

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Effekt einer akuten psychosozialen Stressinduktion auf die Serum-Konzentration von
2 – Arachidonoylglycerol (2-AG) und N – Arachidoethanolamid (AEA) unter
Berücksichtigung der Ausprägung der Angstsensitivität

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

Vorgelegt von

Swantje Theß
aus Leipzig

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 15.09.2025

Nachnutzungslizenz: CC-BY-4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	2
2.1 Stress	2
2.1.1 Stressmodelle	3
2.1.1.1 Kognitiv-transaktionale Stressbewältigung nach Richard Lazarus ...	3
2.1.1.2 Fight-or-flight-response nach Walter B. Cannon	4
2.1.1.3 Allgemeines Adaptationssyndrom nach Hans Selye	4
2.1.1.4 Modell der Allostase nach Peter Sterling	5
2.1.1.5 Modell der Allostase nach Bruce McEwen	5
2.1.2 Physiologie.....	8
2.1.2.1 Sympathikus-Nebennierenmark-System	8
2.1.2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System.....	11
2.2 Endocannabinoidsystem	14
2.2.1 Rezeptoren	15
2.2.1.1 Der CB1-Rezeptor	15
2.2.1.2 Der CB2-Rezeptor	16
2.2.2 Endocannabinoide	16
2.2.2.1 Struktur und Eigenschaften	16
2.2.2.2 Synthese	17
2.2.2.3 Signalvermittlung und Transport.....	18
2.2.2.4 Abbau	19
2.2.3 Funktionen	19
2.3 Angst.....	21

2.3.1	Subklinische Angst.....	22
2.3.2	Entstehung von Angsterkrankungen	23
2.4	Angstsensitivität	23
2.5	Wechselwirkungen von Angst und Endocannabinoidsystem	26
2.5.1	beteiligte Strukturen	26
2.5.1.1	medialer präfrontaler Kortex.....	27
2.5.1.2	Hippocampus	27
2.5.1.3	periaquäduktales Grau	28
2.5.1.4	Amygdala	28
2.5.1.5	Nucleus striae terminalis	29
2.5.1.6	weitere Strukturen	29
2.5.2	Wirkmechanismen des Endocannabinoidsystems	30
2.5.3	Modulation der neuronalen Plastizität	30
2.5.4	Modulation des Immunsystems.....	31
2.6	Ableitung der Fragestellung	32
3	Methoden und Material	33
3.1	Stichprobe	33
3.1.1	Ein – und Ausschlusskriterien	34
3.2	Durchführung, Methoden, Instrumente.....	35
3.2.1	Studiendesign	35
3.2.2	Fragebögen.....	36
3.2.2.1	Fragebogenpaket	36
3.2.2.2	Fragebögen während Ruhe- und Stresstestung.....	38
3.2.3	Stressinduktion mittels TSST.....	40
3.2.4	Probengewinnung	40
3.3	Laboranalytik.....	41
3.4	Statistische Analysen	42
4	Ergebnisse	43

4.1	Stichprobenbeschreibung.....	43
4.1.1	Soziodemographische Ergebnisse und Gesundheitsverhalten	43
4.1.2	Erfassung psychischer Gesundheit.....	44
4.1.2.1	Symptom-Checkliste-90	45
4.1.2.2	Beck-Depressions-Inventar	45
4.1.2.3	Trierer Inventar zu chronischem Stress.....	45
4.1.2.4	Angstsensitivitätsindex	45
4.2	Subjektive Bewertung von Unsicherheit und Stressempfinden ohne und mit Stressinduktion	45
4.3	Konzentrationen von AEA und 2-AG ohne und mit Stressinduktion.....	48
4.4	Zusammenhang zwischen Endocannabinoidkonzentration und Ausprägung der Angstsensitivität	50
5	Diskussion	56
5.1	Interpretation der Ergebnisse	56
5.1.1	Stressinduktion und deren Auswirkungen	56
5.1.2	Angstsensitivität und Endocannabinoidkonzentrationen	57
5.1.3	Reaktion des Endocannabinoidsystems auf akuten Stress in Abhängigkeit von Angstsensitivität	58
5.2	Inhaltliche Diskussion.....	59
5.2.1	Klinische Implikationen	59
5.2.2	Praktische Anwendungen	60
5.2.3	Stärken und Limitationen	61
6	Fazit	63
7	Literaturverzeichnis	66
8	Danksagung	79
9	Tabellarischer Lebenslauf	80

Abkürzungsverzeichnis

2-AG	2 – Arachidonoylglycerol
ACTH	adrenokortikotropes Hormon, Corticotropin
AEA	Anandamid, N – Arachidoethanolamid
ANOVA	analysis of variance, Varianzanalyse
ASI	Angstsensitivitätsindex
ATP	Adenosintriphosphat
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CRH	Corticotropin-releasing-Hormon, Corticoliberin
CB1-Rezeptor	Cannabinoid-Rezeptor-Typ 1
CB2-Rezeptor	Cannabinoid-Rezeptor-Typ 2
DAGL	Diacyl-Glycerol-Lipase
DGL	1,2Diacylglycerol
eCBS	Endocannabinoidsystem
FAAH	Fettsäureamid-Hydrolase
GABA	γ -Aminobuttersäure
GSI	Global Severity Score
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HRV	Herzratenvariabilität
JGU	Johannes Gutenberg-Universität

LC/MRM	Flüssigkeitschromatographie/Multiple Mass Monitoring
LLE	liquid-liquid-extraction
MAGL	Monoacylglycerol-Lipase
MAP-Kinase	mitogen-activated protein kinase
mRNA	messenger RNA
NAPE	N-Arachidonoyl-Phosphatidyl-Ethanolamin
NAPE-PLD	NAPE-selektive Phospholipase D
NO	Stickstoffmonoxid
PASA	Primary Appraisal Secondary Appraisal
PE	Phosphatidyl-Ethanolamin
PKA	Proteinkinase A
POMC-Zellen	Proopiomelanocortin-positive-Zellen
PSDI	Positive Symptom Distress Index
PSS	Perceived Stress Scale
PST	Positive Symptom Total
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PVK	peripherer Venenkatheter
SAM	Sympathikus-Nebennierenmark-System
SCL-90-R	Symptom-Checkliste-90, revidierte Version
SD	Standardabweichung
SGLT1	Natrium/Glukose-Cotransporter 1
STAI	State Trait Anxiety Inventory
THC	Δ^9 – Tetrahydrocannabinol
TICS	Trierer Inventar zu chronischem Stress
TRPV1	Vanilloid-Rezeptor 1

TSST	Trierer Sozialstress-Test
VAS	Visuelle-Analog-Skala
ZNS	zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.....	44
Tabelle 2.....	47
Tabelle 3.....	52
Tabelle 4.....	52
Tabelle 5.....	55
Tabelle 6.....	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.....	48
Abbildung 2.....	49
Abbildung 3.....	51
Abbildung 4.....	54

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Grundlage für die Erforschung von Aufgaben und Funktion des Endocannabinoidsystems bildete im Jahr 1990 die erstmalige Klonierung des CB1-Rezeptors (1). In den darauffolgenden Jahren konnten weitere Bestandteile des komplexen Systems, wie der CB2-Rezeptor und die Liganden N – Arachidoethanolamid (AEA) und 2 – Arachidonoylglycerol (2-AG), identifiziert werden (1) und das Endocannabinoidsystem (eCBS) fand zunehmende Beachtung, unter anderem in der Angst- und Stressforschung.

Bisher konnten Einflüsse des Endocannabinoidsystems auf verschiedenste Körperfunktionen und Regulationsmechanismen beobachtet werden, beispielsweise in den Bereichen Kognition und Lernen, Angst und Depression, Stressregulation, Belohnungsverhalten oder Schmerzverarbeitung (1-5). Auch wenn die komplexen Zusammenhänge bisher nicht vollständig verstanden sind, scheint dem eCBS eine bedeutende Rolle in der Modulation der HPA-Achse und somit der Regulation von Stressreaktionen zuzukommen (3, 6-8). Durch Stressinduktion konnte im Tiermodell eine bidirektionale Regulation von AEA und 2-AG, im Sinne einer Reduktion von AEA und einer Erhöhung von 2-AG, beobachtet werden (9-14). Hier waren vor allem Veränderungen der zentralen Regulation in verschiedenen Teilen des Gehirns von Interesse. Bei menschlichen Probanden wurden bisher vor allem Veränderungen zirkulierender Endocannabinoide beobachtet (15). Hier wurden in bisherigen Untersuchungen zumeist Erhöhungen der Konzentrationen beider Endocannabinoide beschrieben (12, 16).

Mit einer Lebenszeitprävalenz zwischen 14 und 29% stellen Angsterkrankungen eine häufige psychische Erkrankungen dar (17). Neben hohen Komorbiditätsraten gehen Angsterkrankungen häufig mit starken Einschränkungen der Lebensqualität einher und können unbehandelt neben den ausgeprägten Einflüssen auf das Individuum auch umfangreiche Kosten für das Gesundheitssystem zur Folge haben (17). Ein Risikofaktor für die Entstehung von Angsterkrankungen ist eine erhöhte Angstsensitivität (18). Diese beschreibt die Furcht eines Individuums vor angstbedingten Symptomen und spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Angsterkrankungen (19-22). Zudem beeinflusst die Angstsensitivität weitere psychische Erkrankungen wie Depressionen, PTBS und Zwangsstörungen und stellt einen Risikofaktor für Alkoholmissbrauch dar (21-24).

Das Endocannabinoidsystem ist wesentlich beteiligt an der Angstreaktion sowie der Extinktion des Angstgedächtnisses (25, 26). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere unter herausfordernden Bedingungen Endocannabinoide zu einer Reduktion des Angstverhaltens führen (12). Kommt es unter Stress zu Veränderungen in der Signalgebung des Endocannabinoidsystems, kann dies zu Verhaltensänderungen führen, so scheint eine Verstärkung der AEA und 2-AG-Signalgebung zu einer Dämpfung stressinduzierter Angst zu führen (12). Gleichzeitig wird ein Mangel von AEA mit verstärktem Angstverhalten in Verbindung gebracht (27, 28).

Trotz beschriebener Zusammenhänge zwischen Angst und Endocannabinoidsystem, Angst und Angstsensitivität sowie der Regulation des Endocannabinoidsystems durch Stressinduktion fehlen bisher Untersuchungen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen Endocannabinoidsystem und Angstsensitivität unter dem Einfluss von akutem psychosozialen Stress.

Daher widmet sich diese Arbeit der Untersuchung des Einflusses psychosozialen Stresses auf die Endocannabinoide AEA und 2-AG in Abhängigkeit von der Angstsensitivität bei gesunden männlichen Probanden zwischen 18 und 35 Jahren. Da das Endocannabinoidsystem eine zentrale Rolle in der Stress- und Angstregulation spielt, aber bislang keine Studien zu einem möglichen Zusammenhang mit der Angstsensitivität vorliegen, untersucht diese Arbeit mögliche Wechselwirkungen und liefert Ansatzpunkte für weitere Forschung.

2 Literaturdiskussion

2.1 Stress

Das Wort „Stress“ findet in unserem Alltag vielfache Anwendung in Bezug auf verschiedenste Situationen. Es finden sich zwei Wortbedeutungen: zum einen Stress als „erhöhte Beanspruchung, Belastung physischer oder psychischer Art“, zum anderen im umgangssprachlichen Gebrauch als „Ärger“ (29). Synonym werden vor allem Wörter mit negativer Konnotation verwendet, wie „Anspannung“, „Anstrengung“ oder „Belastung“ (29).

Im medizinischen Sinne wird Stress als Reaktion eines Individuums auf eine belastende Situation betrachtet (30). Dabei wird der auslösende Belastungsfaktor als

Stressor bezeichnet und Stress entsteht, wenn die Bewältigungsmöglichkeiten des Individuums die Anforderungen der Umwelt übersteigen (30).

Die wissenschaftliche Bedeutung des Begriffes „Stress“ wurde maßgeblich geprägt vom österreichisch-kanadischen Biochemiker Hans Selye (31). Stress wurde von ihm als unspezifische Antwort des Organismus auf ein Ungleichgewicht zwischen Individuum und Umwelt, eine Störung der Homöostase, beschrieben (31). Unerheblich ist laut Selye dabei, ob der Stress eine positive oder negative Ursache hat (31, 32).

Homöostase wird beschrieben als ein durch den Organismus aufrecht erhaltenes komplexes dynamisches Gleichgewicht (33). Dieses wird ständig herausgefordert durch interne oder externe Einwirkungen, die sogenannten Stressoren (33). Eine tatsächliche oder als solche wahrgenommene Bedrohung der Homöostase wird als Stress bezeichnet, die Wiederherstellung des Gleichgewichts beinhaltet ein komplexes Repertoire an physiologischen und Verhaltensanpassungen des Organismus (33).

Hieraus leitete sich das Konzept der Allostase ab, bei der das Ziel der Regulierung nicht die Konstanz des inneren Milieus, sondern eine ständige Anpassung desselben ist (34). Bei der Allostase wird davon ausgegangen, dass eine effiziente Regulierung voraussetzt, Bedürfnisse zu antizipieren und sich darauf vorzubereiten, sie zu befriedigen, bevor sie entstehen (34). Somit wird Allostase als der aktive Prozess der Anpassung an Stressoren zur Aufrechterhaltung der Homöostase angesehen (35).

In den vergangenen Jahrzehnten wurden unterschiedlichste Stressmodelle publiziert und weiterentwickelt, von denen im Folgenden nur einige angeführt werden.

2.1.1 Stressmodelle

2.1.1.1 Kognitiv-transaktionale Stressbewältigung nach Richard Lazarus

In der von Richard Lazarus entwickelten kognitiv-transaktionalen Stressbewältigungstheorie (36) wird Stress als Produkt einer sich wechselseitig beeinflussenden Beziehung (Transaktion) zwischen einer Person und ihrer Umwelt beschrieben (30). Dieses bewertungs-basierte Stressmodell umfasst einen subjektiven Prozess, welcher sowohl kognitive Beurteilungen als auch Bewältigungsreaktionen beinhaltet (37). Lazarus schreibt somit der Bewertung des Stressors eine führende Rolle zu. Der gleiche Stressor wird demnach von unterschiedlichen Personen verschieden erlebt und löst demzufolge individuell verschiedene Reaktionen aus (38).

Es erfolgt eine Bewertung sowohl der subjektiven Bedeutung der Situation (primary appraisal) als auch der Ressourcen des Individuums beziehungsweise ihrer Reaktionsmöglichkeiten (secondary appraisal) und letztlich der Effizienz (reappraisal) der eingesetzten Bewältigungsstrategien (Coping) (38). Die Bewältigung ergibt sich somit aus der Einschätzung von Bedrohung, Schaden oder Herausforderung und kann diese Einschätzung und somit auch die emotionale Reaktion verändern (37). Das Coping erfolgt problemorientiert durch die tatsächliche Veränderung der Bedingungen, welche Stress hervorrufen oder emotionsorientiert durch die Regulierung der emotionalen Belastung (37).

2.1.1.2 Fight-or-flight-response nach Walter B. Cannon

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschäftigte sich der US-amerikanische Physiologe Walter B. Cannon mit der Reaktion von Tieren und Menschen auf Bedrohungen und prägte den Begriff der „fight-or-flight-response“ (39, 40). Als Effekt dieser kurzfristigen Stressreaktion beobachtete er Veränderungen wie die Beschleunigung der Herzfrequenz, den Anstieg des Blutdrucks, die Mobilisierung von Zucker aus der Leber, Erhöhung von Atemtiefe und Atemfrequenz mit Entspannung der Bronchien, eine Abnahme der Muskelermüdbarkeit sowie eine Umverteilung des Blutflusses zugunsten von Gehirn, Lunge und Muskeln (39). Diese Veränderungen interpretierte er als Vorbereitung des Organismus auf Verteidigung oder Flucht bei einer bestehenden Gefahr (39, 41). Ausgelöst wird die „fight-or-flight-response“ durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der damit verbundenen Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark (39, 40). Zudem prägte Cannon den Begriff der Homöostase zur Beschreibung des im Organismus aufrechterhaltenen Gleichgewichts angesichts innerer und äußerer Störgrößen (39).

2.1.1.3 Allgemeines Adaptationssyndrom nach Hans Selye

Die Betrachtungen von Hans Selye beschreiben die Reaktion des Körpers auf über einen längeren Zeitraum einwirkenden Stress mit einem „allgemeinen Adaptationssyndrom“, welches aus drei Phasen besteht (31). Wird die Homöostase gestört, kommt es in der Alarmphase zur Stimulierung des sympathischen Nervensystems, wobei adrenokortikotropes Hormon (ACTH) in der Hypophyse mobilisiert wird (31). Als Folge davon kommt es in der Widerstandsphase zur Cortisolausschüttung (31). Hält die Einwirkung von Stressoren an, kommt es also zu

chronischem Stress, führt dies laut Selye zur Dekompensation der Stressreaktion und somit zur Erschöpfungsphase (31).

2.1.1.4 Modell der Allostase nach Peter Sterling

Jedoch scheinen die auf der Theorie der Homöostase basierenden Stressmodelle nicht umfassend genug. Peter Sterling bezeichnete die Prämisse des Standardregulationsmodells der Homöostase als fehlerhaft, da das Ziel der Regulierung nicht in der Aufrechterhaltung der Konstanz des inneren Milieus bestehe (34). Vielmehr gehe es um eine kontinuierliche Anpassung mittels effizienter Regulierungsmechanismen (34). Er schlägt das Modell der Allostase vor, welches beinhaltet, dass eine effiziente Regulierung die Antizipation von Bedürfnissen und die Vorbereitung auf deren Befriedigung erfordert, bevor diese entstehen (34). Hierbei kommt dem Gehirn als zentralem Regulationsorgan eine entscheidende Rolle zu (34).

2.1.1.5 Modell der Allostase nach Bruce McEwen

Basierend auf dem Modell der Allostase lässt sich wiederum eine komplexere Systematik der Stressantwort ableiten. Bruce McEwen beispielsweise berücksichtigt nicht nur psychische und physische Stressoren, sondern bezieht auch antizipierten und chronischen Stress in seine Betrachtungen mit ein (42). Er charakterisiert den Begriff der Allostase als „Stabilität durch Veränderung“ (42). Die Allostase ist demnach ein Prozess, welcher die Regulation homöostatischer Parameter unterstützt, wenn Anpassungen aufgrund von sich ändernden Umwelteinflüssen oder veränderten Lebensphasen notwendig werden (42). McEwen schlägt eine Unterscheidung vor zwischen den lebenswichtigen Systemen – der Homöostase – und den Systemen, die diese im Gleichgewicht halten sobald sich Umwelt oder Lebensumstände ändern – die Allostase (42).

Primäre Mediatoren der Allostase sind vor allem die Hormone der Hypophysen-Nebennieren-Achse, Katecholamine und Zytokine, welche durch einen allostatischen Zustand („allostatic state“) ins Ungleichgewicht gebracht werden können (42).

Anders als bei homöostatischen Systemen (pH-Wert des Blutes, Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung) welche innerhalb enger Grenzen aufrechterhalten werden müssen, sind allostatische Systeme laut McEwen deutlich weniger stark begrenzt (43). Diese ermöglichen dem Körper die Reaktion auf verschiedene Zustände (Wachsein, Schlafen, Liegen, Stehen, körperliche Aktivität etc.) sowie die Bewältigung

verschiedenster Herausforderungen wie Lärm, Gedränge, Isolation, Hunger oder Infektionen (43). Besteht eine solche Herausforderung, reagiert der Körper mit einer „allostatic response“ – komplexe adaptive Systeme werden aktiviert – und diese Reaktion wird wieder abgeschaltet wenn die Bedrohung vorüber ist (43). Die Regulation dieser „allostatic response“ beinhaltet die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der HPA-Achse und führt zur Ausschüttung von Katecholaminen und Glukokortikoiden, welche nach der Beendigung der Belastungssituation normalerweise wieder inaktiviert werden und die Sekretion somit auf das Ausgangslevel zurück geht (43). Ist die Inaktivierung ineffizient, führt dies zu einer Überexposition gegenüber Stresshormonen und es kommt über Wochen, Monate oder Jahre zu einer allostatischen Belastung („allostatic load“), hier werden vier verschiedene Typen unterschieden (43).

Die erste Möglichkeit ist häufig auftretender Stress (repeated hits), welcher zu einer wiederholten Ausschüttung von Stresshormonen führt, was auf lange Sicht pathologische Veränderungen wie Blutdruckerhöhungen, Arteriosklerose und eine Zunahme des Herzinfarkttrisikos zur Folge haben kann (43).

Die zweite Art der allostatischen Belastung tritt bei einer fehlenden Anpassung gegenüber wiederholten Stressoren desselben Typs auf (43). Durch eine fehlende Habituation kommt es auch hier zu einer längeren Exposition gegenüber Stresshormonen (43). Beispielsweise reagieren die meisten Menschen zunächst auf die Herausforderung des öffentlichen Redens mit einer Aktivierung der HPA-Achse, gewöhnen sich jedoch beim wiederholten Reden vor Publikum an die Situation und zeigen dann keine erhöhte Cortisolausschüttung mehr (43). Allerdings kommt es bei einigen Menschen nicht zu dieser Habituation, sie empfinden das Reden in der Öffentlichkeit auch weiterhin als stressig und zeigen eine anhaltenden Erhöhung der Cortisolsekretion bei wiederholtem Sprechen vor Publikum (44).

Als dritte Möglichkeit der allostatischen Belastung beschreibt McEwen die sogenannte „prolonged response“ (43). Hierbei kommt es zu einer verlängerten Ausschüttung von Stresshormonen auch nachdem die Belastung bereits nicht mehr besteht (43).

Die „inadequate response“ beschreibt die vierte Art der allostatischen Belastung, wobei es zu einer unzureichenden Reaktion auf einen Stressreiz kommt, die zu einer kompensatorischen Hyperaktivität anderer Mediatoren führt (43). So nimmt

beispielsweise die Sekretion inflammatorischer Zytokine zu, wenn ein Anstieg der Cortisolsekretion als Stressreaktion ausbleibt (45).

Durch Nahrungsaufnahme oder Energiereserven können allostatiche Zustände über einen begrenzten Zeitraum überbrückt werden, bei länger andauernder Imbalance jedoch treten zwangsläufig Symptome einer allostaticen Überlastung auf („allostatic overload“) (42).

Die Stressreaktion im allostatic overload kann laut McEwen in zwei Typen unterschieden werden. Zum einen kann bei vorübergehendem Energiemangel eine akute Anpassung mittels der Aktivierung eines Notfallprogramms („emergency life history stage“) erfolgen, wodurch der allostatic load reduziert und eine positive Energiebilanz wiederhergestellt wird (42).

Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass es durch aversive, andauernde Umweltbedingungen (z. B. soziale Konflikte), trotz ausreichendem Nahrungsangebot zu einer Krise kommt, welche keine Fluchtreaktion auslöst (42). In diesem Fall nimmt der Körper weiterhin so viel Energie auf wie er benötigt, oder sogar mehr, und speichert diese (42). Vor allem bei dauerhafter Überlastung, etwa durch einen entsprechenden Lebensstil, Verletzungen oder Krankheiten, treten daraus resultierende schwerwiegende Veränderungen besonders ausgeprägt auf (42). Obwohl sowohl Katecholamine als auch Glukokortikoide im Zusammenwirken mit Insulin wichtige Funktionen der kurzzeitigen Anpassung an Stress erfüllen, hat eine langfristig erhöhte Ausschüttung pathologische Auswirkungen auf den Körper (42). Es kommt zu einer gesteigerten Ablagerung von Körperfett, Bluthochdruck, zur Bildung atherosklerotischer Plaques in Koronararterien bis hin zur Größenabnahme des Hippocampus mit einer Beeinträchtigung des deklarativen, kontextuellen und räumlichen Gedächtnisses und daraus resultierenden depressiven Erkrankungen, Schizophrenie oder posttraumatischen Belastungsstörungen (42, 46). Da die allostatiche Überlastung durch anhaltende soziale Konflikte und andere Arten sozialer Dysfunktion bedingt ist und nicht durch eine Fluchtreaktion aufgelöst werden kann, lässt sie sich nur durch eine Modulation des eigenen Verhaltens und Änderungen im sozialen Gefüge beeinflussen (42).

2.1.2 Physiologie

Vermittelt werden diese Anpassungsvorgänge auf Stress durch das vegetative Nervensystem, durch das neuroendokrine System und das Immunsystem (47). Dies geschieht durch physiologische Mediatoren wie Katecholamine, Glukokortikoide und Zytokine (47).

2.1.2.1 Sympathikus-Nebennierenmark-System

Psychosozialer Stress führt, wie bereits erwähnt, zu verschiedenen Anpassungsreaktionen im Körper. Hier sind in besonderem Maße zunehmende Aktivitäten zum einen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, zum anderen im Sympathikus-Nebennierenmark-System (SAM) zu beobachten (48).

Zusammen mit dem Parasympathikus bildet der Sympathikus das periphere vegetative Nervensystem, beide Anteile erfüllen sich gegenseitig ergänzende Funktionen (49). Zudem wird dem vegetativen Nervensystem auch das enterische Nervensystem zugeschrieben (49).

Die terminalen Neurone des Sympathikus und Parasympathikus sind außerhalb des ZNS zu finden, ihre Zellkörper befinden sich in den vegetativen Ganglien (49). Von hier aus projizieren ihre Axone zum jeweiligen Erfolgsorgan, sie werden ganglionäre oder postganglionäre Neurone genannt (49). Die Somata der präganglionären Neurone, deren Axone in die Ganglien projizieren und synaptische Endigungen auf den Somata und Dendriten der postganglionären Neurone haben, finden sich in Rückenmark und Hirnstamm (49).

Im Hirnstamm und Sakralmark befinden sich die Zellkörper der präganglionären Neurone des Parasympathikus, die zu den Organ nah gelegenen postganglionären Neuronen projizieren (49). Größere parasympathische Ganglien sind im Bereich des Kopfes und im Becken nahe der Erfolgsorgane lokalisiert (49). Des Weiteren befinden sich die postganglionären Zellen intramural in Magen-Darm-Trakt, Herz und Lunge (49). Parasympathisch innerviert sind ein Großteil der glatten Organmuskulatur, außerdem Drüsen des Magen-Darm-Trakts, der Ausscheidungsorgane, der Sexualorgane und der Lunge, Tränen- und Speicheldrüsen, innere Augenmuskeln sowie die Schrittmacherzellen der Herzvorhöfe (49).

Die präganglionären Neurone des Sympathikus befinden sich im thorakolumbalen Rückenmark und projizieren über die Vorderwurzeln sowie die Rami communicantes

albi zu den postganglionären Neuronen, welche paravertebral paarig in den Grenzsträngen liegen oder unpaarig paravertebral in den Bauchganglien (49, 50). Über die Axone der postganglionären Neurone werden die Zielorgane innerviert (50). Der Sympathikus innerviert die glatte Muskulatur aller Organe, den Herzmuskel, zum Teil exokrine Drüsen wie Speichel-, Schweiß- und Verdauungsdrüsen, Fettzellen, Nierentubuli, lymphatische Gewebe sowie Hormondrüsen (49).

Mechanische und chemische Ereignisse werden von den Organen über viszerale Afferenzen zum Rückenmark und unteren Hirnstamm geleitet (49). Diese können chemosensibel sein und somit bestimmte Stoffkonzentrationen messen, oder auch mechanosensibel sein, durch Scherreize erregt werden und intraluminale Drücke oder Volumina in Organen messen (49). Aus der rostralen ventromedialen Medulla, dem paraventriculären Kern des Hypothalamus und den kaudalen Raphekernen erhalten die präganglionären Neurone direkten Input (51).

Die chemische Signalvermittlung im vegetativen Nervensystem erfolgt hauptsächlich über Acetylcholin und Noradrenalin (49). Alle präganglionären Nervenendigungen, die meisten postganglionären parasympathischen Neurone und sympathische postganglionäre Neurone an den Schweißdrüsen setzen Acetylcholin frei, außerdem womöglich sympathische postganglionäre Neurone an den Widerstandsgefäßen der Skelettmuskulatur (49). Acetylcholin kann über nikotinische Rezeptoren wirken, welche über eine ligandengesteuerte Öffnung von Ionenkanälen einen Natriumeinstrom bewirken und somit eine Depolarisation der Zelle zur Folge haben, oder über muskarinische Rezeptoren, welche G-Protein-gekoppelt sind (49). Infolge dessen werden über intrazelluläre Signalwege verschiedene zelluläre Funktionen wie Kontraktilität oder Ionenkanäle beeinflusst (49).

Der Transmitter in den meisten sympathischen postganglionären Nervenendigungen ist Noradrenalin, welches zu den Katecholaminen gehört und über G-Protein-gekoppelte α - und β -Adrenorezeptoren wirkt (49). Präganglionäre Sympathikusneurone innervieren mittels Acetylcholin direkt das Nebennierenmark, woraufhin die chromaffinen Zellen Adrenalin und Noradrenalin freisetzen (52), wobei Adrenalin hauptsächlich als Stoffwechselformon aktiv wird (49).

Zudem sind ATP, NO und einzelne Neuropeptide als Transmitter bei der Signalvermittlung des peripheren vegetativen Nervensystems beteiligt, sie können als Co-Transmitter dienen (49).

Sympathikus und Parasympathikus ergänzen sich in ihrer Wirkung funktionell und spielen eine wichtige Rolle bei der homöostatischen Regulation des Organismus (49). Der Parasympathikus erfüllt eher die Funktion der Regeneration von Organismus und Energiereserven (49).

Dagegen kann dem Sympathikus grundsätzlich die Funktion der Energiebereitstellung zugeschrieben werden (49). Während der Einwirkung von Stress kommt es zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit der Steigerung der Herz-Kreislauffunktion und der Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark (53). Die präganglionären Neurone projizieren zu den peripheren sympathischen Ganglien und setzen dort Acetylcholin frei um postganglionäre sympathische Neurone anzuregen (51). Durch diese werden spezifische Zielorgane mittels Noradrenalin und Co-Transmittern innerviert (51). Somit kann beispielsweise eine lokale Kontrolle auf die glatte Gefäßmuskulatur, das Herz und das Immunsystem ausgeübt werden (51). Präganglionäre sympathische Neurone projizieren ebenfalls über den Nervus splanchnicus zu den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, welche sich ähnlich verhalten wie postganglionäre sympathische Neurone und den neuroendokrinen Arm des sympathischen Nervensystems bilden (51). Sie setzen bei Stimulation Katecholamine und Neuropeptide frei, welche eine zusätzliche Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem, Immun-, Nerven- und das endokrine System ausüben (51).

Über die Aktivierung des Sympathikus werden direkt die Glykogenolyse in der Leber und die Lipolyse im Fettgewebe gesteigert, durch die Innervierung des Nebennierenmarks Adrenalin zur Anpassung der Stoffwechsellage freigesetzt, die Bronchodilatation verbessert, das Herzzeitvolumen wird durch Steigerung von Kontraktionskraft und Herzfrequenz erhöht und die Magen-Darm-Tätigkeit wird gehemmt (49). Darüber hinaus wird durch den adrenergen Einfluss auf die Nebennierenrinde die ACTH-induzierte Steroidgenese erleichtert, was zur Aufrechterhaltung einer normalen Funktion der HPA-Achse beiträgt (47). Somit koordiniert das sympathische Nervensystem physiologische und pathologische Anpassungsreaktionen auf Umwelteinflüsse, Stoffwechselforgänge sowie psychosoziale Stressfaktoren (51).

2.1.2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System

Die Regulation vieler Stoffwechselprozesse, sowohl unter Normalbedingungen als auch unter Stress, erfolgt durch die Bereitstellung von Glukokortikoiden, vor allem Cortisol (52). Gesteuert wird die Biosynthese und Freisetzung durch das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System, dessen Feinabstimmung, neben der Feedback-Wirkung von Cortisol selbst, auch durch Interaktionen mit dem Immunsystem und dem sympathischen Nervensystem beeinflusst wird (52).

Neben der Bereitstellung von Energiesubstraten bewirken Glukokortikoide eine Limitation von Entzündungsreaktionen über eine Hemmung des Immunsystems sowie eine Sensibilisierung des Körpers auf adrenerge Stimulation (54). Somit wird eine verstärkte Reaktion auf akute Belastungen, beispielsweise körperliche Arbeit, psychische Belastungen oder Erkrankungen, ermöglicht (54).

Glukokortikoide gehören in die Gruppe der Steroidhormone. Struktur und Synthese des Cortisols leiten sich vom Cholesterin ab, weshalb es lipophil ist und direkt durch die Zellmembran diffundieren kann (54). Bildungsort ist die Zona fasciculata der Nebennierenrinde (54).

Bildung und Freisetzung von Cortisol unterliegen der Kontrolle von Hypothalamus und Hypophyse (54). Das Peptid Corticoliberin (Corticotropin-releasing-Hormon, CRH) wird im Hypothalamus gebildet und stimuliert in der Hypophyse die Synthese von ACTH in Proopiomelanocortin-positiven-Zellen (POMC-Zellen) (54). Durch ACTH wird das Wachstum der Nebennierenrinde angeregt, gleichzeitig wird hier die Synthese und Ausschüttung von Cortisol stimuliert (54).

Die Freisetzung von CRH erfolgt mit einer Frequenz von etwa 4/Stunde pulsatil, wodurch auch ACTH pulsatil ausgeschüttet wird (54). Die Ausschüttung unterliegt einem ausgeprägten zirkadianen Rhythmus, wobei Cortisol ein Konzentrationsmaximum in den frühen Morgenstunden (ca. 6 Uhr) erreicht und im Tagesverlauf kontinuierlich abfällt (54). Stress, also schwere physische oder psychische Belastung, ist der stärkste Stimulus für die Ausschüttung von CRH, ACTH und Cortisol (54). Gleichzeitig wird die Freisetzung von CRH und ACTH durch eine erhöhte Cortisolkonzentration im Blut gehemmt (54). Durch diese negative Rückkopplung erfolgt die Regulation der Plasmakonzentration von Cortisol (54).

Glukokortikoide haben wichtige regulatorische Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die Regulierung des Flüssigkeitsvolumens, die Reaktion auf Blutungen, auf Immunität und Entzündungen, den Stoffwechsel, die Gehirnfunktion sowie die Fortpflanzung (47).

Daher zeigt die Freisetzung von Cortisol vielfältige Wirkungen im Körper. Sie dient vordergründig der Bereitstellung von Energiesubstraten (54). Dies erfolgt durch eine Stimulation der Lipolyse, durch die gleichzeitige Hemmung der Aufnahme von Glukose in die Fettzellen und der Lipogenese, durch die Einschränkung von Glukoseaufnahme und -verbrauch im Muskel sowie über die Bereitstellung von Aminosäuren durch den Abbau von Proteinen in der Peripherie – aus Muskeln, Knochengrundsubstanz und Bindegewebe (47, 54). Bereitgestellte Aminosäuren werden zur Glukoneogenese genutzt und in der Leber zu Plasmaproteinen synthetisiert (54). Durch einen verstärkten Einbau des Glukosetransporters SGLT1 wird die enterale Aufnahme von Glukose beschleunigt (54). Zusammen mit dem herabgesetzten Glukoseverbrauch in der Peripherie und der gesteigerten Bildung von Glukose in der Leber wird ein Anstieg der Glukosekonzentration im Plasma angestrebt (54). Auch die Aufnahme von Glukose ins subkutane Fettgewebe wird gehemmt, was den Anstieg der Blutglukosekonzentration weiter begünstigt (54). Die resultierende Hyperglykämie führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Insulin, wodurch die Fettspeicherung angeregt wird (54).

Darüber hinaus beeinflusst Cortisol über verschiedene Prozesse die Blutgerinnung, Wundheilung und Immunabwehr (54). Es bewirkt die Induktion von Proteinen der Blutgerinnung, woraus sich eine gesteigerte Gerinnbarkeit ergibt (54). Desweiteren löst Cortisol einen Anstieg im Blut zirkulierender Granulozyten aus, indem ihre Abwanderung ins Gewebe sowie ihre Apoptose gehemmt und ihre Loslösung vom Endothel gefördert wird (54). Ein großer Teil der neutrophilen Granulozyten im Blut haftet normalerweise an Endothelzellen, wodurch ein marginaler Speicher entsteht (54). Andere Immunzellen wie basophile und eosinophile Granulozyten, T-Lymphozyten und Monozyten werden unter Einfluss von Cortisol vermindert gebildet (54). Auch die Synthese und Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren, darunter Prostaglandine, Interleukine, Serotonin und Histamin, ebenso wie die Ausschüttung lysosomaler Enzyme werden durch Cortisol gehemmt (54). Daraus ergibt sich ein starker Einfluss auf das Immunsystem im Sinne einer Unterdrückung

der Immunabwehr (54). Zudem beeinflusst Cortisol die Wundheilung durch die Hemmung von Zellteilung, Wachstum und Synthese von Bindegewebskomponenten wie Kollagen, wodurch Reparationsvorgänge bei Entzündungen oder Verletzungen gestört werden (54).

Die Ausschüttung von Cortisol kann somit dem Schutz des Körpers vor Schäden durch eine Überaktivität des Immunsystems dienen, weshalb Glukokortikoide bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen und zur Prävention der Abstoßung von Organtransplantaten eingesetzt werden (47).

Ferner bewirkt Cortisol die Senkung der intestinalen Kalzium- und Phosphatabsorption, sowie die Hemmung der Osteoblasten bei gleichzeitiger Anregung der Osteoklasten (54). Es überwiegen somit knochenabbauende Prozesse, wodurch bei langfristiger Steigerung der Cortisolausschüttung oder -zufuhr die Entwicklung von Osteoporose begünstigt wird (54).

Cortisol stimuliert zudem die Säuresekretion des Magens, während Schleimproduktion und Prostaglandinbildung unterdrückt werden (54). Somit kann es bei vermehrter Cortisolausschüttung oder -zufuhr schneller zu Ulzerationen der Magenschleimhaut kommen (54).

Desweiteren bewirkt Cortisol über eine Sensibilisierung für Katecholamine eine Steigerung der Herzkraft und des peripheren Widerstandes, woraus sich eine Erhöhung des Blutdrucks ergibt (54). In Stresssituationen kann die notwendige Anpassung des Organismus somit durch eine verbesserte Herz-Kreislauf-Funktion erfolgen (47).

Zudem zeigen Glukokortikoide auch modulatorische Wirkungen im Bereich der Gedächtnisbildung (47). Hierbei verbessern Basalniveaus die Bildung von Erinnerungen an emotional geladene Ereignisse, wogegen Stressniveaus zu einer Unterdrückung des Gedächtnis führen (47). Bei längeren Phasen mit wiederholtem Stress sind Glukokortikoide an einem Mechanismus beteiligt, der zur Atrophie neuronaler Strukturen führt, welche dem Gedächtnis dienen (47).

Weitere Wirkungen von Cortisol sind beispielsweise die Lungenreifung des Feten und Bildung von Surfactant sowie Einflussnahme auf die renale Retention bzw. Eliminierung von Natrium und Kalium über Bindung an den Mineralkortikoidrezeptor (54).

Durch die vielfältigen Wirkungen im Körper erfüllen Glukokortikoide, mit Cortisol als wichtigstem Vertreter, das Kriterium eines allostatischen Mediators (47). Ein Ungleichgewicht in der Synthese oder Ausschüttung führt zu zum Teil schwerwiegenden Erkrankungen. So kann eine chronische Erhöhung der Glukokortikoide Hypertonie, abdominelle Adipositas bis hin zur Stammfettsucht, Osteoporose, Immunsuppression sowie Atrophie von Gehirnstrukturen wie dem Hippocampus zur Folge haben (47). Eine chronische Insuffizienz von Glukokortikoiden hingegen fördert verstärkte Entzündungs- und Autoimmunreaktionen sowie Ungleichgewichtszustände von Zytokinen und Schmerzmechanismen etwa bei Fibromyalgie und dem chronischen Müdigkeitssyndrom (47).

Zudem ist Cortisol beim Menschen nichtinvasiv bzw. minimalinvasiv messbar, liefert wichtige Informationen über ein breites Spektrum physiologischer und pathologischer Zustände (47) und ist zudem als Marker für die Messung von Stress in der Forschung etabliert.

2.2 Endocannabinoidsystem

Aufgaben, Bestandteile und Funktionsweisen des Endocannabinoidsystems (eCBS) wurden erst vor relativ kurzer Zeit exploriert und noch nicht vollständig verstanden (1). Es besteht ein wachsendes Interesse daran, Komponenten und Funktion des Endocannabinoidsystems zu verstehen, da die bestehenden Erkenntnisse eine Beziehung zu Angstzuständen, Traumata und stressbedingten Störungen nahelegen (55). Das System umfasst spezifische Rezeptoren, Transmitter, Abbauenzyme und Transportsysteme (5), welche bisher nur zum Teil in Vorkommen und Funktion nachgewiesen werden konnten (56). Nach aktuellem Kenntnisstand dient das Endocannabinoidsystem vor allem dem Herstellen und Aufrechterhalten der Homöostase im Organismus (1). So trägt es beispielsweise zur Senkung von Schmerzen, Angst, Bluthochdruck und Stress bei, beeinflusst sowohl Körpertemperatur als auch Muskelspannung, wirkt stimulierend auf Appetit und Belohnungsverhalten und reguliert Entzündungsreaktionen (1).

Namensgebend war der bekannteste exogene Agonist, die psychoaktive Komponente von *Cannabis sativa*, das Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) (1). Erst zu Beginn der 1990er Jahre gelang es, zwei Rezeptoren des Endocannabinoidsystems erstmals zu klonieren und die Endocannabinoide N-Arachidoethanolamid (Anandamid, AEA) und

2-Arachidonoylglycerol (2-AG) zu identifizieren (1). Seitdem bemühen sich Forschende um ein zunehmend besseres Verständnis der Thematik. Beachtung finden dabei beispielsweise der Einfluss des Endocannabinoidsystems auf Kognition und Lernen, Essverhalten, das Belohnungssystem, chronische Schmerzen oder auch Angst und Depression sowie mögliche Ansatzpunkte für pharmakologische Interventionen in diesen Bereichen (2-5).

2.2.1 Rezeptoren

Die Benennung der Cannabinoidrezeptoren erfolgte in der Reihenfolge ihrer Entdeckung. Beide Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Sieben-Transmembran-Rezeptoren (1). Sie sind durch G-Proteine an eine Adenylatzyklase und eine MAP-Kinase (mitogen-activated protein kinase) gekoppelt (57).

Durch die Aktivierung von hemmenden G-Proteinen erfolgt die Hemmung der Adenylatzyklase, der Botenstoff cAMP wird herunterreguliert (1). Es folgt das Schließen von Kalziumkanälen und eine Öffnung von Kaliumkanälen, wodurch die Stimulation von Kinasen, Phosphatasen oder Calcineurin erfolgt (1). Dadurch kommt es zur Veränderung unterschiedlichster Stoffwechselaktivitäten der Zelle, welche eine Verringerung der neuronalen Erregbarkeit zu Folge haben (1). Zudem kann durch Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie BDNF die Genregulation der Zelle beeinflusst werden (1).

2.2.1.1 Der CB1-Rezeptor

Der Cannabinoid-Rezeptor-Typ 1 (CB1-Rezeptor) ist vor allem im Gehirn stark vertreten, lässt sich aber auch in peripheren Strukturen nachweisen (1). Im Gehirn gehört er zu den am häufigsten vorkommenden G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (1, 4). Eine besonders hohe Dichte an CB1-Rezeptoren ist im Gehirn in den Basalganglien, der Substantia nigra, dem Globus pallidus, im Cerebellum und im Hippocampus zu finden (4). Eine vergleichsweise geringe Dichte findet sich im Hirnstamm (4). Im Gehirn ist der CB1-Rezeptor in GABA- und glutamatergen Neuronen weit verbreitet, aber auch in anderen neuronalen Subtypen wie serotonergen, noradrenergen und cholinergen Neuronen sowie in Gliazellen (5). Das Verteilungsmuster lässt Rückschlüsse auf die Funktionen zu, zu denen die Beeinflussung von Motorik, Kognition und Motivation gehören (4).

Der CB1-Rezeptor ist vor allem an der Präsynapse zentraler und peripherer Neurone zu finden (4). Durch diese Lokalisation erklärt sich eine der Hauptfunktionen des Endocannabinoidsystems, die Inhibition der Ausschüttung von Neurotransmittern, vor allem GABA und Glutamat. Eine Aktivierung des CB1-Rezeptors führt zur Abnahme der cAMP-Konzentration und somit zu einer Hemmung der Proteinkinase A (PKA) (4). Außerdem kommt es durch die Aktivierung des Rezeptors zu einer Aktivitätssteigerung der MAP-Kinase, wodurch die synaptische Plastizität, Zellmigration und möglicherweise auch neuronales Wachstum beeinflusst werden (4).

2.2.1.2 Der CB2-Rezeptor

Das Vorkommen des CB2-Rezeptors wurde zunächst hauptsächlich in Organen des Immun- und hämatopoetischen Systems beschrieben (1, 4). Exprimiert wird er beispielsweise von Makrophagen, B- und T- Zellen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten. Auch in Mikrogliazellen, den Immunzellen des Gehirns, konnte der CB2-Rezeptor nachgewiesen werden (1). Ebenso in Zellen, die nicht Teil des Immunsystems sind, etwa in Leberzellen und Adipozyten (5), Keratozyten oder Neuronen des Stammhirns (1).

Unter bestimmten pathologischen Bedingungen wurde eine vermehrte Expression von CB2-Rezeptoren im zentralen Nervensystem und anderen Organen beobachtet (4). Deshalb wird seine Funktion als möglicher Teil eines allgemeinen Schutzsystems des Körpers vermutet (4).

2.2.2 Endocannabinoide

2.2.2.1 Struktur und Eigenschaften

1992 wurde AEA, das erste körpereigene Cannabinoid, entdeckt (1). Es besteht aus der Fettsäure Arachidonsäure und Ethanolamin und weist Ähnlichkeit mit den Eicosanoiden (z.B. Prostaglandine) auf (1).

Drei Jahre darauf konnte ein zweites Endocannabinoid identifiziert werden. 2-AG ist ein Ester aus Arachidonsäure und Glycerol (1).

Beide Endocannabinoide sind Liganden des CB1- und CB2-Rezeptors (1). AEA bindet außerdem an den Vanilloid-Rezeptor 1 (TRPV1), weshalb dieser zum Teil ebenfalls als Bestandteil des Endocannabinoidsystems beschrieben wird (56). Dieser

nichtspezifische Kationenkanal vermittelt vor allem inflammatorische Prozesse und Schmerzverarbeitung (1).

Es wurden weitere Liganden der Cannabinoidrezeptoren entdeckt, etwa Noladinether und N-Arachidonoyl-Dopamin (1). Diese scheinen jedoch weniger ubiquitär vorzukommen als AEA und 2-AG, über ihre Funktionen im Körper ist bisher wenig bekannt (1).

Im Gegensatz zu vielen anderen Neurotransmittern werden 2-AG und AEA nicht in Vesikeln in der Zelle gespeichert (4). Sie werden bei Bedarf in der Postsynapse synthetisiert und freigesetzt und wirken dann als schnelle retrograde Botenstoffe an den präsynaptischen CB-Rezeptoren (4, 57).

2.2.2.2 Synthese

Endocannabinoide sind Lipide, die von Arachidonsäure abgeleitet sind und aus Plasmamembranphospholipiden synthetisiert werden (5).

Die Synthese von AEA in der Zelle erfolgt in zwei Schritten. Das Enzym N-Acyltransferase katalysiert zunächst die Übertragung einer Arachidonsäuregruppe von Phosphatidylcholin an die Aminogruppe von Phosphatidyl-Ethanolamin (PE) (1). Durch diesen Vorgang wird N-Arachidonoyl-Phosphatidyl-Ethanolamin (N-Arachidonoyl-PE, NAPE) generiert. N-Arachidonoyl-PE wird, sobald ein entsprechender Stimulus in der Zelle eintrifft, an der Phosphodiesterbrücke in AEA und Phosphatidat gespalten (1). Diese zweite Reaktion wird katalysiert durch die eine NAPE-selektive Phospholipase D (NAPE-PLD) (5). Die benötigten und entstehenden Stoffe Phosphatidyl-Ethanolamin, Phosphatidylcholin und Phosphatidat sind häufig vorkommende Membranlipide, zudem stellen sie Zwischenprodukte des Phospholipidstoffwechsels dar (1). Die Aktivität der N-Acyltransferase wird stark beeinflusst von Kalzium und wird gesteigert durch cAMP (1). Es wird derzeit angenommen, dass mindestens zwei weitere Synthesewege für AEA existieren, welche unabhängig von der NAPE-PLD sind (5).

2-AG ist ein Zwischenprodukt des Lipidstoffwechsels und kann sowohl als Endocannabinoid Endprodukt einer Synthesekette sein als auch als Ausgangsprodukt für weitere Lipide genutzt werden (1). Es zeigt daher eine vergleichsweise höhere Zellkonzentration als AEA (1). Zwei verschiedene Synthesewege von 2-AG werden als wahrscheinlich angenommen (1).

Zum einen katalysiert Phospholipase C die Bildung von 1,2Diacylglycerol (DGL) und Inositolphosphat aus Phosphatidylinositol, welches ein Phospholipid der Plasmamembran ist (1). Mittels der Diacyl-Glycerol-Lipase (DAGL) kann 1,2Diacylglycerol unter Abspaltung eines Acyl-Restes umgewandelt werden in 2-AG (1).

Phosphatidylinositol kann jedoch auch durch die Phospholipase A1 zu einem 2-Arachidonoyl-Lyso-Phospholipid umgewandelt werden. Durch die Lyso-Phospholipase C ist eine Hydrolyse des Phospholipids zu 2-AG und Inositolphosphat möglich (1). Die physiologische Relevanz dieses alternativen Weges ist bisher noch nicht ausreichend geklärt (5).

Auch die Synthese von 2-AG ist hauptsächlich abhängig von der freien Kalziumkonzentration der Zelle (1). Da die Synthese beider Endocannabinoide durch weitere Prozesse der Signalübertragung reguliert wird, können AEA und 2-AG von einer Zelle unabhängig voneinander synthetisiert werden (1).

2.2.2.3 Signalvermittlung und Transport

Für die Signalvermittlung durch Endocannabinoide sind verschiedene Wege bekannt. Beschrieben wird ein autokriner Mechanismus (5), wobei das ausgeschüttete Endocannabinoid auf die gleiche Zelle zurückwirkt, von welcher es ausgeschüttet wurde (1). Daneben gibt es eine parakrine Signalvermittlung (5). Die freigesetzten Endocannabinoide wirken hierbei auf Nachbarzellen (1). Auch wird ein endokriner Mechanismus angenommen, da der Transport von Endocannabinoiden gebunden an Albumin experimentell nachgewiesen werden konnte (1).

Von zentraler Bedeutung ist die Wirkung von Endocannabinoiden als retrograder Transmitter (1). Wird die Postsynapse aktiviert, kommt es zur intrazellulären Erhöhung der Konzentration der Kalziumionen, was die Synthese und Freisetzung von Endocannabinoiden anregt (58). Diese diffundieren aus der Postsynapse heraus, durch den synaptischen Spalt zur Präsynapse, es kommt zur Aktivierung der CB1-Rezeptoren (1). In Folge des retrograden Endocannabinoid-Signals wird die präsynaptische Ausschüttung von Neurotransmittern gehemmt (5). Diese hemmende Wirkung ist sowohl an inhibitorischen Synapsen (GABA ausschüttend) als auch an exzitatorischen Synapsen (Glutamat ausschüttend) beschrieben (59).

Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften ist es den Endocannabinoiden möglich, die Zellmembran durch passive Diffusion zu passieren (1). Zudem wird ein spezifisches Transportsystem angenommen, welches wohl mittels erleichterter Diffusion einen schnelleren und selektiveren Transport vermittelt (1). Ein entsprechendes Transportprotein konnte bisher jedoch noch nicht identifiziert werden (1).

2.2.2.4 Abbau

AEA wird hauptsächlich von dem Enzym Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) abgebaut (1). Dieses Enzym ist intrazellulär in der Zellmembran verankert, es hydrolysiert AEA zu Arachidonsäure und Ethanolamin (1). Zudem sorgt es auch für den Abbau anderer bioaktiver Fettsäureamide (1). FAAH ist vor allem in Zellkörpern und Dendriten im Gehirn zu finden (1). Diese Dendriten befinden sich häufig direkt gegenüber einem Axon, in welchem CB1-Rezeptoren zu finden sind (1). Es wird daher angenommen, dass AEA zu einem Großteil postsynaptisch abgebaut wird (1).

Der Abbau von 2-AG erfolgt über ein Enzym im Zytosol, die Monoacylglycerol-Lipase (MAGL) (1). Diese hydrolysiert 2-AG zu Arachidonsäure und Glycerol, und ist - im Gegensatz zur FAAH - häufig präsynaptisch zu finden (1).

Für beide Endocannabinoide werden weitere Abbauwege diskutiert (5).

2.2.3 Funktionen

Wie bereits angedeutet, wird dem Endocannabinoidsystem bzw. seinen einzelnen Komponenten die Mitwirkung an verschiedensten peripheren und zentralen Regulationsmechanismen zugeschrieben. So nimmt es beispielsweise eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung der Energiehomöostase des gesamten Körpers ein und scheint somit essentiell für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Adipositas zu sein (5). Es gibt bereits Hinweise auf einen therapeutischen Nutzen von peripher eingeschränkten CB1-Blockern zur Behandlung von Fettleibigkeit und Störungen im Zusammenhang mit Fettleibigkeit (5).

Besondere Beachtung jedoch findet der Einfluss des Endocannabinoidsystems auf die Stress- und Angstregulation. Sowohl bei der Modulation der Stressreaktion als auch bei der Steuerung kognitiver Funktionen spielt das Endocannabinoidsystem eine zentrale Rolle (60). So wird dem endogenen Cannabinoidsystem eine zentrale Bedeutung bei der Löschung aversiver Erinnerungen zugeschrieben (2). Am

Mausmodell konnte nach dem Laufen ein durch Cannabinoidrezeptoren vermitteltes „Runners High“ nachgewiesen werden, welches durch akute Anxiolyse und Analgesie gekennzeichnet ist (61). CB1-Rezeptoren sind an der Modulation der HPA-Rückkopplungshemmung infolge der Aktivierung des Glukokortikoidrezeptors beteiligt und Endocannabinoide können sowohl emotionale als auch nicht-emotionale Erinnerungen verändern (60). Präklinische Daten stützen die Hypothese, dass die Endocannabinoid-Signalübertragung durch Stress verändert wird und einen zentralen Mechanismus darstellt, durch den Stress die synaptische Plastizität in vielen Hirnregionen verändert (58). Zudem wird angenommen, dass das Endocannabinoidsystem die Aktivierung von Resilienzfaktoren während und/oder nach Belastungen erleichtert (58).

Desweiteren trägt das Endocannabinoidsystem zur Regulierung des Wechsels zwischen verschiedenen Strategien der Angstbewältigung bei, zwischen einer passiven Angstreaktion (wie Einfrieren) und aktiven Verhaltensweisen (wie Fluchtversuchen und Risikobewertung) (58). Es spielt zudem eine Rolle bei der akuten Angstlinderung, wodurch es als eine Art Puffersystem Angstreaktionen in einem physiologischen Bereich hält (56).

Somit liegt nahe, dass mit zunehmendem Verständnis der Funktionsweise des Endocannabinoidsystems Überlegungen zu potenziell therapeutischen Möglichkeiten aufkommen. Hierbei stehen vor allem Erkrankungen im Mittelpunkt des Interesses, die mit einer unangemessenen Beibehaltung aversiver Erinnerungen oder einer unzureichenden Reaktion auf aversive Situationen in Verbindung gebracht werden, wie posttraumatische Belastungsstörungen, Phobien und bestimmte Formen chronischer Schmerzen (2).

Da klinische Beobachtungen auf eine negative Korrelation zwischen der Aktivität des Endocannabinoidsystems und Angst hindeuten (58), werden mögliche Ansätze zur pharmakologischen Behandlung von Angsterkrankungen erforscht. Jedoch zeigen bisher entwickelte Präparate wie CB1-Rezeptor – Agonisten inakzeptable Nebenwirkungen, weshalb nach anderen Strategien der Einflussnahme gesucht wird (58). Beispielsweise zeigt die FAAH-Hemmung vorteilhafte Wirkungen auf Angstlöschung sowie auf stress- und affektbedingte Verhaltensweisen, weshalb die Entwicklung und der Einsatz dieser Wirkstoffklasse möglicherweise der Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung dienen könnte (3).

Das Endocannabinoidsystem lässt sich aufgrund seiner vielfältigen Wirkmechanismen als geeignetes Instrument zur Gestaltung und Feinabstimmung verschiedener und komplexer Verhaltensweisen ansehen (58). Funktionsstörungen dieses Systems können weitreichende Folgen auf Mechanismen der Angst- und Stressregulation haben, weshalb große Hoffnung für zukünftige therapeutische Interventionen besteht (58).

2.3 Angst

Angst, aus dem Lateinischen – „angustia“ = Enge – beschreibt eine Reaktion des Körpers auf eine Gefahr (30). Eine physiologische Angstreaktion stellt eine Voraussetzung für das Überleben dar (30). Reale Bedrohungen bedingen eine Vorbereitung des Körpers auf Kampf oder Flucht, durch eine erhöhte Vigilanz sowie die Vermeidung von Gefahren dient Angst dem Schutz des Individuums (17). Körperlich kann sich eine Angstreaktion beispielsweise durch Herzrasen, ein Engegefühl oder auch vermehrtes Schwitzen äußern, psychische Symptome sind etwa Unruhe oder Unwohlsein (17).

Unangemessene, übertriebene oder grundlose Angstreaktionen werden als pathologische Angst bezeichnet, wobei die Grenze zwischen physiologischer und pathologischer Angst fließend ist (17). Pathologische Ängste können Grundlage verschiedener psychischer Störungsbilder sein (30). Zu den am häufigsten auftretenden Angststörungen zählen die Panikstörung, die Agoraphobie mit und ohne Panikstörung, die generalisierte Angststörung, die soziale Phobie, spezifische Phobien sowie Angst und depressive Störung als gemischtes Krankheitsbild (17).

Die aktuelle S3-Leitlinie zu Angststörungen beschreibt diese als die häufigsten psychischen Erkrankungen - ihre Lebenszeitprävalenz liegt zwischen 14% und 29%, für die deutsche Bevölkerung wird für alle Angststörungen eine 12-Monatsprävalenz von 15,3% beschrieben (17). Dabei sind Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer, gleichzeitig ist die 12-Monatsprävalenz am höchsten in der Altersgruppe der 18-34-jährigen (18% für alle Angststörungen), mit steigendem Alter nimmt sie ab (17).

2.3.1 Subklinische Angst

Abzugrenzen sind Angststörungen von subklinischer Angst. Hierbei zeigen Betroffene mindestens ein wesentliches Symptom einer Angststörung, ohne jedoch alle Diagnosekriterien zu erfüllen (62). Obwohl die subklinische Angst einer Angststörung nicht gleichzusetzen ist, ist sie ebenfalls sowohl mit verminderter Lebensqualität als auch herabgesetzter Funktionsfähigkeit assoziiert (63-65). Bei betroffenen Jugendlichen ist eine Zunahme der Symptomschwere im Verlauf der Adoleszenz zu beobachten, es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung zusätzlicher Psychopathologien sowie das Auftreten erheblicher gesellschaftlicher und zwischenmenschlicher Belastungen wie Schulprobleme, Konflikte mit den Eltern und deutlich erhöhte Gesundheitskosten (66).

Ein möglicher Zusammenhang wird zwischen subklinischer Angst und Typ-2-Diabetes beschrieben (63). Es wird diskutiert, dass bereits subklinische Angstzustände in chronischer Form durch eine übermäßige Aktivierung der HPA-Achse einen Typ-2-Diabetes auslösen bzw. einen bereits bestehenden Typ-2-Diabetes verschlimmern (63). Dies geschieht durch eine vermehrte Freisetzung von Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol und Wachstumshormon, was über katabole Prozesse zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt und längerfristig Risikofaktoren wie viszerale Adipositas, Dyslipidämie oder Bluthochdruck begünstigt (63). Zudem legen aktuelle Forschungsergebnisse nahe, dass bereits das Auftreten subklinischer Angst bei Heranwachsenden mit pathologischen Veränderungen des Neokortex, im Sinne einer kortikalen Ausdünnung, verbunden ist (66). Vor allem das Volumen des Kortex männlicher Jugendlicher scheint besonders anfällig für morphologische Veränderungen im Zusammenhang mit Angstsymptomen zu sein und weist über mehrere Jahre hinweg globale Veränderungen auf (66).

Neben Funktionellen und psychosozialen Beeinträchtigungen lassen sich auch gesundheitsökonomische Folgen subklinischer Angst beschreiben, da Menschen, die unter subklinischer Angst leiden, einen größeren Teil der Ressourcen der primären Gesundheitsversorgung in Anspruch nehmen, verglichen mit Menschen ohne Angstsymptome (63, 66).

2.3.2 Entstehung von Angsterkrankungen

Die Ursachen für Angststörungen sind multifaktoriell, meist besteht eine natürliche Grundlage für Angstreaktionen, da angeborene und erworbene Ängste vor realen Gefahren dem Überleben dienen (17). Die Gründe, warum bei einigen Menschen übertriebene, übersensitive Angstreaktionen auftreten, sind bisher nicht vollständig verstanden (17). Verschiedenen Faktoren wird ein Einfluss auf die Entwicklung von Angsterkrankungen zugeschrieben. Hierzu zählen psychosoziale Faktoren wie traumatische Erfahrungen in der Kindheit (67-71), aktuelle Belastungssituationen (69, 72), ungünstige Erziehungsstile (17) sowie der sozioökonomische Status (72, 73). Lerntheoretische Modelle von Angststörungen nehmen sowohl biologische als auch psychologische Vulnerabilitätsfaktoren als mögliche Ursachen einer Angststörung an (74), aber auch früh entstandene Konflikte und damit einhergehende unangemessene Lösungsversuche werden als mögliche Ursache für Angsterkrankungen vermutet (17).

Darüber hinaus beeinflussen auch neurobiologische und genetische Faktoren die Entstehung von Angsterkrankungen. Funktionelle Bildgebungen lassen ein komplexes Angstnetzwerk vermuten, welches limbisches System, Hirnstamm, temporale und präfrontale kortikale Areale einschließt (75). Unterschiede zwischen Angstpatienten und gesunden Kontrollpersonen in Bezug auf verschiedene Neurotransmittersysteme lassen auf die Beteiligung unter anderem von Katecholaminen sowie der HPA-Achse schließen (76). Ebenso konnten moderate bis hohe Erbfaktoren für die verschiedenen Angststörungen errechnet werden, welche zwischen 32% und 67% liegen (77).

Es wird unterschieden zwischen „Angst als Zustand (state anxiety) und Ängstlichkeit als dispositionelles Persönlichkeitsmerkmal (trait anxiety)“ (30). Eine hohe Ausprägung der dispositionellen Ängstlichkeit ist ein Risikofaktor für Angststörungen (30).

Hiervon zu unterscheiden ist die Angstsensitivität, welche ebenfalls einen Risikofaktor für Angsterkrankungen darstellt (18), gleichzeitig aber von der trait-anxiety abzugrenzen ist (20, 23).

2.4 Angstsensitivität

Angstsensitivität beschreibt die Furcht vor angstbedingten Symptomen (19-21). Es wird davon ausgegangen, dass diese Angst darauf zurückzuführen ist, dass Personen mit einer hohen Angstsensitivität erwarten, dass ihre Angstsymptome schädliche

Folgen haben (20). Dabei handelt es sich um ein multidimensionales Konstrukt, welches sowohl die Angst vor somatischen als auch sozialen und kognitiven Aspekten einschließt (78, 79). So kann sich beispielsweise eine Person mit erhöhter Angstsensitivität besonders vor Palpitationen fürchten, da sie sich sorgt, einen Herzinfarkt zu erleiden (78, 79).

Eine Fehlinterpretation von wahrgenommenen Körperfunktionen kann zu einem Teufelskreis führen (18). Dabei kommt es durch die ängstliche Reaktion auf Erregung zu einer Verstärkung der besorgniserregenden Symptome und somit auch zu einer Verstärkung der Angst (18, 79, 80).

Dem Erwartungsmodell von Reiss zufolge können Furcht, Angst, Panik und Vermeidungsverhalten durch Angstsensitivität intensiviert werden (20). Angstsensitivität scheint daher in der Genese und Aufrechterhaltung von Angsterkrankungen eine Rolle zu spielen (81) und wird inzwischen als ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Angststörungen angesehen (19, 80), sowohl in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter (79).

Es gibt sowohl Hinweise für eine unidirektionale Beziehung zwischen Angstsensitivität und Angstsymptomen (21) als auch Studien, die Hinweise für eine bidirektionale Beziehung gefunden haben (24, 82). Der bidirektionale Ansatz betrachtet sowohl die mögliche Entstehung von Angsterkrankungen aufgrund einer erhöhten Angstsensitivität, als auch die verstärkte Angstsensitivität als Folge des Auftretens von Angstsymptomen (24). So kann die Angstsensitivität beispielsweise einerseits ein Risikofaktor für die Entstehung einer Zwangsstörung sein, es zeigt sich jedoch auch, dass eine Zwangsstörung eine erhöhte Angstsensitivität nach sich ziehen kann (80). Auch bei Personen, die über Symptome von Depressionen (24), Angststörungen (23) und Panikstörungen (21) berichten, konnte eine erhöhte Angstsensitivität nachgewiesen werden. Zudem beeinflusst die Angstsensitivität sowohl Trinkmotive als auch Trinkhäufigkeit und stellt somit womöglich einen Risikofaktor für Alkoholmissbrauch dar (22). Die stärksten Assoziationen konnten bisher zwischen Angstsensitivität und Panikstörungen, generalisierter Angststörung und posttraumatischer Belastungsstörung festgestellt werden (21, 23).

In der Entwicklung von Angstsensitivität werden individuelle Unterschiede zum Teil genetisch bestimmt, aber auch durch Umwelteinflüsse und durch während der Kindheit

entstandene Verhaltensmuster beeinflusst (23, 83, 84). Zwillingsstudien konnten zeigen, dass Unterschiede in der Angstsensitivität durch individuelle umweltbedingte und additive genetische Einflüsse erklärt werden können (85). Besonders belastende Ereignisse wie Misshandlungen in der Kindheit, feindliches, bedrohliches oder zurückweisendes Verhalten von Eltern gegenüber ihren Kindern sind bei jungen Erwachsenen mit einem erhöhten Level an Angstsensitivität verbunden (86). Ein Anstieg der Angstsensitivität infolge eines belastenden Ereignisses kann dazu führen, dass Angstsensitivität eine Verbindung schafft zwischen erneut auftretendem Stress und der Entwicklung von Angstsymptomen bei Jugendlichen (79). Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass belastende Lebensereignisse eine erhöhte Aufmerksamkeit für körperliche Angstsymptome und angstbezogene Gedanken zur Folge haben (79). Zusammen mit dem Fokussieren auf Ursachen und Konsequenzen von Angstsymptomen kann diese erhöhte Aufmerksamkeit zur Entwicklung negativer Erwartungen gegenüber den Konsequenzen der Angstsymptome führen (79). Es wird von einem Zusammenhang der Entwicklung von Angstsensitivität in der Kindheit mit Lernprozessen in Bezug auf die Bedeutung, Funktion und Folgen des Erlebens körperlicher Symptome ausgegangen (23, 79). Eine erhöhte Angstsensitivität im Alter von 8 Jahren zeigt sich als signifikanter Prädiktor für die Entwicklung von Angstsymptomen im Alter von 10 Jahren, insbesondere für die Entwicklung von somatischen Symptomen, Paniksymptomen und Trennungsangst, in geringerem Maße für generalisierte Angst und soziale Phobien (21).

Ebenfalls bei Kindern im Alter von 8 Jahren konnte eine sehr hohe genetische Korrelation zwischen Angstsensitivität und Angstsubtypen festgestellt werden (21, 87). Es scheint eine vollständige genetische Überschneidung der Angstsensitivität mit Panik- und der generalisierten Angststörung zu geben, zudem eine hohe Übereinstimmung mit der Trennungsangst (21).

Einen wichtigen Einfluss an der Wechselwirkung zwischen Genen und Umgebung bezogen auf die Angstsensitivität hat die Beteiligung der HTTLPR-Variante am SLC6A4-Locus (84). Diese Variante scheint eine wesentliche Rolle zu spielen bei der Modulation von Stressempfindlichkeit und Belastbarkeit eines Individuums, der zugrundeliegende Mechanismus ist bisher nicht geklärt (84). Zudem legen Untersuchungen nahe, dass der Zusammenhang zwischen Angstsensitivität und Angststörungen sowohl durch Geschlecht als auch durch das Alter beeinflusst wird

(23). Auch eine anhaltende Exposition gegenüber Stresssituationen (z.B. militärisches Training) kann einen Anstieg der Angstsensitivität zur Folge haben (82).

Interessanterweise gehen Veränderungen der Angstsensitivität mit Veränderungen der Symptome von Angsterkrankungen einher (23). Durch eine psychologische Intervention in einer einzelnen Sitzung kann die Angstsensitivität bereits wirksam verringert werden (88). Eine wirksame Verbesserung der Symptomatik durch die Reduktion der Angstsensitivität konnte bereits für Zwangsstörungen (89), posttraumatische Belastungsstörung sowie depressive Symptome gezeigt werden (90). Somit ergeben sich vielversprechende Ansätze, den klinischen Nutzen der Reduktion der Angstsensitivität im interventionellen Setting zu nutzen (91).

2.5 Wechselwirkungen von Angst und Endocannabinoidsystem

Interessanterweise weisen zahlreiche Untersuchungen an Tiermodellen darauf hin, dass das Endocannabinoidsystem eine wichtige Rolle in der Modulation des Angstverhaltens bei angeborener Angst spielt (25). Aber auch erlernte Angstreaktionen werden durch das eCBS beeinflusst indem verschiedene Bestandteile, wie der Erwerb oder der Ausdruck der Angstreaktion, moduliert werden (25). Auch an der Extinktion des Angstgedächtnisses ist das Endocannabinoidsystem beteiligt (26). Generell wird dem eCBS eine angstmindernde Wirkung zugeschrieben, welche stark abhängig ist von der Stärke des präsentierten aversiven Stimulus (92). Endocannabinoide können die Balance zwischen Konsolidierung und Extinktion aversiver Erinnerungen beeinflussen und somit den Organismus vor übermäßigen Störungen durch aversive Reize schützen (25). Da endogene und synthetische Cannabinoide sowohl angstlösend und stimmungsaufhellend wirken als auch zu dysphorischen, panikähnlichen Reaktionen führen können, wird das Endocannabinoidsystem als wichtiger Regulator der emotionalen Homöostase angesehen (93). Das Endocannabinoidsystem kann somit als regulatorisches Puffersystem für emotionale Reaktionen wirken (94).

2.5.1 beteiligte Strukturen

In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass diese Effekte durch verschiedene Bereiche im Gehirn sowie durch weitere Mechanismen moduliert werden (25).

Wichtige beteiligte Strukturen sind der mediale präfrontale Kortex, der Hippocampus, das periaquäduktale Grau, die Amygdala sowie der Nucleus striae terminalis (25).

2.5.1.1 medialer präfrontaler Kortex

Im medialen präfrontalen Kortex kommt es in aversiven Situationen zu einer Reduktion von AEA (95) bei gleichzeitigem Anstieg von 2-AG (96). Zusätzlich nehmen sowohl die Bindung als auch die mRNA-Expression des CB1-Rezeptors zu (95, 97). CB1-Rezeptoren sind im Kortex hauptsächlich an den Endigungen GABAerger Interneurone zu finden, in geringerem Maße an glutamatergen Neuronen (98). Es wird angenommen, dass durch Cannabinoide induzierte anxiogene Reaktionen durch CB1-Rezeptoren GABAerger Neurone vermittelt werden, während die Aktivierung von CB1-Rezeptoren glutamaterger Neurone eher in anxiolytischen Effekten resultiert (99-102).

Gleichzeitig unterliegt auch die HPA-Achse dem Einfluss des medialen präfrontalen Kortex (25). Im Zusammenspiel mit limbischen Regionen wie Amygdala und Hippocampus (103) hemmt der mediale präfrontale Kortex die Aktivität der HPA-Achse durch die Aktivierung inhibitorischer Projektionen auf Neurone des Nucleus paraventricularis im Hypothalamus (104). Daraus resultiert eine verringerte Ausschüttung von CRH, was eine verminderte Freisetzung von ACTH und somit auch von Glukokortikoiden zur Folge hat (104).

Auch mit anderen Regionen des Gehirns ist der mediale präfrontale Kortex stark verbunden und erhält beispielsweise adrenerge und serotonerge Afferenzen aus den Raphe-Kernen (105, 106) oder dem Locus coeruleus (106). Eine durch Endocannabinoide vermittelte Erhöhung des Noradrenalins wird mit anxiogenen Reaktionen in Verbindung gebracht, eine Stimulation der serotonergen Signalübertragung durch Cannabinoide scheint dagegen anxiolytische Reaktionen zu vermitteln (94).

2.5.1.2 Hippocampus

Das septohippocampale System weist direkte und indirekte Verbindungen zur Amygdala und zum präfrontalen Kortex auf, welche an Abwehrreaktionen beteiligt sind (107). Es liefert Informationen, welche sowohl mit angeborener als auch mit erworbener Angst verbunden sind (107). Der Hippocampus erfüllt Aufgaben in den Bereichen Gedächtnis, räumliches Lernen, Reizanalyse und auch neuroendokrine Modulation durch die Inhibierung der HPA-Achse (30, 52). Zusätzlich scheint er an der

Angstentstehung in Konfliktsituationen beteiligt, indem das bestehende Verhalten unterbrochen und gleichzeitig Erregung und Aufmerksamkeit erhöht werden (108). Die Auswirkungen von Cannabinoiden auf Funktion und Plastizität des Hippocampus sind komplex und unter anderem abhängig von der Art der Aufgabe (z.B. aversiv, emotional) und dem untersuchten Gedächtnisstadium (Erwerb, Konsolidierung, Abruf, Auslöschung) (109).

Lernprozesse und Erinnerungen im Hippocampus werden durch Cannabinoide moduliert (110) und das hippocampale Endocannabinoidsystem kann als Schaltstelle angesehen werden welche entscheidet, ob durch Rekonsolidierung das ursprüngliche Gedächtnis beibehalten oder durch Extinktion neues Lernen gefördert wird (111). Die Mechanismen der Regulation durch Cannabinoide, welche an den durch den Hippocampus vermittelten emotionalen Reaktionen beteiligt sind, sind bisher jedoch noch nicht ausreichend geklärt (25).

2.5.1.3 periaquäduktales Grau

Dem periaquäduktalen Grau wird neben seiner schmerzmodulierenden Wirkung, die unter anderem durch AEA beeinflusst wird (112), auch eine modulierende Wirkung auf Angststörungen und Panikattacken zugeschrieben, welche durch das Endocannabinoidsystem vermittelt wird (25). Es wird angenommen, dass das Endocannabinoidsystem im periaquäduktalen Grau als Schutzmechanismus vor aversiven Reizen wirkt (25). Die Induktion anxiolytischer Effekte scheint im dorsolateralen periaquäduktalen Grau von CB1-Rezeptoren durch die Verringerung der Signalübertragung durch Glutamat und NO vermittelt zu werden, auch die Beteiligung GABAerger Mechanismen konnte beobachtet werden (113, 114).

2.5.1.4 Amygdala

Desweiteren ist die Amygdala an der Angstmodulation beteiligt, gleichzeitig beeinflusst sie weitere komplexe Verhaltensweisen wie Lernen und Gedächtnis, Aggression und Verteidigung (108, 115-119). Dabei spielt die Vernetzung zwischen Amygdala, medialem präfrontalem Kortex und dem Hippocampus unter anderem eine wichtige Rolle für Mechanismen wie dem Abruf oder der Extinktion von Ängsten (120-122). Das Endocannabinoidsystem scheint in bedrohlichen Situationen eine hemmende Wirkung auf die Aktivität der Amygdala auszuüben (25). Allerdings zeigt die Applikation hoher Dosen von CB1-Rezeptor-Agonisten die Förderung angsthäufiger Verhaltensweisen (25). Für diese entgegengesetzten Funktionen scheint, wie auch in anderen Regionen

des Gehirns, die Modulation der glutamatergen und GABAergen Neurotransmission durch CB1-Rezeptoren ursächlich zu sein (25).

Desweiteren können erhöhte Glukokortikoid-Level unter dem Einfluss von Stress die Signalwege des Endocannabinoidsystems in der Amygdala unterbrechen und somit zur Entstehung von Angst beitragen (25). Gleichzeitig stellen CB1-Rezeptoren in der basolateralen Amygdala wichtige Modulatoren der HPA-Achse dar, da ihre Inhibition die Aktivität der HPA-Achse erhöht und somit zu einer vermehrten Ausschüttung von Kortikosteroiden führt (123, 124). Insgesamt wird dem Endocannabinoidsystem in der Amygdala, vor allem in der basolateralen Amygdala, eine hemmende Funktion während bedrohlicher Situationen zugeschrieben, indem die Aktivität der HPA-Achse verringert wird und gleichzeitig die stressbedingten Verhaltensweisen gedämpft werden (25).

2.5.1.5 Nucleus striae terminalis

Der Nucleus striae terminalis spielt eine Schlüsselrolle in der Expression von angstähnlichen Reaktionen (125, 126). Auch hier konnten CB1 - Rezeptoren an glutamatergen und GABAergen Synapsen nachgewiesen werden (127, 128). Somit hemmt die Aktivierung des CB1-Rezeptors sowohl die exzitatorische als auch die inhibitorische synaptische Übertragung in dieser Region, was für die Regulation aversiver Reaktionen wichtig sein könnte (129, 130). Störungen dieser Signalübertragung liegen möglicherweise einer abnormalen emotionalen Verarbeitung zugrunde, die bei Störungen wie Sucht und pathologischem Stress beobachtet wird (129).

2.5.1.6 weitere Strukturen

Die Effekte von Cannabinoiden in anderen Gehirnregionen, die CB1-Rezeptoren exprimieren und eine Verknüpfung zur Angstregulation und -expression aufweisen, etwa im Nucleus accumbens oder in den Kerngebieten des Hypothalamus, sind bisher weit weniger erforscht (131). Im Hypothalamus scheint das Endocannabinoidsystem eine negative Modulation der HPA-Achse zu bewirken, weshalb Veränderungen der Endocannabinoidlevel womöglich eine Verbindung zu stressbedingten Erkrankungen darstellen (12, 25). Die dorso- und ventromedialen Kerne des Hypothalamus spielen zudem eine Rolle in der Modulation angstähnlicher Verhaltensweisen (108).

2.5.2 Wirkmechanismen des Endocannabinoidsystems

Sowohl AEA als auch 2-AG scheinen an der Modulation von Angstmechanismen beteiligt zu sein (25). So hat die systemische Behandlung von Versuchstieren mit FAAH-Inhibitoren, welche vor allem einen Anstieg des Anandamidlevels zur Folge haben, CB1-Rezeptor-abhängige anxiolytische Effekte ausgelöst (132). Die Inhibition von MAGL, wodurch die Hydrolyse von 2 – AG unterdrückt wird, scheint eher vom CB2-Rezeptor abhängig zu sein (133), aber auch anxiolytische Effekte durch Wirkung an beiden Rezeptoren konnten beobachtet werden (134).

Wie bereits beschrieben wird der CB1 – Rezeptor in verschiedenen Hirnregionen, die mit der Angstregulation und aversiven Reaktionen zusammenhängen, exprimiert (135). CB1-Rezeptoren sind unter anderem an GABAergen, cholinergen, glutamatergen, noradrenergen und serotonergen Neuronen zu finden und somit auf unterschiedlichste Weise in die Reaktionen auf akuten und chronischen Stress involviert (58, 98, 136, 137). Es wird davon ausgegangen, dass durch die Lokalisation der CB1-Rezeptoren an kortikalen glutamatergen und GABAergen Neuronen gegensätzliche Aufgaben in der Kontrolle von Angst und angstbedingten Verhaltensweisen vermittelt werden (25).

Der CB2-Rezeptor, der in Glia und Neuronen verschiedener Hirnareale exprimiert wird (138), scheint an der Beeinflussung von Verhaltensweisen beteiligt zu sein, die relevant für die Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen sind (139). Die Rolle des CB2-Rezeptors in der Modulation angstbedingter Reaktionen ist jedoch bisher noch nicht ausreichend geklärt (25).

2.5.3 Modulation der neuronalen Plastizität

Die Exposition gegenüber akuten oder wiederholten Stressoren erhöht das Auftreten von Angst, das konnten Versuche an Nagetieren zeigen (25). Bei Menschen konnte eine Verbindung zum Auftreten verschiedener psychiatrischer Störungen nachgewiesen werden (25). Ebenso konnte in Tiermodellen festgestellt werden, dass Cannabinoideffekte durch Stress beeinflusst werden, besonders stark ausgeprägt in sehr stressigen Situationen (12). Dieser Einfluss scheint durch unterschiedliche Mechanismen vermittelt zu sein, welche die neuronale Plastizität betreffen (25). Durch die Aktivierung von CB1-Rezeptoren werden beispielsweise – durch Stress beeinflusst

– Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression moduliert, es kommt zu einer durch Depolarisation induzierten Unterdrückung von Inhibition und Erregung (12). Gleichzeitig wird durch Stress die endocannabinoide Signalvermittlung verändert (12). So führt chronischer unvorhersehbarer Stress etwa zu einer Verringerung von CB1-Rezeptoren, einer Abnahme der AEA-Konzentration sowie der endocannabinoidvermittelten synaptischen Plastizität in Hirnregionen, die mit Angstzuständen in Verbindung gebracht werden, wie dem medialen präfrontalen Kortex, der Amygdala und dem Hippocampus (95, 140).

Ursächlich für die stressbedingten Veränderungen der Signalübertragung des Endocannabinoidsystems scheint die Aktivierung der HPA-Achse zu sein (140). Es wird angenommen, dass in Hirnregionen wie Hippocampus, medialem präfrontalem Kortex und basolateraler Amygdala eine Interaktion zwischen HPA-Achse und Endocannabinoidsystem stattfindet, um stressbedingte Veränderungen im Angstverhalten zu modulieren (12, 141).

2.5.4 Modulation des Immunsystems

Zudem wirken Glukokortikoide modulatorisch auf die durch Stressoren induzierte Immunantwort (142) einschließlich der Aktivierung von Mikroglia (143). Gleichzeitig können sie die Signalübertragung des Endocannabinoidsystems in der Amygdala und im Hippocampus unterdrücken (144). Diese Veränderungen stehen in Verbindung mit angstähnlichem Verhalten, welches durch Stressinduktion mit Aktivierung des Immunsystems hervorgerufen wird (145). Neben Mikroglia, den Immunzellen des Gehirns, exprimieren auch periphere Makrophagen und andere Immunzellen Cannabinoidrezeptoren (146-150) sowie funktionelle Enzyme zum Abbau von Endocannabinoiden (151). Unter pathologischen Bedingungen sind die Expression von CB2-Rezeptoren und die Produktion von Endocannabinoiden erhöht (152, 153), was möglicherweise durch Akkumulation entzündungshemmender Mikroglia an Läsionsstellen zu Abwehrmechanismen beitragen kann (153).

Die wichtige modulatorische Rolle des Immunsystems bei angst- und stressbedingten Störungen (154-157) wird somit auch moduliert durch die Beeinflussung der Aktivierung von Mikroglia sowie der Produktion inflammatorischer Mediatoren durch das Endocannabinoidsystem (158-160). Cannabinoidrezeptoren, vor allem der CB2-

Rezeptor der Mikroglia, können potenzielle Ziele für Cannabinoid-Medikamente sein, die mit dem Immunsystem verbundene Störungen, einschließlich psychiatrischer Störungen, modulieren (159).

2.6 Ableitung der Fragestellung

Zirkulierende Endocannabinoide werden durch Stress beeinflusst (15). Die Exposition von Menschen gegenüber einem akuten sozialen Stressor führt zu veränderten Konzentrationen von Endocannabinoiden (16). Somit ist im Anschluss an die Durchführung des TSST (Trierer Sozialstress-Test) eine Veränderung der Endocannabinoidkonzentrationen bei Probanden zu erwarten, wobei in bisherigen Studien zum Teil konträre Ergebnisse zur Auslenkung der jeweiligen Parameter veröffentlicht wurden (6, 16, 161). Im Allgemeinen scheint akuter sowie chronischer Stress im Tiermodell zu einer bidirektionalen Regulation von AEA und 2-AG zu führen, wobei AEA durch Stress reduziert und 2-AG durch Stress erhöht wird (9, 11-14, 162). Interessanterweise wurde jedoch bei menschlichen Probanden als Reaktion auf den TSST neben einem Anstieg von 2-AG ebenfalls eine Erhöhung von AEA beobachtet (12, 16).

Vor allem unter aversiven, herausfordernden Bedingungen scheinen Endocannabinoide Angstverhalten zu reduzieren (12). Veränderungen in der Signalgebung des Endocannabinoidsystems als Reaktion auf Stress können zu Schwankungen im angstähnlichen Verhalten führen, die Erhöhung der AEA- und 2-AG-Signalgebung scheint stressinduzierte Angst zu dämpfen (12). Es konnte gezeigt werden, dass bei menschlichen Probanden eine negative Korrelation zwischen Angst und peripherer AEA-Konzentration besteht (16). Ein Mangel von AEA wird somit mit einem verstärkten Angstverhalten in Zusammenhang gebracht (27, 28). Daher ist bei Probanden mit erhöhten Werten im ASI (Angstsensitivitätsindex) möglicherweise eine verminderte Grundaktivität der Endocannabinoide zu erwarten.

Wie zuvor beschrieben zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Angsterkrankungen und Endocannabinoidsystem. Vor allem Untersuchungen an Tiermodellen lassen auf eine wichtige Rolle des Endocannabinoidsystems bezüglich Modulation von Angstverhalten, erlernter Angstreaktionen sowie Extinktion des Angstgedächtnisses schließen (25, 26). Zudem konnte bereits der wechselseitige

Einfluss zwischen Angsterkrankungen und Angstsensitivität festgestellt werden. Wie zuvor erläutert, lässt sich Angstsensitivität als ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Angststörungen ansehen (19, 79, 80).

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Endocannabinoidsystem und Angstsensitivität, wozu nach aktuellem Kenntnisstand bisher keine wissenschaftlichen Erkenntnisse veröffentlicht wurden. Diese Arbeit beschäftigt sich daher mit der Frage nach einem möglichen Zusammenhang beziehungsweise einer gegenseitigen Einflussnahme von Endocannabinoidsystem und Angstsensitivität.

Daraus abgeleitet ergeben sich folgende Hypothesen:

1. Durch die Stressinduktion mittels TSST (Trierer Sozialstress-Test) zeigt sich im Versuchsverlauf ein signifikanter Anstieg der gemessenen Endocannabinoidkonzentrationen (AEA, 2-AG).
2. Bei Probanden mit einem hohen Wert des Angstsensitivitätsindex (ASI) zeigt sich ein signifikant erniedrigtes Endocannabinoidlevel (AEA, 2-AG) in der Ruhetestung im Vergleich zu Probanden mit einem niedrigen ASI-Wert.
3. Bei Probanden mit einem hohen Wert des ASI zeigt sich ein signifikant erniedrigtes Endocannabinoidlevel (AEA, 2-AG) vor (Baseline) und nach der Stressinduktion im Vergleich zu Probanden mit einem niedrigen ASI-Wert.
4. Bei Probanden mit einem niedrigen ASI-Wert zeigt sich eine signifikante Zunahme der Endocannabinoidkonzentrationen (AEA, 2-AG) nach der Stressinduktion im Vergleich zu Probanden mit einem hohen ASI-Wert.

3 Methoden und Material

3.1 Stichprobe

Als Probanden wurden 30 männliche Freiwillige zwischen 19 und 35 Jahren ohne bekannte psychische Vorerkrankungen eingeschlossen, welche über Aushänge an den schwarzen Brettern verschiedener Fakultäten der JGU rekrutiert wurden.

Jeder Proband durchlief sowohl eine Ruhe- als auch eine Stress-Testung, wobei 12 Probanden (40,0%) an ihrem ersten Termin die Stressinduktion absolvierten. 18

Teilnehmer (60,0%) wurden zuerst unter Ruhebedingungen getestet. Durch die Teilnahme jedes Probanden an beiden Testsituationen stellt jeder Proband seine eigene Kontrolle dar.

Bei vollständiger Teilnahme erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 50 €.

3.1.1 Ein – und Ausschlusskriterien

Als Probanden wurden in die Testungen männliche Interessenten im Alter von 18 - 35 Jahren mit einem Zigarettenkonsum unter 10 Zigaretten pro Tag eingeschlossen. Physische und psychische Gesundheit sowie ein normwertiger BMI dienten ebenfalls als Einschlusskriterien.

Ausschlusskriterien waren ein Zigarettenkonsum von mehr als 10 Zigaretten/Tag, ein BMI > 25 kg/m², akute oder chronische Erkrankungen, die Einnahme von Psychopharmaka oder sonstigen Medikamenten, Impfungen innerhalb der letzten 2 Wochen vor der Testung, Tropenaufenthalte innerhalb der letzten 6 Monaten vor der Testung, unzureichende Deutschkenntnisse, aktuelle psychische Belastungssituationen sowie intensive körperliche Aktivität während der letzten 24 Stunden vor der Testung.

Da die Stressreaktion auf den TSST signifikant sowohl durch die unterschiedlichen Phasen des Menstruationszyklus als auch durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva beeinflusst werden kann (163), wurden Frauen von der Studie ausgeschlossen. Die Eingrenzung des Alters der Teilnehmer wurde vorgenommen, da von einer Abschwächung der Reaktion der HPA-Achse in höherem Lebensalter auszugehen ist (163, 164). Da regelmäßiges Rauchen eine Stimulation der HPA-Achse und eine mögliche Abschwächung der Reaktion auf den TSST zur Folge hat (165), wurden Interessenten mit einem Zigarettenkonsum von mehr als 10 Zigaretten pro Tag ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Verschiedenste Einflüsse wie Schmerzen, Entzündungsreaktionen, hormonelle Veränderungen oder auch psychische Belastungssituationen können sich ebenfalls auf die Stressreaktion auswirken (166), weshalb Personen mit Vorerkrankungen, regelmäßiger Medikamenteneinnahme und in außergewöhnlichen Belastungssituationen ebenfalls ausgeschlossen wurden.

3.2 Durchführung, Methoden, Instrumente

3.2.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine monozentrische, prospektive, unverblindete, nicht-randomisierte Studie. Die Erhebung der Daten erfolgte von Mai 2019 bis Juli 2020. Die Durchführung der Studie wurde am 14.05.2019 von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bewilligt (Ethik-Nr.: 2019-14188) und fand nach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki statt (167).

Bei den Probanden handelte es sich hauptsächlich um Studenten der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (JGU), welche sich auf Aushänge an den schwarzen Brettern der verschiedenen Fakultäten sowie an anderen öffentlichen Orten meldeten.

Um die Eignung zu prüfen, wurde vorab mit den Interessenten ein Telefoninterview geführt. Dabei wurde den potenziellen Probanden bereits das Setting der Testungen sowie der zeitliche Umfang erklärt. Die Probanden wurden jeweils zu zwei Terminen einbestellt. Um den Einfluss zirkadianer Schwankungen der Zielgrößen zu vermeiden, wurden die Startzeiten auf einen Zeitraum zwischen 13.00 Uhr und 16.30 Uhr festgelegt. Außerdem wurde der zeitliche Abstand zwischen den beiden Testungen auf maximal eine Woche festgelegt. Ausnahmen hiervon wurden nur bei z.B. unvorhergesehenen Terminänderungen eines Probanden gemacht.

Zu Beginn der ersten Testung erhielten die Probanden ein Informationsblatt und eine ausführliche Aufklärung zum allgemeinen Ablauf der Testungen, zu möglichen Risiken (vor allem bezüglich der Blutentnahmen) sowie zum Umgang mit persönlichen Daten und Freiwilligkeit der Teilnahme. Im Anschluss unterschrieben die Probanden die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme, Diagnostik, Blutentnahme und zum Datenschutz. Desweiteren wurden die Teilnehmer darüber aufgeklärt, dass sie während der gesamten Testung keine Bildschirmarbeiten durchführen dürfen. Dazu zählten auch die Benutzung von Tablets und Smartphones.

Nun positionierten sich die Probanden in entspannter Haltung auf einer Liege und es wurde eine Venenverweilkanüle gelegt. Die Vene wurde punktiert, der periphere Venenkatheter (PVK) gelegt und anschließend mit einem Pflaster fixiert. Um die Bildung von Blutgerinnseln in der Kanüle zu vermeiden, wurde diese anschließend mit 5 ml NaCl 0,9% gespült und mit einem Mandrin verschlossen. Zur Messung der Herzratenvariabilität (HRV) wurden den Probanden eine Polaruhr sowie der

zugehörige Gurt mit Sensor angelegt. Dieser wurde auf Höhe des Processus xyphoideus des Sternums positioniert und die Messung vor der ersten Blutentnahme gestartet.

Während der Ruhetestung erhielten die Probanden nun ein Fragebogenpaket ausgehändigt, welches sie im Laufe der Testung ausfüllen sollten. Während der Stresstestung wurde zunächst lediglich die Gesundheitsanamnese ausgehändigt.

Es folgte für die Probanden eine Ruhephase von 60 Minuten, um den Einfluss des Stressors der Punktion aus dem System zu eliminieren.

Während der Testungen erfolgten sechs Blutentnahmen zur späteren Analyse der Endocannabinoidkonzentrationen zu festgelegten Zeitpunkten. Eine Blutprobe wurde vor der Stressinduktion entnommen (-1), fünf weitere nach der Stressinduktion (+1, +10, +20, +30, +45). Während der Ruhetestung kam es zu keiner Intervention, die Blutentnahmen erfolgten zu den gleichen Zeitpunkten wie während der Stresstestung. Nach jeder Blutentnahme wurde der PVK wie oben beschrieben erneut gespült und anschließend verschlossen.

Um die HRV-Messung zu synchronisieren, wurden die Probanden vor der ersten Blutentnahme zur Taktatmung angeleitet. Hierbei sollten sie für drei Minuten jeweils fünf Sekunden einatmen und 5 Sekunden wieder ausatmen.

Nach der letzten Blutentnahme wurde der periphere Venenkatheter entfernt und der Proband zur nächsten Testung verabschiedet. Nach der zweiten Testung erhielt der Proband zusätzlich zum Ausfüllen ein Dokument zur Zahlungsanweisung der Aufwandsentschädigung.

3.2.2 Fragebögen

3.2.2.1 Fragebogenpaket

Ein Soziodemographischer Fragebogen diente zur Erfassung von Geschlecht, Alter, Nationalität, Familienstand sowie Bildung und Beruf.

Die SCL-90-R (Symptom-Checkliste-90, revidierte Version) beinhaltet 90 Items, welche belastende Symptome erfragen (168). Mittels einer 5-fach gestuften Likertskala (von 0= „überhaupt nicht“ bis 4= „sehr stark“) wurden vom Probanden selbst beurteilte körperliche und psychische Symptome innerhalb der letzten 7 Tage erfasst. Die

Aussagen umfassen neun verschiedene Bereiche (z.B. Ängstlichkeit, Depressivität, Phobische Angst), welche in Subskalen abgebildet werden können (169). Zudem ist die Berechnung von drei globalen Kennwerten möglich: der GSI (Global Severity Index) dient zur Erfassung der grundsätzlichen psychischen Belastung, PST (Positive Symptom Total) erfasst die Anzahl der belastenden Symptome und mit dem PSDI (Positive Symptom Distress Index) lässt sich die Intensität der Antworten beurteilen (169). Die internen Konsistenzen (Cronbachs alpha) der SCL-90-Subskalen liegen zwischen $\alpha = .75$ ("Phobische Angst") und $\alpha = .88$ ("Depressivität"), der Gesamtwert GSI zeigt eine interne Konsistenz von $\alpha = .97$ (169). Die Werte der Test-Retest-Reliabilitäten liegen zwischen $r = .69$ und $r = .92$ (170).

Der STAI-T (Form X2) (State Trait Anxiety Inventory) erfasst anhand von 20 Fragen mit einer 4-stufigen Likertskala (von 0=„fast nie“ bis 3=„fast immer“) die „Trait-Angst“ als zeitstabile Persönlichkeitseigenschaft (171). Die State-Angst, welche im STAI durch weitere 20 Items erhoben werden kann (STAI-S), wurde vor und nach der Stressinduktion abgefragt. Für die STAI-Skalen wird eine interne Konsistenz im Bereich von $\alpha = .86$ bis $.95$ angegeben (172). Die Test-Retest-Reliabilitäten im Zeitraum zwischen einer Stunde und 104 Tagen werden mit Werten zwischen $r = .31$ und $.86$ beschrieben, wobei die Test-Retest-Koeffizienten für die State-Angst niedriger ausfallen als für die Trait-Angst (172).

Mittels der Kurzform des Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität wurden durch 8 Fragen Fitness und gesundheitswirksame Aktivitäten der Probanden erhoben (173, 174). Es wurden sowohl körperliche Belastungen während beruflicher Tätigkeiten erfasst, als auch Alltags- und Freizeitaktivitäten (174). Die Retest-Reliabilität wird zwischen $r = .35$ und $r = .91$ beschrieben, eine interne Konsistenz wird nicht angegeben (173, 174).

Zur Beurteilung des Schweregrads einer Depression wurde das BDI-II (Beck-Depressions-Inventar Revision) herangezogen (175-177). Die Probanden sollten in 21 Gruppen von Aussagen, welche in 4 Intensitäten abgestuft sind, angeben, wie sie sich innerhalb der vergangenen Woche fühlten. Hierdurch soll die subjektive Schwere einer Depression erfasst, bzw. zwischen depressiven und nichtdepressiven Personen unterschieden werden (175, 178). Cut-off-Werte liegen für keine oder eine minimale depressive Symptomatik bei 0-13 Punkten, für eine milde depressive Symptomatik bei 14-19 Punkten, für eine moderate depressive Symptomatik bei 20-28 Punkten und bei

29-63 Punkten für eine schwere depressive Symptomatik (177). Die von uns verwendete deutsche Version des BDI-II zeigt eine interne Konsistenz zwischen $\alpha = .89$ und $.93$, die Retest-Reliabilität wird mit $r = .78$ angegeben.

Mittels der PSS (Perceived Stress Scale) wird erfasst, in welchem Ausmaß Probanden ihren Alltag als stressvoll erlebten und bewerteten (179). Dies geschieht mittels 14 Fragen, welche anhand einer 5-stufigen Likertskala (von 0 = „niemals“ bis 4 = „sehr oft“) zu beantworten sind (179, 180). Die interne Konsistenz wird in der Originalversion mit Werten zwischen $\alpha = .84$ und $.86$ angegeben, die Test-Retest-Reliabilität mit Werten von $r = .55$ (nach 6 Wochen) bis $r = .85$ (nach 2 Tagen) (179).

Im TICS (Trierer Inventar zu chronischem Stress) werden mithilfe von 57 Fragen mit einer 5-fach gestuften Likertskala (von 0=„nie“ bis 4=„sehr häufig“) verschiedene Bereiche chronischer Stressoren beurteilt (181). Dabei gaben die Probanden an, wie oft sie bestimmte Begebenheiten innerhalb der letzten 3 Monate erlebt hatten (182). Die abgefragten Arten von chronischem Stress umfassen die Bereiche „Arbeitsüberlastung, soziale Überlastung, Erfolgsdruck, Unzufriedenheit mit der Arbeit, Überforderung bei der Arbeit, Mangel an sozialer Anerkennung, soziale Spannungen, soziale Isolation [und] chronische Besorgnis“ (182). Die interne Konsistenz des Fragebogens wird mit $\alpha = .84$ bis $.91$ angegeben (183, 184). Eine aus 12 Items des TICS bestehende Screening-Skala erfasst darüber hinaus einen „unspezifischen Globalwert für die chronische Stressbelastung“ (SSCS) (181).

Zudem wurde durch den ASI (Angstsensitivitätsindex) mittels 16 Fragen mit 5-stufiger Likertskala (von 0=„sehr wenig“ bis 4=„sehr stark“) die Wahrnehmung körperlicher und psychischer Symptome von Angst und Nervosität erhoben (185). Die interne Konsistenz des ASI wird mit $\alpha = .88$ angegeben, die Test-Retest-Reliabilität liegt zwischen $r = .71$ und $r = .75$ (186). Studienteilnehmende ohne Angststörung erreichen im ASI im Mittel einen Wert von 19.0 (SD=9.1), Menschen mit Panikstörung, Agoraphobie, PTBS, generalisierter Angststörung, Zwangsstörung oder sozialer Phobie erreichen Punktwerte zwischen 24.9 und 35.9 im ASI (187).

3.2.2.2 Fragebögen während Ruhe- und Stresstestung

Zu Beginn beider Test-Termine wurde eine Gesundheitsanamnese der Probanden erhoben. Hierbei wurden verschiedene Aspekte gesundheitsrelevanten Verhaltens des aktuellen und des Vortages sowie Gewohnheiten diesbezüglich erfragt. Darunter

zählten Nachtschlaf, sportliche Aktivität, Alkohol- und Nikotinkonsum sowie das eigene Gesundheitsempfinden.

Sowohl während der Ruhetestung als auch am Tag des TSST wurden den Probanden zusätzlich vier Fragebögen ausgehändigt (STAI-S1, PASA, STAI-S2, VAS).

Der STAI wurde bereits erläutert. Mit dem STAI-S wurde die State-Angst als Zustand subjektiver, bewusst wahrgenommener Unsicherheit erfasst, welche eine Erregung des vegetativen Nervensystems zur Folge hat (171). Es erfolgte eine Erfassung vor (STAI-S1) und direkt nach (STAI-S2) dem TSST bzw. der Ruhephase. Dadurch ließen sich Veränderungen erheben.

Mittels des PASA (Primary Appraisal Secondary Appraisal) wurde die situationsbezogene kognitive Bewertung der Probanden erfasst. Er beinhaltet 16 Aussagen, welche mit Hilfe einer 6-fach gestuften Likertskala (von 0="ganz falsch" bis 5="ganz richtig") bewertet werden sollen (188). Angelehnt an das transaktionale Stressmodell nach Lazarus (38), soll mit Hilfe des PASA das Ausmaß subjektiv wahrgenommener Belastungen bezüglich einer konkreten Situation differenziert beurteilt werden (188). In einer Erstbewertungs-Skala wird die Einschätzung der objektiven Gegebenheiten, in einer Zweitbewertungsskala die individuelle Reaktion abgefragt (188). Die kognitive Bewertung wird dabei als wichtiges Bindeglied betrachtet (188). Es wird eine interne Konsistenz von $\alpha = .61$ bis $\alpha = .83$ für die Primärskalen und $\alpha = .74$ bis $\alpha = .80$ für die Sekundärskalen beschrieben (188). Da sich der PASA jeweils auf eine konkrete Situation bezieht, wird eine Retest-Reliabilität nicht angegeben (188). Als Gesamtwert des PASA kann aus der Differenz der Sekundärskalen ein Stressindex bestimmt werden, welcher die individuelle Gesamtbelastung widerspiegelt (188).

Unmittelbar nach der Intervention bzw. der Ruhephase diente eine Visuelle-Analog-Skala (VAS) zur Erfassung des subjektiven Stressempfindens der vorangegangenen Situation (189). Die Probanden waren dazu angehalten, das Zutreffen von acht Aussagen zu bewerten, indem sie die Intensität auf einer 100 mm langen Linie kennzeichnen sollten (189). Abhängig von dem untersuchten Phänomen rangiert die Retest-Reliabilität der VAS in Bereichen bis $r = .99$, kann aber auch deutlich niedriger ausfallen, weshalb dadurch nur eine bedingte Aussage über die Reliabilität dynamischer Phänomene getroffen werden kann (189). Durch das Single-Item Format

eignet sich die interne Konsistenz nicht zur Aussage über die Reliabilität des Messinstruments (189).

Alle Fragebögen wurden den Probanden in deutscher Sprache ausgehändigt.

3.2.3 Stressinduktion mittels TSST

Jeder Proband durchlief sowohl eine Testsituation in Ruhe, ohne Intervention, als auch eine Testung mit Stressinduktion mittels TSST (Trierer Sozialstress-Test) (190).

Während des TSST bekamen die Probanden zwei Aufgaben gestellt. Sie wurden aufgefordert, einen Vortrag über Ihre persönlichen Eigenschaften für ein fiktives Bewerbungsgespräch vor einem Gremium zu halten. Die Probanden erhielten eine dreiminütige Vorbereitungszeit und sollten anschließend den PASA-Fragebogen ausfüllen. Dann begann ihre fünfminütige Vortragszeit vor dem Gremium, welches aus einem männlichen (passiv) und einem weiblichen (aktiv) Mitglied bestand. Im Anschluss wurde den Probanden zusätzlich eine Kopfrechenaufgabe gestellt.

Während des Tests lief eine Ton- und Videoaufzeichnung. Erst nach Ende der Stresstestung, nach der letzten Blutentnahme, wurden die Probanden vom Versuchsleiter darüber informiert, dass der TSST lediglich der Induktion von psychosozialen Stress diene. Sie erhielten eine Verschwiegenheitserklärung zur Unterschrift, Informationen über den Ablauf der Testsituation nicht an mögliche weitere Testpersonen weiterzugeben.

Der TSST ist ein bewährtes Instrument zur Auslösung von moderatem psychosozialen Stress. Er wird eingesetzt, um unter Laborbedingungen signifikante Veränderungen sowohl in kardiovaskulären Parametern als auch in endokrinen Achsen zu erzielen, so auch in der HPA-Achse (190). Hier führt er, im Vergleich zu anderen laborgestützten Verfahren, zu den deutlichsten Auslenkungen (191). Verschiedene Untersuchungen erbrachten das Ergebnis, dass mittels TSST vergleichbare Stressreaktionen bei Erwachsenen im Alter von 20-80 Jahren erzielt werden (192).

3.2.4 Probengewinnung

Jedem Probanden wurden zu 11 Zeitpunkten im Verlauf der Testung über den peripheren Venenkatheter Blut entnommen. Es wurden jeweils eine EDTA-Monovette

(4 ml) und eine Serum-Monovette (9 ml) gefüllt. Um den möglichen Einfluss des zirkadianen Rhythmus auf das Endocannabinoidsystem (193) so gering wie möglich zu halten, wurden alle Testungen zwischen 13.00 Uhr und 16.30 Uhr begonnen.

Die Serum-Monovetten wurden nach der Abnahme bei Raumtemperatur bis zum Ende der Testung stehen gelassen, mindestens jedoch 30 Minuten.

Die EDTA-Monovetten wurden direkt nach der Blutentnahme für 10 Minuten bei 2000xG bei 4°C zentrifugiert und anschließend stehend auf Eis im Kühlschrank gelagert. Nach Ende der Testung wurden von jeder EDTA-Probe vier Aliquots abpipettiert (2 x 100 µl, 1x 500 µl, 1x1000 µl), die beschrifteten Tubes in Trockeneis zwischengelagert und bei – 80°C eingelagert.

Im Anschluss wurden die Serum-Monovetten für 10 Minuten bei 2500xG bei 20°C zentrifugiert. Es wurden ebenfalls jeweils 4 Aliquots (3 x 500 µl + 1 x 1000 µl) in die beschrifteten Tubes abpipettiert und bei – 80°C eingelagert.

3.3 Laboranalytik

Im Zusammenhang mit der quantitativen Profilerstellung von Endocannabinoiden ergeben sich Herausforderungen vor allem aus ihrer ursprünglich geringen Konzentration in biologischen Materialien, der Vielfalt der biologischen Matrizen, in denen sie vorhanden sind, und den sich schnell ändernden Konzentrationen von Endocannabinoiden und endocannabinoidähnlichen Lipiden während und nach der Sammlung biologischer Proben durch ex vivo – Abbau und/oder Synthese und chemische Modifikationen wie beispielsweise Isomerisierung oder Oxidation (194). Bereits kleine Abweichungen bezüglich Temperatur, Zeitpunkt der Gewebeentnahme und – verarbeitung oder auch der Materialien und Geräte für die Gewebeerarbeitung können künstliche Veränderungen der Endocannabinoidspiegel hervorrufen, weshalb eine Standardisierung vor allem der präanalytischen Parameter unbedingt notwendig ist (194).

Die Analyse der Endocannabinoiden erfolgte in der Clinical Lipidomics Unit des Instituts für Physiologische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Zur Minimierung der Probenvariabilität wurden die präanalytischen Parameter Probenentnahme und -verarbeitung, Zeit, Temperatur, Lagerung, Aliquotierungsverfahren und -volumen sowie Transport mittels der vom Labor

vorgegebenen Standardarbeitsanweisungen umgesetzt. Es erfolgte eine Probenverarbeitung mittels robotisierter Plattform, im Anschluss die Quantifizierung, Kuration und Verifizierung der Daten. Die Endocannabinoide wurden aus dem Plasma mittels liquid-liquid-extraction (LLE) extrahiert und mittels Flüssigkeitschromatographie/Multiple Mass Monitoring (LC/MRM) – Injektion analysiert und quantifiziert (8). Während des gesamten Analyseverfahrens wurde die Temperatur der Proben auf 4°C gehalten um ex vivo – Änderungen der Endocannabinoidspiegel zu vermeiden (8). Die Werte wurden anschließend auf das Plasmavolumen normalisiert (8). Die Probenverarbeitung und -analyse im Labor wurde blind durchgeführt.

3.4 Statistische Analysen

Mittels Power Analyse wurde a priori die benötigte Stichprobengröße errechnet. Bei Varianzanalysen mit 2 Messwiederholungen (Innersubjekt – Effekte) mit Alpha = 0.05, mittlerer Effektstärke ($f = 0.25$) und Power ($1 - \beta = 0.80$) ist eine Stichprobengröße von $n = 28$ erforderlich (195). Da mit einem Dropout einzelner Versuchspersonen gerechnet werden musste, wurden zusätzlich 10% an Teilnehmern untersucht, womit sich eine Gesamtstichprobengröße von mindestens 31 Personen ergab. Es nahmen 32 Probanden an der Studie teil, von denen zwei aufgrund von Ausschlusskriterien nicht in die Datenauswertung einbezogen wurden.

Die statistische Auswertung der Daten wurde mittels des Statistikprogramms SPSS in der Version 23 (IBM SPSS Statistics 2, IBM, Armonk, USA) durchgeführt.

Statistische Unterschiede von $p < 0.05$ wurden als signifikant erachtet. Die Mittelwerte der einzelnen Skalen der Fragebögen wurden mittels t – Test für abhängige Stichproben verglichen. Bei signifikanten Ergebnissen im t – Test wurde die Effektstärke mittels Cohen's d bestimmt (196). Die Überprüfung der Daten auf Normalverteilung wurde mit dem Shapiro – Wilk – Test vorgenommen. Aufgrund nicht normalverteilter Daten wurden die Messwerte der Endocannabinoidkonzentrationen einer log – Transformation unterzogen. Die Analyse der Endocannabinoide erfolgte mittels einer 2 (Bedingungen: Ruhe, Stress) mal 6 (Messzeitpunkte: -1, +1, +10, +20, +30, +45) messwiederholten ANOVA. Die Sphärizität wurde mittels Mauchly – Tests geprüft. Lag diese nicht vor, erfolgte eine Greenhouse – Geisser – Korrektur.

Zur Bewertung der Stressreaktivität wurde für die Endocannabinoidkonzentrationen jeweils ein Delta der Ruhe- und der Stressbedingung berechnet.

Für die gruppierte Auswertung erfolgte ein Mediansplit der Probanden je nach Höhe des ASI und somit eine Aufteilung in eine Gruppe von 14 Probanden mit niedrigem ASI (bis 14 Punkte) und eine Gruppe von 16 Probanden mit hohem ASI (ab 15 Punkte).

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobenbeschreibung

4.1.1 Soziodemographische Ergebnisse und Gesundheitsverhalten

Das Durchschnittsalter der Probanden betrug $M = 24,33$ Jahre ($SD = 4,09$). 24 der Probanden (80,0%) gaben als Nationalität „Deutsch“ an, 1 Proband (3,3%) war „Deutscher Übersiedler“, 5 Probanden (16,6%) gaben eine „andere Nationalität“ an, wobei alle Probanden fließend deutsch sprachen.

Ein Großteil der Teilnehmer gab als Schulabschluss das Abitur oder Fachabitur an ($n = 28$, 93,3%), jeweils ein Proband (3,3%) hatte einen Realschulabschluss oder einen Haupt-/Volksschulabschluss. Als höchsten Berufsabschluss gaben 12 Probanden (40,0%) an, noch in der Ausbildung zu sein, 9 Probanden (30,0%) gaben einen Fachhochschul- oder Universitätsabschluss an. Keinen Berufsabschluss hatten zum Zeitpunkt der Rekrutierung 5 Probanden (16,7%). Jeweils 2 Teilnehmer (6,7%) gaben eine abgeschlossene Lehre/einen Fachschulabschluss oder Sonstiges an.

Alle Studienteilnehmer waren ledig, wobei 15 Probanden (50,0%) zum Zeitpunkt der Testungen in einer festen Partnerschaft lebten, 11 Probanden (36,7%) langfristig und 4 Probanden (13,3%) kurzfristig keinen Partner hatten.

21 Teilnehmer (70,0%) gaben an, sich im letzten Monat sportlich betätigt zu haben.

Unter den Probanden befanden sich 6 Raucher (20,0%) mit einem Zigarettenkonsum von 1 – 2 Zigaretten pro Tag. 3 Studienteilnehmer (10,0%) gaben an, nachts oder in Schichten zu arbeiten, ebenfalls 3 Probanden (10,0%) gaben Schlafprobleme an. Der BMI der Probanden lag zwischen 19,94 und 24,98 kg/m^2 .

4.1.2 Erfassung psychischer Gesundheit

Zur Erfassung der psychischen Gesundheit wurden den Probanden vier Fragebögen ausgehändigt, SCL-90-R (Symptom-Checkliste-90), BDI-II (Beck-Depressions-Inventar Revision), TICS (Trierer Inventar zu chronischem Stress) und ASI (Angstsensitivitätsindex), welche bereits zuvor kurz beschrieben wurden. Es ergaben sich die in Tabelle 1 dargestellten Mittelwerte und Standardabweichungen.

Tabelle 1

Mittelwerte und Standardabweichungen der Probanden in den Fragebögen zur Erfassung psychischer Gesundheit

Fragebogen	M	SD
SCL-90-R (GSI)	0,32	0,28
BDI-II	5,00	4,84
TICS (SSCS-Wert)	11,03	5,86
ASI	15,33	7,28

Anmerkung. SCL-90-R (GSI) = Symptom-Checkliste-90, revidierte Version (Global Severity Index); BDI-II = (Beck-Depressions-Inventar Revision; TICS (SSCS-Wert) = Trierer Inventar zu chronischem Stress (Screeningskala chronischer Stress); ASI = Angstsensitivitätsindex.

4.1.2.1 Symptom-Checkliste-90

Der für den GSI ermittelte Mittelwert unserer Probanden entspricht T-Werten zwischen 41 und 60. Dabei werden T-Werte zwischen 40 und 60 als nicht klinisch auffällig gewertet (197).

4.1.2.2 Beck-Depressions-Inventar

Die ermittelten Werte des BDI liegen im Mittel unterhalb der Mittelwerte nichtklinischer Stichproben mehrerer deutschsprachiger Studien ($M = 7,69$ [$SD = 7,52$]) (177). Orientiert an den festgelegten Cut-Off-Werten lassen sich die Probanden den Kategorien „keine Depression“ (BDI-II-Summenwerte 0 bis 8), „minimale Depression“ (BDI-II-Summenwerte 9 bis 13) und „leichte Depression“ (BDI-II-Summenwerte 14 bis 19) zuordnen, wobei die Schwellenwerte sehr niedrig angesetzt sind und in klinischen Studien gegebenenfalls höher angesetzt werden sollten (178).

4.1.2.3 Trierer Inventar zu chronischem Stress

Die erfassten Mittelwerte der SSCS (Screeningskala chronischer Stress) entsprechen T-Werten zwischen 37 und 54. Ein erhöhtes Level an chronischem Stress, bei dem sich die Befragten „häufig besorgt, überlastet, überfordert, nicht anerkannt“ fühlen, wird bei T-Werten der SSCS $> 56,6$ angenommen (181).

4.1.2.4 Angstsensitivitätsindex

Mithilfe des Angstsensitivitätsindex erfolgte die Erfassung der Wahrnehmung physischer und psychischer Symptome von Nervosität und Angst (185). Der im ASI erfasste Mittelwert lag deutlich unter den Referenzwerten für Menschen mit Angststörungen sowie auch etwas unter dem angegebenen Mittelwert für Menschen ohne Angststörungen von $M = 19,00$ ($SD = 9,10$) (187). Es zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden, so lag das Minimum des ASI bei $Min = 2,00$ Punkte, das Maximum bei $Max = 33,00$ Punkte. Im Mittel werden die Punktwerte für Menschen mit Angststörungen im ASI zwischen 24,9 und 35,9 angegeben (187).

4.2 Subjektive Bewertung von Unsicherheit und Stressempfinden ohne und mit Stressinduktion

Tabelle 2 veranschaulicht die Mittelwertvergleiche der vier während und unmittelbar im Anschluss an Ruhephase und Stressinduktion ausgehändigten Fragebögen. Eine

subjektive, bewusst wahrgenommene Unsicherheit der Probanden wurde mit dem STAI-S jeweils vor (Zeitpunkt 1) und unmittelbar nach (Zeitpunkt 2) der Ruhephase bzw. Stressinduktion erfasst. Hierbei zeigte sich im STAI-S1 kein relevanter Unterschied zwischen Ruhe- und Stresstestung. Im STAI-S2 hingegen, jeweils nach Ruhephase und TSST, ließ sich ein deutlicher Unterschied zwischen Ruhetestung und Stressinduktion mit hoher Effektstärke erkennen (siehe Tabelle 2).

Mit Hilfe des PASA wurde das Ausmaß der subjektiv wahrgenommenen Belastungen während Ruhephase und TSST erfasst. Diese Belastungen lassen sich den vier Primärskalen „Bedrohung“, „Herausforderung“, „Selbstkonzept eigener Fähigkeiten“ sowie „Kontrollüberzeugung“ zuordnen, zudem können die Sekundärskalen Erstbewertung und Zweitbewertung berechnet werden (188). Der Vergleich zwischen Ruhebedingungen und Stressinduktion zeigte für die Primärskalen „Bedrohung“ und „Herausforderung“ sowie für die Sekundärskala „Erstbewertung“ einen signifikanten Anstieg der Mittelwerte. Es zeigte sich jeweils ein starker Effekt für die drei Skalen. Die Werte der Primärskalen für „Selbstkonzept“ und „Kontrollüberzeugung“ sowie für die Sekundärskala „Zweitbewertung“ hingegen nahmen von Ruhe- zu Stresstestung im Mittel signifikant ab. Für die Skalen „Selbstkonzept“ und „Zweitbewertung“ ließ sich dabei eine mittlere Effektstärke ermitteln, für die Skala „Kontrollüberzeugung“ zeigte sich ein kleiner Effekt. Der Stressindex zeigte sich unter Ruhebedingungen signifikant niedriger als unter Stressinduktion, wobei es sich um einen starken Effekt handelte.

Die visuelle Analogskala diente zur Erfassung des subjektiven Stressempfindens der Probanden im Anschluss an die Ruhephase bzw. den TSST. Es zeigte sich in der Ruhetestung ein signifikant niedrigerer Mittelwert als nach der Stressinduktion.

Tabelle 2*Erfassung von Stressempfinden und Unsicherheit*

Fragebogen	Ruhetestung		TSST		Mittelwertvergleich			Effektstärke
	M	SD	M	SD	t	df	p	Cohen's d
STAI-S1	33,43	5,25	34,73	7,64	-1,23	29	0,23	
STAI-S2	31,20	6,14	41,20	9,14	-6,22	29	<0,001	1,14
PASA								
Bedrohung (1-6)	1,47	0,83	3,08	1,08	-8,20	29	<0,001	1,50
Herausforderung (1-6)	2,23	0,89	4,11	0,80	-9,46	29	<0,001	1,73
Selbstkonzept (1-6)	4,59	0,88	3,84	1,03	3,14	29	<0,01	0,57
Kontrollüberzeugung (1-6)	4,62	0,71	4,20	1,00	2,35	29	<0,05	0,43
Erstbewertung (1-6)	1,85	0,77	3,59	0,83	-10,27	29	<0,001	1,88
Zweitbewertung (1-6)	4,60	0,63	4,02	0,88	3,52	29	<0,01	0,64
Stressindex (-5 bis +5)	- 2,76	1,24	- 0,43	1,39	-8,24	29	<0,001	1,51
VAS	42,42	11,34	58,67	8,91	-7,86	29	<0,001	1,44

Anmerkung. STAI-S1/S2 = State Trait Anxiety Inventory-State (zu den Zeitpunkten 1 und 2); PASA = Primary Appraisal Secondary Appraisal; VAS = Visuelle-Analog-Skala.

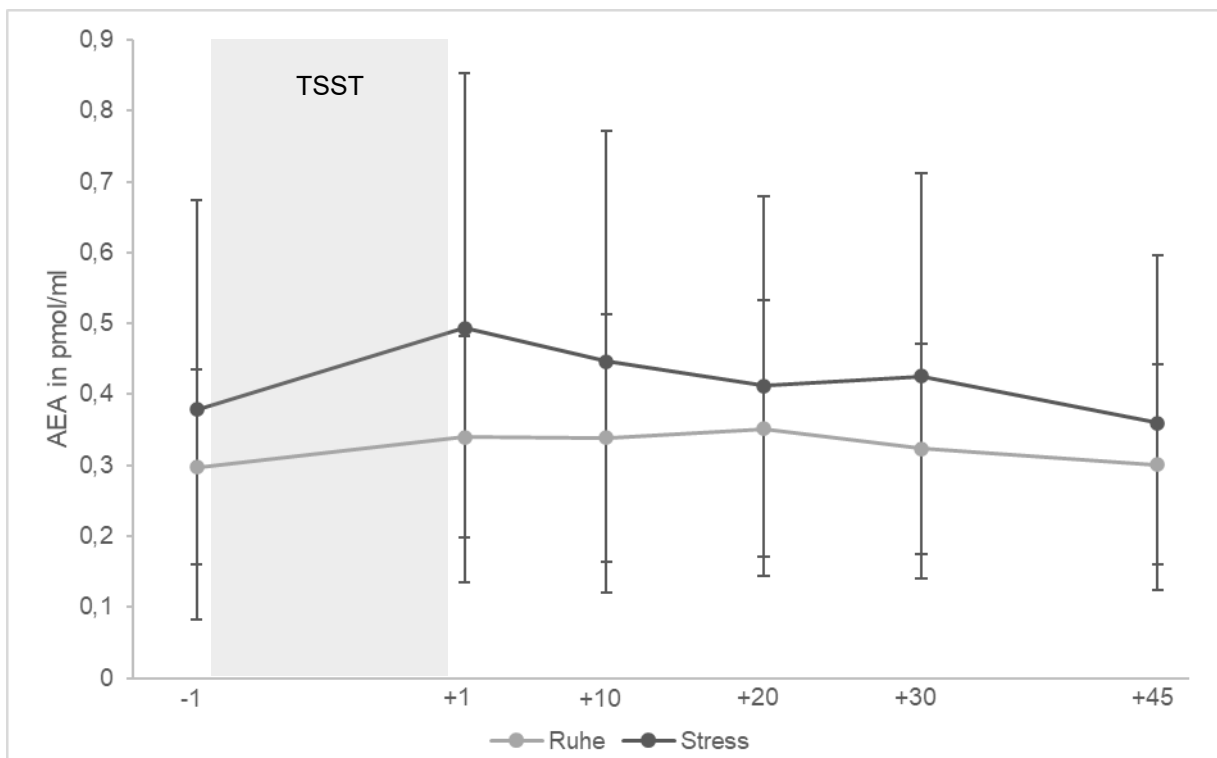
4.3 Konzentrationen von AEA und 2-AG ohne und mit Stressinduktion

Zunächst lässt sich ein Effekt der Stressinduktion auf die Konzentration sowohl von AEA als auch von 2-AG aus den gemessenen Parametern ableiten. Die Abbildung 1 zeigt die Veränderungen der gemessenen AEA-Konzentration zu den erfassten Messzeitpunkten sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter Einfluss des TSST. Die Analyse der AEA-Konzentrationen mittels ANOVA mit Messwiederholung zeigte signifikante Innersubjekteffekte sowohl der Messzeitpunkte ($F(5, 145)=8.89, p<0.001, \eta^2=0.235$) als auch der Interaktion zwischen Bedingung (Ruhe/Stress) und Messzeitpunkten ($F(3.77, 109.17)=2.85, p<0.05, \eta^2=0.09$).

Abbildung 2 vergleicht die 2-AG-Konzentration zu den erfassten Messzeitpunkten während der Testungen unter Ruhe- und Stressbedingungen. Auch für 2-AG zeigte die ANOVA einen signifikanten Unterschied der Innersubjekteffekte der Messzeitpunkte ($F(3.07, 88.94)=10.96, p<0.001, \eta^2=0.274$) und der Interaktion zwischen Bedingung und Messzeitpunkten ($F(2.79, 80.79) = 7.79, p<0.001, \eta^2=0.212$).

Abbildung 1

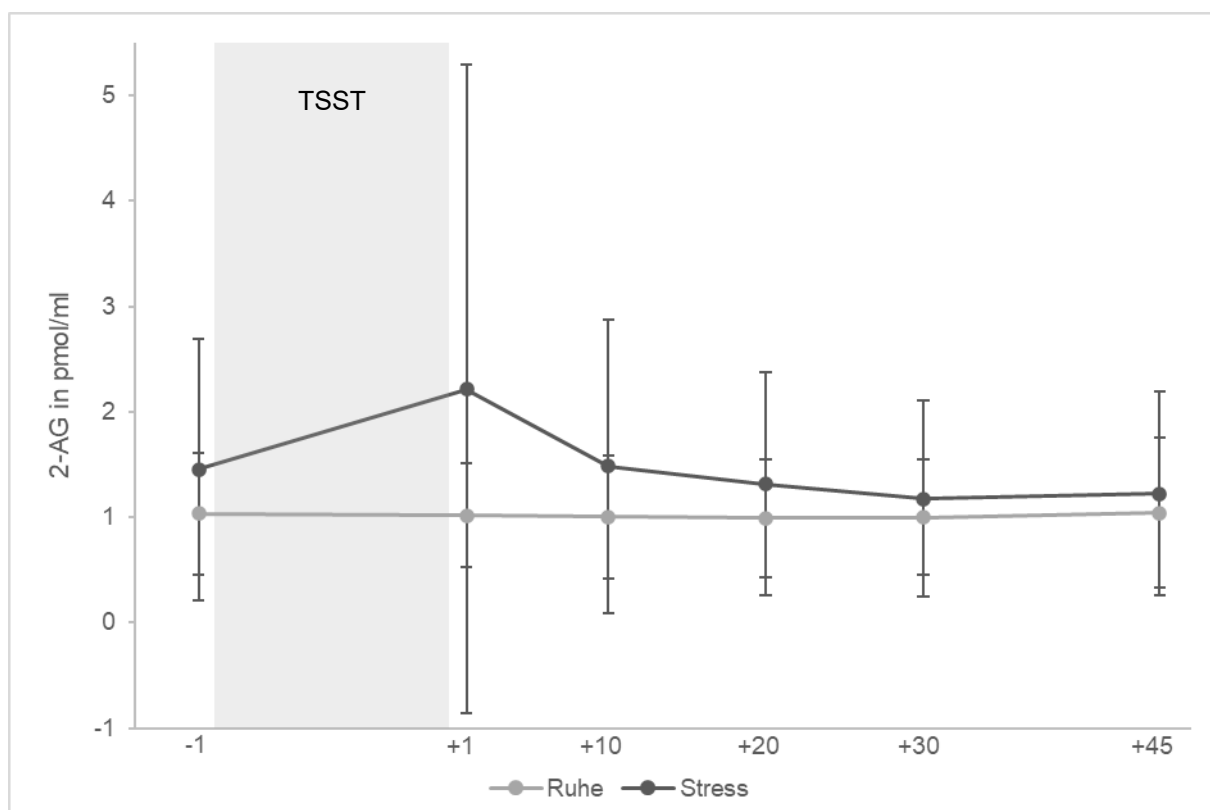
AEA-Konzentration unter Ruhe- und Stressbedingungen



Anmerkung: AEA-Konzentration ($M \pm SD$). TSST, Trierer Sozialstress-Test.

Abbildung 2

2-AG-Konzentration unter Ruhe- und Stressbedingungen



Anmerkung: 2-AG-Konzentration ($M \pm SD$). TSST, Trierer Sozialstress-Test.

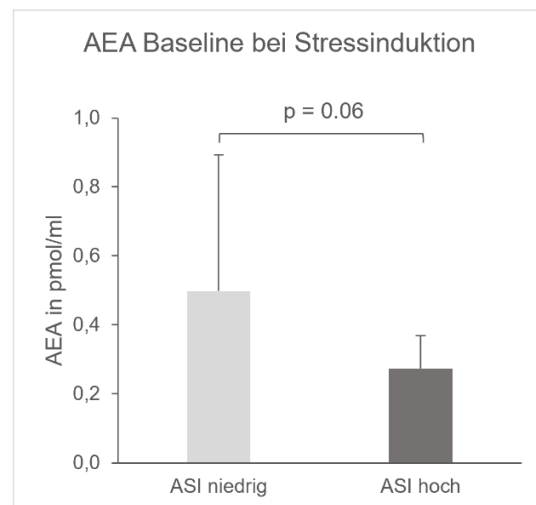
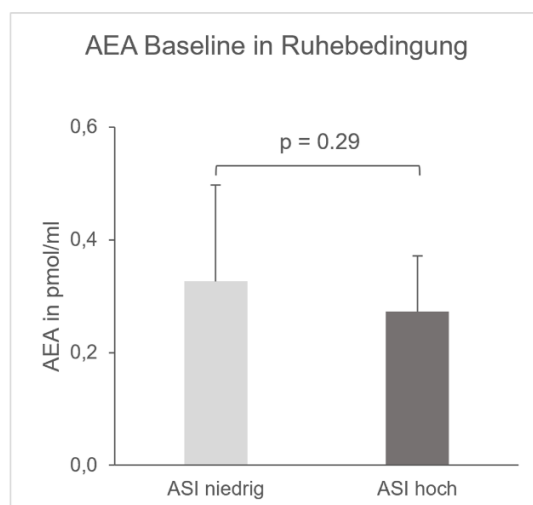
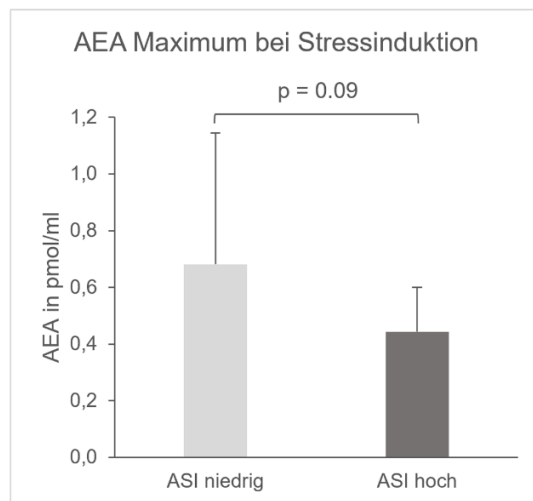
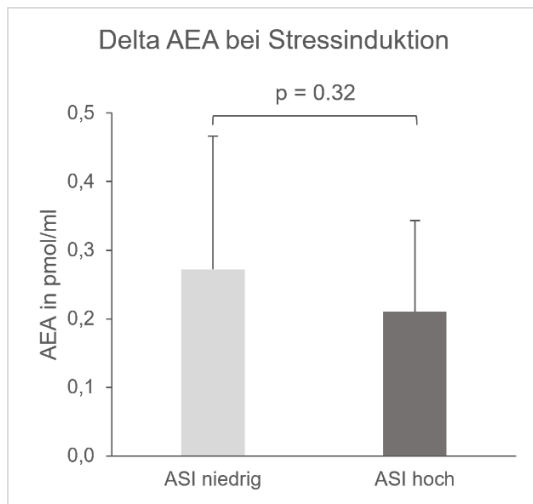
4.4 Zusammenhang zwischen Endocannabinoidkonzentration und Ausprägung der Angstsensitivität

Beim Vergleich der AEA-Konzentration abhängig von der Ausprägung der Angstsensitivität (Abbildung 3) lässt sich erkennen, dass sich bei Probanden mit einem höheren ASI-Wert insgesamt eine geringere AEA-Konzentration nachweisen lässt. Dies gilt sowohl für das errechnete Delta als Parameter für die Stressreaktivität, als auch für das gemessene Maximum der Konzentration und die Baseline (Messzeitpunkt -1) unter Ruhe- und Stressbedingungen. Der Tabelle 3 lassen sich die entsprechenden Ergebnisse des unabhängigen t-Tests der visualisierten Werte entnehmen. Für keinen der Parameter lag ein signifikanter Unterschied vor.

Es zeigte sich außerdem eine negative bivariate Korrelation der gruppierten ASI-Werte bezogen auf das Delta und das Maximum von AEA unter Stressinduktion sowie im Bezug zur Baseline unter Ruhebedingungen (Tabelle 4), welche jedoch nicht signifikant ausgeprägt war.

Abbildung 3

AEA-Konzentration bei niedrigem und hohem ASI



Anmerkung: ASI, Angstsensitivitätsindex. ASI niedrig, 2-14 Punkte (14 Probanden). ASI hoch, 15-33 Punkte (16 Probanden). Baseline, Messzeitpunkt -1.

Tabelle 3*Mittelwertvergleich zwischen niedrigem und hohem ASI für AEA*

	ASI niedrig		ASI hoch		Mittelwertvergleich		
	M	SD	M	SD	t	df	p
Delta (Stress)	0,27	0,19	0,21	0,13	1,01	28	0,32
Maximum (Stress)	0,68	0,46	0,45	0,16	1,83	15,64	0,09
Baseline (Ruhe)	0,33	0,17	0,27	0,10	1,08	28	0,29
Baseline (Stress)	0,50	0,29	0,27	0,10	2,08	14,33	0,06

Anmerkung: ASI, Angstsensitivitätsindex. ASI niedrig, 2-14 Punkte (14 Probanden). ASI hoch, 15-33 Punkte (16 Probanden). Baseline, Messzeitpunkt -1.

Tabelle 4*Bivariate Korrelation der AEA-Konzentrationen zur ASI-Gruppe*

	r	p
Delta (Stress)	- 0,19	0,32
Maximum (Stress)	- 0,34	0,06
Baseline (Ruhe)	- 0,20	0,30

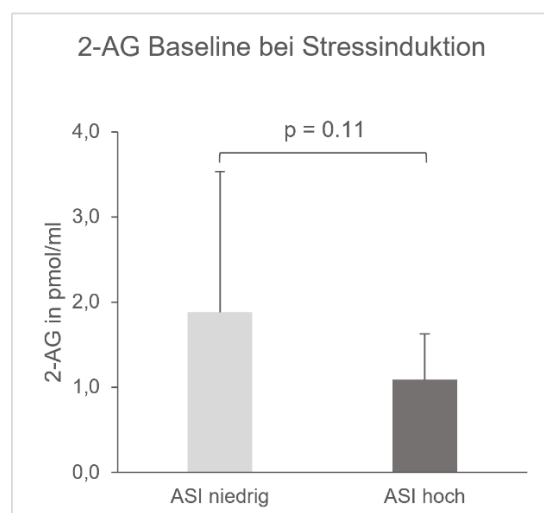
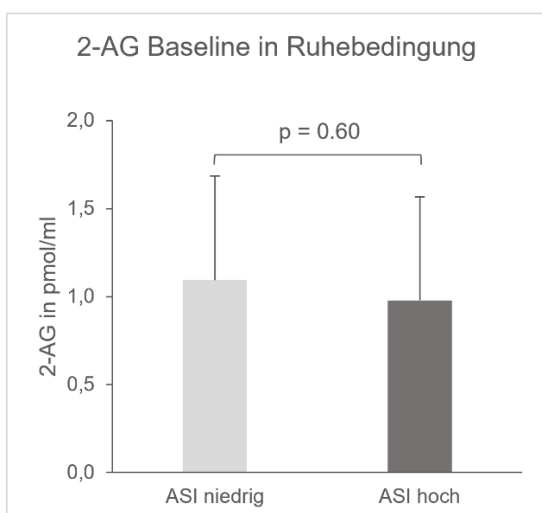
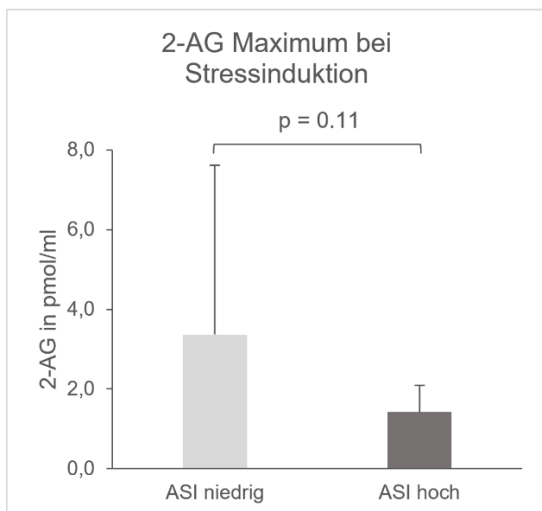
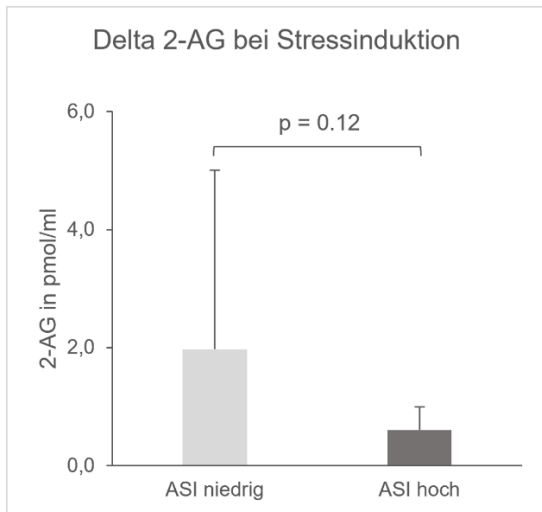
Anmerkung: r, Korrelation nach Pearson. Baseline, Messzeitpunkt -1.

Im Vergleich der Konzentration von 2-AG gruppiert nach Ausprägung der Angstsensitivität (Abbildung 4) zeigten Probanden mit einem höheren ASI-Wert insgesamt eine geringere 2-AG-Konzentration. Diese Tendenz zeigte sich für das Delta, das Maximum der Konzentration und die Baseline (Messzeitpunkt -1) unter Ruhe- und Stressbedingungen. Im unabhängigen t-Test zwischen niedrigem und hohem ASI für die visualisierten Parameter von 2-AG (Tabelle 5) zeigte sich jedoch für keine der bestimmten Variablen eine Signifikanz im Mittelwertvergleich.

Die bivariate Korrelation der gruppierten ASI-Werte zeigte auch für 2-AG eine negative Korrelation des Delta und des Maximums unter Stressinduktion sowie der Baseline unter Ruhebedingungen (Tabelle 6), wobei auch hier für keine der Korrelationen Signifikanz bestand.

Abbildung 4

2-AG-Konzentration bei niedrigem und hohem ASI



Anmerkung: ASI, Angstsensitivitätsindex. ASI niedrig, 2-14 Punkte (14 Probanden). ASI hoch, 15-33 Punkte (16 Probanden). Baseline, Messzeitpunkt -1.

Tabelle 5*Mittelwertvergleich zwischen niedrigem und hohem ASI für 2-AG*

	ASI niedrig		ASI hoch		Mittelwertvergleich		
	M	SD	M	SD	t	df	p
Delta (Stress)	1,97	3,04	0,61	0,39	1,67	13,37	0,12
Maximum (Stress)	3,37	4,25	1,42	0,67	1,69	1,56	0,11
Baseline (Ruhe)	1,09	0,59	0,98	0,59	0,54	28	0,60
Baseline (Stress)	1,88	1,65	1,09	0,54	1,71	15,42	0,11

Anmerkung: ASI, Angstsensitivitätsindex. ASI niedrig, 2-14 Punkte (14 Probanden). ASI hoch, 15-33 Punkte (16 Probanden). Baseline, Messzeitpunkt -1.

Tabelle 6*Bivariate Korrelation der 2-AG-Konzentrationen zur ASI-Gruppe*

	r	p
Delta (Stress)	- 0,32	0,09
Maximum (Stress)	- 0,32	0,08
Baseline (Ruhe)	- 0,11	0,56

Anmerkung: r, Korrelation nach Pearson. Baseline, Messzeitpunkt -1.

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung von Veränderungen der Konzentration von AEA und 2-AG durch akuten Stress sowie eines damit verbundenen möglichen Zusammenhangs und der gegenseitigen Beeinflussung von Endocannabinoidsystem und Angstsensitivität. Die Ergebnisse bieten interessante Einblicke in das Forschungsgebiet und können gleichzeitig Ausgangspunkt für weitere Forschung sein.

5.1 Interpretation der Ergebnisse

5.1.1 Stressinduktion und deren Auswirkungen

Betrachtet man den Einfluss der von uns durchgeführten Stressinduktion mittels TSST zeigt sich, dass die Probanden ein signifikant erhöhtes Stresslevel und ein gesteigertes Gefühl der Unsicherheit erlebten. Die wahrgenommene Unsicherheit der Probanden nimmt also unter Einfluss des TSST signifikant zu. Dies bestätigt die Erkenntnisse bisheriger Untersuchungen zum TSST (190, 192) und zeigt, dass die Probanden durch den Versuchsaufbau messbar psychosozialen Stress ausgesetzt waren.

Zudem zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Konzentrationen sowohl von AEA als auch von 2-AG während der Stressinduktion. Wir konnten somit eine relevante Erhöhung der peripheren Konzentration beider Endocannabinoide unter dem Einfluss von akutem psychosozialen Stress nachweisen. Dies lässt den Schluss zu, dass das Endocannabinoidsystem eine bedeutende Rolle bei der Stressbewältigung spielt. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Studien (6, 16, 198) überein, die zeigen, dass Stresssituationen häufig mit einer Aktivierung des Endocannabinoidsystems einhergehen. Diese Aktivierung stellt, nach aktuellem Kenntnisstand, eine adaptive Reaktion des Organismus auf erhöhte Belastungen dar.

Interessanterweise bestätigen unsere Erkenntnisse auch bereits zuvor beschriebene Unterschiede zu Beobachtungen im Tiermodell. Wie bereits erläutert, zeigte sich bei Nagetieren in bisherigen Untersuchungen im Zusammenhang mit Stress ein Anstieg von 2-AG, jedoch eine reduzierte Konzentration von AEA (12, 95, 144). Forschungsergebnisse aus Tiermodellen scheinen daher nicht uneingeschränkt auf den menschlichen Organismus übertragbar zu sein.

Durch die Ergebnisse unseres Versuchsaufbaus werden bisherige Annahmen bestätigt, dass dem Endocannabinoidsystem eine wichtige Rolle in der Regulierung von Stressreaktionen zukommt (6, 16, 199). Hierzu zählen unter anderem die Freisetzung von Glukokortikoiden und die damit verbundenen Anpassungsreaktionen des Organismus unter Stress sowie die Erzeugung von Vermeidungsverhalten (199). Wir konnten zudem deutlich machen, dass die Endocannabinoide im zeitlichen Verlauf des Versuchsaufbaus dynamischen Veränderungen durch physiosozialen Stress unterliegen. Dies deckt sich mit bisherigen Untersuchungen zur regulatorischen Funktion des Endocannabinoidsystems bei Stresseinwirkung. Durch die Freisetzung von CRH als Stressreaktion kommt es zur Hydrolyse und anschließenden Beendigung der AEA-Signalwirkung beispielsweise in der Amygdala (28). Hierdurch kommt es zur Erregung in Unterregionen der Amygdala (14) mit daraus resultierender Stressreaktion und Entstehung von Angst (28, 124). Unter der stressbedingten Freisetzung von Glukokortikoiden kommt es ebenfalls zu einer vermehrten Endocannabinoid-Signalgebung, insbesondere von 2-AG, was eine Verminderung der neuronalen Aktivität in allen stressreaktiven Regionen zur Folge hat und somit zur Beendigung der Stressreaktion beiträgt (10, 13). Ähnliche Veränderungen der Signalgebung konnten beim Menschen bestätigt werden und somit die Wirkung des eCBS in der Regulation von Stressreaktionen und affektiven Zuständen belegen, insbesondere über die Modulierung der HPA – Achse (3, 6-8).

5.1.2 Angstsensitivität und Endocannabinoidkonzentrationen

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Angstsensitivität und der Konzentration von AEA und 2-AG ergab weniger eindeutige Ergebnisse.

Auf der Grundlage bisheriger Untersuchungen lassen sich, wie bereits erläutert, wichtige Einflüsse des Endocannabinoidsystems in Bezug auf die Modulation von Angstverhalten, erlernten Angstreaktionen und der Beeinflussung des Angstgedächtnisses annehmen (16, 25-28). Unter anderem wird ein Mangel an AEA mit einem verstärkten Angstverhalten in Verbindung gebracht (16, 28). Zudem bestehen wechselseitige Einflüsse zwischen Angstsensitivität und Angsterkrankungen (19, 79, 80).

Daraus lässt sich die Annahme einer gegenseitigen Beeinflussung auch von Endocannabinoidsystem und Angstsensitivität ableiten. Es stellt sich somit die Frage nach einem messbaren Zusammenhang. Dieser konnte jedoch durch unsere Untersuchungen nicht nachgewiesen werden. Die in den Ergebnissen erkennbare Tendenz, dass Probanden mit höheren Angstsensitivitätsindizes niedrigere Konzentrationen von AEA und 2-AG in Ruhe aufweisen, legt nahe, dass eine bestimmte Vulnerabilität gegenüber Angststörungen möglicherweise mit einer dysregulierten Endocannabinoidaktivität verbunden sein kann. Diese Beobachtung war in unserem Versuchsaufbau jedoch nicht signifikant. Trotzdem könnte sie wichtige Hinweise für zukünftige Forschung liefern, die sich mit der Rolle des Endocannabinoidsystems bei der Regulation von Angst beschäftigt.

5.1.3 Reaktion des Endocannabinoidsystems auf akuten Stress in Abhängigkeit von Angstsensitivität

Es lässt sich ein grundsätzlicher Zusammenhang zwischen akutem Stress und der Ausprägung der Angstsensitivität aus bisherigen Betrachtungen ableiten (19, 79). Zudem wurden bereits eingehend die bisherigen Kenntnisse zu den Wechselwirkungen zwischen Stress und Endocannabinoidsystem berichtet.

Daher ergibt sich die Frage nach einem Zusammenhang von Angstsensitivität und Endocannabinoidsystem unter dem Einfluss von akutem psychosozialen Stress. Wir wollten wissen, ob sich bei Probanden mit hohen Werten des ASI - also einer ausgeprägteren Angstsensitivität - nach der Stressinduktion niedrigere Konzentrationen von AEA und 2-AG nachweisen lassen als bei Probanden mit niedrigen Werten im ASI. Umgekehrt stellte sich die Frage, ob Probanden mit niedrigen ASI-Werten nach Stressinduktion eine erhöhte Konzentration der beiden Endocannabinoiden aufweisen.

Die Analyse der Interaktion zwischen Angstsensitivität und den Veränderungen der Endocannabinoiden unter akutem Stress zeigt deskriptiv, dass Probanden mit höheren ASI-Werten sowohl vor als auch nach Stressinduktion ein insgesamt niedrigeres Endocannabinoidlevel aufwiesen im Vergleich zu Probanden mit einer geringeren Ausprägung der Angstsensitivität. Dies zeigte sich sowohl in der Grundaktivität als auch in der minimalen und maximalen Auslenkung der Konzentrationen von AEA und

2-AG. Diese Beobachtung könnte darauf hinweisen, dass das Endocannabinoidsystem bei Menschen mit höherer Angstsensitivität möglicherweise eine geringere Grundaktivität aufweist sowie weniger reaktionsfähig ist, was zu einer erhöhten Anfälligkeit für stressbedingte Störungen führen könnte.

Allerdings ist es wichtig zu betonen, dass diese Ergebnisse nicht signifikant waren und somit vorsichtig interpretiert werden sollten. Sowohl vor als auch nach der Stressinduktion konnten keine signifikanten Unterschiede der Konzentrationen von AEA und 2-AG in Bezug auf die Ausprägung der Angstsensitivität festgestellt werden. Es lässt sich somit allenfalls eine Tendenz erahnen. Ein definitiver Zusammenhang der Reaktion des Endocannabinoidsystems auf Stress in Abhängigkeit zur Angstsensitivität lässt aus unserer Untersuchung nicht ableiten.

5.2 Inhaltliche Diskussion

5.2.1 Klinische Implikationen

Die signifikanten Veränderungen der Endocannabinoidkonzentrationen unter Stress deuten darauf hin, dass das Endocannabinoidsystem eine wichtige Rolle in der Stressbewältigung spielt. Diese Erkenntnis bestätigt bisherige Untersuchungsergebnisse und könnte dazu beitragen, neue therapeutische Ansätze zur Behandlung von Angststörungen und anderen stressbedingten Erkrankungen zu entwickeln. Aktuelle Untersuchungen beschäftigen sich mit potenziellen pharmakologischen Modulationen des Endocannabinoidsystems mit Blick auf verschiedenste Erkrankungen. So wird neben möglichen therapeutischen Optionen für Schmerzerkrankungen (200) und Suchterkrankungen (201) auch im Bereich neurologischer und neurodegenerativer Erkrankungen (202, 203) geforscht. Zudem stellt der Einfluss des eCBS ein vielversprechendes Forschungsgebiet für weitere Untersuchungen zu pharmakologischen Therapien bei Angsterkrankungen dar (204-206). Des Weiteren deuten neuere Erkenntnisse darauf hin, dass Endocannabinoide möglicherweise als Biomarker zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie psychiatrischer Erkrankungen genutzt werden können (207). Hierzu können wir mit unserer Untersuchung einen Beitrag leisten, welcher zum besseren Verständnis dieses komplexen Systems dient. Generell steht die Forschung hier noch am Anfang und es braucht weitere Studien zu möglichen Einsatzgebieten, Wirkweisen und

Nebenwirkungsspektren von Pharmaka, welche mit dem eCBS interagieren (200, 202, 204, 207).

Eine gezielte Modulation des Endocannabinoidsystems könnte potenziell zur Linderung von Angstsymptomen beitragen und die Stressresilienz von Patient:innen mit Angsterkrankungen erhöhen. Zudem könnten die Ergebnisse bezüglich der Angstsensitivität darauf hindeuten, dass Personen mit einer höheren Ausprägung der Angstsensitivität möglicherweise eine besondere Unterstützung benötigen, um effektive Bewältigungsstrategien zu entwickeln. In diesem Zusammenhang wären auch präventive Ansätze denkbar. Interventionen, die darauf abzielen, die Endocannabinoidsystem bei diesen Individuen zu stabilisieren, könnten vielversprechende Hilfsmittel in der Prophylaxe und Therapie von Angsterkrankungen sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das eCBS zum einen ein vielversprechendes Forschungsgebiet für die Therapie verschiedenster Erkrankungen darstellt (206, 208), zum anderen in seiner Komplexität noch immer nicht vollständig verstanden ist. Mögliche weiterführende Forschungsansätze könnten sich daher beispielsweise auf die Mechanismen konzentrieren, die der beobachteten Reaktion des Endocannabinoidsystems auf Stress zugrunde liegen. Dabei könnten auch genetische Faktoren und Umweltbedingungen, die die Stressreaktion beeinflussen, besser berücksichtigt werden.

5.2.2 Praktische Anwendungen

Die praktischen Anwendungen der Forschungsergebnisse sind vielfältig denkbar. Ein umfassendes Verständnis der Wirkmechanismen und Einflüsse auf psychische Erkrankungen kann sich zukünftig auf die Arbeit von Psycholog:innen, Therapeut:innen und anderen Fachkräften im Gesundheitswesen auswirken. So kann die Bedeutung des Endocannabinoidsystems bei der Stressbewältigung und der Behandlung von Angststörungen in die Behandlung von Patient:innen einfließen. Schulungsprogramme im Sinne der Psychoedukation für Patient:innen könnten Informationen über das Endocannabinoidsystem und seine Funktion im Kontext von Stress und Angst(-sensitivität) beinhalten, um das Bewusstsein für individuelle

Stressbewältigungsstrategien zu verbessern. Weitere Forschung wird zeigen, welcher Nutzen aus den bisherigen Erkenntnissen gezogen werden kann.

5.2.3 Stärken und Limitationen

Das von uns durchgeführte Studiendesign umfasste 30 männliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von 24,33 Jahren, welche jeweils eine Ruhe- und eine Stresstestung durchliefen. Durch diesen Versuchsaufbau diente jeder Proband als seine eigene Kontrollgruppe, was eine Reduktion der interindividuellen Variabilität zur Folge hat. Zudem ist durch diesen Versuchsaufbau anzunehmen, dass Unterschiede zwischen den Testsituationen auf die Stressreaktion zurückzuführen sind. Die Homogenität der Gruppe erbrachte den Vorteil, dass Einflussfaktoren wie hormonelle Schwankungen minimiert wurden. Auch mit einer kleinen Stichprobe konnten somit zum Teil signifikante Ergebnisse erzielt werden. Es konnte gezielt die Beeinflussung des eCBS durch Stressreaktionen und Angstsensitivität beleuchtet und vor allem akute Auswirkungen auf das eCBS betrachtet werden.

Gleichzeitig zeigte unser Studiendesign verschiedene Limitationen. Die geringe Stichprobengröße sowie das eng gewählte Altersspektrum haben zur Folge, dass Ergebnisse nicht vorbehaltlos auf die Gesamtpopulation übertragen werden können. So zeigt beispielsweise die Ausprägung der Stressreaktion auf den TSST eine Abhängigkeit vom Alter (164). Zudem zeigen sich direkte Wechselwirkungen zwischen Sexualhormonen und dem Endocannabinoidsystem in präklinischen Studien (209), weshalb durch die Geschlechtsspezifität unserer Stichprobe die Übertragbarkeit auf weibliche Populationen eingeschränkt wird.

Darüber hinaus entspricht zwar die Anzahl der eingeschlossenen Probanden der zuvor festgelegten mindestens erforderlichen Stichprobengröße, reicht aber möglicherweise für die durchgeführten Korrelationsanalysen nicht aus. Bei der Untersuchung größerer Stichproben ist denkbar, dass signifikante Korrelationen nachgewiesen werden können.

Zudem stellte unter anderem das Vorhandensein einer psychischen Erkrankung oder aktueller psychosozialer Belastungsfaktoren ein Ausschlusskriterium dar. Somit ergeben sich in der untersuchten Population lediglich geringfügige Unterschiede, beispielsweise in der Ausprägung der Angstsensitivität. Es ist daher möglich, dass

unter entsprechenden Einschlusskriterien eine ausgeprägte Beeinflussung von eCBS und Angstsensitivität im Vergleich zwischen psychisch Gesunden und Probanden mit Angsterkrankungen durchaus belegbar ist.

Eine besonders erwähnenswerte Schwierigkeit ergibt sich aus den von uns gemessenen Biomarkern. Endocannabinoide stellen insofern ein herausforderndes Material zur quantitativen Bestimmung dar, als dass sie in geringen und sich schnell ändernden Konzentrationen im Organismus vorkommen und es auch nach der Probenentnahme schnell zu chemischen Modifikationen kommen kann (194). Bereits kleine Schwankungen bezüglich Temperatur, Zeitfenster der Gewebeentnahme und -handhabung, Materialien und Geräten für die Gewebeverarbeitung sowie Extraktionsbedingungen können zu künstlichen Veränderungen der Konzentrationen und Messwerte führen (194). Wir waren daher in engem Austausch mit dem uns betreuenden Labor und befolgten die oben beschriebenen standardisierten präklinischen Abläufe.

Zudem lassen bisherige Forschungsergebnisse darauf schließen, dass sich die Konzentration, sowie eine entsprechende Konzentrationsänderung unter akutem Stress, von 2-AG und AEA abhängig vom Entnahmeort unterscheiden. Endocannabinoidmessungen im Gehirn, in Tierstudien, zeigten einen anderen Verlauf als Messungen in der Peripherie. In Tierstudien konnten unter Stress bidirektionale Veränderungen von AEA und 2-AG beobachtet werden, wobei ein Anstieg von 2-AG und ein Abfall von AEA nachgewiesen werden konnte (9, 11-14, 162, 199). In peripheren Messungen zeigten sich in vorausgegangenen Untersuchungen zumeist Konzentrationserhöhungen beider Endocannabinoide nach Stressinduktion (6, 16), was durch unsere Ergebnisse gestützt werden kann. Somit sind auch Unterschiede der Konzentrationen von AEA und 2-AG zwischen peripheren und zentralen Messungen unter Berücksichtigung der Angstsensitivität denkbar, welche durch unseren Versuchsaufbau nicht berücksichtigt werden konnten. In Untersuchungen mit anderen Stressoren (bspw. Hitzereiz, orthostatischer Stress) zeigten sich, vor allem im Hinblick auf die periphere Dynamik von AEA, unterschiedliche Ergebnisse. Während unter Stressinduktion in menschlichen Kohorten übereinstimmend ein Anstieg von 2-AG beobachtet werden kann, werden Anstiege mit nachfolgendem Abfall (7), gleichbleibende Konzentrationen (210), oder auch ein Abfall der AEA-Konzentration (8) beim Aussetzen der Probanden verschiedener Stressoren berichtet. Somit ist auch

eine Abhängigkeit der Endocannabinoidkonzentrationen von weiteren Faktoren wie der Art des Stressors denkbar (8), was durch unseren Versuchsaufbau nicht abgebildet werden konnte.

Das eCBS ist ein umfassendes System von Rezeptoren, Transmittern und Signalwegen, welches in seiner Komplexität noch nicht vollständig verstanden ist. Mit unserem Studiendesign können wir nur einen kleinen Ausschnitt dieses Systems betrachten und umfassende Schlussfolgerungen lassen sich daraus nur eingeschränkt ableiten. Zudem umfassen unsere Untersuchungen lediglich einen kurzen Beobachtungszeitraum und können somit nur begrenzt Erkenntnisse über langfristige Auswirkungen von Stress auf das eCBS und dessen Rolle in Bezug auf Angstsensitivität liefern.

6 Fazit

In unseren Untersuchungen zu den Wechselwirkungen zwischen Endocannabinoidsystem, Stress und Angstsensitivität setzten wir 32 männliche Probanden unter standardisierten Bedingungen psychosozialen Stress aus, hiervon gingen 30 Probanden in die statistische Auswertung ein. Wir gewannen Proben zur Bestimmung der Endocannabinoidkonzentrationen unter Ruhe- und Stressbedingungen und erfassten die subjektiv empfundene Belastung sowie die psychosoziale Gesundheit, insbesondere im Hinblick auf die Ausprägung der Angstsensitivität.

Wir konnten nachweisen, dass mittels TSST eine wirksame Stressinduktion erreicht werden konnte. Es kam sowohl zu einem Anstieg des subjektiven Stressempfindens als auch zu signifikanten Erhöhungen der peripheren Endocannabinoidkonzentrationen unter dem Einfluss des TSST.

Zudem geben unsere Ergebnisse Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Ausprägung der Angstsensitivität, Endocannabinoidkonzentration und Stressreaktion. Zwar konnten wir keine signifikanten Ergebnisse messen, jedoch zeigte sich eine entsprechende Tendenz in den Messungen beider Endocannabinoide. Die entsprechende Hypothese, dass ein geringeres Endocannabinoidlevel mit einer höheren Ausprägung der Angstsensitivität in Verbindung steht, konnte im Rahmen unserer Untersuchungen an psychisch gesunden Probanden nicht bestätigt werden.

Die gewonnenen Erkenntnisse können jedoch Anreiz zu umfangreicheren Forschungen bezüglich dieser Fragestellung sein. Es ist denkbar, dass beispielsweise durch Studien mit größeren Fallzahlen entsprechende Zusammenhänge deutlich werden. Zudem sind weitere Untersuchungen zum Vergleich zwischen psychisch Gesunden und Probanden mit Angsterkrankungen notwendig, um mögliche Unterschiede in der Modulation des eCBS entsprechend deutlich zu machen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung leisten somit einen Beitrag zum Verständnis der komplexen Wechselwirkungen zwischen Stress, dem Endocannabinoidsystem und der Ausprägung von Angstsensitivität. Diese Erkenntnisse sind für die Grundlagenforschung von Bedeutung und werden in Zukunft, in Zusammenschau mit weiteren Erkenntnissen, möglicherweise weitreichenden klinischen Einfluss haben.

Insgesamt zeigt diese Arbeit, dass das Endocannabinoidsystem eine bedeutende Rolle in der Reaktion auf Stress spielt und potenziell in Wechselwirkung mit der Angstsensitivität steht. Es konnten weitere Erkenntnisse zur Rolle des Endocannabinoidsystems in der Stressreaktion und –verarbeitung gewonnen werden. Bereits innerhalb der von uns getesteten Stichprobe mit ausschließlich psychisch gesunden Probanden ohne aktuelle psychosoziale Belastung zeigten sich deskriptive Unterschiede der Endocannabinoidkonzentrationen in Ruhe und unter Stressinduktion sowie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Angstsensitivität. Auch wenn diese Ergebnisse nicht signifikant waren, geben sie doch einen Ausblick auf mögliche Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen eCBS und Angstsensitivität.

Diese Erkenntnisse führen zur Notwendigkeit weiterer Forschung, insbesondere benötigen wir für ein besseres Verständnis weiterführende Untersuchungen zur Erfassung von Unterschieden zwischen psychisch Gesunden und Menschen mit hohem psychosozialen Stress oder Angsterkrankungen. Nur so können die genauen Mechanismen der gegenseitigen Beeinflussung besser verstanden und wirksame Interventionen entwickelt werden. Somit könnten sich neue Perspektiven für therapeutische Ansätze ergeben und einen Beitrag zur Verbesserung der psychischen Gesundheit leisten.

Auch die Untersuchung der Rolle von und Wechselwirkung mit weiteren biologischen Markern wie zum Beispiel Stresshormonen, in der Beziehung zwischen Stress,

Endocannabinoiden und Angstsensitivität könnte in weitere Forschungen einfließen und so zu einem besseren Verständnis beitragen.

7 Literaturverzeichnis

1. Steiner M, Lutz B. Physiologie und Pharmakologie des Endocannabinoid-Systems. In: Schusdziarra V, editor. Das Endocannabinoid-System. Bremen: UNI-MED Verlag; 2006. p. 11-24.
2. Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*. 2002;418(6897):530-4.
3. Mayo LM, Asratian A, Lindé J, Morena M, Haataja R, Hammar V, et al. Elevated Anandamide, Enhanced Recall of Fear Extinction, and Attenuated Stress Responses Following Inhibition of Fatty Acid Amide Hydrolase: A Randomized, Controlled Experimental Medicine Trial. *Biological Psychiatry*. 2020;87(6):538-47.
4. Mechoulam R, Parker LA. The Endocannabinoid System and the Brain. *Annual Review of Psychology*. 2013;64(1):21-47.
5. Ruiz de Azua I, Lutz B. Multiple endocannabinoid-mediated mechanisms in the regulation of energy homeostasis in brain and peripheral tissues. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(7):1341-63.
6. Hill MN, Miller GE, Carrier EJ, Gorzalka BB, Hillard CJ. Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(8):1257-62.
7. Mayo LM, Asratian A, Lindé J, Holm L, Nätt D, Augier G, et al. Protective effects of elevated anandamide on stress and fear-related behaviors: translational evidence from humans and mice. *Molecular Psychiatry*. 2020;25(5):993-1005.
8. Spohrs J, Prost M, Ulrich M, Plener PL, Bindila L, Abler B. Endocannabinoid system reactivity during stress processing in healthy humans. *Biological Psychology*. 2022;169:108281.
9. Bedse G, Hartley ND, Neale E, Gauden AD, Patrick TA, Kingsley PJ, et al. Functional Redundancy Between Canonical Endocannabinoid Signaling Systems in the Modulation of Anxiety. *Biological Psychiatry*. 2017;82(7):488-99.
10. Hill MN, Patel S, Campolongo P, Tasker JG, Wotjak CT, Bains JS. Functional interactions between stress and the endocannabinoid system: from synaptic signaling to behavioral output. *The Journal of Neuroscience*. 2010;30(45):14980-6.
11. Kondev V, Bluett R, Najeed M, Rosas-Vidal LE, Grueter BA, Patel S. Ventral hippocampal diacylglycerol lipase-alpha deletion decreases avoidance behaviors and alters excitation-inhibition balance. *Neurobiology of Stress*. 2023;22:100510.
12. Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):80-102.
13. Vecchiarelli HA, Morena M, Lee TTY, Nastase AS, Aukema RJ, Leidl KD, et al. Sex and stressor modality influence acute stress-induced dynamic changes in corticolimbic endocannabinoid levels in adult Sprague Dawley rats. *Neurobiology of Stress*. 2022;20:100470.
14. Yasmin F, Colangeli R, Morena M, Filipski S, van der Stelt M, Pittman QJ, et al. Stress-induced modulation of endocannabinoid signaling leads to delayed strengthening of synaptic connectivity in the amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(1):650-5.

15. Petrowski K, Kirschbaum C, Gao W, Hardt J, Conrad R. Blood endocannabinoid levels in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;122:104905.
16. Dlugos A, Childs E, Stuhr KL, Hillard CJ, De Wit H. Acute stress increases circulating anandamide and other N-acyl ethanolamines in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(11):2416-27.
17. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel M. S3-Leitlinie Angststörungen. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2015.
18. Schmidt NB, Lerew DR, Jackson RJ. The role of anxiety sensitivity in the pathogenesis of panic: Prospective evaluation of spontaneous panic attacks during acute stress. *Journal of Abnormal Psychology*. 1997;106(3):355.
19. Qi J, Rappaport LM, Cecilione J, Hettema JM, Roberson-Nay R. Differential Associations of Distress Tolerance and Anxiety Sensitivity With Adolescent Internalizing Psychopathology. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2019:1-8.
20. Reiss S. Expectancy model of fear, anxiety, and panic. *Clinical Psychology Review*. 1991;11(2):141-53.
21. Waszczuk MA, Zavos HMS, Eley TC. Genetic and environmental influences on relationship between anxiety sensitivity and anxiety subscales in children. *Journal of Anxiety Disorders*. 2013;27(5):475-84.
22. McCaul ME, Hutton HE, Stephens MAC, Xu X, Wand GS. Anxiety, Anxiety Sensitivity, and Perceived Stress as Predictors of Recent Drinking, Alcohol Craving, and Social Stress Response in Heavy Drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2017;41(4):836-45.
23. Olatunji BO, Wolitzky-Taylor KB. Anxiety sensitivity and the anxiety disorders: a meta-analytic review and synthesis. *Psychological bulletin*. 2009;135(6):974-99.
24. Zavos HMS, Rijdsdijk FV, Eley TC. A Longitudinal, Genetically Informative, Study of Associations Between Anxiety Sensitivity, Anxiety and Depression. *Behavior Genetics*. 2012;42(4):592-602.
25. Lisboa SF, Gomes FV, Terzian ALB, Aguiar DC, Moreira FA, Resstel LBM, et al. The Endocannabinoid System and Anxiety. In: Litwack G, editor. *Vitamins and Hormones*. 103: Academic Press; 2017. p. 193-279.
26. Manwell LA, Satvat E, Lang ST, Allen CP, Leri F, Parker LA. FAAH inhibitor, URB-597, promotes extinction and CB1 antagonist, SR141716, inhibits extinction of conditioned aversion produced by naloxone-precipitated morphine withdrawal, but not extinction of conditioned preference produced by morphine in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2009;94(1):154-62.
27. Bluett RJ, Gamble-George JC, Hermanson DJ, Hartley ND, Marnett LJ, Patel S. Central anandamide deficiency predicts stress-induced anxiety: behavioral reversal through endocannabinoid augmentation. *Translational Psychiatry*. 2014;4(7):e408.
28. Gray JM, Vecchiarelli HA, Morena M, Lee TTY, Hermanson DJ, Kim AB, et al. Corticotropin-Releasing Hormone Drives Anandamide Hydrolysis in the Amygdala to Promote Anxiety. *The Journal of Neuroscience*. 2015;35(9):3879.
29. Dudenverlag. *Stress*, der Berlin: Bibliographisches Institut GmbH; o. J. [24.02.2025]. Available from: <https://www.duden.de/rechtschreibung/Stress>.
30. Faller H, Lang H. *Medizinische Psychologie und Soziologie*. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2019.
31. Selye H. *The Evolution of the Stress Concept: The originator of the concept traces its development from the discovery in 1936 of the alarm reaction to modern*

- therapeutic applications of syntoxic and catatoxic hormones. *American Scientist*. 1973;61(6):692-9.
32. Szabo S, Yoshida M, Filakovszky J, Juhasz G. "Stress" is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. *Current pharmaceutical design*. 2017;23(27):4029-41.
 33. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(7):374-81.
 34. Sterling P. Allostasis: A model of predictive regulation. *Physiology & Behavior*. 2012;106(1):5-15.
 35. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*. 2015;18(10):1353-63.
 36. Lazarus RS. Psychological Stress and Coping in Adaptation and Illness. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 1974;5(4):321-33.
 37. Lazarus RS, Folkman S. Transactional theory and research on emotions and coping. *European Journal of Personality*. 1987;1(3):141-69.
 38. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. New York Springer-Verlag; 1984.
 39. Cannon B. Walter Bradford Cannon: Reflections on the man and his contributions. *International Journal of Stress Management*. 1994;1(2):145-58.
 40. Todd WD, Machado NL. A time to fight: Circadian control of aggression and associated autonomic support. *Autonomic Neuroscience*. 2019;217:35-40.
 41. Yu R. Stress potentiates decision biases: A stress induced deliberation-to-intuition (SIDI) model. *Neurobiology of Stress*. 2016;3:83-95.
 42. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*. 2003;43(1):2-15.
 43. McEwen BS. Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. *New England journal of medicine*. 1998;338(3):171-9.
 44. Kirschbaum C, Prussner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, et al. Persistent High Cortisol Responses to Repeated Psychological Stress in a Subpopulation of Healthy Men. *Psychosomatic Medicine*. 1995;57(5).
 45. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological Functions of Glucocorticoids in Stress and Their Relation to Pharmacological Actions. *Endocrine Reviews*. 1984;5(1):25-44.
 46. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annual Review of Neuroscience*. 1999;22(1):105-22.
 47. McEwen BS. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism*. 2003;52:10-6.
 48. Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Dissociation Between Reactivity of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis and the Sympathetic-Adrenal-Medullary System to Repeated Psychosocial Stress. *Psychosomatic Medicine*. 2003;65(3):450-60.
 49. Jänig W, Baron R. Peripheres vegetatives Nervensystem. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie*. 32th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2019. p. 879-90.
 50. Becker J, Wilting J. WNT signaling, the development of the sympathoadrenal-paraganglionic system and neuroblastoma. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2018;75(6):1057-70.
 51. Brindley RL, Bauer MB, Blakely RD, Currie KPM. Serotonin and Serotonin Transporters in the Adrenal Medulla: A Potential Hub for Modulation of the Sympathetic Stress Response. *ACS Chemical Neuroscience*. 2017;8(5):943-54.

52. Pape H-C, Silbernagl S, Kurtz A. *Physiologie*. 8th ed. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2018.
53. Jansen ASP, Van Nguyen X, Karpitskiy V, Mettenleiter TC, Loewy AD. Central Command Neurons of the Sympathetic Nervous System: Basis of the Fight-or-Flight Response. *Science*. 1995;270(5236):644-6.
54. Lang F, Föller M. Nebennierenrindenhormone. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie*. 32th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2019. p. 943-7.
55. Patel S, Hill MN, Cheer JF, Wotjak CT, Holmes A. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;76:56-66.
56. Riebe CJ, Pamplona F, Kamprath K, Wotjak CT. Fear relief—toward a new conceptual frame work and what endocannabinoids gotta do with it. *Neuroscience*. 2012;204:159-85.
57. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews*. 2002;54(2):161.
58. Lutz B, Marsicano G, Maldonado R, Hillard CJ. The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(12):705-18.
59. Steiner M, Lutz B. Endocannabinoid-System und zentrales Nervensystem. In: V. S, editor. *Das Endocannabinoid-System*. Bremen: UNI-MED Verlag; 2006. p. 26-44.
60. Busquets-Garcia A, Gomis-González M, Srivastava RK, Cutando L, Ortega-Alvaro A, Rühle S, et al. Peripheral and central CB1 cannabinoid receptors control stress-induced impairment of memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(35):9904-9.
61. Fuss J, Steinle J, Bindila L, Auer MK, Kirchherr H, Lutz B, et al. A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(42):13105-8.
62. Potvin O, Hudon C, Dion M, Grenier S, Prévaille M. Anxiety disorders, depressive episodes and cognitive impairment no dementia in community-dwelling older men and women. 2011;26(10):1080-8.
63. Bickett A, Tapp H. Anxiety and diabetes: Innovative approaches to management in primary care. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 2016;241(15):1724-31.
64. Mendlowicz MV, Stein MB. Quality of Life in Individuals With Anxiety Disorders. *The American Journal of Psychiatry*. 2000;157(5):669-82.
65. Spitzer RL, Kroenke K, Linzer M, Hahn SR, Williams JBW, deGruy FV, III, et al. Health-Related Quality of Life in Primary Care Patients With Mental Disorders: Results From the PRIME-MD 1000 Study. *JAMA*. 1995;274(19):1511-7.
66. Taylor BK, Eastman JA, Frenzel MR, Embury CM, Wang YP, Stephen JM, et al. Subclinical Anxiety and Posttraumatic Stress Influence Cortical Thinning During Adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2021;60(10):1288-99.
67. Bandelow B, Späth C, Tichauer GÁ, Broocks A, Hajak G, Rüther E. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Comprehensive Psychiatry*. 2002;43(4):269-78.
68. David D, Giron A, Mellman TA. Panic-phobic patients and developmental trauma. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1995;56(3):113-7.

69. Faravelli C. Life events preceding the onset of panic disorder. *Journal of Affective Disorders*. 1985;9(1):103-5.
70. Horesh N, Amir M, Kedem P, Goldberger Y, Kotler M. Life events in childhood, adolescence and adulthood and the relationship to panic disorder. 1997;96(5):373-8.
71. Stein MB, Walker JR, Anderson G, Hazen AL, Ross CA, Eldridge G, et al. Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample. *The American Journal of Psychiatry*. 1996;153(2):275-7.
72. Jacobi F, Wittchen HU, Hölting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine*. 2004;34(4):597-611.
73. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 1998;33(12):587-95.
74. Mineka S, Öhman A. Phobias and preparedness: the selective, automatic, and encapsulated nature of fear. *Biological Psychiatry*. 2002;52(10):927-37.
75. Engel K, Bandelow B, Gruber O, Wedekind D. Neuroimaging in anxiety disorders. *Journal of Neural Transmission*. 2009;116(6):703-16.
76. Bandelow B, Wedekind D. Angst — Neurobiologie. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G, editors. *Neurobiologie psychischer Störungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2006. p. 483-521.
77. Domschke K, Deckert J. Genetics of anxiety disorders. *Current clinical and molecular research. Nervenarzt*. 2007;78(7):825-33; quiz 34-5.
78. Deacon B, Abramowitz J. Anxiety sensitivity and its dimensions across the anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*. 2006;20(7):837-57.
79. McLaughlin KA, Hatzenbuehler ML. Stressful life events, anxiety sensitivity, and internalizing symptoms in adolescents. *Journal of abnormal psychology*. 2009;118(3):659-69.
80. Krebs G, Hannigan LJ, Gregory AM, Rijdsdijk FV, Eley TC. Reciprocal links between anxiety sensitivity and obsessive–compulsive symptoms in youth: a longitudinal twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2020;61(9):979-87.
81. Kemper CJ, Ziegler M, Taylor S. Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex-3. *Diagnostica*. 2009;55(4):223-33.
82. Schmidt NB, Lerew DR, Joiner TE. Prospective evaluation of the etiology of anxiety sensitivity: test of a scar model. *Behaviour Research and Therapy*. 2000;38(11):1083-95.
83. Zavos H, Gregory AM, Eley TC. Longitudinal genetic analysis of anxiety sensitivity. *Developmental Psychology*. 2012;48(1):204-12.
84. Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. Gene-by-Environment (Serotonin Transporter and Childhood Maltreatment) Interaction for Anxiety Sensitivity, an Intermediate Phenotype for Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(2):312-9.
85. Stein MB, Jang KL, Livesley WJ. Heritability of Anxiety Sensitivity: A Twin Study. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(2):246-51.
86. Scher CD, Stein MB. Developmental antecedents of anxiety sensitivity. *Journal of Anxiety Disorders*. 2003;17(3):253-69.

87. Zavos HMS, Rijdsdijk FV, Gregory AM, Eley TC. Genetic influences on the cognitive biases associated with anxiety and depression symptoms in adolescents. *Journal of Affective Disorders*. 2010;124(1):45-53.
88. Schmidt NB, Capron DW, Raines AM, Allan NP. Randomized clinical trial evaluating the efficacy of a brief intervention targeting anxiety sensitivity cognitive concerns. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2014;82(6):1023-33.
89. Timpano KR, Raines AM, Shaw AM, Keough ME, Schmidt NB. Effects of a brief anxiety sensitivity reduction intervention on obsessive compulsive spectrum symptoms in a young adult sample. *Journal of Psychiatric Research*. 2016;83:8-15.
90. Mitchell MA, Capron DW, Raines AM, Schmidt NB. Reduction of cognitive concerns of anxiety sensitivity is uniquely associated with reduction of PTSD and depressive symptoms: A comparison of civilians and veterans. *Journal of Psychiatric Research*. 2014;48(1):25-31.
91. Overstreet C, Brown E, Berenz EC, Brown RC, Hawn S, McDonald S, et al. Anxiety sensitivity and distress tolerance typologies and relations to posttraumatic stress disorder: A cluster analytic approach. *Military Psychology*. 2018;30(6):547-56.
92. Kamprath K, Plendl W, Marsicano G, Deussing JM, Wurst W, Lutz B, et al. Endocannabinoids mediate acute fear adaptation via glutamatergic neurons independently of corticotropin-releasing hormone signaling. *Genes, Brain and Behavior*. 2009;8(2):203-11.
93. Lee TTY, Hill MN, Lee FS. Developmental regulation of fear learning and anxiety behavior by endocannabinoids. *Genes Brain Behav*. 2016;15(1):108-24.
94. Ruehle S, Rey AA, Remmers F, Lutz B. The endocannabinoid system in anxiety, fear memory and habituation. *Journal of Psychopharmacology*. 2012;26(1):23-39.
95. Hill MN, Carrier EJ, McLaughlin RJ, Morrish AC, Meier SE, Hillard CJ, et al. Regional alterations in the endocannabinoid system in an animal model of depression: effects of concurrent antidepressant treatment. *Journal of Neurochemistry*. 2008;106(6):2322-36.
96. Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Hillard CJ. Inhibition of restraint stress-induced neural and behavioural activation by endogenous cannabinoid signalling. *European Journal of Neuroscience*. 2005;21(4):1057-69.
97. Lisboa SF, Reis DG, da Silva AL, Corrêa FMA, Guimarães FS, Resstel LBM. Cannabinoid CB1 receptors in the medial prefrontal cortex modulate the expression of contextual fear conditioning. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2010;13(9):1163-73.
98. Monory K, Massa F, Egertová M, Eder M, Blaudzun H, Westenbroek R, et al. The Endocannabinoid System Controls Key Epileptogenic Circuits in the Hippocampus. *Neuron*. 2006;51(4):455-66.
99. Häring M, Kaiser N, Monory K, Lutz B. Circuit Specific Functions of Cannabinoid CB1 Receptor in the Balance of Investigatory Drive and Exploration. *PLOS ONE*. 2011;6(11):e26617.
100. Lafenêtre P, Chaouloff F, Marsicano G. Bidirectional regulation of novelty-induced behavioral inhibition by the endocannabinoid system. *Neuropharmacology*. 2009;57(7):715-21.
101. Metna-Laurent M, Soria-Gómez E, Verrier D, Conforzi M, Jégo P, Lafenêtre P, et al. Bimodal Control of Fear-Coping Strategies by CB1 Cannabinoid Receptors. *The Journal of Neuroscience*. 2012;32(21):7109-18.
102. Terzian ALB, dos Reis DG, Guimarães FS, Corrêa FMA, Resstel LBM. Medial prefrontal cortex Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 (TRPV1) in the

- expression of contextual fear conditioning in Wistar rats. *Psychopharmacology*. 2014;231(1):149-57.
103. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(6):397-409.
104. Jankord R, Herman JP. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1148:64-73.
105. Charnay Y, Léger L. Brain serotonergic circuitries. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(4):471-87.
106. Fitzgerald PJ. A neurochemical yin and yang: does serotonin activate and norepinephrine deactivate the prefrontal cortex? *Psychopharmacology*. 2011;213(2):171-82.
107. Dejean C, Courtin J, Rozeske RR, Bonnet MC, Dousset V, Michelet T, et al. Neuronal Circuits for Fear Expression and Recovery: Recent Advances and Potential Therapeutic Strategies. *Biological Psychiatry*. 2015;78(5):298-306.
108. McNaughton N, Corr PJ. A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2004;28(3):285-305.
109. Akirav I. The Role of Cannabinoids in Modulating Emotional and Non-Emotional Memory Processes in the Hippocampus. *frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2011;5(34).
110. Clarke JR, Rossato JI, Monteiro S, Bevilaqua LRM, Izquierdo I, Cammarota M. Posttraining activation of CB1 cannabinoid receptors in the CA1 region of the dorsal hippocampus impairs object recognition long-term memory. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2008;90(2):374-81.
111. de Oliveira Alvares L, Pasqualini Genro B, Diehl F, Molina VA, Quilfeldt JA. Opposite action of hippocampal CB1 receptors in memory reconsolidation and extinction. *Neuroscience*. 2008;154(4):1648-55.
112. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sañudo-Peña MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(21):12198–203.
113. Lisboa SF, Magesto AC, Aguiar JC, Resstel LBM, Guimarães FS. Complex interaction between anandamide and the nitergic system in the dorsolateral periaqueductal gray to modulate anxiety-like behavior in rats. *Neuropharmacology*. 2013;75:86-94.
114. Uliana DL, Hott SC, Lisboa SF, Resstel LBM. Dorsolateral periaqueductal gray matter CB1 and TRPV1 receptors exert opposite modulation on expression of contextual fear conditioning. *Neuropharmacology*. 2016;103:257-69.
115. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*. 1994;372(6507):669-72.
116. LeDoux JE. Emotion, Memory and the Brain. *Scientific American*. 1994;270(6):50-7.
117. Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, et al. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*. 1996;383(6603):812-5.
118. Schafe GE, Bauer EP, Rosis S, Farb CR, Rodrigues SM, LeDoux JE. Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning requires nitric oxide signaling in the lateral amygdala. *European Journal of Neuroscience*. 2005;22(1):201-11.

119. Scott SK, Young AW, Calder AJ, Hellowell DJ, Aggleton JP, Johnsons M. Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature*. 1997;385(6613):254-7.
120. Lesting J, Daldrup T, Narayanan V, Himpe C, Seidenbecher T, Pape H-C. Directional Theta Coherence in Prefrontal Cortical to Amygdalo-Hippocampal Pathways Signals Fear Extinction. *PLOS ONE*. 2013;8(10):e77707.
121. Rei D, Mason X, Seo J, Gräff J, Rudenko A, Wang J, et al. Basolateral amygdala bidirectionally modulates stress-induced hippocampal learning and memory deficits through a p25/Cdk5-dependent pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(23):7291–6.
122. Seidenbecher T, Laxmi TR, Stork O, Pape H-C. Amygdalar and Hippocampal Theta Rhythm Synchronization During Fear Memory Retrieval. *Science*. 2003;301(5634):846-50.
123. Ganon-Elazar E, Akirav I. Cannabinoid Receptor Activation in the Basolateral Amygdala Blocks the Effects of Stress on the Conditioning and Extinction of Inhibitory Avoidance. *The Journal of Neuroscience*. 2009;29(36):11078-88.
124. Hill MN, McLaughlin RJ, Morrish AC, Viau V, Floresco SB, Hillard CJ, et al. Suppression of Amygdalar Endocannabinoid Signaling by Stress Contributes to Activation of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(13):2733-45.
125. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs Sustained Fear in Rats and Humans: Role of the Extended Amygdala in Fear vs Anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):105-35.
126. Walker DL, Toufexis DJ, Davis M. Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. *European Journal of Pharmacology*. 2003;463(1):199-216.
127. Matsuda LA, Bonner TI, Lolait SJ. Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. *Journal of Comparative Neurology*. 1993;327(4):535-50.
128. Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña MC, Mackie K, Walker JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 1998;83(2):393-411.
129. Massi L, Elezgarai I, Puente N, Reguero L, Grandes P, Manzoni OJ, et al. Cannabinoid Receptors in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis Control Cortical Excitation of Midbrain Dopamine Cells In Vivo. *The Journal of Neuroscience*. 2008;28(42):10496-508.
130. Puente N, Elezgarai I, Lafourcade M, Reguero L, Marsicano G, Georges F, et al. Localization and Function of the Cannabinoid CB1 Receptor in the Anterolateral Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *PLOS ONE*. 2010;5(1):e8869.
131. Moreira FA, Aguiar DC, Resstel LB, Lisboa SF, Campos AC, Gomes FV, et al. Neuroanatomical substrates involved in cannabinoid modulation of defensive responses. *Journal of Psychopharmacology*. 2012;26(1):40-55.
132. Kathuria S, Gaetani S, Fegley D, Valiño F, Duranti A, Tontini A, et al. Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nature Medicine*. 2003;9(1):76-81.
133. Busquets-Garcia A, Puighermanal E, Pastor A, de la Torre R, Maldonado R, Ozaita A. Differential Role of Anandamide and 2-Arachidonoylglycerol in Memory and Anxiety-like Responses. *Biological Psychiatry*. 2011;70(5):479-86.
134. Almeida-Santos AF, Gobira PH, Rosa LC, Guimaraes FS, Moreira FA, Aguiar DC. Modulation of anxiety-like behavior by the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol (2-AG) in the dorsolateral periaqueductal gray. *Behavioural Brain Research*. 2013;252:10-7.

135. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *The Journal of Neuroscience*. 1991;11(2):563-83.
136. Häring M, Guggenhuber S, Lutz B. Neuronal populations mediating the effects of endocannabinoids on stress and emotionality. *Neuroscience*. 2012;204:145-58.
137. Marsicano G, Lutz B. Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *European Journal of Neuroscience*. 1999;11(12):4213-25.
138. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong J-P, Patel S, Perchuk A, Meozzi PA, et al. Discovery of the Presence and Functional Expression of Cannabinoid CB2 Receptors in Brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1074(1):514-36.
139. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong J-P, Patel S, Meozzi PA, Myers L, et al. Brain Neuronal CB2 Cannabinoid Receptors in Drug Abuse and Depression: From Mice to Human Subjects. *PLOS ONE*. 2008;3(2):e1640.
140. Gorzalka BB, Hill MN. Putative role of endocannabinoid signaling in the etiology of depression and actions of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(7):1575-85.
141. Lee TTY, Gorzalka BB. Timing is everything: evidence for a role of corticolimbic endocannabinoids in modulating hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity across developmental periods. *Neuroscience*. 2012;204:17-30.
142. Carrillo-de Sauvage MA, Maatouk L, Arnoux I, Pasco M, Sanz Diez A, Delahaye M, et al. Potent and multiple regulatory actions of microglial glucocorticoid receptors during CNS inflammation. *Cell Death & Differentiation*. 2013;20(11):1546-57.
143. Frank MG, Thompson BM, Watkins LR, Maier SF. Glucocorticoids mediate stress-induced priming of microglial pro-inflammatory responses. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2012;26(2):337-45.
144. Bowles NP, Hill MN, Bhagat SM, Karatsoreos IN, Hillard CJ, McEwen BS. Chronic, noninvasive glucocorticoid administration suppresses limbic endocannabinoid signaling in mice. *Neuroscience*. 2012;204:83-9.
145. Reader BF, Jarrett BL, McKim DB, Wohleb ES, Godbout JP, Sheridan JF. Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: Monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. *Neuroscience*. 2015;289:429-42.
146. Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Mackie K. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB1 receptor agonist. *British Journal of Pharmacology*. 2010;160(3):585-93.
147. Ehrhart J, Obregon D, Mori T, Hou H, Sun N, Bai Y, et al. Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. *Journal of Neuroinflammation*. 2005;2(1):29.
148. Maresz K, Carrier EJ, Ponomarev ED, Hillard CJ, Dittel BN. Modulation of the cannabinoid CB2 receptor in microglial cells in response to inflammatory stimuli. *Journal of Neurochemistry*. 2005;95(2):437-45.
149. Martín-Moreno AM, Reigada D, Ramírez BG, Mechoulam R, Innamorato N, Cuadrado A, et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. *Molecular Pharmacology*. 2011;79(6):964-73.
150. Núñez E, Benito C, Pazos MR, Barbachano A, Fajardo O, González S, et al. Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: An immunohistochemical study. 2004;53(4):208-13.

151. Tham C-S, Whitaker J, Luo L, Webb M. Inhibition of microglial fatty acid amide hydrolase modulates LPS stimulated release of inflammatory mediators. *FEBS Letters*. 2007;581(16):2899-904.
152. Cabral GA, Marciano-Cabral F. Cannabinoid receptors in microglia of the central nervous system: immune functional relevance. *Journal of Leukocyte Biology*. 2005;78(6):1192-7.
153. Stella N. Endocannabinoid signaling in microglial cells. *Neuropharmacology*. 2009;56:244-53.
154. Baker DG, Nievergelt CM, O'Connor DT. Biomarkers of PTSD: Neuropeptides and immune signaling. *Neuropharmacology*. 2012;62(2):663-73.
155. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011;130(2):226-38.
156. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):137-62.
157. Yirmiya R, Rimmerman N, Reshef R. Depression as a Microglial Disease. *Trends in Neurosciences*. 2015;38(10):637-58.
158. Henry RJ, Kerr DM, Finn DP, Roche M. For whom the endocannabinoid tolls: Modulation of innate immune function and implications for psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016;64:167-80.
159. Lisboa SF, Gomes FV, Guimaraes FS, Campos AC. Microglial Cells as a Link between Cannabinoids and the Immune Hypothesis of Psychiatric Disorders. *Frontiers in Neurology*. 2016;7(5).
160. Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, Feliú A, Mestre L, Guaza C. Microglia activation states and cannabinoid system: Therapeutic implications. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016;166:40-55.
161. Crombie KM, Leitzelar BN, Brellenthin AG, Hillard CJ, Koltyn KF. Loss of exercise-and stress-induced increases in circulating 2-arachidonoylglycerol concentrations in adults with chronic PTSD. *Biological Psychology*. 2019;145:1-7.
162. Hill MN, McLaughlin RJ, Bingham B, Shrestha L, Lee TTY, Gray JM, et al. Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(20):9406-11.
163. Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;38:94-124.
164. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(1):83-98.
165. Rohleder N, Kirschbaum C. The hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *International Journal of Psychophysiology*. 2006;59(3):236-43.
166. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2003;24(3):151-80.
167. WMA-Generalversammlung. WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. 10th ed. Fortaleza, Brasilien Weltärztebund (World Medical Association, WMA); 2013.

168. Franke G-H. Symptom-Checkliste von Derogatis, Symptom Check List 90 Items Revised (DeRogatis, L.R., 1977) - German version. Göttingen: Hogrefe-Verlag; 1995.
169. Hessel A, Schumacher J, Geyer M, Brähler E. Symptom-Checkliste SCL-90-R: Testtheoretische Überprüfung und Normierung. *Diagnostica*. 2001;47(1):27-39.
170. Hardt J, Brähler E. Symptomchecklisten bei Patienten mit chronischen Schmerzen. *Der Schmerz*. 2007;21(1):7-14.
171. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger C-D. State-Trait-Angstinventar, State-Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L. & Lushene, R.E., 1970) - German Version. Göttingen: Hogrefe Verlag; 1981.
172. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11(0 11):467-72.
173. Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität-Entwicklung, Prüfung und Anwendung. *Sozial- und Präventivmedizin*. 1999;44(2):55-64.
174. Wagner P, Beier K, Streicher H. Bewegungs-und Sportverhalten von Hochschulmitarbeiterinnen und-mitarbeitern. *Gesundheitsförderung an Hochschulen*. 2015;3:343.
175. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised beck depression inventory. *Journal of Clinical Psychology*. 1984;40(6):1365-7.
176. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar, Beck Depression Inventory (BDI; Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J., 1961) - German version. Bern: Huber-Verlag; 1994.
177. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt*. 2007;78(6):651-6.
178. Wintjen L, Petermann F. Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*. 2010;58(3):243-5.
179. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A Global Measure of Perceived Stress *Journal of Health and Social Behavior*. 1983;24(4):385-96.
180. Deeken F, Häusler A, Nordheim J, Rapp M, Knoll N, Rieckmann N. Psychometric properties of the Perceived Stress Scale in a sample of German dementia patients and their caregivers. *International Psychogeriatrics*. 2018;30(1):39-47.
181. Schulz P, Schlotz W, Becker P. Trierer Inventar zum chronischen Stress. Trier Inventory for the Assessment of Chronic Stress. Göttingen: Hogrefe-Verlag; 2004.
182. Schaaf H, Flohre S, Hesse G, Gieler U. Chronischer Stress als Einflussgröße bei Tinnituspatienten. *HNO*. 2014;62(2):108-14.
183. Kocalevent RD, Klapp BF, Albani C, Brähler E. Zusammenhänge von Ressourcen, chronisch aktiviertem Distress und Erschöpfung in der deutschen Allgemeinbevölkerung. *Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie*. 2013;63(03/04):115-21.
184. Petrowski K, Paul S, Albani C, Brähler E. Factor structure and psychometric properties of the trier inventory for chronic stress (TICS) in a representative german sample. *BMC Medical Research Methodology*. 2012;12(1):42.
185. Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, McNally RJ. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behaviour Research and Therapy*. 1986;24(1):1-8.
186. Peterson RA, Heilbronner RL. The anxiety sensitivity index: Construct validity and factor analytic structure. *Journal of Anxiety Disorders*. 1987;1(2):117-21.

187. Otto MW, Pollack MH, Fava M, Uccello R, Rosenbaum JF. Elevated Anxiety Sensitivity Index scores in patients with major depression: Correlates and changes with antidepressant treatment. *Journal of Anxiety Disorders*. 1995;9(2):117-23.
188. Gaab J. PASA – Primary Appraisal Secondary Appraisal. *Verhaltenstherapie*. 2009;19(2):114-5.
189. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. 1990;13(4):227-36.
190. Kirschbaum C, Pirke K-M, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test' – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*. 1993;28(1-2):76-81.
191. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute Stressors and Cortisol Responses: A Theoretical Integration and Synthesis of Laboratory Research. *Psychological Bulletin*. 2004;130(3):355-91.
192. Kudielka BM, Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(8):983-92.
193. Valenti M, Viganò D, Casico MG, Rubino T, Steardo L, Parolaro D, et al. Differential diurnal variations of anandamide and 2-arachidonoyl-glycerol levels in rat brain. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2004;61(7):945-50.
194. Schwitter C, Lutz B, Bindila L. Extraction and Simultaneous Quantification of Endocannabinoids and Endocannabinoid-Like Lipids in Biological Tissues. In: Maccarrone M, editor. *Endocannabinoid Signaling: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer US; 2023. p. 9-19.
195. Döring N, Bortz J. *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften*. 5th ed. Wiesbaden: Springer-Verlag; 2016.
196. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Academic Press; 2013.
197. Franke GH. *SCL-90-R Symptom-Checkliste von LR Derogatis - Deutsche Version*. Göttingen: Beltz Test; 2000.
198. Lomazzo E, König F, Abassi L, Jelinek R, Lutz B. Chronic stress leads to epigenetic dysregulation in the neuropeptide-Y and cannabinoid CB1 receptor genes in the mouse cingulate cortex. *Neuropharmacology*. 2017;113:301-13.
199. Aukema RJ, Baglot SL, Scheufen J, Lightfoot SHM, Hill MN. Circadian Influence on Acute Stress-induced Changes in Cortico-limbic Endocannabinoid Levels in Adult Male Rats. *Neuroscience*. 2024;537:84-92.
200. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice ASC. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S5-s25.
201. Spanagel R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):241-50.
202. Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Molecular neurobiology*. 2020;57(11):4878-90.
203. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature reviews Neurology*. 2020;16(1):9-29.
204. Kwee CMB, Leen NA, Van der Kamp RC, Van Lissa CJ, Cath DC, Groenink L, et al. Anxiolytic effects of endocannabinoid enhancing compounds: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 2023;72:79-94.

205. Micale V, Di Marzo V, Sulcova A, Wotjak CT, Drago F. Endocannabinoid system and mood disorders: Priming a target for new therapies. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013;138(1):18-37.
206. Piomelli D, Mabou Tagne A. Endocannabinoid-Based Therapies. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2022;62:483-507.
207. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Jurado-Barba R, Rubio G, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, et al. Endocannabinoid System Components as Potential Biomarkers in Psychiatry. 2020;11.
208. Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discovery Today*. 2017;22(1):105-10.
209. Blanton HL, Barnes RC, McHann MC, Bilbrey JA, Wilkerson JL, Guindon J. Sex differences and the endocannabinoid system in pain. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2021;202:173107.
210. Schroeder C, Batkai S, Engeli S, Tank J, Diedrich A, Luft FC, et al. Circulating endocannabinoid concentrations during orthostatic stress. *Clinical Autonomic Research*. 2009;19(6):343-6.

8 Danksagung

Mein größter Dank gilt meinen Freunden und meiner Familie. Insbesondere meinen Eltern für ihre Unterstützung und das Privileg, meinen Weg eigenständig gehen zu können.

9 Tabellarischer Lebenslauf

