

# **Korrelationen zwischen proinflammatorischen Markern, zerebralen Endophänotypen und Erschöpfung bei Personen mit diagnostizierter primärer Depression**

Inauguraldissertation  
eingereicht im Fachbereich Medizin  
in Erfüllung der Anforderungen  
zur Erlangung des akademischen Grades eines Ph.D.  
der Fachbereiche Veterinärmedizin und Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Pedraz Petrozzi, Bruno  
Aus Lima, Peru

Gießen, 2020

Aus dem Zentrum für kognitive Neurowissenschaft (Leiter der Arbeitsgruppe: Prof. Dr. Gebhard Sammer) der psychiatrischen Klinik (Direktor der Klinik: Prof. Dr. Christoph Mulert) des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität und aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen und ihres Fachbereichs Medizin.

**Erster Gutachter:**

Prof. Dr. Gebhard Sammer  
Kognitive Neurowissenschaften am Zentrum für Psychiatrie und Psychotherapie  
Justus-Liebig-Universität  
Klinikstraße 36, 35392  
35392 Gießen

**Zweite Gutachterin:**

PD. Dr. Elena Neumann  
Franz-Groedel-Institut, Klinische Immunologie  
Innere Medizin und Rheumatologie, Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität  
Benekestraße 2 – 8, 61231 Bad Nauheim

Tag der Disputation: **05.07.2021**

### **Erklärung zur Dissertation**

Hiermit erkläre ich, Bruno Pedraz Petrozzi, die vorliegende Arbeit ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den angegebenen Quellen und Hilfen angefertigt zu haben. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen, habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Gießen, den 25.07.2021



Bruno Pedraz Petrozzi

## Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG IN DER DEUTSCHEN SPRACHE</b> .....	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG IN DER ENGLISCHEN SPRACHE</b> .....	<b>2</b>
<b>III.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG IN DER SPANISCHEN SPRACHE</b> .....	<b>2</b>
<b>IV.</b>	<b>PRÄAMBEL</b> .....	<b>4</b>
<b>V.</b>	<b>EINLEITUNG: THEORETISCHER HINTERGRUND UND DARSTELLUNG DES BISHERIGEN WISSENSTANDES</b> .....	<b>5</b>
	1. <b>EPIDEMIOLOGIE DER DEPRESSION</b> .....	5
	2. <b>KLINISCHE ASPEKTE DER DEPRESSION</b> .....	6
	3. <b>DIE DEFINITION VON „ERSCHÖPFUNG“</b> .....	7
	4. <b>DIE EFFEKTE VON STRESS</b> .....	8
	5. <b>ENTZÜNDUNGSKOMPONENTE BEI DEPRESSION</b> .....	10
	6. <b>ENTZÜNDUNGSKOMPONENTE BEI ERSCHÖPFUNG</b> .....	14
	7. <b>ENTZÜNDUNGSKOMPONENTE BEI PATIENTEN MIT DIAGNOSTIZIERTER PRIMÄRER DEPRESSION UND ERSCHÖPFUNG</b> .....	19
	8. <b>ZEREBRALE ENDOPHÄNOTYPEN</b> .....	21
	9. <b>ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE UND EREIGNISKORRELIERTE POTENTIALE ALS FUNKTIONELLE ZEREBRALE ENDOPHÄNOTYPEN BEI DEPRESSION UND ERSCHÖPFUNG</b> .....	22
	10. <b>ZIELE, FRAGEN UND HYPOTHESEN</b> .....	25
<b>VI.</b>	<b>METHODEN</b> .....	<b>30</b>
	1. <b>VORWORT ZU DEN METHODEN</b> .....	30
	2. <b>STICHPROBENBESCHREIBUNG</b> .....	31
	1. <i>Erster Teil</i> .....	31
	2. <i>Zweiter Teil</i> .....	33
	3. <b>DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNGEN</b> .....	35
	4. <b>DEPRESSION ALS VARIABLE</b> .....	36
	1. <i>Definition für Depression</i> .....	36
	2. <i>Beschreibung des Messinstrumentes für Depression</i> .....	36
	3. <i>Statistische Behandlung und Analyse</i> .....	36
	5. <b>ERSCHÖPFUNGSDIMENSIONEN ALS VARIABLE</b> .....	37
	1. <i>Beschreibung des Messinstrumentes für die Erschöpfungsdimensionen</i> .....	37
	2. <i>Statistische Behandlung und Analyse</i> .....	38
	6. <b>EEG-DATENBEARBEITUNG</b> .....	39
	1. <i>Kurzbeschreibung des EEG-Messprotokolls</i> .....	39
	2. <i>Statistische Behandlung und Analyse</i> .....	40
	7. <b>DATEN AUS DEN BLUTUNTERSUCHUNGEN: PROINFLAMMATORISCHEN MARKERN</b> .....	44
	1. <i>Protokoll der Blutbearbeitung</i> .....	44
	2. <i>Statistische Behandlung und Analyse</i> .....	44
<b>VII.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>46</b>
	1. <b>ERSTER TEIL</b> .....	46
	1. <i>Datenbeschreibung: körperlicher und psychischer Status</i> .....	46
	2. <i>Datenbeschreibung: Einnahme von Psychopharmaka</i> .....	47
	3. <i>Datenbeschreibung: Erschöpfungs- und Depressionswerte</i> .....	49
	4. <i>Datenbeschreibung: proinflammatorischen Marker</i> .....	51
	5. <i>1. Frage: Erschöpfung, Depressivität und proinflammatorische Marker</i> .....	52
	a) <i>BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfungswerte</i> .....	52
	b) <i>IL-6, BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfung</i> .....	53
	c) <i>TNF-<math>\alpha</math>, BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfung</i> .....	54
	d) <i>IL-1<math>\beta</math>, BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfung</i> .....	56
	e) <i>IFN-<math>\gamma</math>, BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfung</i> .....	57
	f) <i>CRP, BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfung</i> .....	58

2.	<b>ZWEITER TEIL</b> .....	61
1.	<i>Datenbeschreibung: körperlicher und psychischer Status</i> .....	61
2.	<i>Datenbeschreibung: Einnahme von Psychopharmaka</i> .....	62
3.	<i>Datenbeschreibung: Erschöpfungs- und Depressionswerte</i> .....	64
4.	<i>Datenbeschreibung: Proinflammatorischen Markern</i> .....	66
5.	<i>Datenbeschreibung: Reaktionszeiten und Anzahl fehlender Antworten</i> .....	67
6.	<i>Datenbeschreibung: P300-Amplitude und ERP-Latenzzeiten</i> .....	70
7.	<i>2. Frage: mentale Erschöpfung, gemessene Erschöpfungsdimensionen und Depressivität</i> .....	73
	a) Gesamte Anzahl fehlender Antworten: Erschöpfungsdimensionen und Depressivität.....	73
	b) Gesamte Reaktionszeiten: Erschöpfungsdimensionen und Depressivität.....	74
8.	<i>3. Frage: mentale Erschöpfung und proinflammatorische Marker</i> .....	76
	a) Gesamte Anzahl fehlender Antworten und die proinflammatorischen Marker.....	76
	b) Gesamten Reaktionszeiten und die proinflammatorischen Marker.....	77
9.	<i>4. Frage: P300-Amplituden, Erschöpfung und Depressivität</i> .....	78
	a) „Target“, Erschöpfungswerte und Depressivität.....	78
	(1) Elektrode Fz.....	78
	(2) Elektrode Cz.....	79
	(3) Elektrode Pz.....	80
	b) „Non-Target“, Erschöpfungswerte und Depressivität.....	81
	(1) Elektrode Fz.....	81
	(2) Elektrode Cz.....	82
	(3) Elektrode Pz.....	83
10.	<i>5. Frage: P300-Amplituden und proinflammatorische Marker</i> .....	86
	a) „Target“ und die proinflammatorischen Marker.....	86
	(1) Elektrode Fz.....	86
	(2) Elektrode Cz.....	86
	(3) Elektrode Pz.....	87
	b) „Non-Target“ und die proinflammatorischen Marker.....	88
	(1) Elektrode Fz.....	88
	(2) Elektrode Cz.....	88
	(3) Elektrode Pz.....	89
11.	<i>6. Frage: ERP-Latenzzeiten, Erschöpfung und Depressivität</i> .....	92
	a) „Target“, Erschöpfungswerte und Depressivität.....	92
	(1) Elektrode Fz.....	92
	(2) Elektrode Cz.....	93
	(3) Elektrode Pz.....	94
	b) „Non-Target“, Erschöpfungswerte und Depressivität.....	95
	(1) Elektrode Fz.....	95
	(2) Elektrode Cz.....	96
	(3) Elektrode Pz.....	97
12.	<i>7. Frage: ERP-Latenzzeiten und proinflammatorische Marker</i> .....	100
	a) „Target“ und die proinflammatorischen Marker.....	100
	(1) Elektrode Fz.....	100
	(2) Elektrode Cz.....	101
	(3) Elektrode Pz.....	101
	b) „Non-Target“ und die proinflammatorischen Marker.....	102
	(1) Elektrode Fz.....	102
	(2) Elektrode Cz.....	103
	(3) Elektrode Pz.....	103
<b>VIII.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>106</b>
1.	<b>KURZE EINFÜHRUNG IN DER DISKUSSION DER ERGEBNISSE</b> .....	106
2.	<b>ERSTER TEIL</b> .....	106
1.	<i>1. Frage: Erschöpfung, Depressivität und proinflammatorische Marker</i> .....	106
3.	<b>ZWEITER TEIL</b> .....	114
1.	<i>2. Frage: mentale Erschöpfung, gemessene Erschöpfungsdimensionen und Depressivität</i> .....	114
2.	<i>3. Frage: mentale Erschöpfung und proinflammatorische Marker</i> .....	115
3.	<i>4. Frage: P300-Amplituden, Erschöpfung und Depressivität</i> .....	118
4.	<i>5. Frage: P300-Amplituden und proinflammatorische Marker</i> .....	119
5.	<i>6. Frage: ERP-Latenzzeiten, Erschöpfung und Depressivität</i> .....	122

6.	7. Frage: ERP-Latenzzeiten und proinflammatorische Marker .....	123
<b>IX.</b>	<b>EINSCHRÄNKUNGEN.....</b>	<b>126</b>
1.	ERSTER TEIL.....	126
2.	ZWEITER TEIL.....	126
<b>X.</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN.....</b>	<b>127</b>
<b>XI.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>128</b>
<b>XII.</b>	<b>ANLAGEN .....</b>	<b>140</b>
1.	MATHEMATISCHE GRUNDLAGE FÜR DAS <i>COHEND</i> EINES SPEARMAN'SCHEN RANGKORRELATIONSKOEFFIZIENTS.....	140
<b>XIII.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>141</b>

### Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
Abk.	Abkürzung
ACTH	Adrenocorticotropin
ACTH-R	Adrenocorticotropin-Rezeptoren
APA	( <i>engl.</i> ) <i>American Psychological Association</i>
BD	bipolare Depression
BDI	Beck Depression Inventar
BDI-FS	Beck Depression Inventar - Fast Screening
BDI-FS <sub>TOT</sub>	Gesamte Punkte des Beck Depression Inventars - Fast Screening
bzw.	beziehungsweise
C3	Elektrode - Zentral 3
C4	Elektrode - Zentral 4
CFS	<i>chronic fatigue syndrome</i> (deutsch: chronisches Erschöpfungssyndrom)
CI95	95% Konfidenzintervall
COG-F	kognitive Dimension der Erschöpfung/Fatigue
CP1	Elektrode - Zentroparietal 1
CP2	Elektrode - Zentroparietal 2
CP5	Elektrode - Zentroparietal 5
CP6	Elektrode - Zentroparietal 6
CRH	Corticotropin-Releasinghormon
CRP	C-reaktives Protein
CSI	<i>Chemical shift imaging</i> (deutsch: chemische Verschiebungsimaging)
Cz	EEG-Elektrode des Zentralbereiches
Cz	Elektrode - Zentral, Mitte.
d.h.	das heißt
DAAD	Deutscher Akademischer Austauschdienst
DALY	<i>Disability-adjusted life years</i> (deutsch: behinderungsbereinigten Lebensjahren)
DE	depressive Episode
Dr.	Doktor
EEG	Elektroenzephalographie
ELISA	( <i>engl.</i> ) <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
engl.	aus der englischen Sprache
ERP	Ereigniskorrelierte Potentiale
et al.	<i>et alteri</i>
etc.	<i>etcetera</i>
F3	Elektrode - Frontal 3
F31.4	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F32.0	Leichte depressive episode ohne psychotische Symptome
F32.1	Mittelgradige Depressive Episode ohne psychotische Symptome
F32.2	Schwere Depressive Episode ohne psychotische Symptome
F32.9	nicht näher bezeichnete depressive Episode ohne psychotische Symptome
F33.1	Rezidivierende depressive Störung
F34.1	Anhaltende affektive Störung (Dysthymia)
F4	Elektrode - Frontal 4
F41.2	Angst mit Depression, gemischt

F43.1+F32.9	Depression mit PTBS
F43.2+F32.9	Anpassungsstörung, gegenwärtig depressive Episode
F60.31+F32.9	Borderline Persönlichkeitsstörung, gegenwärtig depressive Episode
F60.6 + F32.9	Depression mit ängstlich vermeidende Persönlichkeitsstörung
F7	Elektrode - Frontal 7
F8	Elektrode - Frontal 8
FC1	Elektrode - Frontal-Zentral 1
FC2	Elektrode - Frontal-Zentral 2
FC5	Elektrode - Frontal-Zentral 5
FC6	Elektrode - Frontal-Zentral 6
FF	Skala für Fibromyalgie und chronische Fatigue
FIS-D	deutsche Version der <i>Fatigue Impact Scale</i>
Fp1	Elektrode - Präfrontal 1
Fp2	Elektrode - Präfrontal 2
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i>
Fz	Elektrode – Frontal, Mitte
H0	Nullhypothese
HA	alternative Hypothese
HADS-D	<i>Hospital Anxiety and Depression</i> Skala für Depression
HC	<i>healthy controls group</i> (deutsch: Gruppe der gesunden Probanden)
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HPAA	<i>Hypothalamus-pituitary-adrenal axis</i> (deutsch: Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse)
HPV	Humane Papillomvirus
i.d.R.	in der Regel
i.S.	im Serum
ICD-10	<i>International Classification of Diseases and related health problems, 10th version</i> (deutsch: zehnten Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IFN- $\alpha$	Interferon alpha
IFN- $\beta$	Interferon beta
IFN- $\gamma$	Interferon gamma
IgM	Immunglobulin M
IL-1	Interleukin 1
IL-17	Interleukin 17
IL-1ra	Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 Beta
IL-6	Interleukin 6
JLU	Justus-Liebig-Universität
K-EDTA	Kalium-Ethylendiamintetraessigsäure
M.Sc.	<i>Master of Science</i>
MD	<i>Major depression</i> (deutsch: unipolare Depression)
ms	Milisekunden
MS	Multiple Sklerose
NaSSA	Noradrenergisch und spezifisch serotonergen Antidepressiva
NDRI	Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
NK-Zellen	natürliche Killer Zellen
NNM	Nervennierenmark
NNR	Nebennierenrinde

NREM	Nicht- <i>Rapid eye movement</i> (deutsch: nicht rasche Augenbewegung)
O1	Elektrode - Okzipital 1
O2	Elektrode - Okzipital 2
ONS	oxidativer und nitrosativer Stress
<i>p</i>	P-Werte (Signifikanzniveau)
P3	Elektrode - Parietal 3
P300	Positivierung des Ereigniskorrelierten Potentials in der 300. Millisekunde
P4	Elektrode - Parietal 4
P7	Elektrode - Parietal 7
P8	Elektrode - Parietal 8
PD	Privatdozent
PG	Patientengruppe
PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire 9</i> (deutsch: Gesundheitsfragebogen für Patienten 9)
Prof.	Professor
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PSY-F	psychosoziale Dimension der Erschöpfung/Fatigue
Pz	Elektrode - Parietal, Mitte
<i>r</i>	Pearson'scher Korrelationskoeffizient
RA	Rheumatoide Arthritis
REF/FCz	Referenzelektrode
REM	<i>Rapid eye movement</i> (deutsch: rasche Augenbewegung)
rho oder $\rho$	Spearman'scher Korrelationskoeffizient
ROC	<i>Receiving-operating-Characteristic</i> (deutsch: Grenzwertoptimierungskurve)
RT1	Mittelwert der Reaktionszeiten von 0 bis 5 Minuten
RT2	Mittelwert der Reaktionszeiten von 5 bis 10 Minuten
RT3	Mittelwert der Reaktionszeiten von 10 bis 15 Minuten
RTT	gesamte Reaktionszeit
RVP	<i>Rapid visual information processing</i>
SLE	systemische Lupus erythematoses
sLORETA	<i>standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (deutsch: Einzelnukleotid-Polymorphismen)
SOM-F	Somatische Dimension der Erschöpfung/Fatigue
SSI	Somatic Symptoms Inventory
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> (deutsch: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
T7	Elektrode - Temporal 7
T8	Elektrode - Temporal 8
TAP	Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung
TDO	Tryptophan-2,3-Dioxygenase
TH1	T-Helfer-1
TH2	T-Helfer-2
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor Alpha
TOT-F	Gesamte Erschöpfungswerte der FIS-D Skala
TP10	Elektrode - Temporoparietal 10
TP9	Elektrode - Temporoparietal 9

TZA	Trizyklische Antidepressiva
u.a.	unter Anderem
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
USA	<i>United States of America</i> (deutsch: Vereinigte Staaten von Nordamerika)
usw.	und so weiter
uvm.	und vieles mehr
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## Tabellenverzeichnis

TAB. 1: GLIEDERUNG DER DREI GESETZTEN ZIELE DIESER DOKTORARBEIT IN DEN 2 TEILEN.....	27
TAB. 2: FRAGESTELLUNG FÜR DEN ERSTEN TEIL MIT DEN ENTSPRECHENDEN HA UND H0.....	28
TAB. 3: FRAGESTELLUNGEN FÜR DEN ZWEITEN TEIL MIT DEN ENTSPRECHENDEN HA UND H0.....	29
TAB. 4: ALLGEMEINE DATEN DER TEILNEHMER DES ERSTEN TEILES.....	32
TAB. 5: ALLGEMEINE DATEN DER TEILNEHMER DES ZWEITEN TEILES .....	34
TAB. 6: DATENBESCHREIBUNG: KÖRPERLICHER UND PSYCHISCHER STATUS.....	46
TAB. 7: DATENBESCHREIBUNG: EINNAHME VON PSYCHOPHARMAKA.....	48
TAB. 8: DATENBESCHREIBUNG: ERSCHÖPFUNGS- UND DEPRESSIONSWERTE .....	50
TAB. 9: DATENBESCHREIBUNG: PROINFLAMMATORISCHEN MARKER.....	51
TAB. 10: KORRELATIONSTABELLE FÜR DIE 1. FRAGE (PROINFLAMMATORISCHEN MARKERN, ERSCHÖPFUNGSDIMENSIONEN UND DEPRESSIVITÄT).....	60
TAB. 11: DATENBESCHREIBUNG: KÖRPERLICHER UND PSYCHISCHER STATUS.....	61
TAB. 12: DATENBESCHREIBUNG: EINNAHME VON PSYCHOPHARMAKA .....	63
TAB. 13: DATENBESCHREIBUNG: ERSCHÖPFUNGS- UND DEPRESSIONSWERTE.....	65
TAB. 14: DATENBESCHREIBUNG: PROINFLAMMATORISCHEN MARKER.....	66
TAB. 15: DATENBESCHREIBUNG: REAKTIONSZEITEN ALS MENTALE ERSCHÖPFUNG.....	68
TAB. 16: DATENBESCHREIBUNG: ANZAHL FEHLENDER ANTWORTEN ALS MENTALE ERSCHÖPFUNG.....	69
TAB. 17: DATENBESCHREIBUNG: P300-AMPLITUDE.....	71
TAB. 18: DATENBESCHREIBUNG: ERP-LATENZZEITEN .....	72
TAB. 19: KORRELATIONSTABELLE FÜR DIE 2. FRAGE (MENTALE ERSCHÖPFUNG, ERSCHÖPFUNGSDIMENSIONEN, DEPRESSIVITÄT).....	75
TAB. 20: KORRELATIONSTABELLE FÜR DIE 3. FRAGE (MENTALE ERSCHÖPFUNG UND PROINFLAMMATORISCHEN MARKER).....	77
TAB. 21: KORRELATIONSTABELLE FÜR DIE 4. FRAGE (P300-AMPLITUDE, ERSCHÖPFUNGSDIMENSIONEN UND DEPRESSIVITÄT).....	85
TAB. 22: KORRELATIONSTABELLE FÜR DIE 5. FRAGE (P300-AMPLITUDE UND PROINFLAMMATORISCHEN MARKER) .....	91
TAB. 23: KORRELATIONSTABELLE FÜR DIE 6. FRAGE (ERP-LATENZZEITEN, ERSCHÖPFUNGSDIMENSIONEN UND DEPRESSIVITÄT).....	99
TAB. 24: KORRELATIONSTABELLE FÜR DIE 7. FRAGE (ERP-LATENZZEITEN UND PROINFLAMMATORISCHEN MARKER).....	105
TAB. 25: ZUSAMMENFASSUNG DER 1. FRAGE .....	113
TAB. 26: ZUSAMMENFASSUNG DER 2. UND 3. FRAGEN.....	117
TAB. 27: ZUSAMMENFASSUNG DER 4. FRAGE .....	120
TAB. 28: ZUSAMMENFASSUNG DER 5. FRAGE .....	121
TAB. 29: ZUSAMMENFASSUNG DER 6. FRAGE .....	124
TAB. 30: ZUSAMMENFASSUNG DER 7. FRAGE .....	125

## **Abbildungsverzeichnis**

ABB. 1: ANZAHL DER VERÖFFENTLICHUNGEN (1970 – 2019) ÜBER DAS THEMA „INFLAMMATION“ UND „DEPRESSION“, DIE REGISTRIERT IN PUBMED – NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH SIND.....	13
ABB. 2: ANZAHL DER VERÖFFENTLICHUNGEN (1970 – 2019) ÜBER DAS THEMA „INFLAMMATION“ UND „ERSCHÖPFUNG“, DIE REGISTRIERT IN PUBMED – NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH SIND.....	18
ABB. 3: APPLIZIERTES PROTOKOLL MIT DEN GEFOLGTEN SCHRITTEN FÜR JEDE UNTERSUCHUNG .....	35
ABB. 4: ANLEITUNG FÜR DIE ERSTE UNTERSUCHUNG – EEG-MESSUNGEN UND MENTALE ERSCHÖPFUNG.....	42
ABB. 5: VERWENDETES MUSTER FÜR DIE ELEKTRODENEINSTELLUNG DER ERSTEN UNTERSUCHUNG – EEG-MESSUNGEN UND MENTALE ERSCHÖPFUNG .....	43

## **I. Zusammenfassung in der deutschen Sprache**

**Hintergrund:** Depression ist eine der häufigsten psychiatrischen Diagnosen weltweit und wirkt sich nicht nur auf die Gesundheit des Individuums aus, sondern auch auf die Funktionalität. Eines der häufigsten Phänomene bei Depression ist Erschöpfung. In den letzten Jahren wurden verschiedene Modelle vorgeschlagen, um die Pathophysiologie von Depression sowie von Erschöpfung besser zu verstehen. Eines dieser vorgeschlagenen Modelle bezieht sich auf die Entzündungsaktivität, da sowohl Erschöpfung als auch Depression mit Entzündung einhergehen können. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich bestimmte Gehirnareale und/oder Gehirnfunktionen bei Depression verändern. Das Ziel dieser Doktorarbeit ist daher, Korrelationen zwischen entzündungsfördernden Parametern, Erschöpfung, zerebralen Endophänotypen bei Personen mit diagnostizierter Depression zu untersuchen.

**Methoden:** Diese Monographie ist in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil wurden proinflammatorischen Plasmaparameter untersucht. Für die Messung der Erschöpfung wurde das Inventar FIS-D verwendet. Die gesamten Werte des BDI-FS-Inventars wurden für die Depressivität verwendet. Die Messungen wurden bei 50 Personen mit diagnostizierter Depression (PG) und 58 gesunden Personen (HC) durchgeführt. Im zweiten Teil wurden verschiedene proinflammatorische Plasmaparameter mit Werten aus einem computergestützten neurokognitiven Test und mit Werten des ereigniskorrelierten Potentials (ERP) mittels einer Elektroenzephalographie (EEG)-Messung untersucht und auf Korrelation geprüft. Die Messungen wurden bei 26 Personen mit diagnostizierter Depression und 33 gesunden Personen durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die Ergebnisse des ersten Teils zeigen positive Korrelationen zwischen Erschöpfung und Depression. BDI-FS<sub>TOT</sub>-Werte korrelieren positiv mit IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  in der PG, jedoch nicht in der HC. TNF- $\alpha$  korreliert positiv mit allen Erschöpfungswerten der PG. Im Gegensatz dazu korrelieren nur bestimmte Entzündungsfaktoren (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) mit den Erschöpfungswerten in der HC. Im zweiten Teil werden unterschiedliche Korrelationen in der PG festgestellt. Die ERP-Latenzzeiten korrelieren positiv mit verschiedenen Erschöpfungsdimensionen und die P300-Amplitudenwerte des ERP korrelieren negativ mit einem proinflammatorischen Parameter (IL-1 $\beta$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit weisen auf eine Entzündungskomponente bei Depression und Erschöpfung hin. Der Einfluss von Entzündung auf die P300-Amplitude und ERP-Latenzzeiten ist jedoch bei Depression gering, obwohl der Einfluss von Erschöpfung auf die ERP-Latenzzeiten bei Depression erheblich ist.

## **II. Zusammenfassung in der englischen Sprache**

**Background:** Depression is one of the most frequent psychiatric diagnoses worldwide, having not only effects on the individual's health, but also on its functionality. One of the most frequent phenomena in depression is fatigue. In recent years, different models have been proposed to better understand the pathophysiology of depression and fatigue. One of these proposed models is related to inflammatory activity, since both fatigue and depression can be related to inflammation. There is also evidence that certain areas of the brain and/or brain functions change during depression. Therefore, the aim of this monography is to investigate the correlations that exist between inflammatory parameters, fatigue, brain endophenotypes in people with diagnosed depression.

**Methods:** The following monography is divided into two parts. In the first part, different inflammatory plasma parameters were examined. To measure fatigue, the FIS-D inventory was used. To measure depression, the total value of the BDI-FS inventory was used. The measurements were made in 50 people diagnosed with depression (PG) and 58 healthy participants (HC). In the second part, different correlations between inflammatory plasma parameters, computer-assisted cognitive tests and event related potential (ERP) values through electroencephalography (EEG) measurements were carried out. The assessments were done in 26 people diagnosed with depression and 33 healthy participants.

**Results:** The results of the first part show positive correlations between fatigue and depression. The total BDI-FS values are positively correlated with IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in the PG, but not in the HC. TNF- $\alpha$  is positively correlated with all fatigue values in the PG. In contrast, fatigue values are only correlated with some inflammatory factors (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) in the HC. The results of the second part showed the PG different correlations. ERP latency times are positively correlated with different dimensions of fatigue. On the other hand, the P300 amplitude values of the ERP are negatively correlated with only a single inflammatory parameter (IL-1 $\beta$ ).

**Conclusions:** The results of this monography suggest the existence of an inflammatory component in depression and fatigue. However, the influence of inflammation on the P300 amplitude and the ERP latency times in depression are minimal, though the influence of fatigue on the ERP latency times in depression is considerable.

## **III. Zusammenfassung in der spanischen Sprache**

**Antecedentes:** La depresión es uno de los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes a nivel mundial teniendo no sólo efectos sobre la salud del individuo, sino también sobre la

funcionalidad del mismo. Uno de los fenómenos más frecuentes en la depresión es la fatiga. En los últimos años se han propuesto diferentes modelos para comprender mejor la fisiopatología de la depresión y de la fatiga. Uno de estos modelos propuestos se relaciona con la actividad inflamatoria, ya que tanto la fatiga como la depresión pueden ir acompañados de inflamación. También existe evidencia de que ciertas áreas del cerebro y/o funciones cerebrales cambian durante la depresión. Por lo tanto, el objetivo de esta monografía es investigar las correlaciones que existen entre parámetros inflamatorios, fatiga, endofenotipos cerebrales en personas con depresión diagnosticada.

**Materiales y métodos:** La siguiente monografía está dividida en dos partes. En la primera parte, se examinaron diferentes parámetros plasmáticos inflamatorios. Para medir la fatiga, se empleó el inventario FIS-D. Para medir la depresión, se utilizó el valor total obtenido del inventario BDI-FS. Las mediciones se realizaron en 50 personas diagnosticadas con depresión (PG) y 58 personas sanas (HC). En la segunda parte, se examinaron y se buscaron correlaciones entre parámetros plasmáticos inflamatorios, pruebas cognitivas asistidas por computadora y valores de los potenciales relacionados a evento (ERP) a través de una medición por electroencefalografía (EEG). Las mediciones se realizaron en 26 personas diagnosticadas con depresión y 33 personas sanas.

**Resultados:** Los resultados de la primera parte muestran correlaciones positivas entre fatiga y depresión. Los valores totales del BDI-FS se correlacionan positivamente con IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en el PG, pero no en el HC. TNF- $\alpha$  se correlaciona positivamente con todos los valores de fatiga en el PG. En contraste, los valores de fatiga se correlacionan solo con algunos factores inflamatorios (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) en el HC. Los resultados de la segunda parte mostraron diferentes correlaciones en el PG. Los tiempos de latencia del ERP se correlacionan positivamente con diferentes dimensiones de la fatiga. Por otro lado, los valores de la amplitud P300 del ERP se correlacionan negativamente con un solo parámetro inflamatorio (IL-1 $\beta$ ).

**Conclusiones:** Los resultados de esta monografía sugieren la existencia de un componente inflamatorio periférico en depresión y en fatiga. Sin embargo, la influencia de inflamación sobre la amplitud P300 y los tiempos de latencia del ERP en depresión son mínimos, a pesar de que la influencia de la fatiga sobre los tiempos de latencia del ERP en depresión es considerable.

#### **IV. Präambel**

In der letzten Dekade wird mehr und mehr über die etwaigen Effekte von Entzündung bei Depression publiziert. Die Vermutung, dass eine psychiatrische Krankheit von einem entzündlichen Prozess hervorgerufen werden kann, gibt es seit mehr als hundert Jahren in der Forschung der Psychiatrie (z.B. Progressive Paralyse bei Neurologen oder die Malariatherapie bei refraktärer Schizophrenie). Die Idee von einem Entzündungsprozess bei Depression spielt jedoch heutzutage einer der stärksten Rollen bei dem Verständnis der Pathophysiologie dieser psychischen Krankheit.

Bisher ist Depression noch nicht verstanden und dies inkludiert auch die Entstehung der Krankheit. Durch verschiedene Veröffentlichungen wurde nachgewiesen, dass die Personen mit diagnostizierter Depression eine höhere Anzahl von aktivierten Mikroglia im Gehirn haben als Menschen, die nicht an Depression leiden. Mehr Studien zeigten auch die Effekte von antiinflammatorischer Behandlung in der Depression oder die Korrelation zwischen Depression und Entzündung. Sind wir jetzt in einer neuen Zeit, wo wir endlich näher an dem Phänomen der Entstehung von Depression sind? Wird die Entzündung ein möglicher Schlüssel des Verständnisses dieser psychischen Krankheit sein? Obgleich es unterschiedliche Hinweise darauf gibt, hat sich in der zeitgenössischen Wissenschaft kein Konsens gebildet. Teilweise auch, weil das Thema der Depression trotz einer enormen Wachstumsrate in der Literatur nicht genügend vertreten ist, um solche Hinweise zu bestätigen. Um dem entgegenzuwirken, braucht es mehr Studien, um genau nachzuvollziehen, was hinter der Depression und Entzündung steht.

Ein Phänomen, das auf Depression bezogen ist und mit Entzündung bei verschiedenen Krankheiten korrelierte, ist die Erschöpfung. Dieses Phänomen könnte zu einem klinischen Beweis führen, damit wir die Entzündungsaktivität endlich verstehen können. Andere Elemente, wie die zerebralen Endophänotypen, könnten auch hindeutend auf eine mögliche Entzündungsaktivität bei Depression sein.

Alle diese Vermutungen und die Häufigkeit der Veröffentlichungen in dieser Richtung hat der Autor dieser Doktorarbeit angeführt. Weiterhin ist es bedeutsam zu erforschen, warum Entzündung bei Depression wichtig ist und welche Rolle die zerebralen Endophänotypen und Erschöpfung dabei spielen.

## V. Einleitung: Theoretischer Hintergrund und Darstellung des bisherigen Wissenstandes

### 1. Epidemiologie der Depression

Depression ist als eine affektive psychische Störung definiert, die häufig mit Traurigkeit, Lust- und Freudlosigkeit, vitalem Darniederliegen, Schuldgefühlen, sowie Empfindungslosigkeit (Anhedonie), Suizidwünschen und –verhalten einhergeht<sup>1</sup>.

Diese Störung ist in den letzten Jahren ein wichtiges Problem der Weltbevölkerungsgesundheit geworden, da sie mit erhöhter funktioneller Einschränkung und erhöhtem *Disability-adjusted life years* (Abk. DALY) vergesellschaftet ist. Aufgrund dieser Problematik ist Depression mit hohen Kosten für die gesamte Weltbevölkerung verbunden. In den Vereinigten Staaten von Nordamerika zum Beispiel (*United States of North America* oder USA) verursachte 2010 die Störung Depression Kosten für die jährliche Wirtschaft des Landes von ca. 200 Milliarden amerikanischen Dollar, einschließlich medizinischer Pflege- und Arbeitskosten<sup>2</sup>. Das Jahr 2010 bedeutete, ähnlich wie in dem Beispiel der USA, auch für Deutschland eine Steigerung der Krankheitskosten aufgrund diagnostizierter Depression. Seit 1980 nehmen in der Bundesrepublik Deutschland die Anzahl der Frühberentungen aufgrund psychischer und Verhaltensstörungen zu und im Jahr 2008 waren die Krankheitskosten für Depression auf insgesamt 5,2 Milliarden Euro angestiegen<sup>3</sup>.

Die Häufigkeit dieser Störung variiert in Abhängigkeit von der Region und der Altersgruppe. Weltweit gilt die Depression als eine sehr häufige chronische nichtübertragbare Krankheit mit einer Prävalenz von 4,40% (davon 5,10% Frauen und 3,60% Männer)<sup>4</sup>. Dies repräsentiert eine Gesamtanzahl von 322 Millionen Menschen, bei denen eine Depression diagnostiziert ist<sup>4</sup>. In europäischen Raum liegt die Prävalenz der Depression bei 9,00%. Dies entspricht 29,19 Millionen Menschen, davon entfallen 5,00% auf Frauen und 3,50% auf Männer<sup>4</sup>. In Deutschland liegt die Prävalenz der Depression bei 8,10% (davon 9,70% Frauen und 6,30% Männer). Hierbei ist die Altersgruppe zwischen 45 bis 64 Jahren am häufigsten bei beiden Geschlechtern betroffen<sup>5</sup>. Innerhalb der deutschen Regionen bzw. Bundesländern gibt es Unterschiede bezüglich der Depressionsprävalenzen. Bei dem weiblichen Geschlecht liegt die höchste Prävalenz mit 13,40% in Bremen, gefolgt von Brandenburg (12,80%) und Hessen (11,40%)<sup>5</sup>. Bei dem männlichen Geschlecht liegt die höchste Prävalenz mit 9,40% in Berlin, gefolgt von Bremen und dem Saarland mit jeweils 9,20%. Für den Fall von Hessen ist die regionale Prävalenz der Depression mit 7,20% bei den Männern auf dem 6. Platz<sup>5</sup>.

## 2. Klinische Aspekte der Depression

Aus klinischer Perspektive kann der Begriff „Depression“ verschiedene Bedeutungen haben. Einerseits kann er einen bestimmten kurzfristigen episodischen Zustand beschreiben. Andererseits kann man mit dem Begriff eine chronische langfristige Krankheit als Diagnose beschreiben. Beide Bedeutungen haben eine ausgeprägte Traurigkeit und Erschöpfung sowie den Verlust von Hoffnung und Freude gemeinsam. Um eine Klarheit der Begriffsverwendung zu haben, trennt man das Phänomen „Depression“ in drei verschiedenen Berichte: depressive Zustände, depressives Syndrom und Depression als affektive Störung<sup>6,7</sup>.

Die depressiven Zustände sind kurzfristige depressive Reaktionen, die normalerweise zeitbegrenzt und selbstlimitierend sind (d.h. den größten Teil des Tages für ca. 2 Wochen). Diese depressiven Reaktionen inkludieren folgende Symptome: Traurigkeitsgefühle, Angst, Gefühle der Leere, Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit, Schlafstörungen, Abgeschlagenheit, Erschöpfung, uvm. Diese Zustände können entweder ein Symptom einer primären psychischen Störung sein oder aufgrund einer Anpassungsreaktion (z.B. Verlust eines wichtigen Verwandten) auftreten. Sie können auch im Rahmen einer medizinischen Krankheit (z.B. Hypothyreose oder Eisenmangelanämie) auftreten<sup>6,7</sup>. Diese reaktiven Phasen werden von der *International Classification of Diseases and related health problems, 10<sup>th</sup> edition* (Abk. ICD-10) als „depressive Episode“ bezeichnet<sup>8</sup>.

Wenn es eine große Konstellation von langfristigen Symptomen und klinischen Zeichen gibt (d.h. ein Zeitraum größer als 6 Monaten), in der die depressive Episode überwiegend ist, spricht man von einem depressiven Syndrom. In der Regel gehen damit verschiedene psychischen Störungen, z.B. bei Patienten mit Dysthymie einher<sup>6,7</sup>.

Den Begriff „Depression“ kann man auch verwenden, um einige affektive Störungen zwischen anderen psychischen Störungen zu kennzeichnen. Diesbezüglich kann man Depression entweder als eine eigene Krankheit oder als eigene affektive Störung neben anderen psychischen Krankheiten bezeichnen. Dieser Begriff wird häufig bei unipolarer Depression (engl. *Major Depression*), bipolarer Störung, Schizophrenie, Drogensucht, usw., verwendet<sup>6,7</sup>.

Die Symptomatik und die Krankheitsbilder zwischen den drei Bereichen können variieren, abhängig von Dauer und Intensität der Krankheit. Nichtsdestotrotz entsprechen die gedrückte Stimmungsenkung, Verlust von Interesse oder Freude und Erschöpfung den Kernsymptome der Depression. Das letzte Symptom (Erschöpfung) tritt allerdings zumeist häufiger als andere Depressionssymptome auf und bedeutet bei solchen Patienten eine enorme Leistungseinbuße bei alltäglichen Tätigkeiten und letztendlich eine verminderte Teilnahme an der Gesellschaft<sup>9</sup>.

### 3. Die Definition von „Erschöpfung“

Der Begriff „Erschöpfung“ (engl. *Fatigue*) wird normalerweise verwendet, um verschiedene Störungen bzw. gestörte Aspekte des alltäglichen Lebens zu beschreiben. So kann dieser verwendet werden, um Schwierigkeiten des Aktivitätsbeginnes zu beschreiben (subjektives Gefühl von Kraftlosigkeit). Man kann diesen Begriff auch verwenden, um reduzierte kognitive Leistungsfähigkeiten zu beschreiben, nämlich Schwierigkeiten der Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung. Des Weiteren kann dieser Begriff verwendet werden, um einen Zustand mit einer überwiegend emotionalen Instabilität bezüglich der schon gestörten Verrichtung von alltäglichen Tätigkeiten bzw. kognitiven Leistungsfähigkeit zu beschreiben. Dies bedeutet, dass der Begriff „Erschöpfung“ nicht nur für eine körperliche Schwierigkeit des Aktivitätsbeginnes verwendet werden kann, sondern auch für emotionale Aspekte des Beginns bzw. der Aufrechterhaltung einer Aktivität<sup>10</sup>.

Ob Erschöpfung ein Symptom oder eine eigene klinische Entität (d.h. Syndrom) ist, bleibt bis dato ungelöst, dementsprechend gibt es keine einheitliche Definition der „Erschöpfung“. Um eine pragmatische Lösung dieses Problems zu finden, haben verschiedene Autoren sich für ein dimensionales Vorgehen entschieden, damit die Erschöpfung mittels ihrer eigenen Dimensionen (d.h. körperlich, psychosozial, kognitiv, etc.) beschreibbar ist. Diese Erschöpfungsdimensionen inkludieren auch klassische Symptome der Erschöpfung, wie z.B. muskuloskelettale Schmerzen bei der körperlichen Erschöpfungsdimension, reduzierte Teilnahme an sozialen Aktivitäten aufgrund gedrückter Stimmung bei der psychosozialen Erschöpfungsdimension oder die Schwierigkeit der Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung während einer Vorlesung bei der kognitiven Erschöpfungsdimension<sup>11,12</sup>. Das Verwenden von solchen Erschöpfungsdimensionen hat beim Verständnis bzw. bei der Behandlung von Erschöpfung geholfen.

Die Häufigkeit bzw. Prävalenz der Patienten, die an Erschöpfung leiden, variieren je nach Krankheit und sozialem Kontext. In Deutschland ist laut einer Doktorarbeit, die an der Phillips-Universität Marburg durchgeführt wurde, die Anzahl der Patienten, die den Hausarzt aufgrund von Erschöpfung besuchen, zwischen 1,30 % und 8,40 %<sup>13,14</sup>. Die Gründe, weshalb sie zum Hausarzt gehen, sind dabei verschieden. Zum einem gibt es verschiedene körperliche Krankheiten, die Erschöpfung verursachen können, wie z.B. Herzinsuffizienz, Hypothyreose, Eisenmangelanämie, *Mononucleosis infectiosa*, rheumatoide Arthritis, Sjögren Syndrom, uvm. Zum anderem gibt es auch verschiedene psychische Störungen, die ebenfalls mit Erschöpfung einhergehen können, wie z.B. Angststörung oder Depression. Diese letzte psychische Störung gilt auch als eine der sehr häufigen nicht-körperlichen Ursachen der Erschöpfung<sup>15,16</sup>, die in

den allgemeinmedizinischen Praxen untersucht und diagnostiziert werden muss, denn ist Erschöpfung aufgrund von Depression eine schwerwiegende Erkrankung und behandlungsbedürftig<sup>17</sup>.

Was jedoch dieses Phänomen hervorruft, wird in verschiedenen Hypothesen und Theorien zu erklären versucht. Ein Beispiel ist die Theorie von Angelo Mosso und seine Arbeiten über Erschöpfung und Müdigkeit. In verschiedenen tierischen Modellen mit Ratten hat Mosso beschrieben, wie eine übermäßige muskuläre Arbeit tatsächlich Erschöpfung und Müdigkeit verursachen kann<sup>18,19</sup>. Weitere aktuelle Modelle beim Menschen, wie z.B. eine Studie mit adipösen Teilnehmern und Erschöpfung, zeigten, dass psychologischer Stress mit verkürztem Schlaf und täglicher Erschöpfung einhergeht<sup>20</sup>.

Obwohl es der Definition von Stress an einer deutlichen Präzision mangelt, kann man nachweisen, dass Erschöpfung eine Folge von Stress ist<sup>18</sup>. Bei manchen Menschen mit einem großen genetischen Risiko für verschiedene psychische Krankheiten sind die Effekte von Stress (v.a. Erschöpfung) deutlich ausgeprägt, was das Auftreten verschiedener psychischer Erkrankungen begünstigen kann. Dies entspricht den Konzepten des sogenannten Stress-Vulnerabilitätsmodells. Insbesondere ist es bei diesem Modell wichtig zu wissen, welche Effekte Stress im zentralen Nervensystem (Abk. ZNS) hat, da Stress Erschöpfung und andere psychische Erkrankungen begünstigen kann.

#### **4. Die Effekte von Stress**

Der hier verwendete Begriff „Stress“ ist sowohl in der Wissenschaft als auch in den klinischen Tätigkeiten ziemlich ungenau beschrieben. Das Wort wurde erstmalig von Hans Seyle im Jahr 1936 verwendet. Mit seiner Herkunft aus den englischen Sprachen bedeutet das Wort wörtlich übersetzt: „Druck, Anspannung, Beanspruchung, Spannung“. Heutzutage wird das Wort allerdings häufiger beim Beschreiben einer psychischen oder emotionalen Stressreaktion verwendet. In dieser Doktorarbeit wird daher das Wort „Stress“ als Äquivalent einer psychischen Stressreaktion verwendet<sup>21</sup>.

Die körperlichen Reaktionen auf Stress sind ganz unterschiedlich und zeitabhängig<sup>22,23</sup>. Dies bedeutet, dass akuter und chronischer Stress nicht die gleiche Reaktion ergeben. Akute Stressreaktionen sind normalerweise kurzfristig und der Körper kann i.d.R. selbst gegensteuern. Solche Reaktionen gehören zum alltäglichen Leben und sind besonders notwendig in Anstrengungs- bzw. Gefahrensituationen (z.B. in einer Prüfung, als Chirurg bei einem Eingriff, beim Vortrag, usw.). Im Gegensatz zu diesen Reaktionen sind chronische Stressreaktionen normalerweise langfristig und können mitunter nicht vom Körper selbst reguliert werden. Solche Reaktionen erfolgen normalerweise beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen,

z.B. der Tod eines geliebten Verwandten, eine Scheidung, ein chronisch anhaltendes Minderwertigkeitsgefühl, usw.<sup>23</sup>.

Die physiologischen Mechanismen einer akuten Stressreaktion sind abhängig von der neuroendokrinen Achse und dem sympathischen System<sup>23-25</sup>. In einer akuten Stressreaktion passiert es, dass die sympathische Aktivität steigt. Dies erhöht die Anzahl von Lymphozyten, da die postganglionäre sympathischen Nervenfasern die primären (Knochenmark, Thymus) und sekundären (Milz und Lymphknoten) lymphatischen Organe, sowie andere Organe mit einer Entzündungsaktivität (z.B. Magen-Darm-Trakt oder Lungen) erreichen<sup>23,25</sup>. Daraus resultiert eine steigende Anzahl von Lymphozyten insbesondere der natürlichen Killer-Zellen (Abk. NK-Zellen).

Wenn diese sympathische Aktivierung das Nebennierenmark (Abk. NNM) stimuliert, wird das Noradrenalin freigesetzt und erreicht durch die Blutbahn die lymphatischen Organe und die Immunzellen. Die Freisetzung des vom NNM kommenden Noradrenalins hemmt v.a. die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und die NK-Zellen-Aktivität. Daher sind die NK-Zellen bereit, gegen einen Erreger zu reagieren, können jedoch noch nicht antworten. Zusammen mit den humoralen Effekten der Glukokortikoiden funktioniert diese ganze akute körperliche Reaktion als gegenregulierender bzw. immunmodulierender Mechanismus<sup>23,24</sup>.

Die physiologischen Stressmechanismen einer chronischen Stressreaktion funktionieren gegensätzlich. In diesem Fall wird durch die chronische Stressreaktion eine Störung der Immunmechanismen hervorgerufen, wie z.B. die Reduktion von B- und T-Lymphozyten. Die chronische Stressreaktion kann aufgrund einer ständigen noradrenergen Überaktivierung das Gleichgewicht des Immunsystems beeinflussen, indem die Balance zwischen T-Helfer-1 (Abk. TH1, verantwortlich für die zelluläre Antwort) und T-Helfer-2 (Abk. TH2, verantwortlich für die humorale Antwort) gestört wird. Daher kann dieser Zustand eine chronische niedriggradige Entzündung (engl. *Chronic low-grade inflammation*) und auch eine Hemmung der protektiven Funktion des Immunsystems hervorrufen<sup>26,27</sup>.

Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass manche proinflammatorischen Zytokinwerte, v.a. Interleukin 6 (Abk. IL-6), Interleukin 1 (Abk. IL-1) und Tumornekrosefaktor Alpha (Abk. TNF- $\alpha$ ), aufgrund des unausgeglichene Immunsystems infolge chronischer Stressreaktionen erhöht sind. Diese proinflammatorische Zytokine können direkt auf die Nebennierenrindenzellen reagieren und sowohl die Anzahl von Adrenocorticotropin-Rezeptoren (Abk. ACTH-R) in der Nebennierenrinde (Abk. NNR), als auch den Glukokortikoid-Spiegel erhöhen<sup>23</sup>.

Bei dieser Interaktion zwischen Zytokinen und NNR sind zwei daraus resultierende Effekte wichtig. Erstens, der Anstieg von ACTH-R in der NNR, der zu einer Überproduktion von Adrenocorticotropin (Abk. ACTH) führt. Zweitens, der Anstieg von endogenem Kortisol, nicht nur wegen der Stimulierung von entzündlichen Zytokinen, sondern auch wegen der Überstimulierung von übermäßigen ACTH-R. Die daraus resultierende Reaktion sind erhöhte chronische endogene Kortisol-Werte<sup>23</sup>.

Die Konsequenzen einer chronischen Kortisol-Erhöpfung sind systemisch, d.h. verschiedene Organe sind davon betroffen. Eines der körperlichen Systeme, das von chronischem Hyperkortisolismus getroffen sein kann, ist die neuropsychiatrische Leistungsfähigkeit. Hier können Symptome auftreten, wie z.B. Aufmerksamkeitsdefizite, Verlangsamung des Denkens, Stimmungssenkung, Irritabilität, muskuläre Schwäche, Gedächtnisstörungen, uvm.<sup>28</sup>.

Die oben beschriebenen Symptome decken sich mit denen der klinischen Symptomatik der Depression, was vermutlich für eine Entzündungskomponente der Depression spricht.

## 5. Entzündungskomponente bei Depression

Die Hypothese über eine mögliche Entzündungskomponente bei Depression existiert zwar seit der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts, die Anzahl der Veröffentlichungen zu dieser Hypothese ist jedoch seit Anfang des 21. Jahrhunderts überproportional gewachsen. Abbildung 1 (Abb. 1) zeigt beispielsweise die Anzahl der Veröffentlichungen vom 1970 bis 2019 aus der Website der *National Institute of Health*<sup>29</sup>. Seit dem Anfang der neunziger Jahre gab es in verschiedenen Studien Hinweise auf eine systemische entzündliche Reaktion aufgrund des Immunzellprofils von Patienten mit Depression<sup>30</sup>. Zielführend ist die Meta-Analyse und systematische Übersichtsarbeit von *Köhler et al.*, in der verschiedene Zytokin-Konzentrationen in 82 Studien bei Personen mit diagnostizierter Depression beschrieben werden. In dieser Studie wird bewiesen, dass periphere Werte (d.h. Werte, die mittels venöser peripherer Blutentnahme nachgewiesen wurden) des IL - 6 und TNF -  $\alpha$  bei Personen mit diagnostizierter Depression erhöht sind<sup>31</sup>.

Eine andere Meta-Analyse und Übersichtsarbeit von *Howren, Lamkin und Suls* berichtet, dass Werte von IL-6, C-reaktives Protein (Abk. CRP) und IL-1 positiv mit der Diagnose Depression korrelieren. Obwohl die für die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien die Parameter in verschiedenen körperlichen Flüssigkeiten (d.h. Blut, Speichel, zerebrale Liquor, usw.) untersuchen werden, zeigt diese Studie eine Korrelation zwischen Depression und Entzündungswerten<sup>32</sup>.

Eine weitere Meta-Analyse und Übersichtsarbeit von *Hiles et al.* zeigt Ähnlichkeiten bezüglich der Verhältnisse zwischen bestimmten Entzündungsparametern und der Depressionsdiagnose. In diesem Fall wird bewiesen, dass die Personen mit diagnostizierter Depression im Vergleich zu aus der Gemeinde kommenden gesunden Kontrollen, hohe Werte von IL-6 zeigten. Diese Studie untersuchte allerdings verschiedene Studien mit stationären und ambulanten Patienten. Nichtsdestotrotz waren die Effekte für Personen mit Depression höher als für Personen ohne Depression. Des Weiteren wird gezeigt, dass die Effekte bei Personen mit diagnostizierter Depression, aber ohne medizinische Komorbidität, größer waren als bei Personen mit Depression und medizinischer Komorbiditäten, wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen<sup>33</sup>.

Die drei aufgeführten Veröffentlichungen sind Beispiele, um zu zeigen, dass starke Hinweise bezüglich der Korrelation zwischen Entzündung und Depression existieren. Darüber hinaus sind weitere Modelle der sogenannten „inflammatorischen Depression“ entwickelt worden, um die Effekte verschiedener proinflammatorischen Zytokine in dieser psychischen Störung zu verstehen. Solche Modelle sind mittels der Verabreichung von Interferon Alpha (Abk. IFN- $\alpha$ ) als ein inflammatorisches Modell der Depression erforscht<sup>34</sup>. Die Verabreichung dieses Zytokins scheint eine negative Wirkung auf die Stimmung der Personen zu haben, gleichzeitig zeigt sich ein Anstieg des Corticotropin-Releasinghormons (Abk. CRH) sowie verschiedene andere proinflammatorische Effekte, wie z.B. Erhöhung von IL-6 und TNF- $\alpha$ , Erhöhung des morgendlichen Cortisolspiegels<sup>34</sup>, Erhöhung von Kynureninsäure und Quinolinsäure<sup>35</sup> und Schlafstörungen<sup>34</sup>. Diese Symptomatik ähnelt dem klinischen Bild einer Depression bei Menschen ohne Komorbiditäten.

In einem anderen biologischen Modell mit Zellenkulturen wird festgestellt, dass es im Blut depressiver Patienten Leukozyten mit hoher IL-6-Produktion gibt, in Vergleich zu gesunden, nicht-depressiven Kontrollen<sup>36</sup>. Ein letztes Beispiel dieser Reihe von molekularen Studien, die einen Zusammenhang zwischen Depression und Inflammation zeigen konnten, ist die Studie von *Maes et al.*. Die Autoren dieser Studie haben demonstriert, dass mit Phytohämagglutinin stimulierte Lymphozyten von Menschen mit diagnostizierter Depression eine Überproduktion vom Interleukin 1 Beta (Abk. IL-1 $\beta$ ) zeigen. Die Kulturen dieser Immunzellen wurden mit Kulturen von gesunden, nicht-depressiven Menschen verglichen, und zeigten höhere Werte von Zytokin-Produktion für Menschen mit Depression<sup>37</sup>.

In den hier beschriebenen Studien ist dargestellt, wie die zwei Variablen „Depression“ und „Inflammation“ korreliert sein können. Nicht nur die Ähnlichkeiten der psychischen Symptomatik mit anderen Autoimmunerkrankungen bzw. infektiösen Zuständen, sondern auch

die molekularen und zellulären Studien sprechen für einen Einfluss der Inflammation auf die depressive Symptomatik.

Ebenso gibt es auch ein Entzündungskorrelat mit einem der an den häufigsten auftretenden Symptomen der Depression, nämlich der Erschöpfung. Dies ist auch eine Folge des Stresses aufgrund einer möglichen Hypothalamusüberaktivierung, wie vorher mit der Überproduktion von ACTH beschrieben<sup>38</sup>. Viele Studien zeigen, dass das Vorhandensein der Entzündung bei Patienten mit Erschöpfung<sup>39</sup> diese mögliche Hypothalamusüberaktivierung<sup>40</sup> erklären kann und könnte dementsprechend auch für eine Entzündungskomponente sprechen, wie es bei Patienten mit diagnostizierten Depression gezeigt werden konnte<sup>34,41</sup>.

Von daher stellt sich die Frage, ob sich in Studien bzw. ob sich in der Literatur auch ein Zusammenhang zwischen Entzündung und Erschöpfung finden lässt.

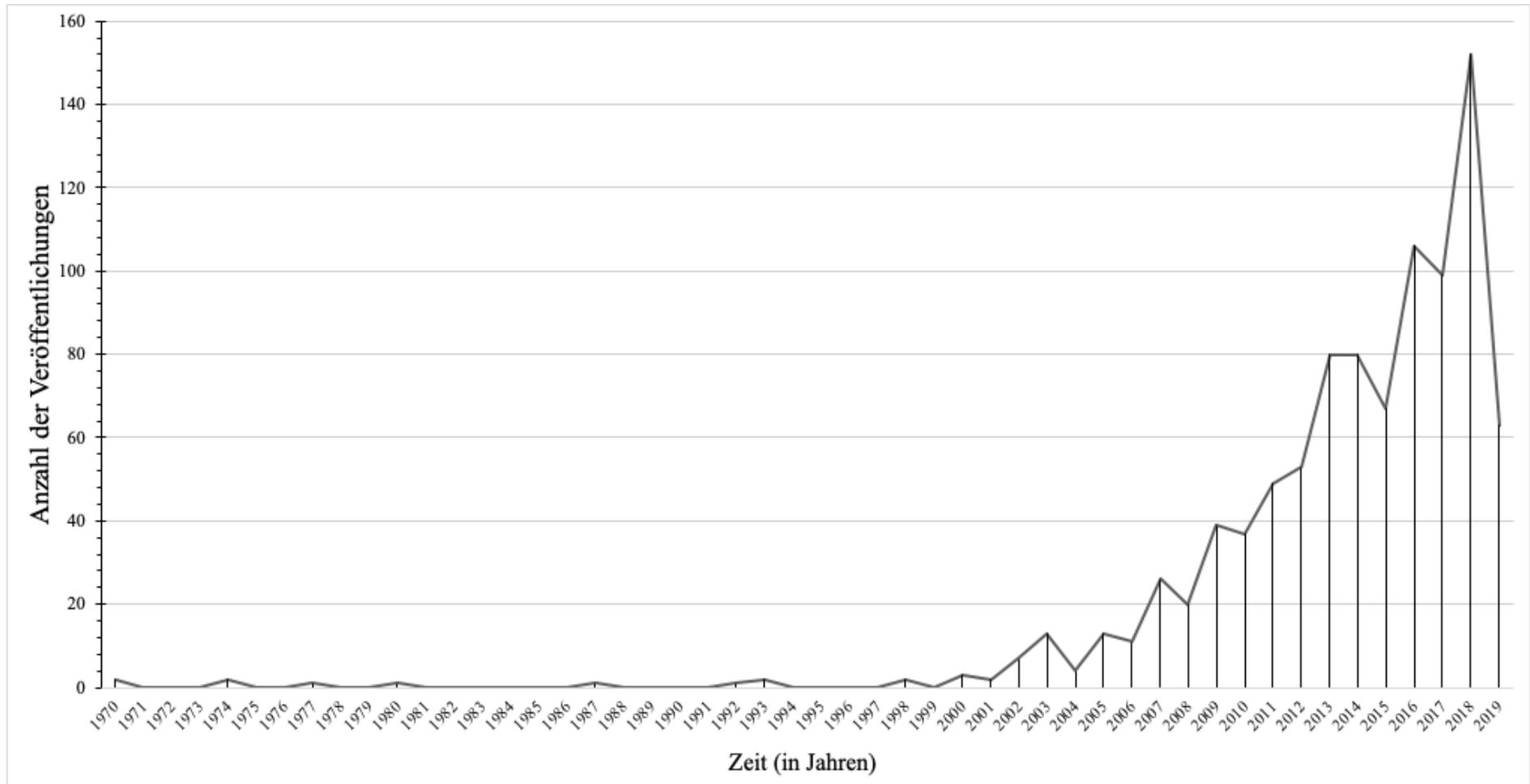


Abb. 1: Anzahl der Veröffentlichungen (1970 – 2019) über das Thema „Inflammation“ und „Depression“, die registriert in PubMed – National Library of Medicine, National Institute of Health sind.

## 6. Entzündungskomponente bei Erschöpfung

Wie bereits im Kapitel V.5. beschrieben, zeigt die aktuelle Literatur eine mögliche Hypothalamusüberaktivierung bei Personen mit Erschöpfung<sup>38</sup> und letztendlich einen möglichen Entzündungsmechanismus<sup>39</sup>. Die Anzahl der Publikationen zu dem Thema weist darauf hin, dass in den letzten 20 Jahren über den Zusammenhang zwischen Erschöpfung und Entzündung immer häufiger publiziert wird. Abbildung 2 (Abb. 2) zeigt beispielsweise die Anzahl der Veröffentlichungen vom 1970 bis 2019 aus der Website der *National Institute of Health*<sup>42</sup>.

Auf die Entzündungskomponente bei Erschöpfung wird öfter verwiesen, insbesondere bei autoimmunen Krankheiten. Die Theorie der Erschöpfungsentstehung durch eine ausgeprägte Entzündungskomponente wird durch das sogenannte *sickness behavior* (nach dem englischen Begriff für Krankheitsverhalten) geklärt<sup>43,44</sup>. Ein entzündlicher Prozess ruft die Entstehung bzw. Erhöhung von verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen, z.B. TNF- $\alpha$ , IL - 1, IL - 6 und Interleukin 17 (Abk. IL – 17), hervor<sup>43</sup>. Diese Zytokine spielen für die Abwehr des Organismus gegen eine „Bedrohung“ (z.B. Viren, Bakterien, Tumoren oder eigenes Gewebe) eine wesentliche Rolle, indem sie einen Abwehrzustand hervorrufen. Durch diese abwehrenden Mechanismen entsteht die klassische Symptomatik des *sickness behavior*, nämlich Schwindel, Appetitverminderung, Leistungsfähigkeitsverminderung, Verminderung körperlicher Aktivität und Stimmungssenkung. Diese Symptomenkonstellation entspricht somit der klinischen Definition der Erschöpfung<sup>43,44</sup>.

Darüber hinaus stimulieren die oben genannte proinflammatorischen Zytokine, v.a. IL - 6, auch die Überproduktion von Kortikosteroiden. Dies geschieht, indem sie die Menge an ACTH-R in der NNR erhöhen oder direkt die periphere Produktion von Kortikosteroiden stimulieren<sup>23</sup>. Infolgedessen werden hohe Kortisolspiegel erhalten, die sich nicht nur auf eine depressive Stimmung auswirken, sondern auch die Abnahme der Muskelleistung beeinflussen<sup>28</sup>.

Diese pathophysiologischen Mechanismen sind bei verschiedenen somatischen Krankheiten sichtbar, wie z.B. bei Multiple Sklerose (Abk. MS). Diese Krankheit ist eine autoimmune Krankheit, die in der Regel mit Erschöpfung einhergeht. Circa 90% der Patienten beschweren sich hierbei über Erschöpfung, die schwer ihr Leben beeinträchtigen kann<sup>18</sup>. Daten aus verschiedenen Studien zeigen eine wichtige Entzündungskomponente für die Entstehung der Erschöpfung bei MS-Patienten. Ein Beispiel hierfür ist die Studie von *Flachenecker et al.*, in der gezeigt wird, wie die proinflammatorische Zytokine TNF- $\alpha$  mit Erschöpfung bei MS-Patienten korreliert sind<sup>45</sup>. Ein anderes Beispiel ist auch die Studie von *Gold et al.*, in der gezeigt wird, dass bei MS-Patienten mit Erschöpfung, im Gegensatz zu MS-Patienten ohne

Erschöpfung, erhöhte TNF- $\alpha$ - und Interferon Gamma (Abk. IFN- $\gamma$ )-Werte nachzuweisen sind<sup>46</sup>. In einer Literaturübersichtsarbeit von *Pedraz-Petrozzi und Sammer* wird darauf verwiesen, dass es bei MS-Patienten eine deutliche Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine (IL-6, IL-1, IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ ) gibt und diese Zytokine mit Erschöpfung korrelieren<sup>47</sup>. Diese charakteristische Erschöpfungssymptomatik geht meistens mit einer Störung der Funktion der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse (engl. *Hypothalamus-pituitary-adrenal axis* oder HPA) einher, insbesondere mit einer strukturellen Störung des Hypothalamus. Dies resultiert letztendlich in einer Kortisolüberproduktion<sup>47</sup>. In Bezug auf IL-6 hat nur eine Studie eine starke Korrelation mit Erschöpfung. Diese Studie von *Malekzadeh et al.* weist darauf hin, dass IL-6 positiv mit Erschöpfung-Skala-Werte (CIS20r) korreliert und möglicherweise IL-6 die Pathophysiologie der Erschöpfung erklären kann<sup>48</sup>.

Andere Krankheiten, die beispielsweise mit Entzündung und Erschöpfung einhergehen, sind die autoimmunen rheumatischen Krankheiten, insbesondere rheumatoide Arthritis (Abk. RA). Die Anzahl der Patienten mit RA, die unter Erschöpfungssymptomatik (v.a. körperliche Einschränkung, Stimmungssenkung und erniedrigte Schmerzschwelle) leiden, sind zwischen 42 bis 80%<sup>43</sup>. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens ist, dass es wegen des Autoimmunprozesses der Krankheit keine Regulation des Zytokinpiegels gibt und dadurch eine Erhöhung verschiedener entzündlicher Parameter resultiert. Die Effekte von diesem pathophysiologischen Mechanismus ergeben sich in der traditionellen klinischen Symptomatik der RA, sowie die Erschöpfungssymptomatik dieser rheumatischen Krankheit<sup>43</sup>.

In einer Studie von *Davis et al.* wird gezeigt, dass bei RA-Patienten hohe Werte von chronischem interpersonellem Stress mit stimulierter IL-6-Produktion korreliert sind. Darüber hinaus korrelieren bei der Kontrolle der Schmerzdaten die IL-6-Produktionswerte signifikant mit subjektiver Erschöpfung<sup>49</sup>. Eine systematische Übersichtsarbeit von *Madsen et al.*, in der 121 Studien mit RA-Patienten analysiert wurde, zeigt deutlich, dass das Akute-Phase-Protein CRP mit Erschöpfung und Schmerzen korreliert<sup>50</sup>. Eine weitere Studie zeigt auf, dass Erschöpfung von IL - 1 $\beta$  und IFN -  $\gamma$  vorhergesagt wird. In dieser longitudinalen prospektiven Studie wird jedoch ebenfalls gezeigt, dass keinerlei Schädigung der HPA in diesen Konstellationen von Zusammenhängen vorliegt, obwohl Erschöpfung von diesen Zytokinen erklärt wird<sup>51</sup>. Wenngleich es Korrelationen zwischen Erschöpfung und Entzündung bei RA – Patienten gibt, sind deren Effekte laut der Übersichtsarbeit von *Katz* weniger aussagekräftig als andere Krankheiten und so bleibt dieses Phänomen bis dato ungeklärt<sup>52</sup>. Dagegen spricht die Übersichtsarbeit von *Nerurkar et al.*, in der von einer klaren Assoziierung zwischen Entzündung und Erschöpfung gesprochen wird. In dieser Arbeit meint der Autor, dass

sowohl IL - 6, als auch TNF -  $\alpha$  und IFN -  $\gamma$  in der Entstehung von Erschöpfung und Entzündung bei RA-Patienten beteiligt sind<sup>25</sup>.

Ein letztes Beispiel von einer Krankheit, welches auch mit Entzündung und Erschöpfung einhergeht, ist das Karzinom. Diese chronische Krankheit manifestiert sich am häufigsten mit der Entstehung von Tumoren, die normalerweise durch einen chronischen proinflammatorischen Zustand hervorgerufen sind. Die Anzahl der Patienten mit Karzinomen, die an Erschöpfung leiden, variieren zwischen 39% und 90%. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens (Erschöpfung) ist, dass wegen einer Überproduktion von Zytokinen und einer abnormen Funktion der HPA, die Symptome der Erschöpfung auftreten können<sup>43</sup>.

In einer Übersichtsarbeit von *Bower und Lamkin* wird darauf hingewiesen, dass die Entstehung der Erschöpfung von der Pathophysiologie und Chemotherapie resultierenden Entzündung abhängig ist. Dadurch werden verschiedene dopaminergische Reaktionen im ZNS aktiviert, die letztendlich Erschöpfung verursachen können. Andere Faktoren, die ebenfalls zur Entstehung der Erschöpfung beitragen und sich auf die Entzündung beziehen, sind z.B. die Kortisolproduktion, vorherige virale Infekte, Abwehrsystemstörung, immunzelluläre Mechanismen von Tumoren, usw.<sup>53</sup>.

Über den Zusammenhang zwischen Erschöpfung und Entzündung bei Patienten mit Karzinomen ist viel geschrieben und veröffentlicht worden. Ein Beispiel ist die Arbeit von *Xiao et. al.*, in der bei Patienten mit nicht – humanen Papillomvirus (Abk. HPV) bedingten Plattenepithelkarzinomen erhöhte Erschöpfungswerte, CRP- und IL-6-Werte nachgewiesen werden<sup>54</sup>. Eine andere Studie von *van Vulpen et al.* verweist auf die Effekte der Chemotherapeutika zum Thema Entzündung und Erschöpfung. In dieser Veröffentlichung werden Patientinnen mit Mammakarzinom während einer adjuvanten Chemotherapie rekrutiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen auf, dass aufgrund der Chemotherapie die IL-6-Werte und des Verhältnisses zwischen IL-6 und Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (Abk. IL-1ra) erhöht sind und diese Erhöhung mit den gesamten Erschöpfungswerten korrelieren<sup>55</sup>.

Die systemische Entzündung und Erschöpfung sind nicht nur bei Patienten im erstem Stadium Krebs wichtig, sondern auch bei fortgeschrittenen Stadien der Krankheit. In diesem Zusammenhang ist die Arbeit von *Paulsen et al.* von Bedeutung, denn sie zeigt verschiedene positive Korrelationen zwischen Entzündung, Erschöpfung und Appetitlosigkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom<sup>56</sup>. Dies zeigt auf, dass ein systemischer Inflammationszustand die Lebensqualität vermindern, sowie chronische Erschöpfungskrankheiten hervorrufen kann. Ähnliches haben auch *Rodrigues et al.* erforscht, indem sie Patienten mit fortgeschrittenen

Karzinomen untersucht haben. In diesem Fall korreliert der psychische Erschöpfungszustand mit erhöhten TNF- $\alpha$ -Werten, sowie mit hohen Depressivitätswerten<sup>57</sup>.

Diese genannten Beispiele deuten auf den Einfluss der Entzündung auf die Erschöpfung hin. Verschiedene Krankheiten mit einem starken pathophysiologischen Entzündungskorrelat assoziieren sich in der Regel mit Erschöpfung. Diese Entzündungskrankheiten sind auch mit verminderter Lebensqualität sowie mit Depression vergesellschaftet. Ein Beispiel ist die letzte genannte Studie mit fortgeschrittenen Karzinomen, in denen TNF- $\alpha$  mit Erschöpfung und Depression bei fortgeschrittenen Krebspatienten korrelieren<sup>57</sup>.

Von daher stellt sich die Frage, ob sich in der Literatur auch ein Zusammenhang zwischen Entzündung und Erschöpfung bei Patienten mit diagnostizierter primärer Depression finden lässt.

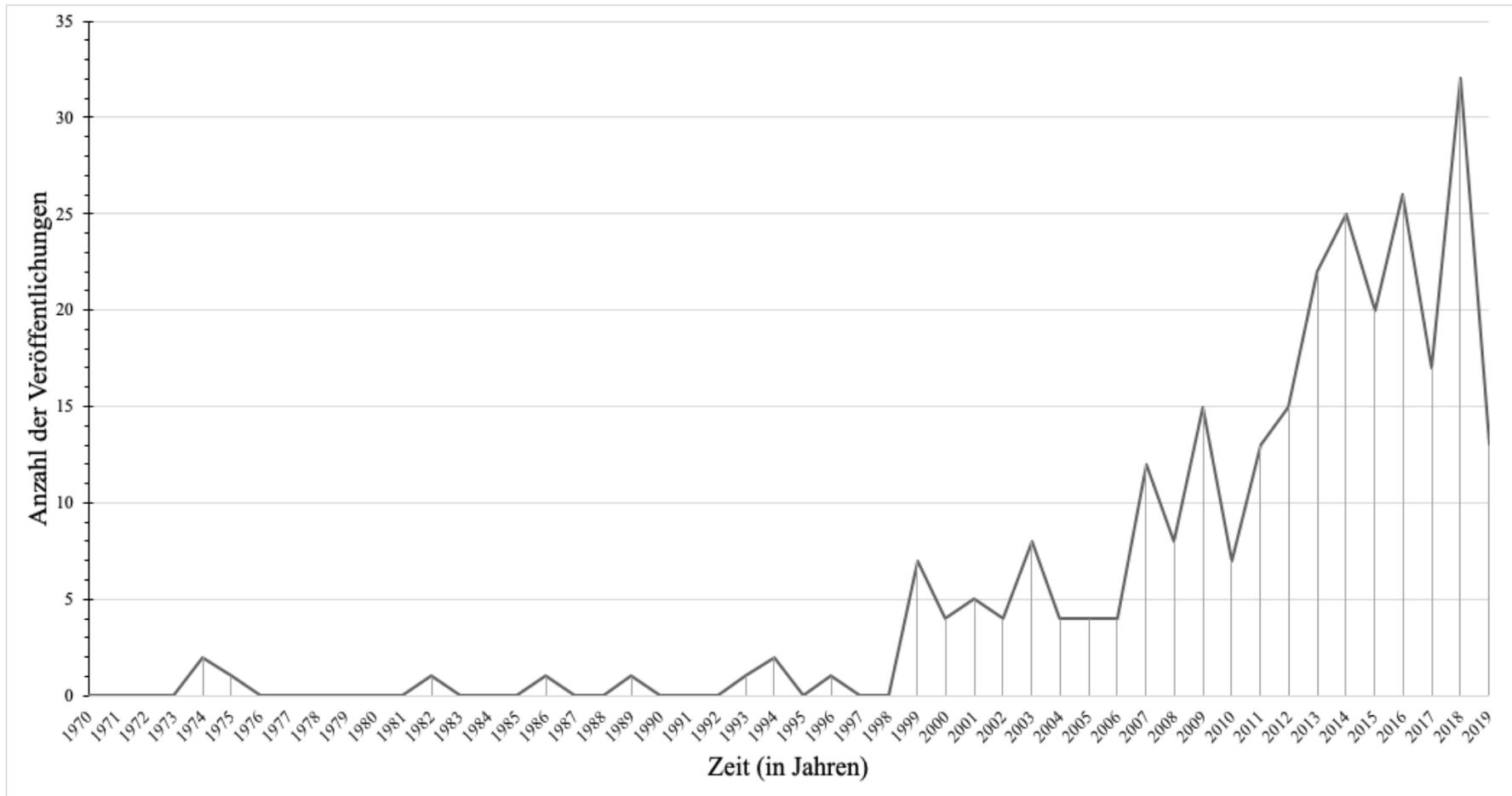


Abb. 2: Anzahl der Veröffentlichungen (1970 – 2019) über das Thema „Inflammation“ und „Erschöpfung“, die registriert in PubMed – National Library of Medicine, National Institute of Health sind.

## 7. Entzündungskomponente bei Patienten mit diagnostizierter primärer Depression und Erschöpfung

Wie bereits im Kapitel V.3. beschrieben, ist die primäre Depression die häufigste nicht-somatische Ursache, die mit Erschöpfung einhergeht<sup>15-17</sup>.

Trotz dieses Berichtes über den Zusammenhang zwischen Depression und Erschöpfung gibt es bis heute wenige Studien, die eine Korrelation zwischen proinflammatorischen Markern, Depression und Erschöpfung untersucht haben<sup>58</sup>. Daher sind die Daten bezüglich der pathophysiologischen Verbindung zwischen den beiden Entitäten zurzeit nicht geklärt.

Verschiedene Hypothesen bzw. Theorien wurden vorgestellt, um die Lücken zwischen Erschöpfung und Entzündung zu vervollständigen. Eine von diesen Theorien ist die Erschöpfungsentstehung durch die Aktivierung von oxidativem und nitrosativem Stress (Abk. ONS) von *Maes et al.*. Bei der Erschöpfungsentstehung wird eine zelluläre Schädigung durch verschiedene Reaktionen verursacht, insbesondere zelluläre entzündliche Reaktionen mittels der Produktion von Immunglobulin M (Abk. IgM)<sup>59,60</sup>.

Ein anderes Postulat sind die verschiedenen Korrelationsmuster, die 2008 von *Maes et al.* veröffentlicht wurden. In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass erhöhte periphere TNF- $\alpha$  Werte bei chronischen Erschöpfungspatienten mit diagnostizierter primärer Depression, im Gegensatz zu Patienten mit diagnostizierter primärer Depression ohne Erschöpfungssymptomatik, gefunden wurde. Ähnliche Ergebnisse gibt es bei IL-1-Werten, in denen Personen mit Depression und Erschöpfung deutliche höhere Werte zeigten im Gegensatz zu Personen mit Depression und ohne Erschöpfung<sup>61</sup>. In einer anderen Studie von *Jokela et al.* ist bei 15.071 Patienten mit diagnostizierter primärer Depression nachgewiesen worden, dass verschiedene Symptome der Depression positiv mit CRP-Werten korreliert. Eine wichtige Erkenntnis bei diesen Korrelationen ist, dass Erschöpfung und Müdigkeit auch mit CRP-Werten in dieser Gruppe von Patienten mit Depression assoziiert waren<sup>62</sup>.

Eine weitere Studie von *Maes et al.* untersucht den Unterschied zwischen Depression mit Erschöpfungssymptomatik und dem chronischen Erschöpfungssyndrom (engl. *chronic fatigue syndrome*, Abk. CFS). In dieser Studie wurden Patienten mit Depression und Erschöpfungssymptomatik, Patienten mit Depression und ohne Erschöpfungssymptomatik, Patienten mit CFS und gesunde Kontrollpatienten untersucht und anschließend die Daten dieser Patienten verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie weisen auf, dass es keine Unterschiede zwischen CFS-Patienten und Patienten mit Depression und Erschöpfungssymptomatik bezüglich der TNF- $\alpha$ -Konzentrationswerte gibt. Darüber hinaus gibt es keine Unterschiede zwischen gesunden Kontrollpatienten und Patienten mit Depression ohne

Erschöpfungssymptomatik bezüglich der TNF- $\alpha$ -Konzentrationswerte. Nichtsdestotrotz gibt es signifikante Unterschiede zwischen gesunden Kontrollpatienten und Personen mit Depression und Erschöpfungssymptomatik. Bezüglich der untersuchten IL-1-Werte fanden die Autoren keine Unterschiede zwischen CFS-Patienten und Personen mit diagnostizierter Depression und Erschöpfungssymptomatik. Weiterhin gab es in dieser Untersuchung auch keinerlei Unterschiede zwischen Depression mit Erschöpfungssymptomatik und Depression ohne Erschöpfungssymptomatik. Jedoch gab es signifikante Unterschiede zwischen Depression mit Erschöpfungssymptomatik und Kontrollen bezüglich der IL-1-Werte<sup>63</sup>.

Eine Studie von *Chu et al.* zeigt Ergebnisse zwischen Erschöpfung und Entzündung bei Personen mit Depressionssymptomatik. Basierend auf einer Kohorte von Neugeborenen, welche in einem Zeitraum von 18 Jahren beobachtet wurde, und anschließender Diagnose von Depressivität ab dem 18. Lebensjahr, ist nachgewiesen worden, dass bei Personen mit Erschöpfung und diagnostizierter Depression die IL-6 Werte korrelieren. Bei der Auswertung der gesamten Daten der Kohorte (14.062 lebende Geburten), ist nur bei 2.731 Teilnehmer eine klinische Depression mit Eintritt des 18. Lebensjahr festgestellt worden<sup>64</sup>.

Ebenfalls fällt auf, dass verschiedene publizierte Studien einen möglichen proinflammatorischen Zustand mit neurotoxischen Tryptophan-Substraten im Gehirn (z.B. Chinolinsäure) bei Personen mit Depression und Erschöpfungssymptomatik verbinden<sup>65,66</sup>. Beispielsweise wurde in einer Studie gezeigt, dass bei Frauen mit diagnostizierter Depression, die Erschöpfungssymptomatik positiv mit CRP und IgM-Antworten gegen Chinolinsäure korrelierte. Obwohl bei den Teilnehmern dieser genannten Studie eine peripartale Depression diagnostiziert wurde, zeigte diese Studie wichtige Ergebnisse zwischen der entzündlichen Immunantwort und neurotoxischen Tryptophan-Metaboliten<sup>65</sup>. Ein weiteres Beispiel ist die Studie von *Maes et al.*, in der die Erschöpfungssymptomatik positiv mit der Erhöhung bestimmter neurotoxischer Tryptophan-Substrater, insbesondere Kynurenin und Kynureninsäure, korrelierte<sup>66</sup>.

Trotz aller wissenschaftlichen Veröffentlichungen gibt es in diesem Bereich bis dato kaum Evidenz, die über den Einfluss von Entzündung auf den Zusammenhang zwischen Erschöpfungssymptomatik bei Depression und Gehirnaktivität, z.B. Mikroglia-Aktivität, berichtet haben<sup>58</sup>. Die Gehirnaktivität und die Gehirnstruktur spielen in diesem Gebiet eine ganz wichtige Rolle, da das Gehirn nicht nur die Entzündungsaktivität steuert, sondern auch die Emotionen und Gefühle<sup>23</sup>.

Um ein besseres Verständnis der Hirnfunktion und -struktur in Bezug auf Depression und Erschöpfung zu erlangen, sollten die verschiedenen zerebralen Endophänotypen in

Betracht gezogen werden. Dabei ist von Bedeutung, welche besser mit Depression und Erschöpfungssymptomatik korrelieren.

Von daher stellt sich die Frage, ob sich in der Literatur auch eine Erklärung bzw. eine Bedeutung für zerebrale Endophänotypen finden lässt.

### **8. Zerebrale Endophänotypen**

Der Begriff „Endophänotyp“ stammt aus einer im Jahr 1966 veröffentlichten Arbeit der Biologie zum Thema Grashüpfer und Taufliiegen<sup>67</sup>. *John und Lewis* hatten diesen Begriff verwendet, um eine zweite Komponente des Phänotyps zu beschreiben, welche nicht sichtbar und äußerlich ist. Diese zweite Komponente entspricht einer Eigenschaft von inneren und mikroskopischen Strukturen. Wie es bei den Phänotypen der Fall ist, sind auch Endophänotypen über die Zeit stabil und erhalten direkte Verhältnisse zur genetischen Expression aufrecht.

In der Psychiatrieforschung gelten die folgenden Kriterien, um ein Endophänotyp definieren zu können (siehe Quelle):

(1). Sie sollte mit der psychischen Krankheit in der gesamten Bevölkerung assoziiert sein.

(2). Sie sollte vererblich sein.

(3). Sie sind zwar unabhängig von dem Zustand des Individuums (d.h. es manifestiert sich unabhängig von der Krankheitsaktivität), es kann aber durch eine Untersuchung bzw. ein Test (z.B. orale Glukosetoleranztest bei Diabetikern) provoziert werden.

(4). Innerhalb der Familiengruppe sind Endophänotypen und Krankheit kosegregiert. In der Genetik bedeutet Kosegregation bzw. kosegregieren, gleichzeitige Zusammenvererbung von zwei genetischen Merkmalen aufgrund ihrer engen Beziehung zu einem Chromosom<sup>68</sup>.

(5). Es wird häufiger bei der Verwandtschaft des Patienten gefunden als bei der gesamten Bevölkerung ohne Krankheit<sup>69</sup>.

Im Kontext dieser Monographie wird der Begriff „zerebrale Endophänotypen“ als charakteristische Endophänotypen des Gehirns verwendet, welche die zugrundeliegende Hirnfunktionen der psychischen Krankheit oder die krankheitsbedingten Veränderungen repräsentieren<sup>70</sup>. Der Begriff hat in der letzten Zeit eine zunehmende wichtige Bedeutung in der Psychiatrie, da die zerebralen Endophänotypen direkt auf die genetische Expression des Individuums bezogen sind, um Kandidatengene dieser Endophänotypen zu entdecken und letztendlich zu behandeln bzw. zu unterdrücken<sup>71</sup>.

Zerebrale Endophänotypen besitzen relevante Information über die Krankheit und schließen die Lücke zwischen Symptomen und genetische Expression. Des Weiteren sind sie

geeignet, um homogene Patientengruppen zu definieren, da sie unterschiedlich bei verschiedenen Gruppen vorhanden sind<sup>71</sup>.

Aufgrund dieser Homogenität sind sie nützlich, um Parameter für die Bildung von Krankheitsklassifikationen zu konstruieren. Dies liegt daran, dass sie mit den inneren Strukturen und Funktionen zusammenhängen, die für psychische Erkrankungen charakteristisch sind. Diese inneren Strukturen und Funktionen können quantifiziert werden, indem verschiedene Messmethoden angewendet werden. Zu diesen verschiedenen Messmethoden gehören: „Strukturelle Messmethoden“, z.B. Magnetresonanztomographie (Abk. MRT) und „Funktionelle Messmethoden“, z.B. *Resting-state* Elektroenzephalographie (Abk. EEG) oder Ereigniskorrelierte Potentiale (Abk. ERP)<sup>70</sup>.

Unterschiedliche zerebrale Endophänotypen korrelieren mit unterschiedlichen psychischen Krankheiten und Symptomen<sup>70</sup>. Einer dieser Endophänotypen entspricht dem physiologischen Muster bei Patienten mit Depression bzw. mit Erschöpfungssymptomatik im Vergleich zu gesunden Menschen. In diesem Fall lautet das Messverfahren dieses Endophänotyps Elektroenzephalographie (Abk. EEG) und kann heutzutage als Endophänotyp für die Forschung der psychischen Krankheiten verwendet werden<sup>70</sup>. Es stellt sich die Frage, ob es in der Literatur Hinweise über elektrophysiologische Endophänotypen (EEG und ERP) bei Menschen mit Depression oder Erschöpfungssymptomatik gibt.

### **9. Elektroenzephalographie und Ereigniskorrelierte Potentiale als funktionelle zerebrale Endophänotypen bei Depression und Erschöpfung.**

In der Depression- und Erschöpfungsforschung sind die funktionellen Endophänotypen, die am meisten in der Literatur genannt werden, die EEG und die ERP<sup>72,73</sup>. Unter dem Begriff ERP versteht man bestimmte mittels EEG gemessene Potenzialveränderungen über der Zeit, die mit kognitiven bzw. emotionalen Merkmalen der Person korrelieren können<sup>74</sup>. Diese Potenzialveränderung drückt sich mit einer Positivierung des gemessenen Potentials in der 300. Millisekunde aus (sog. P300). Die in der Literatur publizierten Veröffentlichungen deuten darauf hin, dass eine erniedrigte P300 typisch für Patienten mit Depression ist<sup>75</sup>. Bei verschiedenen Aufgaben, z.B. Daueraufmerksamkeitsaufgaben oder Gedächtnisaufgaben, muss die Person auf verschiedene Reize antworten bzw. reagieren und daraus resultiert zwischen 300 und 500 Millisekunden (Abk. ms) das Auftreten des P300<sup>76</sup>. In verschiedenen Studien, wie z.B. die Studie von *Bruder et al.*, zeigte eine Erniedrigung des P300 bei Menschen mit diagnostizierter Depression mit einer hohen Effektstärke<sup>77</sup>. Dies bedeutet, dass diese Erniedrigung des P300 eine Verbindung zu kognitiven Leistungsfähigkeitsstörungen bei Menschen mit Depression entsprechen kann und letztendlich auch zu dem Konzept des

Endophänotyps gehört. Weiterführend ist somit P300 ein elektrophysiologisches Korrelat der Hirnaktivität bei verschiedenen Aufgaben<sup>76</sup>.

In den letzten zehn Jahren wurde zunehmend über den P300-Parameter und seine Korrelationen mit anderen Endophänotypen der Depression veröffentlicht. Eine Studie von *Pogarell et al.* zeigte, dass es bei Personen mit diagnostizierter Depression positive Korrelationen zwischen P300-Amplitude und mittels *single photon emission computed tomography* (Abk. SPECT) gemessene Dopaminrezeptoren des *Corpus striatum* gab<sup>78</sup>. Darüber hinaus korrelierte die P300-Latenz negativ mit der Anzahl der gemessenen Dopaminrezeptoren im *Corpus striatum*. Eine andere Studie von *Liu et al.* zeigte, dass die Polymorphismen des Genes für Glykogensynthase-Kinase 3 (Abk. GSK-3) eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit den zerebralen Endophänotypen der Depression spielt, insbesondere mit der P300. In dieser Studie wurden 599 Patienten mit Depression und 489 aus der Gemeinde kommenden gesunden Kontrollen untersucht. Trotz der mangelnden Korrelation zwischen Depression und GSK-3 gab es verschiedene signifikante Korrelationen zwischen Depressionssymptomen und GSK-3, v.a. somatische Symptomen der Depression oder Angstsymptomatik der Depression und GSK-3. Sowohl die P300-Latenz, als auch die P300 zeigten Assoziierungen mit verschiedenen *Single Nucleotide Polymorphisms* (Abk. SNP) dieses GSK-3<sup>79</sup>. Andere Veröffentlichungen, wie die Studie von *Zhou et al.*, untersuchen die neurale Aktivierung mittels P300 bei Patienten mit Depression und ihre Korrelation mit bestimmten Hirnarealen mittels standardisierter *Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (Abk. sLORETA). Für diese Studie wurden 30 Patienten mit Depression und 30 gesunde Kontrollen untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine Erniedrigung der Hirnaktivierung mittels P300 bei Personen mit Depression in bestimmten Hirnarealen, nämlich in der Insula, dem postzentralen *Gyrus*, dem superioren temporalen *Gyrus*, dem inferioren Parietallappen, dem transversalen temporalen *Gyrus*, dem *Gyrus cingulii*, dem präzentralen *Gyrus*, dem mittleren frontalen *Gyrus*, dem superioren frontalen *Gyrus* und dem parazentralen *Gyrus*<sup>80</sup>.

Darüber hinaus gab es in den letzten Jahren mehrere Nachweise über die Rolle des P300 bei Personen mit Depression. Ein Beispiel dafür ist die Studie von *Isinitas et al.*. Das Ziel dieser Veröffentlichung war es, den Zusammenhang zwischen P300 und dem Behandlungserfolg bei Patienten mit Depressionsdiagnose zu ermitteln. In diesem Fall wurden 28 Patienten mit Depression und 28 gesunde Kontrollen untersucht. Die Patienten wurden mit dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, abgekürzt SSRI) Sertralin behandelt. Messungen wurden vor und nach der Therapie durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten zwar unterschiedliche hohe P300-Latenzwerte zwischen therapieresistenten

Patienten und gesunden Kontrollen, die Unterschiede zwischen nicht therapieresistenten Patienten und Kontrollen waren jedoch nicht signifikant<sup>81</sup>. Die Veröffentlichung von *Jaworska et al.* untersuchte, ob das P300 mit dem Antidepressiva-Ansprechen korrelierte. Für dieses Ziel wurden 53 behandlungsnaive Patienten und 43 gesunde Kontrollen untersucht. Die Teilnehmer wurden verfolgt und die Patienten hierbei mit drei verschiedenen Antidepressiva behandelt. Die Ergebnisse zeigten erniedrigte P300-Komponenten (d.h. P300a und P300b) bei therapieresistenten Patienten im Vergleich zu nicht-therapieresistenten Patienten und gesunden Kontrollen. Die ERP-Daten, sowie die P300-Komponenten korrelierten mit den klinischen Veränderungen bei männlichen Patienten mit Depression und mit verhaltenskorrelierten Variablen bei weiblichen Patienten mit Depression. Die Autoren dieser Studie weisen darauf hin, dass Veränderungen des P300 ein guter Marker für Therapieansprechen sein kann<sup>82</sup>. Ein letztes Beispiel dieser Reihe von Evidenz ist die Meta-Analyse und systemische Übersichtsarbeit von *Zhong et al.*. In dieser Arbeit wurden acht Studien von verschiedenen Literaturquellen analysiert. Die Daten dieser Studie betrafen sowohl Patienten mit unipolarer Depression, als auch Patienten mit bipolarer Depression. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten eine Erhöhung der P300-Latenz bei Patienten mit unipolarer Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Sie zeigten jedoch auch höhere Unterschiede zwischen bipolarer Depression und gesunden Kontrollen, wodurch die Unterschiede zwischen bipolarer und unipolarer Depression auch signifikant sind. Trotz der Behandlung zeigten die Patienten mit bipolarer Depression eine verlangsamte P300-Latenz im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Dagegen sprachen die Ergebnisse zwischen den behandelten Patienten mit unipolarer Depression und gesunden Kontrollen, da die Patienten mit unipolarer Depression nach der Behandlung eine Normalisierung der P300-Latenz entwickelten. Somit wurden keine Unterschiede zwischen unipolarer Depression und gesunden Kontrollen nach der Behandlung festgestellt<sup>83</sup>.

Innerhalb aktueller Veröffentlichungen in der Literatur erscheinen zunehmende Hinweise auf eine verlangsamte bzw. gestörte P300-Latenz bei Personen mit diagnostizierter Depression. Nichtsdestotrotz gibt es zurzeit kaum Evidenz über eine mögliche Korrelation zwischen P300 und Entzündungsparametern jeglicher Art.

Die Anzahl der Literatur bezüglich des P300 und des ERP bei Erschöpfung ist, ähnlich zur Thematik der Depression, in den letzten Jahren gewachsen. Die Literatur zeigte hierbei, dass Erschöpfung einem Zustand entspricht, welcher eine Erniedrigung der P300-Amplitude erzeugt und letztendlich zu einer Unteraktivierung des ZNS führt<sup>84</sup>. Die verminderte Bearbeitung tieferer und komplexer Information und die gesunkene Aufrechterhaltung der

kognitiven Leistungsfähigkeiten ergeben eine verlangsamte P300-Latenz, die auch mit den typischen Symptomen der Erschöpfung einhergehen.

Ein Beispiel aus der Literatur ist die Studie von *Zhao et al.*, welche die psychische Erschöpfung bei gesunden Probanden untersucht. Hierbei wurde eine 90-Minuten-Simulation eines Fahrtests durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass nach dem Test die P300-Amplitude vermindert war, was einem Hinweis auf psychischer Erschöpfung entspricht<sup>85</sup>. Eine andere Studie von *Käthner et al.* zeigte eine Reduzierung der P300-Amplitude nach überbelastender Arbeit von gesunden Probanden. In diesem Fall wurde eine EEG-Messung mit dichotischem Hörtest durchgeführt. Eine Reduzierung der P300-Amplitude wurde bei den untersuchten Teilnehmern gefunden, welche stark mit einer sehr belastenden Arbeitsperformance korrelierte. Darüber hinaus korrelierten diese Ergebnisse mit einer erhöhter subjektiver Erschöpfungssymptomatik<sup>86</sup>. Ein drittes Beispiel stammt aus der Studie von *Sundgren et al.*, in der gezeigt wurde, was für Mechanismen der kognitiven Reserve die Patienten mit MS haben können. Diesbezüglich wurden EEG-Messungen mit ERP-Untersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten in diesem Fall auch, dass niedrige P300-Amplituden nicht einer guten „kognitiven Reserve“ entsprechen. Elemente für eine gute „kognitive Reserve“ bei MS-Patienten waren: hohe P300-Amplituden und kurze Reaktionszeiten nach der Untersuchung möglicher kognitiver Leistungsstörungen<sup>87</sup>. In einer anderen Studie von *Yang et al.* mit gesunden Probanden, zeigte sich eine Reduzierung der P300-Amplitude, v.a. P300b-Amplitude, als die psychische Erschöpfung mittels eines Oddball-Paradigmas auftrat. In diesem Fall zeigten die Ergebnisse eine stärkere Reduzierung der P300-Amplitude<sup>88</sup>. Eine andere Studie mit MS-Patienten zeigte auch erniedrigte P300-Amplituden, sowie verlangsamte P300-Latenzen und Reaktionszeiten. Diese Information korrelierte mit einer verminderten peripheren grauen Masse, die mittels Magnetresonanztomographie (Abk. MRT) gemessen wurde<sup>89</sup>.

Obwohl die Reihe von Beispielen zahlreich ist, beziehen sich die Studien meistens auf Multiple Sklerose, sodass zurzeit wenige Studie mit Erschöpfungssymptomatik bei Personen mit primärer diagnostizierter Depression innerhalb den letzten zehn Jahren existiert.

## 10. Ziele, Fragen und Hypothesen

Wie im Kapitel V zusammengefasst, gibt es eine Vielzahl an Nachweisen in der wissenschaftlichen Literatur, dass Entzündungsprozesse mit Depression und Erschöpfung korrelieren. Dieser Zusammenhang ergibt sich entweder aus der Untersuchung der Unterschiede zwischen den Personen mit diagnostizierter Depression und Kontrollteilnehmern bezüglich Konzentrationen verschiedener Entzündungsparameter oder durch die Untersuchung

der Assoziation zwischen bestimmten zerebralen Endophänotypen (z.B. EEG) und Entzündungsparametern bei Personen mit diagnostizierter Depression bzw. Erschöpfungssymptomatik.

Die in der Literatur festgestellten Unterschiede zwischen Entzündungsparametern bei Menschen mit diagnostizierter Depression sind direkte Hinweise auf pathophysiologische Variationen, die eine Gruppe von Patienten mit Depression möglicherweise charakterisieren und dementsprechend untersucht werden dürfen. Aus diesem Grund tragen derartige Forschungsarbeiten nicht nur zum Wissen über die Depression und Erschöpfung bei, sondern auch zum Verständnis, ob es mögliche Korrelationen zwischen Erschöpfung und Entzündung bei Personen mit diagnostizierter Depression gibt. Damit verbunden, zeigen sich in der Forschung chronische dauerhafte Cortisolerhöhungen bei Personen mit diagnostizierter Depression bzw. Personen mit Erschöpfungssymptomatik<sup>90-92</sup>. Somit zeigt Cortisol, einen Zusammenhang zwischen Depression bzw. Erschöpfungssymptomatik und entzündungsfördernden Prozessen, wie beim Kapitel V erwähnt. Gleiches gilt auch für eine Vielzahl anderer veränderter Hirnfunktionen, die somit sowohl vielversprechend für eine Verbindung zwischen Depression bzw. Erschöpfung und Inflammation sind, als auch Unterschiede in deren Pathophysiologie zeigen können.

Infolgedessen befassen sich die Ziele, Fragen und Hypothesen dieser Doktorarbeit mit einer möglichen Korrelation zwischen Entzündung, zerebralen Endophänotypen, Erschöpfung und Depressivität. Für die Doktorarbeit wurden die folgenden drei Ziele festgelegt ( Tab. 1). Erstens, das Finden von Korrelationen zwischen Erschöpfungsdimensionen und Zytokinwerten bei Personen mit diagnostizierter Depression. Zweitens, die Untersuchung verschiedener Korrelationsmuster zwischen mentaler Erschöpfung mittels eines Daueraufmerksamkeitsreaktionstest und Zytokinwerten bzw. Erschöpfungsdimensionen bei Personen mit diagnostizierter Depression. Drittens, die Untersuchung verschiedener Korrelationsmuster zwischen ERP-Latenzzeiten, P300-Amplitude und Zytokinwerten bzw. Erschöpfungsdimensionen bei Personen mit diagnostizierter Depression.

Die drei gesetzten Ziele sollen durch die Beantwortung von sieben Fragen erreicht werden, die die genannten Ziele dieser Doktorarbeit objektivieren und konkretisieren sollen. So lassen sich präzise, durch die Ergebnisse der Doktorarbeit überprüfbare Hypothesen aufstellen (Tab. 2 und Tab. 3).

Zur Strukturierung der Doktorarbeit werden die genannten sieben Fragen in zwei, den Zielen entsprechende Teile strukturiert, wobei das zweite und dritte Ziel dem zweiten Teil zugeordnet wird. Diese Gliederung soll in dieser Doktorarbeit als Leitfaden dienen.

In den folgenden Tabellen (Tab. 2 und Tab. 3) sind die genannten sieben Fragen dargestellt. Wie bereits beschrieben, versuchen die folgenden sieben unten geschriebenen Fragen die Ziele dieser Doktorarbeit zu erläutern, indem der Zusammenhang zwischen „Entzündung“, „Erschöpfung“, „zerebralen Endophänotypen“ bei Personen mit diagnostizierter Depression dargestellt werden kann. Jede Frage kann mit der Nullhypothese (Abk. H0) und alternativer Hypothese (Abk. HA) beantwortet werden (dargestellt in Tab. 2 und Tab. 3). Folgende Erkenntnisse aus der Literatur dienen als Grundlage um die Hypothesen aufzustellen:

- A. Proinflammatorische Entzündungsparameter sind bei Depression<sup>31,32</sup> und Erschöpfung<sup>39,43,53</sup> erhöht.
- B. Proinflammatorische Entzündungsparameter korrelieren positiv mit mentaler Erschöpfung sowohl bei Depression<sup>93</sup> und Erschöpfung<sup>94</sup>.
- C. Entzündungsparameter korrelieren bei Depression mit im EEG gemessenen funktionellen Endophänotypen<sup>95</sup>. Allerdings finden sich in der publizierten Literatur kaum Studien, in denen die Korrelation zwischen ERP und Entzündungsparametern bei primärer Depression untersucht werden. Die Literatur zeigt jedoch eine Studie, in der Korrelationen zwischen ERP und Entzündungsparametern bei anderen Erkrankungen mit Erschöpfungssymptomatik bzw. Depressivität gefunden wurde<sup>96</sup>.

Weitere detaillierte Erklärungen der theoretischen Hintergrund zu den Grundlagen der Hypothesen finden sich im Kapitel V.

Tab. 1: Gliederung der drei gesetzten Ziele dieser Doktorarbeit in den 2 Teilen

<b>Doktorarbeit-Teil</b>	<b>Ziele</b>
<b>1. Teil</b>	⇒ „das Finden von Korrelationen zwischen Erschöpfungsdimensionen und Zytokinwerten bei Personen mit diagnostizierter Depression“
<b>2. Teil</b>	⇒ „die Untersuchung verschiedener Korrelationsmuster zwischen mentaler Erschöpfung mittels eines Daueraufmerksamkeitsreaktionstest und Zytokinwerten bzw. Erschöpfungsdimensionen bei Personen mit diagnostizierter Depression“. ⇒ „die Untersuchung verschiedener Korrelationsmuster zwischen ERP-Latenzzeiten, P300-Amplitude und Zytokinwerten bzw. Erschöpfungsdimensionen bei Personen mit diagnostizierter Depression“.

Tab. 2: Fragestellung für den ersten Teil mit den entsprechenden HA und H0

Doktorarbeit-Teil	Fragestellung mit den HA und H0
1. Teil	<p><b>1. Frage:</b> Gibt es positive Korrelationen zwischen den gemessenen proinflammatorischen Markern und die durch Fragebögen gemessenen Werte von Erschöpfung und Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression?</p> <p><b>HA:</b> Es gibt einen Zusammenhang/einige Zusammenhänge zwischen den durch Fragebögen gemessenen Werten, von Erschöpfung und Depressivität und ein Entzündungsparameter/mehrere Entzündungsparameter bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p> <p><b>H0:</b> Es gibt keinerlei Zusammenhang oder negative Korrelationen zwischen den durch Fragebögen gemessenen Werten, von Erschöpfung und Depressivität und Entzündungsparameter bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>

Tab. 3: Fragestellungen für den zweiten Teil mit den entsprechenden HA und H0

Doktorarbeit-Teil	Fragestellungen mit den HA und H0
2. Teil	<p><b>2. Frage:</b> Gibt es positive Korrelationen zwischen der durch einen Daueraufmerksamkeitstest gemessenen mentalen Erschöpfung und den durch Fragebögen gemessenen Erschöpfungsdimensionen und Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression?</p>
	<p><b>HA:</b> Es gibt einen positiven Zusammenhang/einige positive Zusammenhänge zwischen mentaler Erschöpfung und der durch Fragebögen gemessenen, Erschöpfungsdimensionen und/oder Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>
	<p><b>H0:</b> Es gibt keinerlei Zusammenhang/einige negative Zusammenhänge zwischen mentaler Erschöpfung und der durch Fragebögen, gemessenen Erschöpfungsdimensionen und/oder Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>
	<p><b>3. Frage:</b> Gibt es positive Korrelationen zwischen der durch einen Daueraufmerksamkeitstest gemessenen mentalen Erschöpfung und den gemessenen proinflammatorischen Markern bei Personen mit diagnostizierter Depression?</p>
	<p><b>HA:</b> Es gibt einen Zusammenhang/einige Zusammenhänge zwischen mentaler Erschöpfung und dem Entzündungsparameter/mehrere Entzündungsparameter bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>
	<p><b>H0:</b> Es gibt keinerlei Zusammenhang oder negativen Zusammenhang zwischen mentaler Erschöpfung und Entzündungsparametern, bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>
	<p><b>4. Frage:</b> Gibt es negative Korrelationen zwischen der P300-Amplitude und den durch Fragebögen gemessenen Werten von Erschöpfung und Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression?</p>
<p><b>HA:</b> Die P300-Amplitude des ERP, von der durchgeführten EEG-Messung, korreliert negativ mit den durch Fragebögen gemessenen Werten, von Erschöpfung und Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>	
<p><b>H0:</b> Die P300-Amplitude des ERP, von der durchgeführten EEG-Messung, korreliert nicht oder korreliert positiv mit den durch Fragebögen gemessenen Werten, von Erschöpfung und Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>	
<p><b>5. Frage:</b> Gibt es negative Korrelationen zwischen den P300-Amplituden und den gemessenen proinflammatorischen Markern bei Personen mit diagnostizierter Depression?</p>	
<p><b>HA:</b> Die P300-Amplitude des ERP von der durchgeführten EEG-Messung korrelieren negativ mit den gemessenen proinflammatorischen Werten bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>	
<p><b>H0:</b> Die P300-Amplitude, des ERP von der durchgeführten EEG-Messung korreliert nicht oder korreliert positiv, mit den gemessenen proinflammatorischen Werten bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>	
<p><b>6. Frage:</b> Gibt es positive Korrelationen zwischen den Latenzzeiten des ERP und den durch Fragebögen gemessenen Werten von Erschöpfung und Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression?</p>	
<p><b>HA:</b> Die Latenzzeiten des ERP, von der durchgeführten EEG-Messung, korrelieren positiv mit den durch Fragebögen gemessenen Werten von Erschöpfung und Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>	
<p><b>H0:</b> Die Latenzzeiten des ERP, von der durchgeführten EEG-Messung, korrelieren nicht oder korrelieren negativ, mit den durch Fragebögen gemessenen Werten von Erschöpfung und Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>	
<p><b>7. Frage:</b> Gibt es positive Korrelationen zwischen den Latenzzeiten des ERP und den gemessenen proinflammatorischen Markern bei Personen mit diagnostizierter Depression?</p>	
<p><b>HA:</b> Die Latenzzeiten des ERP, von der durchgeführten EEG-Messung, korrelieren positiv mit den gemessenen, proinflammatorischen Werten bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>	
<p><b>H0:</b> Die Latenzzeiten des ERP, von der durchgeführten EEG-Messung, korrelieren nicht oder korrelieren negativ, mit den gemessenen proinflammatorischen Werten bei Personen mit diagnostizierter Depression.</p>	

## **VI. Methoden**

### **1. Vorwort zu den Methoden**

In der folgenden Doktorarbeit wurden zwei Untersuchungen durchgeführt: Zunächst wurden in der ersten Untersuchung Blutentnahme und Fragebögen veranlasst, anschließend wurde in einer zweiten Untersuchung ein EEG abgeleitet. In dieser zweiten Untersuchung wurde ebenfalls Blut entnommen und Fragebögen für Depressivität und Erschöpfung ausgefüllt.

Vorgehensweise und Protokolle aller Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der JLU genehmigt. Damit erfüllten die Prüfprotokolle verschiedene ethische Standards (APA/Deklaration von Helsinki). Demzufolge wurden alle Teilnehmer vor Durchführung der Untersuchung mündlich und schriftlich aufgeklärt und stimmten durch Unterschrift einer Einwilligungserklärung ein.

Wie bereits im Kapitel V.10 beschrieben, wurden die in dieser Doktorarbeit gewonnenen Informationen in zwei Teile gegliedert. Die Daten der Blutuntersuchung und der Fragebögen wurden für den ersten Teil verwendet, in dem es darum geht zu zeigen, wie stark Erschöpfung und Depression mit proinflammatorischen Markern vergesellschaftet sind. Für den zweiten Teil wurden die Daten aus der zweiten Untersuchung verwendet, da dieser Teil die Korrelation zwischen proinflammatorischen Markern, ERP-Latenzzeiten, P300-Amplitude des ERP und mentaler Erschöpfung bei Personen mit Depression untersucht.

Weitere Details zur Stichprobenbeschreibung des jeweiligen Teils und Methodik der Untersuchungen befinden sich in den nächsten Absätzen.

## 2. **Stichprobenbeschreibung**

### 1. *Erster Teil*

Wie bereits erwähnt, wurden im ersten Teil Daten der Blutuntersuchung und der Fragebögen verwendet. Dazu wurden Daten zu Entzündungsmarkern und durch Fragebögen gemessene Depressivität und Entzündungsdimensionen gesammelt, in zwei Gruppen geteilt und als Fall-Kontroll-Studie behandelt.

50 Personen mit diagnostizierter Depression (34 weibliche Teilnehmer, 16 männliche Teilnehmer) oder depressiver Episode (Abk. DE) und 58 gesunde Kontrollteilnehmer (37 weibliche Teilnehmer, 21 männliche Teilnehmer) im Alter von 18 bis 65 Jahre wurden eingeschlossen. Die Gruppen wurden nach Alter und Geschlecht zugeteilt. Die Rekrutierungs- und Untersuchungsphase dauerte von November 2018 bis September 2019. Die Teilnehmer wurden in Patientengruppe (Abk. PG) und Kontrollgruppe (Abk. HC) eingeteilt. Weitere demographische Daten des ersten Teiles sind in Tabelle 4 (Tab. 4) dargestellt.

Für die PG galt als Einschlusskriterium eine aktuelle DE ohne Psychose. Personen dieser Gruppe mit anderen psychischen Störungen (d.h. bipolare Störungen, Persönlichkeitsstörungen, Anpassungsstörungen und posttraumatische Belastungsstörungen, Angststörungen) wurden inkludiert, solange eine überwiegende 6-monatige DE vorhanden war. Als Ausschlusskriterien wurden nicht ausreichende Deutschkenntnisse und eine körperliche Einschränkung, die eine Teilnahme an der Untersuchung erschwert (z.B. schwerere Seh- und Hörstörungen) festgelegt. Weiterhin wurden Personen mit akuten oder chronischen Erkrankungen jeglicher Art (Ausnahme: Depression oder DE bei der PG) ausgeschlossen, insbesondere infektiöse und rheumatische. Diese Ausschlusskriterien galten sowohl für die PG als auch für die HC.

Tab. 4: allgemeine Daten der Teilnehmer des ersten Teiles

	<b>PG</b> <b>(n = 50)</b>	<b>HC</b> <b>(n = 58)</b>	<b>Gesamt</b> <b>(n = 108)</b>
<b>Alter</b>	26 (37,50 – 22; 15,50)	24 (28 – 21; 7)	25 (31 – 21,25; 9,75)
<b>Geschlecht (w:m)</b>	34:16	37:21	71:37
<i>weiblich</i>	34	37	71
<i>männlich</i>	16	21	37
<b>Schulform</b>			
<i>Hauptschule</i>	2	0	2
<i>Realschule</i>	12	8	20
<i>Gymnasium</i>	36	50	86
<b>Ausbildung</b>			
<i>altersbedingte keine</i> <i>Ausbildung begonnen</i>	0	1	1
<i>keine Ausbildung</i> <i>angelernt</i>	3	2	5
<i>Lehre</i>	1	0	1
<i>Meister/Fachschule</i>	13	4	17
<i>Fachhochschule</i>	0	2	2
<i>Hochschule</i>	7	6	13
<i>Hochschule</i>	26	43	69
<b>„...damit Abschluss“</b>			
<i>ohne Abschluss</i>	1	2	3
<i>mit Abschluss</i>	27	28	55
<i>z.Zt. in der</i> <i>Ausbildung</i>	20	25	45
<b>Familienstand</b>			
<i>ledig</i>	36	57	93
<i>geschieden</i>	4	0	4
<i>verheiratet/</i> <i>Lebensgemeinschaft</i>	10	1	11

## 2. *Zweiter Teil*

Im zweiten Teil wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Die verwendeten Daten stammen aus der EEG-Untersuchung.

Dazu wurden 26 Personen mit diagnostizierter Depression (19 weibliche Teilnehmer, 7 männliche Teilnehmer) oder DE, nachfolgend PG genannt und 33 gesunde Kontrollteilnehmer (HC; 22 weibliche Teilnehmer, 11 männliche Teilnehmer) im Alter von 18 bis 60 Jahre eingeschlossen und nach Alter und Geschlecht zugeordnet. Rekrutierung und Datenerhebung für die EEG-Untersuchung dauerte von November 2018 bis Februar 2019. Weitere demographische Daten des zweiten Teiles sind in Tabelle 5 (Tab. 5) dargestellt.

Einschlusskriterium für die PG war eine aktuelle DE ohne Psychose. Personen dieser Gruppe mit anderen psychischen Störungen (d.h. bipolare Störungen, Persönlichkeitsstörungen, Anpassungsstörungen und posttraumatische Belastungsstörungen, Angststörungen) wurden inkludiert, solange eine überwiegende 6-monatige DE vorhanden war. Als Ausschlusskriterien wurden nicht ausreichende Deutschkenntnisse und das Vorliegen einer körperlichen Einschränkung, die eine Teilnahme an der Untersuchung beeinträchtigt (z.B. schwerere Seh- und Hörstörungen), definiert. Weiterhin wurden in der PG und HC Personen mit akuten oder chronischen Erkrankungen jeglicher Art (Ausnahme: Depression oder DE bei der PG) ausgeschlossen, insbesondere infektiöse und rheumatische Erkrankungen.

Wie im Kapitel VI.1 erwähnt, wurde im zweiten Teil eine EEG durchgeführt. Aufgrund möglicher Artefakte wurden Teilnehmer, die Träger eines medizinischen Gerätes (z.B. Hörgeräte, Herzschrittmacher, usw.) ausgeschlossen, ebenso Personen, bei denen ein chirurgischer Eingriff am Hirn erfolgt ist, da dieser zu strukturellen Veränderungen führen kann.

Tab. 5: allgemeine Daten der Teilnehmer des zweiten Teiles

	<b>PG</b> <b>(n = 26)</b>	<b>HC</b> <b>(n = 33)</b>	<b>Gesamt</b> <b>(n = 59)</b>
<b>Alter</b>	26 (39,25 – 22; 17,25)	23 (28 – 20,50; 7,50)	24 (31 – 21; 10)
<b>Geschlecht (w:m)</b>	19:7	22:11	41:18
<i>weiblich</i>	19	22	41
<i>männlich</i>	7	11	18
<b>Schulform</b>			
<i>Hauptschule</i>	1	0	1
<i>Realschule</i>	9	5	14
<i>Gymnasium</i>	16	28	44
<b>Ausbildung</b>			
<i>keine Ausbildung</i>	1	1	2
<i>angelernt</i>	1	0	1
<i>Lehre</i>	6	2	8
<i>Meister/Fachschule</i>	0	2	2
<i>Fachhochschule</i>	5	4	9
<i>Hochschule</i>	13	24	37
<b>„...damit Abschluss“</b>			
<i>ohne Abschluss</i>	1	2	3
<i>mit Abschluss</i>	14	16	30
<i>z.Zt. in der</i> <i>Ausbildung</i>	11	14	25
<b>Familienstand</b>			
<i>ledig</i>	19	33	52
<i>geschieden</i>	4	0	4
<i>verheiratet/</i> <i>Lebensgemeinschaft</i>	3	0	3

### 3. Durchführung der Untersuchungen

Abbildung 3 (Abb. 3) zeigt detailliert den schrittweisen Untersuchungsablauf der Datenerhebung. In der zweiten Untersuchung wurden EEG-Messungen durchgeführt. Die einzelnen Schritte finden sich im Kapitel VI.6.

1. Begrüßung des Teilnehmers.
2. Erklärung der Grundzüge der Untersuchung.
3. Abgabe des Einwilligungsprotokolls.
4. Erklärung der Datenschutzrichtlinien, sowie Erklärung der Datenanonymisierung.
5. Klärung möglicher Fragen. Wenn keine Fragen vorhanden waren, warten auf Unterschrift des Teilnehmers.
6. Blutentnahme. Vor dem Termin wurde geklärt, dass die Messung auf nüchternen Magen erfolgen sollte.
  - a. Erklärung des Verfahrens. Mögliche Komplikationen und Nachsorge.
  - b. Warten auf die Entscheidung des Teilnehmers zur Blutentnahme.
  - c. Falls die Blutentnahme abgelehnt wurde, wurde Punkt 9 durchgeführt.
  - d. Falls die Blutentnahme von dem Teilnehmer genehmigt wurde, erfolgte das Suchen eines geeigneten Blutgefäßes für das Verfahren (i.d.R. *V. cephalica*). Die Kriterien eines geeigneten Gefäßes für die Blutentnahme waren: das Anfassen und die Oberflächlichkeit des Gefäßes.
  - e. Stauschlauch vor dem gewählten Bereich absetzen.
  - f. Säubern der Entnahmestelle. Nach der Desinfektion kein Kontakt mit anderen Oberflächen.
  - g. Nadeln und Röhrchen vorbereiten (d.h. auspacken, in eine sterile Nierenschale legen, ohne sie anzufassen).
  - h. Einmalhandschuhe anziehen.
  - i. Den Teilnehmer bitten, den Bereich zu freizuhalten (z.B. Ellenbogen ausstrecken).
  - j. Die schon vorbereiteten Nadeln (*Butterfly*) mit dem Röhrchen verbinden.
  - k. Den Teilnehmer darum bitten, sich selbst auf das Verfahren vorzubereiten.
  - l. Ins Gefäß stechen und gleichzeitig beobachten, ob Blut in den *Butterfly* fließt. Wenn ja, wurde das Blut in das Röhrchen gezogen (3 mL). Falls nicht, andere Entnahmestelle suchen. In diesem Fall sollte die Wunde mit einem Pflaster bzw. Gaze mit Fixierpflaster bedeckt werden. In diesem Fall nochmal mit Schritt 6d nochmals beginnen.
  - m. Wenn die Blutentnahme erfolgreich war, die Wunde abdecken.
7. Nach der Blutentnahme sollte das Blut sofort zentrifugiert und aufbewahrt werden (siehe Kapitel VI.7 für weitere Details).
8. 5 Minuten Pause zum Zentrifugieren nach Information des Teilnehmers.
9. Abgabe der Fragebögen an die Teilnehmer und Erklärung, was mit diesen Fragebögen untersucht wird. Dies bedeutet:
  - a. Das Formular und alle allgemeinen Daten erklären. Dies inkludiert Daten wie: Alter, Schulabschluss, Beruf, usw.
  - b. Das FIS-D-Inventar erklären (für weitere Details siehe Kapitel VI.5).
  - c. Die BDI-FS-Skala erklären (für weitere Details siehe Kapitel VI.4).
  - d. Falls bei dem Patienten eine diagnostizierte Depression vorlag, sollte die Krankheit durch ein Formular mit Bericht dokumentiert werden (z.B. Dauer, Art und Weise von Behandlung, usw.).
10. Die Formulare für das Kontaktieren bzw. das Verwenden weiterer Studien ausfüllen. Dazu gehört, die Erklärung, weshalb diese Formulare ausgefüllt werden sollten.
11. 10 Minuten Pause.

Für EEG-Messprotokoll siehe Kapitel VI.6.

Abb. 3: appliziertes Protokoll mit den gefolgten Schritten für jede Untersuchung

#### 4. Depression als Variable

##### 1. Definition für Depression

DE und Depression wurden nach den diagnostischen Kriterien der ICD-10 definiert. Die Anwesenheit der Depressivität, d.h. die Symptome der Depression, wurde in einer psychiatrischen Abteilung der UKGM anhand klinischer Experten diagnostiziert.

##### 2. Beschreibung des Messinstrumentes für Depression

Um die Depressivität zu objektivieren, wurde die deutsche Version des Beck-Depression-Inventars *Fast Screening* (Abk. BDI-FS) verwendet. Dieser Fragebogen besteht aus sieben Fragen und wurde nach den Likert-Skala-Kriterien erstellt. Das BDI-FS liefert Werte zwischen 0 und 21 Punkte (Cut-Off = 5). Um den gesamten Wert der Skala zu berechnen, sollten für jede Frage die Punkte addiert werden. Ein hoher Wert des BDI-FS bedeutet eine hohe Depressivität.

Um die Depressionsschweregrade zu erkennen und berechnen, wurde nach dem gesamten BDI-FS kategorisiert. Wie in den Anleitungen dieses Instrumentes beschrieben, wurden die Kategorien der Depressionsschweregrade wie folgend definiert: *minimal* (0 bis 3 gesamte Punkte), *mild* (4 bis 8 gesamte Punkte), *moderat* (9 bis 12 gesamte Punkte) und *schwer* (13 bis 21 gesamte Punkte).

Dieser Fragebogen enthält eine gute, interne Konsistenz (Cronbach's  $\alpha = 0,84$ ) und eine Konvergenzvalidität mit dem Gesundheitsfragebogen für Patienten – Depressivität (Abk. PHQ-9) von  $r = 0,67$ . Diese Fragebogen ist für Deutschland validiert.

##### 3. Statistische Behandlung und Analyse

Die Daten aus der BDI-FS wurden in Tabellen für jede Untersuchungsgruppe erhoben und ausgewertet sowie die Kategorien der BDI-FS, als absolute Zahlen hinzugefügt, um die Anzahl des Depressionsschweregrades zu beschreiben.

Für die Korrelationen mit anderen Variablen wurden die Daten aus der BDI-FS mit dem Spearman'sche Korrelationsverfahren (Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient bzw. Spearman'sche  $\rho$ ) korreliert. In diesem Fall wurden die gesamten Punkte der BDI-FS (Abk. BDI-FS<sub>TOT</sub>) verwendet. BDI-FS ist mit einer anderen Variablen positiv korreliert, wenn  $\rho > 0$  ist. Ist die  $\rho < 0$ , ist die BDI-FS mit einer anderen Variablen negativ korreliert. Eine  $\rho = 0$  entspricht keiner Korrelation. Die Korrelationsschweregrade sind für diese Variable definiert und zwar wie folgend: *sehr schwach* ( $0,00 < |\rho| \leq 0,10$ ), *schwach* ( $0,10 < |\rho| \leq 0,30$ ), *moderat* ( $0,30 < |\rho| \leq 0,60$ ), *stark* ( $0,60 < |\rho| < 1,00$ ) und *perfekt* ( $|\rho| = 1,00$ )<sup>97,98</sup>. Dazu wurden auch P-Werte, 95-Prozent-Konfidenzintervallen (Abk. CI95), und Effektstärke verwendet. Für die

Effektstärke wurde das *Cohen's d* benutzt, weil in diesem Fall die Annahme des Permutationsargumentes gilt, in der die Daten bei einer  $n > 20$  wie eine t-Student-Verteilung behandelt werden können (vgl. Kapitel XII.1)<sup>99</sup>. Des Weiteren wurde nach der Veröffentlichung, von *Kyu Lee* der Schweregrad der Effektstärke klassifiziert, nämlich in den fünf folgenden Klassen: *kein Effekt* ( $|d| = 0$ ), *minimal* ( $0 < |d| < 0,20$ ), *mild* ( $0,20 \leq |d| < 0,50$ ), *moderat* ( $0,50 \leq |d| < 0,80$ ) und *stark* ( $|d| \geq 0,80$ )<sup>100,101</sup>.

Die dargestellten Korrelationswerte wurden für Alter, BMI, Geschlecht, Rauchverhältnis und ggf. Medikamenteneinnahme (für Patienten) mittels des Berechnens der nicht-standarisierten Residuen korrigiert. Die ganze statistische Analyse dieser Variable wurde mittels der Software SPSS 25.0. (*Statistical Package for the Social Sciences, International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA*) durchgeführt.

## 5. Erschöpfungsdimensionen als Variable

### 1. Beschreibung des Messinstrumentes für die Erschöpfungsdimensionen

In beiden Untersuchungen wurden die Erschöpfungsdimensionen mithilfe von Fragebogen gemessen. Des Weiteren wurden die Anzahl fehlender Antworten und Reaktionszeiten in der zweiten Untersuchung als mentale Erschöpfung definiert. Diese Definition wurde ebenfalls in anderen Veröffentlichungen verwendet<sup>102–105</sup>.

Für die kognitive, körperliche und psychosoziale Erschöpfungsdimension wurde die deutsche Version der Fatigue Impact Skala (Abk. FIS-D) verwendet<sup>106</sup>. Diese Skala hat die Besonderheit, dass die Erschöpfungsmessung auf die Lebensqualität bezogen wird. Die FIS-D besteht aus 40 Fragen und sie wurden wie folgend aufgestellt: psychosoziale Erschöpfungsdimension (Abk. PSY-F, 20 Fragen, Werte von 0 bis 80 Punkte), körperliche Erschöpfungsdimension (Abk. SOM-F, 10 Fragen, Werte von 0 bis 40 Punkte) und kognitive Erschöpfungsdimension (Abk. COG-F, 10 Fragen, Werte von 0 bis 40 Punkte). Die maximale Anzahl an Punkten, die mit dieser Skala erreicht werden kann, sind 160 Punkte. Wie in der Anleitung des FIS-D definiert wurde, sind die Cut-Offs für jede Dimension verschieden. Für die psychosoziale Erschöpfungsdimension wurden 20 Punkte als Cut-Off definiert. Im Gegensatz zu der psychosozialen Erschöpfungsdimension wurden zehn Punkte als Cut-Off definiert, sowohl für die körperliche als auch für die kognitive Erschöpfungsdimension. Für den gesamten Fragebogen galten 40 Punkte als Cut-Off<sup>106</sup>.

Wie beschrieben, wurde für die zweite Untersuchung zusätzlich eine mentale Erschöpfungsdimension untersucht. Um diese mentale Erschöpfung zu bestimmen, wurde einer Daueraufmerksamkeitsreaktionstest (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, *Psychological*

*Test Systems*, Version 2.3.1) verwendet<sup>107</sup>. Daueraufmerksamkeit wurde im Zeitverlauf als Performance des Monitorings von Target-Stimuli definiert. Verschiedene Veröffentlichungen demonstrieren, dass Daueraufmerksamkeitsperformance mit mentalen Erschöpfungswerten vergesellschaftet ist<sup>102–105</sup>. Deshalb galt für diese Studie die Daueraufmerksamkeitsperformance dieses Tests nicht nur als mentale Dimension, sondern auch als eine Objektivierung der Erschöpfung.

Der Inhalt dieses Tests bestand aus einer Reihenfolge von 450 Bildern. Verschiedene Bilder (Raute, Rechteck, Quadrat, Dreieck, Kreis, Oval, Kreuz) wurden in einem Zeitintervall von 15 Minuten gezeigt. Diese Bilder hatten auch verschiedene Merkmale. Die Bilder unterschieden sich in folgenden Aspekten: verschiedene Größe (klein, mittelmäßig, groß), verschiedene Farben (gelb, rot, blau, grün, lila) und verschiedene Füllungen (leer, komplett gefüllt, gerastert) gezeigt. Ein Beispiel dieses Daueraufmerksamkeitstest wird in Abb. 4 gezeigt.

Die Bilder wurden hintereinander gezeigt und jeder Stimulus wurde für 500 Millisekunden dargestellt. Zwischen dem schon vorgestellten Bild und dem kommenden Bild, gab es ein Zeitintervall von 1500 Millisekunden. Insgesamt dauerte das ganze Verfahren 15 Minuten. Als Aufgabe für diesen Test wurde von den Teilnehmern verlangt, dass die linke Taste der Rechnermaus gedrückt werden muss, wenn zwei aufeinanderfolgenden Bilder mit der gleichen Form bzw. der gleichen Farbe vorkamen. Diese Anleitung legte Wert auf die Wichtigkeit der Antwortgeschwindigkeit und -präzision des Teilnehmers. Reaktionszeiten, richtige (Maximum = 54) und falsche Antworten (falscher Alarm, Antwortvermeidung) wurden dokumentiert und gezählt. Aufgrund der Analyse wurde die Aufgabe nach Empfehlungen des Daueraufmerksamkeitstestprotokolls in drei, fünf-Minuten Epochen bzw. Zeitstrecken geteilt. Für jede Zeitstrecke und die gesamte Aufgabe wurden der Mittelwert der Reaktionszeit berechnet, sowie die Anzahl fehlender Antworten.

## 2. *Statistische Behandlung und Analyse*

Die Daten aus den Erschöpfungsdimensionen werden in Tabellen für jede Gruppe beschrieben.

Für die Korrelationen mit anderen Variablen wurden die Daten aus der Erschöpfungsdimensionen mit dem Spearman'sche Korrelationsverfahren (Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient bzw. Spearman'sche  $\rho$ ) korreliert. In diesem Fall wurden die gesamten Punkte, jeder Erschöpfungsdimension verwendet sowie die gesamten Erschöpfungswerte. Für die zweite Untersuchung wurde zusätzlich die mentale Erschöpfung (die Anzahl fehlender Antworten von Daueraufmerksamkeitsreaktionstest sowie die

Reaktionszeiten dieses Tests) mit den anderen Erschöpfungsdimensionen tabuliert. All diese Erschöpfungsdimensionen sind mit anderen Variablen positiv korreliert, wenn  $\rho > 0$  ist. Ist die  $\rho < 0$ , sind die Erschöpfungsdimensionen mit anderen Variablen negativ korreliert. Eine  $\rho = 0$  entspricht keiner Korrelation. Die Korrelationsschweregrade sind für diese Variable definiert und zwar wie folgend: *sehr schwach* ( $0,00 < |\rho| \leq 0,10$ ), *schwach* ( $0,10 < |\rho| \leq 0,30$ ), *moderat* ( $0,30 < |\rho| \leq 0,60$ ), *stark* ( $0,60 < |\rho| < 1,00$ ) und *perfekt* ( $|\rho| = 1,00$ )<sup>97,98</sup>. Dazu wurden auch P-Werte, CI95, und Effektstärke verwendet. Für die Effektstärke wurde das *Cohen's d* benutzt, weil in diesem Fall, die Annahme der Permutationsargumente gilt, in der die Daten bei einer  $n > 20$  wie eine t-Student-Verteilung behandelt werden können (vgl. Kapitel XII.1)<sup>99</sup>. Des Weiteren wurde nach der Veröffentlichung von *Kyu Lee* der Schweregrad der Effektstärke klassifiziert, nämlich in den fünf folgenden Klassen: *kein Effekt* ( $|d| = 0$ ), *minimal* ( $0 < |d| < 0,20$ ), *mild* ( $0,20 \leq |d| < 0,50$ ), *moderat* ( $0,50 \leq |d| < 0,80$ ) und *stark* ( $|d| \geq 0,80$ )<sup>100,101</sup>.

Die dargestellten Korrelationswerte wurden für Alter, BMI, Geschlecht, Rauchverhältnis und ggf. Medikamenteneinnahme (für Patienten) mittels des Berechnens, der nicht-standarisierten Residuen korrigiert. Die ganze statistische Analyse dieser Variable wurde mittels der Software *SPSS v.25.0. (Statistical Package for the Social Sciences, International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA)* durchgeführt.

## 6. EEG-Datenbearbeitung

### 1. Kurzbeschreibung des EEG-Messprotokolls

Für die zweite Untersuchung wurde ein EEG durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Gehirnaktivität und entzündlichen Parametern zu etablieren. In dem Kontext dieser Doktorarbeit wurde die EEG als zerebraler Endophänotyp verwendet.

Vor der EEG-Untersuchung bekamen die Teilnehmer Auskunft über die Haarpflege. Dadurch, dass die Kopfschwarte Fett produziert, sollte dieses Fett einen Tag davor entfernt werden, um den Übergangswiderstand minimieren zu können. Die Reduzierung der Übergangswiderstands kann eine gute Stromüberleitung des Gehirns, durch die Elektroden gewährleisten. An dem Tag der Untersuchung wurden alle Teilnehmer über das Experiment und die Aufgaben für den Daueraufmerksamkeitstest informiert. Die verwendete Anleitung für diese Untersuchung, kann der Abbildung 4 (Abb. 4) entnommen werden. Nachfolgend wurde die Elektrodenkappe auf den Kopf des Teilnehmers gesetzt und angepasst. Die Elektroden wurden einen Tag vor der Untersuchung hingelegt und nach dem modifizierten 10/20-System eingestellt. Insgesamt wurden 31 Elektroden verwendet (Fp1, Fp2, Erde-Elektrode, F7, F3, Fz, F4, F8, FC5, FC1, Referenzelektrode, FC2, FC6, T7, C3, Cz, C4, T8, TP9, CP5, CP1, CP2,

CP6, TP10, P7, P3, Pz, P4, P8, O1 und O2). Das verwendete Muster für die Elektrodeneinstellung befindet sich in der Abbildung 5 (Abb. 5).

Für die Aufnahme des EEG-Protokolls, wurde die Software *BrainVision Recorder v.2.0* (*Brain Products GmbH, Zeppelinstraße 7, 82205 Gilching, Deutschland*) verwendet. Des Weiteren wurde für die Elektrodeneinstellung die 64-Kanäle-Elektrodenkiste *Electrode Input Box* von Brain Products (*Brain Products GmbH, Zeppelinstraße 7, 82205 Gilching, Deutschland*) verwendet.

Anschließend wurde jede Elektrode mit dem Elektrodengel (*Abralyt 2000, 10 g, salz- und allergenfrei, EASYCAP GmbH, Herrschring, Bayern, Deutschland*) gefüllt. Anhand eines Wattestäbchens wurde in der Elektrode das Gel verteilt. Grund hierfür ist das Erreichen eines Übergangswiderstandes unter 5 kohm.

Schließlich wurde ein Testversuch durchgeführt, um zu beobachten, ob der Teilnehmer die Aufgabe verstanden hat. Wurde die Aufgabe verstanden, konnte die Untersuchung anfangen. Die gesamte Untersuchung mit der EEG-Messung und der Daueraufmerksamkeitsaufgabe dauerte ca. 15 Minuten. Um den Daueraufmerksamkeitstest zu programmieren und zu projizieren, wurde das Programm *Presentation* (*Neuromental Systems, Berkley, Kalifornien, Vereinigte Staaten von Nordamerika*) benutzt.

Am Ende des Experimentes wurde die Elektrodenhaube wieder von dem Teilnehmer entfernt. Gleichzeitig wurden die erhobenen Daten der EEG-Untersuchung gespeichert und gesichert. Die Haare des Teilnehmers wurden mit Küchenrollenpapier gereinigt. Ihnen wurde danach außerdem eine Reinigung in der Duschkabine angeboten. In jedem Moment wurde die Privatsphäre des Teilnehmers gewährleistet, wenn er oder sie das Angebot von unserem Team annahm.

## 2. *Statistische Behandlung und Analyse*

Die Daten aus den EEG-Untersuchungen wurden mittels des Software *BrainVision Analyzer v. 2.0*. (*Brain Products GmbH, Zeppelinstraße 7, 82205 Gilching, Deutschland*) vorbearbeitet. Zuerst wurden mögliche Artefakte (automatische Korrektur) und Augenbewegungen (*Independent component analysis* und automatische Korrektur) korrigiert. Anschließend wurden die korrigierten Daten gefiltert und für „Target“ und „Non-Target“ getrennt gemittelt. EEG-Peaks für die P300 wurden zwischen 250 und 405 ms detektiert. Schlussendlich wurden die vorbearbeiteten EEG-Daten in Tabellen dargestellt und für jede Versuchsgruppe dokumentiert (ERP-Latenzzeiten und die P300-Amplitude).

Für die Korrelationen mit anderen Variablen wurden die Daten aus den EEG-Untersuchungen mit dem Spearman'sche Korrelationsverfahren (Spearman'sche

Rangkorrelationskoeffizient bzw. Spearman'sche  $\rho$ ) korreliert. Alle EEG-Untersuchungsdaten sind mit anderen Variablen positiv korreliert, wenn  $\rho > 0$  ist. Ist die  $\rho < 0$ , sind die Erschöpfungsdimensionen mit anderen Variablen negativ korreliert. Eine  $\rho = 0$  entspricht keiner Korrelation. Die Korrelationsschweregraden sind für diese Variable definiert und zwar wie folgend: *sehr schwach* ( $0,00 < |\rho| \leq 0,10$ ), *schwach* ( $0,10 < |\rho| \leq 0,30$ ), *moderat* ( $0,30 < |\rho| \leq 0,60$ ), *stark* ( $0,60 < |\rho| < 1,00$ ) und *perfekt* ( $|\rho| = 1,00$ )<sup>97,98</sup>. Dazu wurden auch P-Werte, CI95, und Effektstärke verwendet. Für die Effektstärke wurde das *Cohen's d* benutzt, weil in diesem Fall die Annahme der Permutationsargument gilt, in der die Daten bei einer  $n > 20$  wie eine t-Student-Verteilung behandelt werden können (siehe Kapitel XII.1)<sup>99</sup>. Des Weiteren wurde nach der Veröffentlichung von *Kyu Lee* der Schweregrad der Effektstärke klassifiziert, nämlich in den fünf folgenden Klassen: *kein Effekt* ( $|d| = 0$ ), *minimal* ( $0 < |d| < 0,20$ ), *mild* ( $0,20 \leq |d| < 0,50$ ), *moderat* ( $0,50 \leq |d| < 0,80$ ) und *stark* ( $|d| \geq 0,80$ )<sup>100,101</sup>.

Die dargestellte Korrelationswerte wurden für Alter, BMI, Geschlecht, Rauchverhältnis und ggf. Medikamenteneinnahme (für Patienten), mittels des Berechnens der nicht-standarisierten Residuen korrigiert. Die ganze statistische Analyse dieser Variablen wurde mittels der Software *BrainVision Analyser v.2.0.* (*Brain Products GmbH, Zeppelinstraße 7, 82205 Gilching, Deutschland*) und der Software *SPSS v.25.0.* (*Statistical Package for the Social Sciences, International Business Machines Corporation, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Nordamerika*) durchgeführt.

Bei diesem Test erscheinen auf dem Bildschirm nacheinander Reize (Figuren), die sich in verschiedenen Merkmalsdimensionen unterscheiden:

- der Farbe
- der Form
- der Größe
- und der Füllung

**Ihre Aufgabe** ist es, so schnell wie möglich auf die Taste (linke Taste der Maus von dem Rechner) zu drücken, wenn nacheinander Reize (Figuren) kommen, die entweder die **gleiche Farbe oder die gleiche Form** haben.

Die Größe und Füllung sind hierbei nicht wichtig!

Zum Beispiel:

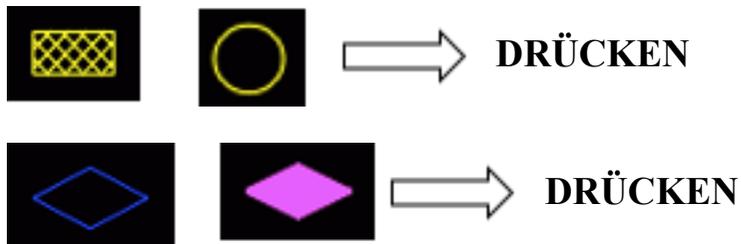


Abb. 4: Anleitung für die erste Untersuchung – EEG-Messungen und mentale Erschöpfung

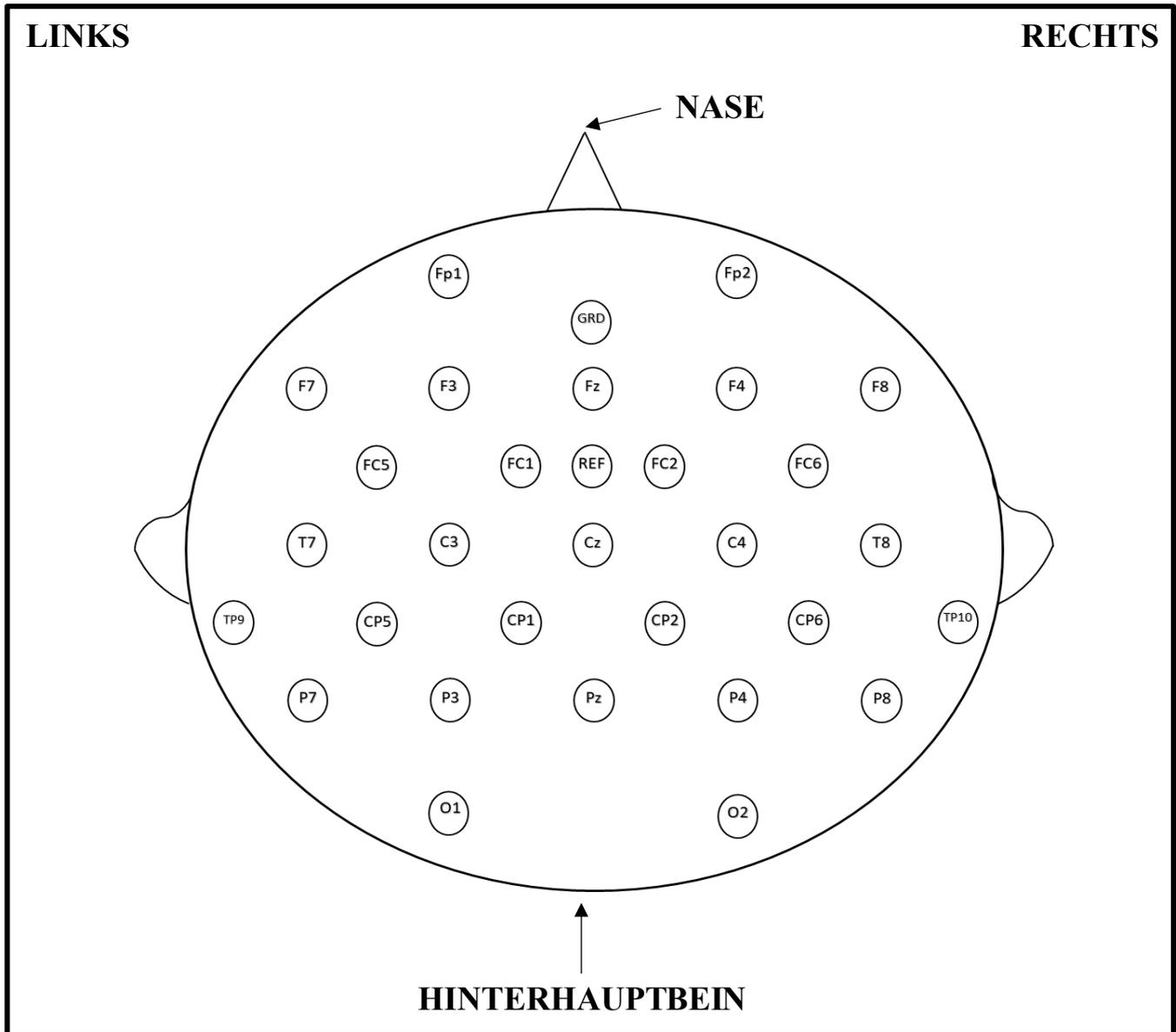


Abb. 5: verwendetes Muster für die Elektrodeinstellung der ersten Untersuchung – EEG-Messungen und mentale Erschöpfung

## 7. Daten aus den Blutuntersuchungen: proinflammatorischen Markern.

### 1. Protokoll der Blutbearbeitung

Bei allen Untersuchungen wurde eine Blutentnahme durchgeführt. Drei Milliliter (3 mL) von venösen peripheren Blutproben wurden zwischen 8:00 und 12:00 Uhr mittels Kalium-Ethylendiamintetraessigsäure (Abk. K-EDTA) – Röhrrchen (*S-Monovette* 2.7 mL K3E-Röhrrchen mit 1.6 mL EDTA/mL, *SARSTEDT AG & Co.KG, Nümbrecht, Deutschland*) abgenommen. Die Blutproben wurden bei 4°C mit 1 100 x g (RCF) für 15 Minuten zentrifugiert (*UNIVERSAL-16R, Andreas Hettlich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland*). Nach der Zentrifugierung wurde das Plasma angesammelt, mittels einer Pipette (*PIPETMAN Classic P1000, Gilson SAS, Villiers-le-Bel, Frankreich*) in zwei Eppendorf-Röhrrchen (0,5 mL/Röhrrchen) geteilt und in einem -20°C-Kühlschrank aufbewahrt. Alle 4 Wochen werden die Plasmaproben gesammelt und nach Bad Nauheim (Klinische Immunologie und Rheumatologie, Franz-Groedel-Institut der JLU an der Kerckhoff Klinik) transportiert. In diesem Labor wurden die Proben in einem -80°C-Kühlschrank für die ELISA-Untersuchung aufbewahrt.

IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CRP und IFN- $\gamma$  wurden anhand ELISA (*Quantikine ELISA-kits, R&D-Systems Inc., Minneapolis, Minnesota, Vereinigten Staaten von Amerika*) gemessen.

Die Anwendung der verschiedenen ELISA-kits wurde vom Hersteller protokolliert und auf der Webseite (<https://www.rndsystems.com/>) dokumentiert. Die Protokolle jeder Immunparameter wurden nach der Katalognummer auf diese Website gefunden und für die Blutbearbeitung dokumentiert (Katalognummer CRP: DCRP00, IL-6: S6050, TNF- $\alpha$ : DTA00D, IL-1 $\beta$ : DLB50, IFN- $\gamma$ : DIF50).

Die minimale nachweisbare Werte (engl. *Minimum detectable dose*, Abk. MDD) für jeden inflammatorischen Parameter sind: IL-6 = 0,70 pg/mL, IL-1 $\beta$  = 1,00 pg/mL, CRP = 0,01 ng/mL, TNF- $\alpha$  = 4,00 pg/mL und IFN- $\gamma$  = 8,00 pg/mL. Weiterhin sind die Nachweisgrenzen (niedrigster Standard) für jeden inflammatorischen Parameter, wie folgt: IL-6 = 3,13 pg/mL, IL-1 $\beta$  = 3,90 pg/mL, CRP = 0,78 ng/mL, TNF- $\alpha$  = 15,60 pg/mL und IFN- $\gamma$  = 15,60 pg/mL. Intra- und Interpräzisionswerte lagen unter < 10%.

Werte von Zytokinen unter den minimalen nachweisbaren Werten wurden als Null (0 pg/mL) berücksichtigt und in der Analyse inkludiert. Maxima der Konzentration von Zytokinen (als „> Max“ von der Software gezeigt) wurden von der Analyse exkludiert.

### 2. Statistische Behandlung und Analyse

Die Daten der proinflammatorischen Parameter (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) wurden in Tabellen für jede Untersuchungsgruppe beschrieben.

Für die Korrelationen mit anderen Variablen wurden die proinflammatorischen Parameter mit dem Spearman'sche Korrelationsverfahren (Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient bzw. Spearman'sche  $\rho$ ) korreliert. Alle proinflammatorischen Parameter sind mit anderen Variablen positiv korreliert, wenn  $\rho > 0$  ist. Ist die  $\rho < 0$ , sind die proinflammatorischen Parameter mit anderen Variablen negativ korreliert. Eine  $\rho = 0$  entspricht keiner Korrelation. Die Korrelationsschweregraden sind für diese Variable definiert, wie folgt: *sehr schwach* ( $0,00 < |\rho| \leq 0,10$ ), *schwach* ( $0,10 < |\rho| \leq 0,30$ ), *moderat* ( $0,30 < |\rho| \leq 0,60$ ), *stark* ( $0,60 < |\rho| < 1,00$ ) und *perfekt* ( $|\rho| = 1,00$ )<sup>97,98</sup>. Dazu wurden auch P-Werte, CI95 und Effektstärke verwendet. Für die Effektstärke wurde das *Cohen's d* benutzt, weil in diesem Fall die Annahme des Permutationsarguments gilt, in der die Daten bei einer  $n > 20$  wie eine t-Student-Verteilung behandelt werden können (siehe Kapitel XII.1)<sup>99</sup>. Des Weiteren wurde nach der Veröffentlichung von *Kyu Lee* der Schweregrad der Effektstärke klassifiziert, nämlich in den fünf folgenden Klassen: *kein Effekt* ( $|d| = 0$ ), *minimal* ( $0 < |d| < 0,20$ ), *mild* ( $0,20 \leq |d| < 0,50$ ), *moderat* ( $0,50 \leq |d| < 0,80$ ) und *stark* ( $|d| \geq 0,80$ )<sup>100,101</sup>.

Die dargestellten Korrelationswerte wurden für Alter, BMI, Geschlecht, Rauchverhältnis und ggf. Medikamenteneinnahme (für Patienten) mittels des Berechnens der nicht-standarisierten Residuen korrigiert. Die Konzentrationen der verschiedenen, gemessenen proinflammatorischen Parameter wurden anhand der *Tecan Reader* und der *Magellan Reader* Software (*Tecan Group Ltd., Männedorf, die Schweiz*) berechnet. Für die Parameterberechnung wurde die Vier-Parameter-Marquadt-Analyse (Levenberg-Marquadt-Algorithmus) verwendet. Die ganze statistische Analyse dieser Entzündungsparameter wurde mittels der Software *SPSS v.25.0.* (*Statistical Package for the Social Sciences, International Business Machines Corporation, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Nordamerika*) durchgeführt.

## VII. Ergebnisse

### 1. Erster Teil

#### 1. Datenbeschreibung: körperlicher und psychischer Status

In der Tabelle 6 (Tab. 6) wurden die Daten bezüglich der körperlichen Verfassung jedes Teilnehmers aus dem ersten Teil erfasst und dargestellt. Dies inkludierte auch die Diagnose nach der ICD-10 sowie anderer Daten bezüglich der psychischen Krankheit.

Die meisten Teilnehmer der PG waren in ambulanter Behandlung und die Hälfte der Teilnehmer der PG gaben eine Krankheitsdauer von mehr als sieben Jahren an.

Bezüglich der nach der ICD-10 gestellten Diagnose, sind die häufigsten Diagnosen bei den Teilnehmern der PG folgende: (1) nicht näher bezeichnete, depressive Episode ohne psychotische Episode (F32.9), (2) mittelgradige, depressive Episode ohne psychotische Episode (F32.1) und (3) schwere, depressive Episode ohne psychotische Episode (F32.2).

Tab. 6: Datenbeschreibung: körperlicher und psychischer Status

	<b>PG</b> <b>(n = 50)</b>	<b>HC</b> <b>(n = 58)</b>	<b>Gesamt</b> <b>(n = 108)</b>
<b>Gewicht (in kg)</b>	69,50 (80,50 – 60,00; 20,50)	70,00 (79,25 – 60,08; 19,17)	70,00 (80,00 – 60,00; 20,00)
<b>Größe (in m)</b>	1,72 (1,79 – 1,64; 0,15)	1,72 (1,79 – 1,64; 0,15)	1,71 (1,78 – 1,65; 0,13)
<b>BMI (in kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,57 (27,64 – 21,01; 6,63)	23,10 (25,86 – 21,21; 4,65)	23,27 (27,09 – 21,25; 5,84)
<b>Rauchen (nein: ja)</b>	37:13	52:6	89:19
<i>nicht Raucher</i>	37	52	89
<i>(„nein“)</i>			
<i>Raucher („ja“)</i>	13	6	19
<b>Diagnose (ICD-10)</b>			
<i>F32.2</i>	6		
<i>F32.1</i>	10		
<i>F32.0</i>	1		
<i>F32.9</i>	20		
<i>F31.4</i>	3		
<i>F60.31 + F32.9</i>	1		
<i>F43.1 + F32.9</i>	3		
<i>F43.2 + F32.9</i>	1		
<i>F41.2</i>	2		
<i>F34.1</i>	1		
<i>F33.1</i>	1		
<i>F60.6 + F32.9</i>	1		
<b>Dauer der Diagnose</b>	7,00 (10,50 – 3,00; 7,50)		
<b>Art der Behandlung</b>			
<i>stationär</i>	10		
<i>ambulant</i>	40		

## 2. *Datenbeschreibung: Einnahme von Psychopharmaka*

In der Tabelle 7 (Tab. 7) wurde die Behandlung der mentalen Erkrankung bei den Teilnehmern des ersten Teils gezeigt.

In Bezug auf die Einnahme von Psychopharmaka bei der PG gab es einen Unterschied, welcher Art von Psychopharmaka der Teilnehmer der PG nahm. In diesem Fall wurde die Information „Einnahme von Antidepressiva“ von der „Einnahme von Psychopharmaka“ besonderes getrennt, da die Forschungsziele mit Depression befassen. Wichtig ist der Fakt, dass von der PG zwar zwei Teilnehmer Psychopharmaka einnahmen, aber diese Medikamente waren keine Antidepressiva. Von den gesamten Teilnehmern der PG gab es 16 Personen, die wegen Antidepressiva noch Psychopharmaka als Therapie verwendet haben.

Von den Teilnehmern der PG, die Antidepressiva als Therapie verwendet haben, zeigten die Daten mehrere Verwendungen von SSRI. Escitalopram wurde am häufigsten von dieser Gruppe als Therapiemaßnahme verwendet. Das Antidepressivum wurde in diesem Fall als Haupttherapie verwendet.

Es gab aber andere Teilnehmer der PG, die eine Nebentherapie für Depression verwendet haben. Hier zeigten die Daten, dass Hypnotika als häufigste Nebentherapie für Depression verschrieben wurde. Andere Nebentherapien (Antipsychotika und Phasenprophylaktika) wurden geringer von den untersuchten Teilnehmern verwendet.

Tab. 7: Datenbeschreibung: Einnahme von Psychopharmaka

	PG (n = 50)	HC (n = 58)
<b>Einnahme von Psychopharmaka</b>		
<i>keine Psychopharmaka in der Therapie vorhanden</i>	16	58
<i>Ja</i>	34	0
<b>Einnahme von Antidepressiva</b>		
<i>keine Antidepressiva in der Therapie vorhanden</i>	18	58
<i>Ja</i>	32	0
<b>Phasenprophylaktika</b>		
<i>Lithium</i>	1	
<b>Antipsychotika</b>		
<i>Quetiapin</i>	2	
<i>Risperidon</i>	1	
<i>Aripiprazol</i>	1	
<b>Schlafmittel</b>		
<i>Promethazin</i>	2	
<i>Zopiclon</i>	1	
<i>Zolpidem</i>	1	
<i>Pipamperon</i>	1	
<i>Prothipendyl</i>	1	
<i>Diazepam</i>	1	
<b>Antidepressiva</b>		
<b>SSRI</b>		
<i>Escitalopram</i>	8	
<i>Citalopram</i>	4	
<i>Fluoxetin</i>	3	
<i>Sertralin</i>	2	
<i>Paroxetin</i>	1	
<b>SSNRI</b>		
<i>Venlafaxin</i>	5	
<i>Duloxetin</i>	2	
<b>TZA</b>		
<i>Amitriptylin</i>	3	
<i>Opipramol</i>	1	
<b>NDRI</b>		
<i>Bupropion</i>	2	
<b>NaSSA</b>		
<i>Mirtazapin</i>	3	
<b>Sonstige Antidepressiva</b>		
<i>Aglomelatin</i>	3	
<i>Trazodon</i>	1	

### 3. *Datenbeschreibung: Erschöpfungs- und Depressionswerte*

In der Tabelle 8 (Tab. 8) wurden die Daten bezüglich der durch Fragebögen gemessenen Erschöpfungs- und Depressionswerte gezeigt.

In Bezug auf die Erschöpfungswerte werden die gesamte Erschöpfungswerte (genannt als „Erschöpfung“ in der Tab. 8) sowie die Erschöpfungsdimensionen (kognitiv, körperlich, psychosozial) angezeigt. Die gesamten Erschöpfungswerte bei der HC sind unter den Cut-Off-Werten (Cut-off = 40). In Gegensatz dazu zeigten die PG deutlich hohe und gesamte Erschöpfungswerte, die doppelt so groß, als die Cut-Off der gesamten Erschöpfungswerte sind.

In Bezug auf die Depressionswerte wurden die gesamten Depressionswerte (als „BDI-FS<sub>TOT</sub>“ genannt) sowie die verschiedene Depressionsschweregrade aus den gesamten Depressionswerte (als „BDI-FS-Kategorien“ genannt) angezeigt. In diesem Fall gibt es bei der PG größere Werte als bei der HC, wie in Tab. 8 angezeigt. Es gab mehrere Teilnehmer aus der HC mit BDI-FS Werten von der „minimale“ Kategorie. In Gegensatz zu der HC gab es mehrere Teilnehmer von der PG mit BDI-FS-Werten von der „moderaten“ Kategorie.

Tab. 8: Datenbeschreibung: Erschöpfungs- und Depressionswerte

		Erschöpfungsdimensionen				BDI-FS <sub>TOT</sub>	BDI-FS-Kategorien			
		Erschöpfung	kognitiv	körperlich	psychosozial		minimal	mild	moderate	schwer
N	HC	58	58	58	58	58	47	9	2	0
	PG	50	50	50	50	50	10	15	18	7
	Gesamt	108	108	108	108	108	57	24	20	7
Mittelwert	HC	33,90	11,40	7,66	14,80	1,88				
	PG	84,50	23,40	18,50	42,50	8,48				
	Gesamt	57,30	17,00	12,70	27,60	4,94				
SD	HC	21,30	6,59	6,24	10,30	2,39				
	PG	30,90	8,18	8,70	16,20	4,34				
	Gesamt	36,30	9,49	9,22	19,20	4,75				
Median	HC	32,50	11,00	5,50	12,50	1,00				
	PG	87,00	23,00	18,00	45,50	8,50				
	Gesamt	52,50	15,00	11,50	24,50	3,00				
Q1	HC	16,30	6,25	3,00	6,00	0,00				
	PG	58,80	17,30	12,30	28,30	6,00				
	Gesamt	26,50	10,00	5,00	11,00	1,00				
Q3	HC	51,00	15,00	11,80	23,00	3,00				
	PG	102,00	29,80	22,00	54,00	11,00				
	Gesamt	85,00	23,30	19,00	43,30	8,25				
IQR	HC	34,70	8,75	8,80	17,00	3,00				
	PG	43,20	12,50	9,70	25,70	5,00				
	Gesamt	58,50	13,30	14,00	32,30	7,25				
Schiefe	HC	0,47	0,28	0,73	0,55	-0,01				
	PG	-0,12	-0,14	0,23	-0,15	0,31				
	Gesamt	0,46	0,29	0,62	0,52	0,76				

4. Datenbeschreibung: proinflammatorischen Marker

In der Tabelle 9 (Tab. 9) wurden die Daten, bezüglich der gemessenen Inflammationsparameter aus dem ersten Teil gezeigt.

Von den gesamten Teilnehmern wurden Maxima-Werte für IL-6 (PG:  $n = 1$ ), IL-1 $\beta$  (PG:  $n = 1$ ) und CRP (HC:  $n = 9$ ; PG:  $n = 6$ ) gefunden und von der Analyse entfernt.

Tab. 9: Datenbeschreibung: Proinflammatorischen Marker

		IL-6 (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	IFN- $\gamma$ (pg/mL)	CRP (ng/mL)
<b>N</b>	<b>HC</b>	58	58	58	58	49
	<b>PG</b>	49	50	49	50	44
	<b>Gesamt</b>	107	108	107	108	93
<b>Mittelwert</b>	<b>HC</b>	2,56	13,50	2,95	12,50	1.263,65
	<b>PG</b>	3,26	14,10	4,76	13,70	1.030,60
	<b>Gesamt</b>	2,88	13,80	3,78	13,10	1.153,39
<b>SD</b>	<b>HC</b>	1,30	4,92	3,69	3,89	1.386,74
	<b>PG</b>	1,81	7,67	7,96	8,34	1.323,88
	<b>Gesamt</b>	1,58	6,32	6,07	6,34	1.355,06
<b>Median</b>	<b>HC</b>	2,70	13,70	1,60	11,90	451,98
	<b>PG</b>	3,10	13,00	1,06	12,40	532,38
	<b>Gesamt</b>	2,83	13,30	1,38	12,00	496,80
<b>Q1</b>	<b>HC</b>	1,49	9,30	0,97	9,82	247,93
	<b>PG</b>	2,25	8,63	0,77	10,40	201,26
	<b>Gesamt</b>	1,55	8,95	0,83	10,20	238,62
<b>Q3</b>	<b>HC</b>	3,50	16,40	3,36	15,40	2.020,20
	<b>PG</b>	4,01	17,30	5,75	15,00	1.164,35
	<b>Gesamt</b>	3,73	17,00	4,29	15,40	1.458,60
<b>IQR</b>	<b>HC</b>	2,01	7,10	2,39	5,58	1.772,27
	<b>PG</b>	1,76	8,67	4,98	4,60	963,10
	<b>Gesamt</b>	2,18	8,05	3,46	5,20	1.219,98
<b>Schiefe</b>	<b>HC</b>	0,30	0,97	3,62	0,63	1,22
	<b>PG</b>	0,76	2,64	2,78	5,11	2,26
	<b>Gesamt</b>	0,80	2,42	3,51	5,46	1,64

## 5. 1. Frage: Erschöpfung, Depressivität und proinflammatorische Marker

Die 1. Frage dieser Doktorarbeit lautet, wie folgt: *Gibt es positive Korrelationen zwischen den gemessenen proinflammatorischen Markern und die durch Fragebögen gemessenen Werte von Erschöpfung und Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression?* (vgl. Tab. 2).

In Tabelle 10 (Tab. 10) wurde eine Korrelationstabelle nach Spearman bezüglich der gemessenen Inflammationsparameter, der Depressivität und der Erschöpfungsdimensionenwerte aus dem ersten Teil gezeigt. Um die Ergebnisse der ersten gestellten Frage strukturiert darzustellen, werden die Ergebnisse für jede Spalte der Tab. 10 berichtet.

a) *BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfungswerte*

In Bezug auf die Depressivitätswerte (BDI-FS<sub>TOT</sub>) und die Erschöpfungsdimensionen (COG-F, SOM-F und PSY-F) haben die Spearman'sche Korrelationskoeffizienten ( $\rho$ ) Werte, die zum *moderaten* bzw. *starken* Schweregrad gehören. Für jede Gruppe gibt es allerdings Unterschiede der Korrelationsmuster (Tab. 10). Einerseits haben alle  $\rho$ -Werte, für die Korrelation zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfungsdimensionen, bei der HC *moderate* Schweregraden. Andererseits gibt es bei der PG zwei  $\rho$ -Werte, die *starke* Schweregrade aufweisen, wie zum Beispiel die Korrelationskoeffizienten zwischen PSY-F und BDI-FS<sub>TOT</sub>, sowie COG-F und BDI-FS<sub>TOT</sub> (Tab. 10). Die restlichen Korrelationskoeffizienten der PG gehören zum *moderaten* Schweregrad. Weiterhin sind die Werte der Effektstärke jeder Korrelation *stark*, sowohl bei der PG als auch bei der HC. Bei der PG sind die Werte der Effektstärke für jede Korrelation, wie folgt:  $|d| = 1,56$  (BDI-FS<sub>TOT</sub> und COG-F),  $|d| = 1,32$  (BDI-FS<sub>TOT</sub> und SOM-F),  $|d| = 2,91$  (BDI-FS<sub>TOT</sub> und PSY-F). Bei der HC sind die Werte der Effektstärke für jede Korrelation, wie folgt:  $|d| = 1,38$  (BDI-FS<sub>TOT</sub> und COG-F),  $|d| = 1,22$  (BDI-FS<sub>TOT</sub> und SOM-F),  $|d| = 1,33$  (BDI-FS<sub>TOT</sub> und PSY-F).

In Bezug auf die BDI-FS<sub>TOT</sub> und den gesamte Erschöpfungswert (TOT-F) haben die  $\rho$ -Werte unterschiedliche Korrelationsmuster. Einerseits zeigt die PG einen *starken* Spearman'sche Korrelationskoeffizienten (Tab. 10). Andererseits zeigt die HC einen *moderaten* Spearman'sche Korrelationskoeffizienten (Tab. 10). Bezüglich der Effektstärke dieser Korrelation zeigen beide Gruppen Werte, die für eine *starke* Effektstärkesprechen (PG:  $|d| = 2,49$ ; HC:  $|d| = 1,46$ ).

Schließlich werden die CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfungsdimensionen, sowie BDI-FS<sub>TOT</sub> und TOT-F) berechnet, um die Hypothese dieser ersten Frage zu überprüfen. Für die H0 der ersten gestellten Frage wurde Folgendes

angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die  $H_0$  anzunehmen, sollten die vorausgesetzte Werte aus der  $H_0$  sich im CI95 jeder Korrelation zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfung befinden.

Da die Werte der  $H_0$  für jede Korrelation zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfungswerte nicht in jedem CI95 eingeschlossen wurden, kann gesagt werden, dass die  $H_0$  in diesem Fall abgelehnt werden muss, was auf die  $H_A$  ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC (Tab. 10).

b) *IL-6, BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfung*

In Bezug auf die IL-6-Konzentrationen und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigen die Spearman'sche Rangkorrelation Werte, die *sehr schwach* sind (Tab. 10). Dies gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die für diese Korrelation entsprechenden Werte der Effektstärke, sind bei beiden Gruppen *klein* (HC:  $|d| = 0,02$ ; PG:  $|d| = 0,07$ ).

Bezüglich der IL-6-Konzentrationen und den gemessenen Erschöpfungsdimensionen (COG-F, SOM-F und PSY-F) zeigen die PG unterschiedliche Korrelationsstärken, wie folgt: *schwach* (COG-F und IL-6) und *sehr schwach* (SOM-F und IL-6, sowie PSY-F und IL-6). Weiterhin sind auch die für diese Korrelationen entsprechenden Werte der Effektstärke bei der PG unterschiedlich (IL-6 und COG-F:  $|d| = 0,40$ ; IL-6 und SOM-F:  $|d| = 0,19$ ; IL-6 und PSY-F:  $|d| = 0,12$ ). Die HC zeigt ähnliche Werte, wie die PG. Hier sind die Korrelationswerte zwischen der IL-6-Konzentrationen und der gemessenen Erschöpfungsdimensionen überall *schwach*. Allerdings sind die für diese Korrelationen entsprechenden Werte der Effektstärke bei der HC unterschiedlicher als bei der PG (IL-6 und COG-F:  $|d| = 0,44$ ; IL-6 und SOM-F:  $|d| = 0,52$ ; IL-6 und PSY-F:  $|d| = 0,39$ ).

Bezüglich der IL-6-Konzentrationen und der TOT-F zeigen die PG Korrelationswerte, die *schwach* sind (Tab. 10). Der gleiche Korrelationsstärken wird auch bei der HC nachgewiesen (Tab. 10). Die HC zeigt jedoch größere Werte der Effektstärke ( $|d| = 0,46$ ) als die PG ( $|d| = 0,24$ ).

Schließlich werden die CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und IL-6-Konzentrationen, sowie gesamte Erschöpfungswerte und IL-6-Konzentrationswerte) berechnet, um die Hypothese dieser ersten Frage zu überprüfen. Für die  $H_0$  der ersten gestellten Frage wird Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die  $H_0$  anzunehmen, sollten die vorausgesetzten Werten aus der  $H_0$  sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Hinsichtlich der IL-6-Korrelationen sind die Werte der  $H_0$  in jedem CI95 bei der PG eingeschlossen, sodass in diesem Fall die  $H_0$  nicht abgelehnt werden muss.

Die Daten der HC zeigen andere Muster bezüglich des CI95. In diesem Fall zeigen nur zwei Korrelationen (SOM-F und IL-6, TOT-F und IL-6) CI95, die nicht die Werte der H0 eingeschlossen haben. Da die Werte der H0 für diese Korrelationen nicht in ihren CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 in den beiden Korrelationen abgelehnt werden muss, was auf die HA ( $\rho > 0$ ) hindeutet.

c) *TNF- $\alpha$ , BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfung*

In Bezug auf die TNF- $\alpha$ -Konzentrationen und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigen beide Gruppen, unterschiedliche Spearman'sche Rangkorrelationswerte. Einerseits zeigen die PG Korrelationswerte, die *moderat* sind (Tab. 10). Andererseits zeigen die HC Korrelationswerte, die *sehr schwach* sind. Außerdem ist der Korrelationswert bei der HC negativ. Die für diese Korrelation entsprechenden Werte der Effektstärke, sind bei beiden Gruppen unterschiedlich (Bei der HC gibt es eine *minimale* Effektstärke mit  $|d| = 0,01$  und bei der PG eine *starke* Effektstärke mit  $|d| = 0,81$ ).

Bezüglich der TNF- $\alpha$ -Konzentrationen und der gemessenen Erschöpfungsdimensionen (COG-F, SOM-F und PSY-F) zeigt die PG für alle Erschöpfungsdimensionen eindeutig positive Korrelationswerte. Die Korrelationsschweregrade zwischen den Variablen (d.h. Erschöpfungsdimensionen und TNF- $\alpha$ ) sind, bei der PG wie folgt: *moderat* (COG-F und TNF- $\alpha$ ), *schwach* (SOM-F und TNF- $\alpha$ ) und *moderat* (PSY-F und TNF- $\alpha$ ). Weiterhin sind die für diese Korrelationen entsprechenden Werte der Effektstärke bei der PG, wie folgt: *stark* (COG-F und TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,89$ ), *moderat* (SOM-F und TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,57$ ) und *moderat* (PSY-F und TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,73$ ).

Bei der HC sind die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregrade unterschiedlicher als bei den PG-Korrelationsmuster. In diesem Fall sind die Korrelationsschweregrade zwischen den Variablen (Erschöpfungsdimensionen und TNF- $\alpha$ ) bei der HC, wie folgt: *schwach* (COG-F und TNF- $\alpha$ ), *moderat* (SOM-F und TNF- $\alpha$ ) und *schwach* (PSY-F und TNF- $\alpha$ ). Weiterhin sind die Werte der Effektstärke bei der HC überwiegend niedriger als bei der PG. Bei der HC gibt es nur eine *moderate* Effektstärke ( $|d| = 0,74$ ) zwischen SOM-F und TNF- $\alpha$ . Bei den anderen Variablen (COG-F und PSY-F) gibt es *milde* Effektstärken (COG-F und TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,42$ ; PSY-F und TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,38$ ).

Bezüglich der TNF- $\alpha$ -Konzentrationen und der TOT-F zeigt einerseits die PG Korrelationswerte, die einen *moderaten* Schweregrad hatten (Tab. 10). Andererseits zeigt die HC Korrelationswerte zwischen TOT-F und TNF- $\alpha$ -Konzentrationen, die einen *schwachen* Schweregrad haben (Tab. 10). Beide Gruppen zeigen bezüglich der Effektstärke der

Korrelationswerten zwischen TOT-F und TNF- $\alpha$  *moderate* Effektstärke (HC:  $|d| = 0,53$ ; PG:  $|d| = 0,78$ ).

Schließlich werden die CI95 für jedes Korrelationspaar (d.h. zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und TNF- $\alpha$ -Konzentrationen, sowie die gesamten, gemessenen Erschöpfungswerte und TNF- $\alpha$ -Konzentrationswerte) berechnet, um die Hypothese dieser ersten Frage zu überprüfen. Für die H<sub>0</sub> der ersten, gestellten Frage wird Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H<sub>0</sub> anzunehmen, sollten die vorausgesetzte Werte aus der H<sub>0</sub> sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Hinsichtlich der TNF- $\alpha$ -Korrelationen und BDI-FS<sub>TOT</sub> -Werten sind bei der HC die Werte der H<sub>0</sub> im CI95 eingeschlossen, sodass in diesem Fall die H<sub>0</sub> nicht abgelehnt werden muss.

In Gegensatz zu der HC werden bei der PG die Werte der H<sub>0</sub> nicht im CI95 dieser Korrelation (TNF- $\alpha$  und BDI-FS<sub>TOT</sub>) eingeschlossen, sodass in diesem Fall die H<sub>0</sub> abgelehnt werden muss, was auf die H<sub>A</sub> ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Die P-Werte entsprechen auch dem daraus resultierendem Ergebnis (Tab. 10).

Bezüglich der Korrelationen zwischen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen und den Erschöpfungsdimensionen (SOM-F, COG-F und PSY-F) waren bei der PC die Werte der H<sub>0</sub> in jedem CI95 nicht eingeschlossen, sodass in diesem Fall die H<sub>0</sub> für jede Erschöpfungsdimension abgelehnt werden muss, was auf die H<sub>A</sub> ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Weiterhin entsprechen auch die P-Werte jeder Korrelation der daraus resultierenden Ergebnisse (Tab. 10).

In Vergleich zur PG zeigen die Daten der HC andere Muster bezüglich des CI95 für die Korrelationen zwischen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen und den Erschöpfungsdimensionen (SOM-F, COG-F und PSY-F) auf. In diesem Fall zeigt die HC nur bei einer Korrelation (SOM-F und TNF- $\alpha$ ) CI95, die nicht in die Werte der H<sub>0</sub> eingeschlossen werden. Hier kann gesagt werden, dass die H<sub>0</sub> abgelehnt werden muss, was auf die H<sub>A</sub> ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Dies ist nicht der Fall bei den anderen zwei Korrelationen zwischen TNF- $\alpha$  und den anderen Erschöpfungsdimensionen (COG-F und PSY-F), deren CI95 die Werte der H<sub>0</sub> eingeschlossen haben und dementsprechend die H<sub>0</sub> nicht abgelehnt werden muss. Die P-Werte entsprechen in allen Fällen den daraus resultierenden Ergebnissen (Tab. 10).

Schließlich und in Bezug auf die Korrelation zwischen TNF- $\alpha$  und TOT-F, werden die Werte der H<sub>0</sub> nicht bei der CI95 dieser Korrelation eingeschlossen, sodass gesagt werden kann, dass die H<sub>0</sub> in diesem Fall abgelehnt werden muss, was auf die H<sub>A</sub> ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Dies ist auch der Fall bei der HC. Die P-Werte sprechen auch in diesem Fall den daraus resultierenden Ergebnissen (Tab. 10).

d) *IL-1 $\beta$ , BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfung*

In Bezug auf die IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigen die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werte, die *schwach* sind (Tab. 10). Bei der HC zeigt dieses statistische Verfahren Korrelationswerte, die auch *schwach* sind. Die für diese Korrelation entsprechenden Werte der Effektstärke sind bei beiden Gruppen unterschiedlich. Bei der HC gab es eine *milde* Effektstärke mit  $|d| = 0,25$  und bei der PG eine *moderate* Effektstärke mit  $|d| = 0,59$ .

Bezüglich der IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und den gemessenen Erschöpfungsdimensionen (COG-F, SOM-F und PSY-F), zeigen die PG für alle Erschöpfungsdimensionen eindeutig positive Korrelationswerte. Nichtsdestotrotz variieren die Korrelationsschweregrade zwischen *schwach* (COG-F und IL-1 $\beta$ , sowie PSY-F und IL-1 $\beta$ ) und *sehr schwach* (SOM-F und IL-1 $\beta$ ). Weiterhin sind die für diese Korrelationen entsprechenden Werte der Effektstärke bei der PG, wie folgt: *mild* (COG-F und IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,34$ ), *minimal* (SOM-F und IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,09$ ) und *mild* (PSY-F und IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,39$ ).

Bei der HC sind die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregrade unterschiedlicher als bei der PG-Korrelationsmuster. In diesem Fall sind die Korrelationsschweregrade zwischen den Variablen (d.h. Erschöpfungsdimensionen und IL-1 $\beta$ ) bei der HC, wie folgt: *schwach* (COG-F und IL-1 $\beta$ ), *moderat* (SOM-F und IL-1 $\beta$ ) und *schwach* (PSY-F und IL-1 $\beta$ ). Weiterhin sind alle Effektstärkenwerte bei der HC *moderat* (COG-F und IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,59$ ; PSY-F und IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,75$ ; SOM-F und IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,57$ ).

Bezüglich der IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und der TOT-F zeigen beide Gruppen Korrelationswerte, die *schwache* Schweregrade haben (Tab. 10). In diesem Fall zeigt die HC größere Effektstärkenwerte als die PG (HC: *moderate* Effekte mit  $|d| = 0,63$ ; PG: *milde* Effekte mit  $|d| = 0,30$ ).

Schließlich sind die CI95 für jedes Korrelationspaar (BDI-FS<sub>TOT</sub> und IL-1 $\beta$ -Konzentrationen, sowie die gesamten, gemessenen Erschöpfungswerte und IL-1 $\beta$ -Konzentrationswerte) berechnet, um die Hypothese dieser ersten Frage zu überprüfen. Für die H0 der ersten gestellten Frage wird Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollten die vorausgesetzten Werte aus der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Hinsichtlich der IL-1 $\beta$ -Korrelationen und BDI-FS<sub>TOT</sub>-Werten sind bei der HC die Werte der H0 im CI95 eingeschlossen, sodass in diesem Fall die H0 nicht abgelehnt werden muss.

In Gegensatz zu der HC werden bei der PG die Werte der H0 nicht im CI95 dieser Korrelation (IL-1 $\beta$  und BDI-FS<sub>TOT</sub>) eingeschlossen, sodass in diesem Fall die H0 abgelehnt

werden muss, was auf die HA ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Die P-Werten entsprechen auch den daraus resultierenden Ergebnissen (Tab. 10).

Bezüglich der Korrelationen zwischen IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und den Erschöpfungsdimensionen (SOM-F, COG-F und PSY-F) sind bei der HC die Werte der H0 in jedem CI95 nicht eingeschlossen, sodass in diesem Fall die H0 für jede Erschöpfungsdimension abgelehnt werden muss, was auf die HA ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Weiterhin entsprechen auch die P-Werte jeder Korrelation den daraus resultierenden Ergebnissen (Tab. 10).

In Vergleich zur HC zeigen die Daten der PG andere Muster bezüglich des CI95 für die Korrelationen zwischen IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und den Erschöpfungsdimensionen (SOM-F, COG-F und PSY-F). In diesem Fall zeigt die PG bei allen Korrelationswerten (SOM-F und IL-1 $\beta$ , COG-F und IL-1 $\beta$ , sowie PSY-F und IL-1 $\beta$ ) CI95, deren Werte die der H0 eingeschlossen haben. Dementsprechend muss die H0 nicht abgelehnt werden. Die P-Werte entsprechen in allen Fällen den daraus resultierenden Ergebnissen (Tab. 10).

Schließlich zeigen die Korrelationswerte zwischen IL-1 $\beta$  und der TOT-F bei der HC CI95, deren Werte die der H0 nicht eingeschlossen haben, sodass gesagt werden kann, dass die H0 auch in diesem Fall abgelehnt werden muss, was auf die HA ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Dies ist nicht der Fall bei der PG. Die P-Werte sprechen auch in diesem Fall für die daraus resultierenden Ergebnisse (Tab. 10).

#### e) *IFN- $\gamma$ , BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfung*

In Bezug auf die IFN- $\gamma$ -Konzentrationen und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigen die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werte, die *sehr schwach* sind (Tab. 10). Bei der HC zeigte dieses statistische Verfahren Korrelationswerte, die *schwach* sind. Die für diese Korrelation entsprechenden Werte der Effektstärke sind bei der HC *minimal* ( $|d| = 0,17$ ). In Gegensatz zur HC gibt es bei der PG *milde* Effektstärkewerte ( $|d| = 0,45$ ).

Bezüglich der IFN- $\gamma$ -Konzentration und den gemessenen Erschöpfungsdimensionen (COG-F, SOM-F und PSY-F) zeigen die PG bei allen Korrelationswerten *schwache* Schweregrade. Weiterhin sind die Effektstärkewerte dieser Korrelationen, wie folgt: *moderat* (COG-F und IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,55$ ; SOM-F und IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,57$ ) und *mild* (PSY-F und IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,48$ ).

Bei der HC sind die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregrade unterschiedlicher als die PG-Korrelationsmuster. In diesem Fall zeigt die HC unterschiedliche Korrelationsschweregrade, wie folgt: *sehr schwach* (COG-F und IFN- $\gamma$ ) und *schwach* (SOM-F und IFN- $\gamma$ , sowie PSY-F und IFN- $\gamma$ ). Weiterhin sind die Effektstärkenwerte dieser

Korrelationen, wie folgt: *moderat* (SOM-F und IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,61$ ), *mild* (PSY-F und IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,35$ ) und *minimal* (COG-F und IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,15$ ).

Bezüglich der IFN- $\gamma$ -Konzentrationen und der TOT-F zeigt die PG Korrelationswerte, die einen *sehr schwachen* Schweregrad haben (Tab. 10). Andererseits zeigen die HC Korrelationswerte zwischen TOT-F und IFN- $\gamma$ -Konzentrationen, die einen *schwachen* Schweregrad haben (Tab. 10). In Bezug auf die Effektstärkenwerte zeigt beide Gruppen Effektstärkewerte, die *milden* Effekten entsprechen (PG:  $|d| = 0,49$ ; HC:  $|d| = 0,37$ ).

Schließlich werden die CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und IFN- $\gamma$ -Konzentrationen, sowie gesamten Erschöpfungswerte und IFN- $\gamma$ -Konzentrationswerte) berechnet, um die Hypothese dieser ersten Frage zu überprüfen. Für die H0 der ersten gestellten Frage wird Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollten die vorausgesetzten Werten aus der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation (zwischen IFN- $\gamma$  und BDI-FS<sub>TOT</sub>, sowie zwischen IFN- $\gamma$  und Erschöpfungswerte) in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 in diesem Fall nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechenden P-Werte sprechen für die daraus resultierenden Ergebnisse (Tab. 10).

#### f) CRP, BDI-FS<sub>TOT</sub> und Erschöpfung

In Bezug auf die CRP-Konzentrationen und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigt die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werte, die *sehr schwach* waren (Tab. 10). Bei der HC zeigt dieses statistische Verfahren Korrelationswerte, die *schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechenden Werte der Effektstärke sind bei der HC *mild* ( $|d| = 0,30$ ) und bei der PG *minimal* ( $|d| = 0,10$ ).

Bezüglich der CRP-Konzentrationen und den gemessenen Erschöpfungsdimensionen (COG-F, SOM-F und PSY-F) zeigen die PG unterschiedliche Korrelationsschweregrade, wie folgt: *schwach* (COG-F und CRP) und *sehr schwach* (SOM-F und CRP, sowie PSY-F und CRP). Weiterhin sind die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkenwerte bei der PG, wie folgt: *mild* (COG-F und CRP:  $|d| = 0,24$ ) und *minimal* (PSY-F und CRP:  $|d| = 0,07$ ; SOM-F und CRP:  $|d| = 0,04$ ).

Bei der HC sind die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregrade ähnlich wie bei den PG-Korrelationsmuster. In diesem Fall sind alle Korrelationsschweregrade zwischen den Variablen (Erschöpfungsdimensionen und CRP) bei der HC *sehr schwach*. Weiterhin sind die Effektstärkewerte bei der HC ähnlich wie bei der PG. Bei der HC gibt es *milde* Effekte ( $|d| = 0,21$ ) zwischen COG-F und CRP. Bei den anderen Variablen (SOM-F und

PSY-F) gibt es *minimale* Effektstärke (SOM-F und CRP:  $|d| = 0,18$ ; PSY-F und CRP:  $|d| = 0,03$ ).

Bezüglich der CRP-Konzentrationen und der TOT-F zeigen beide Gruppen Korrelationswerte, die einen *sehr schwachen* Schweregrad haben (Tab. 10). In Bezug auf die Effektstärkewerte zeigt die PG *minimale* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und CRP ( $|d| = 0,002$ ). Ebenfalls zeigt die HC *minimale* Effekte für den Effektstärkewert ( $|d| = 0,08$ ).

Schließlich werden die CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und CRP-Konzentrationen, sowie gesamten Erschöpfungswerten und CRP-Konzentrationswerte) berechnet, um die Hypothese dieser ersten Frage zu überprüfen. Für die H0 der ersten gestellten Frage wird Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollten die vorausgesetzten Werte aus der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation (zwischen CRP und BDI-FS<sub>TOT</sub>, sowie zwischen CRP und Erschöpfungswerte) in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 in diesem Fall nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechenden P-Werte sprechen für die daraus resultierenden Ergebnissen (Tab. 10).

Tab. 10: Korrelationstabelle für die 1. Frage (proinflammatorischen Markern, Erschöpfungsdimensionen und Depressivität)

		BDI-FS <sub>TOT</sub>				IL-6				TNF- $\alpha$			
		<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>
BDI-FS <sub>TOT</sub>	HC					58	0,01	[-0,21; 1]	0,47	58	-0,01	[-0,22; 1]	0,52
	PG					49	0,04	[-0,20; 1]	0,40	50	0,38	[0,16; 1]	0,003
COG-F	HC	58	0,57	[0,40; 1]	< 0,001	58	0,21	[-0,01; 1]	0,05	58	0,21	[-0,01; 1]	0,06
	PG	50	0,61	[0,44; 1]	< 0,001	49	0,20	[-0,04; 1]	0,09	50	0,41	[0,19; 1]	0,002
SOM-F	HC	58	0,52	[0,34; 1]	< 0,001	58	0,25	[0,04; 1]	0,03	58	0,35	[0,14; 1]	0,004
	PG	50	0,55	[0,36; 1]	< 0,001	49	0,10	[-0,15; 1]	0,26	50	0,28	[0,04; 1]	0,03
PSY-F	HC	58	0,55	[0,38; 1]	< 0,001	58	0,19	[-0,03; 1]	0,07	58	0,19	[-0,03; 1]	0,08
	PG	50	0,82	[0,73; 1]	< 0,001	49	0,06	[-0,18; 1]	0,34	50	0,34	[0,12; 1]	0,01
TOT-F	HC	58	0,59	[0,43; 1]	< 0,001	58	0,23	[0,01; 1]	0,04	58	0,26	[0,04; 1]	0,03
	PG	50	0,78	[0,67; 1]	< 0,001	49	0,12	[-0,12; 1]	0,21	50	0,37	[0,14; 1]	0,01
		IL-1 $\beta$				IFN- $\gamma$				CRP			
		<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>
BDI-FS <sub>TOT</sub>	HC	58	0,12	[-0,10; 1]	0,18	58	0,09	[-0,14; 1]	0,26	49	0,15	[-0,09; 1]	0,15
	PG	49	0,28	[0,05; 1]	0,02	50	-0,22	[-0,43; 1]	0,94	44	0,09	[-0,17; 1]	0,29
COG-F	HC	58	0,29	[0,07; 1]	0,02	58	-0,07	[-0,29; 1]	0,71	49	-0,10	[-0,33; 1]	0,76
	PG	49	0,17	[-0,07; 1]	0,12	50	-0,26	[-0,47; 1]	0,97	44	-0,12	[-0,36; 1]	0,78
SOM-F	HC	58	0,35	[0,14; 1]	0,003	58	-0,29	[-0,48; 1]	0,99	49	0,09	[-0,15; 1]	0,26
	PG	49	0,04	[-0,20; 1]	0,38	50	-0,27	[-0,48; 1]	0,97	44	0,02	[-0,24; 1]	0,45
PSY-F	HC	58	0,27	[0,06; 1]	0,02	58	-0,17	[-0,38; 1]	0,90	49	0,02	[-0,22; 1]	0,45
	PG	49	0,19	[-0,05; 1]	0,10	50	-0,23	[-0,44; 1]	0,95	44	-0,04	[-0,29; 1]	0,59
TOT-F	HC	58	0,30	[0,09; 1]	0,011	58	-0,18	[-0,39; 1]	0,92	49	-0,001	[-0,24; 1]	0,50
	PG	49	0,15	[-0,09; 1]	0,15	50	-0,24	[-0,45; 1]	0,95	44	-0,04	[-0,29; 1]	0,60

## 2. Zweiter Teil

### 1. Datenbeschreibung: körperlicher und psychischer Status

In der Tabelle 11 (Tab. 11) wurden die Daten bezüglich der körperlichen Verfassung jedes Teilnehmers aus dem zweiten Teil dargestellt. Dies inkludiert auch die Diagnose nach der zehnten Version der ICD-10 sowie andere Daten bezüglich der psychischen Krankheit.

Wie im ersten Teil, waren die meisten Teilnehmer aus der PG auch in ambulanter Behandlung und die Hälfte der Teilnehmer von der PG gaben eine Krankheitsdauer von mehr als sieben Jahren an.

Nach der zehnten Version der ICD-10 gestellten Diagnose sind die häufigsten Diagnosen bei den Teilnehmer-innen der PG Folgendes: (1) nicht näher bezeichnete, depressive Episode ohne psychotische Episode (F32.9), (2) schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.2) und (3) mittelgradige, depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.1).

Tab. 11: Datenbeschreibung: körperlicher und psychischer Status

	<b>PG</b> <b>(n = 26)</b>	<b>HC</b> <b>(n = 33)</b>	<b>Gesamt</b> <b>(n = 59)</b>
<b>Gewicht (in kg)</b>	73,50 (81,50 – 59,00; 22,50)	70,00 (78,00 – 60,00; 18,00)	70,00 (79,50 – 59,50; 20,00)
<b>Größe (in m)</b>	1,71 (1,76 – 1,65; 0,11)	1,71 (1,77 – 1,65; 0,12)	1,71 (1,77 – 1,65; 0,12)
<b>BMI (in kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,80 (27,40 – 20,70; 6,70)	23,40 (26,30 – 21,00; 5,30)	23,50 (27,00 – 20,70; 6,30)
<b>Rauchverhalten (nein: ja)</b>	16:10	29:4	45:14
<i>nicht Raucher („nein“)</i>	16	29	45
<i>Raucher („ja“)</i>	10	4	14
<b>Diagnose (ICD-10)</b>			
<i>F32.2</i>	5		
<i>F32.1</i>	3		
<i>F32.0</i>	1		
<i>F32.9</i>	11		
<i>F31.4</i>	2		
<i>F60.31 + F32.9</i>	1		
<i>F43.1 + F32.9</i>	2		
<i>F43.2 + F32.9</i>	1		
<b>Dauer der Diagnose</b>	7,00 (10,50 – 2,00; 8,50)		
<b>Art der Behandlung</b>			
<i>stationär</i>	10		
<i>ambulant</i>	16		

## 2. *Datenbeschreibung: Einnahme von Psychopharmaka*

In der Tabelle 12 (Tab. 12) wurde die Behandlung der psychischen Erkrankung bei den Teilnehmern des zweiten Teiles gezeigt.

Hinsichtlich der Pharmakotherapie wurden alle medikamentös eingestellten Teilnehmer der PG mit Antidepressiva therapiert. Deshalb stimmte die Anzahl von Personen, die Antidepressiva einnahmen und die Psychopharmaka einnahmen, überein. Von den gesamten Teilnehmern der PG gab es 11 Personen, die wegen Antidepressiva noch Psychopharmaka als Therapie verwendet haben.

Von den PG-Teilnehmern, die Antidepressiva als Therapie für die DE verwendet haben, zeigten die Daten, in diesem Fall, Ähnlichkeiten mit dem ersten Teil. Die Mehrheit der PG-Teilnehmer verwandten SSRI als Antidepressivum. Am häufigsten wurde Escitalopram verwendet.

Es gab aber andere Teilnehmer der PG, die eine Nebentherapie für ihre Depression verwendet haben. Hier zeigten die Daten auch, dass Hypnotika als häufigste Nebentherapie für Depression verschrieben wurde. Andere Nebentherapien (Antipsychotika und Phasenprophylaktika) wurden geringer von den untersuchten Teilnehmern verwendet.

Tab. 12: Datenbeschreibung: Einnahme von Psychopharmaka

	PG (n = 26)	HC (n = 33)
<b>Einnahme von Psychopharmaka</b>		
<i>keine Psychopharmaka in der Therapie vorhanden</i>	11	33
<i>Ja</i>	15	0
<b>Einnahme von Antidepressiva</b>		
<i>keine Antidepressiva in der Therapie vorhanden</i>	11	33
<i>Ja</i>	15	0
<b>Stimmungsstabilisierer</b>		
<i>Lithium</i>	1	
<b>Antipsychotika</b>		
<i>Quetiapin</i>	1	
<i>Risperidon</i>	1	
<i>Aripiprazol</i>	1	
<b>Hypnotika</b>		
<i>Promethazin</i>	2	
<i>Zopiclon</i>	1	
<i>Zolpidem</i>	1	
<i>Pipamperon</i>	1	
<b>Antidepressiva</b>		
<b>SSRI</b>		
<i>Escitalopram</i>	4	
<i>Citalopram</i>	1	
<i>Fluoxetin</i>	1	
<b>SSNRI</b>		
<i>Venlafaxin</i>	3	
<b>TZA</b>		
<i>Amitriptylin</i>	2	
<b>NDRI</b>		
<i>Bupropion</i>	1	
<b>NaSSA</b>		
<i>Mirtazapin</i>	2	
<b>Sonstige Antidepressiva</b>		
<i>Aglomelatin</i>	3	
<i>Trazodon</i>	1	

### 3. *Datenbeschreibung: Erschöpfungs- und Depressionswerte*

In Tabelle 13 (Tab. 13) wurden die Daten bezüglich der durch Fragebögen gemessenen Erschöpfungs- und Depressionswerte gezeigt.

Die PG zeigte höhere, gesamtermittelte Erschöpfungswerte als die HC. Diese Werte waren ca. 2.5-fach größer als die Erschöpfungswerte der HC. Des Weiteren zeigten die Daten, dass 75% der PG-Teilnehmer größere Werte als die Cut-Off-Werte des FIS-D zeigten. Das gleiche Muster wiederholt sich bei den verschiedenen Erschöpfungsdimensionen.

Ebenfalls, wie bei dem ersten Teil und dem zweiten Teil dargestellt, wurden die Depressionswerte hier auch mithilfe der BDI-FS<sub>TOT</sub> und der verschiedenen Depressionsschweregrade dargestellt angezeigt. In diesem Fall gibt es bei der PG größere Werte der gemittelten, gesamten Depressionswerte als bei der HC (Tab. 13).

Tab. 13: Datenbeschreibung: Erschöpfungs- und Depressionswerte

		Erschöpfungsdimensionen				BDI-FS <sub>TOT</sub>	BDI-FS-Kategorien			
		Erschöpfung	kognitiv	körperlich	psychosozial		minimal	mild	moderate	schwer
N	HC	33	33	33	33	33	27	5	1	0
	PG	26	26	26	26	26	1	9	13	3
	Gesamt	59	59	59	59	59	28	14	14	3
Mittelwert	HC	38,20	12,50	9,36	16,40	1,94				
	PG	94,00	25,90	20,60	47,50	9,62				
	Gesamt	62,80	18,40	14,30	30,10	5,32				
SD	HC	22,90	7,14	6,52	11,00	2,59				
	PG	26,30	6,91	8,36	13,90	3,09				
	Gesamt	37,00	9,70	9,23	19,80	4,75				
Median	HC	37,00	12,00	9,00	13,00	1,00				
	PG	95,00	27,50	20,50	49,50	10,00				
	Gesamt	58,00	18,00	13,00	27,00	5,00				
Q1	HC	17,00	7,00	3,00	8,00	0,00				
	PG	72,50	22,00	14,50	36,30	8,00				
	Gesamt	35,00	11,00	7,00	12,00	1,00				
Q3	HC	55,00	17,00	14,00	24,00	3,00				
	PG	108,00	30,00	24,80	56,80	11,00				
	Gesamt	92,50	26,50	20,50	47,00	9,50				
IQR	HC	38,00	10,00	11,00	16,00	3,00				
	PG	35,50	8,00	10,30	20,50	3,00				
	Gesamt	57,50	15,50	13,50	35,00	8,50				
Schiefe	HC	0,35	0,24	0,38	0,55	1,65				
	PG	0,08	-0,04	0,30	-0,26	-0,20				
	Gesamt	0,30	0,08	0,51	0,35	0,40				

4. Datenbeschreibung: Proinflammatorischen Markern

In Tabelle 14 (Tab. 14) wurden die Daten bezüglich der gemessenen Inflammationsparameter aus dem zweiten Teil gezeigt.

Von den gesamten Teilnehmern wurden Maxima-Werte für IL-6 (PG:  $n = 1$ ), IL-1 $\beta$  (PG:  $n = 1$ ) und CRP (HC:  $n = 7$ ; PG:  $n = 5$ ) gefunden und von der Analyse entfernt.

Tab. 14: Datenbeschreibung: proinflammatorischen Marker

		IL-6 (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	IFN- $\gamma$ (pg/mL)	CRP (ng/mL)
<b>N</b>	<b>HC</b>	33	33	33	33	26
	<b>PG</b>	25	26	25	26	21
	<b>Gesamt</b>	58	59	58	59	47
<b>Mittelwert</b>	<b>HC</b>	3,19	16,90	4,28	9,94	1.119,69
	<b>PG</b>	3,75	19,10	8,35	10,30	864,46
	<b>Gesamt</b>	3,43	17,80	6,04	10,10	1.046,59
<b>SD</b>	<b>HC</b>	0,83	3,93	4,40	1,92	1.281,52
	<b>PG</b>	1,36	7,81	9,94	2,53	846,80
	<b>Gesamt</b>	1,11	6,00	7,52	2,19	1.109,82
<b>Median</b>	<b>HC</b>	3,10	16,40	2,99	9,97	471,17
	<b>PG</b>	3,45	17,20	5,75	10,50	747,61
	<b>Gesamt</b>	3,38	16,40	3,31	10,40	496,80
<b>Q1</b>	<b>HC</b>	2,70	14,10	1,61	9,19	247,93
	<b>PG</b>	3,10	15,50	1,68	9,82	212,45
	<b>Gesamt</b>	2,78	14,30	1,61	9,29	243,28
<b>Q3</b>	<b>HC</b>	3,73	18,70	5,89	11,30	2.020,20
	<b>PG</b>	4,01	19,30	9,75	11,90	1.140,50
	<b>Gesamt</b>	3,87	18,80	7,43	11,80	1.512,45
<b>IQR</b>	<b>HC</b>	1,03	4,60	4,28	2,11	1.772,27
	<b>PG</b>	0,91	3,80	8,07	2,08	928,05
	<b>Gesamt</b>	1,09	4,50	5,82	2,53	1.269,18
<b>Schiefe</b>	<b>HC</b>	0,31	1,49	3,00	-1,44	1,12
	<b>PG</b>	1,83	3,15	1,81	-0,93	1,28
	<b>Gesamt</b>	1,74	3,43	2,57	-0,94	1,30

5. *Datenbeschreibung: Reaktionszeiten und Anzahl fehlender Antworten*

Die Tabellen 15 ( Tab. 15) und 16 (Tab. 16) stellen die Beschreibungen verschiedener mentaler Erschöpfungparameter dar. In Tab. 15 wurden die Reaktionszeiten dargestellt. Die Anzahl fehlender Antworten wird in Tab. 16 dargestellt.

Bezüglich der Reaktionszeiten wurden die Werte in Millisekunden dargestellt. Die Daten eines Teilnehmers der HC wurden aufgrund technischer Fehler von der Datenbeschreibung bzw. -analyse entfernt. Die Aufgabe dauerte 15 Minuten und die Ergebnisse wurden in drei Teile aufgeteilt: RT1 (Abk. für den Mittelwert der Reaktionszeiten von 0 bis 5 Minuten), RT2 (Abk. für den Mittelwert der Reaktionszeiten von 5 bis 10 Minuten) und RT3 (Abk. für den Mittelwert der Reaktionszeiten von 10 bis 15 Minuten). Des Weiteren wurde eine gesamte Reaktionszeit aus dem 15-minütigen-Test berechnet (Abk. RTT). Wie in Tab. 15 dargestellt, hatten die PG bei jedem Teil größere Werte der Reaktionszeiten als die HC. In der gesamten Reaktionszeit zeigten die PG-Teilnehmer auch größere Werte als die HC.

In Bezug auf die Anzahl fehlender Antworten wurde die Anzahl von den gesamten Reaktionen (54 Reaktionen) berechnet und die Anzahl von richtigen Antworten abgezogen. In diesem Fall gab es keine technischen Fehler beim Ermitteln der fehlenden Antworten. Wie bereits erwähnt, dauerte die Aufgabe 15 Minuten und die Reaktionsergebnisse wurden in drei Teilen genauso wie bei der Beschreibung der Reaktionszeiten geteilt (*Fehlende Antworten 1*: Zeitstück zwischen 0 und 5 Minuten; *Fehlenden Antworten 2*: Zeitstück zwischen 5 und 10 Minuten; *Fehlenden Antworten 3*: Zeitstück zwischen 10 und 15 Minuten). Des Weiteren wurde auch die gesamte Anzahl von fehlenden Antworten berechnet und in Tab. 16 dargestellt. In diesem Fall zeigte die PG größere Werte von fehlenden Antworten in Vergleich zur HC auf. Für jedes Zeitstück zeigten die PG-Teilnehmer größere Werte, genauso wie bei der gesamten Anzahl fehlender Antworten.

Tab. 15: Datenbeschreibung: Reaktionszeiten als mentale Erschöpfung

		RT1 (in ms)	RT2 (in ms)	RT3 (in ms)	RTT (in ms)
<b>N</b>	<b>HC</b>	32	32	32	32
	<b>PG</b>	26	26	26	26
	<b>Gesamt</b>	58	58	58	58
<b>Mittelwert</b>	<b>HC</b>	577,06	601,11	602,66	592,71
	<b>PG</b>	622,76	642,10	636,98	630,53
	<b>Gesamt</b>	597,10	619,09	617,71	609,30
<b>SD</b>	<b>HC</b>	128,28	139,77	120,95	117,90
	<b>PG</b>	140,22	144,08	137,77	126,61
	<b>Gesamt</b>	134,39	141,88	128,56	122,16
<b>Median</b>	<b>HC</b>	534,10	591,62	604,04	567,56
	<b>PG</b>	604,08	622,21	628,20	639,88
	<b>Gesamt</b>	552,72	622,21	605,81	606,70
<b>Q1</b>	<b>HC</b>	491,37	475,36	516,82	509,75
	<b>PG</b>	523,30	538,11	524,79	548,59
	<b>Gesamt</b>	505,65	499,80	524,49	521,54
<b>Q3</b>	<b>HC</b>	629,57	703,20	641,38	659,05
	<b>PG</b>	713,58	712,43	738,78	679,45
	<b>Gesamt</b>	651,16	710,26	669,83	664,02
<b>IQR</b>	<b>HC</b>	138,20	227,83	124,56	149,30
	<b>PG</b>	190,28	174,32	213,98	130,87
	<b>Gesamt</b>	145,51	210,46	145,33	142,48
<b>Schiefe</b>	<b>HC</b>	1,99	0,55	0,84	1,13
	<b>PG</b>	0,94	0,96	0,69	1,06
	<b>Gesamt</b>	1,41	0,71	0,77	1,06

Tab. 16: Datenbeschreibung: Anzahl fehlender Antworten als mentale Erschöpfung

		<b>Fehlende Antworten 1</b>	<b>Fehlende Antworten 2</b>	<b>Fehlende Antworten 3</b>	<b>Totale Anzahl fehlender Antworten</b>
<b>N</b>	<b>HC</b>	33	33	33	33
	<b>PG</b>	26	26	26	26
	<b>Gesamt</b>	59	59	59	59
<b>Mittelwert</b>	<b>HC</b>	2,97	3,88	2,91	9,76
	<b>PG</b>	4,38	5,50	5,58	15,46
	<b>Gesamt</b>	3,59	4,59	4,08	12,27
<b>SD</b>	<b>HC</b>	2,63	2,45	2,72	6,70
	<b>PG</b>	3,80	3,74	3,96	10,40
	<b>Gesamt</b>	3,24	3,16	3,55	8,91
<b>Median</b>	<b>HC</b>	2,00	4,00	2,00	10,00
	<b>PG</b>	3,50	5,00	5,00	15,00
	<b>Gesamt</b>	3,00	4,00	3,00	10,00
<b>Q1</b>	<b>HC</b>	2,00	3,00	1,00	5,00
	<b>PG</b>	2,00	2,00	3,00	8,00
	<b>Gesamt</b>	2,00	2,50	2,00	6,50
<b>Q3</b>	<b>HC</b>	4,00	4,00	4,00	11,00
	<b>PG</b>	5,00	8,00	8,00	19,00
	<b>Gesamt</b>	5,00	7,00	6,00	16,00
<b>IQR</b>	<b>HC</b>	2,00	1,00	3,00	6,00
	<b>PG</b>	3,00	6,00	5,00	11,00
	<b>Gesamt</b>	3,00	4,50	4,00	9,50
<b>Schiefe</b>	<b>HC</b>	1,55	0,44	1,28	1,10
	<b>PG</b>	1,65	1,01	1,26	1,82
	<b>Gesamt</b>	1,76	1,11	1,40	1,83

#### 6. *Datenbeschreibung: P300-Amplitude und ERP-Latenzzeiten*

Die Tabellen 17 (Tab. 17) und 18 (Tab. 18) stellen die Beschreibung von der Amplitude (in  $\mu\text{V}$ ) und die Latenzzeiten (in ms) des ERP für die PG, die HC und den gesamten Teilnehmern dar. Aufgrund technischer Fehler bei der Einstellung und Missverständnissen bei der Aufgabe, wurden zwei Teilnehmer von der HC und ein Teilnehmer von PG aus der Datenanalyse entfernt.

Bezüglich der Daten aus der Amplitude des ERP (P300-Amplitude) wurden die Amplituden in „Target“ (Zielreiz, richtige Antwort) und „Non-Target“ (irrelevanter Reiz, falscher Alarm, Antwortvermeidung) geteilt und weiter analysiert. Die Beschreibung dieser Daten wurde anhand der Elektroden Fz, Cz und Pz durchgeführt (Tab. 17). Wie in der Tab. 17 dargestellt, zeigten die HC bezüglich der „Target“-Daten der P300-Amplitude für alle, die Elektrode größere gemittelte P300-Amplituden als die PG. Nichtsdestotrotz zeigten die „Non-Target“-Daten der P300-Amplitude andere Muster in Vergleich zu den „Target“-Daten. In diesem Fall zeigte die Elektrode Fz größere, gemittelte Werte bei der PG als bei der HC. Die restlichen Elektroden bleiben mit dem schon beschriebenen Muster (HC > PG). Mehrere Auskünfte über die Daten der P300-Amplitude befinden sich in der Tab. 17.

Bezüglich der Daten aus den Latenzzeiten des ERP (ERP-Latenzzeiten) wurden die Latenzzeiten in „Target“ (Zielreiz, richtige Antwort) und „Non-Target“ (irrelevanter Reiz, falscher Alarm, Antwortvermeidung) unterschieden und weiter analysiert, genauso wie die durchgeführte Analyse von der P300-Amplitude. Die Beschreibung dieser Daten wurde anhand der Elektroden Fz, Cz und Pz durchgeführt (Tab. 18). Wie in der Tab. 18 dargestellt, zeigten die HC bezüglich der Elektrode Fz größere Latenzzeiten als die Werte der PG. Dies geschah sowohl in den „Target“-Daten als auch in den „Non-Target“-Daten. Die anderen Elektroden (Cz und Pz) zeigten jedoch andere Muster. Hier zeigten die Daten der PG größere Latenzzeiten als die Daten der HC. Dies geschah sowohl in den „Target“-Daten als auch in der „Non-Target“-Daten. Mehrere Auskünfte über die Daten der ERP-Latenzzeiten befinden sich in der Tab. 18.

Tab. 17: Datenbeschreibung: P300-Amplitude

		P300-Amplitude (in $\mu\text{V}$ )					
		Target			Non-Target		
		Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz
N	HC	31	31	31	31	31	31
	PG	25	25	25	25	25	25
	<b>Gesamt</b>	56	56	56	56	56	56
Mittelwert	HC	2,11	3,86	4,25	0,65	2,40	3,91
	PG	1,97	3,24	3,61	1,00	2,06	3,10
	<b>Gesamt</b>	2,05	3,59	3,97	0,81	2,25	3,54
SD	HC	2,45	2,36	2,66	1,50	1,45	2,07
	PG	1,73	1,94	2,40	1,40	1,16	1,61
	<b>Gesamt</b>	2,15	2,19	2,55	1,45	1,33	1,91
Median	HC	1,78	3,81	4,45	0,24	2,46	3,58
	PG	1,85	3,26	4,15	0,80	2,35	3,33
	<b>Gesamt</b>	1,78	3,34	4,34	0,61	2,40	3,43
Q1	HC	0,65	2,16	2,88	-0,24	1,42	2,25
	PG	0,73	2,34	2,29	0,09	1,64	2,19
	<b>Gesamt</b>	0,70	2,32	2,30	-0,07	1,55	2,23
Q3	HC	3,61	5,72	5,26	1,53	3,39	5,02
	PG	3,46	3,73	4,98	2,03	2,68	4,63
	<b>Gesamt</b>	3,56	4,68	5,19	1,94	2,95	4,80
IQR	HC	2,96	3,56	2,38	1,77	1,97	2,77
	PG	2,73	1,39	2,69	1,94	1,04	2,44
	<b>Gesamt</b>	2,86	2,36	2,89	2,01	1,40	2,57
Schiefe	HC	0,52	0,09	-0,10	0,86	0,29	0,63
	PG	-0,31	0,98	-0,25	0,06	-1,21	-0,49
	<b>Gesamt</b>	0,38	0,42	-0,11	0,50	-0,05	0,45

Tab. 18: Datenbeschreibung: ERP-Latenzzeiten

		ERP-Latenzzeiten (in ms)					
		Target			Non-Target		
		Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz
<b>N</b>	<b>HC</b>	31	31	31	31	31	31
	<b>PG</b>	25	25	25	25	25	25
	<b>Gesamt</b>	56	56	56	56	56	56
<b>Mittelwert</b>	<b>HC</b>	415,00	442,00	397,00	409,00	443,00	328,00
	<b>PG</b>	385,00	482,00	450,00	393,00	454,00	405,00
	<b>Gesamt</b>	402,00	459,00	420,00	402,00	448,00	362,00
<b>SD</b>	<b>HC</b>	110,00	126,00	106,00	108,00	125,00	68,30
	<b>PG</b>	113,00	133,00	108,00	106,00	131,00	105,00
	<b>Gesamt</b>	111,00	129,00	109,00	106,00	126,00	94,00
<b>Median</b>	<b>HC</b>	376,00	448,00	360,00	388,00	492,00	320,00
	<b>PG</b>	357,00	544,00	476,00	376,00	510,00	378,00
	<b>Gesamt</b>	368,00	520,00	416,00	380,00	504,00	325,00
<b>Q1</b>	<b>HC</b>	348,00	339,00	316,00	355,00	335,00	297,00
	<b>PG</b>	303,00	342,00	360,00	340,00	312,00	314,00
	<b>Gesamt</b>	337,00	339,00	323,00	350,00	332,00	301,00
<b>Q3</b>	<b>HC</b>	516,00	550,00	457,00	449,00	547,00	329,00
	<b>PG</b>	429,00	595,00	537,00	426,00	562,00	492,00
	<b>Gesamt</b>	477,00	585,00	517,00	441,00	551,00	451,00
<b>IQR</b>	<b>HC</b>	168,00	211,00	141,00	94,00	212,00	32,00
	<b>PG</b>	126,00	253,00	177,00	86,00	250,00	178,00
	<b>Gesamt</b>	140,00	246,00	194,00	91,00	219,00	150,00
<b>Schiefe</b>	<b>HC</b>	0,44	-0,16	0,66	0,54	-0,16	1,66
	<b>PG</b>	0,74	-0,73	-0,29	0,71	-0,43	0,26
	<b>Gesamt</b>	0,54	-0,38	0,22	0,60	-0,28	0,94

7. 2. Frage: mentale Erschöpfung, gemessene Erschöpfungsdimensionen und Depressivität

Die 2. Frage dieser Doktorarbeit lautet, wie folgt: *Gibt es positive Korrelationen zwischen der durch einen Daueraufmerksamkeitstest gemessenen mentalen Erschöpfung und den durch Fragebögen gemessenen Erschöpfungsdimensionen und Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression?* (vgl. Tab. 3).

a) Gesamte Anzahl fehlender Antworten: Erschöpfungsdimensionen und Depressivität

In Bezug auf die gesamte Anzahl fehlender Antworten und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werte, die *sehr schwach* waren (Tab. 19). Bei der HC zeigte dieses statistische Verfahren Korrelationswerte, die *schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechenden Werte der Effektstärke waren bei der HC *mild* ( $|d| = 0,39$ ) und bei der PG *minimal* ( $|d| = 0,14$ ).

Bezüglich der gesamten Anzahl fehlender Antworten und der gemessenen Erschöpfungsdimensionen (COG-F, SOM-F und PSY-F) zeigte die PG unterschiedliche Korrelationsschweregrade, wie folgt: *schwach* (PSY-F und gesamte Anzahl fehlender Antworten) und *sehr schwach* (COG-F und gesamte Anzahl fehlender Antworten, sowie SOM-F und gesamte Anzahl fehlender Antworten). Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechenden Effektstärkewerte bei der PG, wie folgt: *mild* (PSY-F und gesamte Anzahl fehlender Antworten:  $|d| = 0,32$ ) und *minimal* (SOM-F und gesamte Anzahl fehlender Antworten:  $|d| = 0,02$ ; COG-F und gesamte Anzahl fehlender Antworten:  $|d| = 0,10$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregrade unterschiedlich. In diesem Fall waren bei der HC alle Korrelationsschweregrade zwischen den Variablen *schwach*. Weiterhin waren bei der HC die Effektstärkewerte unterschiedlicher als bei der PG. Bei der HC gab es *milde* Effektstärkewerte in allen Erschöpfungsdimensionen (SOM-F und gesamte Anzahl fehlender Antworten:  $|d| = 0,49$ ; COG-F und gesamte Anzahl fehlender Antworten:  $|d| = 0,41$ ; PSY-F und gesamte Anzahl fehlender Antworten:  $|d| = 0,41$ ).

Bezüglich der gesamten Anzahl fehlender Antworten und der TOT-F zeigte die PG Korrelationswerte, die einen *schwachen* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 19). Die HC zeigte auch Korrelationswerte zwischen TOT-F und der gesamten Anzahl fehlender Antworten, die einen *schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 19). In Bezug auf die Effektstärkewerte zeigten beide PG und HC *milde* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und der gesamten Anzahl fehlender Antwort (HC:  $|d| = 0,45$ ; PG:  $|d| = 0,32$ ).

Schließlich wurden die CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und gesamter Anzahl fehlender Antworten, sowie alle Erschöpfungswerte und gesamter Anzahl fehlender Antworten) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollten die Werte aus der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 in diesem Fall nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechenden P-Werte sprechen für diese Ergebnissen (Tab. 19).

b) *Gesamte Reaktionszeiten: Erschöpfungsdimensionen und Depressivität*

In Bezug auf die RTT und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werte, die *moderate* waren (Tab. 19). Bei der HC zeigte dieses statistische Verfahren Korrelationswerte, die *schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechenden Werte der Effektstärke, war bei der HC *mild* ( $|d| = 0,24$ ). Bei der PG ergab sich ein Wert mit *moderaten* Effektstärke ( $|d| = 0,77$ ).

Bezüglich der RTT und der gemessenen Erschöpfungsdimensionen (COG-F, SOM-F und PSY-F) zeigten die PG Korrelationsschweregrade, wie folgt: *schwach* (COG-F und RTT) und *moderat* (SOM-F und RTT, sowie PSY-F und RTT). Weiterhin waren die entsprechenden Effektstärkewerte der Korrelationen bei der PG, wie folgt: *stark* (SOM-F und RTT:  $|d| = 0,90$ ; PSY-F und RTT:  $|d| = 0,95$ ) und *moderat* (COG-F und RTT:  $|d| = 0,56$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregrade unterschiedlich. In diesem Fall waren bei der HC die Korrelationsschweregrade, wie folgt: *schwach* (zwischen COG-F und RTT, sowie zwischen PSY-F und RTT) und *sehr schwach* (zwischen SOM-F und RTT). Weiterhin waren die Effektstärkewerte bei der HC, wie folgt: *mild* (COG-F und RTT:  $|d| = 0,37$ ; PSY-F und RTT:  $|d| = 0,24$ ) und *minimal* (SOM-F und RTT:  $|d| = 0,10$ ).

Bezüglich der RTT und der TOT-F zeigte die PG Korrelationswerte, die einen *moderaten* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 19). Anders war es bei der HC. Die HC zeigte in diesem Fall Korrelationswerte zwischen TOT-F und RTT, die einen *sehr schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 19). In Bezug auf die Effektstärkewerte zeigte die HC *milde* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und RTT ( $|d| = 0,16$ ). Anders war es bei der PG, in der die Korrelation *starke* Effekte ( $|d| = 0,90$ ) zeigte.

Schließlich wurden die CI95 für jedes Korrelationspaar (d.h. zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und RTT, sowie alle Erschöpfungswerte und RTT) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werte der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 in diesem Fall nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechenden P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 19).

Tab. 19: Korrelationstabelle für die 2. Frage (mentale Erschöpfung, Erschöpfungsdimensionen, Depressivität)

		gesamte Anzahl fehlender Antworten				RTT			
		<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>
BDI-FS <sub>TOT</sub>	HC	33	0,19	[-0,10;1]	0,14	32	0,12	[-0,62;1]	0,26
	PG	26	0,07	[-0,26;1]	0,36	26	-0,36	[-0,39;1]	0,97
COG-F	HC	33	0,20	[-0,09;1]	0,13	32	0,18	[-0,13;1]	0,17
	PG	26	0,05	[-0,29;1]	0,41	26	-0,27	[-0,55;1]	0,91
SOM-F	HC	33	0,24	[-0,06;1]	0,09	32	-0,05	[-0,34;1]	0,60
	PG	26	0,01	[-0,32;1]	0,48	26	-0,41	[-0,65;1]	0,98
PSY-F	HC	33	0,20	[-0,10;1]	0,14	32	0,12	[-0,18;1]	0,26
	PG	26	0,16	[-0,18;1]	0,22	26	-0,43	[-0,66;1]	0,99
TOT-F	HC	33	0,22	[-0,07;1]	0,11	32	0,08	[-0,22;1]	0,32
	PG	26	0,16	[-0,18;1]	0,22	26	-0,41	[-0,65;1]	0,98

## 8. 3. Frage: mentale Erschöpfung und proinflammatorische Marker

Die 3. Frage dieser Doktorarbeit lautet, wie folgt: *Gibt es positive Korrelationen zwischen der durch einen Daueraufmerksamkeitstest gemessenen mentalen Erschöpfung und den gemessenen proinflammatorischen Markern bei Personen mit diagnostizierter Depression?* (vgl. Tab. 3).

## a) Gesamte Anzahl fehlender Antworten und die proinflammatorischen Marker

In Bezug auf die gesamte Anzahl fehlender Antworten und den gemessenen proinflammatorischen Markern zeigten die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werte, die *schwach* (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$ ) und *sehr schwach* (CRP) waren (Tab. 20). Bei der HC zeigte dieses statistische Verfahren Korrelationswerte, die *moderat* (TNF- $\alpha$ ), *schwach* (IL-1 $\beta$  und CRP) und *sehr schwach* (IL-6 und IFN- $\gamma$ ) waren.

Die für diese Korrelation entsprechenden Werte der Effektstärke, waren bei jeder Gruppe unterschiedlich. Bei der HC waren die Effektstärkewerte, wie folgt: *minimale* (IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,04$ ; IL-6:  $|d| = 0,06$ ), *milde* (CRP:  $|d| = 0,26$ ; IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,32$ ) und *starke* (TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,87$ ) Effektstärke. Demgegenüber waren Effektstärkewerte bei der PG, wie folgt: *minimale* (CRP:  $|d| = 0,12$ ), *milde* (IL-6:  $|d| = 0,45$ ) und *moderate* (TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,54$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,63$ ; IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,63$ ) Effektstärke.

Schließlich wurden die CI95 für jedes Korrelationspaar (d.h. zwischen den gemessenen, proinflammatorischen Markern und der gesamten Anzahl fehlender Antworten) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollten die Werte der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da in der PG die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Die P-Werte sprechen auch für diese Ergebnisse (Tab. 20).

Anders war es bei der HC. In dieser Gruppe zeigte bei einem Korrelationswert (zwischen TNF- $\alpha$  und gesamter Anzahl fehlender Werte) ein CI95, dessen Wert den der H0 nicht inkludierte. Für diesen Korrelationswert kann gesagt werden, dass die H0 abgelehnt werden muss, was auf die HA ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Die P-Werte sprechen auch für diese Ergebnisse (Tab. 20). Für die restlichen Korrelationswerte muss die H0 nicht abgelehnt werden. Die P-Werte sprechen auch für diese Ergebnisse (Tab. 20).

b) *Gesamten Reaktionszeiten und die proinflammatorischen Marker*

In Bezug auf die RTT und die gemessenen, proinflammatorischen Marker zeigte die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werte, die *schwach* (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) und *sehr schwach* (IL-6) waren (Tab. 20). Bei der HC zeigte dieses statistische Verfahren auch Korrelationswerte, die *schwach* (IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) und *sehr schwach* (TNF- $\alpha$  und CRP) waren.

Die für diese Korrelation entsprechenden Werte der Effektstärke waren bei jeder Gruppe unterschiedlich. Bei der HC waren die Effektstärkewerte, wie folgt: *minimale* (TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,16$ ; CRP:  $|d| = 0,004$ ) und *milde* (IL-6:  $|d| = 0,35$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,32$ ; IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,22$ ) Effektstärke. Demgegenüber waren die Effektstärkewerte der Korrelationen bei der PG, wie folgt: *moderat* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,58$ ), *mild* (TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,32$ ; CRP:  $|d| = 0,28$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,28$ ) und *minimal* (IL-6:  $|d| = 0,12$ ).

Schließlich wurden die CI95 für jedes Korrelationspaar (d.h. zwischen den gemessenen, proinflammatorischen Markern und RTT) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollten die Werte der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 in diesem Fall nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechenden P-Werte sprechen für diese Ergebnissen (Tab. 20).

Tab. 20: Korrelationstabelle für die 3. Frage (mentale Erschöpfung und proinflammatorischen Marker)

		gesamte Anzahl fehlender Antworten				RTT			
		<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>
<b>IL-6</b>	<b>HC</b>	33	0,03	[-0,26;1]	0,43	32	-0,17	[-0,45;1]	0,83
	<b>PG</b>	25	0,22	[-0,13;1]	0,15	25	-0,06	[-0,39;1]	0,62
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<b>HC</b>	33	0,16	[-0,14;1]	0,19	32	0,11	[-0,19;1]	0,27
	<b>PG</b>	25	-0,30	[-0,58;1]	0,93	25	-0,28	[-0,57;1]	0,92
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>HC</b>	33	0,40	[0,12;1]	0,01	32	-0,08	[-0,36;1]	0,66
	<b>PG</b>	26	0,26	[-0,08;1]	0,10	26	0,16	[-0,18;1]	0,22
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	<b>HC</b>	33	-0,02	[-0,31;1]	0,55	32	-0,16	[-0,43;1]	0,81
	<b>PG</b>	26	0,30	[-0,04;1]	0,07	26	-0,14	[-0,45;1]	0,75
<b>CRP</b>	<b>HC</b>	26	-0,13	[-0,45;1]	0,75	25	0,002	[-0,34;1]	0,50
	<b>PG</b>	21	-0,06	[-0,42;1]	0,61	21	-0,14	[-0,49;1]	0,73

## 9. 4. Frage: P300-Amplituden, Erschöpfung und Depressivität

Die 4. Frage dieser Doktorarbeit lautet, wie folgt: *Gibt es negative Korrelationen zwischen der P300-Amplitude und den durch Fragebögen gemessenen Werten von Erschöpfung und Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression?* (vgl. Tab. 3).

## a) „Target“, Erschöpfungswerte und Depressivität

## (1) Elektrode Fz

In Bezug auf die Target-P300-Amplitude, die mit der Elektrode Fz (Fz-Target-P300-Amplitude) gemessen wurde, und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigt die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werte, die *moderat* waren (Tab. 21). Demgegenüber zeigt bei der HC dieses statistische Verfahren Korrelationswerte, die *schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechenden Werte der Effektstärke waren bei der PG *stark* ( $|d| = 1,15$ ). Bei der HG gab es Effektstärkewerte, die *mild* waren ( $|d| = 0,20$ ).

Bezüglich der Fz-Target-P300-Amplitude und den gemessenen Erschöpfungsdimensionen (COG-F, SOM-F und PSY-F) zeigt die PG *schwache* Korrelationsschweregrade. Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkewerte bei der PG, wie folgt: *mild* (COG-F und Fz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,43$ ) und *moderat* (PSY-F und Fz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,61$ ). Die Korrelation zwischen SOM-F und Target-P300-Amplitude zeigte bei der PG Effektstärkewerte, die *mild* waren ( $|d| = 0,32$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregrade unterschiedlich. In diesem Fall zeigte die Korrelation zwischen SOM-F und Fz-Target-P300-Amplitude *sehr schwache* Schweregrade. Die andere zwei Korrelationen (PSY-F und Fz-Target-P300-Amplitude, sowie COG-F und Fz-Target-P300-Amplituden) hatten bei der HC *schwache* Schweregrade. Weiterhin waren die Effektstärkewerte bei der HC, wie folgt: *minimal* (SOM-F und Fz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,16$ ) und *mild* (COG-F und Fz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,43$ ; PSY-F und Fz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,52$ ).

Bezüglich der Fz-Target-P300-Amplitude und der TOT-F zeigten die PG Korrelationswerte, die einen *schwachen* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 21). Die HC zeigte auch Korrelationswerte zwischen TOT-F und Fz-Target-P300-Amplitude, die einen *schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 21). In Bezug auf die Effektstärkewerte zeigte die PG *milde* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Fz-Target-P300-Amplitude (PG:  $|d| = 0,37$ ). Ähnliches zeigte die HC, in der die Korrelation zwischen TOT-F und Fz-Target-P300-Amplitude *milde* Effekte hatte (HC:  $|d| = 0,35$ ).

Schließlich wurden die CI95 für jedes Korrelationspaar (d.h. zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Fz-Target-P300-Amplitude, sowie alle Erschöpfungswerte und Target-P300-Amplitude) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H<sub>0</sub> wurde Folgendes angenommen:  $\rho \geq 0$ . Um die H<sub>0</sub> anzunehmen, sollen die Werte der H<sub>0</sub> sich in den CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H<sub>0</sub> für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H<sub>0</sub> in diesem Fall nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechenden P-Werte sprechen für Ergebnisse (Tab. 21).

## (2) Elektrode Cz

In Bezug auf die Target-P300-Amplitude, die mit der Elektrode Cz (Cz-Target-P300-Amplitude) gemessen wurde, und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigt die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werte, die *schwach* waren (Tab. 21). Bei der HC zeigte dieses statistische Verfahren ebenfalls Korrelationswerte, die *schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechenden Werte der Effektstärke waren bei beiden Gruppen *mild* (HC:  $|d| = 0,22$ ; PG:  $|d| = 0,30$ ).

Bezüglich der Cz-Target-P300-Amplitude und der gemessenen Erschöpfungsdimensionen, zeigt die PG *schwache* (PSY-F sowie SOM-F) und *sehr schwache* (COG-F) Korrelationsschweregrade. Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkewerte bei der PG, wie folgt: *minimal* (COG-F und Cz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,08$ ) und *mild* (PSY-F und Cz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,45$ ; SOM-F und Cz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,30$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregrade unterschiedlich. In diesem Fall zeigten alle Korrelationen zwischen den Erschöpfungsdimensionen und der Cz-Target-P300-Amplitude Korrelationsschweregrade, die *sehr schwach* waren. Weiterhin waren die Effektstärkenwerte bei der HC, wie folgt: *minimal* (SOM-F und Cz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,12$ ; COG-F und Cz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,12$ ; PSY-F und Cz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,004$ ).

Bezüglich der Cz-Target-P300-Amplitude und der TOT-F zeigten die PG Korrelationswerte, die einen *schwachen* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 21). Die HC zeigte demgegenüber Korrelationswerte zwischen TOT-F und Cz-Target-P300-Amplitude, die einen *sehr schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 21). In Bezug auf die Effektstärkewerte zeigte die PG *milde* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Cz-Target-P300-Amplitude (PG:

$|d| = 0,24$ ). Demgegenüber zeigte die HC *minimale* Effektstärke für die Korrelation zwischen TOT-F und Cz-Target-P300-Amplitude (HC:  $|d| = 0,12$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Cz-Target-P300-Amplitude, sowie allen Erschöpfungswerten und Target-P300-Amplitude) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \geq 0$ . Um die H0 anzunehmen, müssen die Werte der H0 sich in der CI95 jeder Korrelation enthalten sein.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 in diesem Fall nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechenden P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 21).

### (3) Elektrode Pz

In Bezug auf die Target-P300-Amplitude, die mit der Elektrode Pz (Pz-Target-P300-Amplitude) gemessen wurde, und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werte, die *schwach* waren (Tab. 21). Die HC zeigte allerdings bei diesem statistischen Verfahren Korrelationswerte, die *sehr schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechenden Werte der Effektstärke waren bei der HC *minimal* (HC:  $|d| = 0,12$ ). Demgegenüber zeigte die Effektstärke bei der PG Werte, die *mild* waren (PG:  $|d| = 0,28$ ).

Bezüglich der Pz-Target-P300-Amplitude und den gemessenen Erschöpfungsdimensionen zeigt die PG *moderate* (SOM-F), *schwache* (COG-F) und *sehr schwache* (PSY-F) Korrelationsschweregrade. Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkewerte bei der PG, wie folgt: *minimal* (PSY-F und Pz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,16$ ), *mild* (COG-F und Pz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,32$ ) und *moderat* (SOM-F und Pz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,65$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregrade unterschiedlich. In diesem Fall zeigte die Korrelation zwischen SOM-F und Pz-Target-P300-Amplitude *sehr schwache* Schweregrade. Die anderen zwei Korrelationen (PSY-F und Pz-Target-P300-Amplitude, sowie COG-F und Pz-Target-P300-Amplituden) hatten bei der HC *schwache* Schweregrade. Weiterhin waren die Effektstärkewerte bei der HC, wie folgt: *mild* (COG-F und Pz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,39$ ; PSY-F und Pz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,39$ ) und *minimal* (SOM-F und Pz-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,06$ ).

Bezüglich der Pz-Target-P300-Amplitude und der TOT-F zeigte die PG Korrelationswerte, die einen *schwachen* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 21). Die HC zeigte ebenfalls Korrelationswerte zwischen TOT-F und Pz-Target-P300-Amplitude, die einen

*schwachen Schweregrad* hatten (Tab. 21). In Bezug auf die Effektstärkenwerte zeigten beide Gruppen PG *milde* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Pz-Target-P300-Amplitude (PG:  $|d| = 0,30$ ; HC:  $|d| = 0,39$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Pz-Target-P300-Amplitude, sowie alle Erschöpfungswerte und Target-P300-Amplitude) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \geq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechenden P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 21).

b) „Non-Target“, Erschöpfungswerte und Depressivität

(1) Elektrode Fz

In Bezug auf die Non-Target-P300-Amplitude, die mit der Elektrode Fz (Fz-Non-Target-P300-Amplitude) gemessen wurde, und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werten, die *sehr schwach* waren (Tab. 21). Demgegenüber zeigte dieses statistische Verfahren bei der HC Korrelationswerte, die *moderat* waren. Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG *minimal* ( $|d| = 0,06$ ). Bei der HG gab es demgegenüber *moderate* Effektstärkenwerte ( $|d| = 0,72$ ).

Bezüglich der Fz-Non-Target-P300-Amplitude und die gemessene Erschöpfungsdimensionen zeigten die PG *sehr schwache* (COG-F und PSY-F) und *schwache* (SOM-F) Korrelationsschweregraden. Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkenwerte bei der PG, wie folgt: *minimal* (COG-F und Fz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,08$ ; PSY-F und Fz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,08$ ) und *mild* (SOM-F und Fz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,41$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregrade unterschiedlich. In diesem Fall zeigte die Korrelation zwischen PSY-F und Fz-Non-Target-P300-Amplitude *moderate* Schweregrade. Die andere zwei Korrelationen (COG-F und Fz-Non-Target-P300-Amplitude, sowie SOM-F und Fz-Non-Target-P300-Amplituden) hatten bei der HC *schwache* Schweregrade. Weiterhin waren die Effektstärkenwerte bei der HC, wie folgt: *moderat* (SOM-F und Fz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,61$ ; COG-F und Fz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,61$ ; PSY-F und Fz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,65$ ).

Bezüglich der Fz-Non-Target-P300-Amplitude und der TOT-F zeigten die PG Korrelationswerte, die einen *sehr schwachen* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 21). Die HC zeigte demgegenüber Korrelationswerten zwischen TOT-F und Fz-Non-Target-P300-Amplitude, die einen *schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 21). In Bezug auf die Effektstärkenwerte zeigte die PG *minimale* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Fz-Non-Target-P300-Amplitude (PG:  $|d| = 0,06$ ). Demgegenüber zeigte die HC *moderate* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Fz-Non-Target-P300-Amplitude (HC:  $|d| = 0,56$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Fz-Non-Target-P300-Amplitude, sowie alle Erschöpfungswerte und Fz-Non-Target-P300-Amplitude) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H<sub>0</sub> wurde Folgendes angenommen:  $\rho \geq 0$ . Um die H<sub>0</sub> anzunehmen, sollen die Werten der H<sub>0</sub> sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da in der PG die Werte der H<sub>0</sub> für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H<sub>0</sub> jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Die P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 21).

Anders war bei der HC. In dieser Gruppe zeigten zwei Korrelationswerte (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Fz-Non-Target-P300-Amplitude, sowie zwischen PSY-F und Fz-Non-Target-P300-Amplitude) CI95, deren Wert den der H<sub>0</sub> nicht inkludierte. Für diesen Korrelationswert kann gesagt werden, dass die H<sub>0</sub> abgelehnt werden muss, was auf die H<sub>A</sub> ( $\rho < 0$ ) hindeutet. Die P-Werte sprechen auch für diese Ergebnisse (Tab. 21). Für die restliche Korrelationswerte muss die H<sub>0</sub> nicht abgelehnt werden. Die P-Werte sprechen auch für diese Ergebnisse (Tab. 21).

## (2) Elektrode Cz

In Bezug auf die Non-Target-P300-Amplitude, die mit der Elektrode Cz (Cz-Non-Target-P300-Amplitude) gemessen wurde, und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werten, die *sehr schwachen* waren (Tab. 21). Bei der HC zeigte dieses statistische Verfahren ebenfalls Korrelationswerte, die *sehr schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei beiden Gruppen *minimal* (HC:  $|d| = 0,16$ ; PG:  $|d| = 0,06$ ).

Bezüglich der Cz-Non-Target-P300-Amplitude und die gemessene Erschöpfungsdimensionen zeigten die PG *schwache* (PSY-F sowie SOM-F) und *sehr schwache* (COG-F) Korrelationsschweregraden. Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkenwerte bei der PG, wie folgt: *minimal* (COG-F und Cz-Non-Target-

P300-Amplitude:  $|d| = 0,18$ ) und *mild* (PSY-F und Cz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,43$ ; SOM-F und Cz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,24$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregraden unterschiedlich. In diesem Fall zeigte die Korrelation zwischen SOM-F und Cz-Non-Target-P300-Amplitude *sehr schwache* Schweregraden. Die andere zwei Korrelationen (COG-F und Cz-Non-Target-P300-Amplitude, sowie PSY-F und Cz-Non-Target-P300-Amplituden) hatten bei der HC *schwache* Schweregrade. Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkenwerte bei der HC, wie folgt: *minimal* (SOM-F und Cz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,18$ ) und *mild* (PSY-F und Cz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,49$ ; COG-F und Cz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,24$ ).

Bezüglich der Cz-Non-Target-P300-Amplitude und TOT-F zeigten die PG Korrelationswerte, die einen *schwachen* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 21). Die HC zeigte auch Korrelationswerte zwischen TOT-F und Cz-Non-Target-P300-Amplitude, die einen *schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 21). In Bezug auf die Effektstärkenwerte zeigte beide Gruppen *milde* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Cz-Non-Target-P300-Amplitude (PG:  $|d| = 0,26$ ; HC:  $|d| = 0,30$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Cz-Non-Target-P300-Amplitude, sowie alle Erschöpfungswerte und Cz-Non-Target-P300-Amplitude) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H<sub>0</sub> wurde Folgendes angenommen:  $\rho \geq 0$ . Um die H<sub>0</sub> anzunehmen, sollen die Werten der H<sub>0</sub> sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H<sub>0</sub> für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H<sub>0</sub> in diesem Fall nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für Ergebnisse (Tab. 21).

### (3) Elektrode Pz

In Bezug auf die Non-Target-P300-Amplitude, die mit der Elektrode Pz (Pz-Non-Target-P300-Amplitude) gemessen wurde, und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werten, die *sehr schwachen* waren (Tab. 21). Die HC zeigte auch bei diesem statistischen Verfahren Korrelationswerte, die *sehr schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei beiden Gruppen *minimal* (HC:  $|d| = 0,08$ ; PG:  $|d| = 0,12$ ).

Bezüglich der Pz-Non-Target-P300-Amplitude und die gemessene Erschöpfungsdimensionen zeigten die PG *moderate* (SOM-F) und *schwache* (PSY-F) und *sehr*

*schwache* (COG-F) Korrelationsschweregrade. Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkenwerte bei der PG, wie folgt: *stark* (SOM-F und Pz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 1,06$ ) und *mild* (COG-F und Pz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,20$ ; PSY-F und Pz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,49$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregrade unterschiedlich. In diesem Fall zeigte die Korrelation zwischen PSY-F und Pz-Non-Target-P300-Amplitude *schwache* Schweregrade. Die andere zwei Korrelationen (COG-F und Pz-Non-Target-P300-Amplitude, sowie SOM-F und Pz-Non-Target-P300-Amplituden) hatten bei der HC *sehr schwache* Schweregrade. Weiterhin waren die Effektstärkenwerte bei der HC, wie folgt: *minimal* (COG-F und Pz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,12$ ; SOM-F und Pz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,10$ ) und *mild* (PSY-F und Pz-Non-Target-P300-Amplitude:  $|d| = 0,24$ ).

Bezüglich der Pz-Non-Target-P300-Amplitude und der TOT-F zeigten die PG Korrelationswerte, die einen *schwachen* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 21). Die HC zeigte demgegenüber Korrelationswerte zwischen TOT-F und Pz-Non-Target-P300-Amplitude, die einen *sehr schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 21). In Bezug auf die Effektstärkenwerte zeigte die PG *moderate* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Pz-Non-Target-P300-Amplitude (PG:  $|d| = 0,61$ ). Demgegenüber zeigte die HC *milde* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Pz-Non-Target-P300-Amplitude (HC:  $|d| = 0,20$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Pz-Non-Target-P300-Amplitude, sowie alle Erschöpfungswerte und Pz-Non-Target-P300-Amplitude) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \geq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich in der CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 21).

Tab. 21: Korrelationstabelle für die 4. Frage (P300-Amplitude, Erschöpfungsdimensionen und Depressivität)

P300-Amplitude (Target)													
		Fz				Cz				Pz			
		<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>
BDI-FStor	HC	31	-0,10	[-1;0,20]	0,29	31	0,11	[-1;0,40]	0,72	31	0,06	[-1;0,35]	0,62
	PG	25	0,50	[-1;0,72]	0,99	25	0,15	[-1;0,47]	0,76	25	-0,14	[-1;0,22]	0,26
COG-F	HC	31	-0,21	[-1;0,10]	0,13	31	0,06	[-1;0,35]	0,62	31	0,19	[-1;0,46]	0,84
	PG	25	0,21	[-1;0,52]	0,84	25	0,04	[-1;0,38]	0,57	25	0,16	[-1;0,48]	0,77
SOM-F	HC	31	-0,08	[-1;0,23]	0,34	31	0,06	[-1;0,35]	0,62	31	0,03	[-1;0,33]	0,57
	PG	25	-0,16	[-1;0,20]	0,23	25	0,15	[-1;0,47]	0,76	25	0,31	[-1;0,59]	0,93
PSY-F	HC	31	-0,25	[-1;0,06]	0,09	31	0,002	[-1;0,30]	0,51	31	0,19	[-1;0,46]	0,84
	PG	25	0,29	[-1;0,58]	0,92	25	0,22	[-1;0,53]	0,85	25	0,08	[-1;0,41]	0,64
TOT-F	HC	31	-0,17	[-1;0,14]	0,18	31	0,06	[-1;0,36]	0,63	31	0,15	[-1;0,43]	0,79
	PG	25	0,18	[-1;0,49]	0,80	25	0,12	[-1;0,44]	0,71	25	0,19	[-1;0,50]	0,81
P300-Amplitude (Non-Target)													
		Fz				Cz				Pz			
		<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>
BDI-FStor	HC	31	-0,34	[-1;-0,05]	0,03	31	-0,08	[-1;0,23]	0,34	31	0,04	[-1;0,34]	0,59
	PG	25	0,03	[-1;0,37]	0,56	25	-0,03	[-1;0,31]	0,45	25	-0,06	[-1;0,29]	0,40
COG-F	HC	31	-0,29	[-1;0,01]	0,06	31	-0,12	[-1;0,19]	0,26	31	0,06	[-1;0,36]	0,63
	PG	25	0,04	[-1;0,37]	0,57	25	0,09	[-1;0,41]	0,66	25	0,10	[-1;0,42]	0,69
SOM-F	HC	31	-0,29	[-1;0,02]	0,06	31	-0,09	[-1;0,22]	0,32	31	0,05	[-1;0,34]	0,60
	PG	25	-0,20	[-1;0,14]	0,16	25	0,12	[-1;0,44]	0,72	25	0,47	[-1;0,70]	0,99
PSY-F	HC	31	-0,31	[-1;-0,01]	0,04	31	-0,24	[-1;0,06]	0,10	31	0,12	[-1;0,41]	0,74
	PG	25	0,04	[-1;0,38]	0,58	25	0,21	[-1;0,51]	0,84	25	0,24	[-1;0,53]	0,88
TOT-F	HC	31	-0,27	[-1;0,03]	0,07	31	-0,15	[-1;0,16]	0,22	31	0,10	[-1;0,39]	0,70
	PG	25	-0,03	[-1;0,31]	0,45	25	0,13	[-1;0,45]	0,73	25	0,29	[-1;0,57]	0,92

## 10. 5. Frage: P300-Amplituden und proinflammatorische Marker

Die 5. Frage dieser Doktorarbeit lautet, wie folgt: *Gibt es negative Korrelationen zwischen den P300 Amplituden und den gemessenen proinflammatorischen Markern bei Personen mit diagnostizierter Depression?* (vgl. Tab. 3).

## a) „Target“ und die proinflammatorischen Marker

## (1) Elektrode Fz

In Bezug auf die Target-P300-Amplitude, die mit der Elektrode Fz (Fz-Target-P300-Amplitude) gemessen wurde, und die gemessenen proinflammatorischen Marker (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werten, die *schwach* (IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) und *sehr schwach* (IL-1 $\beta$ , CRP) waren (Tab. 22). Ähnliches zeigte die HC bei diesem statistischen Verfahren. Die Korrelationswerte hatten bei der HC *schwache* (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) und *sehr schwache* (IL-6, IL-1 $\beta$ , CRP) Schweregraden.

Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG, wie folgt: *moderate* (IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,52$ ), *mild* (TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,45$ ; IL-6:  $|d| = 0,24$ ) und *minimal* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,18$ ; CRP:  $|d| = 0,004$ ). Bei der HG waren die entsprechende Effektstärkenwerte der Korrelationen, wie folgt: *mild* (TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,28$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,32$ ) und *minimal* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,01$ ; CRP:  $|d| = 0,10$ ; IL-6:  $|d| = 0,10$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (d.h. zwischen jedem gemessenen proinflammatorischen Marker und Fz-Target-P300-Amplitude) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \geq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 22).

## (2) Elektrode Cz

In Bezug auf die Target-P300-Amplitude, die mit der Elektrode Cz (Cz-Target-P300-Amplitude) gemessen wurde, und die gemessene proinflammatorischen Marker (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werten, die *moderate* (IL-6, CRP), *schwach* (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) und *sehr schwach* (IFN- $\gamma$ ) waren (Tab. 22). Anderes Korrelationsmuster zeigte die HC bei diesem statistischen Verfahren. Die Korrelationswerte hatten bei der HC *schwache* (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) und *sehr schwache* (IFN- $\gamma$ , CRP) Schweregraden.

Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG, wie folgt: *stark* (IL-6:  $|d| = 0,85$ ; CRP:  $|d| = 0,95$ ), *mild* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,26$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,32$ ) und *minimal* (IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,01$ ). Bei der HG waren die entsprechende Effektstärkenwerte der Korrelationen, wie folgt: *moderate* (IL-6:  $|d| = 0,52$ ), *mild* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,24$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,47$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,20$ ) und *minimal* (CRP:  $|d| = 0,18$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen jedem gemessenen proinflammatorischen Marker und Cz-Target-P300-Amplitude) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \geq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 22).

### (3) Elektrode Pz

In Bezug auf die Target-P300-Amplitude, die mit der Elektrode Pz (Pz-Target-P300-Amplitude) gemessen wurde, und die gemessenen proinflammatorischen Marker (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werte, die *moderate* (IL-1 $\beta$ , CRP), *schwach* (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) und *sehr schwach* (IL-6) waren (Tab. 22). Ein anderes Korrelationsmuster zeigte die HC bei diesem statistischen Verfahren. Die Korrelationswerte hatten bei der HC *schwache* (IL-6, TNF- $\alpha$ ) und *sehr schwache* (IFN- $\gamma$ , CRP, IL-1 $\beta$ ) Schweregraden.

Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG, wie folgt: *stark* (CRP:  $|d| = 0,80$ ), *moderate* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,72$ ), *mild* (IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,37$ , TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,26$ ) und *minimal* (IL-6:  $|d| = 0,04$ ). Bei der HG waren die entsprechende Effektstärkenwerte der Korrelationen, wie folgt: *mild* (IL-6:  $|d| = 0,30$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,35$ ) und *minimal* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,02$ ; CRP:  $|d| = 0,12$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,12$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen jedem gemessenen proinflammatorischen Marker und Pz-Target-P300-Amplitude) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \geq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werte der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da in der HC die Werte der H0 für jede Korrelation (zwischen Pz-Target-P300-Amplitude und den proinflammatorischen Marker) in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 bei jedem Fall nicht abgelehnt werden muss. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese daraus resultierende Ergebnisse (Tab. 22).

Anders war es bei der PG. In dieser Gruppe zeigten bei einem Korrelationswerte (zwischen IL-1 $\beta$  und Pz-Target-P300-Amplitude) CI95, Werte die nicht in der H0 inkludiert waren. Für diesen Korrelationswerte kann gesagt werden, dass die H0 abgelehnt werden muss, was auf die HA ( $\rho < 0$ ) hindeutet. Die P-Werte sprechen auch für diese daraus resultierenden Ergebnisse (Tab. 22). Für die restlichen Korrelationswerte muss die H0 nicht abgelehnt werden. Die P-Werte sprechen auch für diese daraus resultierenden Ergebnisse (Tab. 22).

b) „Non-Target“ und die proinflammatorischen Marker

(1) Elektrode Fz

In Bezug auf die Non-Target-P300-Amplitude, die mit der Elektrode Fz (Fz-Non-Target-P300-Amplitude) gemessen wurde, und die gemessenen proinflammatorischen Marker (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werten, die *schwach* (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) und *sehr schwach* (IL-6, CRP, IFN- $\gamma$ ) waren (Tab. 22). Ähnliches zeigte die HC bei diesem statistischen Verfahren. Die Korrelationswerte hatten bei der HC *schwache* (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CRP) und *sehr schwache* (IL-6, IFN- $\gamma$ ) Schweregraden.

Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG, wie folgt: *mild* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,43$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,24$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,14$ ; IL-6:  $|d| = 0,12$ ) und *minimal* (CRP:  $|d| = 0,02$ ). Bei der HG waren die entsprechende Effektstärkenwerte der Korrelationen, wie folgt: *moderat* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,58$ ), *mild* (TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,32$ ; CRP:  $|d| = 0,32$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,14$ ) und *minimal* (IL-6:  $|d| = 0,06$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen jedem gemessenen proinflammatorischen Marker und Fz-Non-Target-P300-Amplitude) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \geq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 22).

(2) Elektrode Cz

In Bezug auf die Non-Target-P300-Amplitude, die mit der Elektrode Cz (Cz-Non-Target-P300-Amplitude) gemessen wurde, und die gemessenen proinflammatorischen Marker (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werten, die *schwach* (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) und *sehr schwach* (CRP,

IFN- $\gamma$ ) waren (Tab. 22). Ähnliches Korrelationsmuster zeigte die HC bei diesem statistischen Verfahren. Die Korrelationswerte hatten bei der HC *schwache* (IFN- $\gamma$ ) und *sehr schwache* (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CRP) Schweregrade.

Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG, wie folgt: *moderate* (IL-6:  $|d| = 0,65$ ; IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,58$ ), *mild* (TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,45$ ) und *minimal* (IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,18$ ; CRP:  $|d| = 0,06$ ). Bei der HG waren die entsprechende Effektstärkenwerte der Korrelationen, wie folgt: *mild* (IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,30$ ) und *minimal* (IL-6:  $|d| = 0,06$ ; IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,10$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,04$ ; CRP:  $|d| = 0,10$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen jedem gemessenen proinflammatorischen Marker und Cz-Non-Target-P300-Amplitude) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \geq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 22).

### (3) Elektrode Pz

In Bezug auf die Target-P300-Amplitude, die mit der Elektrode Pz (Pz-Non-Target-P300-Amplitude) gemessen wurde, und die gemessenen proinflammatorischen Marker (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werten, die *moderate* (IL-1 $\beta$ ), *schwach* (CRP, IFN- $\gamma$ ) und *sehr schwach* (IL-6, TNF- $\alpha$ ) waren (Tab. 22). Andere Korrelationsmuster zeigte die HC bei diesem statistischen Verfahren. Die Korrelationswerte hatten bei der HC *schwache* (IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) und *sehr schwache* (CRP, IL-1 $\beta$ ) Schweregrade.

Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG, wie folgt: *moderate* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,68$ ), *mild* (CRP:  $|d| = 0,28$ , IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,26$ ) und *minimal* (IL-6:  $|d| = 0,04$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,04$ ). Bei der HG waren die entsprechende Effektstärkenwerte der Korrelationen, wie folgt: *mild* (IL-6:  $|d| = 0,26$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,26$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,28$ ) und *minimal* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,04$ ; CRP:  $|d| = 0,06$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen jedem gemessenen proinflammatorischen Marker und Pz-Non-Target-P300-Amplitude) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \geq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 22).

Tab. 22: Korrelationstabelle für die 5. Frage (P300-Amplitude und proinflammatorischen Marker)

P300-Amplitude (Target)														
		Fz				Cz				Pz				
		<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	
IL-6	HC	31	0,05	[-1; 0,35]	0,61	31	-0,25	[-1; 0,05]	0,09	31	-0,15	[-1; 0,16]	0,22	
	PG	24	0,12	[-1; 0,45]	0,71	24	0,39	[-1; 0,65]	0,97	24	-0,02	[-1; 0,34]	0,47	
IL-1 $\beta$	HC	31	-0,004	[-1; 0,30]	0,49	31	0,12	[-1; 0,40]	0,73	31	-0,01	[-1; 0,29]	0,48	
	PG	24	0,09	[-1; 0,43]	0,66	24	-0,13	[-1; 0,24]	0,28	24	-0,34	[-1; -0,01]	0,05	
TNF- $\alpha$	HC	31	-0,14	[-1; 0,16]	0,22	31	-0,23	[-1; 0,08]	0,11	31	-0,17	[-1; 0,14]	0,19	
	PG	25	-0,22	[-1; 0,14]	0,15	25	0,16	[-1; 0,48]	0,78	25	0,13	[-1; 0,45]	0,73	
IFN- $\gamma$	HC	31	0,16	[-1; 0,44]	0,81	31	0,10	[-1; 0,39]	0,70	31	-0,06	[-1; 0,24]	0,37	
	PG	25	0,25	[-1; 0,55]	0,88	25	0,004	[-1; 0,35]	0,51	25	-0,18	[-1; 0,17]	0,19	
CRP	HC	24	-0,05	[-1; 0,30]	0,40	24	0,09	[-1; 0,42]	0,66	24	0,06	[-1; 0,39]	0,60	
	PG	20	-0,002	[-1; 0,39]	0,50	20	0,43	[-1; 0,70]	0,97	20	0,37	[-1; 0,66]	0,94	
P300-Amplitude (Non-Target)														
		Fz				Cz				Pz				
		<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	<i>n</i>	$\rho$	CI95	<i>p</i>	
IL-6	HC	31	-0,03	[-1; 0,27]	0,44	31	-0,03	[-1; 0,27]	0,43	31	-0,13	[-1; 0,18]	0,24	
	PG	24	0,06	[-1; 0,39]	0,60	24	0,31	[-1; 0,59]	0,93	24	0,02	[-1; 0,36]	0,54	
IL-1 $\beta$	HC	31	-0,28	[-1; 0,03]	0,07	31	-0,05	[-1; 0,26]	0,41	31	0,02	[-1; 0,32]	0,55	
	PG	24	-0,21	[-1; 0,14]	0,16	24	-0,28	[-1; 0,07]	0,09	24	-0,32	[-1; 0,03]	0,07	
TNF- $\alpha$	HC	31	-0,16	[-1; 0,15]	0,20	31	-0,02	[-1; 0,29]	0,47	31	-0,13	[-1; 0,18]	0,25	
	PG	25	-0,12	[-1; 0,22]	0,28	25	-0,22	[-1; 0,12]	0,14	25	-0,02	[-1; 0,32]	0,47	
IFN- $\gamma$	HC	31	-0,07	[-1; 0,23]	0,35	31	0,15	[-1; 0,44]	0,80	31	-0,14	[-1; 0,17]	0,23	
	PG	25	-0,07	[-1; 0,27]	0,37	25	0,09	[-1; 0,42]	0,67	25	0,13	[-1; 0,45]	0,73	
CRP	HC	24	-0,16	[-1; 0,20]	0,23	24	-0,05	[-1; 0,30]	0,40	24	-0,03	[-1; 0,32]	0,44	
	PG	20	-0,01	[-1; 0,37]	0,48	20	-0,03	[-1; 0,35]	0,45	20	0,14	[-1; 0,49]	0,72	

## 11. 6. Frage: ERP-Latenzzeiten, Erschöpfung und Depressivität

Die 6. Frage dieser Doktorarbeit lautet, wie folgt: *Gibt es positive Korrelationen zwischen den Latenzzeiten des ERP und den durch Fragebögen gemessenen Werten von Erschöpfung und Depressivität bei Personen mit diagnostizierter Depression?* (vgl. Tab. 3).

## a) „Target“, Erschöpfungswerte und Depressivität

## (1) Elektrode Fz

In Bezug auf die Target-ERP-Latenzzeit, die mit der Elektrode Fz (Fz-Target-ERP-Latenzzeit) gemessen wurde, und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werten, die *schwach* waren (Tab. 23). Ebenfalls zeigte dieses statistische Verfahren bei der HC Korrelationswerte, die *schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG *mild* ( $|d| = 0,28$ ). Bei der HC gab es *moderate* Effektstärkenwerte ( $|d| = 0,61$ ).

Bezüglich der Fz-Target-ERP-Latenzzeit und die gemessene Erschöpfungsdimensionen (COG-F, SOM-F und PSY-F) zeigten die PG Korrelationsschweregraden, wie folgt: *moderat* (SOM-F, PSY-F) und *schwach* (COG-F). Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkenwerte bei der PG, wie folgt: *stark* (SOM-F:  $|d| = 1,01$ ; PSY-F:  $|d| = 0,85$ ) und *mild* (COG-F:  $|d| = 0,24$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregraden unterschiedlich. In diesem Fall zeigten alle Korrelationen zwischen den Erschöpfungsdimensionen und Fz-Target-ERP-Latenzzeit *schwache* Schweregrade. Weiterhin waren die Effektstärkenwerte bei der HC, wie folgt: *mild* (COG-F:  $|d| = 0,41$ ; PSY-F:  $|d| = 0,35$ ; SOM-F:  $|d| = 0,24$ ).

Bezüglich der Fz-Target-ERP-Latenzzeit und der TOT-F zeigten die PG Korrelationswerte, die einen *schwachen* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 23). Die HC zeigte auch Korrelationswerte zwischen TOT-F und Fz-Target-ERP-Latenzzeit, die einen *schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 23). In Bezug auf die Effektstärkenwerte zeigte die PG *moderate* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Fz-Target-ERP-Latenzzeit (TOT-F:  $|d| = 0,63$ ). Demgegenüber zeigte die HC *milde* Effektstärke bei der Korrelation zwischen TOT-F und Fz-Target-ERP-Latenzzeit (TOT-F:  $|d| = 0,35$ ).

Schließlich wurden die CI95en für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Fz-Target-ERP-Latenzzeit, sowie alle Erschöpfungswerte und Fz-Target-ERP-Latenzzeit) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes

angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die  $H_0$  anzunehmen, sollen die Werten der  $H_0$  sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da in der HC die Werte der  $H_0$  für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die  $H_0$  jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Die P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 23).

Anders war bei der PG. In dieser Gruppe zeigten bei zwei Korrelationswerten (zwischen SOM-F und Fz-Target-ERP-Latenzzeit, sowie zwischen PSY-F und Fz-Target-ERP-Latenzzeit) CI95, deren Werte die der  $H_0$  nicht inkludierten. Für diesen Korrelationswerte kann gesagt werden, dass die  $H_0$  abgelehnt werden muss, was auf die  $H_A$  ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Die P-Werte sprechen auch für diese Ergebnisse (Tab. 23). Für die restliche Korrelationswerte muss die  $H_0$  nicht abgelehnt werden. Die P-Werte sprechen auch für diese daraus resultierende Ergebnisse (Tab. 23).

## (2) Elektrode Cz

In Bezug auf die Target-ERP-Latenzzeit, die mit der Elektrode Cz (Cz-Target-ERP-Latenzzeit) gemessen wurde, und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werten, die *schwachen* waren (Tab. 23). Bei der HC zeigte dieses statistische Verfahren ebenfalls Korrelationswerte, die *schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei beiden Gruppen *mild* (HC:  $|d| = 0,47$ ; PG:  $|d| = 0,37$ ).

Bezüglich der Cz-Target-ERP-Latenzzeit und der gemessenen Erschöpfungsdimensionen zeigten die PG *schwache* (PSY-F, SOM-F, COG-F) Korrelationsschweregraden. Weiterhin hatten bei der PG alle die entsprechende Effektstärkenwerte dieser Korrelationen *milden* Effektstärken (COG-F:  $|d| = 0,45$ ; PSY-F:  $|d| = 0,28$ ; SOM-F:  $|d| = 0,26$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregrade ähnlich wie bei der PG. Dies bedeutet, dass alle die Korrelationen zwischen den Erschöpfungsdimensionen und der Cz-Target-ERP-Latenzzeit bei der HC *schwache* Korrelationsschweregrade hatten. Die Effektstärkenwerte waren allerdings bei der HC unterschiedlich als bei der PG. Zwei Erschöpfungsdimensionen hatten bei der HC *milde* Effektstärke (SOM-F:  $|d| = 0,30$ ; PSY-F:  $|d| = 0,30$ ). Eine Erschöpfungsdimension hatte bei der HC *moderate* Effektstärke (COG-F:  $|d| = 0,52$ ).

Bezüglich der Cz-Target-ERP-Latenzzeit und der TOT-F zeigten die PG Korrelationswerte, die einen *schwachen* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 23). Die HC zeigte auch Korrelationswerten zwischen TOT-F und Cz-Target-ERP-Latenzzeit, die einen

*schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 23). In Bezug auf die Effektstärkenwerte zeigten beide Gruppen *milde* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Cz-Target-P300-Amplitude (PG:  $|d| = 0,32$ ; HC:  $|d| = 0,41$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Cz-Target-ERP-Latenzzeit, sowie alle Erschöpfungswerte und Cz-Target-ERP-Latenzzeit) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H<sub>0</sub> wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H<sub>0</sub> anzunehmen, sollen die Werten der H<sub>0</sub> sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H<sub>0</sub> für jede Korrelation im jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H<sub>0</sub> jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 23).

### (3) Elektrode Pz

In Bezug auf die Target-ERP-Latenzzeit, die mit der Elektrode Pz (Pz-Target-ERP-Latenzzeit) gemessen wurde, und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die PG bei der Spearman'schen Rangkorrelation Werten, die *schwach* waren (Tab. 23). Die HC zeigte ebenfalls bei diesem statistischen Verfahren Korrelationswerte, die *schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei beiden Gruppen *mild* (PG:  $|d| = 0,26$ ; HC:  $|d| = 0,37$ ).

Bezüglich der Pz-Target-ERP-Latenzzeit und die gemessene Erschöpfungsdimensionen zeigten die PG *schwache* (COG-F, SOM-F, PSY-F) Korrelationsschweregraden. Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkenwerte bei der PG, wie folgt: *mild* (COG-F:  $|d| = 0,35$ ; PSY-F:  $|d| = 0,24$ ) und *moderate* (SOM-F:  $|d| = 0,54$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregraden ähnlich wie bei der PG. Dies bedeutet, dass alle die Korrelationen zwischen den Erschöpfungsdimensionen und der Pz-Target-ERP-Latenzzeit bei der HC *schwache* Schweregrade hatten. Die Effektstärkenwerte waren allerdings bei der HC unterschiedlich er als bei der PG. Zwei Erschöpfungsdimensionen hatten bei der HC *moderate* Effektstärke (PSY-F:  $|d| = 0,63$ ; COG-F:  $|d| = 0,61$ ). Nur eine Erschöpfungsdimension zeigte bei der HC *milde* Effektstärke (SOM-F:  $|d| = 0,47$ ).

Bezüglich der Pz-Target-ERP-Latenzzeit und die TOT-F zeigten die PG Korrelationswerte, die einen *sehr schwachen* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 23). Die HC zeigte demgegenüber Korrelationswerte zwischen TOT-F und Pz-Target-ERP-Latenzzeit,

die einen *schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 23). In Bezug auf die Effektstärkenwerte zeigten die PG *minimale* Effekte (PG:  $|d| = 0,14$ ) und die HC *moderate* Effekte (HC:  $|d| = 0,61$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Pz-Target-ERP-Latenzzeit, sowie alle Erschöpfungswerte und Pz-Target-ERP-Latenzzeit) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation im jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 23).

b) „Non-Target“, Erschöpfungswerte und Depressivität

(1) Elektrode Fz

In Bezug auf die Non-Target-ERP-Latenzzeit, die mit der Elektrode Fz (Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) gemessen wurde, und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werten, die *sehr schwach* waren (Tab. 23). Ebenfalls zeigte dieses statistische Verfahren bei der HC Korrelationswerte, die *sehr schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei beiden Gruppen *minimal* (PG:  $|d| = 0,04$ ; HC:  $|d| = 0,06$ ).

Bezüglich der Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeit und der gemessenen Erschöpfungsdimensionen zeigten die PG *starke* (SOM-F) und *schwache* (COG-F und PSY-F) Korrelationsschweregrade. Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkenwerte bei der PG, wie folgt: *stark* (SOM-F:  $|d| = 1,35$ ), *moderate* (PSY-F:  $|d| = 0,56$ ) und *mild* (COG-F:  $|d| = 0,35$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregraden unterschiedlich. In diesem Fall zeigte die Korrelation zwischen COG-F und Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeit *sehr schwachen* Schweregrade. Die anderen zwei Korrelationen (d.h. die Korrelationen mit PSY-F und SOM-F) hatten bei der HC *schwache* Schweregraden. Weiterhin waren die Effektstärkenwerte bei der HC unterschiedlich als bei der PG. Zwei Erschöpfungsdimensionen hatten bei der HC *milde* Effektstärke (SOM-F:  $|d| = 0,37$ ; PSY-F:  $|d| = 0,28$ ). Nur eine Erschöpfungsdimension hatte bei der HC *minimale* Effektstärke (COG-F:  $|d| = 0,10$ ).

Bezüglich der Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeit und der TOT-F zeigten die PG Korrelationswerte, die einen *moderaten* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 23). Die HC zeigte demgegenüber Korrelationswerte zwischen TOT-F und Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeit, die einen *schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 23). In Bezug auf die Effektstärkenwerte zeigte die PG *moderate* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeit (PG:  $|d| = 0,77$ ). Demgegenüber zeigte die HC *milde* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeit (HC:  $|d| = 0,30$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeiten, sowie alle Erschöpfungswerte und Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeiten) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da in der HC die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Die P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 23).

Anders war bei der PG. In dieser Gruppe zeigten zwei Korrelationswerte (d.h. zwischen SOM-F und Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeiten, sowie zwischen TOT-F und Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeiten) CI95, deren Werte die der H0 nicht inkludierten. Für diese Korrelationswerte kann gesagt werden, dass die H0 abgelehnt werden muss, was auf die HA ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Die P-Werte sprechen auch für diese daraus resultierende Ergebnisse (Tab. 23). Für die restliche Korrelationswerte muss die H0 nicht abgelehnt werden. Die P-Werte sprechen auch für diese daraus resultierende Ergebnisse (Tab. 23).

## (2) Elektrode Cz

In Bezug auf die Non-Target-ERP-Latenzzeit, die mit der Elektrode Cz (Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) gemessen wurde, und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werten, die einen *moderaten* Schweregrad hatten (Tab. 23). Demgegenüber zeigte dieses statistische Verfahren bei der HC Korrelationswerte, die *sehr schwach* waren. Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG *moderat* (PG:  $|d| = 0,68$ ) und bei der HC *minimal* (HC:  $|d| = 0,06$ ).

Bezüglich der Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit und der gemessenen Erschöpfungsdimensionen zeigten die PG *moderate* (COG-F, PSY-F) und *schwache* (SOM-F) Korrelationsschweregraden. Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkenwerte bei der PG, wie folgt: *stark* (PSY-F:  $|d| = 1,09$ ), *moderat* (COG-F:  $|d| = 0,77$ ) und *mild* (SOM-F:  $|d| = 0,37$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregraden unterschiedlich. In diesem Fall zeigte die Korrelation zwischen COG-F und Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit *sehr schwache* Schweregrade. Die andere zwei Korrelationen (die Korrelationen mit SOM-F und PSY-F) hatten bei der HC *schwache* Schweregrade. Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkenwerte bei der HC, wie folgt: *mild* (PSY-F:  $|d| = 0,35$ ; SOM-F:  $|d| = 0,28$ ) und *minimal* (COG-F:  $|d| = 0,02$ ).

Bezüglich der Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit und der TOT-F zeigten die PG Korrelationswerte, die einen *moderaten* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 23). Die HC zeigte demgegenüber Korrelationswerte zwischen TOT-F und Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit, die einen *schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 23). In Bezug auf die Effektstärkenwerte zeigte die PG *starke* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit (PG:  $|d| = 0,90$ ). Die HC zeigte demgegenüber *milde* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit (HC:  $|d| = 0,22$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit, sowie alle Erschöpfungswerte und Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H<sub>0</sub> wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H<sub>0</sub> anzunehmen, sollen die Werten der H<sub>0</sub> sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da in der HC die Werte der H<sub>0</sub> für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H<sub>0</sub> jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Die P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 23).

Anders war bei der PG. In dieser Gruppe zeigten drei Korrelationswerte (zwischen COG-F und Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit, zwischen PSY-F und Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit, sowie zwischen TOT-F und Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) CI95, deren Werte die der H<sub>0</sub> nicht inkludierten. Für diese Korrelationswerte kann gesagt werden, dass die H<sub>0</sub> abgelehnt werden muss, was auf die H<sub>A</sub> ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Die P-Werte sprechen auch für diese daraus resultierende Ergebnisse (Tab. 23). Für die restliche Korrelationswerte muss die H<sub>0</sub> nicht abgelehnt werden. Die P-Werte sprechen auch für diese daraus resultierende Ergebnisse (Tab. 23).

### (3) Elektrode Pz

In Bezug auf die Non-Target-ERP-Latenzzeit, die mit der Elektrode Pz (Pz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) gemessen wurde, und die BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werten, die *sehr schwachen* waren (Tab. 23). Die HC zeigte auch bei diesem statistischen Verfahren Korrelationswerte, die *sehr schwach* waren.

Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei beiden Gruppen *minimal* (HC:  $|d| = 0,16$ ; PG:  $|d| = 0,04$ ).

Bezüglich der Pz-Non-Target-ERP-Latenzzeit und die gemessene Erschöpfungsdimensionen zeigten die PG *schwache* (COG-F, PSY-F) und *sehr schwache* (SOM-F) Korrelationsschweregraden. Weiterhin waren die für diese Korrelationen entsprechende Effektstärkenwerte bei der PG, wie folgt: *moderate* (COG-F:  $|d| = 0,68$ ) und *mild* (PSY-F:  $|d| = 0,32$ ; SOM-F:  $|d| = 0,20$ ).

Bei der HC waren die Korrelationsmuster bezüglich der Korrelationsschweregraden unterschiedlich. In diesem Fall zeigte die Korrelation zwischen COG-F und Pz-Non-Target-ERP-Latenzzeit *schwache* Schweregraden. Die andere zwei Korrelationen (die Korrelationen mit SOM-F und PSY-F) hatten bei der HC *schwache* Schweregraden. Weiterhin waren die Effektstärkenwerte bei der HC unterschiedlich als bei der PG. Zwei Erschöpfungsdimensionen hatten bei der HC *milde* Effektstärke (SOM-F:  $|d| = 0,39$ ; PSY-F:  $|d| = 0,32$ ). Nur eine Erschöpfungsdimension zeigte bei der HC *minimale* Effektstärke (COG-F:  $|d| = 0,12$ ).

Bezüglich der Pz-Non-Target-ERP-Latenzzeit und der TOT-F zeigten die PG Korrelationswerte, die einen *schwachen* Korrelationsschweregrad hatten (Tab. 23). Die HC zeigte ebenfalls Korrelationswerte zwischen TOT-F und Pz-Non-Target-ERP-Latenzzeit, die einen *schwachen* Schweregrad hatten (Tab. 23). In Bezug auf die Effektstärkenwerte zeigten beide Gruppen *milde* Effekte für die Korrelation zwischen TOT-F und Pz-Non-Target-ERP-Latenzzeit (PG:  $|d| = 0,47$ ; HC:  $|d| = 0,26$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen BDI-FS<sub>TOT</sub> und Pz-Non-Target-ERP-Latenzzeit, sowie alle Erschöpfungswerte und Pz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H<sub>0</sub> wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H<sub>0</sub> anzunehmen, sollen die Werten der H<sub>0</sub> sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H<sub>0</sub> für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H<sub>0</sub> jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese daraus resultierende Ergebnisse (Tab. 23).

Tab. 23: Korrelationstabelle für die 6. Frage (ERP-Latenzzeiten, Erschöpfungsdimensionen und Depressivität)

ERP-Latenzzeiten (Target)													
		Fz				Cz				Pz			
		<i>n</i>	$\rho$	<i>p</i>	CI95	<i>n</i>	$\rho$	<i>p</i>	CI95	<i>n</i>	$\rho$	<i>p</i>	CI95
BDI-FStot	HC	31	-0,29	0,95	[-0,55;1]	31	0,23	0,11	[-0,08;1]	31	0,18	0,17	[-0,13;1]
	PG	25	0,14	0,25	[-0,21;1]	25	0,18	0,20	[-0,17;1]	25	-0,13	0,73	[-0,46;1]
COG-F	HC	31	-0,20	0,86	[-0,47;1]	31	0,25	0,09	[-0,06;1]	31	0,29	0,06	[-0,01;1]
	PG	25	-0,12	0,71	[-0,45;1]	25	0,22	0,15	[-0,14;1]	25	-0,17	0,79	[-0,49;1]
SOM-F	HC	31	-0,12	0,74	[-0,41;1]	31	0,15	0,21	[-0,16;1]	31	0,23	0,11	[-0,08;1]
	PG	25	0,45	0,01	[ 0,13;1]	25	0,13	0,27	[-0,22;1]	25	0,26	0,11	[-0,09;1]
PSY-F	HC	31	-0,17	0,82	[-0,45;1]	31	0,15	0,21	[-0,16;1]	31	0,30	0,05	[-0,01;1]
	PG	25	0,39	0,03	[ 0,05;1]	25	0,14	0,26	[-0,22;1]	25	0,12	0,29	[-0,24;1]
TOT-F	HC	31	-0,17	0,83	[-0,45;1]	31	0,20	0,14	[-0,10;1]	31	0,29	0,06	[-0,01;1]
	PG	25	0,30	0,08	[-0,05;1]	25	0,16	0,22	[-0,19;1]	25	0,07	0,37	[-0,28;1]
ERP-Latenzzeiten (Non-Target)													
		Fz				Cz				Pz			
		<i>n</i>	$\rho$	<i>p</i>	CI95	<i>n</i>	$\rho$	<i>p</i>	CI95	<i>n</i>	$\rho$	<i>p</i>	CI95
BDI-FStot	HC	31	-0,03	0,56	[-0,33;1]	31	-0,03	0,57	[-0,33;1]	31	-0,08	0,67	[-0,38;1]
	PG	25	0,02	0,47	[-0,32;1]	25	0,32	0,06	[-0,03;1]	25	0,02	0,46	[-0,32;1]
COG-F	HC	31	0,05	0,40	[-0,26;1]	31	-0,01	0,53	[-0,31;1]	31	-0,06	0,62	[-0,35;1]
	PG	25	0,17	0,20	[-0,18;1]	25	0,36	0,04	[ 0,02;1]	25	0,32	0,06	[-0,02;1]
SOM-F	HC	31	0,18	0,17	[-0,13;1]	31	0,14	0,22	[-0,17;1]	31	-0,19	0,84	[-0,46;1]
	PG	25	0,56	0,002	[ 0,27;1]	25	0,18	0,19	[-0,16;1]	25	0,10	0,31	[-0,24;1]
PSY-F	HC	31	0,14	0,22	[-0,16;1]	31	0,17	0,18	[-0,14;1]	31	-0,16	0,81	[-0,44;1]
	PG	25	0,27	0,10	[-0,08;1]	25	0,48	0,01	[ 0,17;1]	25	0,16	0,23	[-0,19;1]
TOT-F	HC	31	0,15	0,22	[-0,16;1]	31	0,11	0,27	[-0,19;1]	31	-0,13	0,76	[-0,42;1]
	PG	25	0,36	0,04	[ 0,02;1]	25	0,41	0,02	[ 0,08;1]	25	0,23	0,13	[-0,11;1]

## 12. 7. Frage: ERP-Latenzzeiten und proinflammatorische Marker

Die 7. Frage dieser Doktorarbeit lautet, wie folgt: *Gibt es positive Korrelationen zwischen den Latenzzeiten des ERP und den gemessenen proinflammatorischen Marker bei Personen mit diagnostizierter Depression?* (vgl. Tab. 3).

## a) „Target“ und die proinflammatorischen Marker

## (1) Elektrode Fz

In Bezug auf die Target-ERP-Latenzzeit, die mit der Elektrode Fz (Fz-Target-ERP-Latenzzeit) gemessen wurde, und die gemessenen proinflammatorischen Marker (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werten, die *schwach* (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) und *sehr schwach* (IL-1 $\beta$ , IL-6) waren (Tab. 24). Ein anderes Korrelationsmuster zeigte die HC bei diesem statistischen Verfahren. Die Korrelationswerte hatten bei der HC *moderate* (IL-1 $\beta$ ), *schwache* (CRP, IFN- $\gamma$ , IL-6) und *sehr schwache* (TNF- $\alpha$ ) Schweregraden.

Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG, wie folgt: *mild* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,20$ ; CRP:  $|d| = 0,45$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,30$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,49$ ) und *minimal* (IL-6:  $|d| = 0,12$ ). Bei der HG waren die entsprechende Effektstärkenwerte der Korrelationen, wie folgt: *moderat* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,75$ ), *mild* (IL-6:  $|d| = 0,43$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,30$ ; CRP:  $|d| = 0,22$ ) und *minimal* (TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,16$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (d.h. zwischen jedem gemessenen proinflammatorischen Marker und Fz-Target-ERP-Latenzzeit) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da in der PG die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Die P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 24).

Anders bei der HC. In dieser Gruppe zeigte ein Korrelationswert (zwischen IL-1 $\beta$ -Konzentration und Fz-Target-ERP-Latenzzeit) CI95, dessen Wert den der H0 nicht inkludierte. Für diesen Korrelationswert kann gesagt werden, dass die H0 abgelehnt werden muss, was auf die HA ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Die P-Werte sprechen ebenfalls für diese Ergebnisse (Tab. 24). Für die restliche Korrelationswerte muss die H0 nicht abgelehnt werden. Die P-Werte sprechen für diese daraus resultierende Ergebnisse (Tab. 24).

## (2) Elektrode Cz

In Bezug auf die Target-ERP-Latenzzeit, die mit der Elektrode Cz (Cz-Target-ERP-Latenzzeit) gemessen wurde, und die gemessenen proinflammatorischen Marker (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werten, die *moderate* (CRP), *schwach* (IL-1 $\beta$ , IL-6) und *sehr schwach* (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) waren (Tab. 24). Ein ähnliches Korrelationsmuster zeigte die HC bei diesem statistischen Verfahren. Die Korrelationswerte hatten bei der HC *moderate* (CRP), *schwache* (IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ) und *sehr schwache* (TNF- $\alpha$ ) Schweregrade.

Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG, wie folgt: *moderate* (CRP:  $|d| = 0,65$ ), *mild* (IL-6:  $|d| = 0,43$ ; IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,35$ ) und *minimal* (TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,10$ , IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,04$ ). Bei der HG waren die entsprechende Effektstärkenwerte der Korrelationen, wie folgt: *moderate* (CRP:  $|d| = 0,70$ ) und *mild* (IL-6:  $|d| = 0,47$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,41$ ; IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,22$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,20$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen jedem gemessenen proinflammatorischen Marker und Cz-Target-ERP-Latenzzeit) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation (zwischen Cz-Target-ERP-Latenzzeit und den gemessenen proinflammatorischen Markern) in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 bei jedem Fall nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese daraus resultierende Ergebnisse (Tab. 24).

## (3) Elektrode Pz

In Bezug auf die Target-ERP-Latenzzeit, die mit der Elektrode Pz (Pz-Target-ERP-Latenzzeit) gemessen wurde, und die gemessenen proinflammatorischen Marker (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werte, die *moderat* (CRP) und *sehr schwach* (IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) waren (Tab. 24). Ein anderes Korrelationsmuster zeigte die HC bei diesem statistischen Verfahren. Die Korrelationswerte hatten bei der HC *schwache* (IFN- $\gamma$ ) und *sehr schwache* (IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, IL-1 $\beta$ ) Schweregrade.

Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG, wie folgt: *moderate* (CRP:  $|d| = 0,68$ ), *mild* (IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,20$ ) und *minimal* (IL-6:  $|d| = 0,18$ ; IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,10$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,06$ ). Bei der HG waren die entsprechende Effektstärkenwerte

der Korrelationen, wie folgt: *mild* (IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,41$ ; CRP:  $|d| = 0,20$ ) und *minimal* (IL-6:  $|d| = 0,14$ ; IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,08$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,04$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen jedem gemessenen proinflammatorischen Marker und Pz-Target-ERP-Latenzzeit) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 bei jedem Fall nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 24).

b) „Non-Target“ und die proinflammatorischen Marker

(1) Elektrode Fz

In Bezug auf die Non-Target-ERP-Latenzzeit, die mit der Elektrode Fz (Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) gemessen wurde, und die gemessenen proinflammatorischen Marker (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werte, die *schwach* (IL-6, IFN- $\gamma$ ) und *sehr schwach* (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CRP) waren (Tab. 24). Ähnliche Korrelationsmuster zeigte die HC bei diesem statistischen Verfahren. Die Korrelationswerte hatten bei der HC *schwache* (IFN- $\gamma$ ) und *sehr schwache* (CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) Schweregrade. Die für diese Korrelationen entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG, wie folgt: *mild* (IL-6:  $|d| = 0,32$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,47$ ) und *minimal* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,18$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,10$ ; CRP:  $|d| = 0,02$ ). Demgegenüber hatten alle Korrelationswerte bei der HC *milde* Effekten (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,45$ ; CRP:  $|d| = 0,35$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,35$ ; IL-6:  $|d| = 0,28$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,20$ ).

Schließlich wurde CI95 für jedes Korrelationspaar (d.h. zwischen jedem gemessenen proinflammatorischen Marker und Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 bei jedem Fall nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 24).

## (2) Elektrode Cz

In Bezug auf die Non-Target-ERP-Latenzzeit, die mit der Elektrode Cz (Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) gemessen wurde, und die gemessenen proinflammatorischen Marker (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werten, die *schwach* (IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , CRP) und *sehr schwach* (TNF- $\alpha$ ) waren (Tab. 24). Andere Korrelationsmuster zeigte die HC bei diesem statistischen Verfahren. Die Korrelationswerte hatten bei der HC *moderate* (IL-1 $\beta$ ), *schwache* (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) und *sehr schwache* (IL-6, CRP) Schweregrade.

Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG, wie folgt: *moderat* (IL-6:  $|d| = 0,58$ ; CRP:  $|d| = 0,52$ ), *mild* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,41$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,32$ ) und *minimal* (TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,16$ ). Bei der HC waren die entsprechende Effektstärkenwerte der Korrelationen, wie folgt: *moderat* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,65$ ), *mild* (IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,41$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,35$ ) und *minimal* (IL-6:  $|d| = 0,18$ ; CRP:  $|d| = 0,01$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (zwischen jedem gemessenen proinflammatorischen Marker und Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da in der PG die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Die P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 24)

Anders war bei der HC. In dieser Gruppe zeigte bei einem Korrelationswert (zwischen IL-1 $\beta$ -Konzentration und Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) CI95, deren Werte die der H0 nicht inkludierten. Für diesen Korrelationswert kann gesagt werden, dass die H0 abgelehnt werden muss, was auf die HA ( $\rho > 0$ ) hindeutet. Die P-Werte sprechen auch für diese Ergebnisse (Tab. 24). Für die restliche Korrelationswerte muss die H0 nicht abgelehnt werden. Die P-Werte sprechen auch für diese Ergebnisse (Tab. 24).

## (3) Elektrode Pz

In Bezug auf die Non-Target-ERP-Latenzzeit, die mit der Elektrode Pz (Pz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) gemessen wurde, und die gemessenen proinflammatorischen Marker (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CRP) zeigten die PG bei dem Spearman'schen Rangkorrelationsverfahren Werten, die *moderate* (IL-1 $\beta$ ), *schwach* (CRP, IL-6, IFN- $\gamma$ ) und *sehr schwach* (TNF- $\alpha$ ) waren (Tab. 24). Anderes Korrelationsmuster zeigte die HC bei diesem statistischen Verfahren. Die Korrelationswerte hatten bei der HC *schwache* (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) und *sehr schwache* (CRP, IFN- $\gamma$ ) Schweregraden.

Die für diese Korrelation entsprechende Werte der Effektstärke waren bei der PG, wie folgt: *moderate* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,77$ ), *mild* (IL-6:  $|d| = 0,47$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,39$ ; CRP:  $|d| = 0,26$ ), *minimal* (TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,08$ ). Bei der HG waren die entsprechende Effektstärkenwerte der Korrelationen, wie folgt: *mild* (IL-1 $\beta$ :  $|d| = 0,35$ ; IL-6:  $|d| = 0,30$ ; TNF- $\alpha$ :  $|d| = 0,24$ ; IFN- $\gamma$ :  $|d| = 0,20$ ) und *minimal* (CRP:  $|d| = 0,04$ ).

Schließlich wurden CI95 für jedes Korrelationspaar (d.h. zwischen jedem gemessenen proinflammatorischen Marker und Pz-Non-Target-ERP-Latenzzeit) berechnet, um die Hypothese dieser Frage zu überprüfen. Für die H0 wurde Folgendes angenommen:  $\rho \leq 0$ . Um die H0 anzunehmen, sollen die Werten der H0 sich im CI95 jeder Korrelation befinden.

Da die Werte der H0 für jede Korrelation in jedem CI95 eingeschlossen sind, kann gesagt werden, dass die H0 jeder Korrelation nicht abgelehnt werden muss. Diese Annahme gilt sowohl für die PG als auch für die HC. Die entsprechende P-Werte sprechen für diese Ergebnisse (Tab. 24).

Tab. 24: Korrelationstabelle für die 7. Frage (ERP-Latenzzeiten und proinflammatorischen Marker)

ERP-Latenzzeiten (Target)													
		Fz				Cz				Pz			
		<i>n</i>	$\rho$	<i>p</i>	CI95	<i>n</i>	$\rho$	<i>p</i>	CI95	<i>n</i>	$\rho$	<i>p</i>	CI95
IL-6	HC	31	-0,21	0,88	[-0,48;1]	31	-0,23	0,89	[-0,50;1]	31	0,07	0,35	[-0,23;1]
	PG	24	0,06	0,39	[-0,29;1]	24	0,21	0,16	[-0,15;1]	24	0,09	0,35	[-0,27;1]
IL-1 $\beta$	HC	31	0,35	0,03	[ 0,06;1]	31	0,11	0,29	[-0,20;1]	31	0,04	0,42	[-0,27;1]
	PG	24	-0,10	0,67	[-0,43;1]	24	-0,17	0,79	[-0,50;1]	24	0,05	0,41	[-0,31;1]
TNF- $\alpha$	HC	31	-0,08	0,67	[-0,37;1]	31	0,10	0,30	[-0,21;1]	31	0,02	0,46	[-0,28;1]
	PG	25	0,15	0,24	[-0,21;1]	25	-0,05	0,59	[-0,39;1]	25	0,03	0,45	[-0,32;1]
IFN- $\gamma$	HC	31	-0,15	0,79	[-0,43;1]	31	0,20	0,14	[-0,11;1]	31	0,20	0,14	[-0,11;1]
	PG	25	0,24	0,13	[-0,11;1]	25	0,02	0,46	[-0,32;1]	25	-0,10	0,68	[-0,43;1]
CRP	HC	24	0,11	0,30	[-0,24;1]	24	0,33	0,06	[-0,02;1]	24	-0,10	0,68	[-0,43;1]
	PG	20	-0,22	0,82	[-0,56;1]	20	0,31	0,10	[-0,09;1]	20	0,32	0,09	[-0,08;1]
ERP-Latenzzeiten (Non-Target)													
		Fz				Cz				Pz			
		<i>n</i>	$\rho$	<i>p</i>	CI95	<i>n</i>	$\rho$	<i>p</i>	CI95	<i>n</i>	$\rho$	<i>p</i>	CI95
IL-6	HC	31	0,14	0,23	[-0,17;1]	31	-0,09	0,68	[-0,38;1]	31	-0,15	0,79	[-0,43;1]
	PG	24	0,16	0,22	[-0,19;1]	24	0,28	0,10	[-0,08;1]	24	0,23	0,14	[-0,12;1]
IL-1 $\beta$	HC	31	0,22	0,12	[-0,09;1]	31	0,31	0,04	[ 0,01;1]	31	-0,17	0,82	[-0,45;1]
	PG	24	-0,09	0,66	[-0,42;1]	24	-0,20	0,83	[-0,51;1]	24	-0,36	0,96	[-0,63;1]
TNF- $\alpha$	HC	31	0,17	0,18	[-0,14;1]	31	-0,17	0,82	[-0,45;1]	31	0,12	0,26	[-0,19;1]
	PG	25	0,05	0,42	[-0,30;1]	25	0,08	0,36	[-0,27;1]	25	-0,04	0,57	[-0,37;1]
IFN- $\gamma$	HC	31	-0,10	0,70	[-0,39;1]	31	-0,20	0,86	[-0,48;1]	31	-0,10	0,70	[-0,39;1]
	PG	25	0,23	0,13	[-0,11;1]	25	-0,16	0,78	[-0,47;1]	25	-0,19	0,82	[-0,50;1]
CRP	HC	24	-0,17	0,79	[-0,49;1]	24	0,004	0,49	[-0,34;1]	24	0,02	0,46	[-0,32;1]
	PG	20	0,01	0,49	[-0,37;1]	20	-0,25	0,86	[-0,57;1]	20	0,13	0,30	[-0,27;1]

## VIII. Diskussion

### 1. Kurze Einführung in der Diskussion der Ergebnisse

Wie bereits im Ergebnissteil berichtet, gibt es verschiedene Korrelationen, die die Forschungsfragen dieser Doktorarbeit beantworten. Eine vollständige Zusammenfassung der Ergebnisse befindet sich am Ende jeder Frage als Tabelle.

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse jedes Teils diskutiert, sodass die ursprünglichen Forschungsfragen beantwortet werden. Frage 1 im ersten Teil und Fragen 2 bis 7 im zweiten Teil.

Die Ergebnisse werden mittels der aktuellen Veröffentlichungen diskutiert und mit der Information aus der aktuellen Literatur verglichen. Besonders wird auf den folgenden Punkt geachtet: Konsistenz der Ergebnisse, d.h. ob ähnliche Ergebnisse von verschiedenen Autoren und zu verschiedenen Zeitpunkten beobachtet wurden. Dies wurde zuerst von Bradford Hill verwendet und dienen in dieser Diskussion der Orientierung und Struktur der Ergebnisdeutung<sup>108</sup>.

Schließlich werden im Einschränkungen-Teil mögliche alternative Erklärungen sowie besondere unvermeidbare Verhinderungen dieser Doktorarbeit (z.B. Störvariablen, Verteilung der Variablen, Frauen-zu-Männer Ratio, etc.) erläutert. Am Ende werden die Ergebnisse dieser Doktorarbeit verwendet, um daraus Schlussfolgerungen auf die Forschungsfragen zu ziehen.

### 2. Erster Teil

#### 1. 1. Frage: Erschöpfung, Depressivität und proinflammatorische Marker

In beiden Gruppen (Tab. 25) korrelieren die Werte der Erschöpfungsdimensionen und der BDI-FS<sub>TOT</sub>. Ebenso die gesamten Erschöpfungswerte mit den BDI-FS<sub>TOT</sub>-Werten (Tab. 25). In der PG waren allerdings drei Korrelationsstärken mit BDI-FS<sub>TOT</sub> (COG-F, PSY-F, TOT-F) größer als diejenigen der HC. Bei beiden Gruppen wurde die H<sub>0</sub> jeder Korrelation (d.h. Erschöpfungsdimensionen bzw. gesamte Erschöpfungswerte und BDI-FS<sub>TOT</sub>) abgelehnt, da die CI95 jeder Korrelation nicht die Werte der H<sub>0</sub> angenommen haben.

Diese Befunde entsprechen der aktuellen Literatur über Korrelation zwischen Erschöpfung und Depression. Beispielsweise zeigte 2009 die Studie von *Ferentinos et al.* eine starke Korrelation zwischen Depressivität und Erschöpfung<sup>109</sup>. 81 Teilnehmer mit diagnostizierter Depression wurden mittels der Skala für Depression Hamiltons (*Hamilton Depression Rating Scale* oder HDRS) und der Skala für Erschöpfungsschweregrade (*Fatigue Severity Scale* oder FSS) evaluiert. Die Korrelationen wurden mittels des Spearman'schen und

des Pearson'schen Rangkorrelationsverfahrens berechnet. Die Ergebnisse dieser Studie wiesen eine Korrelation zwischen der durch HDRS gemessenen Depressivität und dem durch FSS gemessenen Erschöpfungsschweregrad nach (HDRS vs. FSS:  $r = 0,334; p = 0,002$ )<sup>109</sup>. Eine andere Studie von *Vaccarino et al.* zeigte auch, dass Depressivität mit Erschöpfung korrelierte<sup>110</sup>. Diese Studie stellte Daten von 2191 Patienten aus verschiedenen klinischen Studien dar, in der die Symptomatik mittels des *Somatic Symptoms Inventory* (Abk. SSI) und der HDRS gemessen wurde<sup>110</sup>. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass 78% der Patienten über moderate oder schwerere Erschöpfungssymptomatik klagten (z.B. „sich überall müde, abgeschlagen oder schwach fühlen“). Des Weiteren zeigte das Pearson'sche Korrelationsverfahren in dieser Studie einen starken Korrelationsschweregrad ( $r = 0,51$ ) zwischen der durch HDRS gemessenen Depressivität und der SSI kommenden Erschöpfungssymptome (d.h. „sich überall müde, abgeschlagen oder schwach fühlen“)<sup>110</sup>. Die Studie von Maes veranschaulichte, dass die diagnostischen Kriterien der Depression, Erschöpfungssymptomatik beinhalten sollten. Mittels einer Faktorenanalyse zeigte dieser Autor, dass die Symptome eines Patienten mit diagnostizierter Depression in zwei Faktoren klassifiziert wurden (d.h. Erschöpfung und somatische Symptomatik, sowie die Depressionsfaktor)<sup>111</sup>. Des Weiteren gab es in dieser Studie ebenso Korrelationen zwischen der Erschöpfungssymptomatik und durch die HDRS gemessenen Depressivität ( $r = 0,45, p = 0,0003$ ). Schließlich wurde in dieser Studie nachgewiesen, dass Erschöpfungssymptomatik ein wichtiges Merkmal der klinischen Darstellung der Depression und ein wichtiger Prädiktor der Depressionskrankheit ist<sup>111</sup>.

Die Daten dieser Doktorarbeit haben nachgewiesen, dass auch eine Korrelation zwischen Erschöpfung und Depressivität besteht. Die erhobenen Ergebnisse dieser Arbeit sind konsistent mit den aktuellen Veröffentlichungen über Depression und Erschöpfung.

Bezüglich der Korrelationen zwischen den proinflammatorischen Parametern und der Depressivität zeigten die Ergebnisse dieser Doktorarbeit zwei positive Korrelationen in der PG, dass ihr CI95 nicht die Werte der H0 eingeschlossen haben (Tab. 25). Diese waren die Korrelationen zwischen IL-1 $\beta$  und BDI-FS<sub>TOT</sub>, sowie zwischen TNF- $\alpha$  und BDI-FS<sub>TOT</sub> (Tab. 25). Die restlichen Korrelationen (IFN- $\gamma$  und BDI-FS<sub>TOT</sub>, CRP und BDI-FS<sub>TOT</sub>, IL-6 und BDI-FS<sub>TOT</sub>) hatten einen CI95, in dem die Werte der H0 eingeschlossen wurden. Aus diesem Grund wurde die H0 in diesen Fällen nicht abgelehnt (Tab. 25). Bei der HC gab es keine Korrelation (d.h. zwischen BDI-FS und den fünf gemessenen entzündlichen Parameter), die die Werte der H0 nicht eingeschlossen hatten. Deshalb wurden die H0 aller Korrelationen nicht abgelehnt.

Anders hatte die PG positiven Korrelationen zwischen Depressivität und Entzündung (IL-1 $\beta$  und BDI-FS<sub>TOT</sub>; TNF- $\alpha$  und BDI-FS<sub>TOT</sub>), deren CI95 nicht die Werte der H0 eingeschlossen haben.

Korrelationen zwischen TNF- $\alpha$  und Depressivität wurden auch in der Literatur berichtet. Beispielsweise zeigte *Liu et al.* in einer Meta-Analyse von 29 Veröffentlichungen höhere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen bei Personen mit diagnostizierter Depression<sup>112</sup>. Interessanterweise zeigten die Autoren, dass Personen mit Depression und europäischer Herkunft größere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen hatten als Personen mit Depression und nicht europäischer Herkunft. Diese Aussage gilt auch für diese Doktorarbeit, denn alle Teilnehmer dieser Doktorarbeit mit diagnostizierter Depression sind europäischer Herkunft.

Ein anderes Beispiel ist die Studie von *Köhler et al.*. In einer Meta-Analyse von 82 Studien zeigten diese Autoren auch höhere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen bei Personen mit diagnostizierter Depression als bei gesunden Probanden<sup>31</sup>. Ein letztes Beispiel ist die Studie von *Kim et al.*<sup>113</sup>. Diese longitudinale Studie zeigte die Veränderungen von den Zytokinen-Werte bei 48 stationären Patienten vor der medikamentösen Behandlung und nach einer 6-wöchigen medikamentösen Behandlung. Diese erhobenen Daten wurden auch mit gesunden Probanden verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Personen mit diagnostizierter Depression vor der Behandlung größere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen hatten als gesunden Probanden. Allerdings gab es keinen Unterschied der TNF- $\alpha$ -Konzentrationen zwischen Patienten und Kontrollen nach der 6-wöchigen Behandlung.

Verschiedene Ergebnisse weisen darauf hin, dass Depressivität mit höherer TNF- $\alpha$  Konzentration vergesellschaftet ist. Die Zytokinen TNF- $\alpha$  ist verantwortlich für die Aktivierung der Makrophagen sowie für die Entstehung der Fieber- und Schock-Reaktion des Körpers<sup>114</sup>. Weiterhin stimuliert die Zytokine TNF- $\alpha$  die HPAA, wie in verschiedenen Studien gezeigt wurde<sup>115</sup>. Die Stimulierung der HPAA und die Erhöhung von Kortisol erfolgt durch die Überproduktion von CRH und ACTH<sup>23,115</sup>. Demzufolge entstehen die Depressionssymptome mit kognitiver und affektiver Symptomatik<sup>23</sup>. Eine experimentelle Tierstudie mit Ratten zeigte eine verminderte Expression von TNF- $\alpha$  im Hypothalamus nach Behandlung mit Citalopram<sup>116</sup>. Eine andere experimentelle Tierstudie für Depression mit genetisch modifizierten Ratten zeigte, dass die pharmakologische Blockierung der TNF- $\alpha$ -Rezeptoren mittels Etanercept positive Effekte in der Depressionssymptomatik dieses Tiermodelles hatte<sup>117</sup>. Ein letztes Beispiel ist die Studie von *Karson et al.*, in der gezeigt wurde, dass Infliximab (ein TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Blocker) mögliche Antidepressivum-Effekte hatte, denn die für Depression genetisch

modifizierter Ratten weisen weniger Stresssymptomatik auf, im Vergleich zu den Ratten, die nur Kochsalz als Placebo bekamen<sup>118</sup>.

Außer den Effekten über die HPA-Achse kann auch die TNF- $\alpha$  die Konzentrationen von verschiedenen Hirnmetaboliten modifizieren, wie z.B. Kyneurinsäure, Chinolinsäure und Omega-3-Säure<sup>118</sup>. Kyneurinsäure und Chinolinsäure sind prinzipiell hirntoxische Substanzen, die mit einer Neigung zur Suizidalität verbunden sind<sup>119</sup>. Demgegenüber sind Omega-3-Säure neuroprotektiv; verschiedene Autoren wiesen darauf hin, dass diese wichtige Nahrungskomponente stimmungsaufhellende Effekte hat. Dennoch sind die pharmakologischen Grundlagen dieser Effekte noch nicht geklärt<sup>120</sup>. Die Symptome der Depression können aufgrund der Modifizierung dieser genannten Substanzen im Gehirn und einer Erhöhung von TNF- $\alpha$ -Konzentration erklärt werden.

In Bezug auf die positive Korrelation zwischen IL-1 $\beta$  und BDI-FS<sub>TOT</sub> zeigten die Ergebnisse dieser Doktorarbeit, dass bei der PG diese Korrelation die erwartete HA erfüllte, wie ebenfalls bei der Korrelation zwischen TNF- $\alpha$  und BDI-FS<sub>TOT</sub> gezeigt. Diese Ergebnisse sind auch in der Literatur bewiesen. Für eine Korrelation zwischen IL-1 $\beta$  und Depressivität spricht die Studie von *Mota et al.*, die Probanden mit unipolarer und bipolarer Depression untersucht haben<sup>121</sup>. In dieser Studie wurden 80 Patienten mit diagnostizierter unipolarer Depression (Abk. MD) und 80 Patienten mit diagnostizierter bipolarer Depression (Abk. BD) untersucht. Diese Information wurde auch mit Untersuchungen von 80 gesunden Probanden verglichen. Die Ergebnisse zeigten in diesem Fall, dass die IL-1 $\beta$ -Werte i.S. bei der Gruppe von Personen mit MD größere waren als die Kontrollgruppe und die Personen mit BD (MD:  $12.58 \pm 20.69$ ; BD:  $6.54 \pm 7.59$ ; Kontrollgruppe:  $4.46 \pm 6.22$ ;  $p = 0,001$ )<sup>121</sup>. Obwohl es bei der ersten Frage dieser Doktorarbeit nicht um Gruppenunterschiede ging, zeigten die Ergebnisse ein direktes Verhältnis zwischen IL-1 $\beta$ -Werte und BDI-FS<sub>TOT</sub> aufgrund der resultierenden, positiven Korrelation (d.h. je höher die IL-1 $\beta$ -Konzentration ist, umso höher ist die BDI-FS<sub>TOT</sub>). Ein weiteres Beispiel das für einen Zusammenhang zwischen IL-1 $\beta$  und Depressivität spricht, zeigen die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit von *Ellul et al.*<sup>122</sup>. Diese Arbeit analysierte insgesamt 1922 Studien über die Assoziation zwischen IL-1 $\beta$  und Depressivität bzw. die Depressionsdiagnose. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass nur Studien mit einer hohen Qualität einen Zusammenhang zwischen IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und Depressivität gefunden haben<sup>122</sup>. Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit zeigten auch ähnliche Ergebnisse, wie die bereits genannte Studie von *Ellul et al.*, d.h. positive Korrelationen zwischen IL-1 $\beta$  und BDI-FS<sub>TOT</sub>, obwohl beide Forschungsarbeiten verschiedene Methoden verwenden haben, um das gleiche Resultat zu bekommen<sup>122</sup>. Ein letztes Beispiel, das auch für

einen Zusammenhang zwischen IL-1 $\beta$  und Depressivität spricht, ist die Studie von *Alcocer-Gomez et al.*<sup>123</sup>. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Personen mit diagnostizierter Depression und ohne Behandlung erhöhte IL-1 $\beta$ -Werte i.S. hatten als die Personen mit diagnostizierter Depression und mit Behandlung (Amitriptylin als Antidepressivum)<sup>123</sup>. Des Weiteren korrelierte die mittels BDI gemessenen Depressivität mit der IL-1 $\beta$ -Konzentration bei den Teilnehmern mit Depression<sup>123</sup>. Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit zeigte auch eine positive Korrelation zwischen IL-1 $\beta$  und BDI-FS<sub>TOT</sub> nur bei der PG.

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit entsprechen den pathophysiologischen Effekten der Zytokine IL-1 $\beta$  im menschlichen Körper. Die Zytokine IL-1 $\beta$  ist ein proinflammatorisches Molekül<sup>124</sup>, das von Makrophagen produziert wird. Gegenüber Fieber und Infektionen produzieren die Makrophagen diese Zytokine als Botenstoff für andere Leukozyten<sup>114</sup>. Im ZNS spielt die Zytokine IL-1 $\beta$  eine Rolle, denn sie moduliert die HPAA-Antwort<sup>115</sup>. Des Weiteren ist die IL-1 $\beta$  verantwortlich für die Sekretion von Kortikoiden. Die übermäßigen Signale von IL-1 $\beta$  im Gehirn erfolgen aufgrund einer Induktion verschiedener Neurotransmitter, v.a. Serotonin. Diese Botenstoff ist klassischerweise mit Depression assoziiert<sup>115</sup>. Es wird darauf hingewiesen, dass eine chronisch übermäßige Aktivierung von der HPAA durch die IL-1 $\beta$  zu den klassischen Symptomen der Depression führt<sup>40</sup>.

Bezüglich der HC zeigten die Korrelationsergebnisse zwischen den Entzündungsparametern und den BDI-FS<sub>TOT</sub>-Werten keine positive Korrelation, deren CI95 die Werte der H0 nicht eingeschlossen haben. Bei der PG war dies nicht der Fall, dass zwei verschiedenen Zytokinen mit BDI-FS<sub>TOT</sub> korreliert und deren CI95 die Werte der H0 nicht eingeschlossen haben. Dies ist ein Hinweis, dass es eine mögliche Entzündungskomponente bei Depressivität (d.h. BDI-FS<sub>TOT</sub>) aufgrund des dargestellten Korrelationsmusters (Tab. 25) gibt.

Die Korrelationen zwischen den proinflammatorischen Parametern und Erschöpfung (Erschöpfungsdimensionen und gesamte Erschöpfungswerte) zeigten die Ergebnisse dieser Doktorarbeit verschiedene positive Korrelationen in beiden Gruppen, deren CI95 nicht die Werte der H0 eingeschlossen haben (Tab. 25). Bei der PG waren diese Korrelationen, wie folgt: TNF- $\alpha$  und COG-F, TNF- $\alpha$  und SOM-F, TNF- $\alpha$  und PSY-F, sowie TNF- $\alpha$  und TOT-F (Tab. 25). Bei der HC waren die Korrelationen wie folgt: TNF- $\alpha$  und SOM-F, TNF- $\alpha$  und TOT-F, IL-6 und SOM-F, IL-6 und TOT-F, IL-1 $\beta$  und COG-F, IL-1 $\beta$  und PSY-F, IL-1 $\beta$  und SOM-F, sowie IL-1 $\beta$  und TOT-F (Tab. 25). Die restlichen Korrelationen hatten CI95, bei denen die Werte der H0 eingeschlossen wurden. Daher wurde die H0 in diesen Fällen nicht abgelehnt (Tab. 25).

In diesem Sinn hatte die PG positive Korrelationen zwischen TNF- $\alpha$  und allen Erschöpfungsdimensionen (COG-F, SOM-F, PSY-F) sowie der gesamten Erschöpfungswerte (TOT-F). Die HC hatte positiven Korrelationen zwischen IL-1 $\beta$  und Erschöpfung (alle Erschöpfungsdimensionen und die gesamten Erschöpfungswerte), zwischen IL-6 und somatischer Erschöpfung, zwischen TNF- $\alpha$  und somatische Erschöpfungsdimension, sowie zwischen den gesamten Erschöpfungswerten und TNF- $\alpha$  bzw. IL-6. Die CI95-Werte dieser genannten Korrelationen haben nicht die Werte der H0 eingeschlossen.

Über Korrelationen zwischen TNF- $\alpha$  und Erschöpfung bei Depression wurde in der Literatur berichtet. Für eine Korrelation zwischen TNF- $\alpha$  und Erschöpfung bei Depression spricht beispielsweise die Studie von *Maes et al.*<sup>61</sup>. In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass TNF- $\alpha$ -Konzentrationen mit der Diagnose „Depression“ korreliert<sup>61</sup>. Des Weiteren zeigte diese Studie, dass Personen mit Depression und chronischer Erschöpfungssymptomatik höhere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen i.S. hatten als Personen mit Depression und ohne chronische Erschöpfungssymptomatik<sup>61</sup>. Ein anderes Beispiel ist eine Studie von *Maes, Twisk und Ringe*<sup>63</sup>. In dieser Studie wurde gezeigt, dass es bei Personen mit Depression Korrelationen zwischen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen und Erschöpfungswerte gab. Diese Erschöpfungswerte wurden allerdings mittels der Skala für Fibromyalgie und chronische Erschöpfungssyndrom (Abk. FF) gemessen<sup>63</sup>. Trotz der unterschiedlich verwendeten Skalen zwischen der Studie von *Maes et al.* und dieser Doktorarbeit zeigten diese ähnlichen Ergebnisse, d.h. positive Korrelationen zwischen Erschöpfung und TNF- $\alpha$  bei Personen mit diagnostizierter Depression. Ein letztes Beispiel, das auch für eine Korrelation zwischen Erschöpfung und TNF- $\alpha$  bei Depression spricht, ist die Studie von *Maes et al.*<sup>125</sup>. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Patienten mit Depression und positiven Antikörpern für 5-Hydroxytryptamin (Abk. 5-HT) positiv mit TNF- $\alpha$ -Konzentrationen und Erschöpfungssymptomatik korrelierten, im Gegensatz zu den Patienten mit Depression und ohne Antikörper für 5-HT<sup>125</sup>. Obwohl die Ergebnisse dieser Doktorarbeit positive Korrelationen zwischen Erschöpfung und TNF- $\alpha$  nachgewiesen haben, wurde die Untersuchung dieser 5-HT-Antikörper nicht durchgeführt. Allerdings wurde nachgewiesen, dass die für diese Doktorarbeit untersuchten Personen mit Depression, starke positive Korrelationen zwischen Erschöpfung und TNF- $\alpha$  hatten. Dies kann darauf hinweisen, dass die für diese Doktorarbeit untersuchten Personen mit Depression positive Antikörper gegen 5-HT hatten. Diese Erklärung ist auch plausibel mit der Entstehung der Erschöpfungssymptomatik bei Personen mit Depression, denn eine erhöhte TNF- $\alpha$ -Konzentration zeigt auch eine erhöhte proinflammatorische Immunaktivität und zelluläre Reaktion<sup>125</sup>. Demzufolge wird die Wahrscheinlichkeit der Überproduktion von

Antikörpern erhöht und somit werden verschiedene Antikörper, z.B. Antikörper gegen 5-HT, übermäßig produziert. Bei der Überproduktion von Antikörpern gegen 5-HT wird ein relativer Tryptophanmangel hervorgerufen, dabei entstehen die typischen Depressionssymptome, wie Aufmerksamkeitsdefizite, Gedächtnisstörung, Anhedonie, Stimmungssenkung, etc.<sup>126,127</sup>.

Dazu kommt noch, dass der schon genannte proinflammatorische Zustand und die übermäßig zelluläre Reaktion, in diesem Fall die Erhöhung von TNF- $\alpha$ , verursacht auch eine übermäßige Produktion von verschiedenen proinflammatorischen Molekülen, z.B. Kortisol, die die Entstehung der Erschöpfungssymptomatik wie z.B. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Muskelschwäche, etc. beitragen<sup>23</sup>.

All dies zusammen wird in folgenden Effekten zusammengefasst: (1) es gibt eine übermäßige zelluläre Reaktion; (2) die Entstehung von verschiedenen Zytokinen und die Überproduktion von verschiedenen Antikörpern, u.a. Antikörper gegen 5-HT; (3) die Aktivierung eines proinflammatorischen Zustandes mithilfe der Erhöhung verschiedener Zytokinen, z.B. TNF- $\alpha$ ; (4) die Antikörper gegen 5-HT rufen einen Tryptophanmangel hervor und die Überaktivierung des proinflammatorischen Systems verursacht die Erhöhung anderer inflammatorischer Moleküle, z.B. Kortisol, die auch zu Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Muskelschwäche, usw. beitragen. Die Symptomatik von Punkt 4 wird auch als „*flu-like malaise*“<sup>125</sup> oder „*sickness behavior*“<sup>62,128</sup> definiert.

Die HC zeigen positive Korrelationen zwischen Erschöpfung und IL-6, TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  (Tab. 25), deren CI95 nicht die Werte der H0 eingeschlossen haben. All diese schon genannten Zytokine werden von den Makrophagen produziert und es entsteht eine proinflammatorische Reaktion im menschlichen Körper. Im Vergleich zu den Erschöpfung-Entzündung-Korrelationen in der PG weisen die Ergebnisse dieser Erschöpfung-Entzündung-Korrelationen bei der HC darauf hin, dass es bei Menschen ohne Depression eher eine unspezifische proinflammatorische Reaktion bei der Erschöpfungssymptomatik gibt. Die PG zeigt demgegenüber eindeutige positive Korrelationen zwischen einem proinflammatorischen Marker, TNF- $\alpha$ , und der Erschöpfungssymptomatik. Dies ist möglicherweise ein Hinweis, dass die Mechanismen der Erschöpfungssymptomatik bei Depression aufgrund des unterschiedlichen Korrelationsmusters zwischen beiden Teilnehmergruppen eine andere biologische Erklärung haben.

Tab. 25: Zusammenfassung der 1. Frage

KONTROLLENGRUPPE (HC)					PATIENTENGRUPPE (PG)			
<b>1. Frage</b>								
<b>BDI-FS<sub>TOT</sub> (H<sub>0</sub>: <math>\rho \leq 0</math>)</b>								
	$\rho$	$ d $	Schließen die CI95 der H <sub>0</sub> -Werte ein?	$p$	$\rho$	$ d $	Schließen die CI95 der H <sub>0</sub> -Werte ein?	$p$
COG-F	+++	++++	Nein	< 0,001	++++	++++	Nein	< 0,001
SOM-F	+++	++++	Nein	< 0,001	+++	++++	Nein	< 0,001
PSY-F	+++	++++	Nein	< 0,001	++++	++++	Nein	< 0,001
TOT-F	+++	++++	Nein	< 0,001	++++	++++	Nein	< 0,001
<b>IL-6 (H<sub>0</sub>: <math>\rho \leq 0</math>)</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	+	+	Ja	0,47	+	+	Ja	0,40
COG-F	++	++	Ja	0,05	++	++	Ja	0,09
SOM-F	++	+++	Nein	0,03	+	+	Ja	0,26
PSY-F	++	++	Ja	0,07	+	+	Ja	0,34
TOT-F	++	++	Nein	0,04	++	++	Ja	0,21
<b>IL-1<math>\beta</math> (H<sub>0</sub>: <math>\rho \leq 0</math>)</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	++	++	Ja	0,18	++	+++	Nein	0,02
COG-F	++	+++	Nein	0,02	++	++	Ja	0,12
SOM-F	+++	+++	Nein	0,003	+	+	Ja	0,38
PSY-F	++	+++	Nein	0,02	++	++	Ja	0,10
TOT-F	++	++	Nein	0,01	++	++	Ja	0,15
<b>TNF-<math>\alpha</math> (H<sub>0</sub>: <math>\rho \leq 0</math>)</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	+	+	Ja	0,52	+++	++++	Nein	0,003
COG-F	++	++	Ja	0,06	+++	++++	Nein	0,002
SOM-F	+++	+++	Nein	0,004	++	+++	Nein	0,03
PSY-F	++	++	Ja	0,08	+++	+++	Nein	0,01
TOT-F	++	+++	Nein	0,03	+++	+++	Nein	0,005
<b>IFN-<math>\gamma</math> (H<sub>0</sub>: <math>\rho \leq 0</math>)</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	+	+	Ja	0,26	++	++	Ja	0,94
COG-F	+	+	Ja	0,71	++	+++	Ja	0,97
SOM-F	++	+++	Ja	0,99	++	+++	Ja	0,97
PSY-F	++	++	Ja	0,90	++	++	Ja	0,95
TOT-F	++	++	Ja	0,92	++	++	Ja	0,95
<b>CRP (H<sub>0</sub>: <math>\rho \leq 0</math>)</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	++	++	Ja	0,15	+	+	Ja	0,29
COG-F	+	++	Ja	0,76	++	++	Ja	0,78
SOM-F	+	+	Ja	0,26	+	+	Ja	0,45
PSY-F	+	+	Ja	0,45	+	+	Ja	0,59
TOT-F	+	+	Ja	0,50	+	+	Ja	0,60

### 3. Zweiter Teil

#### 1. 2. Frage: mentale Erschöpfung, gemessene Erschöpfungsdimensionen und Depressivität

Bezüglich der Korrelationen zwischen der durch einen Daueraufmerksamkeitstest gemessenen mentalen Erschöpfung, Reaktionszeiten und Anzahl fehlender Antworten, und den Erschöpfungs- bzw. Depressivitätswerten zeigen die Ergebnisse dieser Doktorarbeit keine positive Korrelation in der PG, deren CI95 die Werte der H0 nicht eingeschlossen haben (Tab. 26). Deshalb wurde die H0 nicht abgelehnt.

Bei der Vergleichsgruppe (HC) gab es ebenfalls keine positive Korrelation, deren CI95 die Werte der H0 nicht eingeschlossen hatten. Deshalb wurde die H0 bei den Korrelationen dieser Gruppe nicht abgelehnt.

Bezüglich der gesamten Reaktionszeit ist eine systematische Übersichtsarbeit von *Beckmann-Bosaipo et al.* zu nennen. Diese Studie zeigte, dass Patienten mit melancholischer Depression längere Reaktionszeiten haben als Patienten ohne melancholische Depression bzw. gesunden Kontrollen<sup>129</sup>.

Die melancholische Depression ist eine Unterart der Depression, die mit melancholischen Symptomen (Anhedonie, Antriebslosigkeit, starke Gewichtsabnahme, psychomotorische Verlangsamung, starke morgendliche Stimmungssenkung, etc.) einhergehen. Solche Patienten zeigen eine verlangsamte Reaktionszeit laut der systematischen Übersichtsarbeit von *Beckmann-Bosaipo et al.*<sup>129</sup>. Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit zeigen keine aussagekräftigen positiven Korrelationen in der PG, denn die Patienten wurden angesichts einer aktuellen depressiven Episode rekrutiert, die nicht exklusiv eine melancholische Depression war. Die Heterogenität der Stichprobenanzahl der PG angesichts der Diagnose kann letztendlich eine mangelnde Korrelation in dieser Doktorarbeit erklären. Der Grund, warum die PG heterogen ist, ist aufgrund der Forschungsfragen bzw. -thematik, denn die Zwecke dieser Doktorarbeit sind letztendlich depressive Episoden zu erforschen und nicht eine bestimmte Unterart der Depression.

Die Anzahl fehlender Antworten haben in beiden Gruppen ebenso keine positive Korrelation gezeigt. Eine Studie stellte fest, dass eine erhöhte Anzahl fehlender Antworten mehr zu Angststörungen gehört als zur Psychopathologie und kognitive Leistungsfähigkeitsstörungen der Depression<sup>130</sup>. Das Gleiche wurde auch in der Studie von *Maalouf et al.* gezeigt, in der es keine Korrelation zwischen der Anzahl fehlender Antworten und Depression gab<sup>131</sup>.

Obwohl Erschöpfung in anderen Studien mit Reaktionszeiten bzw. Anzahl fehlender Antworten korrelierte, wurden in anderen Studien Teilnehmer mit anderen Krankheiten eingeschlossen z.B. Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Multiple Sklerose<sup>132-134</sup>, was nicht der primären depressiven Episode entspricht.

### 2. 3. Frage: mentale Erschöpfung und proinflammatorische Marker

Bezüglich der Korrelationen zwischen der durch einen Daueraufmerksamkeitstest gemessenen mentalen Erschöpfung, Reaktionszeiten und Anzahl fehlender Antworten, und den gemessenen proinflammatorischen Markern zeigen die Ergebnisse dieser Doktorarbeit keine positive Korrelation in der PG, deren CI95 die Werte der H0 nicht eingeschlossen haben (Tab. 26). Deshalb wurde die H0 nicht abgelehnt.

Die Vergleichsgruppe (HC) zeigt eine positive Korrelation (TNF- $\alpha$  und gesamte Anzahl fehlender Antworten), deren CI95 die Werte der H0 nicht eingeschlossen haben. Deshalb wurde die H0 bei dieser Korrelation abgelehnt. Die restlichen Korrelationen zeigten CI95, deren Werte der H0-Werte eingeschlossen haben. Daher wurde die H0 bei diesen positiven Korrelationen nicht abgelehnt (Tab. 26).

In der aktuellen wissenschaftlichen Literatur wurde selten über eine Korrelation zwischen proinflammatorischen Parametern und mentaler Erschöpfung, z.B. Reaktionszeiten, Anzahl fehlender Antworten, Daueraufmerksamkeit, Messung der kognitiven Leistungsfähigkeiten, berichtet. Ein Beispiel ist die Veröffentlichung von *Barracough et al.*<sup>94</sup>. In dieser Studie wurden Patienten mit systemischem Lupus erythemathodes (Abk. SLE) untersucht und mit gesunden Probanden verglichen. Hier wurde die mentalen Erschöpfungsvariablen mittels anderer Tests, Rapid Visual Information Processing (Abk. RVP) untersucht, im Gegensatz zur Vorgehensweise dieser Doktorarbeit. Die Ergebnisse der Studie von *Barracough et al.* zeigten, dass die mentale Erschöpfungsvariablen mit der Entzündungsparametern (IL-6-Konzentrationen) und die Depressivität korrelierten<sup>94</sup>.

Ein anderes Beispiel ist die Studie von *Ye et al.*<sup>93</sup>. Diese Studie untersuchte 30 Patienten mit Depression und 30 gesunde Probanden. Blutuntersuchungen wurden durchgeführt, um die IL-6-Werte zu messen. Die mentale Erschöpfungsvariablen wurden anhand des RVP gemessen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es positive Korrelationen zwischen IL-6-Konzentrationen und mentalen Erschöpfungsvariablen bei der Gruppe der Depressionspatienten gibt<sup>93</sup>.

In Gegensatz zu diesen beiden Studien, wurden in dieser Doktorarbeit keiner Korrelationen zwischen Entzündungsparametern und mentalen Erschöpfungsvariablen (Anzahl fehlender Antworten und Reaktionszeiten) in der PG gefunden.

Eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Befunde ist, dass die Merkmale der Stichprobe bei dieser Doktorarbeit sich zu den zitierten Studien unterscheiden. Des Weiteren sind auch die Messinstrumente für mentale Erschöpfung (RVP vs. Daueraufmerksamkeitstest von den psychologischen Testsysteme der Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung oder TAP) und für die Quantifizierung der entzündlichen Parameter unterschiedlich. Die Stichprobenanzahl zwischen den zitierten Studien und dieser Doktorarbeit ist ähnlich. Um die Daten aus den Stichproben zu analysieren, wurden allerdings verschiedene statistische Verfahren verwendet. Die Datenanalyse erfolgte in der vorliegenden Arbeit nicht-parametrisch, in den zitierten Studien parametrisch.

Die Bestätigung von einer positiven Korrelation zwischen mentaler Erschöpfung und Entzündungsparametern braucht letztendlich mehrere Studien, um ähnliche Ergebnisse der evidenzbasierten Literatur erreichen zu können. Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit sind nicht schlüssig bzw. stimmen nicht immer mit der aktuellen Literatur überein.

In der Vergleichsgruppe gibt es eine positive Korrelation zwischen TNF- $\alpha$  und der gesamten Anzahl fehlender Antworten. Dies kann ein Hinweis sein, dass die entzündlichen Faktoren in dieser Stichprobe keinen Einfluss auf die mentale Erschöpfungsvariablen bei Menschen mit Depression haben. Wie bereits beschrieben, benötigt diese Aussage jedoch weitere Studien und Beweise, sodass eine tatsächliche Korrelation zwischen Entzündungsparametern und mentaler Erschöpfung nachgewiesen werden kann.

Tab. 26: Zusammenfassung der 2. und 3. Fragen

KONTROLLENGRUPPE (HC)				PATIENTENGRUPPE (PG)				
$\rho$	$ d $	Schließen die CI95 der H0-Werte ein?	$p$	$\rho$	$ d $	Schließen die CI95 der H0-Werte ein?	$p$	
<b>2. Frage</b>								
<b>Gesamte Anzahl fehlender Antworten (H0: <math>\rho \leq 0</math>)</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	++	++	Ja	0,14	+	+	Ja	0,36
COG-F	++	++	Ja	0,13	+	+	Ja	0,41
SOM-F	++	++	Ja	0,09	+	+	Ja	0,48
PSY-F	++	++	Ja	0,14	++	++	Ja	0,22
TOT-F	++	++	Ja	0,11	++	++	Ja	0,22
<b>Gesamte Reaktionszeit (H0: <math>\rho \leq 0</math>)</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	++	++	Ja	0,26	+++	+++	Ja	0,97
COG-F	++	++	Ja	0,17	++	+++	Ja	0,91
SOM-F	+	+	Ja	0,60	+++	++++	Ja	0,98
PSY-F	++	++	Ja	0,26	+++	++++	Ja	0,99
TOT-F	+	+	Ja	0,32	+++	++++	Ja	0,98
<b>3. Frage</b>								
<b>Gesamte Anzahl fehlender Antworten (H0: <math>\rho \leq 0</math>)</b>								
IL-6	+	+	Ja	0,43	++	++	Ja	0,15
IL-1 $\beta$	++	++	Ja	0,19	++	+++	Ja	0,93
TNF- $\alpha$	+++	++++	Nein	0,01	++	+++	Ja	0,10
IFN- $\gamma$	+	+	Ja	0,55	++	+++	Ja	0,07
CRP	++	++	Ja	0,75	+	+	Ja	0,61
<b>Gesamte Reaktionszeit (H0: <math>\rho \leq 0</math>)</b>								
IL-6	++	++	Ja	0,83	+	+	Ja	0,62
IL-1 $\beta$	++	++	Ja	0,27	++	+++	Ja	0,92
TNF- $\alpha$	+	+	Ja	0,66	++	++	Ja	0,22
IFN- $\gamma$	++	++	Ja	0,81	++	++	Ja	0,75
CRP	+	+	Ja	0,50	++	++	Ja	0,73

### 3. 4. Frage: P300-Amplituden, Erschöpfung und Depressivität

Bezüglich der Korrelationen zwischen der P300-Amplitude und den gemessenen Erschöpfungs- bzw. Depressivitätswerten zeigen die Ergebnisse dieser Doktorarbeit keine negativen Korrelationen in der PG, deren CI95 die Werte der H0 nicht eingeschlossen hatten (Tab. 27). Deshalb wurde die H0 bei allen Korrelationen nicht abgelehnt.

Die Vergleichsgruppe (HC) zeigt zwei negative Korrelationen (Fz-Non-Target-P300-Amplitude und BDI-FS<sub>TOT</sub>, sowie Fz-Non-Target-P300-Amplitude und PSY-F), deren Werte die H0 nicht eingeschlossen hat. Aus diesem Grund wurde die H0 bei diesen zwei Korrelationen abgelehnt. Die restlichen Korrelationen der HC hatten CI95, in der die Werte der H0 eingeschlossen wurden. Daher wurde die H0 in diesem Fall nicht abgelehnt (Tab. 27).

In der wissenschaftlichen Literatur wurde selten über eine Korrelation zwischen P300-Amplitude und Erschöpfungs- bzw. Depressivitätswerten. Ein Beispiel dieser seltenen Studien ist die Veröffentlichung von *Sundgren et al.*<sup>87</sup>. In dieser Studie wurden Patienten mit MS untersucht. P300-Amplituden, Erschöpfungs- und Depressivitätswerte u.a. wurden erfasst. Die Ergebnisse dieser Studie zeigte keine Korrelation zwischen Depressivität und P300-Amplituden. Ebenfalls wurde keine Korrelation zwischen den Reaktionszeiten und Depressivität berichtet. Ähnliche Ergebnisse zeigt die Studie von *Souyer et al.*<sup>135</sup>. Die Ergebnisse zeigen auch, dass die P300-Amplituden mit den BDI-Werten nicht signifikant korrelierten<sup>135</sup>.

Über eine Korrelation mit den P300-Amplituden wird häufig von anderen Autoren berichtet, vor allem bei Patienten mit hohen Erschöpfungswerten, mit hoher körperlicher Einschränkung oder mit hohem Krankheitsschweregrad<sup>87,136,137</sup>. In diesem Fall haben die rekrutierten Patienten dieser Doktorarbeit verschiedene Schweregrade der Depressionskrankheit, sodass nachvollzogen werden kann, warum die Erschöpfung- bzw. Depressivitätswerte nicht mit der P300-Amplitude bei der PG negativ korreliert.

Die P300-Amplitude ist eine Objektivierung der kognitiven Leistungsfähigkeit<sup>138</sup>. Bei Patienten mit melancholischer Depression können Abweichungen der P300-Amplitude bezüglich einer möglichen kognitiven Leistungsstörungen gesehen werden<sup>129,136</sup>. Dies ist in dieser Doktorarbeit nicht der Fall, denn die Forschungsfrage ist nicht auf einen bestimmten Untertyp der Depression gerichtet. Deshalb wurde keine negative Korrelation bei der PG festgestellt. Um festzustellen, welcher Untertyp der Depression besonders mit der Änderung der P300-Amplituden korreliert oder inwiefern die Abweichung der P300-

Amplituden tatsächlich mit der Pathophysiologie bzw. Psychopathologie der Depression vergesellschaftet ist, müsste auf diesem Gebiet mehr geforscht werden.

#### 4. 5. Frage: P300-Amplituden und proinflammatorische Marker

Bezüglich der Korrelationen zwischen den P300-Amplituden und den gemessenen proinflammatorischen Werten zeigen die Ergebnisse dieser Doktorarbeit eine negative Korrelation zwischen IL-1 $\beta$  und Pz-Target-P300-Amplitude bei der PG (Tab. 28). Diese negative Korrelation hatte ein CI95, deren Werte nicht die Werte der H0 eingeschlossen haben. In diesem Fall wurde die H0 abgelehnt (Tab. 28). Die restlichen Korrelationen bei der PG hatten CI95, deren Werte in der H0 eingeschlossen wurden. Daher wurde die H0 in diesem Fall nicht abgelehnt (Tab. 28).

Die Vergleichsgruppe (HC) zeigt im Vergleich keine negativen Korrelationen, deren Werte die H0 nicht eingeschlossen haben. Deshalb wurde die H0 bei allen Korrelationen nicht abgelehnt.

Es gibt bis dato keinen Bericht über die Korrelation zwischen P300-Amplituden und einer Entzündungsaktivität bei Personen mit diagnostizierter Depression. Es gibt jedoch Berichte über mögliche Effekte der IL-1 $\beta$  und anderen Entzündungsfaktoren, bezüglich der Kognition<sup>139</sup>. Diese Effekte berücksichtigen v.a. die Modifizierung der Schlafaktivität. Nach verschiedenen experimentellen Studien führt die intrazerebrale Verabreichung von proinflammatorischen Faktoren (z.B. IL-1 $\beta$  oder TNF- $\alpha$ ) zu einer Beeinträchtigung der Nicht-*Rapid eye movement*-Schlaf-Phasen (Abk. NREM)<sup>139,140</sup>. Des Weiteren wirken andere Faktoren, z.B. Granulozyten- und Makrophagenkolonie stimulierende Faktoren, regulierend auf die NREM- und REM-Schlaf-Phasen, indem durch die Aktivierung des Stickstoffmonoxid-Systems im Hypothalamus der hemmende Faktor Somatostatin freigesetzt wird<sup>139,141</sup>.

Es wird vermutet, dass manche kognitiven Defizite, die in den EEG-Messungen beispielsweise als verkürzte P300-Amplituden bzw. verlangsamte ERP-Latenzzeiten<sup>142</sup> dargestellt werden, wahrscheinlich mit einem Ungleichgewicht der pro- und antiinflammatorischen Regulationen im Schlaf-Wach-Rhythmus korrelieren<sup>139</sup>. Dieses Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Faktoren während des Schlaf-Wach-Rhythmus wird mit einer hohen proinflammatorischen Aktivität charakterisiert<sup>139,140</sup>. Die Beeinträchtigung von NREM führt zu dem charakteristischen Zeichen einer kognitiven Leistungsfähigkeitsstörung, wie z.B. Aufmerksamkeitsdefizit oder Gedächtnisstörung<sup>139</sup>. In der Literatur wird berichtet, dass bei Depression ein gestörtes Schlaf-Wach-Rhythmus mit häufig auftretenden NREM-Phasen vorkommt<sup>143,144</sup>. Dies könnte

erklären, warum in den Ergebnissen dieser Doktorarbeit die P300-Amplituden mit IL-1 $\beta$  in der PG korrelieren. Es fehlen jedoch Studien in der Literatur, die diese Effekte nachweisen können. Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit beziehen sich nur auf die Frage der Korrelation aber nicht auf die Frage der Kausalität.

Tab. 27: Zusammenfassung der 4. Frage

KONTROLLENGRUPPE (HC)					PATIENTENGRUPPE (PG)			
$\rho$	$ d $	Schließen die CI95 der H0-Werte ein?	$p$		$\rho$	$ d $	Schließen die CI95 der H0-Werte ein?	$p$
<b>4. Frage</b>								
<b>P300-Amplitude (H0: <math>\rho \geq 0</math>)</b>								
<b>Target</b>								
<b>Fz und...</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	+	++	Ja	0,29	+++	++++	Ja	0,99
COG-F	++	++	Ja	0,13	++	++	Ja	0,84
SOM-F	+	+	Ja	0,34	++	++	Ja	0,23
PSY-F	++	+++	Ja	0,09	++	+++	Ja	0,92
TOT-F	++	++	Ja	0,18	++	++	Ja	0,80
<b>Cz und...</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	++	++	Ja	0,72	++	++	Ja	0,76
COG-F	+	+	Ja	0,62	+	+	Ja	0,57
SOM-F	+	+	Ja	0,62	++	++	Ja	0,76
PSY-F	+	+	Ja	0,51	++	++	Ja	0,85
TOT-F	+	+	Ja	0,63	++	++	Ja	0,71
<b>Pz und...</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	+	+	Ja	0,62	++	++	Ja	0,26
COG-F	++	++	Ja	0,84	++	++	Ja	0,77
SOM-F	+	+	Ja	0,57	+++	+++	Ja	0,93
PSY-F	++	++	Ja	0,84	+	+	Ja	0,64
TOT-F	++	++	Ja	0,79	++	++	Ja	0,81
<b>P300-Amplitude (H0: <math>\rho \geq 0</math>)</b>								
<b>Non-Target</b>								
<b>Fz und...</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	+++	+++	Nein	0,03	+	+	Ja	0,56
COG-F	++	+++	Ja	0,06	+	+	Ja	0,57
SOM-F	++	+++	Ja	0,06	++	++	Ja	0,16
PSY-F	+++	+++	Nein	0,04	+	+	Ja	0,58
TOT-F	++	+++	Ja	0,07	+	+	Ja	0,45
<b>Cz und...</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	+	+	Ja	0,34	+	+	Ja	0,45
COG-F	++	++	Ja	0,26	+	+	Ja	0,66
SOM-F	+	+	Ja	0,32	++	++	Ja	0,72
PSY-F	++	++	Ja	0,10	++	++	Ja	0,84
TOT-F	++	++	Ja	0,22	++	++	Ja	0,73
<b>Pz und...</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	+	+	Ja	0,59	+	+	Ja	0,40
COG-F	+	+	Ja	0,63	+	++	Ja	0,69
SOM-F	+	+	Ja	0,60	+++	++++	Ja	0,99
PSY-F	++	++	Ja	0,74	++	++	Ja	0,88
TOT-F	+	++	Ja	0,70	++	+++	Ja	0,92

Tab. 28: Zusammenfassung der 5. Frage

KONTROLLENGRUPPE (HC)					PATIENTENGRUPPE (PG)				
$\rho$	$ d $	Schließen die CI95 der H0-Werte ein?		$p$	$\rho$	$ d $	Schließen die CI95 der H0-Werte ein?		$p$
<b>5. Frage</b>									
<b>P300-Amplitude (H0: <math>\rho \geq 0</math>)</b>									
<b>Target</b>									
<b>Fz und...</b>									
IL-6	+	+	Ja	0,61	++	++	Ja		0,71
IL-1 $\beta$	+	+	Ja	0,49	+	+	Ja		0,66
TNF- $\alpha$	++	++	Ja	0,22	++	++	Ja		0,15
IFN- $\gamma$	++	++	Ja	0,81	++	+++	Ja		0,88
CRP	+	+	Ja	0,40	+	+	Ja		0,50
<b>Cz und...</b>									
IL-6	++	+++	Ja	0,09	+++	++++	Ja		0,97
IL-1 $\beta$	++	++	Ja	0,73	++	++	Ja		0,28
TNF- $\alpha$	++	++	Ja	0,11	++	++	Ja		0,78
IFN- $\gamma$	+	++	Ja	0,70	+	+	Ja		0,51
CRP	+	+	Ja	0,66	+++	++++	Ja		0,97
<b>Pz und...</b>									
IL-6	++	++	Ja	0,22	+	+	Ja		0,47
IL-1 $\beta$	+	+	Ja	0,48	+++	+++	Nein		0,05
TNF- $\alpha$	++	++	Ja	0,19	++	++	Ja		0,73
IFN- $\gamma$	+	+	Ja	0,37	++	++	Ja		0,19
CRP	+	+	Ja	0,60	+++	++++	Ja		0,94
<b>P300-Amplitude (H0: <math>\rho \geq 0</math>)</b>									
<b>Non-Target</b>									
<b>Fz und...</b>									
IL-6	+	+	Ja	0,44	+	+	Ja		0,60
IL-1 $\beta$	++	+++	Ja	0,07	++	++	Ja		0,16
TNF- $\alpha$	++	++	Ja	0,20	++	++	Ja		0,28
IFN- $\gamma$	+	+	Ja	0,35	+	+	Ja		0,37
CRP	++	++	Ja	0,23	+	+	Ja		0,48
<b>Cz und...</b>									
IL-6	+	+	Ja	0,43	+++	+++	Ja		0,93
IL-1 $\beta$	+	+	Ja	0,41	++	+++	Ja		0,09
TNF- $\alpha$	+	+	Ja	0,47	++	++	Ja		0,14
IFN- $\gamma$	++	++	Ja	0,80	+	+	Ja		0,67
CRP	+	+	Ja	0,40	+	+	Ja		0,45
<b>Pz und...</b>									
IL-6	++	++	Ja	0,24	+	+	Ja		0,54
IL-1 $\beta$	+	+	Ja	0,55	+++	+++	Ja		0,07
TNF- $\alpha$	++	++	Ja	0,25	+	+	Ja		0,47
IFN- $\gamma$	++	++	Ja	0,23	++	++	Ja		0,73
CRP	+	+	Ja	0,44	++	++	Ja		0,72

## 5. 6. Frage: ERP-Latenzzeiten, Erschöpfung und Depressivität

Bezüglich der Korrelationen zwischen den ERP-Latenzzeiten und den gemessenen Werten von Erschöpfung und Depressivität zeigten die Ergebnisse dieser Doktorarbeit verschiedene positive Korrelationen in der PG. Zum einen zeigen die Ergebnisse der PG positive Korrelationen zwischen Fz-Target-ERP-Latenzzeiten und SOM-F, sowie Fz-Target-ERP-Latenzzeiten und PSY-F (Tab. 29). Zum anderen positive Korrelationen zwischen Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeiten und SOM-F, Fz-Non-Target-ERP-Latenzzeiten und TOT-F, Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeiten und COG-F, Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit und PSY-F, sowie Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeit und TOT-F (Tab. 29). Alle genannten Korrelationen hatten einen CI95, deren Werte die der H0 nicht eingeschlossen haben. Die H0 wurden in diesem Fall abgelehnt (Tab. 29). Die restlichen Korrelationen der PG hatten CI95, in der die Werte der H0 eingeschlossen wurden. Daher wurde die H0 in diesem Fall nicht abgelehnt (Tab. 29).

Die Vergleichsgruppe (HC) zeigt im Vergleich keine positiven Korrelationen, deren CI95 die Werte der H0 nicht eingeschlossen haben. Deshalb wurde die H0 bei allen Korrelationen nicht abgelehnt.

Über positive Korrelationen zwischen ERP-Latenzzeiten, Erschöpfungs- und Depressivitätswerte wurden selten in der Literatur berichtet. Ein Beispiel ist jedoch die Studie von *Souyer et al.*<sup>135</sup>. Mittels einer EEG-Aufgabe (Oddball Paradigma) wurde die ERP-Latenzzeit und P300-Amplituden untersucht. Die Erschöpfungs- bzw. Depressivitätswerte wurden jeweils mittels der FSS und des BDI untersucht. Die Korrelationsanalysen wurden anhand eines Rangkorrelationsverfahrens nach Spearman durchgeführt. Für die EEG-Analyse wurden die Cz-Werte verwendet. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die ERP-Latenzzeiten mit den FSS-Werten positiv korrelieren, jedoch nicht die BDI-Werte mit der ERP-Latenzzeiten<sup>135</sup>. Auch die Ergebnisse dieser Doktorarbeit zeigen positive Korrelationen zwischen Target-ERP-Latenzzeiten und der somatischen bzw. der psychosozialen Erschöpfungskomponente (Tab. 29). Die Studie von *Souyer et al.* unterscheidet sich von dieser Doktorarbeit in folgenden zwei Merkmalen: (1) alle rekrutierten Patienten wurden mit Epilepsie diagnostiziert, (2) die positiven Korrelationen zwischen Erschöpfung und Target-ERP-Latenzzeiten konnten bei dieser Doktorarbeit anhand der Fz-Elektrode gefunden und bei der Studie von *Souyer et al.* mit der Cz-Elektrode.

Depression ist eine psychische Krankheit, die bis dato kein festes Erklärungsmodell der Krankheitsentstehung hat. Verschiedene Hypothesen bzw. Theorien wurden um die Depression herum aufgestellt, insbesondere die Serotonin-Hypothese. Die Verlangsamung der

Signalübersendung im Gehirn bzw. die gestörte Aktivität der Nerven-Transmission ruft vermutlich eine gestörte Transmission verschiedener Hirnareale hervor<sup>145</sup>. Des Weiteren wird in anderen Veröffentlichungen vermutet, dass Erschöpfung verschiedene Hirnareale negativ beeinflusst (z.B. Hippocampus, Thalamus, PFC, Mesencephalon)<sup>104,146,147</sup>. Die ERP-Latenzzeiten sind indirekte Beweise für solche Hypothesen, in denen Veränderung der ERP-Latenzzeiten mit einem gestörten kognitiven Prozess des Arbeitsgedächtnisses korreliert<sup>104,146,147</sup>. Dass die Erschöpfung mit ERP-Latenzzeiten korreliert, spricht für eine Verlangsamung der Konnektivität verschiedener Hirnareale und letztendlich entspricht dies indirekter Weise den pathologischen Prozessen der Erschöpfung im Gehirn.

In der PG wurden positive Korrelationen bei den Target-ERP-Latenzzeiten als auch den Non-Target-ERP-Latenzzeiten (Tab. 29) festgestellt. In diesen Korrelationen wurde die H0 abgelehnt. Hier bedeutet „*Target*“ eine korrekte Anerkennung der richtigen Antwort. Andererseits ist „*Non-Target*“ eine korrekte Ablehnung der falschen Antwort<sup>148</sup>. Die Anerkennung bzw. Ablehnung einer richtigen bzw. falschen Antwort ist ein Teil des Neurokognitionsprozesses, welches sich auf das Arbeitsgedächtnis bezieht<sup>148</sup>. Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit zeigen zwar für beide Reaktionen positive Korrelationen, haben jedoch verschiedene Muster. Bei der Anerkennung der richtigen Antwort gibt es hauptsächlich positive Korrelationen im Frontal-Bereich (Fz). Bei der Ablehnung falscher Antworten gibt es positive Korrelationen im Frontal- (Fz) als auch im Central-Bereich (Cz). Der Unterschied kann auf eine Ausprägung der Erschöpfung bei Patienten mit Depression hinweisen. Für ihn ist es schwieriger eine falsche Antwort richtig abzulehnen statt der korrekten Antwort richtig anzuerkennen.

#### 6. 7. Frage: ERP-Latenzzeiten und proinflammatorische Marker

Bezüglich der Korrelationen zwischen den ERP-Latenzzeiten und den gemessenen proinflammatorischen Werte zeigen die Ergebnisse dieser Doktorarbeit keine positiven Korrelationen in der PG, deren CI95 die Werte der H0 nicht eingeschlossen haben (Tab. 30).

Die Vergleichsgruppe (HC) zeigt im Vergleich dazu zwei positive Korrelationen (IL-1 $\beta$  und Fz-Target-ERP-Latenzzeiten, sowie IL-1 $\beta$  und Cz-Non-Target-ERP-Latenzzeiten), deren CI95 die Werte der H0 nicht eingeschlossen haben. Deshalb wurde die H0 bei diesen zwei Korrelationen abgelehnt.

Die PG zeigt in diesem Fall keine Korrelation. Das kann gegen den Einfluss der Entzündung in der Konnektivität bzw. Signalübersendung im Gehirn hinweisen. Direkte Korrelationen zwischen Entzündung und ERP-Latenzzeiten sind nachweislich häufiger in Krankheiten mit hoher entzündlicher Aktivität, z.B. Enzephalitis, MS, Humane Immundefizienz-Virus (Abk. HIV), etc.<sup>149,150</sup>. Bei Depression spricht man öfter von leichter

Entzündungsaktivität bzw. einer „low-level inflammation“ statt einer hohen entzündlichen Aktivität<sup>151,152</sup>. Das kann darauf hinweisen, warum Entzündung niedrige bis keine Effekte auf die ERP-Latenzzeiten bei der PG hat.

Tab. 29: Zusammenfassung der 6. Frage

KONTROLLENGRUPPE (HC)					PATIENTENGRUPPE (PG)			
$\rho$	$ d $	Schließen die CI95 der H0-Werte ein?	$p$		$\rho$	$ d $	Schließen die CI95 der H0-Werte ein?	$p$
<b>6. Frage</b>								
<b>ERP-Latenzzeiten (H0: <math>\rho \leq 0</math>)</b>								
<b>Target</b>								
<b>Fz und...</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	++	+++	Ja	0,95	++	++	Ja	0,25
COG-F	++	++	Ja	0,86	++	++	Ja	0,71
SOM-F	++	++	Ja	0,74	+++	++++	Nein	0,01
PSY-F	++	++	Ja	0,82	+++	++++	Nein	0,03
TOT-F	++	++	Ja	0,83	++	+++	Ja	0,08
<b>Cz und...</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	++	++	Ja	0,11	++	++	Ja	0,20
COG-F	++	+++	Ja	0,09	++	++	Ja	0,15
SOM-F	++	++	Ja	0,21	++	++	Ja	0,27
PSY-F	++	++	Ja	0,21	++	++	Ja	0,26
TOT-F	++	++	Ja	0,14	++	++	Ja	0,22
<b>Pz und...</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	++	++	Ja	0,17	++	++	Ja	0,73
COG-F	++	+++	Ja	0,06	++	++	Ja	0,79
SOM-F	++	++	Ja	0,11	++	+++	Ja	0,11
PSY-F	++	+++	Ja	0,05	++	++	Ja	0,29
TOT-F	++	+++	Ja	0,06	+	+	Ja	0,37
<b>ERP-Latenzzeiten (H0: <math>\rho \leq 0</math>)</b>								
<b>Non-Target</b>								
<b>Fz und...</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	+	+	Ja	0,56	+	+	Ja	0,47
COG-F	+	+	Ja	0,40	++	++	Ja	0,20
SOM-F	++	++	Ja	0,17	++++	++++	Nein	0,002
PSY-F	++	++	Ja	0,22	++	+++	Ja	0,10
TOT-F	++	++	Ja	0,22	+++	+++	Nein	0,04
<b>Cz und...</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	+	+	Ja	0,57	+++	+++	Ja	0,06
COG-F	+	+	Ja	0,53	+++	+++	Nein	0,04
SOM-F	++	++	Ja	0,22	++	++	Ja	0,19
PSY-F	++	++	Ja	0,18	+++	++++	Nein	0,01
TOT-F	++	++	Ja	0,27	+++	++++	Nein	0,02
<b>Pz und...</b>								
BDI-FS <sub>TOT</sub>	+	+	Ja	0,67	+	+	Ja	0,46
COG-F	+	+	Ja	0,62	++	+++	Ja	0,06
SOM-F	++	++	Ja	0,84	+	++	Ja	0,31
PSY-F	++	++	Ja	0,81	++	++	Ja	0,23
TOT-F	++	++	Ja	0,76	++	++	Ja	0,13

Tab. 30: Zusammenfassung der 7. Frage

KONTROLLENGRUPPE (HC)					PATIENTENGRUPPE (PG)				
$\rho$	$ d $	Schließen die CI95 der H0-Werte ein?		$p$	$\rho$	$ d $	Schließen die CI95 der H0-Werte ein?		$p$
<b>7. Frage</b>									
<b>ERP-Latenzzeiten (H0: <math>\rho \leq 0</math>)</b>									
<b>Target</b>									
<b>Fz und...</b>									
IL-6	++	++	Ja	0,88	+	+	Ja		0,39
IL-1 $\beta$	+++	+++	Nein	0,03	+	++	Ja		0,67
TNF- $\alpha$	+	+	Ja	0,67	++	++	Ja		0,24
IFN- $\gamma$	++	++	Ja	0,79	++	++	Ja		0,13
CRP	++	++	Ja	0,30	++	++	Ja		0,82
<b>Cz und...</b>									
IL-6	++	++	Ja	0,89	++	++	Ja		0,16
IL-1 $\beta$	++	++	Ja	0,29	++	++	Ja		0,79
TNF- $\alpha$	+	++	Ja	0,30	+	+	Ja		0,59
IFN- $\gamma$	++	++	Ja	0,14	+	+	Ja		0,46
CRP	+++	+++	Ja	0,06	+++	+++	Ja		0,10
<b>Pz und...</b>									
IL-6	+	+	Ja	0,35	+	+	Ja		0,35
IL-1 $\beta$	+	+	Ja	0,42	+	+	Ja		0,41
TNF- $\alpha$	+	+	Ja	0,46	+	+	Ja		0,45
IFN- $\gamma$	++	++	Ja	0,14	+	++	Ja		0,68
CRP	+	++	Ja	0,68	+++	+++	Ja		0,09
<b>ERP-Latenzzeiten (H0: <math>\rho \leq 0</math>)</b>									
<b>Non-Target</b>									
<b>Fz und...</b>									
IL-6	++	++	Ja	0,23	++	++	Ja		0,22
IL-1 $\beta$	++	++	Ja	0,12	+	+	Ja		0,66
TNF- $\alpha$	++	++	Ja	0,18	+	+	Ja		0,42
IFN- $\gamma$	+	++	Ja	0,70	++	++	Ja		0,13
CRP	++	++	Ja	0,79	+	+	Ja		0,49
<b>Cz und...</b>									
IL-6	+	+	Ja	0,68	++	+++	Ja		0,10
IL-1 $\beta$	+++	+++	Nein	0,04	++	++	Ja		0,83
TNF- $\alpha$	++	++	Ja	0,82	+	+	Ja		0,36
IFN- $\gamma$	++	++	Ja	0,86	++	++	Ja		0,78
CRP	+	+	Ja	0,49	++	+++	Ja		0,86
<b>Pz und...</b>									
IL-6	++	++	Ja	0,79	++	++	Ja		0,14
IL-1 $\beta$	++	++	Ja	0,82	+++	+++	Ja		0,96
TNF- $\alpha$	++	++	Ja	0,26	+	+	Ja		0,57
IFN- $\gamma$	+	++	Ja	0,70	++	++	Ja		0,82
CRP	+	+	Ja	0,46	++	++	Ja		0,30

## IX. Einschränkungen

### 1. Erster Teil

Ogleich die Ergebnisse des ersten Teiles aussagekräftig sind, muss man einige Einschränkungen berücksichtigen.

Erstens, die Stichprobenanzahl hätte größer sein müssen, um die Ergebnisse ohne weiteres und jenseits des Kontextes dieser Doktorarbeit auf Populationen verallgemeinern zu können. Die Poweranalyse dieses Teiles (Stichprobenanzahl = 108,  $\alpha = 0,05$ ;  $1-\beta = 0,99$ ) ist jedoch größer als der Grenzwert der Poweranalyse (Grenzwert:  $1-\beta = 0,80$ ), sodass in diesem Fall die Stichprobenanzahl groß genug ist, um die erwarteten Effekte untersuchen zu können.

Zweitens, die Anzahl der weiblichen Teilnehmer ist größer als die Anzahl der männlichen Teilnehmer. Dies hätte ein Einflussfaktor sein können. Deshalb wurden alle Korrelationen für verschiedene Störfaktoren anhand des Residuenverfahrens korrigiert, d.h. Geschlecht, BMI, Rauchverhalten, Alter und Medikamenteneinnahme.

Drittens, viele Datensätze, wie z.B. die BDI-FS<sub>TOT</sub> und Entzündungswerte, sind schief verteilt. Um das Problem zu umgehen, wurde deshalb die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman verwendet. Zusätzlich wurden Effektstärken (*Cohen's d*) mit der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman berechnet (vgl. Kapitel XII.1). Obwohl dieses Verfahren mit Rangkorrelationsanalyse nach Spearman nicht üblich ist, erlaubt dies eine standardisierte Effektstärke mit einem breiteren Spektrum (0 bis unendlich) und die Information dieser Doktorarbeit mit ähnlichen Studien zu vergleichen.

Viertens, verschiedene Probanden zeigen CRP-Werte über den Nachweisbereich („Maximalwert“) und wurden deshalb von der Analyse entfernt. CRP ist ein Akute-Phase-Protein mit proinflammatorischen Effekten. Es ist allerdings sehr unspezifisch und kann mangels eines entzündlichen Prozesses erhöht sein<sup>153</sup>.

### 2. Zweiter Teil

Auch im zweiten Teil sind die Ergebnisse aussagekräftig, jedoch auch hier gibt es einige Einschränkungen.

Erstens, die Stichprobenanzahl hätte größer sein müssen, um die Ergebnisse ohne weiteres und jenseits des Kontextes dieser Doktorarbeit auf Populationen verallgemeinern zu können. Die Poweranalyse dieses Teiles (Stichprobenanzahl = 59,  $\alpha = 0,05$ ;  $1-\beta = 0,94$ ) ist jedoch größer als der Grenzwert der Poweranalyse (Grenzwert:  $1-\beta = 0,80$ ), sodass in diesem Fall die Stichprobenanzahl dieses Teiles groß genug ist, um die erwarteten Effekte untersuchen zu können.

Zweitens, die Anzahl der weiblichen Teilnehmer ist größer als die Anzahl der männlichen Teilnehmer. Dies hätte ein Einflussfaktor sein können. Deshalb wurden alle Korrelationen für verschiedene Störfaktoren anhand des Residuenverfahrens korrigiert, d.h. Geschlecht, BMI, Rauchverhalten, Alter und Medikamenteneinnahme.

Drittens, viele Datensätze dieses Teiles, wie z.B. die BDI-FS<sub>TOT</sub> und Entzündungswerte, sind schief verteilt. Um das Problem zu umgehen, wurde deshalb die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman verwendet. Zusätzlich wurden Effektstärken (*Cohen's d*) mit der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman berechnet (vgl. Kapitel XII.1). Obwohl dieses Verfahren mit Rangkorrelationsanalyse nach Spearman nicht üblich ist, erlaubt dies eine standardisierte Effektstärke mit einem breiteren Spektrum (0 bis unendlich) und die Information dieser Doktorarbeit mit ähnlichen Studien zu vergleichen.

Viertens, verschiedene Probanden zeigen CRP-Werte über den Nachweisbereich („Maximalwert“) und wurden deshalb von der Analyse entfernt. CRP ist ein Akute-Phase-Protein mit proinflammatorischen Effekten. Es ist allerdings sehr unspezifisch und kann mangels eines entzündlichen Prozesses erhöht sein<sup>153</sup>.

Letztens, das an der Kopfschwarte produzierte Fett hätte die EEG-Werte beeinflussen können, in dem es den Übergangswiderstand erhöht. Um dem entgegenzuwirken, wurden mehrere Methoden verwendet. Erstens, jeder Versuchsteilnehmer musste sich einen Tag vor der Teilnahme um seine Haarpflege kümmern. Zweitens, anhand eines Wattestäbchens wurde ein Gel auf jede Elektrode gegeben, um den Übergangswiderstand auf dem Kopf zu reduzieren. Insgesamt zeigten alle Versuchsteilnehmer letztendlich einen Übergangswiderstand unter 5 kohm.

## **X. Schlussfolgerungen**

Abschließend kann gesagt werden, dass es eine periphere Entzündungskomponente der Depressivität gibt. Diese Entzündungskomponente ist durch die Makrophagen-Aktivität bedingt (IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$ ). Des Weiteren ist bei Depression die Erschöpfungssymptomatik exklusiv abhängig von der Konzentration des Zytokins TNF- $\alpha$ .

Obzwar es eine Entzündungskomponente bei Depression festgestellt wurde, ist bei Depression der Einfluss von Entzündung auf die P300-Amplitude, mentale Erschöpfungsvariablen und die ERP-Latenzzeiten gering, sodass es gesagt werden kann, dass periphere Entzündung nicht eine wesentliche Rolle bei diesem Endophänotyp in Depression spielt. Im Gegenteil korrelieren bei Depression die ERP-Latenzzeiten mit den Erschöpfungsdimensionen, jedoch nicht mit dem Depressionsschweregrad.

## XI. Literaturverzeichnis

1. Scharfetter, C. Pathologie der Affektivität. in *Allgemeine Psychopathologie, Eine Einführung* 353 (Thieme-Verlag, 2010).
2. Greenberg, P. E., Fournier, A.-A., Sisitsky, T., Pike, C. T. & Kessler, R. C. The Economic Burden of Adults With Major Depressive Disorder in the United States (2005 and 2010). *J. Clin. Psychiatry* **76**, 155–162 (2015).
3. Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Klose, M. & Ryl, L. Heft 51: Depressive Erkrankungen. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 7–27 (2010).
4. World Health Organisation. *Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization* (2017).
5. Thom, J., Kuhnert, R. & Born, S. 12-Monats-Prävalenz der selbstberichteten und ärztlich diagnostizierten Depression in Deutschland. *J. Heal. Monit.* (2017) doi:10.17886/RKI-GBE-2017-057.
6. Shahrokh, N. C., Hales, R. E., Phillips, K. A. & Yudofsky, S. C. *The language of mental health: A glossary of psychiatric terms. The language of mental health: A glossary of psychiatric terms.* (2011).
7. Sadock, B. J., Sadock, V. A. & Ruiz, P. Chapter 13: Mood Disorders. in *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* 4998 (Wolters Kluwer Health, 2017).
8. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research* (1993).
9. Nyer, M. *et al.* College students with depressive symptoms with and without fatigue: Differences in functioning, suicidality, anxiety, and depressive severity. *Ann. Clin. Psychiatry* **27**, 100–8 (2015).
10. Markowitz, A. J. & Rabow, M. W. Palliative Management of Fatigue at the Close of Life: “It Feels Like My Body Is Just Worn Out”. *JAMA* **298**, 217 (2007).
11. Brurberg, K. G., Fønhus, M. S., Larun, L., Flottorp, S. & Malterud, K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open* **4**, e003973 (2014).
12. Watanabe, Y., Evengård, B., Natelson, B. H., Jason, L. A. & Kuratsune, H. *Fatigue science for human health. Fatigue Science for Human Health* (2008). doi:10.1007/978-4-431-73464-2.
13. Stadjé, R. *et al.* The differential diagnosis of tiredness: a systematic review. *BMC Fam.*

- Pract.* **17**, 147 (2016).
14. Stadje, R. Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung: eine systematische Übersichtsarbeit. *Phillipps-Universität Marburg* (Phillips-Universität Marburg, 2015). doi:10.17192/z2015.0154.
  15. Wilson, J., Morgan, S., Magin, P. & van Driel, M. Fatigue - a rational approach to investigation. *Aust. Fam. Physician* (2014).
  16. Nicholson, K., Stewart, M. & Thind, A. Examining the symptom of fatigue in primary care: a comparative study using electronic medical records. *J. Innov. Heal. Informatics* **22**, 235–243 (2015).
  17. Bally, K. & Zeller, A. Müdigkeit – ein häufiges Symptom in der Hausarztpraxis. *Praxis (Bern. 1994)*. **108**, 793–798 (2019).
  18. Pedraz-Petrozzi, B. Fatiga: historia, neuroanatomía y características psicopatológicas. Una revisión de la Literatura. *Rev. Neuropsiquiatr.* (2018) doi:10.20453/rnp.v81i3.3385.
  19. Roldán, D. P. Discursos alrededor del cuerpo, la máquina, la energía y la fatiga: hibridaciones culturales en la Argentina fin-de-siècle. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* **17**, 643–661 (2010).
  20. Vgontzas, A. N., Bixler, E. O. & Chrousos, G. P. Obesity-Related Sleepiness and Fatigue: The Role of the Stress System and Cytokines. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1083**, 329–344 (2006).
  21. Peters, U. H. Stress. in *Lexikon der Psychiatrie, Psychotherapie, medizinische Psychologie* 679 (Urban & Fischer, 2007).
  22. Koelsch, S. *et al.* The impact of acute stress on hormones and cytokines, and how their recovery is affected by music-evoked positive mood. *Sci. Rep.* (2016) doi:10.1038/srep23008.
  23. Belluardo, N. Capítulo 36 - Interacciones entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario. in *Fisiología Médica (Fiorenzo Conti, compilador)* 707–711 (McGraw Hill, 2010).
  24. Becker, F. G. *Physiologie des Menschen*. (Springer Berlin Heidelberg, 2011). doi:10.1007/978-3-642-01651-6.
  25. Nerurkar, L., Siebert, S., McInnes, I. B. & Cavanagh, J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *The Lancet Psychiatry* **6**, 164–173 (2019).
  26. Seiler, A., Fagundes, C. P. & Christian, L. M. The Impact of Everyday Stressors on the Immune System and Health. in *Stress Challenges and Immunity in Space: From Mechanisms to Monitoring and Preventive Strategies* (ed. Choukèr, A.) 71–92 (Springer

- International Publishing, 2020). doi:10.1007/978-3-030-16996-1\_6.
27. Minihane, A. M. *et al.* Low-grade inflammation, diet composition and health: Current research evidence and its translation. *British Journal of Nutrition* (2015) doi:10.1017/S0007114515002093.
  28. Lowenstein, D. *Harrisons Principle of Internal Medicine 20 Edition. Harrisons principles of Internal Medicine* (2018).
  29. National Library of Medicine of the National Institute of Health, U. S. of A. ('Inflammation'[Mesh]) AND 'Depression'[Mesh] - Search Results - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%22Inflammation%22%5BMesh%5D%29+AND+%22Depression%22%5BMesh%5D&filter=years.1970-2019&sort=date&size=200>.
  30. Maes *et al.* Significantly increased expression of T-cell activation markers (interleukin-2 and HLA-DR) in depression: Further evidence for an inflammatory process during that illness. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **17**, 241–255 (1993).
  31. Köhler, C. A. *et al.* Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr. Scand.* **135**, 373–387 (2017).
  32. Howren, M. B., Lamkin, D. M. & Suls, J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosom. Med.* **71**, 171–186 (2009).
  33. Hiles, S. A., Baker, A. L., de Malmanche, T. & Attia, J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: Exploring the causes of heterogeneity. *Brain. Behav. Immun.* **26**, 1180–1188 (2012).
  34. Raison, C. L. & Miller, A. H. Is Depression an Inflammatory Disorder? *Curr. Psychiatry Rep.* **13**, 467–475 (2011).
  35. Pedraz-Petrozzi, B., Elyamany, O., Rummel, C. & Mulert, C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review. *J. Neuroinflammation* **17**, 56 (2020).
  36. Maes *et al.* Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res.* **49**, 11–27 (1993).
  37. Maes *et al.* Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 $\beta$  and soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatr. Scand.* **84**, 379–386 (1991).
  38. Henn, F. A. & Vollmayr, B. Stress models of depression: Forming genetically vulnerable strains. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2005)

- doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.019.
39. Bower, J. E. *et al.* Inflammation and Behavioral Symptoms After Breast Cancer Treatment: Do Fatigue, Depression, and Sleep Disturbance Share a Common Underlying Mechanism? *J. Clin. Oncol.* **29**, 3517–3522 (2011).
  40. Langgartner, D., Lowry, C. A. & Reber, S. O. Old Friends, immunoregulation, and stress resilience. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology* (2019) doi:10.1007/s00424-018-2228-7.
  41. Johannsen, A., Rylander, G., Söder, B. & Marie, Å. Dental Plaque, Gingival Inflammation, and Elevated Levels of Interleukin-6 and Cortisol in Gingival Crevicular Fluid From Women With Stress-Related Depression and Exhaustion. *J. Periodontol.* **77**, 1403–1409 (2006).
  42. National Library of Medicine of the National Institute of Health, U. S. of A. ('Inflammation'[Mesh]) AND 'Fatigue'[Mesh] - Search Results - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%22Inflammation%22%5BMesh%5D%29+AND+%22Fatigue%22%5BMesh%5D&filter=years.1945-2019&size=200>.
  43. Norheim, K. B., Jonsson, G. & Omdal, R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology* **50**, 1009–1018 (2011).
  44. Dantzer, R., Heijnen, C. J., Kavelaars, A., Laye, S. & Capuron, L. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci.* **37**, 39–46 (2014).
  45. Flachenecker, P. *et al.* Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult. Scler. J.* **10**, 165–169 (2004).
  46. Gold, S. M. *et al.* Endocrine and immune substrates of depressive symptoms and fatigue in multiple sclerosis patients with comorbid major depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **82**, 814–818 (2011).
  47. Pedraz Petrozzi, B. & Sammer, G. Importancia del glutamato en las funciones neuroendocrinológicas en la esclerosis múltiple relacionadas con la fatiga. *Rev. Neurol.* **67**, 387 (2018).
  48. Malekzadeh, A. *et al.* Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis: Is It Related to Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines? *Dis. Markers* **2015**, 1–7 (2015).
  49. Davis, M. C. *et al.* Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: Implications for fatigue. *Brain. Behav. Immun.* **22**, 24–32 (2008).
  50. Madsen, S. G., Danneskiold-Samsøe, B., Stockmarr, A. & Bartels, E. Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand. J. Rheumatol.* **45**, 255–261 (2016).

51. Evers, A. W. M. *et al.* Does stress affect the joints? Daily stressors, stress vulnerability, immune and HPA axis activity, and short-term disease and symptom fluctuations in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1683–1688 (2014).
52. Katz, P. Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **19**, 25 (2017).
53. Bower, J. E. & Lamkin, D. M. Inflammation and cancer-related fatigue: Mechanisms, contributing factors, and treatment implications. *Brain. Behav. Immun.* **30**, S48–S57 (2013).
54. Xiao, C. *et al.* Associations among human papillomavirus, inflammation, and fatigue in patients with head and neck cancer. *Cancer* **124**, 3163–3170 (2018).
55. van Vulpen, J. K. *et al.* Effects of physical exercise on markers of inflammation in breast cancer patients during adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.* **168**, 421–431 (2018).
56. Paulsen, Ø. *et al.* The relationship between pro-inflammatory cytokines and pain, appetite and fatigue in patients with advanced cancer. *PLoS One* **12**, e0177620 (2017).
57. Rodrigues, A. R., Trufelli, D. C., Fonseca, F., de Paula, L. C. & Giglio, A. del. Fatigue in Patients With Advanced Terminal Cancer Correlates With Inflammation, Poor Quality of Life and Sleep, and Anxiety/Depression. *Am. J. Hosp. Palliat. Med.* **33**, 942–947 (2016).
58. Chaves-Filho, A. J. M., Macedo, D. S., de Lucena, D. F. & Maes, M. Shared microglial mechanisms underpinning depression and chronic fatigue syndrome and their comorbidities. *Behav. Brain Res.* **372**, 111975 (2019).
59. Maes, M., Mihaylova, I. & Leunis, J. C. Increased serum IgM antibodies directed against phosphatidyl inositol (Pi) in chronic fatigue syndrome (CFS) and major depression: Evidence that an IgM-mediated immune response against Pi is one factor underpinning the comorbidity between both CFS and dep. *Neuroendocrinol. Lett.* (2007).
60. Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M. & Leunis, J. C. An IgM-mediated immune response directed against nitro-bovine serum albumin (nitro-BSA) in chronic fatigue syndrome (CFS) and major depression: Evidence that nitrosative stress is another factor underpinning the comorbidity between major depression and CF. *Neuroendocrinol. Lett.* **29**, 313–319 (2008).
61. Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M. & Ringel, K. Activation of cell-mediated immunity in depression: Association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **36**, 169–175 (2012).

62. Jokela, M., Virtanen, M., Batty, G. D. & Kivimäki, M. Inflammation and Specific Symptoms of Depression. *JAMA Psychiatry* **73**, 87 (2016).
63. Maes, M., Twisk, F. N. M. & Ringel, K. Inflammatory and Cell-Mediated Immune Biomarkers in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Depression: Inflammatory Markers Are Higher in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome than in Depression. *Psychother. Psychosom.* **81**, 286–295 (2012).
64. Chu, A. L. *et al.* Longitudinal association between inflammatory markers and specific symptoms of depression in a prospective birth cohort. *Brain. Behav. Immun.* **76**, 74–81 (2019).
65. Roomruangwong, C. *et al.* IgA/IgM responses to tryptophan and tryptophan catabolites (TRYCATs) are differently associated with prenatal depression, physio-somatic symptoms at the end of term and premenstrual syndrome. *Mol. Neurobiol.* (2017) doi:10.1007/s12035-016-9877-3.
66. Maes, M., Galecki, P., Verkerk, R. & Rief, W. Somatization, but not depression, is characterized by disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, indicating increased indoleamine 2,3-dioxygenase and lowered kynurenine aminotransferase activity. *Neuroendocrinol. Lett.* (2011).
67. John, B. & Lewis, K. R. Chromosome Variability and Geographic Distribution in Insects. *Science (80-.).* **152**, 711–721 (1966).
68. Brechner, E., Dreesmann, D. & Dinkelaker, B. *Kompaktlexikon der Biologie. Kompaktlexikon der Biologie* (Spektrum Akademischer Verlag, 2012). doi:10.1007/978-3-8274-3072-4.
69. Hasler, G. & Northoff, G. Discovering imaging endophenotypes for major depression. *Mol. Psychiatry* **16**, 604–619 (2011).
70. Zobel, A. & Maier, W. Endophänotypen - ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt* **75**, 205–214 (2004).
71. Rommelse, N. N. J., Geurts, H. M., Franke, B., Buitelaar, J. K. & Hartman, C. A. A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **35**, 1363–1396 (2011).
72. Peterson, B. S. & Weissman, M. M. A Brain-Based Endophenotype for Major Depressive Disorder. *Annu. Rev. Med.* **62**, 461–474 (2011).
73. de Geus, E. J. From genotype to EEG endophenotype: a route for post-genomic understanding of complex psychiatric disease? *Genome Med.* **2**, 63 (2010).

74. Kappenman, E. S. & Luck, S. J. *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components. The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components* (2012). doi:10.1093/oxfordhb/9780195374148.001.0001.
75. Singh, R., Shukla, R., Dalal, P. K., Sinha, P. K. & Trivedi, J. K. P 300 event related potential in depression. *Indian J. Psychiatry* (2000).
76. Proudfit, G. H., Bress, J. N., Foti, D., Kujawa, A. & Klein, D. N. Depression and event-related potentials: emotional disengagement and reward insensitivity. *Curr. Opin. Psychol.* **4**, 110–113 (2015).
77. Bruder, G. E., Kayser, J. & Tenke, C. E. *Event-Related Brain Potentials in Depression: Clinical, Cognitive, and Neurophysiological Implications. The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components* (Oxford University Press, 2011). doi:10.1093/oxfordhb/9780195374148.013.0257.
78. Pogarell, O. *et al.* Dopaminergic mechanisms of target detection — P300 event related potential and striatal dopamine. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **194**, 212–218 (2011).
79. Liu, S. *et al.* Possible Association of the GSK3 $\beta$  Gene with the Anxiety Symptoms of Major Depressive Disorder and P300 Waveform. *Genet. Test. Mol. Biomarkers* **16**, 1382–1389 (2012).
80. Zhou, L. *et al.* Abnormalities in P300 components in depression: an ERP-sLORETA study. *Nord. J. Psychiatry* **73**, 1–8 (2019).
81. Işıntaş, M., Ak, M., Erdem, M., Oz, O. & Ozgen, F. Event-related potentials in major depressive disorder: the relationship between P300 and treatment response. *Turkish J. psychiatry* **23**, 33–9 (2012).
82. Jaworska, N. *et al.* Auditory P3 in antidepressant pharmacotherapy treatment responders, non-responders and controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **23**, 1561–1569 (2013).
83. Zhong, B. L., Xu, Y. M., Xie, W. X. & Li, Y. Can P300 aid in the differential diagnosis of unipolar disorder versus bipolar disorder depression? A meta-analysis of comparative studies. *J. Affect. Disord.* **245**, 219–227 (2019).
84. Cheng, S.-Y. & Hsu, H.-T. Mental Fatigue Measurement Using EEG. in *Risk Management Trends* (InTech, 2011). doi:10.5772/16376.
85. Zhao, C., Zhao, M., Liu, J. & Zheng, C. Electroencephalogram and electrocardiograph assessment of mental fatigue in a driving simulator. *Accid. Anal. Prev.* **45**, 83–90 (2012).
86. Käthner, I., Wriessnegger, S. C., Müller-Putz, G. R., Kübler, A. & Halder, S. Effects of mental workload and fatigue on the P300, alpha and theta band power during operation of an ERP (P300) brain-computer interface. *Biol. Psychol.* **102**, 118–129 (2014).

87. Sundgren, M., Wahlin, Å., Maurex, L. & Brismar, T. Event related potential and response time give evidence for a physiological reserve in cognitive functioning in relapsing–remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **356**, 107–112 (2015).
88. Yang, S., Qiao, Y., Wang, L. & Hao, P. Magnetic stimulation at acupoints relieves mental fatigue: An Event Related Potential (P300) study. *Technol. Heal. Care* **25**, 157–165 (2017).
89. Artemiadis, A. K., Anagnostouli, M. C., Zalonis, I. G., Chairopoulos, K. G. & Triantafyllou, N. I. Structural MRI Correlates of Cognitive Event-Related Potentials in Multiple Sclerosis. *J. Clin. Neurophysiol.* **35**, 399–407 (2018).
90. Afari, N. & Buchwald, D. Chronic fatigue syndrome: A review. *American Journal of Psychiatry* (2003) doi:10.1176/appi.ajp.160.2.221.
91. Carroll, B. J. *et al.* Pathophysiology of hypercortisolism in depression: Pituitary and adrenal responses to low glucocorticoid feedback. *Acta Psychiatr. Scand.* (2012) doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01821.x.
92. Carroll, B. J. *et al.* Pathophysiology of hypercortisolism in depression. in *Acta Psychiatrica Scandinavica* (2007). doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00967.x.
93. Ye, G. *et al.* Association between increased serum interleukin-6 levels and sustained attention deficits in patients with major depressive disorder. *Psychol. Med.* **48**, 2508–2514 (2018).
94. Barraclough, M. *et al.* Altered cognitive function in systemic lupus erythematosus and associations with inflammation and functional and structural brain changes. *Ann. Rheum. Dis.* **78**, 934–940 (2019).
95. Schmidt, F. M. *et al.* Impact of Serum Cytokine Levels on EEG-Measured Arousal Regulation in Patients with Major Depressive Disorder and Healthy Controls. *Neuropsychobiology* **73**, 1–9 (2016).
96. Tanaka, H. & Sasaki, H. Cognitive impairment with interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Biomed. Res.* **38**, 371–374 (2017).
97. Akoglu, H. User’s guide to correlation coefficients. *Turkish J. Emerg. Med.* **18**, 91–93 (2018).
98. Dancey, C. & Reidy, J. *Statistics without maths for psychology. Book* (2011).
99. Kendall, M. & Stuart, A. *The Advanced Theory of Statistics. vol. 2* (1961).
100. Lee, D. K. Alternatives to P value: confidence interval and effect size. *Korean J. Anesthesiol.* **69**, 555 (2016).
101. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioural Science* (2nd Edition). in

- Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (1988).
102. Guo, Z., Chen, R., Zhang, K., Pan, Y. & Wu, J. The Impairing Effect of Mental Fatigue on Visual Sustained Attention under Monotonous Multi-Object Visual Attention Task in Long Durations: An Event-Related Potential Based Study. *PLoS One* **11**, e0163360 (2016).
  103. Xiao, Y. *et al.* Sustained Attention is Associated with Error Processing Impairment: Evidence from Mental Fatigue Study in Four-Choice Reaction Time Task. *PLoS One* **10**, e0117837 (2015).
  104. Schwid, S. R. *et al.* Cognitive fatigue during a test requiring sustained attention: a pilot study. *Mult. Scler. J.* **9**, 503–508 (2003).
  105. Boksem, M. A. S., Meijman, T. F. & Lorist, M. M. Effects of mental fatigue on attention: An ERP study. *Cogn. Brain Res.* **25**, 107–116 (2005).
  106. Häuser, W., Almouhtasseb, R., Muthny, F. A. & Grandt, D. Validierung der Deutschen Version der Fatigue Impact Scale FIS-D. *Z. Gastroenterol.* **41**, 973–982 (2003).
  107. Zimmermann, P. & Fimm, B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung - Version 2.3. *Herzogenrath: Psychologische Testsysteme* (2012).
  108. Pflugbeil, S. Die ‘Kriterien von Bradford Hill’. *Strahlentelex* **510–511**, 5–6 (2008).
  109. Ferentinos, P. *et al.* Sleep disturbances in relation to fatigue in major depression. *J. Psychosom. Res.* **66**, 37–42 (2009).
  110. Vaccarino, A. L., Sills, T. L., Evans, K. R. & Kalali, A. H. Prevalence and association of somatic symptoms in patients with Major Depressive Disorder. *J. Affect. Disord.* **110**, 270–276 (2008).
  111. Maes, M. ‘Functional’ or ‘psychosomatic’ symptoms, e.g. a flu-like malaise, aches and pain and fatigue, are major features of major and in particular of melancholic depression. *Neuro Endocrinol. Lett.* **30**, 564–73 (2009).
  112. Liu, Y., Ho, R. C.-M. & Mak, A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *J. Affect. Disord.* **139**, 230–239 (2012).
  113. Kim, Y. K. *et al.* Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* (2007) doi:10.1016/j.pnpbp.2007.03.004.
  114. Menon, R., Allen, C., Forbes, S., Hunt, D. & Lewis, H. Haematology and immunology. in *MRCPP Part 2: 450 BOFs* (2013). doi:10.5005/jp/books/11984\_5.

115. Gądek-Michalska, A. & Bugajski, J. Interleukin-1 (IL-1) in stress-induced activation of limbic-hypothalamic-pituitary adrenal axis. *Pharmacol. Reports* **62**, 969–982 (2010).
116. Wang, S. S., Wang, Y. G., Chen, H. Y., Wu, Z. P. & Xie, H. G. Expression of genes encoding cytokines and corticotropin releasing factor are altered by citalopram in the hypothalamus of post-stroke depression rats. *Neuroendocrinol. Lett.* **34**, 773–779 (2013).
117. Krügel, U., Fischer, J., Radicke, S., Sack, U. & Himmerich, H. Antidepressant effects of TNF- $\alpha$  blockade in an animal model of depression. *J. Psychiatr. Res.* **47**, 611–616 (2013).
118. Karson, A., Demirtaş, T., Bayramgürler, D., Balcı, F. & Utkan, T. Chronic Administration of Infliximab (TNF- $\alpha$  Inhibitor) Decreases Depression and Anxiety-like Behaviour in Rat Model of Chronic Mild Stress. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **112**, 335–340 (2013).
119. Bryleva, E. Y. & Brundin, L. Kynurenine pathway metabolites and suicidality. *Neuropharmacology* (2017) doi:10.1016/j.neuropharm.2016.01.034.
120. Su, K.-P. Biological Mechanism of Antidepressant Effect of Omega-3 Fatty Acids: How Does Fish Oil Act as a ‘Mind-Body Interface’? *Neurosignals* **17**, 144–152 (2009).
121. Mota, R. *et al.* Interleukin-1 $\beta$  is associated with depressive episode in major depression but not in bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* **47**, 2011–2014 (2013).
122. Ellul, P., Boyer, L., Groc, L., Leboyer, M. & Fond, G. Interleukin-1  $\beta$ -targeted treatment strategies in inflammatory depression: toward personalized care. *Acta Psychiatr. Scand.* **134**, 469–484 (2016).
123. Alcocer-Gómez, E. *et al.* NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain. Behav. Immun.* **36**, 111–117 (2014).
124. Akdis, M. *et al.* Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor  $\beta$ , and TNF- $\alpha$ : Receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* **138**, 984–1010 (2016).
125. Maes, M., Ringel, K., Kubera, M., Berk, M. & Rybakowski, J. Increased autoimmune activity against 5-HT: A key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *J. Affect. Disord.* **136**, 386–392 (2012).
126. Haddad, A. D. M., Williams, J. M. G., McTavish, S. F. B. & Harmer, C. J. Low-dose tryptophan depletion in recovered depressed women induces impairments in autobiographical memory specificity. *Psychopharmacology (Berl.)* (2009) doi:10.1007/s00213-009-1693-2.

127. Merens, W., Booij, L., Haffmans, P. M. J. & Van Der Does, A. J. W. The effects of experimentally lowered serotonin function on emotional information processing and memory in remitted depressed patients. *J. Psychopharmacol.* (2008) doi:10.1177/0269881107081531.
128. Dantzer, R. Cytokine-Induced Sickness Behavior: Mechanisms and Implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **933**, 222–234 (2006).
129. Bosaipo, N. B., Foss, M. P., Young, A. H. & Juruena, M. F. Neuropsychological changes in melancholic and atypical depression: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **73**, 309–325 (2017).
130. Ajilchi, B. & Nejati, V. Executive functions in students with depression, anxiety, and stress symptoms. *Basic Clin. Neurosci.* (2017) doi:10.18869/nirp.bcn.8.3.223.
131. Maalouf, F. T. *et al.* Impaired sustained attention and executive dysfunction: Bipolar disorder versus depression-specific markers of affective disorders. *Neuropsychologia* (2010) doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.02.015.
132. Ulrichsen, K. M. *et al.* Dissecting the cognitive phenotype of post-stroke fatigue using drift diffusion modeling of sustained attention. *bioRxiv* 582502 (2019).
133. Hoffnung, G. *et al.* Motivation in multiple sclerosis cognitive fatigue: An experimental approach. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **41**, 905–912 (2019).
134. Beaulieu-Bonneau, S., Fortier-Brochu, É., Ivers, H. & Morin, C. M. Attention following traumatic brain injury: Neuropsychological and driving simulator data, and association with sleep, sleepiness, and fatigue. *Neuropsychol. Rehabil.* **27**, 216–238 (2017).
135. Soyuer, F., Erdoğan, F., Şenol, V. & Arman, F. The relationship between fatigue and depression, and event-related potentials in epileptics. *Epilepsy Behav.* **8**, 581–587 (2006).
136. Gangadhar, B. N., Ancy, J., Janakiranaiah, N. & Umapathy, C. P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. *J. Affect. Disord.* (1993) doi:10.1016/0165-0327(93)90077-W.
137. Triantafyllou, N. I. *et al.* Cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a multichannel event-related potential (P300) study. *Acta Neurol. Scand.* (1992) doi:10.1111/j.1600-0404.1992.tb03988.x.
138. Zhong, R. *et al.* The P300 Event-Related Potential Component and Cognitive Impairment in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front. Neurol.* **10**, (2019).
139. Wilson, C. J., Finch, C. E. & Cohen, H. J. Cytokines and Cognition-The Case for A

- Head-to-Toe Inflammatory Paradigm. *J. Am. Geriatr. Soc.* **50**, 2041–2056 (2002).
140. Späth-Schwalbe, E. *et al.* Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1998) doi:10.1210/jc.83.5.1573.
  141. Kimura, M., Kodama, T., Aguila, M. C., Zhang, S. Q. & Inoué, S. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor modulates rapid eye movement (REM) sleep and Non-REM sleep in rats. *J. Neurosci.* (2000) doi:10.1523/jneurosci.20-14-05544.2000.
  142. Medvidovic, S., Titlic, M. & Maras-Simunic, M. P300 evoked potential in patients with mild cognitive impairment. *Acta Inform. Medica* (2013) doi:10.5455/aim.2013.21.89-92.
  143. Jones, D., Gershon, S., Sitaram, N. & Keshavan, M. Sleep and depression. *Psychopathology* (1987) doi:10.1159/000284520.
  144. Steiger, A. & Pawlowski, M. Depression and sleep. *International Journal of Molecular Sciences* (2019) doi:10.3390/ijms20030607.
  145. Duman, R. S. & Aghajanian, G. K. Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. *Science (80-. )*. **338**, 68–72 (2012).
  146. Schwid, S. R., Covington, M., Segal, B. M. & Goodman, A. D. Fatigue in multiple sclerosis: Current understanding and future directions. *J. Rehabil. Res. Dev.* (2002).
  147. Chaudhuri, A. & Behan, P. O. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* (2004) doi:10.1016/S0140-6736(04)15794-2.
  148. Galashan, D., Fehr, T. & Herrmann, M. Differences between target and non-target probe processing - Combined evidence from fMRI, EEG and fMRI-constrained source analysis. *Neuroimage* (2015) doi:10.1016/j.neuroimage.2015.02.044.
  149. Zani, A. & Proverbio, A. M. Cognitive Electrophysiology of Mind and Brain. in *The Cognitive Electrophysiology of Mind and Brain* 3–12 (Elsevier, 2003). doi:10.1016/B978-012775421-5/50003-0.
  150. Chao, L. L., Lindgren, J. A., Flenniken, D. L. & Weiner, M. W. ERP evidence of impaired central nervous system function in virally suppressed HIV patients on antiretroviral therapy. *Clin. Neurophysiol.* **115**, 1583–1591 (2004).
  151. Osimo, E. F., Baxter, L. J., Lewis, G., Jones, P. B. & Khandaker, G. M. Prevalence of low-grade inflammation in depression: A systematic review and meta-Analysis of CRP levels. *Psychological Medicine* (2019) doi:10.1017/S0033291719001454.
  152. Lee, C. H. & Giuliani, F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Frontiers in immunology* (2019) doi:10.3389/fimmu.2019.01696.

153. Kushner, I., Rzewnicki, D. & Samols, D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *American Journal of Medicine* (2006) doi:10.1016/j.amjmed.2005.06.057.

## XII. Anlagen

### 1. Mathematische Grundlage für das *Cohen d* eines Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizients

Für  $n > 20$  gilt, dass die Daten eines Spearman'schen Verfahrens verteilt sind, wie eine t-Student-Verteilung<sup>99</sup>. Daher:

$$t = \rho \sqrt{\frac{n-2}{1-\rho^2}} \quad (1)$$

$$d = \frac{2t}{\sqrt{df}} \quad (2)$$

Schritt 1: (1) in der Formel (2) ersetzen:

$$d = \frac{2\rho \sqrt{\frac{n-2}{1-\rho^2}}}{\sqrt{n-2}}$$

Schritt 2: die Formel bearbeiten:

$$d = \frac{2\rho \frac{\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-\rho^2}}}{\sqrt{n-2}} = \left( \frac{2\rho\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-\rho^2}} \right) \left( \frac{1}{\sqrt{n-2}} \right) = \frac{2\rho}{\sqrt{1-\rho^2}} = \frac{2\rho}{\sqrt{1-\rho^2}} \left( \frac{\sqrt{1-\rho^2}}{\sqrt{1-\rho^2}} \right)$$

$$d = \frac{2\rho \sqrt{1-\rho^2}}{1-\rho^2}$$

### **XIII. Danksagung**

Diese Doktorarbeit wurde vom Deutschen Akademischen Austauschdienst (Abk. DAAD) und der Stiftung „*Immunität und Seele*“ (Leiter: Prof. Dr. Norbert Müller) finanziell unterstützt. Ich möchte mich recht herzlich bei Prof. Dr. Gebhard Sammer (Hauptbetreuer) und bei PD. Dr. Elena Neumann (Nebenbetreuerin) bedanken. Ohne ihre wissenschaftliche Unterstützung wäre das Schaffen bzw. die Planung dieser Doktorarbeit nicht möglich. Des Weiteren möchte ich mich bei allen Kollegen meines Arbeitskreises bedanken, insbesondere bei Herrn Dr. Jona Iffland und Frau Dr. Denise Lockhofen, die mir mit den Rechtsschreibungskorrekturen dieser Doktorarbeit geholfen haben. Anderen Personen bzw. Institutionen soll hier auch gedankt werden. Erstens, möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christoph Mulert, aktueller Direktor der psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (Abk. UKGM), und Herrn Prof. Dr. Bernd Gallhofer, ehemaliger Chefarzt der psychiatrischen Klinik des UKGM, für die Erlaubnis der Patientenrekrutierung bzw. die Unterstützung dieser Arbeit bedanken. Zweitens, möchte ich mich bei Herrn Dr. Bernd Hanewald (Oberarzt der Station 2 für Depression und posttraumatische Belastungsstörungen der psychiatrischen Klinik des UKGM) für die Erlaubnis der Patientenrekrutierung bedanken. Drittens, möchte ich mich bei allen Masterstudierenden für ihre Unterstützung bzw. ihre Beiträge zur Datenerhebungsphase, insbesondere Frau Jil Seifert M.Sc., die mich aktiv mit der Datenerhebungsphase unterstützt hat, bedanken. Viertens, möchte ich mich bei Herrn Dr. Carlo Blecker und den Mitarbeitern des Bender Instituts für Neuroimaging (Abk. BION) für ihre Unterstützung bedanken. Fünftens, möchte ich mich bei Frau Carina Scheiyäck, Frau Mona Arnold und dem ganzen Team des klinischen Immunologie-Labors von der Kerckhoff-Klinik (Bad Nauheim) für die Unterstützung der molekularen Methodik, die in dieser Arbeit verwendet wurde, bedanken. Zum Schluss möchte ich einige Zeilen schreiben, um persönlichen Danksagungen auszudrücken. Erstens, möchte ich mich bei meiner Familie für ihre seelische Unterstützung bzw. ihr Glauben an meinen Fähigkeiten bedanken. Insbesondere bei meinen Eltern (Cesar Augusto und Mónica) und Geschwister (Franco und Andrea) bedanken. Zweitens, möchte ich mich bei meiner Universität (peruanische Universität „Cayetano Heredia“) für die Ausbildung und die mir gegebenen Kenntnisse bedanken. Drittens, möchte ich mich bei Herrn Peter Kraus, M.Sc., Frau Laura Geupel, Frau Nicola Piesch und Herrn Josef Bak, cand. med., für ihre Unterstützung bezüglich der Rechtsschreibungskorrekturen bedanken. Letztens, möchte ich mich bei meiner Ehefrau (Monika) für ihre seelische Unterstützung, ihren Glauben

an meinen Fähigkeiten, sowie ihr ständiges Verständnis und ihre Geduld entlang des Weges bedanken.