeitet wurde und eine achtwöchige Trainingsintervention durchgeführt wurde (Längsschnittstudie).

Abschließend lässt sich festhalten, dass das Studiendesign gut geeignet ist, um die Veränderungen unter regelmäßigem Training zu beobachten. Eine randomisierte, kontrollierte Studie ist die hochwertigste Studienform, um den Effekt einer Intervention zu untersuchen. Allerdings ist, durch die fehlende Auswertung der zweiten Kohorte, die Anzahl der Versuchspersonen zu gering, um eindeutige Zusammenhänge feststellen zu können. Es können jedoch deutliche Tendenzen beschrieben werden.

5.2.2 Studienablauf

Die medizinischen Voruntersuchungen wurden nach festgelegtem Protokoll von medizinischem Fachpersonal des sportmedizinischen Instituts durchgeführt. Die Entnahme und Verarbeitung der Blutproben wurden nach festgelegtem Protokoll (*siehe Anhang*) und nach Einarbeitung durch wissenschaftliche Mitarbeiter des sportmedizinischen Instituts durch die Doktoranden durchgeführt. Die Endocannabinoidmessungen wurden am Institut der physiologischen Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz nach vorgegebenem Protokoll von Fachpersonal durchgeführt. Dabei wurden eCBs und die eCB-ähnlichen Moleküle aus den Plasmaproben extrahiert und nach vorgeschriebenem Protokoll gemessen, welches auch Siebers u.a. und Post u.a. für ihre Studien verwendet haben (4,95).

Die körperliche Ausbelastung wurde mittels Spiroergometrie mit einem Stufenprotokoll am Laufband durchgeführt. Die Spiroergometrie ist als ein genaues Verfahren bewährt, um die körperliche Leistungsfähigkeit zu ermitteln (96). Auch in anderen Studien wird die Spiroergometrie als diagnostisches Verfahren zur kontinuierlichen Messung der Atmung und des Gasaustauschs während einer körperlichen Belastung genutzt. Ergebnisse einer dieser Studien zeigten, dass spirometrische Messungen wichtige metabolische Informationen über die Ausdauerleistung von Versuchspersonen liefern, die mit z.B. Standardfeldtests nicht erfasst werden können (97). Beurteilung der Funktion und Leistungsfähigkeit des kardiopulmonalen Systems und des Stoffwechsels können somit gut gemessen werden. So bestimmten Szanto u.a. die maximale Belastbarkeit, die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität sowie die aerobe Schwelle und die anaerobe Schwelle mittels Spiroergometrie (98). Im Gesamten betrachtet liefern ergometrische Belastungstests wichtige Daten für die klinische und präventive Medizin. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss

beachtet werden, dass es eine große Bandbreite an Befunden gibt. Oft werden unterschiedliche Belastungsprotokolle verwendet und allgemein akzeptierte Referenzwerte fehlen (99). Für die SPEER-Studie wurde ein Belastungsprotokoll etabliert, das sich in der Anwendung bewährte. Bei weiterer Forschung und beim Vergleich bereits bestehender Studien empfiehlt es sich, auf eine Vergleichbarkeit der Belastungsprotokolle der Spiroergometrie zu achten.

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max) wurde als Parameter zur Messung der physiologischen Anpassungen genutzt. Sie wird als Parameter bei kontinuierlichem Training mit moderater Intensität (MICT) genutzt (11). Generell gilt sie als der beste Indikator für kardiorespiratorische Ausdauer und sportliche Fitness (13). Sie wird durchweg als Parameter in der sportmedizinischen Forschung genutzt und ist damit auch geeignet für die Untersuchungen der SPEER-Studie.

Das Belastungsniveau wurde von den Versuchspersonen mittels Borg-Skala angegeben. Das Borg-Rating der wahrgenommenen Anstrengung (Ratio of Perceived Exertion, RPE) ist ein gängiges Instrument zur Bewertung der subjektiven Wahrnehmung der Anstrengung während des Trainings. Der RPE von Borg stellt sich als praktisches und valides Instrument zur Überwachung und Vorgabe der Trainingsintensität dar. In anderen Studien wurde bereits eine Unabhängigkeit von Geschlecht, Alter, Trainingsmodalität und körperlichem Aktivitätsniveau festgestellt (100). Die Reliabilität der Borg CR-10 Skala ist als hoch einzustufen. Zusätzlich besteht eine hohe Korrelation zwischen der Borg CR-10 Skala und der Visuellen Analogskala (VAS) (101). Daher ist sie auch ein geeignetes Instrument zur Messung der subjektiven Wahrnehmung der Belastung während der Spiroergometrie. Dies war in der Studie wichtig, um die Belastung der Versuchspersonen während der Spiroergometrie vergleichbar aufzuzeichnen. Die Probanden konnten den Anstrengungsgrad einfach, schnell und ohne zusätzliche Belastung (längeres Sprechen) durch Nennung einer Zahl mitteilen.

5.3 Statistische Diskussion

Betrachtet man die Ergebnisse, zeigt sich im Vergleich von Versuchs- und Kontrollgruppe, dass mit der Auswertung der ersten Kohorte ein signifikantes Ergebnis noch nicht klar abzuleiten ist. Betrachtet man den t-Test, hat nur das Intervall *post* - +30 von AA einen Signifikanzwert, der mit 0,01 unter dem Signifikanzniveau von 0,05 liegt. Bei AEA, 2-AG und PEA liegt der p-Wert jedoch über dem Signifikanzniveau. Vergleicht man den ecB-Konzentrationsanstieg von *pre* zu *post* in der Interventionsgruppe (N=7) an T1 und T3 im t-Test, zeigt sich, dass nur bei AEA der p-Wert bei 0,03 und somit im signifikanten Bereich liegt. Bei AA (p=0,16), PEA (p=0,27) und 2-AG (p=0,11) sind die Ergebnisse nicht signifikant. Außerdem gilt zu beachten, dass bei allen ecBs die Kontrollgruppenergebnisse ebenfalls nicht signifikant sind

Unter der Annahme einer homogenen Verteilung der Probanden zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe, sollte zum Zeitpunkt vor der Sportintervention der mittlere Verlauf der AA-Werte unter Belastung in den beiden Gruppen identisch sein und mit jenem in Abb. 15 übereinstimmen. Im linken unteren Panel der Abbildung sieht man deutlich, dass dies nicht der Fall ist. Die hohen Standardabweichungen führen dazu, dass die Mittelwerte der beiden Gruppen zusammenfallen. Allerdings liegen die Mittelwerte selbst, sowie ihr zeitlicher Verlauf, während des Belastungstests weit auseinander. Aufgrund dieser großen Divergenz zwischen den Gruppen vor der Sportintervention, lässt sich aus der Tatsache, dass die Verläufe der Mittelwerte nach der Sportintervention zwischen beiden Gruppen so ähnlich sind, keine eindeutige Schlussfolgerung über die Auswirkung der Sportintervention ziehen.

Geht man von einer homogenen Verteilung der Probanden zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe aus, sollte zum Zeitpunkt vor der Sportintervention der mittlere Verlauf der AEA-Werte unter Belastung in den beiden Gruppen identisch sein und mit jenem in Abb. 16 übereinstimmen. Das trifft hier nicht zu. Durch die hohen Standardabweichungen fallen die Mittelwerte der beiden Gruppen zusammen. Die Mittelwerte selbst, sowie der zeitliche Verlauf während des Belastungstests liegen weit auseinander. Es besteht eine große Divergenz zwischen den Gruppen vor der Sportintervention. Daher lässt sich aus der Tatsache, dass die Verläufe der Mittelwerte nach der Sportintervention zwischen beiden Gruppen so ähnlich sind, keine eindeutige Schlussfolgerung über die Auswirkung der Sportintervention ziehen. Ähnlich stellt sich auch das Ergebnis bei 2-AG und PEA dar. Auch hier ist der mittlere Verlauf der 2-AG-Werte unter Belastung in den beiden Gruppen nicht identisch (Abb. 18), ebenso wie der Verlauf der PEA-Werte (Abb. 17). Auch hier lässt sich mit der aktuellen Datenlage keine endgültige Schlussfolgerung über die Auswirkung der Sportintervention ziehen. Man erkennt zwar klare explorative Tendenzen bezüglich der Endocannabinoidveränderungen, allerdings lässt die geringe Probandenzahl keine genauere Aussage zu.

5.4 Limitationen

Es wurde deutlich: Bisherige Studien haben unterschiedliche Zugänge und Analyseparameter. Verschiedene wissenschaftliche Ansätze bedingen eine nur punktuelle Vergleichbarkeit. Es konnten mit Blick auf die Gesamtstudienlage jedoch ähnliche Tendenzen bezüglich der Endocannabinoidkonzentrationen unter Belastung festgestellt werden. Die SPEER-Studie unterscheidet sich von den meisten Studien im Bereich der eCB-Untersuchung darin, dass eine gemischte Kohorte von als unsportlich eingestuften Versuchspersonen untersucht wurde. Die Versuchspersonen führten im Gegensatz zu einer moderaten Trainingseinheit eine vollständige Ausbelastung durch, gingen also an die maximale Leistungsgrenze. Außerdem hat die SPEER-Studie einen längeren Interventionszeitraum mit individualisiertem und

kontrolliertem Training. Viele andere Studien betrachteten verschiedene Sportarten. In der SPEER-Studie wurde als Sportvariante nur Laufen betrachtet.

Die Studie wirft mehrere methodische Fragen auf, welche die Validität und Relevanz der Ergebnisse beeinträchtigen könnten. Durch die, bei einigen Versuchspersonen der zweiten Kohorte nötige, Verschiebung des Zeitpunkts T3 aufgrund der Covid-Pandemie könnte es zu potenziellen Verzerrungen der Ergebnisse gekommen sein. Eine solche Änderung kann unvorhersehbare Auswirkungen auf die untersuchten Parameter haben und die Vergleichbarkeit mit den vorherigen Messungen beeinträchtigen. Dies betrifft jedoch nicht die hier betrachteten Daten, sondern nur eine mögliche Messung der zweiten Kohorte.

Es ist wichtig sicherzustellen, dass alle experimentellen Bedingungen so konstant wie möglich gehalten werden, um die Validität der Studie zu gewährleisten. Die Tatsache, dass die Testuhrzeiten der Versuchspersonen im Tagesablauf nicht identisch sind, könnte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigen, da zirkadiane Rhythmen einen erheblichen Einfluss auf physiologische Parameter haben. So kann z.B. die PEA-Plasmakonzentrationen im Tagesverlauf deutliche Veränderungen aufweisen (94). Es wäre gut, die Testzeitpunkte noch genauer zu standardisieren (in der SPEER-Studie wurden die Testungen vormittags durchgeführt, jedoch ohne festgelegte Uhrzeit und Wochentag), um mögliche Störfaktoren zu minimieren.

Die Anzahl der in der Studie verwendeten Versuchspersonen erscheint möglicherweise zu gering, um robuste Schlussfolgerungen zu ziehen. Eine kleine Stichprobe reduziert die statistische Power der Studie und beeinträchtigt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Daher ist es empfehlenswert die zweite Kohorte zu messen, um die Aussagekraft zu steigern.

Positiv zu bewerten ist die Durchführung nach einem standardisierten Testablauf. Dies zeugt von einer sorgfältigen Planung und Umsetzung der Studie. Das einheitliche Protokoll gewährleistet eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und minimiert auch mögliche Einflussfaktoren, welche die Validität der Studie beeinträchtigen könnten. Auch die Verwendung einer standardisierten Blutprobenverarbeitung ist ein weiterer wesentlicher Beitrag zur Qualität der Studie. Dieser Aspekt gewährleistet präzise Messungen. Außerdem ermöglichen die Protokolle der Studie einen Ansatz, um die SPEER-Studie mit anderen Studien auf dem Gebiet besser vergleichen zu können oder als Vorlage für neue Untersuchungen zu dienen. Die Gewährleistung gleicher Testbedingungen (Verwendung gleicher Geräte, gleichbleibende Temperatur im Testraum) verbessert die experimentelle Kontrolle. Die Einheitlichkeit der Testbedingungen stärkt die Integrität der Studienergebnisse.

5.5 Ausblick

Die Endocannabinoidforschung im Bereich der Sportmedizin zeigt vielversprechende Ansätze. Insbesondere die Rolle der eCBs bei der Regulierung von physiologischen Prozessen im Zusammenhang mit körperlicher Belastung ist von Bedeutung. Dabei sind verschiedene Ansätze zu verfolgen. Bezüglich des Energiehaushaltes und Stoffwechsels gilt es die Abläufe besser zu verstehen und wie bzw. ob diese beeinflussbar sind. Dies kann Athleten bei der Optimierung ihrer Leistungsfähigkeit unterstützen (z.B. Energiebereitstellung, bessere Trainings- und Belastungssteuerung). In der bisherigen sportmedizinischen Forschung lag der Fokus auf einer Veränderung der Endocannabinoidwerte unter akuter und nicht unter chronischer Belastung. Aber auch für die klinische Medizin bietet die ECS-Forschung viele Möglichkeiten, besonders in Bezug auf Schmerzmanagement, entzündungshemmende Wirkungen, Schlaf und Regeneration sowie Stressreduktion und mentale Gesundheit. Weitere Forschung ist erforderlich, um die genaue Funktion und Wirkung innerhalb des Körpers zu verstehen, insbesondere längerfristige Veränderung und Beeinflussbarkeit durch Sport.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation widmet sich der SPEER-Studie, einer Interventionsstudie mit einer achtwöchigen Trainingsintervention (Laufen), die an einer gemischten Kohorte von als unsportlich eingestuften Probanden (N=35) durchgeführt wurde. Die Studie wurde randomisiert und kontrolliert durchgeführt. In dieser Arbeit wird nur die erste Kohorte mit 13 Probanden (davon sieben in der Interventionsgruppe und sechs in der Kontrollgruppe) betrachtet. Dabei wurde die Veränderung der Konzentrationen von Endocannabinoiden und verwandten Molekülen – speziell die Endocannabinoide Arachidonylethanolamid (AEA) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG), sowie die vierfach ungesättigte Fettsäure Arachidonsäure (AA) und das endocannabinoid-ähnliche Molekül Palmitoylethanolamid (PEA) - gemessen. Untersucht wurde als erste Hypothese, ob die Endocannabinoidkonzentrationen im Rahmen von Belastung zunehmen und es danach zu einer Abnahme mit anschließender, übermäßiger Regeneration kommt (Hyperkompensation). Außerdem wurde als zweite Hypothese die Frage bearbeitet, ob eine regelmäßige Trainingsintervention die Freisetzungsgeschwindigkeit der untersuchten eCBs beeinflusst. Im Rahmen der dritten Hypothese wurde untersucht, ob es durch regelmäßiges Training zu einer Steigerung der Endocannabinoidkonzentrationen kommt (Trainingseffekt).

Die körperliche Ausbelastung erfolgte mittels Spiroergometrie am Laufband zu zwei verschiedenen Zeitpunkten. Die erste Testung wurde vor der Trainingsintervention durchgeführt (T1). Nach acht Wochen kam es zu einer erneuten Testung (T3). Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) wurde als Parameter zur Messung der Belastung genutzt. Zwischen beiden Testzeitpunkten führte die Interventionsgruppe ein online gesteuertes Lauftraining durch. Die Kontrollgruppe änderte das Aktivitätsniveau nicht. Die SPEER-Studie zeichnet sich im Gegensatz zu bisherigen Studien im Bereich der Endocannabinoid-Forschung durch einen längeren Interventionszeitraum und individualisiertes, kontrolliertes Training aus. Zum Zeitpunkt T1 wurde bei allen untersuchten eCBs und verwandten Molekülen eine verstärkte Freisetzung und Konzentrationserhöhung unter Belastung festgestellt, welche jedoch nur bei 2-AG signifikant war (AA $p=0,39$, AEA $p=0,4$, PEA $p=0,34$, 2-AG $p=0,03$). Eine mögliche übermäßige Regeneration (Hyperkompensation) zeigte sich für AA, AEA und PEA 60 Minuten nach Belastungsende an den Testzeitpunkten T1 und T3. Statistisch war dies nicht signifikant (+30 - +60: AA $p=0,21$, AEA $p=0,49$, PEA $p=0,89$). Im Gegensatz zu den anderen eCBs zeigte sich für 2-AG nach Belastungsende ein nicht signifikanter Abfall ($p=0,1$).

Nach der Sportintervention (T3) stieg in der Interventionsgruppe die Konzentration aller untersuchten eCBs unter Belastung schneller an. Hierbei wurde die Testdauer als möglicher Confounder nicht berücksichtigt. Die Signifikanz dieser Ergebnisse konnte nur für AEA bestätigt werden (Anstieg pre zu post T1 vs. T3 in der Interventionsgruppe: AA $p=0,16$, AEA $p=0,03$, PEA $p=0,27$, 2-AG $p=0,11$). In der Kontrollgruppe konnte kein schnellerer Anstieg der

eCBs beobachtet werden (AA $p=0,98$, AEA $p=0,18$, PEA $p=0,25$, 2-AG $p=0,4$). Der Ruhewert korrelierte invers mit der Freisetzung für AA, AEA und PEA, während ein höherer Ruhe-2-AG-Wert mit einer erhöhten 2-AG-Freisetzung unter Belastung einherging.

Bezüglich eines Trainingseffekts konnte sich lediglich für 2-AG ein Anstieg nach der Trainingsintervention feststellen lassen, welcher jedoch statistisch nicht signifikant war ($p=0,51$). Für die anderen untersuchten eCBs stellte sich eine nicht signifikante Abnahme der Ruheendocannabinoidspiegel nach der Trainingsintervention dar (AA $p=0,75$, AEA $p=0,39$, PEA $p=0,68$). In der Kontrollgruppe zeigte sich bei allen untersuchten eCBs eine Zunahme des *pre*-Spiegels von T1 zu T3 (AA $p=0,75$, AEA $p=0,22$, PEA $p=0,12$, 2-AG $p=0,78$). Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass unter chronischer Belastung tendenziell kein Trainingseffekt hinsichtlich einer Zunahme des Endocannabinoidruhespiegels zu erwarten ist. Abschließend wird deutlich, dass die Auswertung der ersten Kohorte eindeutige explorative Tendenzen zeigte, jedoch noch keine signifikanten Ergebnisse erreicht wurden. Dies ist insbesondere der geringen Fallzahl und der daher eingeschränkten statistischen Aussagekraft geschuldet. Eine Untersuchung der zweiten Kohorte ist daher empfehlenswert. Um eine Aussage zur akuten Belastungssituation mit einem $N=35$ treffen zu können, sollte zumindest eine Messung der zweiten Kohorte an T1 erfolgen. Zudem besteht die Notwendigkeit weiterer Studien mit größeren Fallzahlen. Insbesondere gilt es dabei die Endocannabinoidfreisetzung unter akuter Belastung und die längerfristigen Veränderungen der Endocannabinoidlevel bei chronischem Training zu untersuchen. Dabei sollte auch der Zusammenhang der Endocannabinoidlevel mit der VO_{2max} betrachtet werden. Auf Grund der statistisch relevanten Ergebnisse in der vorliegenden Studie ist dabei insbesondere die Konzentrationsänderung von 2-AG unter akuter Belastung und die Veränderung der AEA-Konzentration im Rahmen einer Trainingsintervention von Interesse. Hinsichtlich der festgestellten deutlichen Tendenzen ist es empfehlenswert, auch die anderen in dieser Studie untersuchten Substanzen AA und PEA mit einzubeziehen.

7. Literaturverzeichnis

1. Watkins BA. Endocannabinoids, exercise, pain, and a path to health with aging. *Mol Aspects Med.* Dezember 2018;64:68–78.
2. Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, Roskopf L, Dietrich A. Exercise activates the endocannabinoid system. *NeuroReport.* Dezember 2003;14(17):2209–11.
3. Bristot V, Poletto G, Pereira DMR, Hauck M, Schneider IJC, Aguiar AS. The effects of exercise on circulating endocannabinoid levels-a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 18. Mai 2022;11(1):98.
4. Siebers M, Biedermann SV, Bindila L, Lutz B, Fuss J. Exercise-induced euphoria and anxiolysis do not depend on endogenous opioids in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 1. April 2021;126:105173.
5. Stensson N, Gerdle B, Ernberg M, Mannerkorpi K, Kosek E, Ghafouri B. Increased Anandamide and Decreased Pain and Depression after Exercise in Fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc.* Juli 2020;52(7):1617–28.
6. Park Y, Watkins BA. Endocannabinoids and aging-Inflammation, neuroplasticity, mood and pain. *Vitam Horm.* 2021;115:129–72.
7. Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Current Opinion in Neurobiology.* 1. Dezember 2014;29:1–8.
8. Nikhra V. The role of ECS in regulation of neuronal aging, neuroinflammation, neurodegeneration and cognitive decline *EC Endocrinology and Metabolic. Research.* 2019;4(6):261–73.
9. Spohrs J, Ulrich M, Abler B. Endocannabinoidsystem und Stress. *Nervenheilkunde.* Februar 2021;40(1/2):35–42.
10. Desai S, Borg B, Cuttler C, Crombie KM, Rabinak CA, Hill MN, u. a. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Exercise on the Endocannabinoid System. *Cannabis Cannabinoid Res.* August 2022;7(4):388–408.
11. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol.* 1. Mai 2017;595(9):2915–30.
12. Langeskov-Christensen M, Langeskov-Christensen D, Overgaard K, Møller AB, Dalgas U. Validity and reliability of VO₂-max measurements in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 15. Juli 2014;342(1–2):79–87.
13. Shete AN, Bute SS, Deshmukh PR. A Study of VO₂ Max and Body Fat Percentage in Female Athletes. *J Clin Diagn Res.* Dezember 2014;8(12):BC01-03.
14. Lutz B, Marsicano G, Maldonado R, Hillard CJ. The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nat Rev Neurosci.* Dezember 2015;16(12):705–18.
15. Lutz B. Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. *Dialogues Clin Neurosci.* September 2020;22(3):207–22.

16. Wenzel D, Matthey M, Bindila L, Lerner R, Lutz B, Zimmer A, u. a. Endocannabinoid anandamide mediates hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 12. November 2013;110(46):18710–5.
17. Jokisch V, Kroll R, Lutz B, Bindila L, Schaffelder R, Schaible T. Endocannabinoid Levels in Newborns in Relation to the Mode of Delivery. *Am J Perinatol*. Oktober 2015;32(12):1145–50.
18. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. Juni 2021;6(6):607–15.
19. Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. Oktober 2015;12(4):692–8.
20. de Melo Reis RA, Isaac AR, Freitas HR, de Almeida MM, Schuck PF, Ferreira GC, u. a. Quality of Life and a Surveillant Endocannabinoid System. *Front Neurosci*. 28. Oktober 2021;15:747229.
21. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 13. März 2018;19(3):833.
22. González-Mariscal I, Krzysik-Walker SM, Doyle ME, Liu QR, Cimbri R, Santa-Cruz Calvo S, u. a. Human CB1 Receptor Isoforms, present in Hepatocytes and β -cells, are Involved in Regulating Metabolism. *Sci Rep*. 19. September 2016;6:33302.
23. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, u. a. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. Juni 2002;54(2):161–202.
24. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 1. Januar 2004;47:345–58.
25. Hebert-Chatelain E, Marsicano G, Desprez T. Cannabinoids and Mitochondria. In: Melis M, Herausgeber. *Endocannabinoids and Lipid Mediators in Brain Functions* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [zitiert 25. Januar 2023]. S. 211–35. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-319-57371-7_8
26. Laksmidewi AAAP, Soejitno A. Endocannabinoid and dopaminergic system: the pas de deux underlying human motivation and behaviors. *J Neural Transm*. Mai 2021;128(5):615–30.
27. Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;258:323–53.
28. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiological Reviews*. Oktober 2016;96(4):1593–659.
29. Spanagel R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions. *Dialogues Clin Neurosci*. September 2020;22(3):241–50.
30. Cheer JF, Wassum KM, Heien MLAV, Phillips PEM, Wightman RM. Cannabinoids Enhance Subsecond Dopamine Release in the Nucleus Accumbens of Awake Rats. *J Neurosci*. 5. Mai 2004;24(18):4393–400.

31. Oleson EB, Cheer JF. A Brain on Cannabinoids: The Role of Dopamine Release in Reward Seeking. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 8. Januar 2012;2(8):a012229.
32. Joshi N, Onaivi ES. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1162:1–12.
33. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, u. a. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology.* 29. Juni 1995;50(1):83–90.
34. Devane WA, Hanuš L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, u. a. Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor. *Science.* 18. Dezember 1992;258(5090):1946–9.
35. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* September 2006;58(3):389–462.
36. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev.* Januar 2009;89(1):309–80.
37. Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, u. a. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci.* Mai 2015;36(5):277–96.
38. Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nat Rev Neurosci.* Januar 2015;16(1):30–42.
39. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain.* Juni 2003;126(Pt 6):1252–70.
40. Banni S, Di Marzo V. Effect of dietary fat on endocannabinoids and related mediators: consequences on energy homeostasis, inflammation and mood. *Mol Nutr Food Res.* Januar 2010;54(1):82–92.
41. D'Angelo S, Motti ML, Meccariello R. ω -3 and ω -6 Polyunsaturated Fatty Acids, Obesity and Cancer. *Nutrients.* 10. September 2020;12(9):2751.
42. Kilaru A, Chapman KD. The endocannabinoid system. *Essays Biochem.* 23. September 2020;64(3):485–99.
43. Nau R, Ribes S, Djukic M, Eiffert H. Strategies to increase the activity of microglia as efficient protectors of the brain against infections. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:138.
44. Martin SA, Brash AR, Murphy RC. The discovery and early structural studies of arachidonic acid. *J Lipid Res.* Juli 2016;57(7):1126–32.
45. Wang T, Fu X, Chen Q, Patra JK, Wang D, Wang Z, u. a. Arachidonic Acid Metabolism and Kidney Inflammation. *Int J Mol Sci.* 27. Juli 2019;20(15):3683.
46. Zhou Y, Khan H, Xiao J, Cheang WS. Effects of Arachidonic Acid Metabolites on Cardiovascular Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 6. November 2021;22(21):12029.
47. Su LD, Wang DJ, Yang D, Shen Y, Hu YH. Retrograde cPLA2 α /arachidonic acid/2-AG signaling is essential for cerebellar depolarization-induced suppression of excitation and long-term potentiation. *Cerebellum.* Juni 2013;12(3):297–9.

48. Alvheim AR, Malde MK, Osei-Hyiaman D, Lin YH, Pawlosky RJ, Madsen L, u. a. Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-AG and anandamide and induces obesity. *Obesity (Silver Spring)*. Oktober 2012;20(10):1984–94.
49. Kampschulte N, Alasmer A, Empl MT, Krohn M, Steinberg P, Schebb NH. Dietary Polyphenols Inhibit the Cytochrome P450 Monooxygenase Branch of the Arachidonic Acid Cascade with Remarkable Structure-Dependent Selectivity and Potency. *J Agric Food Chem*. 26. August 2020;68(34):9235–44.
50. Pete DD, Narouze SN. Endocannabinoids: Anandamide and 2-Arachidonoylglycerol (2-AG). In: Narouze SN, Herausgeber. *Cannabinoids and Pain* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [zitiert 21. Januar 2023]. S. 63–9. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-030-69186-8_9
51. Biringer RG. The rise and fall of anandamide: processes that control synthesis, degradation, and storage. *Mol Cell Biochem*. Juli 2021;476(7):2753–75.
52. Tevosian M, Todorov H, Lomazzo E, Bindila L, Ueda N, Bassetti D, u. a. NAPE-PLD deletion in stress-TRAPed neurons results in an anxiogenic phenotype. *Transl Psychiatry*. 6. Mai 2023;13(1):152.
53. Hansen HS, Artmann A. Endocannabinoids and nutrition. *J Neuroendocrinol*. Mai 2008;20 Suppl 1:94–9.
54. Bronzuoli MR, Facchinetti R, Romano A, Stecca C, Passarella S, Steardo L, u. a. Palmitoylethanolamide Dampens Reactive Astrogliosis and Improves Neuronal Trophic Support in a Triple Transgenic Model of Alzheimer’s Disease: *In Vitro* and *In Vivo* Evidence. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 16. Januar 2018;2018:e4720532.
55. Beggiato S, Tomasini MC, Ferraro L. Palmitoylethanolamide (PEA) as a Potential Therapeutic Agent in Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2019 [zitiert 26. Januar 2023];10. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00821>
56. Esposito E, Cuzzocrea S. Palmitoylethanolamide in Homeostatic and Traumatic Central Nervous System Injuries. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 12(1):55–61.
57. Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci*. 18. Mai 2021;22(10):5305.
58. D’Agostino G, Russo R, Avagliano C, Cristiano C, Meli R, Calignano A. Palmitoylethanolamide Protects Against the Amyloid- β 25-35-Induced Learning and Memory Impairment in Mice, an Experimental Model of Alzheimer Disease. *Neuropsychopharmacol*. Juni 2012;37(7):1784–92.
59. Scuderi C, Stecca C, Valenza M, Ratano P, Bronzuoli MR, Bartoli S, u. a. Palmitoylethanolamide controls reactive gliosis and exerts neuroprotective functions in a rat model of Alzheimer’s disease. *Cell Death Dis*. 11. September 2014;5(9):e1419.
60. Rankin L, Fowler CJ. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *International Journal of Molecular Sciences*. Januar 2020;21(21):7942.
61. Brotini S, Schievano C, Guidi L. Ultra-micronized Palmitoylethanolamide: An Efficacious Adjuvant Therapy for Parkinson’s Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(6):705–13.

62. Mallard A, Briskey D, Richards A, Mills D, Rao A. The Effect of Orally Dosed Levagen+™ (palmitoylethanolamide) on Exercise Recovery in Healthy Males-A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 25. Februar 2020;12(3):596.
63. Kitamura T, Ogawa W, Sakaue H, Hino Y, Kuroda S, Takata M, u. a. Requirement for activation of the serine-threonine kinase Akt (protein kinase B) in insulin stimulation of protein synthesis but not of glucose transport. *Mol Cell Biol*. Juli 1998;18(7):3708–17.
64. Baggelaar MP, Maccarrone M, van der Stelt M. 2-Arachidonoylglycerol: A signaling lipid with manifold actions in the brain. *Prog Lipid Res*. Juli 2018;71:1–17.
65. Ahn K, McKinney MK, Cravatt BF. Enzymatic pathways that regulate endocannabinoid signaling in the nervous system. *Chem Rev*. Mai 2008;108(5):1687–707.
66. Murataeva N, Straiker A, Mackie K. Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. *Br J Pharmacol*. März 2014;171(6):1379–91.
67. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature*. 21. August 1997;388(6644):773–8.
68. Silveira KM, Wegener G, Joca SRL. Targeting 2-arachidonoylglycerol signalling in the neurobiology and treatment of depression. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Juli 2021;129(1):3–14.
69. Di Liegro CM, Schiera G, Proia P, Di Liegro I. Physical Activity and Brain Health. *Genes (Basel)*. 17. September 2019;10(9):720.
70. Brellenthin AG, Crombie KM, Hillard CJ, Koltyn KF. Endocannabinoid and Mood Responses to Exercise in Adults with Varying Activity Levels. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. August 2017;49(8):1688.
71. Raichlen DA, Foster AD, Gerdeman GL, Seillier A, Giuffrida A. Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the ‘runner’s high’. *Journal of Experimental Biology*. 15. April 2012;215(8):1331–6.
72. Cedernaes J, Fanelli F, Fazzini A, Pagotto U, Broman JE, Vogel H, u. a. Sleep restriction alters plasma endocannabinoids concentrations before but not after exercise in humans. *Psychoneuroendocrinology*. Dezember 2016;74:258–68.
73. Koltyn KF, Brellenthin AG, Cook DB, Sehgal N, Hillard C. Mechanisms of Exercise-Induced Hypoalgesia. *The Journal of Pain*. 1. Dezember 2014;15(12):1294–304.
74. Crombie KM, Brellenthin AG, Hillard CJ, Koltyn KF. Endocannabinoid and Opioid System Interactions in Exercise-Induced Hypoalgesia. *Pain Medicine*. 1. Januar 2018;19(1):118–23.
75. Fuss J, Steinle J, Bindila L, Auer MK, Kirchherr H, Lutz B, u. a. A runner’s high depends on cannabinoid receptors in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 20. Oktober 2015;112(42):13105–8.
76. Schönke M, Martinez-Tellez B, Rensen PC. Role of the endocannabinoid system in the regulation of the skeletal muscle response to exercise. *Current Opinion in Pharmacology*. Juni 2020;52:52–60.

77. Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature*. 7. November 1996;384(6604):83–7.
78. Fernández-Aranda F, Sauchelli S, Pastor A, Gonzalez ML, de la Torre R, Granero R, u. a. Moderate-vigorous physical activity across body mass index in females: moderating effect of endocannabinoids and temperament. *PLoS One*. 2014;9(8):e104534.
79. Koay YC, Stanton K, Kienzle V, Li M, Yang J, Celermajer DS, u. a. Effect of chronic exercise in healthy young male adults: a metabolomic analysis. *Cardiovascular Research*. 1. Februar 2021;117(2):613–22.
80. Van Beaumont W. Evaluation of hemoconcentration from hematocrit measurements. *Journal of Applied Physiology*. Mai 1972;32(5):712–3.
81. Raichlen DA, Foster AD, Seillier A, Giuffrida A, Gerdeman GL. Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity. *Eur J Appl Physiol*. April 2013;113(4):869–75.
82. Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, Rosskopf L, Dietrich A. Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport*. 2. Dezember 2003;14(17):2209–11.
83. Heyman E, Gamelin FX, Goekint M, Piscitelli F, Roelands B, Leclair E, u. a. Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans--possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology*. Juni 2012;37(6):844–51.
84. Crombie KM, Sartin-Tarm A, Sellnow K, Ahrenholtz R, Lee S, Matalamaki M, u. a. Exercise-induced increases in Anandamide and BDNF during extinction consolidation contribute to reduced threat following reinstatement: Preliminary evidence from a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*. 1. Oktober 2021;132:105355.
85. Hillard CJ. Circulating Endocannabinoids: From Whence Do They Come and Where are They Going? *Neuropsychopharmacol*. Januar 2018;43(1):155–72.
86. Matei D, Trofin D, Iordan DA, Onu I, Condurache I, Ionite C, u. a. The Endocannabinoid System and Physical Exercise. *Int J Mol Sci*. 19. Januar 2023;24(3):1989.
87. Jurado-Fasoli L, Yang W, Kohler I, Dote-Montero M, Osuna-Prieto FJ, Di X, u. a. Effect of Different Exercise Training Modalities on Fasting Levels of Oxylipins and Endocannabinoids in Middle-Aged Sedentary Adults: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 26. März 2022;32(4):275–84.
88. Hughes L, Grant I, Patterson SD. Aerobic exercise with blood flow restriction causes local and systemic hypoalgesia and increases circulating opioid and endocannabinoid levels. *Journal of Applied Physiology*. November 2021;131(5):1460–8.
89. Crombie KM, Brellenthin AG, Hillard CJ, Koltyn KF. Psychobiological Responses to Aerobic Exercise in Individuals With Posttraumatic Stress Disorder. *J Trauma Stress*. Februar 2018;31(1):134–45.
90. Crombie KM, Litzelar BN, Brellenthin AG, Hillard CJ, Koltyn KF. Loss of exercise- and stress-induced increases in circulating 2-arachidonoylglycerol concentrations in adults with chronic PTSD. *Biol Psychol*. Juli 2019;145:1–7.

91. Crombie KM, Cisler JM, Hillard CJ, Koltyn KF. Aerobic exercise reduces anxiety and fear ratings to threat and increases circulating endocannabinoids in women with and without PTSD. *Ment Health Phys Act*. März 2021;20:100366.
92. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Berman S. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. *Endocr Rev*. 1. Oktober 2018;39(5):803–29.
93. Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med*. 2005;35(4):339–61.
94. Post JM, Lerner R, Schwitter C, Lutz B, Lomazzo E, Bindila L. Lipidomics and Transcriptomics in Neurological Diseases. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 18. März 2022;(181):e59423.
95. Piirilä P, Sovijärvi ARA. [Spiroergometry in the assessment of exercise capacity and associated restrictive factors]. *Duodecim*. 2013;129(12):1251–61.
96. Broich H, Sperlich B, Buitrago S, Mathes S, Mester J. Performance assessment in elite football players: field level test versus spiroergometry. *jhse*. 2012;7(1):287–95.
97. Szanto S, Mody T, Gyurcsik Z, Babjak LB, Somogyi V, Barath B, u. a. Alterations of Selected Hemorheological and Metabolic Parameters Induced by Physical Activity in Untrained Men and Sportsmen. *Metabolites*. Dezember 2021;11(12):870.
98. Löllgen H, Leyk D. Exercise Testing in Sports Medicine. *Dtsch Arztebl Int*. Juni 2018;115(24):409–16.
99. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol*. Januar 2013;113(1):147–55.
100. Shariat A, Cleland JA, Danaee M, Alizadeh R, Sangelaji B, Kargarfard M, u. a. Borg CR-10 scale as a new approach to monitoring office exercise training. *Work*. 2018;60(4):549–54.
101. Balvers MGJ, Verhoeckx KCM, Meijerink J, Wortelboer HM, Witkamp RF. Measurement of palmitoylethanolamide and other N-acylethanolamines during physiological and pathological conditions. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 1. Februar 2013;12(1):23–33.

8. Anhang

8.1 Protokoll Blutprobenbearbeitung: Indomethacin (SPEER-Studie)

8.1.1 Materialien

- Zentrifuge (auf 4°C vorgekühlt)
- Flüssiger Stickstoff in Transportbehälter mit Eppendorf Tubes-Einsatz
- Pipetten: 1000µl, 100µl, 10µl
- Gestopfte Spitzen: 1000µl, 100µl, 10µl
- Rack für Eppendorf Tubes
- Bernsteinfarbene 2ml Eppendorf Tubes (16 Stück pro T1/T3), 1,5ml normale Eppis (12 Stück pro T1/T3)
- 2,7ml EDTA Monovetten (4 Stück pro T1/T3)
- Eisbox mit Eis
- Indomethacin (1 Aliquot) und N₂S₂O₅/ "S" (1 Aliquot)
- Ameisensäure (Formic Acid) in 1,5ml Eppendorf Tubes
- Klebespots und Folienstift
- Pinzette
- Protokollzettel

8.1.2 Vorbereitung

- Flüssigen Stickstoff holen
- 1x Indomethacin-Aliquot und 1x N₂S₂O₅/ "S" auf Eis auftauen, auf Eis lagern
- Zentrifuge auf 4°C vorkühlen und auf 2000xg stellen
- Bernsteinfarbene 1,5ml Eppendorf Tubes beschriften (oben und seitlich)
 - 2x „VP# + Stufe (1-8) + 150µl“
 - 2x „VP# + Stufe (1-8) + 300µl“
 - Stufen 1-4 Eingangstest (T1), Stufen 5-8 Ausgangstest (T3)
- Normale 1,5ml Eppendorf Tubes beschriften (pro Stufe: 2x für Zentrifugation, 1x zum Poolen)
- Eppendorf Tubes in Racks platzieren (pro Stufe: 4 bernsteinfarbene und 3 normale)
- 4 Monovetten beschriften (pre, post, +30, +60 und ggf. VP#) und platzieren

8.1.3 Durchführung

1. Direkt vor der Blutabnahme 10µl Indomethacin in 2,7ml EDTA Monovette vorlegen
2. Blutabnahme, Röhrchen 5x schwenken
3. Blut auf zwei normale 1,5ml Eppendorf Tubes verteilen (schnell)
4. Eppendorf Tubes 10min bei 2000xg bei 4°C zentrifugieren
5. Während der Zentrifugation in die 300µl Aliquots (bernst.farb.) je 30µl N₂S₂O₅ / "S" und 1µl Ameisensäure (Formic Acid, RT) vorlegen, auf Eis lagern (direkt für alle 4 Stufen)

6. Plasma abnehmen und in 1,5ml Eppendorf Tubes poolen → vortexen
7. Plasma auf Eppendorf Tubes verteilen (erst 150µl), genaue Volumina, direkt im flüssigen Stickstoff schockfrieren
8. Protokollzettel ausfüllen
 - Im Anschluss Eppendorf Tube bei -80°C lagern

8.2 Protokoll Blutprobenbearbeitung: Venöses *platelet-free* Plasma (SPEER-Studie)

8.2.1 Materialien

- Zentrifuge
- Pipetten: 1000µl, 100µl
- Gestopfte Spitzen: 1000µl, 100µl
- 1 Rack für Falcons, 1 Rack für Eppendorf Tubes
- 15ml Falcons (12 Stück pro T1/T3)
- 1,5ml Eppendorf Tubes (24 Stück pro T1/T3), 0,5ml Eppendorf Tubes (20 Stück pro T1/T3)
- Tüten für Lagerung
 - 1x Probandentüte (groß)
 - 2x venöse Proben-tüte (1x T1, 1x T3) (mittel) mit je 1x pre, post, +30, +60 (klein)
 - 2x cfDNA-Tüte (1x T1, 1x T3) (klein)
- Behälter mit Eis
- Folienstift
- Protokollzettel

8.2.2 Vorbereitung

- Tüten für die Lagerung vorbereiten, beschriften und platzieren
- Je 3 Falcons pro Stufe beschriften: pre, post, +30, +60 und ggf. VP#
- Eppendorf Tubes pro Stufe beschriften:
 - 6x 1,5ml Eppendorf Tubes:
 - oben: VP#, T1/T3, Stufe
 - seitlich: VP#, T1/T3, Stufe, Datum
 - 5x 0,5ml Eppendorf Tubes: → oben: VP#, T1/T3, Stufe → seitlich: Datum
- Falcons und Eppendorf Tubes in Racks platzieren
- Zentrifugen anschalten, richtige Rotoren einbauen, Gegengewicht re einstellen
- Datum seitlich auf die Eppendorf Tubes schreiben

8.2.3 Durchführung

1. 2x 7,5ml EDTA-Blut in ein 15ml Falcon vorsichtig umfüllen

2. Zentrifugation für 15min bei 2500xg bei 22°C (große Zentrifuge, Zellkultur)
3. Abpipettieren des Plasmas in ein frisches 15ml Falcon → gestopfte Spitzen, Pipette auf 990µl stellen, Falcon etwas schräg halten, ca. 1ml Plasma zum Buffy-Coat zurücklassen (um Zellaufwirbelung zu vermeiden)
4. Erneute Zentrifugation für 15min bei 2500xg bei 22°C
5. Abpipettieren des Plasmas in ein frisches 15ml Falcon → ca. 0,5ml Plasma (bis zur Graduierung im Falcon) zurücklassen
6. Optional: Lagerung des Plasmas bis zur Aliquotierung auf Eis
7. Kurz vortexen
8. In Eppendorf Tubes aliquotieren (zuerst die kleinen, dann die größeren)
 - 0,5ml Eppendorf Tubes: 1x 50µl, 4x 100µl
 - 1,5ml Eppendorf Tubes: 2x 550µl, 4x 1100µl
9. Protokollzettel ausfüllen

Bis zur Lagerung bei -80°C (große Boxen) in den zugehörigen Tüten auf Eis lagern

8.3 Protokoll Blutprobenbearbeitung: Kapilläres Plasma (SPEER-Studie)

8.3.1 Materialien

- Zentrifuge (auf 4°C vorgekühlt)
- Pipette: 10µl
- Gestopfte Spitzen: 10µl
- Rack für Eppis
- 0,2ml Eppis (4 Stück pro T1/T3)
- Eisbox mit Eis
- Folienstift
- Protokollzettel

8.3.2 Vorbereitung

- Je ein 0,2ml Eppi pro Stufe beschriften: VP#, T1/T3, Stufe
- Zentrifuge auf 4°C vorkühlen und auf 600xg stellen

8.3.3 Durchführung

1. Gemeinsame Zentrifugation der vier EDTA Mikrovetten (pre, post, +30, +60) für 10min bei 600xg bei 4°C
 2. 10µl des Plasmas in das jeweilige 0,2ml Eppi abpipettieren → dabei ca. 2-3mm Plasma zu den Zellen zurücklassen, gestopfte Spitzen, Pipette je nach Empfindung zunächst auf 5µl stellen, Mikrovetten in der Halterung lassen
 3. Protokollzettel ausfüllen
- Lagerung in der Tüte zusammen mit den 50µl cfDNA-Aliquots bei -80°C (große Boxen)

8.4 Relative Change und Standardabweichungen zu T1 und T3

AEA

Intervention					Kontrolle			
	T1	std	T3	std	T1	std	T3	std
post	0,04	0,33	0,57	0,46	0,31	0,34	0,00	0,21
+30	0,00	0,33	0,40	0,46	0,16	0,23	-0,07	0,15
+60	0,06	0,30	0,51	0,88	0,14	0,21	0,20	0,42

AA

Intervention					Kontrolle			
	T1	std	T3	std	T1	std	T3	std
post	0,37	0,73	0,68	0,63	0,48	0,68	0,11	0,22
+30	0,07	0,65	0,24	0,60	0,13	0,35	-0,16	0,15
+60	0,16	0,36	0,45	1,02	0,11	0,37	0,04	0,36

2-AG

Intervention					Kontrolle			
	T1	std	T3	std	T1	std	T3	std
post	0,19	0,23	0,41	0,57	0,69	0,12	0,52	0,36
+30	0,04	0,14	0,09	0,34	0,35	0,14	0,08	0,26
+60	0,16	0,13	0,03	0,19	0,12	0,40	0,09	0,25

PEA

Intervention					Kontrolle			
	T1	std	T3	std	T1	std	T3	std
post	0,04	0,18	0,26	0,14	0,11	0,38	-0,07	0,27
+30	0,12	0,24	0,31	0,08	0,11	0,53	-0,03	0,21
+60	0,09	0,19	0,36	0,10	0,13	0,76	0,10	0,27

8.5 Vollständiger Datensatz der Sportmedizinischen Untersuchung

8.5.1 Probandeneinteilung

VP	Gruppe	Geschlecht	Kohorte	Größe	T1_EKG_Ruhe_ HF_liegend
VP1	Intervention	m	1	1,74	54
VP2	Kontrolle	w	1	1,64	76
VP3	Kontrolle	m	1	1,86	78
VP4	Intervention	m	1	1,93	72
VP8	Kontrolle	m	1	1,74	54
VP11	Intervention	w	1	1,82	70
VP12	Intervention	w	1	1,75	77
VP13	Intervention	w	1	1,64	72
VP14	Intervention	w	1	1,54	79
VP16	Kontrolle	w	1	1,74	73
VP18	Kontrolle	m	1	1,77	78
VP20	Kontrolle	w	1	1,58	49
VP23	Intervention	w	1	1,75	81

8.5.2 Fettverteilung und Gewicht

VP	T1_BMI- Gruppierung	T1_BMI	T1_BIA_ weiche Magermasse	T1_BIA_ Fettmasse	T1_BIA_ Fettverteilung	T1_BIA_ Gewicht
VP1	0	23,42	54,2	13	0,84	70,9
VP2	0	19,78	40,8	9,5	0,76	53,2
VP3	0	16,13	49,4	3	0,72	55,8
VP4	0	21,18	67,6	6,9	0,77	78,9
VP8	1	26,42	57,4	18,8	0,9	80
VP11	0	25,15	52,4	27,3	0,86	83,3
VP12	1	29,75	52,9	34,6	0,95	91,1
VP13	0	27,33	48	22,1	0,85	73,5
VP14	0	23,40	36,7	16,1	0,85	55,5
VP16	0	25,50	49,1	24,7	0,86	77,2
VP18	1	26,52	60,1	19	0,88	83,1
VP20	0	24,56	41,6	16,7	0,83	61,3
VP23	0	25,11	50,5	22,9	0,85	76,9

8.5.3 Lungenfunktion zu T1

VP	T1_LuFu_VC	T1_LuFu_FEV1	T1_LuFu_PEF
VP1	5,66	4,17	5,69
VP2	4,06	3,22	6,21
VP3	4,09	3,36	6,74
VP4	6,08	4,17	8,11
VP8	5,33	3,74	10,51
VP11	3,96	3,01	5,57
VP12	4,64	3,73	5,31
VP13	4,07	3,21	4,82
VP14	3,27	2,47	6,52
VP16	4,23	3	5,29
VP18	5,02	3,86	9,54
VP20	4,36	3,48	7,8
VP23	3,91	2,73	5,14

8.5.4 Ruhewerte zu T1

VP	T1_Ergo_Ruhe_Laktat	T1_Ergo_Ruhe_HF	T1_Ergo_Ruhe_RR_sys	T1_Ergo_Ruhe_RR_dia
VP1	1,35	60	110	70
VP2	0,76	86	120	70
VP3	1,2	70	110	70
VP4	1,02	67	110	70
VP8	0,75	47	130	80
VP11	0,73	90	120	80
VP12	0,94	99	150	100
VP13	0	86	120	80
VP14	1,51	84	120	80
VP16	0,81	106	130	90
VP18	0,77	86	130	90
VP20	0,63	68	110	80
VP23	0,52	98	120	80

8.5.5 Schwellenbestimmung zu T1

VP	T1_Ergo-aerobe-Schw_Laktat	T1_Ergo-aerobe-Schw_HF	T1_Ergo-aerobe-Schw_Borg	T1_Ergo_aerobe-Schw_Geschw
----	----------------------------	------------------------	--------------------------	----------------------------

VP1	1,4	155	15	8,3
VP2	1,3	125	7	4,5
VP3	1,4	131	11	4,4
VP4	1,6	125	12	6,9
VP8	1,7	139	14	6,9
VP11	1,7	163	11	4,1
VP12	2,7	162	12	4,8
VP13	3	150	7	4
VP14	2,5	148	8	5,4
VP16	1,8	152	9	4
VP18	1,1	123	7	4,7
VP20	1,7	150	11	6,2
VP23	3,1	181	14	5,6

VP	T1_Ergo_Dickhut_ Laktat	T1_Ergo_ Dickhut_HF	T1_Ergo_Dickhut_ _Borg	T1_Ergo_Dickhut_ Geschw
VP1	2,9	186	17	10,9
VP2	2,8	154	14	7,4
VP3	2,9	178	14	7,5
VP4	3,1	161	16	10,7
VP8	3,2	154	16	10
VP11	3,2	179	13	5,4
VP12	4,2	178	15	6,2
VP13	4,5	177	11	5,3
VP14	4	182	12	7,6
VP16	3,3	175	15	6,1
VP18	2,6	150	9	6,4
VP20	3,2	172	14	9,2
VP23	4,6	191	17	7,5

8.5.6 Maximale Belastungsparameter zu T1

VP	T1_Ergo_max_ Laktat	T1_Ergo_max_ HF	T1_Ergo_max_ Borg	T1_Ergo_max_ Geschw	T1_Ergo_max_ Belastungs-Zeit
VP1	3,7	190	18	11,5	1080
VP2	10,3	188	19	11,5	1080

VP3	9,4	203	20	12,3	1176
VP4	5	178	19	13	1260
VP8	11,9	181	20	14,1	1392
VP11	7,1	204	20	7,7	624
VP12	5,9	185	18	7	540
VP13	9,3	198	19	7,8	636
VP14	11,4	214	20	11,5	1080
VP16	8,5	192	20	9,5	840
VP18	11,7	200	18	10,7	984
VP20	8,5	193	19	12,8	1236
VP23	8,6	203	19	10	900

VP	T1_Spiro_VT1_Zeitp	T1_Spiro_VT1_Zeitp (sek.)	T1_Spiro_VT2_Zeitp	T1_Spiro_VT2_Zeitp (sek.)	T1_Spiro_VO ₂ max
VP1	13:37	817	17:04	1024	43,1
VP2	08:32	512	16:33	993	43,9
VP3	10:01	601	16:48	1008	43,4
VP4	13:11	791	17:49	1069	45,1
VP8	12:24	744	20:25	1125	46,6
VP11	02:56	176	06:44	404	26,4
VP12	03:10	190	06:34	394	23,4
VP13	05:58	358	08:56	536	29,9
VP14	06:07	367	13:56	836	38,8
VP16	04:37	277	11:47	707	29,2
VP18	11:37	697	15:30	930	37,8
VP20	09:45	585	16:53	1013	41,3
VP23	06:10	370	15:36	936	38,2

8.5.7 Fettverteilung und Gewicht zu T3

VP	T3_EKG_Ruhe-HF-liegend	T3_BMI-Gruppierung	T3_BMI	T3_BIA_weiche-Magermasse
VP1	63	0	23,78	57,5
VP2	94	0	19,45	40,8
VP3	76	0	16,62	51,2
VP4	57	0	21,53	67,8
VP8	44	1	25,07	58,8
VP11	76	0	24,94	55,3
VP12	86	1	29,26	54,5
VP13	72	0	25,77	47,4
VP14	75	0	22,85	38,3
VP16	67	0	25,80	50,2
VP18	74	1	26,33	61,9

VP20	53	0	22,99	41,7
VP23	89	0	24,52	54,4

VP	T3_BIA_Fettmasse	T3_BIA_Fettverteilung	T3_BIA_Gew
VP1	10,7	0,83	72
VP2	8,6	0,76	52,3
VP3	2,8	0,72	57,5
VP4	7,9	0,78	80,2
VP8	13,1	0,87	75,9
VP11	23,6	0,85	82,6
VP12	31,4	0,93	89,6
VP13	18,7	0,83	69,3
VP14	13	0,83	54,2
VP16	24,5	0,87	78,1
VP18	16,5	0,86	82,5
VP20	12,7	0,81	57,4
VP23	17	0,82	75,1

8.5.8 Lungenfunktion zu T3

VP	T3_LuFu_VC	T3_LuFu_FEV1	T3_LuFu_PEF
VP1	5,42	4,05	8,34
VP2	3,99	3,3	6,62
VP3	4,49	3,81	10,4
VP4	6,06	3,71	7,92
VP8	5,49	3,98	10,46
VP11	4,04	3,22	6,39
VP12	4,67	3,7	5,3
VP13	3,91	3,07	6,59
VP14	3,22	2,5	6,23
VP16	4,1	3,06	5,85
VP18	X	X	X
VP20	4,29	3,53	6,85
VP23	4,59	3,86	7,47

8.5.9 Ruhewerte zu T3

VP	T3_Ergo_Ruhe_Laktat	T3_Ergo_Ruhe_HF	T3_Ergo_Ruhe_RR_sys	T3_Ergo_Ruhe_RR_dia
VP1	0,77	70	100	60
VP2	0,64	96	100	70
VP3	0,59	112	140	80
VP4	X	78	110	70
VP8	0,63	110	115	70
VP11	0,74	96	130	80
VP12	1,3	95	154	90
VP13	0,74	86	130	80
VP14	1,11	86	105	60
VP16	0,82	104	120	80
VP18	1,19	83	110	70
VP20	0,61	80	100	60
VP23	0,91	108	130	80

* X= keine Angabe

8.5.10 Schwellenbestimmung zu T3

VP	T3_Ergo_aerobe-Schw_Laktat	T3_Ergo_aerobe-Schw_HF	T3_Ergo_aerobe-Schw_Borg	T3_Ergo_aerobe-Schw_Geschw
VP1	0,8	135	11	6,5
VP2	1,2	128	10	5,7
VP3	1,8	161	12	6,4
VP4	1,7	135	13	7,4
VP8	1,2	130	13	6,2
VP11	0,9	142	8	4,6
VP12	2,1	148	12	5
VP13	2,6	149	11	5,3
VP14	1,5	144	8	5,9
VP16	X	X	X	X
VP18	1,7	124	7	4,8
VP20	1,6	137	9	6
VP23	3,9	186	15	7,2

* X= keine Angabe

VP	T3_Ergo_Dickhut _Laktat	T3_Ergo_Dickhut _HF	T3_Ergo_Dickhut _Borg	T3_Ergo_Dickhut _Geschw
VP1	2,3	182	15	10,3
VP2	2,7	163	15	8,1
VP3	3,3	186	16	9,5
VP4	3,2	168	16	10,6
VP8	2,7	159	16	10
VP11	2,4	181	15	6,9
VP12	3,6	169	16	6,5
VP13	4,1	173	15	7,2
VP14	3	185	14	9,1
VP16	X	X	X	X
VP18	3,2	153	11	6,5
VP20	3,1	178	14	9,2
VP23	5,4	194	18	8,9

* X= keine Angabe

8.5.11 Maximale Belastungsparameter zu T3

VP	T3_Ergo_max_ Laktat	T3_Ergo_max_ HF	T3_Ergo_max_ Borg	T3_Ergo_max_ Geschw	T3_Ergo_max_ Bel-Zeit
VP1	4,9	197	19	13	1260
VP2	11,4	188	19	11,5	1080
VP3	10,1	200	20	13,8	1356
VP4	6,4	178	19	13	1260
VP8	10,9	186	19	14,5	1440
VP11	6,5	194	19	9	780
VP12	6,8	192	19	8	660
VP13	10,2	194	20	10	900
VP14	9,3	212	20	13	1260
VP16	X	X	X	X	X
VP18	12,3	201	18	11	1020
VP20	8,3	197	19	12,5	1200
VP23	7,5	196	19	10	900

* X= keine Angabe

VP	T3_Spiro_ VT1_Zeitp	T3_Spiro_ VT1_Zeitp(sek.)	T3_Spiro_ VT2_Zeitp	T3_Spiro_ VT2_Zeitp(sek.)	T3_Spiro_ VO2- Peak
VP1	13:03	783	16:13	973	43,3
VP2	09:43	583	16:23	983	44,7
VP3	10:04	604	14:00	840	43,5
VP4	09:28	568	19:34	1174	47,8
VP8	12:58	778	20:33	1222	46
VP11	08:15	495	12:41	761	30,7
VP12	06:38	398	12:01	721	26,6
VP13	06:01	361	14:14	854	36,6
VP14	10:45	645	18:03	1083	43,1
VP16	08:16	496	15:23	923	28,9
VP18	08:04	484	11:44	704	37,8
VP20	13:29	809	21:28	1288	41,5
VP23	09:44	584	16:39	999	37,5

8.5.12 Endocannabinoidkonzentrationen zu den Testzeitpunkten

AEA_npv	2-AG_npv	AA_npv	PEA_npv	VP	Untersuchung	Zeitpunkt
0,14	0,71	1268,14	2,48	1	T1	pre
0,11	1,12	1926,76	3,06	1	T1	post
0,10	0,80	1494,25	3,39	1	T1	+30
0,10	0,87	1654,05	3,38	1	T1	+60
0,06	0,94	618,51	2,24	1	T3	pre
0,11	1,21	1457,27	2,83	1	T3	post
0,09	1,07	1276,49	3,00	1	T3	+30
0,08	0,79	978,86	2,69	1	T3	+60
0,10	0,40	2663,85	2,88	2	T1	pre
0,08	0,44	1449,12	2,78	2	T1	post
0,08	0,82	1342,28	2,89	2	T1	+30
0,09	0,46	1840,42	3,08	2	T1	+60
0,08	0,41	1749,22	3,02	2	T3	pre
0,08	0,58	1517,12	2,94	2	T3	post
0,06	0,37	1089,49	2,83	2	T3	+30
0,10	0,48	1907,74	3,39	2	T3	+60
0,07	0,46	778,81	2,69	3	T1	pre
0,07	0,55	847,57	2,59	3	T1	post
0,07	0,43	850,26	2,91	3	T1	+30
0,07	0,40	716,05	3,00	3	T1	+60

0,08	0,36	1061,25	2,92	3	T3	pre
0,09	0,79	1133,45	2,69	3	T3	post
0,08	0,43	945,31	2,99	3	T3	+30
0,09	0,35	639,84	3,01	3	T3	+60
0,06	0,76	443,41	2,06	4	T1	pre
0,09	0,98	1299,73	2,45	4	T1	post
0,09	0,63	1092,27	3,13	4	T1	+30
0,07	0,95	514,47	2,11	4	T1	+60
0,08	0,54	1321,82	3,03	4	T3	pre
0,09	0,77	1620,08	2,72	4	T3	post
0,09	0,71	1118,86	3,02	4	T3	+30
0,09	1,02	963,62	3,22	4	T3	+60
0,07	0,39	425,57	2,09	8	T1	pre
0,11	0,92	867,55	2,45	8	T1	post
0,09	0,45	609,28	2,30	8	T1	+30
0,08	0,56	723,88	2,28	8	T1	+60
0,21	0,83	1646,20	6,28	8	T3	pre
0,14	1,02	1485,34	3,14	8	T3	post
0,15	0,77	1210,56	3,51	8	T3	+30
0,13	0,66	966,22	3,57	8	T3	+60
0,08	0,66	800,79	2,74	11	T1	pre
0,11	0,75	1272,54	3,15	11	T1	post
0,11	0,71	1042,87	3,28	11	T1	+30
0,11	0,73	1210,93	3,29	11	T1	+60
0,18	0,71	1871,66	3,83	11	T3	pre
0,23	0,98	2753,16	4,24	11	T3	post
0,21	0,78	2013,14	4,58	11	T3	+30
0,17	0,76	1786,07	3,61	11	T3	+60
0,11	0,71	1364,86	2,88	12	T1	pre
0,10	0,68	1375,67	2,68	12	T1	post
0,09	0,60	1002,12	2,78	12	T1	+30
X	X	X	X	12	T1	+60
0,10	0,89	1150,28	2,91	12	T3	pre
0,18	1,47	1947,27	4,75	12	T3	post
0,13	0,75	1053,86	3,65	12	T3	+30
X	X	X	X	12	T3	+60
0,11	0,40	1431,84	3,63	13	T1	pre
0,11	0,57	1426,74	3,66	13	T1	post
0,11	0,51	1329,37	3,96	13	T1	+30
0,15	0,52	2280,41	4,50	13	T1	+60
0,04	0,65	336,36	1,42	13	T3	pre
0,10	0,86	951,97	2,83	13	T3	post
0,09	0,70	689,99	3,39	13	T3	+30
0,14	0,53	1223,41	4,34	13	T3	+60
0,14	0,86	1325,11	4,04	14	T1	pre

0,08	0,85	572,73	2,74	14	T1	post
0,10	0,92	586,12	3,18	14	T1	+30
0,12	0,79	1144,32	3,51	14	T1	+60
0,13	1,02	1454,26	4,03	14	T3	pre
0,13	1,55	1596,01	3,74	14	T3	post
X	X	X	X	14	T3	+30
0,12	0,63	1102,52	3,81	14	T3	+60
0,07	0,67	597,98	2,44	16	T1	pre
0,11	0,94	1057,27	2,89	16	T1	post
0,11	0,90	878,50	3,03	16	T1	+30
0,12	0,66	928,42	3,30	16	T1	+60
0,09	0,39	633,47	2,86	16	T3	pre
0,08	0,47	642,26	2,29	16	T3	post
0,09	0,62	506,83	2,90	16	T3	+30
0,18	0,62	1002,76	3,99	16	T3	+60
0,10	0,91	1368,10	3,57	18	T1	pre
0,11	2,34	1255,80	3,64	18	T1	post
0,10	1,32	1189,57	3,72	18	T1	+30
0,11	1,16	1282,28	4,01	18	T1	+60
0,11	1,24	1081,09	4,32	18	T3	pre
0,12	2,20	1393,67	4,22	18	T3	post
0,12	1,39	1216,35	4,48	18	T3	+30
0,11	1,17	1185,57	4,92	18	T3	+60
0,07	0,54	549,41	2,96	20	T1	pre
0,12	0,82	1370,25	4,04	20	T1	post
0,09	0,66	762,32	3,48	20	T1	+30
0,07	0,56	484,32	3,05	20	T1	+60
0,07	0,43	987,57	3,30	20	T3	pre
0,09	0,57	1482,94	4,66	20	T3	post
0,08	0,33	846,53	4,10	20	T3	+30
0,10	0,46	1267,90	4,38	20	T3	+60
0,17	0,43	2183,50	4,63	23	T1	pre
0,17	0,41	2388,69	4,95	23	T1	post
0,13	0,46	949,35	4,34	23	T1	+30
0,13	0,50	1205,33	3,88	23	T1	+60
0,08	0,33	1394,30	3,54	23	T3	pre
0,11	0,42	1494,66	3,42	23	T3	post
0,07	0,33	717,58	2,46	23	T3	+30
0,09	0,30	1431,78	3,35	23	T3	+60

AEA_cpml	2-AG_cpml	AA_cpml	PEA_cpml	VP	Untersuchung	Zeitpunkt
0,41	1,88	4,16	8,26	1	T1	pre
0,30	2,95	6,33	10,22	1	T1	post
0,27	2,11	4,91	11,32	1	T1	+30

0,29	2,30	5,43	11,29	1	T1	+60
0,17	2,47	2,03	7,48	1	T3	pre
0,30	3,19	4,79	9,43	1	T3	post
0,26	2,83	4,19	10,02	1	T3	+30
0,23	2,09	3,21	8,97	1	T3	+60
0,27	1,06	8,75	9,60	2	T1	pre
0,22	1,16	4,76	9,28	2	T1	post
0,22	2,16	4,41	9,63	2	T1	+30
0,24	1,20	6,04	10,28	2	T1	+60
0,23	1,08	5,74	10,07	2	T3	pre
0,23	1,54	4,98	9,80	2	T3	post
0,18	0,98	3,58	9,43	2	T3	+30
0,29	1,26	6,27	11,32	2	T3	+60
0,19	1,22	2,56	8,98	3	T1	pre
0,19	1,45	2,78	8,63	3	T1	post
0,19	1,15	2,79	9,72	3	T1	+30
0,20	1,06	2,35	10,02	3	T1	+60
0,24	0,95	3,49	9,73	3	T3	pre
0,25	2,08	3,72	8,98	3	T3	post
0,22	1,12	3,10	9,97	3	T3	+30
0,24	0,91	2,10	10,05	3	T3	+60
0,17	2,00	1,46	6,88	4	T1	pre
0,27	2,58	4,27	8,16	4	T1	post
0,27	1,68	3,59	10,43	4	T1	+30
0,19	2,51	1,69	7,03	4	T1	+60
0,24	1,43	4,34	10,12	4	T3	pre
0,27	2,03	5,32	9,08	4	T3	post
0,24	1,89	3,67	10,07	4	T3	+30
0,27	2,68	3,16	10,75	4	T3	+60
0,20	1,03	1,40	6,98	8	T1	pre
0,32	2,42	2,85	8,18	8	T1	post
0,24	1,20	2,00	7,66	8	T1	+30
0,22	1,49	2,38	7,60	8	T1	+60
0,60	2,20	5,41	20,97	8	T3	pre
0,41	2,70	4,88	10,48	8	T3	post
0,42	2,02	3,98	11,72	8	T3	+30
0,37	1,76	3,17	11,90	8	T3	+60
0,22	1,75	2,63	9,15	11	T1	pre
0,32	1,98	4,18	10,50	11	T1	post
0,31	1,87	3,42	10,94	11	T1	+30
0,32	1,92	3,98	10,99	11	T1	+60
0,50	1,88	6,15	12,77	11	T3	pre
0,66	2,60	9,04	14,16	11	T3	post
0,60	2,07	6,61	15,29	11	T3	+30
0,47	2,01	5,87	12,04	11	T3	+60

0,31	1,86	4,48	9,60	12	T1	pre
0,28	1,80	4,52	8,95	12	T1	post
0,27	1,58	3,29	9,27	12	T1	+30
0,00	0,00	0,00	0,00	12	T1	+60
0,27	2,36	3,78	9,70	12	T3	pre
0,50	3,87	6,39	15,84	12	T3	post
0,38	1,97	3,46	12,17	12	T3	+30
X	X	X	X	12	T3	+60
0,31	1,06	4,70	12,10	13	T1	pre
0,31	1,51	4,69	12,20	13	T1	post
0,31	1,34	4,37	13,21	13	T1	+30
0,43	1,38	7,49	15,01	13	T1	+60
0,12	1,71	1,10	4,74	13	T3	pre
0,28	2,26	3,13	9,45	13	T3	post
0,27	1,86	2,27	11,32	13	T3	+30
0,40	1,41	4,02	14,49	13	T3	+60
0,39	2,27	4,35	13,47	14	T1	pre
0,23	2,23	1,88	9,15	14	T1	post
0,27	2,42	1,92	10,62	14	T1	+30
0,33	2,09	3,76	11,72	14	T1	+60
0,37	2,69	4,78	13,46	14	T3	pre
0,38	4,10	5,24	12,49	14	T3	post
X	X	X	X	14	T3	+30
0,35	1,65	3,62	12,72	14	T3	+60
0,21	1,78	1,96	8,13	16	T1	pre
0,32	2,48	3,47	9,65	16	T1	post
0,32	2,37	2,89	10,10	16	T1	+30
0,33	1,74	3,05	11,02	16	T1	+60
0,27	1,04	2,08	9,53	16	T3	pre
0,22	1,23	2,11	7,65	16	T3	post
0,27	1,63	1,66	9,68	16	T3	+30
0,52	1,64	3,29	13,31	16	T3	+60
0,29	2,40	4,49	11,92	18	T1	pre
0,32	6,18	4,12	12,14	18	T1	post
0,29	3,48	3,91	12,42	18	T1	+30
0,30	3,08	4,21	13,39	18	T1	+60
0,32	3,28	3,55	14,42	18	T3	pre
0,33	5,80	4,58	14,07	18	T3	post
0,33	3,66	3,99	14,96	18	T3	+30
0,30	3,10	3,89	16,43	18	T3	+60
0,19	1,44	1,80	9,88	20	T1	pre
0,33	2,18	4,50	13,47	20	T1	post
0,25	1,73	2,50	11,62	20	T1	+30
0,21	1,49	1,59	10,18	20	T1	+60
0,19	1,15	3,24	11,00	20	T3	pre

0,27	1,51	4,87	15,54	20	T3	post
0,22	0,88	2,78	13,69	20	T3	+30
0,27	1,22	4,16	14,61	20	T3	+60
0,47	1,15	7,17	15,46	23	T1	pre
0,49	1,08	7,84	16,53	23	T1	post
0,37	1,22	3,12	14,49	23	T1	+30
0,36	1,31	3,96	12,96	23	T1	+60
0,22	0,86	4,58	11,82	23	T3	pre
0,30	1,11	4,91	11,42	23	T3	post
0,20	0,88	2,36	8,21	23	T3	+30
0,27	0,80	4,70	11,19	23	T3	+60

* X= keine Angabe

8.5.13 Mittelwerte und Standardabweichungen der Endocannabinoide (rel.change) zu den Zeitpunkten T1 und T3

AEA								
	Intervention				Kontrolle			
	T1	std	T3	std	T1	std	T3	std
POST	0,04	0,33	0,57	0,46	0,31	0,34	0,00	0,21
+30	0,00	0,33	0,40	0,46	0,16	0,23	-0,07	0,15
+60	0,06	0,30	0,51	0,88	0,14	0,21	0,20	0,42
AA								
	Intervention				Kontrolle			
	T1	std	T3	std	T1	std	T3	std
POST	0,37	0,73	0,68	0,63	0,48	0,68	0,11	0,22
+30	0,07	0,65	0,24	0,60	0,13	0,35	-0,16	0,15
+60	0,16	0,36	0,45	1,02	0,11	0,37	0,04	0,36
2-AG								
	Intervention				Kontrolle			
	T1	std	T3	std	T1	std	T3	std
POST	0,19	0,23	0,41	0,57	0,69	0,12	0,52	0,36
+30	0,04	0,14	0,09	0,34	0,35	0,14	0,08	0,26
+60	0,16	0,13	0,03	0,19	0,12	0,40	0,09	0,25
PEA								
	Intervention				Kontrolle			
	T1	std	T3	std	T1	std	T3	std
POST	0,04	0,18	0,26	0,14	0,11	0,38	-0,07	0,27
+30	0,12	0,24	0,31	0,08	0,11	0,53	-0,03	0,21
+60	0,09	0,19	0,36	0,10	0,13	0,76	0,10	0,27

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich im Laufe der letzten Jahre bei der Anfertigung der Dissertation begleitet und unterstützt haben. Zunächst möchte ich mich bei den Professoren für die gute Betreuung der Arbeit und der Studie bedanken, besonders für die stets freundliche und rasche Hilfe und Unterstützung bei allen meinen Fragen.

Danken möchte ich auch den Mitarbeitern des Instituts für Physiologische Chemie und des Sportmedizinischen Instituts der Johannes Gutenberg-Universität. Des Weiteren danke ich den Mitarbeitenden des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik Mainz für die Beratung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern und meinen Brüdern für die liebevolle Unterstützung und stetige Ermutigung, sowie den Rückhalt in allen Lebenslagen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Freundin für Anregungen, Geduld, die aufgebrauchte Zeit und aufmunternden Worte bedanken, die mich sehr unterstützt haben.

Gewidmet ist diese Arbeit meinem Vater.

10. Tabellarischer Lebenslauf

ZUR PERSON

Matthias Christoph Hagenah

PRAXISERFAHRUNG

seit 04/2019

Doktorand

Sportmedizinisches Institut und Institut der physiologischen Chemie der Johannes Gutenberg-Universität (Mainz, DE)

06/2018 – 05/2021

Physiotherapeut

Praxis „Physiologisch“ (Gau-Algesheim, DE)

10/2013 – 10/2016

Berufsausbildung zum Physiotherapeuten

Diakovere Annastift (Hannover, DE)

BILDUNGSWEG

04/2017 – 07/2024

Studium Humanmedizin

Johannes Gutenberg-Universität (Mainz, DE)

- Praktisches Jahr
- Auslandsstudium Universidad Miguel Hernández de Elche, Spanien (09/2021 – 03/2022)
- Begleitstudium der Chorakademie am Collegium Musicum Mainz (Sommersemester 2017 – 2018)
- Beginn der Promotion am Sportmedizinischen Institut und dem Institut der physiologischen Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz zum Thema „Endocannabinoidmessungen im Rahmen von physischer Belastung“ (2019-2025)
- Aufnahme in die stipendiatische Förderung des Evangelischen Studienwerkes (10/2018 – 09/2024)

10/2016 – 04/2017

Musikalischer Freiwilligendienst in Ecuador

10/2013 – 10/2016

Berufsausbildung zum Physiotherapeuten

Diakovere Annastift (Hannover, DE)

06/2011 – 06/2013

Abitur

St. Ursula-Schule (Hannover, DE)