

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

Messung von Zytokinen im Rahmen von physischer Belastung und ihre Auswirkung  
auf den Brief Symptom Inventory (BSI)

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

Vorgelegt von

Thilo Immanuel Porten  
aus Worms

Mainz, 2025

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

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. B. Lutz

2. Gutachter: Prof. Dr. P. Dietz

Tag der Promotion: 19. Dezember 2025

Nachnutzungslizenz: Namensnennung, Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
(CC-BY-SA-4.0)

Für meinen geliebten Bruder.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	1
Abbildungsverzeichnis .....	2
Tabellenverzeichnis .....	3
1 Zusammenfassung.....	4
2 Einleitung / Ziel der Dissertation .....	5
2.1 Hintergrund – Risiken von körperlicher Inaktivität.....	5
2.2 Allgemeine Veränderungen des Inflammations- und Immunstatus durch körperliche Aktivität.....	6
2.3 Terminologie: Körperliche Aktivität, Inflammation, Zytokine .....	6
2.4 Interleukin-1-Familie (IL-1-Familie).....	7
2.5 Interleukin-2-Familie (IL-2-Familie).....	7
2.5.1 Interleukin 2.....	8
2.5.2 Interleukin 4 (IL-4).....	8
2.5.3 Interleukin-6 (IL-6).....	8
2.5.4 Interleukin 13 (IL-13).....	11
2.6 TNF-Familie (Tumor necrosis Faktor).....	12
2.7 Interferone .....	12
2.8 Interleukin 10-Familie.....	13
2.8.1 Interleukin-10 (IL-10).....	13
2.8.2 Interleukin 22 (IL-22).....	15
2.9 Interleukin 17 Familie (IL-17) .....	16
2.9.1 Interleukin-17A (IL-17A).....	16
2.9.2 Interleukin-17F (IL-17F) .....	18
2.10 Restliche Interleukine.....	18
2.10.1 Interleukin-5 (IL-5).....	18
2.10.2 Interleukin-9 (IL-9).....	19
2.11 Leukozyten .....	20
2.12 Laktatdehydrogenase (LDH).....	20
2.13 Depression .....	20
2.14 Brief Symptom Inventory (BSI) .....	21
2.15 Ziele und Fragestellung.....	21
3 Literaturdiskussion .....	21
3.1 Zytokinveränderungen .....	21
3.1.1 Die Rolle von Zytokinen bei Depressionssymptomen.....	22
3.1.2 Interferon-Gamma .....	26
3.1.3 Interleukin-6.....	27
3.1.4 Die Rolle von IL-6 in der Pathogenese der schweren Depression .....	31
3.1.5 Interleukin-10.....	32

3.1.6	Interleukin IL-17F .....	33
3.1.7	Interleukin 2 .....	34
3.1.8	Interleukin 4 .....	35
3.1.9	Interleukin-5.....	35
3.1.10	Interleukin-9.....	36
3.1.11	IL-13.....	37
3.1.12	IL-17A .....	37
3.1.13	IL-22.....	39
3.1.14	TNF- $\alpha$ .....	40
4	Material und Methoden .....	42
4.1	Sportwissenschaftliche Methodik.....	42
4.1.1	Studiendesign.....	42
4.2	Laborwissenschaftliche Methodik .....	44
4.2.1	Materialien .....	44
4.2.2	Labortechnik.....	44
4.2.3	Chemikalien.....	45
4.2.4	Laborgeräte .....	45
4.2.5	Software .....	46
4.2.6	Verarbeitung der Probanden*Innen-Proben .....	46
4.2.7	Messung der cf-DNA.....	47
4.2.8	Messung der Endocannabinoid Analyse .....	47
4.2.9	Messung von Interleukinen .....	47
4.3	Evaluierung der Daten .....	48
4.3.1	Statistische Analyse und Literaturrecherche .....	48
5	Ergebnisse.....	48
5.1	Deskriptive Ergebnisse der Proband*Innen.....	48
5.2	Deskriptive Ergebnisse der Leukozytenzahl-Messungen .....	51
5.2.1	Übersicht über die Leukozytenzahl-Messung.....	51
5.2.2	Ergebnisse für die Leukozyten-Messung .....	51
5.3	Deskriptive Ergebnisse der LDH-Auswertung .....	56
5.3.1	Übersicht über die LDH-Messungen.....	56
5.3.2	Ergebnisse der LDH-Messungen.....	56
5.4	Deskriptive Ergebnisse der Interleukin-Auswertung.....	60
5.4.1	Vorgehensweise der Datenverarbeitung .....	60
5.4.2	Ergebnisse für Interleukin Interferon-Gamma (IFN-Gamma).....	60
5.4.3	Ergebnisse für Interleukin-6 (IL-6) .....	61
5.4.4	Ergebnisse für Interleukin-10 (IL-10) .....	65
5.4.5	Ergebnisse für Interleukin 17F (IL-17F).....	66
5.4.6	Ergebnisse für Interleukin 2 (IL-2) .....	66

5.4.7	Ergebnisse für Interleukin 4 (IL-4)	67
5.4.8	Ergebnisse für Interleukin 5 (IL-5)	67
5.4.9	Ergebnisse für Interleukin 9 (IL-9)	68
5.4.10	Ergebnisse für Interleukin 13 (IL-13)	68
5.4.11	Ergebnisse für Interleukin 17A (IL-17A)	69
5.4.12	Ergebnisse für Interleukin 22 (IL-22)	70
5.4.13	Ergebnisse für Interleukin-Tumornekrosefaktor-alpha (TFN- $\alpha$ )	70
5.5	Ergebnisse der Korrelation zwischen BSI-Fragebögen und Interleukinen	71
6	Diskussion	71
6.1	Diskussion der Ergebnisse	71
6.2	Erste Hypothese	71
6.2.1	Zweite Hypothese	75
6.3	Diskussion der Methodik	77
6.3.1	Studiendesign und Probandenkollektiv	77
6.3.2	Studienablauf	79
6.4	Diskussion der Ergebnisse	81
6.5	Limitationen	82
6.6	Ausblick	83
7	Literaturverzeichnis	84
8	Anhang	106
8.1	Protokoll Blutprobenbearbeitung: Indomethacin (SPEER-Studie)	106
8.1.1	Materialien	106
8.1.2	Vorbereitung	106
8.2	Protokoll Blutprobenbearbeitung: Venöses platelet-free Plasma (SPEER-Studie)	106
8.2.1	Materialien	106
8.2.3	Durchführung	107
8.3	Protokoll Blutprobenbearbeitung: Kapilläres Plasma (SPEER-Studie)	107
8.3.1	Materialien	107
8.3.2	Vorbereitung	107
8.4	Leukozyten-Messungen	108
8.4.1	Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test	108
8.4.2	Wilcoxon Test Leukozyten Gesamt	108
8.4.3	Ungepaarter T-Test Leukozyten	109
8.4.4	ANOVA mit Messwiederholungen	111
8.5	Lactatdehydrogenase	114
8.5.1	Deskriptive Statistiken	114
8.5.2	Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test	114
8.5.3	Wilcoxon Test LDH Gesamt	115
8.5.4	Wilcoxon T1vsT3 aufgeteilt nach CG (0) und IG (1)	115

8.5.5	Ungepaarter T- Test.....	117
8.5.6	ANOVA mit Messwiederholungen .....	118
8.6	Interferon Gamma (IFN-Gamma) .....	121
8.6.1	Deskriptive Statistik Gesamt.....	121
8.6.2	Test auf Normalverteilung.....	123
8.6.3	Wilcoxon-Test Zeitpunkte innerhalb T1& T3 .....	123
8.6.4	Gepaarter t- Test innerhalb T1&T3.....	124
8.6.5	Wilcoxon Test T1 vs. T3.....	125
8.6.6	Gepaarter t- Test T1 vs T3.....	125
8.6.7	Ungepaarter t- test .....	126
8.6.8	ANOVA mit Messwiederholungen .....	127
8.7	Interleukin-6.....	130
8.7.1	Test auf normalverteilung.....	130
8.7.2	Wilcoxon Test Alle Proband*Innen .....	130
8.7.3	Wilcoxon Test Zeitpunkte innerhalb von T1& T3.....	131
8.7.4	Gepaarter t- Test.....	131
8.7.5	Wilcoxon T1vsT3.....	132
8.7.6	Gepaarter t- Test T1vsT3.....	132
8.7.7	ANOVA mit Messwiederholungen .....	134
8.8	Interleukin-10.....	137
8.8.1	Boxplots von IL-10 Gesamt.....	137
8.8.2	Boxplot Aufgeteilt .....	138
8.8.3	Test auf Normalverteilung.....	138
8.8.4	Deskriptive Statistik.....	139
8.8.5	Wilcoxon- Test aller Proband*Innen .....	140
8.8.6	Wilcoxon T1& T3.....	140
8.8.7	Gepaarter t- Test T1& T3.....	141
8.8.8	t- Test T1 vs T3 .....	142
8.8.9	Ungepaarter t- Test.....	142
8.8.10	ANOVA mit Messwiederholungen .....	143
8.9	IL-17F .....	146
8.9.1	Boxplots aller Porband* Innen .....	146
8.9.2	Boxplot aufgeteilt.....	146
8.9.3	Deskriptive Statistiken.....	147
8.9.4	Test auf Normalverteilung.....	148
8.9.5	Wilcoxon Test Gesamt .....	148
8.9.6	Wilcoxon T1&T3 .....	149
8.9.7	Gepaarter t- Test T1&T3.....	149
8.9.8	Wilcoxon Test T1vsT3.....	150

8.9.9	Gepaarter t- Test T1vsT3.....	150
8.9.10	Ungepaarter t- test .....	151
8.9.11	ANOVA mit Messwiederholungen .....	152
8.10	IL- 2.....	154
8.10.1	Boxplot aller Proband*Innen .....	154
8.10.2	Boxplot aufgeteilt.....	154
8.10.3	Test auf Normalverteilung.....	155
8.10.4	Deskriptive Statistik.....	155
8.10.5	Wilcoxon Gesamt .....	156
8.10.6	Wilcoxon T1& T3.....	156
8.10.7	Gepaarter t- Test T1&T3.....	157
8.10.8	Gepaarter t- Test T1vsT3.....	158
8.10.9	Ungepaarter t- Test.....	159
8.10.10	ANOVA mit Testwiederholungen .....	160
8.11	IL- 4.....	162
8.11.1	Boxplots aller Proband*Innen .....	162
8.11.2	Boxplot Aufgeteilt .....	163
8.11.3	Deskriptive Statistiken.....	163
8.11.4	Wilcoxon Gesamt .....	164
8.11.5	Gepaarter t- Test T1&T3.....	165
8.11.6	Gepaarter t- Test T1vsT3.....	165
8.11.7	Wilcoxon T1&T3.....	166
8.11.8	Wilcoxon T1vsT3.....	166
8.11.9	Ungepaarter t- Test.....	167
8.11.10	ANOVA mit Messwiederholungen .....	168
8.12	IL- 5.....	170
8.12.1	Test auf Normalverteilung.....	170
8.12.2	Boxplot aller Proband*Innen .....	170
8.12.3	Boxplot aufgeteilt.....	171
8.12.4	Wilcoxon Gesamt .....	171
8.12.5	Gepaarter t- Test T1&T3.....	172
8.12.6	Gepaarter t- Test T1vsT3.....	172
8.12.7	Ungepaarter t- Test.....	173
8.12.8	ANOVA mit Messwiederholungen .....	174
8.13	IL- 9.....	176
8.13.1	Boxplots aller Proband*Innen .....	176
8.13.2	Test auf Normalverteilung.....	177
8.13.3	Deskriptive Statistiken.....	178
8.13.4	Wilcoxon Gesamt .....	178

8.13.5	Wilcoxon T1vsT3.....	179
8.13.6	Wilcoxon T1& T3.....	179
8.13.7	Man- Whitney U- Test.....	180
8.13.8	ANOVA mit Messwiederholungen .....	180
8.14	IL- 13 .....	182
8.14.1	Boxplots aller Proband*Innen .....	182
8.14.2	Boxplot Aufgeteilt .....	182
8.14.3	Test auf Normalverteilung.....	183
8.14.4	Deskriptive Statistik.....	183
8.14.5	Wilcoxon Gesamt.....	184
8.14.6	Wilcoxon T1&T3.....	185
8.14.7	Wilcoxon T1vsT3.....	185
8.14.8	Mann- Whitney- U Test.....	185
8.14.9	ANOVA mit Messwiederholungen .....	186
8.15	IL- 17A.....	188
8.15.1	Boxplot aller Porband* Innen .....	188
8.15.2	Boxplot Aufgeteilt .....	189
8.15.3	Test auf Normalverteilung.....	189
8.15.4	Deskriptive Statistiken.....	190
8.15.5	Wilcoxon T1&T3.....	191
8.15.6	Wilxocon T1vsT3.....	191
8.15.7	Wilcoxon Gesamt.....	192
8.15.8	ANOVA mit Messwiederholungen .....	193
8.16	IL- 22 .....	195
8.16.1	Boxplot aller Interleukine.....	195
8.16.2	Test auf Normalverteilung.....	196
8.16.3	Deskriptive Statistiken.....	196
8.16.4	Wilcoxon T1&T3.....	197
8.16.5	Wilcoxon T1vsT3.....	197
8.16.6	Gepaarter t- Test T1&T3.....	198
8.16.7	Gepaarter t- Test T1vsT3.....	198
8.16.8	Ungepaarter t- Test.....	199
8.16.9	ANOVA mit Messwiederholung.....	200
8.17	TFN- alpha.....	202
8.17.1	Boxplots aller Proband*Innen .....	202
8.17.2	Boxplot Aufgeteilt .....	203
8.17.3	Test auf Normalverteilung.....	203
8.17.4	Deskriptive Statistik.....	204
8.17.5	Wilcoxon T1&T3.....	204

8.17.6	Gepaarter t- Test T1&T3 .....	205
8.17.7	Gepaarter t- Test T1vsT3.....	206
8.17.8	Wilcoxon komplett .....	206
8.17.9	Ungepaarter t- Test.....	207
8.17.10	ANOVA mit Messwiederholung.....	208
8.18	BSI- Daten .....	210
8.18.1	Test auf Normalverteilung.....	210
8.18.2	Korrelation zwischen BSI- Daten und Interleukinen .....	210
9	Danksagung .....	223
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	224

## **Abkürzungsverzeichnis**

Act1	„NFκB activator 1“
AhR	Aryl Hydrocarbon Receptor
APP	Akute Phase Proteine
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BSI	Brief Symptom Inventory
CNS	conserved non- coding sequence
GR	Glukokortikoidrezeptores
HPX	Hemopexin HPX
HPA	Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinde-Achse
IDO	Indolamin- 2,3,- Dioxygenase
ILC2	angeborene lymphoide Zellen 2
ILC3	angeborene lymphoide Zellen 3
IL	Interleukin
IL-1	Interleukin 1
IL- 1β	Interleukin 1 beta
IL- 2	Intereukin 2
IL- 4	Interleukin 4
IL- 5	Interleukin 5
IL- 6	Interleukin 6
IL- 9	Interleukin 9
IL- 10	Interleukin 10
IL- 13	Interleukin 13
IL- 17A	Interleukin 17A
IL- 17F	Interleukin 17F
IL- 22	Interleukin 22
IgA	Immunglobulin IgA
LDH	Laktatdehydrogenase
TNF-α	Tumornekrose Faktor alpha
INF- γ	Interferon Gamma
SPEER	Sports effects on emotional Regulation
PPRs	Pattern Recognition Receptors
LPS	Lipopolysaccharide
MAPKs	MAP- Kinase
MMPs	Matrix-Metalloproteinasen
BDNF	Neurotrophe Faktor
GM- CSF	Granulocyte- macrophage colony- stimulating factor
JAK	Janus Kinasen
SEFIR	similar expression of fibroblast growth factor genes and IL-17Rs
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TH2- Zellen	T- Helfer- 2- Zellen
(TGF)- β	Transofrming growth factor
TRAF	TNF- Rezeptor- assoziierten Faktor
TRP	Tryptophan
TSLP	thymic stromal lymphopietin
RET	neuroregulatorischen Rezeptor

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Wirkungen in IL-6Abbildung .....	9
Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Stress und KYN- Stoffwechselweg .....	23
Abbildung 3: Rolle von IL-6 in Depressionen .....	31
Abbildung 4: Aufbau der SPEER- Studie .....	43
Abbildung 5: Funktionsweise LEGENDplex .....	48
Abbildung 6: Übersicht der Porband*Innen Akquise .....	49
Abbildung 7: Boxplot Atersdurchschnitt .....	50
Abbildung 8: Balkendiagramm Geschlechtsverteilung .....	51
Abbildung 9: Ergebnisse der Gesamt- Proben der Leukozyten .....	52
Abbildung 10: Leukozyten Boxplots der CG .....	53
Abbildung 11: Leukozyten Boxplots der IG .....	54
Abbildung 12: Vergleich der Leukozyten Boxplots CG vs. IG .....	55
Abbildung 13: LDH Boxplots aller Proben .....	56
Abbildung 14: LDH Boxplots CG .....	57
Abbildung 15: LDH Boxplots IG .....	58
Abbildung 16: LDH Boxplots CG vs. IG .....	59
Abbildung 17: IL-6 Boxplots aller Proben .....	61
Abbildung 18: IL-6 Boxplots CG .....	62
Abbildung 19: IL-6 Boxplots IG .....	63
Abbildung 20: IL-6 Boxplots der CG T1 vs T3 .....	64
Abbildung 21: IL-6 Boxplots IG T1 vs. T3 .....	64
Abbildung 22: IL-6 Boxplots Übersicht .....	65

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien der SPEER- Studie .....	42
Tabelle 2: Labortechnik.....	45
Tabelle 3: Verwendete Chemikalien .....	45
Tabelle 4: Laborgeräte.....	46
Tabelle 5: Verwendete Software .....	46
Tabelle 6: Übersicht über die Geschlechterverteilung .....	50
Tabelle 7: Geschlechterverteilung in der CG .....	50
Tabelle 8: Geschlechterverteilung in der IG .....	50
Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Leukozyten .....	52
Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Leukozyten von der CG .....	53
Tabelle 11: Deskriptive Statistik der Leukozyten von der IG .....	54
Tabelle 12: Deskriptive Statistik LDH .....	57
Tabelle 13: Deskriptive Statistik LDH von CG .....	58
Tabelle 14: Deskriptive Statistik LDH von IG.....	59
Tabelle 15: Deskriptive Statistik IL-6 .....	62

## 1 Zusammenfassung

Die SPEER- Studie ist eine randomisiert kontrollierte Längsschnitt-Studie, in der Teilnehmende (n=29) untrainierte Personen (Unstrukturierte körperliche Aktivität, <150 min/Woche) zu zwei Zeitpunkten (T1 und T3) eine Leistungsdiagnostik einschließlich Spiroergometrie und Verwendung standardisierter Laufbandtests absolvierten. Die Proband\*Innen wurden in eine Interventions- und Kontrollgruppe eingeteilt. Die Interventionsgruppe erhielt ein achtwöchiges, onlinebasiertes Trainingsprogramm, das aus Intervall- und kontinuierlichen Laufeinheiten bestand und zur einer progressiven Erhöhung der Trainingsbelastung führte, während die Kontrollgruppe angewiesen wurde, ihre physische Aktivität nicht zu verändern. Im Rahmen der Testungen wurden bei jedem Probanden zu vier Zeitpunkten Blut abgenommen (in Ruhe [TPre] sowie 5 Minuten [TPost], 30 Minuten [T+30] und 60 Minuten [T+60] nach dem Test). Das EDTA-Plasma wurde auf 12 Zytokine mittels eines bead-basierten Multiplex-Immunoassays (LEGENDplex™ Human-Th-Cytokine-Panel) untersucht. Zusätzlich erfolgten zu den Zeitpunkten T0 (innerhalb von 10 Tagen vor der ersten Testung T1) und T2 (innerhalb von 10 Tagen nach der zweiten Testung T3) die Erhebung von Depressionssymptomen mittels des Brief Short Inventory (BSI).

Hierbei wurden zur Überprüfung der ersten Hypothese die Auswirkungen körperlicher Belastung auf die Ausschüttung von Zytokinen untersucht. Die zweite Hypothese untersuchte den Einfluss von Interleukine auf Depressionssymptomen.

Auf Bezug zur ersten Hypothese konnten signifikante Unterschiede nach körperlicher Belastung der Interleukine IL-6, IL-10, IL-17F, IL-2, IL-4, IL-9, IL-17A und IL-22 festgestellt werden. Diese Veränderungen variieren je nach Interleukin und Zeitintervall nach der Belastung. Hingegen konnte für die Interleukine IFN-Gamma, IL-5, IL-13 und TFN-Alpha keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden.

Besonders die Rolle von Interleukin-6 (IL-6) wurde beleuchtet, das eine Schlüsselrolle sowohl in der entzündlichen als auch in der antiinflammatorischen Reaktion spielt. Die Ergebnisse zeigten, dass die IL-6-Freisetzung sowohl durch muskuläre Kontraktion als auch durch das Immunsystem freigesetzt wird. So zeigte IL-6 signifikante Anstiege nach körperlicher Belastung sowohl bei T1 als auch bei T3. Die Erhöhung war bereits unmittelbar nach der Belastung (T1post) signifikant ( $p=0,003$ ) und blieb über 30 Minuten ( $p=0,001$ ) und 60 Minuten ( $p=0,01$ ) bestehen. Auch bei der zweiten Testung (T3) stieg IL-6 signifikant von T3pre zu T3post ( $p=0,041$ ), T3+30 ( $p=0,035$ ) und T3+60 ( $p=0,015$ ) an.

Bei fehlenden signifikanten Unterschieden zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe ist gilt jedoch zu beachten, dass die Intervention möglicherweise keinen Einfluss auf die Interleukin-Ausschüttung hat.

Die SPEER-Studie bestätigt frühere Erkenntnisse, dass körperliche Aktivität die Zytokinproduktion moduliert, wobei nach der aktuellen Literatur die Intensität der Belastung die IL-6 Konzentration beeinflusst. So führte intensive Trainingseinheiten zur einer kurzfristigen hohen IL-6-Ausschüttung, während regelmäßig moderates Training zu einer Abnahme proinflammatorischer Zytokine führte.

In Bezug auf die zweite Hypothese wurde die Korrelation der Interleukine mit Depressionssymptome untersucht. Hierbei zeigte sich zum Zeitpunkt T3pre eine signifikante positive Korrelation zwischen IFN-Gamma und den Depressionssymptomen zum Zeitpunkt T2 mit einem Korrelationskoeffizient von  $r= 0,722$  ( $p= 0,018$ ) und einer berechneten Effektstärke nach Cohen's  $d= 0,72$ .

Zusätzlich zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen IL-9 zum Zeitpunkt T3pre und den Depressionssymptomen zum Zeitpunkt T2. Der Korrelationskoeffizient betrug  $r= 0,570$  ( $p= 0,011$ ) mit einer berechneten Effektstärke nach Cohen's  $d=0,057$ . Diese Ergebnisse unterstützen im Einklang mit der Literatur, dass Zytokine eine Rolle in der Pathophysiologie depressiver Störungen eine Rolle spielen könnten und dass körperliche Aktivität eine modulierende Wirkung auf diese Prozesse hat.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße (n=29) können keine robusten Schlussfolgerungen gezogen werden. So vermindert eine kleine Stichprobe die statistische Power und beeinträchtigt somit die Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Daher sind weitere Studien mit einer größeren Kohorte notwendig um robustere Ergebnisse zu erhalten.

Interleukine könnten bei Depressionen eine wichtige Rolle spielen, deren langfristige Auswirkungen und die Modulation durch körperliche Aktivität weiter erforscht werden müssen. Da Interleukine nach physischer Aktivität sowohl schützende als auch entzündungsfördernde Effekte haben können, könnte ein besseres Verständnis dieser Mechanismen zu gezielten sportmedizinischen Empfehlungen beitragen.

## **2 Einleitung / Ziel der Dissertation**

### **2.1 Hintergrund – Risiken von körperlicher Inaktivität**

Laut Global Physical Activity Recommendation ist körperliche Inaktivität der viertgrößte Risikofaktor für Sterblichkeit und ist für sechs Prozent aller Todesfälle weltweit mitverantwortlich (1). Dennoch wird angenommen, dass die Industrialisierung zu einem signifikanten allgemeinen Rückgang der körperlichen Aktivität führte und 31% der Bevölkerung weltweit als körperlich inaktiv gelten (2). Daher empfehlen Forscher die Ausübung von körperlichen Aktivitäten von mindestens 60 Minuten pro Tag, vorzugsweise an allen Tagen der Woche, wobei eine Mindestdauer von 15 Minuten pro Aktivität empfohlen wird (1). Dabei sollen die Aktivitäten hauptsächlich aeroben Charakter haben und durch dreimaliges Krafttraining pro Woche ergänzt werden (1). Diese Aktivitäten können wichtige Schutzfaktoren vor subklinischen Entzündungen darstellen (1). Zusätzlich ist bekannt, dass körperliche Bewegung zu einer Verringerung des Risikos altersassoziierter Erkrankungen führt (3). Große bevölkerungsbezogene Querschnitts- und Kohortenstudien zeigen konstant eine inverse Assoziation zwischen Markern systemischer Entzündung und körperlicher Betätigung (3). So wurde bei Personen mit häufiger und intensiverer körperlicher Betätigung eine niedrigere Konzentration von entzündlichen Biomarkern beobachtet (3).

Diese chronischen Entzündungsmarker spielen eine wichtige Rolle bei vielen chronisch nicht-ansteckenden Krankheiten wie Herzinfarkte, Schlaganfälle und chronischen Lungenerkrankungen, sodass körperliche Aktivität positive Effekte gegenüber diesen ausübt (4). Es ist auch allgemein anerkannt, dass physikalische Aktivität der Prävention von übertragbaren Krankheiten dient (5). Forscher haben hierfür Mechanismen beschrieben, wie körperliche Betätigung Einfluss auf den subklinischen Entzündungsprozess nimmt (1).

Im Gegensatz zu diesen weithin akzeptierten, langfristigen gesundheitlichen Vorteilen bleibt die Wirkung auf das Immunsystem einzelner Trainingseinheiten umstritten (6). So zeigten Untersuchungen, dass nach anstrengender körperlicher Aktivität die zelluläre Homöostase gestört wird (7). Viele weitere Interventionsstudien, die die Auswirkungen körperlicher Betätigung auf Entzündungen untersuchten, kamen zu keinen schlüssigen Ergebnissen (3).

Neben diesem positiven Einfluss auf körperlicher Ebene konnte nachgewiesen werden, dass regelmäßiges Training die schädlichen Auswirkungen von chronischem Stress abfedert (8). So zeigen Menschen mit hoher physischer Fitness bestimmte positive Charaktereigenschaften signifikant häufiger, wie zum Beispiel höheres Selbstbewusstsein, höhere Motivation oder höhere Selbstachtung, welche wiederum mit einer erhöhten Stressresilienz in Verbindung gebracht werden (9). Andererseits zeigte die Forschung der letzten Jahre, dass depressive Störungen ohne somatische Komorbidität mit einem Anstieg vieler proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor  $\alpha$  und Interleukine zusammenhängt (10).

So ist der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität mit konsekutiver Zytokinausschüttung im Zusammenhang mit Stressresilienz noch nicht ausreichend untersucht.

Um einen weiteren Teilaspekt dieser komplexen Thematik zu verstehen, untersucht die SPEER-Studie zwölf Zytokine, die nach körperlicher Betätigung das Immunsystem und die Stressresilienz beeinflussen.

## **2.2 Allgemeine Veränderungen des Inflammations- und Immunstatus durch körperliche Aktivität**

In mehreren medizinischen Studien der letzten zwei Jahrzehnte konnte gezeigt werden, dass das Immunsystem sowie entzündliche Prozesse an einer Vielzahl von psychischen und physischen Gesundheitsproblemen, die die heutige Morbidität und Mortalität weltweit dominieren, beteiligt sind (2). Regelmäßige körperliche Aktivität zeigt positive und stärkende Effekte auf das Immunsystem, indem der Organismus Antigene, Zelltrümmer und Gewebsfragmente eliminiert, um weiteren Schaden vorzubeugen oder Gewebsverletzungen zu begrenzen (11).

Während das Inflammationsgeschehen im Normalfall selbst-limitierend und somit nur temporär auftritt, kommt es nach körperlicher Anstrengung zu bemerkenswerten Veränderungen der Inflammationsparameter (2). Um deren Veränderungen näher beleuchten zu können, richtet sich der Fokus der SPEER-Studie auf die folgenden Zytokine: Interleukin-5 (IL-5), Interleukin-13 (IL-13), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-9 (IL-9), Interleukin-10 (IL-10), Interferon-Gamma (IFN- $\gamma$ ), Tumornekrosefaktor (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-17A (IL-17A), Interleukin-17F (IL-17F), Interleukin-4 (IL-4) und Interleukin-12 (IL-12).

## **2.3 Terminologie: Körperliche Aktivität, Inflammation, Zytokine**

Unter körperlicher Aktivität versteht man Aktivitäten, die in der Freizeit, zu Hause, im Rahmen einer Beschäftigung oder zu Transportzwecken ausgeübt werden (12). Im Gegensatz dazu wird unter „Übung“ eine körperliche Aktivität verstanden, die geplant, strukturiert und wiederholt durchgeführt wird, um die körperliche Fitness oder die sportliche Leistung zu verbessern, beziehungsweise aufrechtzuerhalten (12). Um die Auswirkung körperlicher Aktivitäten auf inflammatorische Reaktionen besser zu verstehen, untersucht die SPEER-Studie Zytokine, die im Rahmen von Lauf-Aktivitäten ausgeschüttet werden.

Das Wort Inflammation stammt vom lateinischen Begriff „inflammare“ und lässt sich mit „in Flamme setzen“ übersetzen. Die Kardinalsymptome einer Inflammation sind: Dolor, Calor, Rubor, Tumor und Functio laesa. Inflammatorische Reaktionen sind Teil des angeborenen Immunsystems und treten nach Infektionen, Traumata, Operationen, Verbrennungen und nach starker körperlicher Ausdauerbelastung auf (13). Das inflammative Geschehen stellt eine Schutzreaktion dar.

Zytokine werden von Zellen des Immunsystems, aber auch von vielen anderen kernhaltigen Körperzellen produziert (14). Biochemisch sind Zytokine eine Gruppe bestehend aus Peptiden oder Proteinen, die unter anderem im Rahmen von entzündlichen und immunologischen Antworten auf Krankheitserreger oder Antigene produziert werden (15). Sie spielen eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung und Differenzierung von Immunzellen sowie der Proliferation, Reifung, Migration und Adhäsion (15). Dabei entfalten sie eine auto-, para- und/oder endokrine Wirkung, die in komplexe homöostatische Kreisläufe münden (14). Typischerweise bewegen sich Zytokine in Konzentrationen von picomolaren Bereichen ( $10^{-12}$  M) und können auf das Tausendfache ansteigen (14). Man unterscheidet fünf Hauptgruppen von Zytokinen, die im Folgenden einzeln dargestellt werden (16). Die Gruppe der Interleukine dienen der Kommunikation zwischen („Inter“) verschiedenen weißen Blutkörperchenpopulationen („Leukins“) (14). Dabei gibt es verschiedene Isoformen

einzelner Interleukine, die entweder als Agonisten oder Antagonisten an Membran-Rezeptoren und löslichen Rezeptoren binden (14). Die Interleukine bilden mit der Interleukin-1-Familie und der Interleukin-2-Familie die ersten beiden Hauptgruppen. Die dritte Gruppe wird als „Tumor necrosis factor- $\alpha$ “ (TFN- $\alpha$ ) bezeichnet, wird von aktivierten Monozyten und Makrophagen gebildet und spielt eine wichtige Rolle bei systemischen Entzündungsreaktionen (16). Als nächste Gruppe schließen sich die Interferone an. Diese Gruppe besteht aus glykosylierten Proteinen, die als zelluläre Mediatoren gegen Virusinfektionen fungieren (16). Außerdem besitzen sie antiproliferative und immunmodulatorische Funktionen (16). Die Interferone bestehen aus den drei Klassen Interferon- $\alpha$ , Interferon- $\beta$  und Interferon- $\gamma$  (16). Während Interferon- $\alpha$  hauptsächlich von Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen gebildet wird, wird Interferon- $\beta$  von Fibroblasten und Interferon- $\gamma$  von aktivierten-T-Lymphozyten produziert (16). Dabei gehört Interferon- $\gamma$  funktionell zu den Interleukinen, aktiviert Makrophagen und besitzt im Gegensatz zu Interferon- $\alpha$  und Interferon- $\beta$  keine ausgesprochene antivirale Wirkung (16). Als letzte Gruppe schließen sich die Chemokine an. Diese Gruppe besteht aus 50 Migration auslösenden (chemotaktischen) Faktoren, die eine wichtige Rolle in der Immunantwort spielen (16). Chemokine werden basierend auf der Lokalisation von spezifischen Cysteinresten in die zwei Hauptgruppen CC-Chemokine und CXC-Chemokine eingeteilt (16). Während das Chemokin CXCL-8, welches auch als Interleukin-8 (IL-8) bezeichnet wird, chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten wirkt, wirkt das Chemokin CCL-2 (MCP-1) beispielsweise auf Monozyten (16). So sind beide Hauptgruppen in die verschiedenen Phasen der Immunantwort involviert (16).

Im Folgenden werden die einzelnen Hauptgruppen der Zytokinen vorgestellt, sofern sie innerhalb der SPEER-Studie untersucht wurden.

#### **2.4 Interleukin-1-Familie (IL-1-Familie)**

Die Interleukin-1-Familie umfasst verschiedenste Zytokine, wobei die zwei Isoformen IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  die wichtigsten sind (16). Sie werden nach Aktivierung durch Makrophagen, Monozyten und dendritische Zellen gebildet. Zusammen mit anderen Mediatoren sind sie ein wichtiger Teil der systemischen Entzündungsreaktionen (16). So fördern sie die Expression von Adhäsionsfaktoren auf Endothelzellen und erhöhen so die Transmigration von Leukozyten (16). Zusätzlich bewirken sie in der Leber eine vermehrte Expression von Akute-Phase-Proteine und wirken als Pyrogene im Rahmen der Fieberreaktion (16).

#### **2.5 Interleukin-2-Familie (IL-2-Familie)**

Die Interleukin-2-Familie umfasst eine Vielzahl von Interleukinen und Zytokinen, wobei in der SPEER-Studie davon IL-2, IL-4, IL-6, IL-9, IL-13 untersucht wurden. Sie wirken teilweise in ähnlicher Weise aufgrund von gemeinsamen Rezeptor-Untereinheiten (16). Die Rezeptoren von IL-2 und IL-5 besitzen eine common-Kette  $\beta_c$ , während die Interleukine IL-2, IL-4, IL-9 und IL-13 die common-  $\gamma_c$ -Kette ( $\gamma_c$ ) nutzen (16). IL-6 und andere IL-2-familienangehörige Zytokine benutzen das Protein gp130 als gemeinsame Rezeptoren-Untereinheiten (16). Nach Bindung des Liganden führen sie alle zur Aktivierung des JAK/STAT-Signalweges. Dies führt zu Aktivierung von Janus-Kinasen wie Jak1, Jak2 und Tyk2, die ihrerseits die im Zytoplasma liegenden Transkriptionsfaktoren STAT (signal transducer and activator of transcription) phosphorylieren können. Diese Phosphorylierung führt zu Homo- beziehungsweise Heterodimerisierung, sodass eine Translokation in den Zellkern ermöglicht wird, um als STAT-Dimer die Transkription verschiedenster Zielgene zu beeinflussen (16). Dabei erfüllen die verschiedensten Interleukine die nachfolgend beschriebenen Aufgaben.

### 2.5.1 Interleukin 2

Die Funktion von Interleukin 2 besteht unter anderem darin, Treg-Zellen, die als CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>-Population definiert sind, zu erzeugen und aufrechtzuerhalten (17).

So konnte nachgewiesen werden, dass ein Mangel von IL-2 zum Fehlen von Treg-Zellen in peripheren lymphoiden Organen führt, da vermutlich ein apoptotischer Tod der Zellen eingeleitet wird (17). Für die Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit von Treg-Zellen fördert IL-2 die Expression von Foxp3 und CTLA-4, welche eine T-Zell-unterdrückende Funktion inne hat (17). In lokal entzündlichen Geweben kann ein Fehlen von IL-2 zu einem Verlust der Foxp3-Expression führen, das in einer Autoimmunität münden kann (17). Eine weitere Funktion ist eine Gedächtnisfunktion innerhalb des Immunsystems (17). Zuletzt beeinflusst Interleukin 2 weitere T-Zellen wie natürliche Killerzellen und angeborene lymphatische Zellen (17). So fördert IL-2 die Differenzierung angeborener Lymphzellen, die als ILC2 bezeichnet werden und somit die IL-5-Produktion. Dadurch kommt es zu einer Eosinophilie oder Aktivierung von Makrophagen (17). Zusätzlich beeinflusst IL-2 CD25<sup>+</sup>-Zellen in Geweben, die für die homöostatische Gewebefunktion entscheidend sind.

Zur Entstehung von Interleukin 2 gibt es bisher mehrere Ansätze.

Studien zeigten, dass IL-2 von Foxp3-T-Zellen produziert wird, nachdem sie auf ein Antigen reagieren (17). Weitere Studien legen nahe, dass ein Zusammenschluss aus Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen, T- und Treg-Zellen zur Ausschüttung von IL-2 führen. Dabei reagieren die konventionellen T-Zellen auf ein Antigen, die von dendritischen Zellen präsentiert wurden, mit der Sekretion von IL-2, während Treg-Zellen die Empfänger von IL-2 sind (17).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass IL-2 wesentlich zur Stabilisierung von Treg-Zellen in lymphatischen Organen und Geweben beiträgt, darüber hinaus noch viele weitere immunmodulatorische Wirkungen besitzt.

### 2.5.2 Interleukin 4 (IL-4)

Interleukin 4 ist ein pleiotropes Zytokin, welches von TH2-Zellen, einer Untergruppe der CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen sowie von Basophilen und Mastzellen auf rezeptorvermittelte Aktivierungsereignisse produziert wird (18). Darüber hinaus wird es auch von CD-1<sup>+</sup>-natürlichen Killerzellen und eosinophilen Zellen produziert.

Dabei spielt IL-4 eine zentrale Rolle in der Differenzierung von Antigen-stimulierter naiver T-Zellen. Diese Differenzierung bewirkt, dass naive T-Zellen eine Reihe von Zytokinen wie IL-5, IL-10 und IL-13 produzieren können (18). Zusätzlich unterdrückt es das Auftreten von Interferon- $\gamma$  produzierenden CD4<sup>+</sup>-T-Zellen (18). Eine wichtige zweite Funktion von Interleukin 4 ist die Kontrolle der Spezifität des Immunglobulin-Klassenwechsels in B-Zellen. So fördert IL-4 die Expression von IgE und IgG4 (18).

Darüber hinaus hat IL-4 eine Vielzahl anderer Wirkungen in hämatopoetischen Zellen. So erhöht es die Expression von Klasse-II-MHC-Molekülen in B-Zellen, verstärkt die Expression von CD23 und reguliert die Expression des IL-4 Rezeptors hoch (18). Es wirkt Co-Mitogen auf das Wachstum von B-Zellen und kann die Lebensdauer von T- und B-Lymphozyten verlängern (18). Zusammen mit TNF- $\alpha$  erhöht es die Expression von vaskulärem Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) auf Endothelzellen (18).

Abschließend lässt sich festhalten, dass IL-4 eine wichtige Rolle bei der Regulation von allergischen Zuständen sowie eine schützende Funktion gegen Parasiten spielt.

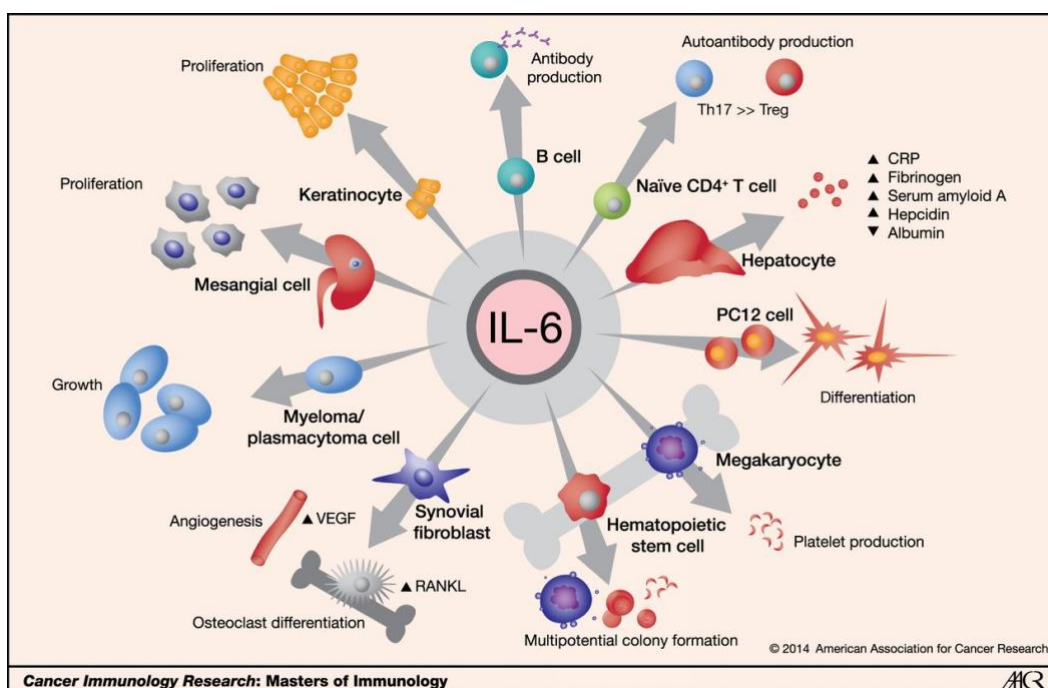
### 2.5.3 Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 (IL-6) ist ein pleiotrop wirkendes Zytokin, welches stimulatorische Effekte auf Zellen der Hämatopoese und des Immunsystems hat (19). Interleukin-6 wird im Rahmen einer akuten Immunantwort auf Infektionen, bei Gewebsverletzungen und Traumata synthetisiert (19).

IL-6 besteht aus 184 Aminosäuren mit zwei potentiellen N-Glykosylierungsstellen und vier Cysteinresten, sodass das Kernprotein etwa 20 kDa groß ist und je nach Glykosylierung eine Größe zwischen 21-26 kDa annehmen kann (19).

Dabei induziert IL-6 die Differenzierung von aktivierten B-Zellen zu Immunglobulinproduzierenden Plasmazellen und wirkt als Wachstumsfaktor für Hybridom- und Myelomzellen (19). Stromazellen des Knochenmarks produzieren IL-6, welches den Rezeptoraktivator des NF- $\kappa$ B-Liganden (RANKL) stimuliert und so für die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten unerlässlich ist (19).

Zusätzlich induziert IL-6 in Kombination mit TGF- $\beta$  die Differenzierung von naiven CD4<sup>+</sup>-Zellen in Effektor-T-Zellen wie Th17-Zellen, hemmt aber zugleich die TGF- $\beta$ -induzierte Entwicklung von anderen regulatorischen T-Zellen. Dies dient der Eliminierung von extrazellulären Pathogenen (19). Darüber hinaus fördert IL-6 die Differenzierung von folliculären T-Helferzellen sowie die Produktion von IL21, das auch die Immunglobulinsynthese beeinflusst (19). Zusätzlich induziert IL-6 die Produktion von IL-1 und IL-10, also entzündungshemmende Zytokine (1).



**Abbildung 1:** Wirkungen in IL-6. Quelle: Cancer Immunol Res. 2014;2(4): 288-294

Eine weitere wichtige Funktion von Interleukin-6 ist die Stimulation der Hepatozyten zur Produktion von Akute-Phase-Proteinen wie das C-reaktive Protein (CRP), Serum-Amyloid A (SAA), Fibrinogen, Hepcidin und  $\alpha$ 1-Antichymotrypsin. Zusätzlich reduziert es die Produktion von Fibronectin, Albumin und Transferrin (19). IL-6 induziert die Produktion von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), welches zur Angiogenese und erhöhter Gefäßpermeabilität führt (19). Weiterhin gibt es Hinweise, dass IL-6 die Keratinozytenproliferation und die Kollagensynthese in dermalen Fibroblasten und deren Differenzierung zu Myofibroblasten fördert (19). Es konnte auch gezeigt werden, dass IL-6 mit verschiedenen Zellen und Organsystemen interagiert und diese beeinflusst, einschließlich des endokrinen Systems der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (19). Es gibt Hinweise, dass erhöhte IL-6-Aktivität durch die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse oder durch die Beeinflussung von Neurotransmittern Depressionen verursachen können (20). Die vielfältigen Funktionen von IL-6 werden durch seine Bindung an den IL-6-Rezeptor (IL-6R) initiiert.

Dabei besteht das IL-6R-Signalsystem aus zwei Rezeptorketten und nachgeschalteten Signalmolekülen (19). Die zwei Rezeptorketten bestehen zu einem aus einer IL-6-Bindungskette, vorliegend in einer 80-kDa-Transmembran-IL-6R-Kette und aus einem dazu gehörende Signalmolekül, welches aus einer 130-kDa große gp130-Signaltransduktionskette besteht (19). Der IL-6-Rezeptor kann dabei auch in einer löslichen Form (sIL-6R) vorliegen, 50 bis 55 kDa groß, und als IL-6/ sIL-6R Komplex die gp130 Aktivierung durch Tyrosinphosphorylierung vollziehen.

Der lösliche sIL-6R wird aus dem extrazellulären Teil des Transmembran-IL-6R entweder durch proteolytische Spaltung der proximalen Membraneinheit oder durch alternatives Spleißen hergestellt (19). Ein genetischer Polymorphismus des IL-6R-Gens 48892 A/C (rs8192284), der eine funktionelle Aminosäurenveränderung (ASP358Ala) in der proteolytischen Spaltstelle des IL-6R bewirkt, beeinflusst den Serumspiegel von sIL-6R (19). Der Transmembran-IL 6R wird ausschließlich auf der Oberfläche von Leukozyten und Hepatozyten exprimiert, während der sIL-6R in Seren und Gewebsflüssigkeiten vorhanden ist (19).

Nachdem IL-6 an einen der Rezeptoren gebunden hat, induziert der IL-6-Zytokin-Rezeptor-Komplex die Homodimerisierung der IL-6-gp130-Ketten, wodurch eine nachgestaltete Signalkaskade ausgelöst wird. So wird z.B. der Janus-aktivierte Kinase (JAK)-STAT3-Weg und der JAK-SH2-Domänen-enthaltende Protein-Tyrosin-Phosphatase-2/Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Weg induziert (19). Dabei umfasst ein aktivierter IL-6R-Komplex eine hexamere Struktur, die jeweils aus zwei Molekülen IL-6, IL-6R und gp130 besteht, wobei das breite Spektrum der gp130-Expression verschiedenster Zellen die pleiotropen Immunantworten erklären (19).

IL-6 wird in Abhängigkeit von körperlicher Anstrengung in größeren Mengen produziert als andere Zytokine (7). So können Muskelfasern IL-6 im Rahmen von physikalischen Aktivitäten produzieren (21). Hauptstimuli für die IL-6-Produktion sind Lipopolysaccharide, IL-1 und TNF- $\alpha$ , sodass die IL-6-Ausgangskonzentration unmittelbar, beispielsweise nach einem Marathonlauf, bis auf das hundertfache der Plasma-Konzentrationen steigen kann und bis zu 90 min erhöht bleibt (7). Forschungen zeigten, dass die IL-6 mRNA bei kontrahierenden Skelettmuskeln hochreguliert ist und die Transkriptionsrate des IL-6-Gens durch körperliche Betätigung erhöht wird (21). Dabei hängt der Plasma-IL-6-Spiegel von der Trainingsintensität, der Dauer, der beanspruchten Muskulatur und der eigenen Ausdauerkapazität ab (21).

Zunächst wurde der durch das Training induzierte Muskelschaden als primärer Stimulus für eine erhöhte IL-6-Synthese gehalten. Neuere Erkenntnisse belegen, dass komplexe intramuskuläre Signalwege den arbeitenden Muskel zur IL-6-Freisetzung anregen (7). Dabei wurde festgestellt, dass durch die Verletzung der Muskelzellen hervorgerufene IL-6-Synthese verzögert auftritt und geringer ausfällt als die durch die Muskelkontraktion induzierte Synthese (22).

IL-6 ist ein Schlüsselytokin der Akute-Phase-Reaktion, sodass es nach stark erschöpfenden, körperlichen Training zu einem verzögerten Anstieg von CRP kommt (11). Dies ist ein Zeichen für die Entwicklung einer systemischen Inflammationsreaktion. Die Synthese von CRP ist dabei abhängig von der Änderung der Transkriptionsrate von Genen, die für die Akute-Phase-Proteine (APP) kodieren, wobei IL-6 als Hauptregulator der APP-Synthese gilt und die CRP-Freisetzung aus der Leber induziert (23).

Im Gegensatz zu diesen stark pro-inflammatorischen Reaktionen nach massiven körperlichen Anstrengungen, induziert regelmäßiges moderates Training anti-inflammatorische Reaktionen, sodass die CRP-Level fallen (24). Dabei wirkt IL-6 als anti-inflammatorisches Zytokin, indem es die Produktion anti-inflammatorischer Zytokine wie IL-10 und IL-1ra stimuliert und somit die Produktion weiterer anderer inflammatorischer Zytokine hemmt (21).

Auch durch die körperliche Betätigung vorhandene Glykogendepletion stimuliert die IL-6-Freisetzung (25).

Eine weitere Funktion von IL-6 nach Ausschüttung aus der Muskulatur ist die Stimulation der Lipolyse, der Fettsäureoxidation sowie der Gluconeogenese (26).

Neben der Produktion von IL-6 in Skelettmuskel und Fettgewebe stellen Monozyten, Makrophagen, B- und T-Zellen, Mast-, Kupffer-, Glia-, Mikroglia-, Endothel- und intestinale Epithelzellen weitere Quellen der IL-6 Produktion dar (19).

So wird IL-6 sofort als Reaktion auf Infektionen oder Gewebsverletzungen synthetisiert und dient dem Menschen als Warnsignal. Dabei erfolgt die Herstellung, nachdem angeborene Immunzellen wie Monozyten oder Makrophagen Pathogene mittels Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMP) erkannt haben und präsentierten. Auch beschädigte oder sterbende Zellen können durch Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP) zur Immunreaktion und folglich IL-6-Ausschüttung führen (19). Zusätzlich können Mesenchymzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und viele andere Zellen IL-6 ausschütten. Die IL-6-Synthese wird transkriptionell als auch posttranskriptionell streng reguliert (19). So konnten verschiedenste cis-regulatorische Elemente in der 5'-flankierenden Region des humanen IL-6-Gens identifiziert werden, welche zu einer Erhöhung der Transkription der IL-6-mRNA führt (19). Zusätzlich wurden microRNAs (miRNA, miR) identifiziert, die die Transkription von IL-6 direkt oder indirekt regulieren (19).

Die Zytokinexpression wird posttranskriptionell durch regulatorische Elemente sowohl an der 5'- als auch an der 3'UTR von Zytokin-mRNAs reguliert. So wird die Initiierung der mRNA-Translation über Proteine an 5'UTR gesteuert, während die Stabilität der mRNA durch die Bindung von RNA-bindenden Proteinen und miRNAs an den AU-reichen Elementen in der 3'UTR gesteuert wird (19).

Nachdem die Infektion oder die Gewebsverletzung überwunden wurde, wird die IL-6 vermittelte Aktivierung der Signaltransduktionskaskade durch negative regulatorische Systeme, wie z.B. die Liganden-induzierte Internalisierung und den Abbau von gp130 beendet und es kommt zur Normalisierung der Akute-Phase-Proteine wie CRP im Serumspiegel (19).

Zusammenfassend spielt Interleukin-6 eine zentrale Rolle im Rahmen von immunologischen Prozessen nach körperlicher Aktivität, indem es die Differenzierung von B-Zellen fördert, und mit T-Zellen, Hepatozyten, hämatopoetischen Progenitor und neuronalen Zellen interagiert. Es nimmt eine komplexe Rolle als inflammatorisches sowie anti-inflammatorisches Zytokin ein, indem es die Produktion von Akute-Phasen-Proteine, aber auch die IL-10 Produktion fördert.

In der SPEER-Studie wird IL-6 als wichtigster Repräsentant der ausgeschütteten Zytokine bestimmt, um deren Veränderungen nach körperlicher Aktivität nachvollziehen zu können.

#### 2.5.4 Interleukin 13 (IL-13)

Interleukin 13 ist ein pleiotropes Zytokin, welches Effektorfunktionen innerhalb der Typ-II-Immunantwort hat (27). Es wird von verschiedenen Zelltypen wie Epithelzellen, Eosinophile, Basophile und Mastzellen freigesetzt und hat ein breites Spektrum überlappender biologischer Funktionen, insbesondere im Zusammenhang mit allergischen Erkrankungen (27).

So konnte nachgewiesen werden, dass IL-13 eine wichtige Rolle beim allergischen Asthma einnimmt, indem es eine Atemwegs-Hyperaktivität, die Schleimproduktion und die Veränderung der glatten Atemwegsmuskulatur induziert (28).

Da sich Interleukin 13 und Interleukin 4 bis zu 20-25 % in ihrer Struktur ähneln und beide gemeinsam über den Typ-II-Interleukin-4-Rezeptor signalisieren, spielen sie eine wichtige Rolle in der Immunantwort vom Typ-II (28).

Dabei bindet IL-13 unter anderem an den heterodimeren Transmembranrezeptorkomplex Typ-II-Rezeptor des IL-4-Rezeptors. Zusätzlich kann IL-13 auch an den IL-13R $\alpha$ 1-Rezeptor binden. Durch beide Rezeptortypen wird die Aktivierung des Signaltransduktors und Aktivators der Transkription (STAT6) initiiert, so dass es zu den oben beschriebenen Merkmalen des allergischen Asthmas kommt (28).

Zusätzlich wurde festgestellt, dass IL-13 die Produktion inflammatorischer Interleukine wie Interleukin 1, Interleukin 8 und Tumornekrosefaktor alpha hemmt (29).

Darüber hinaus wurde festgestellt, dass IL-13 die IL-6-Sekretion in peripheren mononukleären Blutzellen hemmt (29).

Zusätzlich hemmt IL-13 die Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ )-Produktion und beeinflusst die Proliferation sowie die Expression des CD23-Oberflächenantigens auf B-Lymphozyten (29). Somit kommt es zu einer starken humoralen Immunantwort durch die B-Lymphozyten sowie Immunreaktion von TH-2-Typ, die entzündungshemmend auf Monozyten wirken (29).

Es konnte auch gezeigt werden, dass IL-13 eine allgemeine Blockierung der entzündlichen Monokinsynthese bewirkt (29).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass Interleukin 13 eine wichtige Rolle bei Immunantworten vom Typ-II einnimmt und insgesamt regulierend auf inflammatorische Reaktionen wirkt.

## **2.6 TNF-Familie (Tumor necrosis Faktor)**

TNF- $\alpha$  ist ein pleiotrop wirkendes Zytokin, das Funktionen in der Homöostase und Krankheitspathogenese einnimmt (30). Es spielt eine zentrale Rolle bei Entzündungsprozessen, Apoptose und Nekroptose (30).

TNF- $\alpha$  ist ein Homotrimerprotein, welches von aktivierten Makrophagen, Epithelzellen, T-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen sowie von Muskel- und Fettzellen hergestellt wird (31). TNF- $\alpha$  selbst induziert die Produktion verschiedenster Zytokine und Chemokine (31). Dabei existiert TNF- $\alpha$  in einer löslichen und in einer transmembran liegenden Form. Durch die membrangebundene Metalloproteinase „TNF- $\alpha$  converting Enzym“ (TACE) wird das lösliche TNF- $\alpha$  aus seiner Vorläufer-Form, der membrangebundenen TNF- $\alpha$  herausgelöst (31). Die gelöste Form kann an den zwei TNF-Rezeptoren, TNFR1 und TNFR2 binden und so Entzündungsreaktionen oder den Zelltod auslösen (31). Dabei wird der TNFR1 ubiquitär auf Geweben exprimiert und führt nach Bindung durch TNF- $\alpha$  zu verschiedenen Signalkomplexen, welche Entzündungen, Apoptose, Nekroptose, Proliferation und Immunabwehr gegen Krankheitserreger induziert (31). TNFR2 hingegen wird vornehmlich auf Immunzellen exprimiert und spielt eine homöostatische Rolle bei der Immunantwort (31). Nach Aktivierung des TNFR2 kommt es zu Geweberegenerationen, Zellproliferationen und Zellüberleben. Jedoch ist dieser Signalweg auch bei entzündlichen Reaktionen sowie bei der Abwehr gegen Krankheitserreger beteiligt (31).

Nach sportlicher Höchstaktivität kann es in Rahmen inflammatorischer Vorgänge zu einem signifikanten Anstieg des TNF- $\alpha$  sowie seiner Rezeptoren kommen (32). Dabei stimuliert es die IL-6 Produktion im Fett- und Muskelgewebe sowie in mononukleären Blutzellen und ist an der Stimulierung phagozytierender Zellen sowie an der Bildung von Akute-Phase-Proteinen beteiligt (33).

Zusammenfassend bewirkt die Aktivierung des TNFR1 zytotoxische und proinflammatorische TNF- $\alpha$  Reaktionen, während TNFR2 die Zellaktivierung, Migration und Proliferation vermittelt. Dabei kann es jedoch auch durch unangemessene oder übermäßige Produktion von TNF- $\alpha$  zu Krankheiten kommen (31).

## **2.7 Interferone**

Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) spielt eine zentrale Rolle bei der zellulären Immunität und koordiniert zahlreiche Schutzfunktionen, um Immunantworten bei Infektionen und Krebs zu potenzieren (34). Dabei fördert es die Antigenpräsentation durch Antigen-präsentierende Zellen (APCs), indem es die Antigenerkennung durch T-Zell-Interaktion fördert (34). Interferon- $\gamma$  fördert die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und reaktiven Stickstoff-Intermediate (RNIs) und erhöht somit eine antivirale Antwort (34). Zusätzlich fördert IFN- $\gamma$  den antiproliferativen Zustand von Krebszellen (34). Durch ein komplexes Zusammenspiel mit anderen Signalwegen, an denen andere Zytokine wie Interleukine, TNF- $\alpha$  und „Pattern Recognition Receptros (PRRs)“ und Lipopolysaccharide beteiligt sind, wird eine koordinierte und schnelle Kaskade proinflammatorischer Reaktionen initiiert (34).

Darüber hinaus aktiviert IFN- $\gamma$  Makrophagen und verstärkt die Antigenverarbeitung und -präsentation durch Hochregulierung der MHC-Klasse II (34).

Durch die Förderung der Autophagie werden intrazelluläre Pathogene schneller beseitigt und entzündungsfördernde Zytokine ausgeschüttet (34).

Eine weitere Funktion von IFN- $\gamma$  ist die Aktivierung natürlicher Killer-Zellen, sodass sie ihre tumorzide Aktivität erhöhen (34). IFN- $\gamma$  fördert die Antikörperproduktion von B-Zellen und moduliert diese (34). Auch das Wachstum und die Reifung anderer Zelltypen sowie die Migration von Leukozyten wird durch IFN- $\gamma$  gefördert (34).

IFN- $\gamma$  wird von T-Zellen, NK-Zellen, antigenpräsentierenden Zellen (APCs) wie Makrophagen, dendritischen Zellen und B-Zellen produziert (34). Durch die frühe Ausschüttung und autokrine Regulation wird eine schnelle Immunantwort auf eine Infektion herbeigeführt (34).

Dabei kommt es durch eine Rezeptor-vermittelte Signalübertragung zur Immunreaktion. Hierfür bindet IFN- $\gamma$  an einen IFN- $\gamma$ -Rezeptor (IFN- $\gamma$ R), der beispielsweise auf Makrophagen exprimiert wird (34). Dieser Rezeptor besteht aus einem heterodimeren Komplex mit einer Alpha- Untereinheit der Ligandenbindung (IFNGR1) und einer Beta-Untereinheit (IFNGR2) (34). IFN- $\gamma$  bindet dabei mit einer höheren Affinität an den IFNGR1 (34). Nach der Bindung wird ein JAK/STAT-Signalweg aktiviert, welcher in einer Immunreaktion wie beispielsweise der Proliferation einer Zelle mündet (34).

Eine übermäßige Produktion von IFN- $\gamma$  kann zu Autoimmunität, Gewebsschäden, Nekrosen und Entzündungen führen, sodass die Produktion durch regulatorische T-Zellen streng kontrolliert wird (34).

Zusammenfassend dient Interferon- $\gamma$  der Antigenverarbeitung sowie die Antigendarstellung und fördert durch die Proliferation von Makrophagen und Leukozyten einen antimikrobiellen und antiviralen Zustand (34). Diese verstärkte Immunaktivierung fördert die Beseitigung von Krankheitserregern durch verstärkte Phagozytose, proinflammatorische Reaktionen und Rekrutierung von Lymphozyten (34).

## **2.8 Interleukin 10-Familie**

Die Zytokin-Familie Interleukin 10 (IL-10) besteht aus neun Mitgliedern sowie der IL-0-Unterfamilie, die wiederum IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 und IL-26 umfasst (35). Zusätzlich werden die Zytokine IL-28A, IL-22B und IL-29, die häufiger als Typ-III-Interferone klassifiziert werden und als IFN- $\lambda$ 2, IFN- $\lambda$ 3 beziehungsweise als IFN- $\lambda$ 1 bezeichnet werden, zur Interleukin-10-Familie hingezählt (35). Diesen Zytokinen ist gemein, dass sie von angeborenen sowie adaptiven Immunzellen produziert werden und als Effektor- und Regulationsmoleküle im Immunsystem dienen (35). Dabei spielen sie eine unverzichtbare Rolle bei Infektionen, Entzündungen, Gewebemöostase, Autoimmunität und Krebs (35).

### **2.8.1 Interleukin-10 (IL-10)**

Interleukin 10 ist ein entzündungshemmender Mediator, der den Wirt vor überschießenden Reaktionen auf Krankheitserreger schützt und gleichzeitig andere wichtige Rollen in steriler Wundheilung, Autoimmunität, Krebs und Homöostase innehat (36). Dabei wirkt dieses pleiotrop wirkende Zytokin nicht nur auf Zellen des Immunsystems sondern auch auf Nerven-, Epithel- und Fettzellen (36).

Neben CD4+ und CD8+ T-Zellen wird Interleukin-10 von myeloiden sowie lymphoiden abstammenden Zellen produziert (36). Diese umfassen Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen, Neutrophile, Mastzellen, Eosinophile und natürliche Killerzellen (36). Neuere Untersuchungen gaben Hinweise darauf, dass auch residente Makrophagen wie Mikroglia und Herzmakrophagen in der Lage sind, IL-10 zu produzieren (36). Zusätzlich zeigte sich, dass nicht-hämatopoetische Zellen einschließlich Epithel- und Tumorzellen Interleukin 10 produzieren und somit eine Fähigkeit zur Immunsuppression innehaben (36). Die Expression von IL-10 ist streng reguliert und unterliegt allgemeinen sowie zellspezifischen Regulationsmechanismen, einschließlich der Expression und Aktivierung bestimmter Transkriptionsfaktoren, posttranskriptioneller und epigenetischer Regulation (36). So wird die IL-10-Produktion von „pattern- recognition receptros“ (PPRs), einschließlich des Toll-like Rezeptor (TLR)-Liganden und proinflammatorischen Zytokinen angetrieben (35).

Co-Stimulatorisch wirken CD40, Dectin-1 und DC-SIGN auf die IL-10 Produktion (35). In den myeloischen Zellen sind es Signale wie beispielsweise die MAP-Kinase (MAPKs), p38-Wege, NF- $\kappa$ B-Wege, die die IL-10-Genregulation und -Produktion beeinflussen (35). Auch andere Zytokine wie Typ I-Interferone, die durch Lipopolysaccharide in Makrophagen stimuliert werden, führen zu einer Stabilisierung der IL-10 mRNA (35). Andererseits wirkt IL-10 negativ auf die Typ I-Interferon-Produktion, sodass eine komplexe feine Regulierung der Immunantwort gewährleistet wird (35). Transkriptionsfaktoren wie c-Maf, Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) regulieren ebenfalls die IL-10-Produktion und steuern diese kontextabhängig (35). So kann die IL-10 Produktion gesteigert werden durch eine veränderte Chromatin-Zugänglichkeit wie beispielsweise durch Modulation der „conserved non-coding sequence“ (CNS). Darüber hinaus wird die IL-10-Produktion durch Metabolite von Immunzellen beeinflusst (36). So kann beispielsweise die durch die Lipopolysaccharide induzierte Pyruvatkinase 2 in Makrophagen die IL-10 Produktion begünstigen (36).

Die zelluläre Antwort auf IL-10 hängt von der Beteiligung des IL-10-Rezeptors (IL-10R) ab (36). Dabei besteht der IL-10 Rezeptor aus zwei Untereinheiten, einer hochaffinen IL-10R $\alpha$ , der hauptsächlich auf Leukozyten exprimiert wird und einer IL-10R $\beta$ , der ubiquitär vorkommt (36). Nach Bindung von IL-10 an seinen Rezeptor wird ein JAK1-TYK2-STAT3-Signalweg initiiert, der in einer entzündungshemmenden Reaktion endet (36). So wird in Makrophagen und anderen antigenpräsentierenden Zellen die Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen sowie die MHCII-Moleküle, costimulatorische Adhäsionsmoleküle herunterreguliert (36). Insgesamt moduliert IL-10 die lokale Zytokin- sowie die Mikroumgebung und Antigenpräsentation, wodurch eine effiziente Entwicklung von T-Zell-Antworten verhindert wird (36). Zusätzlich begrenzt es die Stickoxid-Synthase und die Freisetzung von reaktiven Sauerstoff-Zwischenprodukten (36). Ein weiterer entzündungshemmender Effekt liegt in der Möglichkeit von Interleukin 10, die CD4<sup>+</sup>-T-Zellen zu einer Nichtreaktivität oder Anergie zu führen (36). Neben dieser regulatorischen Funktion in der Immunantwort stimuliert IL-10 auch T-Zellen, verstärkt die Proliferation von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und fördert die IFN- $\gamma$ -Produktion (36). Zusätzlich fördert es das Überleben und die Wirkung von Foxp3 regulatorischen T-Zellen und stimuliert Mastzellen und B-Zellen (36). Interleukin 10 wirkt zusätzlich noch auf weitere Zellen, die nicht den Immunzellen zugeordnet werden können (36). So führt IL-10 bei Zellen des zentralen Nervensystems zu einer Begrenzung von neuronalen Schäden nach Infektionen oder anderen Entzündungsprozessen und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung homöostatischer Prozesse (36). Beispielsweise gibt es Hinweise, dass Interleukin 10 das Überleben von neuronalen Zellen beeinflusst und an der Regulation der adulten Neurogenese beteiligt ist (36). Eine weitere Funktion liegt in der Regulation von Fettgewebe, wobei die genaue Wirkweise noch erforscht werden muss (36). Als letzte Funktion nimmt IL-10 eine mögliche Rolle in der Förderung der epithelialen Wundheilung und in der Darmhomöostase ein (36). Starke körperliche Anstrengungen induzieren neben pro-inflammatorischen Zytokinen sowohl den Anstieg von Zytokininhibitoren wie IL-1ra als auch anti-inflammatorisch wirkende Zytokine wie IL-10 (37). IL-10 hemmt die Produktion vieler pro-inflammatorisch wirkender Zytokine wie IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, die sämtlich eine tragende Rolle bei der Aktivierung verschiedener inflammatorischer Zellen wie Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, natürlichen Killer-Zellen oder auch T- und B-Zellen spielen (21). Somit werden Ausmaß und Länge der inflammatorischen Antwort nach hartem Training limitiert (7).

Zusammenfassend ist IL-10 ein Zytokin, welches von vielen Zellen des Immunsystems produziert wird und ebenso in vielen Immunzellen sowie in nicht zum Immunsystem gehörenden Zellen seine antiinflammatorische Wirkung entfaltet.

### 2.8.2 Interleukin 22 (IL-22)

Interleukin 22 gehört zur IL-20-Unterfamilie der IL-10-Familie (35).

Dabei wirkt IL-22 hauptsächlich auf Gewebeeepithel- und Stromazellen, um angeborene Wirtsabwehrmechanismen zu induzieren, die die Invasion von extrazellulären und zellulären Pathogenen kontrollieren (35).

Zusätzlich fördert es die Barriereintegrität und die Gewebekomöostase durch die Förderung der Proliferation, dem Remodelling und Reparatur verschiedener Gewebe und Organe (35). IL-22 wird hauptsächlich von T-Zell-Untergruppen und angeborenen lymphoiden Zellen der Gruppe 3 (ILC3s) sezerniert (35).

Interleukin 22 zeigt den gleichen Aufbau wie andere Zytokine der IL-10-Familie und besteht aus sechs  $\alpha$ -Helices (A-F) mit Verbindungsschleifen, wobei vier Helices zu den klassischen linkshändigen Vier-Helix-Bündel verdichtet sind (35). Es bindet an Klasse-II-Zytokinrezeptoren, die heterodimer aufgebaut und mit dem IL-10 (IL-10RB)-Rezeptorkomplex gepaart sind (35). Dabei zeigt Interleukin-22 eine hohe Affinität zur  $\alpha$ -Kette, die auch für die Zielspezifität verantwortlich ist, da sie eine eingeschränkte Expression auf Zellen hat (35). Nach Bindung an die  $\alpha$ -Kette bilden sich binäre Komplexe, die zu einer signifikant erhöhten Affinität an die  $\beta$ -Ketten führen, sodass sich ternäre Komplexe bilden und eine nachgeschaltete Signalkaskade ausgelöst wird (35). Es kommt zur Aktivierung des Jak-Kinase-Stat-Transkriptionswegs (35). Besonders werden die Jak 1- und Tyk 2-Moleküle aktiviert, welche wiederum besonders Stat3, aber auch Stat1 und Stat5 aktivieren, sodass eine nachgeschaltete Transkription von Zielgenen vermittelt wird (35).

Viele Lymphozyten-Untergruppen produzieren IL-22, insbesondere TH17-, Th22- und ILC33-Zellen (35). Dabei wird die IL-22-Expression von anderen Zytokinen wie IL-23, IL-6, IL-2, IL-18, IL-1b und TGF- $\beta$  beeinflusst (35). ILC3-Zellen sind die Hauptquellen von IL-22, nachdem sie von IL-23 stimuliert wurden. Sie befinden sich hauptsächlich in Schleimhautgeweben (35). Zusätzlich können Zytokine der IL-1-Familie die Regulation der IL-22 Produktion aus ILC3-Zellen beeinflussen (35). So steigert IL-1b und IL-18 direkt die IL-22 Produktion in ILC3-Zellen, während IL-36g auf CD103+CD11b+cDc-Zellen wirkt und die IL-23 Produktion fördert (35). Im Gegensatz dazu kann thymisches Lymphopoietin (TSLP) die Expression von IL-22 in ILC Zellen unterdrücken (35). Neben der Reaktion gegenüber Zytokinen exprimieren ILC3-Zellen, die sich in der Nähe von Gliazellen befinden, den neuroregulatorischen Rezeptor (RET), worüber sie durch neurotrophe Faktoren zur IL-22 Sekretion stimuliert werden können (35). So besteht ein komplexes regulatorisches Netzwerk zwischen neuronalen Immun- und Epithelzellen (35). Ein natürlicher Inhibitor des IL-22-Signalweges ist IL-22BP, der von dendritischen Zellen, eosinophilen und CD4+ T-Zellen produziert wird (35). So produzieren beispielsweise intestinale dendritische Zellen IL-22 BP nach einer Gewebeschädigung, indem sie durch Retinsäure oder TLR2-Signale stimuliert wurden (35).

Die Produktion von IL-22 wird von verschiedensten Transkriptionsfaktoren beeinflusst und umfasst beispielweise c-Maf und den Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) (35). Diese Faktoren bilden komplexe regulatorische Netzwerke, die die IL-22 Produktion von Zellen kontextabhängig regulieren (35). Beispielsweise stimuliert AhR, nachdem es als zytosolischer Transkriptionsfaktor xenobiotische Moleküle erkannt hat, die IL 22 Produktion in Th17- und ILC3-Zellen (35). Neben diesen allgemeinen Transkriptionsfaktoren beeinflussen linienspezifische Transkriptionsfaktoren die IL-22 Produktion (35). So stimuliert der für die TH17-Zellen wichtige Transkriptionsfaktor Stat3 und ROR $\gamma$ t die IL-22 Produktion (35). Zusätzlich wird die Produktion von IL-22 durch Metabolite des Stoffwechsels reguliert (35). Tryptophan (Trp)-Metabolite wie L-Kynurenin und Indolderivate können als AhR-Liganden fungieren, so dass L-Kynurenin die Immuntoleranz in ILC3-Zellen fördert, während die IL-22-Produktion durch Indolderivate gefördert wird (35). Des Weiteren wird die IL-22 Produktion durch den aromatischen Aminosäuren-Transporterkomplex LAT-1 beeinflusst, der mit CD69 assoziiert ist und sich auf gd-T-Zellen befindet (35). Dieser reguliert die Aufnahme von L-Tryptophan und somit die davon abgeleiteten Aktivatoren von AhR (35).

Die IL-22 Rezeptoren befinden sich vorzugsweise auf Epithelzellen wie Hautkeratinozyten, Lungen- und Darmepithelzellen und dienen der Abwehr von Krankheitserregern (35).

Dabei nimmt IL-22 eine wesentliche Rolle gegenüber der Abwehr von Bakterien, Hefen, Viren und Parasiten ein (35). So fördert IL-22 die Produktion von Molekülen, wie beispielsweise der antibakteriellen Reg-Familie, wie Claudin-2 und Fucosyltransferase 2 (Fut-2), welche eine bakterizide Aktivität insbesondere gegen Gram+-Bakterien haben (35). Claudin-2 fördert zusätzlich die Porendurchlässigkeit und verbessert den Wasserabfluss, wodurch die Clearance gegenüber Bakterien erhöht wird (35).

Fut-2 dient der Produktion von Fucose, welches von Kommensalen verwendet wird, um die Expression bakterieller Virulenzgene zu reduzieren und die Diversität anaerober kommensaler Symbionten zu fördern und somit die Besiedlung durch opportunistische Bakterien zu begrenzen (35). Andererseits kontrolliert IL-22 auch die Kolonisierung kommensaler Bakterien und fördert das Gleichgewicht (35).

Als weiterer Mechanismus von IL-22 gegenüber Erregern ist die Induzierung von Proteinen in der Leber (35). So induziert IL-22 die Expression des Häm-Fängers Hemopexin (HPX) aus der Leber, zur Neutralisierung von Häm im Körper, um somit das Bakterienwachstum zu verhindern (35). Zusätzlich induziert IL-22 die Produktion von Hepcidin in der Leber und reguliert somit die Eisenkonzentration (35). Als weiterer Abwehrmechanismus fördert IL-22 die Expression von C3-Proteinen, welche die Opsonierung auf bakteriellen Oberflächen verstärkt und der Kontrolle von Infektionen dient (35). Darüber hinaus fördert IL-22 die Expression von Chemokinen aus Epithelzellen sowie die Differenzierung von Th-Zellen (35). Zusammenfassend spielt IL-22 eine wichtige Rolle in der Immunabwehr, indem es die Invasion von extrazellulären und zellulären Erregern durch Förderung der Barriereintegrität von Epithelzellen, Förderung der Gewebshomöostase und in der Beeinflussung der Immunzellabwehr Proliferation kontrolliert (35).

## **2.9 Interleukin 17 Familie (IL-17)**

Die Interleukin 17-Familie umfasst sechs strukturell verwandte Zytokine, die von IL-17A bis IL-17F benannt sind (38). Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Abwehr des Wirts gegen mikrobielle Organismen und der Entwicklung von Entzündungsreaktionen (38). In der SPEER-Studie wurde IL-17A und IL-17F untersucht, welche im Folgenden kurz dargestellt werden.

### **2.9.1 Interleukin-17A (IL-17A)**

IL-17A ist das prototypische Zytokin der IL-17-Familie und wurde beim Menschen in Zusammenhang mit Untersuchungen von CD4<sup>+</sup>-H17-Helfer-Zellen näher beobachtet (38). Dabei wurde festgestellt, dass die CD4<sup>+</sup>-TH17-T-Helfer-Zellen IL-17 nach einer Stimulation durch das Zytokin IL-23 exprimieren (39). Es wurde außerdem festgestellt, dass die „IL-23-IL17-Achse“ ein entscheidender Treiber von Autoimmunerkrankungen ist (38).

Weitere Zellpopulationen, die IL-17 produzieren, sind die CD8<sup>+</sup>(Tc17)-Zellen, angeborene Lymphozyten wie natürliche Killer-Zellen oder ILC3 (38). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass IL-17 von Zellen myeloischer Abstammung produziert werden könnten, einschließlich Neutrophile- und Mikroglia-Zellen (40).

Die Rezeptorfamilie von IL-17 besteht aus fünf Mitgliedern (IL-17RA, RB, RC, RD und RE), die eine Sequenzhomologie teilen (41). Der ubiquitär vorkommende IL-17RA-Rezeptor bildet mit dem IL-17 RC einen heterodimeren Rezeptorkomplex, um nachgeschaltete Signalwege auszulösen (41).

IL-17A-Rezeptoren bestehen aus zwei extrazellulären Fibronectin-ähnlichen Domänen und besitzen eine für die 17-Familie typische Rezeptoruntereinheit mit der zytoplasmatischen „SEFIR“-Domäne („similar expression of fibroblast growth factor genes and IL-17Rs“, „SEF/IL-17 Rezeptor“) (38). Nach Bindung des Zytokins kommt es zur Aktivierung des Signalproteins Act1 („NFκB activator 1“) (38), welches den TNF-Rezeptor-assoziierten Faktor (TRAF) rekrutiert und ubiquitiniert, sodass eine Assoziation mit Proteinen der TRAF-Familie ermöglicht wird.

Es folgt die Aktivierung des klassischen NF- $\kappa$ B-Signalweges oder der MAPK:AP-Aktivierung und löst somit die transkriptionelle Induktion entzündungsfördernder und antimikrobieller Zielgenen aus (38). Zusätzlich induziert der IL-17-NF- $\kappa$ B-Signalweg mehrere Rückkopplungskreise, die die NF $\kappa$ B-Aktivierung einschränken (38).

Weitere Studien legten eine wichtige Rolle des Tyrosinkinase-gesteuerten Signalwegs an der IL-17-Signaltransduktion in Keratinozyten nahe. So wurde berichtet, dass die Syk-Kinase an Act1 und TRAF6 bindet, zur Expression des Chemokins CCL20 führt und möglicherweise einen Feed-Forward-Kreislauf der Th17-gesteuerten Entzündung fördert (42).

Des Weiteren induziert IL-17 auch die Proliferation von Keratinozyten durch Act1, welcher ein wichtiger Aspekt in der Entwicklung der Psoriasis ist (38).

Die Hauptwirkung von IL-17A liegt in nicht-hämatopoetischen Zellen, um eine angeborene akute Immunabwehr zu induzieren (38). So fördert IL-17A die Induktion von Chemokinen wie CXCL1, CXCL2, und CXCL8 (IL-8), um myeloische Zellen wie Neutrophile in infizierte oder verletzte Gewebe zu locken (43). Zusätzlich fördert IL-17A die Produktion von IL-6, G-CSF und somit die myeloische angeborene Entzündungsreaktion (43). Als weiteres induziert IL-17A die Produktion antimikrobieller Peptide wie  $\beta$ -Defensin, S100A8 und Lipocalin, die eine wichtige Rolle in der mikrobiellen Abwehr gegenüber Pilz-Pathogenen und bakteriellen Pathogenen spielen (38).

Eine Kehrseite der IL-17A Wirkung ist die fehlgeleitete chronische Aktivierung gegen apathogene Epitope, die zu chronischen Autoimmunerkrankungen wie der Psoriasis führen (38). Dennoch ist IL-17 auf gesunder Haut vorhanden und hilft kommensalen Bakterien bei der Abwehr gegen beispielsweise Pilzinfektionen (44). In ähnlicher Weise kann IL-17A im Darm zu entzündlichen Darmerkrankungen führen, fördert jedoch auch durch seine Wirkung auf das lokale Epithel antimikrobielle Reaktionen und somit das homöostatische Gleichgewicht (38). Eine weitere Wirkung von IL-17A auf Barriere-Oberflächen ist die mögliche Förderung der Gewebheilung nach Verletzungen durch Förderung der Proliferation (38). Diese Förderung von Epithelzellproliferation durch IL-17A könnte eine Tumorentstehung begünstigen (38).

Eine weitere gegensätzliche Rolle nimmt IL-17A in der Mundschleimhaut ein, wo es zu einem notwendig für die Abwehr gegen Pilze ist und einer möglichen, durch Bakterien verursachten knöchernen Destruierung entgegen wirkt, aber zugleich bei vorliegender Parodontitis die knöcherne Destruktion vorantreibt (38).

Zusätzlich wirkt IL-17A in der Niere und hilft nach einer Nierenverletzung eine mögliche Fibrosierung zu reduzieren, indem es die Produktion von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) antreibt (38). Diese MMPs-Produktion, mit konsekutiver Reduktion einer Fibrose, als Reaktion auf IL-17A ist eine typische Reaktion in der Wundheilung und könnte ein Hinweis auf die zentrale Rolle des Zytokins nach Verletzungen geben (38). So wurde auch festgestellt, dass IL-17A in Geweben erhöht ist, welche einer Immunpathologie oder dem Gewebeumbau unterzogen werden (38).

Darüber hinaus spielt IL-17A eine Rolle im Metabolismus des Menschen. So fördert IL-17A die Glukosehomöostase, hemmt die Adipogenese und erhöht die Expression von thermogenen Enzymen in Adipozyten sowie die Empfindlichkeit gegenüber Katecholaminen (45). So spielt IL-17A eine regulierende Rolle im metabolischen Stress, indem es das Gleichgewicht zwischen Temperatur- und Adipozytenregulierung sowie die schädlichen Wirkungen wie verringerte Insulinsensitivität und Induktion von proinflammatorischen IL-6 beeinflusst (38).

Insgesamt ließ sich feststellen, dass die IL-17A-Wirkung nicht nur von der Menge und der Zielzelle abhängt, sondern von vielen Faktoren beeinflusst wird. So gibt es eine Vielzahl von Mediatoren wie TNF- $\alpha$ , LPS, IL-1 $\beta$  etc., die die Zytokin-Effekte beeinflussen (38). Ein weiterer Aspekt der IL-17-Wirkung ist die Fähigkeit, mRNA posttranskriptionell zu lenken, beispielsweise durch stabilisierende Proteine und dadurch eine Immunhomöostase zu fördern (38).

Zusammenfassend ist IL-17A ein wichtiges Zytokin mit vielseitigen Aufgaben. Es fördert die Epithelproliferation, der Produktion von Chemokinen sowie die Abwehr gegen Pilze und Bakterien.

Zusätzlich spielt es eine wichtige Rolle in der Wundheilung, beeinflusst den Metabolismus und ist an verschiedenen Entzündungszuständen wie Autoimmunerkrankungen und Krebs beteiligt. Dabei wird die Wirkung von IL-17A durch verschiedene Zytokine und mikrobielle Stimuli beeinflusst.

## 2.9.2 Interleukin-17F (IL-17F)

Interleukin-17F (IL-17F) ist ein entzündungsförderndes Zytokin und wird hauptsächlich von aktivierten Th17-T-Zellen und weiteren Immunzellen wie CD4+, CD8+ T-Zellen und  $\gamma\delta$ -T-Zellen sowie angeborenen Immunzellen produziert (46, 47).

IL-17F weist eine Sequenzhomologie von 56% wie IL-17A auf und wird auf verknüpften Genen co-exprimiert (41, 48). IL-17F liegt entweder als Homodimer oder zusammen mit IL-17A als Heterodimer vor, wobei beide Formen ein Signal durch ein dimeres IL-17RA und IL-17RC induzieren und einen ähnlichen Signalweg wie IL-17A auslösen (38). Dabei ist die Affinität von IL-17F etwa 100 – 1000-mal geringer zu den Rezeptoren im Vergleich zu IL-17A (41).

IL-17F induziert nachgeschaltete Signalwege, zu denen NF- $\kappa$ B, MAPKs und C/EBPs gehören, um die Expression von antimikrobiellen Peptiden, Zytokinen und Chemokinen auszulösen (41). Ebenfalls spielt der proximale Adapter Act1 bei IL-17F als gemeinsamer Mediator der IL-17 Zytokine eine zentrale Rolle und ist an der IL-17 vermittelten Wirtsabwehr beteiligt (41).

IL-17F fördert Entzündungsreaktionen sowie den Schutz an Barriere-Oberflächen (38). So leistet IL-17F einen wichtigen Beitrag zur Wirtsabwehr gegen bakterielle Erreger und gegen Pilzinfektionen, indem es Neutrophile mittels der Chemokine (CXCL1/2/5) rekrutiert und antimikrobielle Moleküle sowie Akute-Phase-Proteine induziert (41, 46). Zusätzlich fördert es die Produktion vieler entzündungsfördernder Zytokine wie IL-6 und GM-CSF und verbessert die Granulopoese von Neutrophilen (46).

Bei Autoimmunerkrankungen spielt IL-17F eine geringere Rolle als IL-17A (49). Jedoch zeigten Studien, dass IL-17F eine redundante Rolle bei der Förderung von chronischen Darmentzündungen spielt und sowohl schützende als auch entzündungsfördernde Wirkungen entfaltet (50). Zusätzlich nimmt IL-17F eine zentrale Rolle in anderen autoimmunbedingten Erkrankungen wie der Psoriasis ein (47). Insgesamt werden die IL-17 gesteuerten Entzündungen durch regulatorische T-Zellen sowie durch entzündungshemmende Zytokine wie IL-10, TGF $\beta$  und IL-35 kontrolliert (47). Andere Untersuchungen zeigten eine mögliche schützende Rolle von IL-17F bei der Entstehung von Dickdarmtumoren (46).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass IL-17F eine wichtige schützende Rolle bei der Immunität gegen Pilze, bakterielle Pathogene inne hat, jedoch auch an Autoimmun-Erkrankungen beteiligt ist (47).

## 2.10 Restliche Interleukine

### 2.10.1 Interleukin-5 (IL-5)

Interleukin 5 (IL-5) gehört zusammen mit „Granulocyte macrophage colony-stimulating factor“ (GM-CSF) und Interleukin 3 zu den beta-Zytokinen, die sich durch eine gemeinsame  $\beta$ -Kette auszeichnen (51). Sie regulieren verschiedene Entzündungsreaktionen, fördern die schnelle Beseitigung von Krankheitserregern, können aber auch zu chronischen Entzündungen beitragen (51).

Interleukin 5 besteht aus einem Homodimer, welches aus zwei Vier-Helixbündeln besteht und durch ihre hydrophoben  $\beta$ -Faltblätter wechselwirkt (51). IL-5 bindet mit seinem heterodimeren Rezeptor, der einen  $\beta$ c-Rezeptor und eine für das Zytokin spezifische  $\alpha$ -Kette umfasst, an die Zielzellen und löst einen JAK2 STAT5A/B-Signalweg aus, welcher unter anderem zu einer Proliferation führt (51).

Dabei spielt die  $\beta$ c-Kette eine primäre Rolle, indem sie den JAK2/ STAT5A/B-Signalweg aktiviert, wobei ihre physiologische Wirkung durch die zytokinspezifische  $\alpha$ -Rezeptorkette beeinflusst wird (51).

So spielt IL-5 eine essentielle Rolle bei der Differenzierung, Induktion und Proliferation von Eosinophilen (51). Dabei fördert es die Chemotaxis, die Aktivierung des Integrins CD11b und verlängert das Überleben der Eosinophilen durch die Hemmung der Apoptose (51). Das Zytokin wird hauptsächlich von T-Helfer-2-Zellen (TH2-Zellen) produziert, kann aber auch von Eosinophilen als autokriner Wachstumsfaktor hergestellt werden (51). Im Darmtrakt können „Tuft“-Zellen Parasiten erkennen und IL-25 sezernieren, welches die in der Lamina propria liegende angeborene lymphoide Zelle 2 (ILC2) wiederum zur Produktion von IL-13 und IL-5 anregt. Zusammen bewirken diese Zytokine eine TH2-ähnliche Reaktion, die so lange andauert, bis TH2-Zellen im Gewebe ankommen und die parasitäre Abwehr beschleunigen (51). IL-5 wirkt darüber hinaus auf auch neutrophile und basophile Zellen (51). Zusätzlich können Mastzellen IL-5 produzieren, sodass eine wichtige Wechselwirkung zwischen Mastzellen und Eosinophilen im gleichen entzündeten Gewebe ermöglicht wird (51). Eine weitere Funktion von IL-5 ist die Wirkung auf B-1-B-Zellen, sodass diese zum Antikörper Klassenwechsel angeregt werden und insbesondere das Immunglobulin IgA produzieren.

Im Gegensatz zu diesen physiologischen Immunreaktionen kann eine durch IL-5 induzierte Eosinophilie zu allergischen Reaktionen in Geweben führen, was zu einer langfristigen Gewebsschädigung und Fibrose führt (51).

Zusammengefasst spielt IL-5 eine wichtige Rolle in der Immunantwort, indem es unter anderem an der parasitären Abwehr beteiligt ist und viele Entzündungsreaktionen beeinflusst (51).

### 2.10.2 Interleukin-9 (IL-9)

Interleukin 9 (IL-9) gehört zur IL-7-/ IL-9-Familie, die eine wichtige Rolle in der Immunantwort spielen, indem sie an viele Effektorzellen wie T-Zellen, B-Zellen, angeborene lymphoide Zellen, Mast-, Epithel- und glatte Muskelzellen binden (52).

Der Familie ist gemein, dass sie an einen Rezeptor bestehend aus einem IL-9-Rezeptor (IL-9R) und IL-2-Rezeptor (IL-2R) binden. Eine weitere Gamma-Untereinheit dieses Rezeptors wird von verschiedenen weiteren Zytokinen geteilt (52). Dabei vermittelt IL-9 seine Wirkung, indem es an die spezifische IL-9 Rezeptorkette (IL9R $\alpha$ ) bindet und an die  $\gamma$ -Kette (52). Nach der Bindung von IL-9 kommt es zu einer Aktivierung des JAK/ STAT1, STAT-3, STAT-5-Signalwegs (52).

Der IL-9R $\alpha$ -Rezeptor wird auf Immunzellen exprimiert und fördert das Wachstum von Mastzellen, die Akkumulation in entzündeten Geweben, das Überleben angeborener lymphoider Zellen sowie den Antikörperklassen-Wechsel in B-Zell-Immunglobulin zu IgE (52). IL-9 hat weitere direkte sowie indirekte Wirkungen auf hämatopoetische Vorläuferzellen, sowie auf die glatten Muskelzellen und Epithelzellen der Atemwege (53). Insgesamt spielt IL-9 eine Rolle bei der Treg-vermittelten Immunantwort sowie bei Th1-/ Th17-vermittelten Entzündungsreaktion (53). Hauptsächlich ist IL-9 assoziiert mit allergischen Entzündungen sowie der Abwehr gegen extrazelluläre Parasiten (53). Dabei exprimieren nur Effektor-T-Zellen den IL-9R, jedoch nicht naive T-Zellen (52). Zusätzlich exprimieren auch Atemwegs-Darmepithelzellen, glatte Muskelzellen und Keratinozyten den IL-9R $\alpha$ -Rezeptor (52).

Neben der Produktion von IL-9 von T-Helfer-2-Zellen wird das Zytokin insbesondere von T-Helfer-9-Zellen produziert (52). Diese entwickeln sich aus naiven T-Zellen in Gegenwart von verschiedensten Proteinen wie „Transforming growth factor (TGF)- $\beta$ , IL-4, „thymic stromal lymphopoietin“ (TSLP) und Transkriptionsfaktoren (52). Weitere Zellen, die IL-9 produzieren können, sind TH17-Zellen, Treg-Zellen, CD8+ T-Zellen, angeborene lymphoide Zellen, natürliche Killer-Zellen und dendritische Zellen (53).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass IL-9 ein pleiotrop wirkendes Zytokin ist, welches neben der Wirkung auf Zellen der Immunabwehr auch auf glatte Muskelzellen sowie Epithel-Zellen wirkt und somit eine wichtige Rolle bei allergischen Entzündungen und der Abwehr gegen Parasiten spielt (53).

## **2.11 Leukozyten**

Leukozyten, die auch als weiße Blutkörperchen bezeichnet werden, sind Effektorzellen des Immunsystems, deren Hauptaufgabe darin besteht, den Wirt gegen pathogene Mikroorganismen oder gegen Gewebeschäden zu verteidigen. Diese Zellen werden im Knochenmark aus hämatopoetischen Stammzellen gebildet und bestehen aus zwei Zelllinien der myeloischen und lymphoiden Linie, von denen reife Leukozyten abstammen (54, 55). Unter physiologischen Bedingungen beträgt die Leukozytenzahl 4.000 – 10.000 Zellen/ $\mu$ l. In Routineuntersuchungen werden mittels herkömmlicher histologischer Färbungen fünf Arten von Leukozyten morphologisch unterschieden: Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Monozyten und Lymphozyten. Dabei machen Neutrophile 75 % der gesamten Leukozyten aus, Eosinophile und Basophile je 1 - 2 %, Monozyten 5 %, während Lymphozyten 20 – 45 % der gesamten Leukozyten im Blutkreislauf ausmachen (56).

In der SPEER-Studie untersuchten wir die Auswirkung von körperlicher Aktivität auf die Gesamtzahl der Leukozyten.

## **2.12 Laktatdehydrogenase (LDH)**

Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein Enzym, welches Pyruvat in Laktat umwandelt, wobei gleichzeitig NADH zu NAD umgewandelt wird. Es gibt fünf Isoenzyme (LDH1, LDH2, LDH3, LDH4 und LDH5), die in lebenden Zellen exprimiert werden und aus M- und H-Polypeptiden bestehen (57). Die M-Ketten katalysieren die Umwandlung von Pyruvat in Laktat, während die H-Ketten die aerobe Oxidation von Pyruvat verbessern (57). So kommt es bei Anstieg der Anzahl der M-Ketten in der Laktatdehydrogenase zu einer Verbesserung des anaeroben Weges, während bei der Erhöhung der H-Ketten der aerobe Weg gefördert wird (57). Die LDH-Aktivität im Serum ist ein Marker für eine Zellschädigung und der spezifische Anstieg der Isoenzyme kann bei der Diagnose verschiedenster Muskelerkrankungen hilfreich sein (57).

Sportliche Betätigung führt zu einem deutlichen Anstieg der LDH, wobei das Ausmaß des Anstiegs von der Intensität und Dauer der Anstrengung abhängt (58). Dabei betrifft der Anstieg die Gesamt-LDH, während die isoenzymatischen Anteile nach dem Training unverändert bleiben (57). Die Muskel-LDH-Aktivität hängt mit der Zusammensetzung der Muskelfasern zusammen (59). Die Laktatdehydrogenase wird hauptsächlich in der Leber durch Kupffer-Zellen abgebaut (57).

## **2.13 Depression**

Die Ätiologie der schweren Depression ist komplex und umfasst biologische, psychologische, und umweltbedingte Komponenten. Zytokine stellen dabei möglicherweise eine zentrale Rolle in der Immunaktivierung dar, die wiederholt bei schweren Depressionen und Stressreaktionen beschrieben werden (60). Im Gehirn gibt es aktive Transportsysteme, die peripher freigesetzte Zytokine in das Gehirn transportieren. Über einen Rückkopplungsmechanismus können Gliazellen ebenfalls Zytokine produzieren (61). Dabei beeinflussen Zytokine monoaminerge Systeme im Gehirn, die eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielen (62). Die proinflammatorischen Zytokine IL-6, TNF- $\alpha$  und IL-1 spielen im Hinblick auf ihre Wirkung im Gehirn und damit ihre Funktion innerhalb der Pathophysiologie auf Depressionen eine zentrale Rolle (63, 64). Unter diesen proinflammatorischen Zytokinen haben Tier-Studien und klinische Studien gezeigt, dass IL-6 eine besondere Rolle bei der Pathogenese und den somatischen Folgen depressiver Störungen sowie bei den Auswirkungen der Behandlung spielen kann.

## **2.14 Brief Symptom Inventory (BSI)**

Der „Brief Symptom Inventory“ (BSI) ist ein weit verbreitetes Instrument zur Bewertung psychischer Symptome und psychischer Belastung bei Erwachsenen (65). Es ermöglicht, ein schnelles und effektives Screening für verschiedene psychische Störungen durchzuführen, da die Proband\*Innen die Fragebögen selbstständig ausfüllen können (65). Somit reduziert der BSI als Kurzform der „Symptom Checklist-90-R“ (SCL-90-R) den Zeitaufwand der Befragten (65).

Er setzt sich aus 53 Items zusammen, die die häufigsten Symptome psychischer Störungen erfassen. Die Teilnehmer\*Innen werden gebeten, auf einer fünfstufigen Likert-Skala anzugeben, wie sehr sie in den letzten sieben Tagen von jedem Symptom betroffen waren, angefangen von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ (65). Dabei werden mehrere Dimensionen der psychischen Belastung wie somatische Beschwerden, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depression, Angst, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobien und Angst, paranoides Denken und Psychotizismus erfasst (65). Die Ergebnisse des Fragebogens werden in Bezug auf Normwerte interpretiert, die aus repräsentativen Stichproben erhoben wurden (65). Dabei werden die Rohwerte des BSI zwischen 0 und 4 mithilfe einer Normierungsreferenztable in alters- und geschlechtsspezifische normative T-Werte transformiert (Normalbereich  $50 \pm 10$ ) (65). Zusätzlich werden drei globale Indizes des Leidensdrucks berechnet, wobei die T-Werte von 20 = geringster bis 80 = stärkster psychischer Leidensdruck reichen. Der „Global Severity Index“ (GSI) bezieht sich auf den Grad des jüngsten, selbst gerichteten psychischen Leidensdrucks und wird als Mittelwert aller Itemantworten berechnet (65). Der „Positive Symptom Distress Index“ (PSDI) stellt die Gesamtintensität der Symptome dar und wird als Durchschnittswert aller Items mit einem Wert über Null angegeben (65). Der „Positivsymptom-Gesamtwert“ (PST) ist die Anzahl der Items, bei denen von einer Belastung berichtet wurde (65).

Klinisch relevante psychologische Symptome werden definitionsgemäß nach den T-Kriterien definiert (65). So werden subjektive Beeinträchtigungen, die im Vergleich zu Gesunden deutlich über dem Normalbereich liegen, ab einen T-Wert von  $\geq 63$  definiert, wobei die T-Werte des GSI oder von mindestens zwei Subskalen den Cut-off-Wert überschritten haben müssen (65).

Zusammenfassend ermöglicht der BSI-Fragebogen schnell wichtige Informationen über das Ausmaß und die Art psychischer Belastungen eines Individuums zu erhalten.

## **2.15 Ziele und Fragestellung**

Die SPEER-Studie untersuchte die Auswirkungen von körperlicher Aktivität in Form von online-begleitendem Lauf-Ausdauertraining auf 12 verschiedene Zytokine und deren Wirkung auf den BSI. Dafür wurden 29 Teilnehmer\*Innen in eine Interventions- und Kontroll-Gruppe eingeteilt, um Vergleiche zwischen den Zytokin-Ausschüttungen trainierender und nicht-trainierender Personen ziehen zu können sowie deren Auswirkungen auf depressive Symptome zu untersuchen.

Dabei wurden zwei folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Verursacht ein online-begleitendes Lauf-Ausdauertraining eine Auswirkung auf das Zytokinprofil im Vergleich zu Nichttrainierenden, wobei das Hauptmerkmal auf Interleukin-6 liegt?
2. Besteht eine Korrelation zwischen den Interleukinen und depressiven Symptomen, welche mittels BSI ermittelt wurden?

## **3 Literaturdiskussion**

### **3.1 Zytokinveränderungen**

In mehreren Untersuchungen konnte bereits gezeigt werden, dass der Zytokinspiegel im Plasma nach extremen Ausdauerbelastungen wie beispielsweise einem Marathon ansteigt.

Besonders konsistent und ausgeprägt sind die Anstiege von IL-6, IL-10 und IL-8 in allen Studien (66–68).

Im Unterschied zu Nieman et al. stellten Luk et al. zwar auch einen Anstieg von IL-6, IL-10 und IL-8 fest, jedoch beschrieben sie auch einen Abfall von IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-4 und IL-13 (69–71). Studien konnten also nicht durchgehend widerspruchsfreie und reproduzierbare Ergebnisse liefern, was Anlass zu weiteren Studien gibt.

So geht aus mehreren Untersuchungen hervor, dass die Zytokinprofile eine inflammatorische sowie antiinflammatorische Reaktion nach extremen und moderaten Ausdauerbelastungen anzeigen (3). Daher wird nun der aktuelle Stand der einzelnen Zytokine aufgezeigt sowie die Auswirkung physischer Aktivität auf Depression.

### 3.1.1 Die Rolle von Zytokinen bei Depressionssymptomen

Jahrzehntelange Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Entzündungen inklusive Interleukine am Fortschreiten einer Depression beteiligt sind, und dass der stressbedingte Eintritt von Entzündungsmolekülen in das Gehirn ein Schlüsselfaktor in diesem Pathomechanismus ist (72–74).

Das Verständnis der Neurobiologie der Depression begann mit der Entdeckung der antidepressiven Eigenschaften von Medikamenten, die die Neurotransmission von Monoaminen im Gehirn verbessern (75). Ergänzend hierzu wurden zwei weitere Schlüsselmechanismen der Depression entdeckt: Die Veränderung in der Regulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HPA) und die mögliche Rolle der kontinuierlichen Produktion von neugeborenen Neuronen im Gyrus dentatus des Hippocampus (76, 77). Zusätzlich konnten Prozesse der Neuroinflammation als weitere wichtige Rolle bei der Entstehung von Depression detektiert werden. So konnte in Tier- und Humanstudien gezeigt werden, dass immunologische Herausforderungen ein depressionsähnliches „Krankheitsverhalten“ hervorrufen können (78). Zahlreiche Studien haben die Existenz eines starken Zusammenhangs zwischen Depression und peripheren Entzündungsmarkern im Blut und Liquor beschrieben. So wurde von Haapakoski et al. in einer kürzlich durchgeführten kumulativen Meta-Analyse festgestellt, dass IL-6, CRP und die Entzündungsparameter am stärksten mit Depressionen assoziiert sind (79).

#### 3.1.1.1 Neuroinflammation: Serotonin-Neurotransmission und die Serotonin-Kynurenin-Hypothese der Depression

Die Entstehung der Depression stützt sich unter anderem auf die serotonerge Hypothese, die besagt, dass der Serotoninstoffwechsel bei Depression reduziert ist (80).

So konnten in klinischen Experimenten nachgewiesen werden, dass der Serotoninstoffwechsel bei depressiven Erkrankten reduziert ist (81).

Serotonin (5-Hydroxytryptamine (5-HAT)) wird aus der Aminosäure Tryptophan durch das Enzym Tryptophan-Hydroxylase synthetisiert. Tryptophan (TRY) kann alternativ durch die Enzyme Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) und Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) in Kynurenin (KYN) umgewandelt werden (82). Dieser Stoffwechselweg wird vor allem durch Entzündungen beeinflusst, da IDO unter normalen Bedingungen eine geringe Aktivität zeigt, aber durch proinflammatorische Zytokine aktiviert werden kann (83).

Kynurenin wird entweder in einem „exzitotoxischen“ oder einen „neuroprotektiven“ Stoffwechselweg abgebaut (73). Der exzitotoxische Weg erzeugt neurotoxische Metabolite wie Quinolin-Säure (QUIN), einen starken Aktivator glutamaterger NMDA-Rezeptoren und NAD<sup>+</sup>, ein pro-oxidatives Molekül. Zusätzlich entsteht aus KYN mittels des Enzyms Kynurenin-Monooxygenase (KMO), welches beispielsweise in Mikrogliazellen vorhanden ist, 3-Hydroxy-Kynurenin (3-HK). Dieser Weg ist unter normalen Bedingungen wenig aktiv, wird jedoch durch Entzündungen stark gefördert (84).

Der neuroprotektive Weg produziert Kynurensäure (KYNA) durch das Enzym Kynurein-Aminotransferase, welches hauptsächlich in Astrozyten vorhanden ist. KYNA wirkt antagonistisch auf NDMA-Rezeptoren und reduziert die Freisetzung von Glutamat, was schützende Effekte auf Neuronen hat.

Das Verhältnis von QUIN zu KYNA, synthetisiert von Mikroglia beziehungsweise Astrozyten, reguliert die Homoöstase der glutamatergen Neurotransmission und beeinflusst das Gleichgewicht zwischen Neurotoxizität und Neuroprotektion (73).

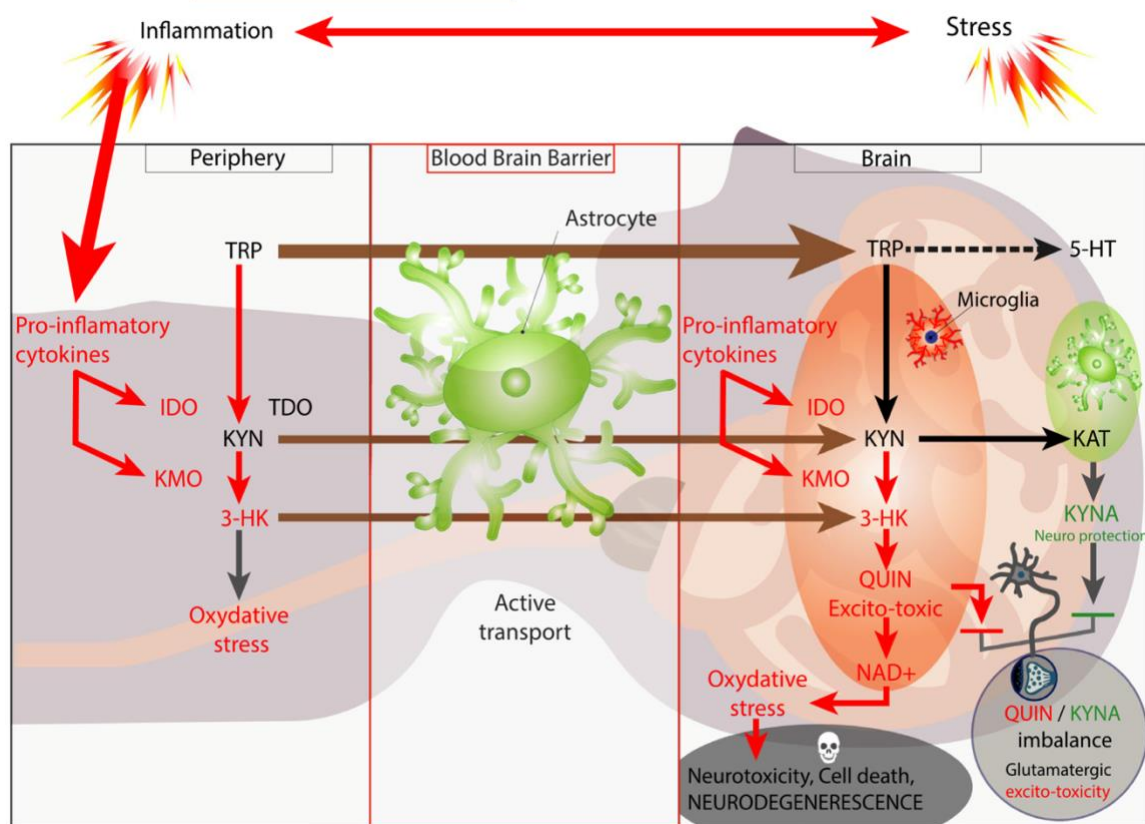


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Stress und KYN- Stoffwechselweg. Quelle: „Neuroinflammation and depression: A review von Troubat et al. 2019

Die Aktivierung des Kynurenin-(KYN)-Stoffwechselswegs durch Entzündungen wurde in klinischen Studien an Menschen und präklinischen Tiermodellen nachgewiesen. Bei Patienten mit Depression und Suizidversuchen wurden erhöhte neurotoxische Metabolite oder verringerte neuroprotektive Metabolite in Plasma- oder Liquorproben festgestellt (73). Ein erhöhtes KYN/TRY-Verhältnis, das die Aktivierung des KYN-Stoffwechselswegs anzeigt, wurde bei Patienten mit IFN- $\alpha$ -Behandlung beobachtet und korrelierte mit der Intensität der depressiven Symptome (85).

Langfristige Fehlregulationen des KYN-Wegs in Richtung neurotoxischer Metaboliten wurden bei Suizidversuchspatienten in Verbindung mit erhöhter Entzündungslast festgestellt (86). Die Aktivierung des KYN-Wegs tritt in verschiedenen Depressionstypen auf, darunter immuntherapiebedingte Depression, postpartale Depression, kardiovaskuläre bedingte Depression, depressive Episoden bei bipolaren Depressionen mit suizidalem Verhalten und therapieresistenten Depressionen (73).

Post-mortem-Studien stützen klinische Daten zur Rolle des Kynurenin-(KYN)-Stoffwechselswegs bei Depression. Eine reduzierte Aktivität des KYN-Stoffwechsels wurde im präfrontalen Kortex von Patient\*Innen mit Depression festgestellt, ebenso wie ein Rückgang von Quinolin-Säure (QUIN) im Hippocampus. Schwere Depression zeigte jedoch erhöhte QUIN-Werte in der anterioren cingulären Region, was auf die Aktivierung des exzitotoxischen Zweigs des KYN-Wegs bei suizidalen Patient\*Innen hinweist (73).

Ein Zusammenhang zwischen Entzündung, einem Ungleichgewicht im KYN-Stoffwechsel und morphologische Veränderungen im Gehirn, wie einer verringerten präfrontalen Kortexdicke, wurden nachgewiesen. Diese Veränderungen scheinen stark mit den Konzentrationen neuroaktiver KYN-Metaboliten verbunden zu sein (73).

Auch Lipopolysaccharide (LPS) führen zur Aktivierung vonIDO und Kynurenin-3-Monooxygenase (KMO), was die Verschiebung des KYN hin zu neurotoxischen Komponenten verstärkt (73).

KMO-defiziente Mäuse (KMO<sup>-/-</sup>) entwickeln keine LPS-induzierten depressionsähnlichen Verhaltensweisen, während die direkte Verabreichung des QUIN-Verläufers die 3-Hydroxy-Kynurenin (3-HK) diese Symptome auslöst. In einer weiteren Studie zeigte sich, dass die pharmakologische Blockade von IDO durch den Inhibitor 1-Methyl-Tryptophan depressionsähnliches Verhalten bei Mäusen reduziert, nachdem durch LPS oder chronischen Stress ein depressionsartiges Verhalten hervorgerufen wurde. (73).

### 3.1.1.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse-Dysfunktion bei Depression

Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass eine Dysregulation der HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse) einschließlich einer übermäßigen Glukotortikoid-Sekretion und gestörter negativer Rückkopplung ein starkes biologisches Korrelat mit der Depression ist (87). Diese Erkenntnisse sind besonders relevant, da es enge Wechselwirkungen zwischen der HPA-Achse, Entzündungen und dem Immunsystem gibt.

Die HPA-Achse ist das zentrale Stresshormonsystem, das die Freisetzung von Glukokortikoiden durch die Nebennieren in Reaktion auf Stress steuert. Glukokortikoide beeinflussen zahlreiche physiologische Prozesse durch genomische und nicht-genomische Effekte wie Stoffwechsel, Immunfunktion, kognitive Fähigkeiten und das Herz-Kreislaufsystem (88). Sie üben zudem eine negative Rückkopplung auf die HPA-Achse aus, direkt und über Gehirnstrukturen wie den Hippocampus, den präfrontalen Kortex und die Amygdala.

Bei 35 – 65 % der depressiven Patienten wurden HPA-Achsen-Anomalien festgestellt, oft durch übermäßige Glukokortikoidfreisetzung oder erhöhte ACTH-Spiegel (89, 90). Diese Störungen werden mit einer verminderten Rückkopplungskapazität der Glukokortikoidrezeptoren (GR) assoziiert. Interessanterweise normalisiert sich diese Dysregulation nach erfolgreicher Behandlung mit Antidepressiva und korreliert mit einer klinischen Besserung (91).

Glukokortikoide (GCs) sind seit langem für ihre entzündungshemmenden und immunsuppressiven Eigenschaften bekannt und werden häufig zur Behandlung chronischer Entzündungen eingesetzt (73). Diese Wirkungen beruhen auf genomischen und nicht-genomischen Mechanismen, die entzündliche Prozesse und die Immunantwort regulieren. GCs unterdrücken Entzündungen durch die Hemmung von Transkriptionsfaktoren wie NF- $\kappa$ B und AP-1, was die Expression proinflammatorischer Gene wie IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$  reduziert (73). Dies geschieht durch direkte Interaktionen mit Transkriptionsfaktoren, die Modulation von Genpromotoren und die Rekrutierung von Histondeacetylasen.

Zusätzlich fördern GCs anti-inflammatorische Gene, z.B. durch die Expression von Tristrapolin, welches mRNA proinflammatorischer Zytokine destabilisiert (73). Nicht-genomische Wirkungen umfassen die Hemmung proinflammatorischer Signalwege, wie die MAPK-Signalkaskade, durch Aktivierung von MAPK-Phosphatase 1 (73).

Neben den bekannten entzündungshemmenden Effekten sind auch proinflammatorische Wirkungen von Glukokortikoiden bekannt, die durch folgende drei Mechanismen zu erklären sind.

So führen GCs zur erhöhten Expression von entzündungsfördernden TLR-Familienmitgliedern wie TLR2 und TLR4. Diese Wirkung wird durch proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  verstärkt, was synergistisch proinflammatorische Signalwege aktiviert (73). Als zweiter Mechanismus spielt die Förderung der Expression von P2Y2-Rezeptoren durch GCs eine wichtige Rolle proinflammatorischer Wege. Gemeinsam mit deren Aktivierung von ATP wird die IL-6-Sekretion in Endothelzellen und damit die entzündliche Reaktion gefördert (73). Als letztes induzieren GCs die Expression von NLRP3-Inflamasoms, welches die Freisetzung von proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 $\beta$  fördert (73).

Glukokortikoide können unter Stressbedingungen pro-inflammatorische Eigenschaften zeigen. Dieser Effekt wird bei akutem und chronischem Stress verstärkt, was relevant ist für Patient\*Innen mit Depression, da Stress ein zentraler Risikofaktor für Depression ist (92,93). Chronischer Stress führt zu HPA-Achsen-Dysfunktion und erhöhten Entzündungsmarkern wie IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  und CRP (94).

Bei Menschen, die an Depression erkrankt sind, wird zudem eine gestörte Funktion der Glukokortikoidrezeptoren (GR) beobachtet, die zur Desensibilisierung und einer mangelhaften Rückkopplungsfähigkeit führen. Dies beeinträchtigt nicht nur die HPA-Achsen-Regulation sondern auch die anti-inflammatorischen Wirkungen der GR. Infolgedessen können trotz hoher Glukokortikoidspiegel entzündungsfördernde Zytokine und Neuroinflammation zunehmen. Klinische Studien bestätigen, dass hohe Glukokortikoidspiegel, GR-Resistenz und erhöhte Entzündungsmarker oft gleichzeitig bei Patient\*Innen mit Depression auftreten (94–96).

### 3.1.1.3 Beziehung zwischen Neurogenese bei Erwachsenen, Depression und Antidepressiva

Mehrere Studien zeigen den Zusammenhang zwischen der zentralen Rolle der hippocampalen Neurogenese in der Pathophysiologie von Depression, ihrer Entstehung und der Wirkung von Antidepressiva (77, 97, 98). Dies wird durch folgende vier Befunde gestützt. 1. Es konnte in Tiermodellen sowie bei depressiven Menschen eine reduzierte hippocampale Neurogenese festgestellt werden. 2. Es konnte nachgewiesen werden, dass die bei der chronische Einnahme von Antidepressiva die Neurogenese im Hippocampus erhöht. 3. Es konnte eine experimentelle Steigerung der Neurogenese die Stressanfälligkeit für depressive Zustände reduzieren. 4. Es konnte gezeigt werden, dass das Ausschalten der Neurogenese die antidepressive Wirkung von Medikamenten verhindert.

Die Beziehung ist jedoch komplex: Eine Remission kann auch unabhängig von der Neurogenese eintreten, was darauf hindeutet, dass ein Mangel an Neurogenese Depression nicht direkt verursacht. Faktoren wie Neuroinflammation können jedoch depressive Symptome durch Hemmung der Neurogenese fördern.

So beeinflusst Neuroinflammation die adulte hippocampale Neurogenese negativ und kann depressive Symptome fördern. Faktoren wie LPS und IFN- $\alpha$  reduzierten die Neurogenese durch verringerte Zellproliferation, Überlebensraten und neuronale Differenzierung sowie durch eine Abnahme von BDNF (99–104). LPS beeinträchtigt zusätzlich die dendritische Länge und postsynaptische Dichte neuer Granulazellen im Hippocampus (105).

LPS verursacht Neuroinflammation und kann die adulte Neurogenese im Hippocampus durch die Aktivierung von Mikrogliazellen hemmen (106). Mikrogliazellen spielen eine zentrale Rolle in der neurogenen Nische, indem sie die Entwicklung und das Überleben neuer Neuronen beeinflussen, von neuronalen Stammzellen bis hin zu reifen Neuronen (107). Sie beseitigen apoptotische Zellen durch Phagozytose und unterstützen die Integration neuer Neuronen in funktionelle Netzwerke, indem sie das Wachstum von Dendriten, die Bildung von Axonen und die synaptische Umstrukturierung fördern (107,108). Ein wichtiger molekularer Mechanismus ist der CX3C-Chemokinrezeptor 1 (CX3CR1), dessen Fehlen bei Mäusen zu verminderter Neurogenese und einer geringeren Dichte von Dendritenfortsätzen führt. Mikrogliazellen sind somit essenziell für die neuronale Konnektivität und das Überleben neuer Nervenzellen (108,109).

Entzündungen können die Neurogenese über verschiedene Mechanismen beeinflussen. Ein zentraler Faktor für die entzündungsbedingte Hemmung der adulten hippocampalen Neurogenese ist die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen durch Mikrogliazellen, darunter TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6. Monje et al. konnten 2003 zeigen, dass LPS-induzierte Entzündungen die Neurogenese im Hippocampus bei Ratten durch Mikroglia-vermittelte Freisetzung von IL-6 und TNF- $\alpha$  hemmen (100). Dies liegt daran, dass die neurogene Zelllinie empfindlicher auf entzündungsfördernde Stoffe reagiert als die gliogene Zelllinie (100). Die anti-neurogenen Effekte von IFN- $\alpha$  wurden durch Mechanismen wie die Erhöhung von Interferon-stimuliertes Gen (ISG15), Ubiquitin-spezifische Peptidase 18 (UPS18) und IL-6 erklärt (110).

Eine Kombination dieser Moleküle reduziert die Neurogenese in menschlichen hippocampalen Progenitorzellen, was die Wirkung von IFN- $\alpha$  verdeutlicht (110). Besonders IL-1 $\beta$  spielt eine zentrale Rolle. So kann eine direkte Exposition gegenüber IL-1 $\beta$  oder dessen Induktoren wie LPS und IFN- $\alpha$  die hippocampale Neurogenese senken und fördert depressive Verhaltensweisen bei Mäusen und Ratten (100,111,112). Diese Effekte treten sowohl bei akuter in vitro- als auch in vivo-Gabe von IL-1 $\beta$  auf (113,114). Die Überexpression von IL-1 $\beta$  im Gyrus dentatus führt zu einer Reduktion unreifer Körnerzellen, was sowohl in Tiermodellen als auch in menschlichen hippocampalen Vorläuferzellen beobachtet wurde (110,115). Chronische IL-1 $\beta$ -Überexpression beeinträchtigt zudem die Komplexität der Neuriten neugebildeter Neuronen und reguliert die Proliferation und Differenzierung neuronaler Vorläuferzellen (116,117). Interessanterweise können Antidepressiva wie Sertralin und Venlafaxin diese negative Effekte von IL-1 $\beta$  auf die Neurogenese abmildern (110). Die Effekte von IL-1 $\beta$  könnten darauf zurückzuführen sein, dass dieses Zytokin in hohen Konzentrationen im Hippocampus exprimiert wird, möglicherweise durch den IL-1-Rezeptor (IL-1R1) (73). Neuronale Vorläuferzellen (NPCs) exprimieren IL-1R1, was darauf hindeutet, dass IL-1 $\beta$  direkt auf diese Zellen wirken könnte (73). IL-1 $\beta$  hemmt die Differenzierung von NPCs durch Aktivierung des STAT3-Signalwegs. Die Blockierung dieses Weges kann die neuronale Differenzierung in vitro wiederherstellen, was darauf hinweist, dass der STAT3-Signalweg eine ursächliche Rolle spielt (73).

### 3.1.2 Interferon-Gamma

IFN- $\gamma$  hat entzündungshemmende Eigenschaften. Aus der SPEER-Studie geht hervor, dass IFN- $\gamma$  in der Interventionsgruppe zwischen den Zeitpunkten T3post und T3+60 signifikant sinkt (siehe Abschnitt 5.4.2). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der CG und der IG festgestellt werden. Man kann also annehmen, dass bei Personen, die sich regelmäßig körperlich betätigen, ein geringerer drastischer Abfall von entzündungshemmenden Zytokinen auftritt als bei Personen, die sich nicht regelmäßig körperlich bewegen. Diese adaptive Zytokinreaktion kann ein Vorteil für die Gesundheit sein, um körperliche Belastungen besser zu tolerieren, die potenziell gesundheitsschädlich sein können (118).

Andere Studien legen nahe, dass körperliche Aktivität die Freisetzung von IFN- $\gamma$  positiv beeinflussen und seine Blutkonzentration erhöhen, sodass sich dies positiv auf die Gesundheit auswirken kann (118).

Es ist auch bekannt, dass psychischer Stress die Plasmaspiegel von IFN- $\gamma$  senkt (119).

Durch die Erhöhung von IFN- $\gamma$  durch körperliche Aktivität könnte der Plasmaspiegel weniger tief fallen und somit könnten Menschen eine höhere Resilienz gegenüber psychischen Belastungen im Alltag aufweisen (120).

Der Mechanismus, der dahintersteckt, ist nicht eindeutig geklärt und bedarf weiterer Aufklärung.

Mehrere Studien zeigten, dass Patient\*Innen mit verschiedenen Krankheiten wie Atherosklerose, koronarer Herzkrankheit und Diabetes Mellitus erhöhte Werte von IL-6 und erniedrigte Werte von IFN- $\gamma$  aufweisen (32). Stress in Form von körperlicher Betätigung im Alltag erhöht die Werte von IL-6 noch weiter und kann zu einer Verschlimmerung der Krankheiten führen. Man kann davon ausgehen, dass der drastische Anstieg von IL-6 und der Rückgang von IFN- $\gamma$  bei körperlicher Belastung abflachen, solange regelmäßig ein moderates Bewegungsprogramm absolviert wird.

Die entzündungshemmenden Eigenschaften von IFN- $\gamma$  wurden sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen. So hemmt IFN- $\gamma$  die Integrin-vermittelte Adhäsion und Migration von T-Zellen in vitro. Es konnte nachgewiesen werden, dass naive T-Zellen, die mit IFN- $\gamma$  beimpft wurden, im Mausmodell im Vergleich zu T-Zellen, die nicht mit IFN- $\gamma$  behandelt wurden, nicht in Lymphknoten wanderten (121). Zusätzlich verringerte IFN- $\gamma$  in Abhängigkeit von der Dosis die Einwanderung von Eosinophilen (122).

Bislang wurden nur wenige Studien durchgeführt, mit teilweise eher niedriger Proband\*Innen-Zahlen, die die Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf den IFN- $\gamma$ -Spiegel bei Menschen untersuchten. Regelmäßige moderate körperliche Betätigung kann für Patienten mit entzündlichen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen von Vorteil sein, da der Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen gesenkt und der IFN- $\gamma$ -Spiegel erhöht wird. Weitere Untersuchungen müssen hierfür folgen, um weitere Erkenntnisse zu sammeln und gegebenenfalls klinische Anwendungen zu finden.

### 3.1.3 Interleukin-6

Inflammatorische Prozesse, Stress und Depression sind eng miteinander verbunden. Studien deuten daraufhin, dass zytokinvermittelte Prozesse zwischen dem Immunsystem und dem Gehirn an der Pathogenese von Depressionen beteiligt sind (123). Von den Zytokinen ist IL-6 das meistuntersuchte Zytokin in Tierstudien zu diesem Themenfeld.

#### 3.1.3.1 Interleukin 6 und Depressionen im Tiermodell

Stresssituationen durch starke Einschränkung der Bewegungsfreiheit werden beim Mausmodell häufig eingesetzt, um verhaltensbezogene und biologische Symptome im Zusammenhang mit Depression zu untersuchen. Dieser „Zurückhaltungsstress“ verursachte nach Nukina et al. einen Anstieg der IL-6 Konzentration im Plasma, welcher im Verlauf abnahm, was darauf hindeutet, dass die Einschränkung der Bewegungsfreiheit die IL-6-Konzentrationen im Plasma erhöhen kann, aber auch einem Habituationsprozess unterliegen könnte (124). Weitere Studien stellten fest, dass die Hauptquelle des Anstiegs von IL-6 während des Stresses die Leber ist (124). Eine Zunahme der mRNA-Expression von IL-6 mit einem vierfachen Anstieg der zirkulierenden IL-6-Spiegel im Hypothalamus der Ratte wurde ebenfalls bei Anwendung von „Zurückhaltungsstress“ festgestellt (125). Auch lang anhaltender „Zurückhaltungsstress“ führte in Tiermodellen bei Mäusen zur einer erhöhten zirkulierenden IL-6-mRNA-Expression (126). Jedoch war die IL-6-mRNA im Gehirn weder während noch nach der Stressphase erhöht.

Zusätzlich konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Lipopolysaccharide (Endotoxine aus gramnegativen Bakterien, welches Entzündungen auslöst), die entweder peripher oder zentral verabreicht werden, depressionsähnliche Verhaltensweisen und einen Anstieg der Zytokine einschließlich IL-6 hervorruft (127,128). Sukoff Rizzo et al. konnten durch intrazerebroventrikulärer Verabreichung von IL-6 ebenfalls depressionsähnliche Verhaltensweisen hervorrufen (129).

Studien zeigten, dass IL-6-Knockout-Mäuse weniger verzweifelteres Verhalten bei Stress zeigten. So konnte eine von Monje et al. durchgeführte Studie zeigen, dass IL-6-Knockout-Mäuse resistent gegen die Entwicklung depressionsähnlicher Symptome wurden, nachdem sie ständiger Dunkelheit ausgesetzt waren (ein chronobiologisch induziertes Depressionsparadigma), was eine funktionelle Rolle von IL-6 als molekularer Mechanismus der Depression untermauert (130). Ebenso wiesen Courbaji et al. darauf hin, dass IL-6-Knockout-Mäuse eine geringere Verzweiflung im forcierten Schwimmtest sowie ein verstärktes hedonistisches Verhalten zeigten (131). In anderen Studien wurde festgestellt, dass die depressiven Auswirkungen einer LPS-Injektion in den Seitenventrikel des Gehirns ebenfalls depressionsähnliche Verhaltensweisen bei Wildtyp-Mäusen hervorruft, während bei IL-6-Knockout Mäusen die Symptome weniger ausgeprägt waren (132).

Ketamin zeigt eine gute antidepressive Wirkung bei Patient\*Innen sowie in Tiermodellen bezüglich einer antidepressiven Wirkung. So wurde in einer Tierstudie bei Ratten die antidepressive Wirkung von Ketamin und die IL-6-Expression im präfrontalen Kortex und Hippocampus untersucht (133).

Das Ergebnis zeigte, dass Ketamin im Vergleich zur Verabreichung von Kochsalz die Immobilitätszeit der Ratten während des forcierten Schwimmtests signifikant verringerte und die IL-6-Expression im präfrontalen Kortex und im Hippocampus verringerte. Dies deutet darauf hin, dass die antidepressive Wirkung von Ketamin mit einer Verringerung der IL-6-Konzentration im Gehirn verbunden sein könnte.

Zusammenfassend geht aus den oben genannten Studien hervor, dass ein erhöhter IL-6-Spiegel, sei es durch Stress, LPS oder direkte IL-6-Injektion bei Nagetieren depressionsähnliche Verhaltensweisen hervorruft. Die IL-6-Wirkung bei Depression wird zusätzlich durch IL-6-Knockout-Mäuse bestätigt, die nach Stresseinwirkung resistent gegen die Entwicklung depressionsähnlicher Verhaltensweisen waren.

### 3.1.3.2 Klinische Studien zu IL-6 bei Depressionen

Stress spielt bei der Entstehung von Depressionen eine wichtige Rolle. Dabei können psychische Belastungen je nach Dauer in zwei Klassen eingeteilt werden: Akute und chronische psychische Belastungen, die wiederum als anhaltend oder ununterbrochen klassifiziert werden (134). Immer mehr Studien deuten darauf hin, dass neben der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sowie des sympathischen Nervensystems psychischer Stress einen wichtigen Einfluss auf erhöhte Entzündungswerte wie IL-6 hat (135). In einer Längsschnittstudie, die den Zusammenhang zwischen chronischem Stress (hervorgerufen bei Menschen, die einen demenzkranken Ehepartner pflegen) und der IL-6-Produktion untersuchte, zeigte sich, dass die durchschnittliche Anstiegsrate bei Pflegenden etwa viermal so hoch war wie bei Nicht-Pflegenden (119). Der Zusammenhang zwischen Stress und IL-6 wurde auch in einer Querschnittstudie mit 370 Heranwachsenden nachgewiesen, wobei festgestellt wurde, dass Stress in der Jugend ein signifikanter Prädiktor für einen erhöhten IL-6-Wert bei den Studienteilnehmenden war (136).

Unabhängig von steigenden oder sinkenden IL-6-Spiegeln deuten einige frühere Studien daraufhin, dass es einen Zusammenhang zwischen IL-6 und Depression gibt (137). Weitere Studien stellten beim Vergleich von Patient\*Innen mit Kontrollpersonen keine Veränderungen von IL-6 fest. In drei Meta-Analysen hat sich bestätigt, dass Menschen mit Depressionen im Vergleich zu Menschen ohne Depression erhöhte Serum-/Plasmaspiegel von IL-6 aufweisen (138–140). Dabei ist jedoch zu beachten, dass verschiedenen Faktoren wie ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI), Rauchen und körperliche Begleiterkrankungen, welche Menschen mit Depression häufig aufweisen, den IL-6-Spiegel beeinflussen. Eine Meta-Analyse von Duivis et al. zeigte, dass nach Berücksichtigung von BMI, Rauchen und körperlicher Aktivität der Zusammenhang zwischen Depression und IL-6 nicht mehr signifikant ist (141). In einer anderen Meta-Analyse wurden insgesamt 99 Studien einbezogen, in denen unter anderem der Zusammenhang zwischen IL-6 mit Depression und depressiven Symptomen untersucht wurde (142). Dabei zeigte sich im Vergleich zur nicht-depressiven Gruppe eine Erhöhung von IL-6 in der depressiven Gruppe, wobei die Erhöhung deutlicher in der Gruppe war, bei der eine Depression diagnostiziert wurde, als in der Gruppe, in der lediglich depressive Symptome festgestellt wurden. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde für Proband\*Innen festgestellt, die eine kardiovaskuläre Erkrankung haben im Vergleich zu Proband\*Innen, die nicht wegen einer bestimmten Komorbidität ausgewählt wurden (142). Zusammenfassend müssen weitere Studien folgen, in denen die Depression-Entzündungshypothese getestet wird, wobei Komorbiditäten und Schweregrad einer Depression gemessen werden müssen.

Die bisherigen Studien zu Serum-IL-6-Spiegeln und Depressionen sind Querschnittsstudien. So untersuchten Zalli et al. eine zeitliche Beziehung zwischen IL-6-Serumspiegeln und der Persistenz depressiver Symptome bei älteren Menschen (143). Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass zwischen IL-6-Spiegeln und depressiven Symptomen bei Studienbeginn kein Zusammenhang gefunden wurde. Jedoch sagten höhere IL-6-Spiegel depressive Symptome bei der Fünfjahres-Nachbeobachtung voraus, unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus oder der kognitiven Funktion (143).

Weitere Studien zeigten uneindeutige Ergebnisse bezüglich des zeitlichen Zusammenhangs und IL-6. So untersuchten Khandaker et al. 4500 Personen, bei denen höhere IL-6-Serumspiegel in der Kindheit (im Alter von neun Jahren) das künftige Risiko für Depression im Alter von 18 Jahren erhöhen (144). Bei Chocano-Bedoya et al. hingegen konnte bei einer Studie mit 4756 Frauen kein Auftreten von Depression über einen Zeitraum von 6-18 Jahren mit IL-6-Blutspiegeln in Verbindung gebracht werden.

Mehrere Studien untersuchten die IL-6-Konzentrationen bei verschiedenen Subtypen von Depression. So zeigten Studien, dass die „melancholische Depression“ durch hohe IL-6-Werte gekennzeichnet ist, die auch nach der Behandlung bestehen bleiben (145–147). Bei der atypischen Depression sind ebenfalls erhöhte IL-6-Werte zu beobachten, während Rudolf et al. keine erhöhten IL-6-Konzentrationen bei der typischen Depression feststellten (148). Auch postpartale Depressionen gehen mit höheren IL-6-Werten einher, jedoch nur unmittelbar nach der Geburt (149,150). Ältere Menschen mit Depression sowie Menschen mit frühkindlichen Belastungen haben ebenfalls höhere IL-6-Konzentrationen sowie ein erhöhtes Risiko für eine Depression (151,152). Eine andere Studie wies darauf hin, dass die IL-6-Serumwerte während akuter depressiver Episoden im Vergleich zu Kontrollen erhöht sind und dass die IL-6-Werte bei remittierten depressiven Patient\*Innen mit denen der Kontrollen übereinstimmten (153).

### 3.1.3.3 IL-6 und Depressionsstärke

Der IL-6-Spiegel kann mit dem Phänotyp der schweren Depression in Verbindung gebracht werden. Eine Studie von Kakeda et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen IL-6-Spiegeln und der Hirnmorphologie bei Patient\*Innen, die erstmals ein Medikament einnahmen und eine schwere Depression haben (154). Die Studie ergab, dass die Dicke des präfrontalen Kortex bei diesen Patient\*Innen signifikant reduziert war und eine umgekehrte Korrelation mit den IL-6-Spiegeln aufwies. Hohe IL-6-Serumspiegel standen im Zusammenhang mit einem verringerten Volumen bestimmter Hirnregionen, einschließlich des linken Subiculus und mehrerer Bereiche des rechten Hippocampus (154).

Bei Patient\*Innen mit schwerer Depression treten häufig Konzentrationsschwierigkeiten auf, die ihre alltäglichen Aufgaben beeinträchtigen können. Eine Studie zeigte, dass erhöhte IL-6-Spiegel mit einer Beeinträchtigung der anhaltenden Aufmerksamkeit verbunden sind (155). Eine frühere Studie von Gimeno et al. stellte fest, dass IL-6-Spiegel kognitive Symptome der Depression über einen Zeitraum von durchschnittlich 11,8 Jahren vorhersagen, während anfängliche Depressionssymptome nicht die späteren IL-6-Spiegel vorhersagen. Dies deutet darauf hin, dass Entzündungen den kognitiven Symptomen der Depression vorausgehen (156).

Häufig wird Schlaflosigkeit bei Patient\*Innen mit schwerer Depression beobachtet. Eine durchgeführte Studie mit 44 Patient\*Innen zeigte, dass Schlafstörungen bei schwerer Depression positiv mit den IL-6-Plasmaspiegeln korreliert waren (157).

### 3.1.3.4 IL-6 bei körperlichen Erkrankungen in Verbindung mit Depressionen

Viele körperliche Erkrankungen treten zusammen mit Depressionen auf, insbesondere Krebs und entzündliche Erkrankungen, die ein höheres Risiko für die Entwicklung von Depression mit sich bringen (158,159). Studien untersuchten den Zusammenhang von IL-6 bei körperlichen Störungen, die mit Depressionen einhergehen (160–162). Dabei stellte sich zum größten Teil heraus, dass Patient\*Innen mit Depressionen höhere IL-6-Werte aufwiesen als diejenigen ohne Depression.

Musselann et al. berichteten 2001 erstmals, dass Krebspatient\*Innen mit Depressionen signifikant höhere Plasma-IL-6-Werte als gesunde Kontrollpersonen und Krebspatient\*Innen ohne Depressionen aufwiesen (160). Ähnliche Studien zeigten, dass Depressionen positiv mit IL-6-Werten bei Patient\*Innen mit verschiedenen Krebsarten korreliert waren (163,164). Eine Studie an Patientinnen mit Eierstockkrebs ergab, dass eine Verbesserung der vegetativen Depression mit Normalisierung der IL-6-Werte verbunden war (161).

Depression haben eine höhere Prävalenz bei Patient\*Innen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf. Dabei zeigte eine Studie erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen bei Patient\*Innen mit depressiver und erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren (162).

In einer Studie mit 120 Patient\*Innen mit rheumatoider Arthritis wurden bei 91 Depressionssymptome festgestellt, wobei keine signifikant erhöhten IL-6-Werte festgestellt werden konnten (165). Eine andere Studie zeigte erhöhte Serum-IL-6- und IL-17-Werte bei Patient\*Innen mit rheumatoider Arthritis mit depressiven Symptomen (166).

Weitere Studien zeigten, dass Patient\*Innen unter Hämodialyse mit Depressionssymptomen höhere Serum-IL-6-Werte hatten (167). Zusätzlich weisen weitere Studien daraufhin, dass IL-6 als Biomarker zur Vorhersage von Depressionssymptomen bei Patient\*Innen mit Hämodialyse verwendet werden kann (168).

In einer Querschnittsstudie zur Prävalenz des depressiven Zustands bei Patient\*Innen mit Kniearthrose waren 52 % der Patient\*Innen depressiv (169). Diese Studie fand heraus, dass Serum-IL-6-Werte unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung mit dem depressiven Zustand assoziiert waren.

Depressionen treten häufig bei Multipler Sklerose während der Schübe auf, wobei erhöhte IL-6-Werte besonders während der akuten Phase der Erkrankung festgestellt wurden (170).

Studien haben den Zusammenhang zwischen peripheren IL-6-Werten und Depressionen bei Patient\*Innen, die medizinische Behandlungen erhielten, untersucht. So fand eine Studie Hinweise darauf, dass Patient\*Innen mit Depressionen, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation durchliefen, signifikant höhere IL-6-Werte hatten (171). Eine weitere Studie zeigte, dass IL-6-Werte im Krankenhaus depressive Symptome drei Monate nach einer totalen Knieendoprothese vorhersagen konnten (172).

### 3.1.3.5 IL-6 und Behandlungsmöglichkeiten einer Depression

Die Wirksamkeit verschiedener Methoden zur Behandlung von schwerer Depression ist nachgewiesen. Am häufigsten werden Antidepressiva zur Behandlung von Depressionen eingesetzt. Weitere Strategien sind Bewegung, Elektrokrampftherapie, Psychotherapie in ihren verschiedenen Formen und Phototherapie. In einigen Studien wurde die Wirkung von Depressionsbehandlungen auf den peripheren IL-6-Spiegel untersucht.

Ein wichtiger Baustein in der Behandlung einer schweren Depression ist die Bewegungstherapie. So gibt es verschiedenste Studien, die die Auswirkung von Bewegung auf den peripheren IL-6 Spiegel untersuchen. Wie aus Forschungsstudien hervorgeht, stieg der Serum-IL-6-Spiegel bei Patient\*Innen, die sich stark betätigten, an, während mäßige oder geringe Betätigung den IL-6-Spiegel senkte, wobei mäßige Betätigung als am wirksamsten angesehen wurde (173). Zusätzlich zeigte die Studie, dass es einen stärkeren Zusammenhang zwischen Proband\*Innen mit höheren Serum-IL-6-Ausgangswerten und ihrer IL-6-Konzentrationen nach den Interventionen gibt. In einer anderen Studie wurden Patient\*Innen mit schwerer Depression, die teilweise auf eine medikamentöse Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) ansprachen, nach dem Zufallsprinzip einer von zwei Dosen von Bewegung zugewiesen (174).

Es wurde eine signifikante positive Korrelation zwischen der Veränderung des IL-1beta-Spiegels im Blut und der Veränderung der Depressionssymptome festgestellt. Jedoch gab es keine signifikanten Veränderungen der Durchschnittswerte der Zytokine, auch nicht bei IL-6 (174).

Eine andere Studie untersuchte Depressionen bei Patient\*Innen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (175). Dabei wurde die Wirkung von aerobem Training beobachtet und festgestellt, dass aerobes Training bei diesen Patient\*Innen die peripheren Entzündungsmarker, darunter auch IL-6, signifikant verringert (175).

Wie bereits weiter oben beschrieben, haben Patient\*Innen, die auf eine Dialyse angewiesen sind, ein höheres Risiko für Depressionen. Die nicht-pharmakologische Strategie mittels Fahrradfahren hat sich als geeignet erwiesen, den Schweregrad der Depression durch eine Senkung von IL-6- und IL-18-Werte zu verbessern (176).

Auch Yoga erwies sich als vorteilhaft für Patient\*Innen mit schweren Depressionen, die unzureichend auf eine antidepressive Behandlung ansprachen. Nach der Ausführung der Übungen wurde eine signifikante Senkung von IL-6-Werten festgestellt (177).

### 3.1.4 Die Rolle von IL-6 in der Pathogenese der schweren Depression

Die schwere Depression ist eine heterogene Störung mit vielen Ursachen, die nicht durch einen einzigen Mechanismus erklärt werden kann. Es gibt viele Hypothesen zur Pathogenese der Depression, darunter die neurotrophe Hypothese, die Monoamin-Hypothese, die neuroinflammatorische Hypothese und die Hypothese der dysfunktionalen Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinde-Achse (HPA). Das biopsychosoziale Modell beschreibt zwei grundlegende ätiologische Perspektiven der schweren Depression: biomedizinische Faktoren (z.B. genetische Anfälligkeit, körperliche Krankheiten und Umweltverschmutzung) und psychosozialer Stress.

Die unten abgebildete Grafik zeigt die mögliche Rolle von IL-6 in der Pathogenese der schweren Depression. Hierbei reagieren monozytenartige Immunzellen auf molekulare Pathogene oder fremde Antigene, indem sie Zytokine ausschütten, einschließlich IL-6 (178). Dendritische Zellen reifen nach der Antigenpräsentation und die Zytokinproduktion wird gesteigert, sodass diese Ko-Stimulation wiederum Lymphozyten, wie T-Zellen, aktiviert.

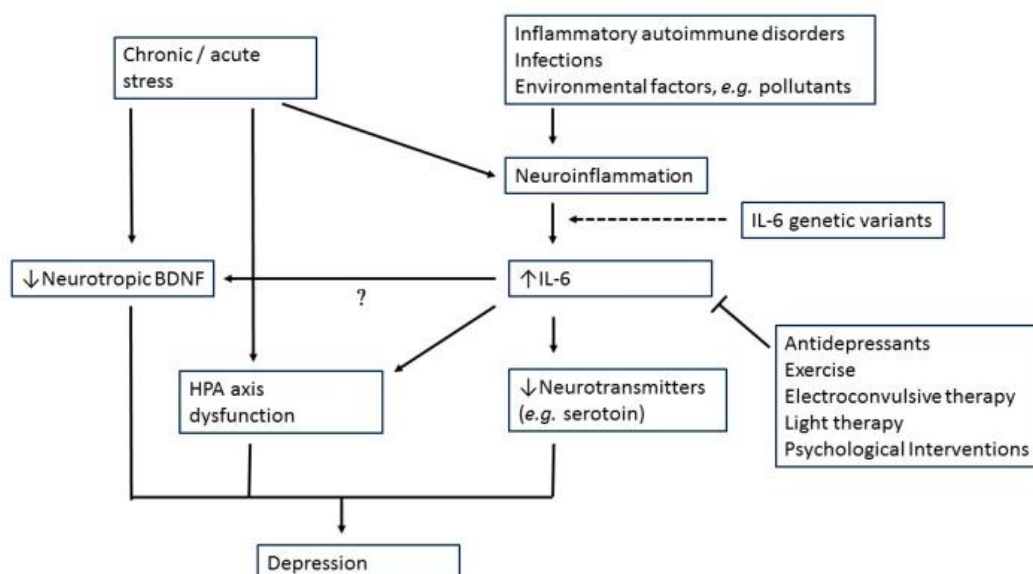


Abbildung 3: Rolle von IL-6 in Depressionen. Quelle: Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder (Emily Yi- Chih Ting)

Die Blut-Hirn-Schranke (BHS) verhindert das freie Passieren großer Zytokinmoleküle. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass Zytokinsignale über neurale, zelluläre und humorale Wege ins Gehirn gelangen können (179). Die Permeabilität der BHS kann durch zirkulierende Entzündungsfaktoren erhöht werden, sodass proinflammatorische Zytokine wie IL-6, die von aktivierten Makrophagen und Monozyten freigesetzt werden, über undichte Bereiche der BHS, einschließlich der Zirkumventrikelorgane und Plexus choroideus, ins Gehirn gelangen können (179,180). Zudem kann die Funktion der Darmbarriere durch die Aktivierung des Entzündungsreaktionssystems und einen Anstieg der IL-6-Produktion beeinträchtigt werden, was zu einer erhöhten Translokation gramnegativer Bakterien führt (181).

Sowohl klinische als auch tierexperimentelle Studien zeigen, dass Stress ausreicht, um den IL-6-Spiegel zu erhöhen (182,183). Erhöhtes IL-6 könnte so zu einer Dysfunktion der HPA-Achse führen sowie zu Veränderungen der synaptischen Neurotransmission und einer Verringerung neutropher Faktoren.

Die menschliche Fähigkeit mit Stress umzugehen, wird hauptsächlich durch die HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse) reguliert, die eine Vielzahl von physiologischen Prozessen wie Verdauung, Immunreaktion, Emotionen, Energiestoffwechsel und Sexualverhalten beeinflusst. Normalerweise reguliert sich die HPA-Achse selbst durch eine negative Rückkopplung, wobei die Bindung des Glukokortikoidrezeptors (GR) im Hypothalamus und in der Hypophyse die Aktivität der HPA-Achse und die Freisetzung von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde blockiert. Psychosozialer Stress kann jedoch die HPA-Achse und das Immun-/Entzündungssystem verändern und Depression auslösen. So sind Depressionen oft mit Hyperkortisolämie verbunden, die eine erhöhte HPA-Aktivität durch eine verringerte negative Rückkopplung zeigt (184). Andererseits hat die durch Stress induzierte Erhöhung der IL-6-Signalisierung im Hypothalamus eine modulierende Wirkung auf die Aktivierung der HPA-Achse (185,186).

Es gibt einen bekannten Zusammenhang zwischen proinflammatorischen Zytokinen und einer Abnahme der Monoaminsynthese (184). Studien haben gezeigt, dass die IL-6-Aktivität der Indolamin-2,3,-Dioxygenase (IDO) erhöhen kann, was die Katalyse von Tryptophan und die Aktivierung des Kynureninwegs bewirkt.

Dies verringert die zentrale Verfügbarkeit von Serotonin (187). Dadurch wird die Synthese des neurotoxischen N-Methyl-d-Aspartat-Glutamat-Agonisten Chinolinsäure und von 3-Hydroxykynurenin angeregt, was den oxidativen Stress verstärkt und zu Neurodegeneration beiträgt, die besonders bei schweren Depressionen im höheren Lebensalter charakteristisch ist (188).

Es gibt nur wenige Belege für die Interaktion zwischen Zytokinen und Neurotrophinen im Gehirn, obwohl zunehmend Hinweise darauf hindeuten, dass Neuroinflammation und der aus dem Gehirn gewonnene neurotrophe Faktor (BDNF) bei Hirnstörungen eine Rolle spielen (189). Chronischer Stress löst die NF- $\kappa$ B-abhängige proinflammatorische Aktivierung von Mikroglia aus. Dies führt zu einer Abnahme der BDNF-Signalisierung im synaptischen Spalt durch die Bindung proinflammatorischer Zytokine an Mikrogliazellen (189). Angesichts der wichtigen Rolle von IL-6 und BDNF bei der Pathogenese der schweren Depression sind weitere Studien erforderlich, um die Wechselwirkung zwischen diesen beiden Faktoren zu untersuchen.

### 3.1.5 Interleukin-10

Der Zusammenhang zwischen Interleukin 10 (IL-10) und Depressionen ist bisher nicht eindeutig geklärt. So zeigte eine Meta-Analyse von Hiles et al. keine signifikante Effektgröße zwischen Patient\*Innen mit beziehungsweise ohne Depressionen (142).

Trotz eindeutiger Hinweise, dass proinflammatorische Marker wie IL-6 in den meisten Studien bei Patient\*Innen mit Depression erhöht sind, ist der Grund für die Unterschiede zwischen den Humanstudien unklar.

So besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen IL-10 und IL-6, wobei IL-6 allein oder in Verbindung mit anderen Zytokinen die Produktion von IL-10 steigert (z.B. über STAT3 in TH17-Zellen, die bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten pathogen sind) und IL-10 proinflammatorische Reaktionen in verschiedenen Zellen reguliert und hemmt (181,189,190). In Tierstudien gibt es Hinweise, dass es einen Zusammenhang zwischen IL-10 und depressivem Verhalten wie Hilflosigkeit und veränderten Schlafmustern geben könnte (191,192). Weitere Untersuchungen am Menschen ergeben, dass bei schwerer Depression eine Deregulierung des Zusammenhangs zwischen IL-6 und IL-10 vorliegen könnte, was durch eine fehlende Korrelation zwischen diesen Zytokinen in depressiven, jedoch auch nicht in nicht-depressiven Proben belegt wird (193). Dabei sind die absoluten Werte der Zytokine möglicherweise weniger wichtig als die relativen Werte (190). Zusätzlich wurde in mehreren Studien festgestellt, dass die Expression einiger entzündungshemmender Zytokine, einschließlich IL-4 und IL-10 bei Patient\*Innen mit schweren Depression niedriger waren als bei gesunden Person (142,194). Chen et al. hingegen konnten bei Nagetieren, die mittels chronischen variablem Stress depressive Symptome verursachten, ein signifikanter Rückgang von IL-10, jedoch nicht von IL-4 feststellen. Dies deutet darauf hin, dass es einen Unterschied in der entzündungshemmenden Reaktion zwischen Menschen und Nagetieren gibt. Eine Meta-Analyse von Köhler et al. untersuchte 17 Studien, in denen der IL-10-Spiegel signifikant höher bei Patient\*Innen mit schweren Depression im Vergleich zu Kontrollgruppe war. Jedoch zeigte sich nur eine kleine Effektstärke (195). Bei einer weiteren Differenzierung zeigte sich, dass der IL-10-Spiegel bei Teilnehmer\*Innen mit schweren Depressionen, die Antidepressiva einnahmen, signifikant erhöht blieben im Gegensatz zu Teilnehmer\*Innen, die keine Antidepressiva einnehmen (195).

Zusammenfassend ist eine größere Anzahl von Studien erforderlich, um ein klares Muster zu erkennen. Dabei sollten die Verhältnisse der Zytokine sowie die relativen Spiegel in künftigen Analysen relevanter sein.

### 3.1.6 Interleukin IL-17F

Interleukin-17F ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, welches hauptsächlich von einer Unterform von T-Helfer-Zellen, den TH-17-Zellen, produziert wird. IL-17-Zytokine werden mit einigen inflammatorischen Erkrankungen in Verbindung gebracht (196).

Die Ursachen von Depressionen sind noch nicht vollständig verstanden, aber einige Studien weisen auf einen Zusammenhang mit Entzündungen hin (197). Der Zusammenhang zwischen hohen IL-17-Spiegeln und Depressionen ist jedoch wenig erforscht. Während eine Studie keine Korrelation zwischen IL-17-Spiegeln und Depressionen belegt (198), zeigte eine andere einen Zusammenhang bei Patient\*Innen mit rheumatoider Arthritis (199). Es wird vermutet, dass dieser Zusammenhang eher sekundär zu Arthritis steht, da der Zusammenhang mit IL-17 und rheumatoider Arthritis gut belegt ist (200,201). Es gibt also keine direkten Hinweise darauf, dass IL-17-Schäden im Zentralen Nervensystem verursacht und so Depressionen auslöst.

Eine Studie belegt einen direkten Zusammenhang zwischen TH17-Zellen und Depressionsempfindlichkeit (202). Die Verabreichung von TH17-Zellen erhöhte die Empfindlichkeit gegenüber Depression in zwei Mausmodellen, während dies bei anderen CD4+T-Zellen nicht der Fall war. Mäuse, denen der für TH17-Zellen wichtige Transkriptionsfaktor ROR $\gamma$ t fehlte, waren weniger anfällig für Depressionen (202). Dies deutet darauf hin, dass TH-17-Zellen direkt auf Zellen im Zentralen Nervensystem einwirken könnten (203). Ob IL-17 dabei eine Rolle spielt, muss noch weiter untersucht werden.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen IL-17 Expression und Depression zeigt sich bei Psoriasis-Patient\*Innen, die aufgrund ihrer Erkrankung hohe IL-17-Werte in der Haut aufweisen. So haben Studien gezeigt, dass Psoriasis-Patient\*Innen ein erhöhtes Risiko für Depressionen und Angstzustände haben, was darauf hindeuten könnte, dass IL-17 das zentrale Nervensystem beeinflusst (196). Erste Hinweise kommen von klinischen Studien mit

dem Anti-IL-17A-Medikament Secukinumab. Zukünftige Studien, etwa mit Tiermodellen oder der Untersuchung von Patient\*Innen mit Mutation in Th17-Zellen relevanten Molekülen wie etwa STAT3, könnten diesen Zusammenhang weiter klären (204,205).

Zusammenfassend müssen weitere Studien den Zusammenhang zwischen IL-17 und Depressionen untersuchen, um eine mögliche direkte Korrelation zu erforschen.

### 3.1.7 Interleukin 2

Depressionen mit ihren verschiedensten Ursachen basieren unter anderem, wie oben bereits gezeigt, auch nachweislich auf proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6 und TNF-Alpha. Somit könnten depressive Störungen auch auf entzündlichen Veränderungen beruhen, d.h. mit erhöhtem IL-6-, TNF-Alpha-, löslichen IL-2-Rezeptoren-Konzentrationen (206).

So zeigte sich in verschiedensten Studien, dass die Verabreichung von IL-2 sowie von Lippolysachaiden, welches die Aktivierung von weiteren Zytokinen aus Makrophagen hervorruft, eine anhedonische Reaktion hervorrufen kann, das ein Hauptsymptom einer Depression ist (207,208).

Weitere Studien zeigten, dass hohe Dosen von IL-2, IFN- $\alpha$  und TNF- $\alpha$  in der Immuntherapie zu neuropsychiatrischen Symptomen wie Depressionen führen, unabhängig von der Grunderkrankung (209).

Zusätzlich zeigte sich, dass IL-2 oder in Kombination mit IFN- $\alpha$  einen Rückgang der Serum-Dipeptidylpeptidase IV (DPP IV) induziert, einer membrangebundenen Serinprotease, die die Spaltung einiger Zytokine und Peptide katalysiert und damit die Zytokinproduktion und die Immunaktivität beeinflusst, (209). Nach drei bis fünf Tagen in Behandlung waren die Depressionswerte bei Patient\*Innen, die wegen metastasierendem Krebs behandelt wurden, erhöht und das Ausmaß des Anstiegs stand im umgekehrten Verhältnis zu den DPP IV-Spiegeln. Zusätzlich führte die Behandlung zu erhöhten IL-6 und IL-2R-Spiegeln, die im umgekehrten Verhältnis zu den DPP IV-Spiegeln standen. Somit deuten diese Daten daraufhin, dass Zytokine zur Entstehung depressiver Symptome beitragen können (209). Im Gegensatz hierzu zeigten Huang et al. 2022, dass in einem Mausmodell niedrig dosiertes IL-2 depressionsähnliche Verhaltensweisen, verursacht durch chronischen Stress, korrigierte, indem es ein TH17-/ Treg-Gleichgewicht herstellte und geringgradige Entzündungszeichen korrigierte (210).

In einer weiteren Untersuchung zeigte die pharmakologische Gabe von IL-2 ein verstärkendes Ansprechen auf laufende antidepressive Therapeutika, mit einer Vergrößerung der Population der regulatorischen T-Zellen, der T-Helfer-2-Zellen und dem Anteil der naiven CD4+/CD8+-Immunzellen. So konnte auch eine spätere Verbesserung des Schweregrads der Depression vorausgesagt werden (211).

Besonders wichtig ist, dass die durch Zytokine ausgelösten Verhaltensänderungen nicht lediglich das durch die Behandlungen verursachte Unwohlsein widerspiegeln, sondern wahrscheinlich auf Veränderungen eines zentral gesteuerten Motivationszustands zurückzuführen sind (212).

Des Weiteren gilt zu beachten, dass obwohl erhöhte Werte von IL-1b, IL-6 und a1-Glykoproteinsäure durch die Behandlung von Antidepressiva normalisiert werden konnten, sich jedoch keine Wirkung auf die gesteigerte Produktion von sIL-2R-IL-6 und sIL-6R bei schwerer Depression nachweisen ließ (213). Somit sind diese Zytokine möglicherweise Merkmalsmarker für die Krankheit, spielen aber keine Ätiologie bei der Depression.

Die verfügbaren Daten zu erhöhten Zytokinwerten bei depressiven Erkrankungen sind größtenteils korrelativ, sodass unklar bleibt, ob die Zytokinerrhöhungen eine Folge der Depression oder eine Ursache des Störungsbeginns sind (213).

Obwohl der Großteil der Daten über die Beziehung zwischen Zytokinen und Depression im Wesentlichen auf Korrelationen beruht, gibt es sicherlich gute Gründe, ein ätiologische Rolle der Zytokine bei depressiven Erkrankungen zu vermuten (214,215).

### 3.1.8 Interleukin 4

Interleukin 4 ist ein pleiotropes Zytokin, welches zur Aufrechterhaltung der Gehirnhomeostase beiträgt und die Neurogenese sowie die Oligodendrogenese unterstützt. Zusätzlich ist IL-4 ein starker Regulator der Immunität und wird hauptsächlich von Mastzellen, Th2-Zellen, Eosinophilen, Basophilen aber auch von Mikroglia und Astrozyten sezerniert (216).

Bisherige Studien zeigten keinen Zusammenhang zwischen der Ausschüttung von IL-4 physischer Aktivität (217).

Mehre Studien berichteten über die Rolle von IL-4 bei Depressionen. So beeinträchtigt ein IL-4-Mangel die Widerstandsfähigkeit gegen stressbedingte Depressionen, während eine Erhöhung depressionsähnliche Verhaltensweisen lindern kann (218–220). Während verschiedene proinflammatorische Zytokine die Aktivität des Serotonin-Transporters (SERT) hochregulieren können, reduziert IL-4 diese und erhöht dadurch die Verfügbarkeit von Serotonin, welches folglich eine positive Wirkung auf Depressionen ausübt (221–223). Dabei gilt jedoch zu beachten, dass die Wirkung von IL-4 auf den Serotonin-Rezeptor stark vom individuellen genetischen Hintergrund abhängig ist (220).

Eine weitere Studie untersuchte die Auswirkung der intranasalen Gabe von IL-4 auf Depressionen bei männlichen Mäusen. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass durch die Gabe von IL-4 eine Modulation von Neuroinflammation und oxidativen Stress verursacht wird, welche eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielen (224). So stellte sich heraus, dass IL-4 die Expression des Nuklearfaktors Erythroid 2-Related Factor 2 (NRF2), des Nuklearfaktors Kappa B (NF- $\kappa$ B), von IL-1 $\beta$ , IL-4, des Brain Derived Neuro-Trophic Factor (BDNF) und der Indoleamin 2,3-Dioxygenase (IDO) regulierte und Marker für oxidativen Stress modulierte. Durch die Gabe von exogenem IL-4 konnte die erhöhte Expression von NF- $\kappa$ B und IL-1 $\beta$  reduziert werden. Diese proinflammatorischen Zytokine sind dafür bekannt, dass Enzym IDO zu aktivieren, welches die Verfügbarkeit von Serotonin senkt und folglich das Krankheitsverhalten in Depression fördert (224,225). Dies zeigte sich klinisch in einer Änderung der depressionsähnlichen Verhaltensweisen der Mäuse (224).

### 3.1.9 Interleukin-5

Interleukin -5 spielt eine wichtige Rolle in der Immunantwort, indem es unter anderem an der parasitären Abwehr beteiligt ist und viele Entzündungsreaktionen beeinflusst.

Bisher gibt es nur wenige Daten bezüglich des Zusammenhangs zwischen IL-5 und Depressionen. Jedoch gibt es eine durchgeführte Post-mortem-Genansatzanalyse, welche auf erhöhte IL-5-Konzentrationen in den frontalen Kortizeses von Personen hinweist, welche unter Depression litten (226). Elomaa et al. konnten ebenfalls in ihren Daten zeigen, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen IL-5-Konzentrationen und Depressionen gibt (227). Insgesamt ist die Studienlage jedoch uneindeutig. So ergab eine Studie von Simon et al. keinen Unterschied in den IL-5-Spiegeln zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe, welche an Depression erkrankt ist (228). Eine mögliche Erklärung für den Unterschied der vorher genannten Studie liegt so Elomaa et al. an möglichen Kofaktoren wie Nikotinkonsum, welches den IL-5-Serumspiegel zu senken scheint (227).

Interessant ist, dass es Hinweise darauf gibt, dass IL-5 als möglicher Vorhersagewert zur Detektion von Depressionen bei an Brustkrebs erkrankten Menschen eingesetzt werden kann (229).

Weitere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen der Interleukin-5-Konzentration und Depressionen feststellen (195,230). Auch Mosiotek et al. konnten in ihrem Review keine Wirkung von antidepressiv wirkenden Medikamenten auf die IL-5-Konzentration finden, sodass eine Korrelation zwischen Interleukin und der Erkrankung nach wie vor weiterer Forschung bedarf (231).

Neuere Studien deuten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen IL-5 und körperlicher Aktivität hin. Die Produktion von Zytokinen, einschließlich IL-5, kann durch verschiedene Faktoren wie Intensität, Dauer und Art der körperlichen Betätigung beeinflusst werden (232).

Zusätzlich konnten Schmidt et al. in einer Studie, die den Zusammenhang zwischen Zytokinpiegeln und körperlicher Aktivität bei fettleibigen Menschen untersuchten, feststellen, dass IL-5-Produktion durch körperliche Aktivität moduliert wird (233).

Die vorliegenden Erkenntnisse deuten auf einen komplexen Zusammenhang zwischen IL-5 und körperlicher Aktivität hin. Dabei scheint diese eine modulierende Wirkung auf den IL-5-Spiegel zu haben, wobei sowohl akute als auch chronische Bewegung die Zytokinproduktion beeinflusst. Die genauen Mechanismen, die dieser Beziehung zu Grunde liegen, sind jedoch nicht vollständig geklärt und müssen weiter untersucht werden (202–204).

### 3.1.10 Interleukin-9

Interleukin-9 ist ein pleiotropes Zytokin, das mit einer Vielzahl von physiologischen und pathologischen Prozesse in Verbindung gebracht wird. So ist es beteiligt an der Regulierung von Immunreaktionen, Entzündungen sowie an der Entstehung verschiedener Erkrankungen (235).

In den letzten Jahren gab es Untersuchungen, welche den Zusammenhang zwischen IL-9 und die Entstehung von Depressionen beleuchten.

Varshney et al. stellten in ihrer Studie fest, dass Proband\*Innen mit Depressionen signifikant höhere Serum-IL-9-Spiegel im Gegensatz zu gesunden Menschen aufweisen (235).

Ergänzend konnten Becerri-Villanueva et al. nachweisen, dass die IL-9-Konzentration nicht nur zu Beginn einer Depression erhöht ist, sondern diese über vier Wochen trotz medikamentöser Therapie konstant erhöht blieb (236).

Eine weitere Studie zeigte eine positive Korrelation von IL-9 mit pränatalen depressiven und allgemeinen Angstsymptomen (237). Eine andere Studie untersuchte post mortem Hirngewebe und stellte fest, dass in Gehirnen depressiver Menschen IL-9 überexprimiert war (238).

Yui et al. hingegen zeigten bereits, dass IL-9 in Speichelproben von Menschen, die unter einer Depression leiden, höhere Konzentrationen vorzufinden waren im Vergleich zu Kontrollpersonen. Dies deutet ebenso auf einen möglichen Zusammenhang zwischen IL-9 und Depressionen hin (239).

Darüber hinaus hat eine an Mäusen durchgeführte Tierstudie herausgearbeitet, dass IL-9 bei depressionsähnlichen Verhaltensweisen eine zentrale Rolle spielt, welche vermutlich auf eine lokal ausgeprägte Neuroinflammation zurückzuführen ist (240).

Die vorhandene Literatur deutet darauf hin, dass körperliche Aktivität die Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-9 modulieren kann. So zeigten Dhar et al., dass Frauen, welche einer moderaten physikalischen Aktivität während der Schwangerschaft nachgehen, abhängig von der Intensität, erhöhte IL-9-Konzentrationen aufwiesen (241).

Auch eine weitere Studie zeigte, dass aktive Menschen höhere Konzentrationen von IL-9 aufwiesen im Vergleich zu bettlägerigen Patient\*Innen. So mutmaßten die Autor\*Innen, dass ein chronischer Mangel an körperlicher Aktivität zur Dysregulation des komplexen Immunsystems führen kann (242).

Mennitti et al. konnten in ihrer Untersuchung ebenfalls nachweisen, dass körperliche Aktivität zur Veränderung des proinflammatorischen Zytokinprofils führt. So führte ein Training bei übergewichtigen Kindern unter anderem zu einem signifikanten Rückgang von IL-9 (243). Im Gegensatz hierzu konnten andere Studien keinen signifikanten Unterschied der IL-9-Konzentrationen zwischen trainierenden und nicht-trainierenden an Systemischen Lupus erythematosus erkrankten Patient\*Innen feststellen (244).

Die vorhandene Literatur deutet darauf hin, dass es eine Korrelation zwischen IL-9 und körperlicher Aktivität geben könnte, aber diese Beziehung ist noch nicht vollständig geklärt. Weitere Forschung ist erforderlich, um die Mechanismen zu klären, die der möglichen Modulation von IL-9 durch körperliche Aktivität zugrunde liegen und somit die klinischen Auswirkungen dieser Erkenntnisse zu untersuchen.

### 3.1.11 IL-13

Interleukin-13 hat eine zentrale Rolle bei Immunantworten vom Typ II und wirkt regulierend auf inflammatorische Reaktionen. So gibt es zahlreiche Studien, die den Zusammenhang zwischen Entzündungen und Depressionen nachgewiesen haben. Dieser ist bei körperlich inaktiven Personen besonders deutlich, da körperliche Aktivität den Zusammenhang zwischen Entzündung und Depression nachweislich abschwächt (245).

Neuere Studien untersuchten auch den Zusammenhang zwischen IL-13 und Depressionen. In einer Meta-Studie von Köhler et al. konnten signifikante höhere IL-13-Konzentrationen bei Patient\*Innen, die an einer Depression erkrankt sind, nachgewiesen werden im Vergleich zu Gesunden (195). Interessanterweise konnten Köhler et al. in einer anderen Meta-Studie nicht nachweisen, dass IL-13 signifikant durch die Gabe von Antidepressiva beeinflusst wurde, während andere mit Depressionen assoziierte Interleukine wie IL-6 reduziert werden konnten (195). Weitere Studien zeigten ebenfalls einen positiven signifikanten Zusammenhang zwischen IL-13 und Depressionen (230,246).

Ergänzend hierzu konnten McFarland et al. eine signifikante Erhöhung der IL-13-Konzentration bei krebserkrankten Patient\*Innen finden, welche zusätzlich unter einer Depression leiden (247). Die Komplexität der IL-13-Konzentrationserhöhung bei depressiv Erkrankten unterstreichen auch Mednova et al., indem diese signifikant erhöhte Interleukin-13-Werte mit Depressionen in Zusammenhang bringen konnten, jedoch die multifaktorielle Beeinflussung des Interleukins betonten (248).

Insgesamt gibt es zu wenige Forschungen, um ein abschließendes Bild über den Zusammenhang zwischen IL-13 und Depression zu erhalten.

Bezüglich der Korrelation zwischen IL-13 und körperlicher Aktivität gibt es deutlichere Ergebnisse. So stellten mehrere Studien fest, dass IL-13 positiv mit körperlicher Aktivität korreliert, beziehungsweise Inaktivität zu einer Minderung von IL-13 führt (233,249).

Knudsen et al. stellten fest, dass die Ausschüttung von IL-13 aufgrund von Ausdauertraining erfolgt (250). Dabei gehen die Autor\*Innen davon aus, dass IL-13 eine metabolische Neuprogrammierung in Muskelmitochondrien bewirkt, sodass eine Umstellung von Glykogen als Energiespeicher auf eine Fettsäureoxidation erfolgt, welches wiederum die mitochondriale Atmung steigert (250). Dabei kann die IL-13-Signalübertragung allein ähnliche Effekte bewirken wie Training (250).

Damit ist IL-13 zentral für die durch Training ausgelösten metabolischen Anpassungen zur Optimierung des Muskelkraftstoffverbrauchs. Neben dem Ausdauertraining wird IL-13 auch nach Krafttraining ausgeschüttet und Prokopchuk et al. nehmen an, dass das Zytokin in der Muskelhypertrophie beteiligt ist (251).

Schmidt et al. (2020) untersuchten den Zusammenhang zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen, Anthropometrie, Depressivität, Schlaf und physikalischer Aktivität. Dabei stellten sie fest, dass es schwache bis moderate Zusammenhänge zwischen der Depressivität und Zytokinen in ihrer Ausgangsuntersuchung gab (252). Hier konnten sie mittels Regressionsanalysen nachweisen, dass die Depressivität der stärkste Prädiktor für die Konzentrationen der Interleukine IL-13 mit eingeschlossen war (252). Zusätzlich zeigte die körperliche Aktivität der Teilnehmenden, gemessen an der Schrittzahl, eine moderate negative Assoziation mit IL-13 (252).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass IL-13 positiv mit körperlicher Aktivität korreliert, jedoch der Zusammenhang zu Depressionen noch nicht vollständig erklärbar ist und weitere Untersuchungen notwendig sind.

### 3.1.12 IL-17A

Interleukin-17A gehört zur den proinflammatorischen Interleukinen, welches von TH17-Zellen produziert und in Zusammenhang mit entzündlichen Erkrankungen gebracht wird (253).

Neuere Erkenntnisse legen nahe, dass die IL-17A/IL-23-Achse auch bei der Entstehung und dem Fortschreiten einer depressiven Störung eine Rolle spielen könnte (254).

In einem Tiermodell wurde durch Stress depressives Verhalten induziert und anschließend die Gehirne von Mäusen untersucht sowie die Entzündungswege (253).

Dabei stellte sich heraus, dass die Aktivierung von Mikroglia zum Wechsel der T-Zell-Population in Richtung des TH17-Typs führt, welche IL-17 ausschütten. Zusammen mit IL-6 kam es zu einer Konzentrationserhöhung der beiden Interleukine, wobei es zusätzlich zu einer Verringerung der Treg-Zellen kam. Nach Behandlung der depressiven Mäuse mit einem IL-17A-Inhibitor, kam es zu einer Wiederherstellung des Gleichgewichts des Entzündungsmusters, wobei IL-10 hochreguliert wurde und die Zahl der Treg wieder zunahm. Parallel hierzu wandelte sich das depressive Verhalten in einen normalen Verhaltenszustand (253).

Weitere zahlreiche Studien zeigen, dass Neuroinflammation in Zusammenhang steht mit depressivem Verhalten und Depression. So spielen die Interleukine IL-17 und IL-6 eine dominante Rolle neben angeborenen Mikroglia, adaptiven T-Zellen und weiteren Immunzellen (253). So wird vermutet, dass Zytokine möglicherweise die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und mit weiteren Zytokinen zusammenwirken, welche aufgrund von Neuroinflammation in der Mikroumgebung entstanden sind. Übereinstimmende Ergebnisse konnten auch Wittenberg et al. (2020) in ihrer Analyse nachweisen, welche den Zusammenhang zwischen IL-17RA und IL-23A erneut in experimentellen Modellen belegen konnten (255).

Neben den zahlreichen Tiermodellen konnten weitere klinische Studien die positive Wirkung von Anti-IL-17A-Antikörper auf Depression und Ängsten nachweisen, die mit Krankenhaus verbunden waren (256,257).

Das proinflammatorische Interleukin-17 ist entsprechend Entzündungshypothese der Depression nach mehreren Studien zufolge bei depressiven Patient\*Innen erhöht (168, 260). Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass IL-17 bei Patient\*Innen, die unter Depressionen leiden, nicht signifikant erhöht ist im Vergleich zu gesunden Proband\*Innen wie eine Meta-Analyse von Köhler et al. (2017) zeigt (259). Unter der Annahme einer wichtigen Rolle von IL-17 im Rahmen einer depressiven Erkrankung gibt es ebenfalls klinische Studien bezüglich der Wirksamkeit von antidepressiver Therapie auf dieses Interleukin. Jedoch gilt zu beachten, dass die Datenlage für die Entwicklung von IL-17 unter antidepressiver Therapie bisher noch klein ist (260). Nothdurfter et al. (2019) konnten keine signifikante Veränderung der IL-17A-Konzentration nach sechs Wochen bei Patient\*Innen nachweisen, welche sich klinisch unter antidepressiver Therapie verbesserten.

Jedoch konnte ein steiler Anstieg bei den Non-respondern nach sechs Wochen festgestellt werden (261). Um die komplexe Rolle von IL-17 in depressiven Erkrankungen zu verstehen, sind weitere Studien erforderlich, die den genauen Pathomechanismus beleuchten sowie die Rolle als möglicher diagnostischer Marker.

Neuere Erkenntnisse legen nahe, dass körperliche Aktivität einen erheblichen Einfluss auf die Regulierung von IL-17A und die damit verbundenen Entzündungswege haben kann. Allerdings ist der Einfluss von körperlicher Aktivität auf IL-17A komplex und noch nicht vollständig verstanden. So konnten Hacker et al. (2021) nachweisen, dass IL-17A bei Profi-Athlet\*Innen nach einem Training im Vergleich zu erholten Studienteilnehmenden erhöht ist (262). Eine andere Studie unterstreicht die Komplexität des Zusammenhangs, indem sie eine positive Korrelation bei Bergsteigenden zwischen der Aufenthaltshöhe und IL-17A feststellten, welche sich signifikant von Konzentrationen auf Meeresspiegelebene unterschied (263). Eine weitere Studie konnte bei supervisiertem und nicht-angeleitendem Training keine Unterschiede in der IL-17A-Konzentration erkennen im Vergleich zu den Ausgangswerten (264). Somit scheint nicht jedes Training die IL-17-Konzentration zu beeinflussen und möglicherweise die Intensität eine Rolle zu spielen.

In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass regelmäßiges Training die IL-17 Konzentration signifikant erniedrigt im Vergleich zu nicht-aktiven Tieren (265). Desweiteren zeigten Shan et al. (2023), dass durch Training im Tiermodell das induzierte TH17/Treg-Ungleichgewicht korrigiert werden konnte (266). So konnten die Autor\*Innen nachweisen, dass sich die Konzentration von IL-17 verringerte, während sich unter anderem die Konzentration von IL-10 erhöhte.

Zusammenfassend deuten zwar Studien darauf hin, dass akute, intensive Trainingseinheiten den IL-17A-Spiegel als Teil der Entzündungsreaktion, zurückzuführen auf trainingsbedingte Muskelschäden, vorübergehend erhöhen könnten, jedoch ist der Zusammenhang nicht eindeutig verstanden und von vielen weiteren Faktoren wie Trainingsintensität, Dauer und individuellen Merkmalen abhängig.

### 3.1.13 IL-22

Die Rolle von IL-22 in der Pathophysiologie der Depression ist bisher unzureichend untersucht. Wie bereits oben beschrieben gibt es mehrere Theorien, dass Zytokine, darunter auch IL-22 in der Entstehung von Depressionen beteiligt sein können (139).

So gibt es nur sehr wenige klinische Studien, welche den Zusammenhang von IL-22 bei Depressionen untersuchen.

Eine Studie untersuchte die Zytokinspiegel von Frauen, die an schweren Depressionen und Angstzuständen oder nur an Angstzuständen litten, mit einer gesunden Kontrollgruppe während des dritten Trimesters ihrer Schwangerschaft. Dabei konnten Gelman et al. (2019) signifikant höhere Serum-IL-22-Spiegel in der Gruppe mit Depressionen und Angstzuständen nachweisen (267). Eine weitere Untersuchung an Patient\*Innen mit Alopecia areata, eine Erkrankung, welche sich durch kreisrunden Haarausfall zeigt, ergab einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen Serum-IL-22 und Depression (268). Eine In-vitro-Studie, welche die Auswirkungen von Antidepressiva auf IL-22 untersuchte, zeigte, dass sowohl Citalopram als auch Mirtazapin die Produktion von IL-22 in stimuliertem Blut von depressiven Patient\*Innen erhöhten (269).

In einem Tiermodell, welches die Auswirkung auf IL-22 von Antidepressiva kombiniert mit Chemotherapie bei kolorektalem Krebs untersuchte, wurden erhöhte IL-22 Expressionen bei Mäusen festgestellt, welche neben der malignen Erkrankung zusätzlich an Depression erkrankt sind (270). Dies deutet daraufhin, dass IL-22 mit der Pathogenese der Tumordepression in Verbindung steht. Durch die Gabe des Selektiven-Serotonins-Wiederaufnahmehemmer Paroxetin konnte die IL-22-Serumkonzentration signifikant reduziert und eine Verbesserung der depressiven Symptome erzielt werden (270). Die Autor\*Innen schlossen daraus, dass Paroxetin eine therapeutische Rolle spielen könnte, indem es die IL-22-Konzentration im Mausmodell senkt und somit der Immunstatus verbessert wird, sodass Chemotherapeutika verstärken wirken könnten (270).

Lee et al. (2022) fanden heraus, dass die Gabe von rekombinierten IL-22 den Gehalt an proinflammatorischen Zytokinen in Mikroglia und Hippocampus-Neuronen erhöht. Außerdem wurde eine erhöhte Expression von IL-22R $\alpha$  in entzündeten Mäusegehirnen festgestellt. Obwohl das Verständnis der Funktion von IL-22 bei Depressionen sich noch im Anfangsstadium befindet, gibt es Hinweise darauf, dass IL-22 eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielen kann. Hierfür sollten zukünftige Studien den Zusammenhang zwischen IL-22 und Depressionssymptomen untersuchen.

Auch der Einfluss von physikalischer Aktivität auf das Interleukin-22 ist bisher unzureichend untersucht. In einer Studie von Almuraikhy et al. (2023) wurde die Wirkung von moderater Aktivität auf sitzende Personen, welche eine Insulinresistenz im Vergleich zu einer gesunden Gruppe haben, untersucht. Hierbei konnten keine signifikanten Änderungen von IL-22 Serumkonzentrationen nachgewiesen werden, wobei es Unterschiede zwischen den IL-6 und IL-10 gab (271). Somit wird ein komplexer Zusammenhang zwischen physikalischer Aktivität und Interleukin vermutet, wobei die genauen Mechanismen noch weiter erforscht werden müssen. Eine weitere Tiermodell-Studie von Hou et al. (2020) unterstreicht den komplexen Zusammenhang zwischen IL-22 und erschöpfenden Übungen. So untersuchten sie die Auswirkung durch erschöpfendes Laufen verursachtes Übertraining auf verschiedenste Zytokine sowie der Darmpermeabilität. Dabei stellten die Autor\*Innen fest, dass erschöpfende körperliche Belastung die Darmbarriere beeinträchtigt und zu verstärkten Entzündungen und erhöhter Durchlässigkeit des Darms sowie zu einem reduzierten IL-22-mRNA-Spiegel führt (272). So konnten sie reduzierte IL-22-Konzentrationen in den Lymphozyten nachweisen, welche sich in den Lamina propria befinden, obwohl der Anteil von IL-22 in den CD4+-T-Zellen unverändert blieb.

Zusätzlich war eine zusätzliche deutliche Reduktion von ILC3-Zellen in der Lamina propria auffällig (272). Zusammenfassend deuteten die Autor\*Innen ihre Daten dahingehend, dass hochintensives Training zu gastrointestinalen Symptomen führen kann aufgrund eines verringerten Anteils von ILC3 und IL-22 in den Lymphozyten der Lamina propria, da möglicherweise eine Glykogenerschöpfung sowie eine Hypoperfusion während der Belastung vorliegen könnte (272). Hierzu passend konnten in in-vitro-Messungen, durchgeführt von Evasratova et al. (2016), keine Unterschiede in der IL-22-Konzentration zwischen Bergskifahrer\*Innen im Vergleich zu gesunden, nicht Sporttreibenden gefunden werden (273). IL-22 spielt möglicherweise eine zentrale Rolle in Multipler Sklerose (MS) sowie damit einhergehender Fatigue. Hier konnten Alvarenga-Filho et al. (2016) in einer kleinen Studie Hinweise finden, dass körperliche Aktivitäten bei MS bestehender Fatigue durch körperliche Aktivität reduziert werden kann und IL-22-Konzentrationen gesenkt werden können (274).

Abschließend konnte in einer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen Trainingsinterventionen auf eine IL-22-Veränderung festgestellt werden, wobei unterschiedliche Trainingsintensitäten gegensätzliche Auswirkungen auf IL-22-Konzentrationen bei Personen mit metabolischem Syndrom haben könnten (275). Insgesamt ist der Zusammenhang zwischen IL-22 und Aktivität noch nicht ausreichend verstanden und weitere Forschungen sollten folgen.

### 3.1.14 TNF- $\alpha$

Neuere Forschungen deuten darauf hin, dass der proinflammatorische Zytokin-Tumor-Nekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) eine einschneidende Rolle bei der Pathogenese von Depressionen spielen kann (139,276,277). Des Weiteren konnten Köhler et al. (2017) in einer Meta-Analyse von 82 Studien, welche 3212 Teilnehmende inkludierten, eine signifikante Erhöhung von TNF- $\alpha$  bei depressiv Erkrankten im Vergleich zu Gesunden nachweisen (195). Dabei stellte sich jedoch heraus, dass sich die TNF- $\alpha$ -Konzentrationen nicht bei jeder Form der Depression als konsistent positiv korrelierend darstellen lassen. So konnten keine signifikanten Veränderungen bei der melancholischen Depression im Vergleich zum gesunden Kollektiv nachgewiesen werden (195).

Der Entzündungshypothese entsprechend, können Akute-Phase-Proteine mit Entzündungen im Zentralen Nervensystem (ZNS) zusammenhängen (139).

Proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  können aus der Peripherie die Blut-Hirn-Schranke überwinden, wodurch eine Kommunikation zwischen dem peripheren und zentralen Immunsystem entsteht. Im ZNS können die Zytokine das Stressreaktionssystem und die Regulation der Neurogenese beeinflussen (278). Ein möglicher Mechanismus für die schädlichen Auswirkungen von proinflammatorischen Zytokinen auf die Stimmung ist ihre Fähigkeit, die Neurogenese im Hippocampus zu modulieren. So wird vermutet, dass TNF- $\alpha$  über den TNF-Rezeptor1 (TNF-R1) eine antiproliferative Wirkung auf neuronale Vorläuferzellen hat (279). Auch Ma et al. (2016) vermuteten diesen Pathomechanismus in ihrem systemischen Review, da sie mehrere Studien fanden, welche Verkleinerungen des Hippocampusvolumen bei depressiv erkrankten Menschen nachweisen konnten (278). Ein weiterer Mechanismus, indem TNF- $\alpha$  eine wichtige Rolle spielt, ist die Beeinflussung der Neurogenese durch die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) aufgrund der antineurogenen Eigenschaften von Glukokortikoiden (280). Das Stressreaktionssystem ist eng mit der proinflammatorischen Signalgebung, welche TNF- $\alpha$  beinhaltet, verknüpft. Dieses wirkt auf Hypothalamus- und Hypophysenzellen und führt zur Freisetzung von Corticotropin-Releasing Hormon (CRH), welches wiederum das adrenocorticotropem Hormon stimuliert, welches letztendlich in der Ausschüttung von Cortisol mündet (278). Eine Dysregulation der HPA-Achse wird immer wieder in Verbindung mit depressivem Verhalten gebracht (139,278).

Des Weiteren können proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  das Enzym Indoleamin-2,3-Dioxygenase (IDO) induzieren, welches Tryptophan in Kynurenin umwandelt. Diese Aktivierung senkt die Tryptophanverfügbarkeit und verringert somit die Synthese von Serotonin und Melatonin, was depressive Symptome fördern kann (278).

Ein möglicher weiter Mechanismus ist, dass aus Kynurenin Metaboliten Chinolinsäure entsteht, ein N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Agonist, welcher zu neuronalen Schäden im Hippocampus führen kann sowie Apoptose fördert (195). Dieser exzitotoxische Mechanismus trägt möglicherweise zu Symptomen schwerer Depressionen und Hippocampus-Volumenverlust bei. So zeigten Studien erhöhte Kynurenin-Spiegel bei Depressiven, wobei diese mit den Symptomen korrelieren und nach erfolgreicher Therapie sinken (281,282).

Es gilt jedoch zu beachten, dass die phänotypische Heterogenität der Depression zu abweichenden Ergebnissen führen kann. So wird beispielsweise die melancholische Depression mit einer erhöhten Aktivität der HPA-Achse in Verbindung gebracht, während Personen mit atypischen Depressionen offenbar höhere Werte an proinflammatorischen Markern aufweisen (195).

Ein weiterer wichtiger Faktor, der die Wirkung von TNF- $\alpha$  im ZNS beeinflusst ist, die Unversehrtheit der Blut-Hirn-Schranke. So konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass Claudin-5, ein dominantes Protein in der Blut-Hirn-Schranke, die Infiltration des proinflammatorischen Zytokins verhindern kann (283).

Bezüglich der Rolle von Anti-TNF- $\alpha$  wirkender Therapie in Bezug auf Depressionen gibt es nach Uzzan und Azab (2021) widersprüchliche Daten (284). So konnten klinische Studien zeigen, dass Antikörpertherapien gegen TNF- $\alpha$  bei bestimmten Patientengruppen antidepressiv wirken können, insbesondere bei Patient\*Innen mit Entzündungserkrankungen und begleitenden depressiven Symptomen. Allerdings geben die Autor\*Innen zu bedenken, dass die meisten Daten aus nicht-psychiatrischen Studien stammen, und es Hinweise gibt, dass Anti-TNF- $\alpha$  nicht immer einer Verbesserung der Stimmungssymptome bewirken (284). Um die Komplexität des Zusammenhangs zwischen Depressionen und TNF- $\alpha$  zu untersuchen, sind noch weitere Studien notwendig, da sich hier gegebenenfalls eine Therapiekonsequenz ergibt.

Weitere Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und der Freisetzung von TNF- $\alpha$  komplex und vielschichtig ist (285). Einige Studien haben gezeigt, dass akute körperliche Anstrengungen zu einem vorübergehenden Anstieg der TNF- $\alpha$ -Konzentrationen führen können, wahrscheinlich aufgrund von Muskelkontraktion und -schädigung ausgelösten Entzündungsreaktion (232). Jedoch werden regelmäßige langfristige körperliche Aktivitäten mit einer Verringerung des TNF- $\alpha$ -Basisspiegels in Verbindung gebracht, was sich positiv auf die Gesundheit auswirken kann (232).

Faktoren wie Intensität, Dauer und Art der körperlichen Aktivität sowie individuelle Merkmale können dabei die Entwicklung von TNF- $\alpha$  beeinflussen (285).

Khalafi et al. (2023) unterstreichen mit ihrer Meta-Analyse den positiven Effekt von physikalischer Aktivität, indem sie eine negative Korrelation von TNF- $\alpha$  mit regelmäßigem Training bei älteren Menschen mit und ohne eine chronische Erkrankung nachweisen konnten (286). Dabei stellte sich besonders Training im aeroben Bereich als effektiv dar und die Auswirkungen bei Menschen mit chronischen Erkrankungen war höher als bei Gesunden.

Trotz der offensichtlichen Korrelation zwischen Bewegung und den dadurch hervorgerufenen entzündungshemmenden Effekten sind die genauen Mechanismen inklusive der inflammatorischen Zytokine wie TNF- $\alpha$  nach wie vor nicht klar (232).

Die Freisetzung von TNF- $\alpha$  durch körperliche Aktivität beeinflusst die Gesundheit erheblich. Chronisch erhöhte TNF- $\alpha$ -Werte fördern Krankheiten wie Typ-2-Diabetes, Atherosklerose und neurologische Störungen. Regelmäßige Bewegung senkt TNF- $\alpha$ -Basiswerte und könnte somit präventiv gegen diese Erkrankungen wirken.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Sportwissenschaftliche Methodik

Die SPEER-Studie („Sports effects on emotion regulation and stress resilience“) untersucht mittels einer randomisierten kontrollierten Interventionsstudie den positiven Einfluss von körperlicher Aktivität bei Menschen auf chronischen Stress. Primär wurde dabei die Änderung der kardiorespiratorischen Fitness, präsentiert als VO<sub>2</sub>peak zwischen Interventions- und Kontrollgruppe beobachtet. Dabei absolvierte die Interventionsgruppe ein achtwöchiges, laforientiertes Trainingsprogramm, welches online durch die Sportmedizin der Johannes-Gutenberg-Medizin betreut wurde.

Sekundärer Endpunkt war die Untersuchung, ob ein Zusammenhang zwischen der VO<sub>2</sub>-Max-Änderung und dem Speichelkortisol besteht. Diese Untersuchung erfolgte durch eine Arbeitsgruppe von mitbetreuenden Psychologen der Johannes Gutenberg- Universität. Zusätzlich wurden weitere Parameter wie Zellfreie-DNA (cf-DNA), Endocannabinoide und Interleukine erfasst.

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf dem Teilaspekt der Veränderung der Zytokinen, beziehungsweise der Interleukine.

#### 4.1.1 Studiendesign

Das Akquirieren der Proband\*Innen erfolgte über Aushänge an der Universität Mainz sowie in der Stadt Mainz. Für die Teilnahme der Studie mussten die Individuen mehrere Kriterien erfüllen, die in Tabelle 1 dargestellt sind.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter: 18-45 Jahre	Alter <18 oder > 45
Nichtraucher	Raucher
BMI <30 kg/m <sup>2</sup>	Haarlose Probanden (< 1cm)
Normaler Blutdruck (<140/90 mmHg)	Schichtarbeit
Sporttauglich	Klinisch signifikante 12- Kanal- EKG- Auffälligkeit
Freiwillige Teilnahme	Alkohol- und Drogenmissbrauch innerhalb des vergangenen Jahres
Keine Medikamenteneinnahme	Positiver Urin-, Drogen- oder Alkoholtest beim Screening
Unstrukturierte körperliche Aktivität (<150 min/Woche)	Ansteckung mit HIV, HCV, HBV
	Teilnahme in weiteren Studien
	Kardiovaskuläre, pulmonale, metabolische sowie muskuläre Erkrankungen nach ICD 10 akut oder anamnestisch
	Diagnostizierte psychische Erkrankung nach ICD 10 oder DSM IV akut oder anamnestisch (letzten 24 Monate)
	Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva
	Weitere spezifische Gründe, die aus Sicht des Untersuchers gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen

Tabelle 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien der SPEER- Studie

Bei der ersten Kontaktaufnahme mit den möglichen Proband\*Innen wurde in einem Telefonat kontrolliert, ob die Einschlusskriterien erfüllt wurden. Dabei erfolgte die Teilnahme an der Studie auf freiwilliger Basis ohne monetäre Vergütung für ihre Beteiligung an der Studie. Jedoch wurden unter allen Teilnehmenden Sportuhren des Typ Polar M430 verlost.

Insgesamt konnten 43 Proband\*Innen in die Studie aufgenommen werden. Die Randomisierung der Teilnehmenden erfolgte bei T1. (siehe Abbildung 4)

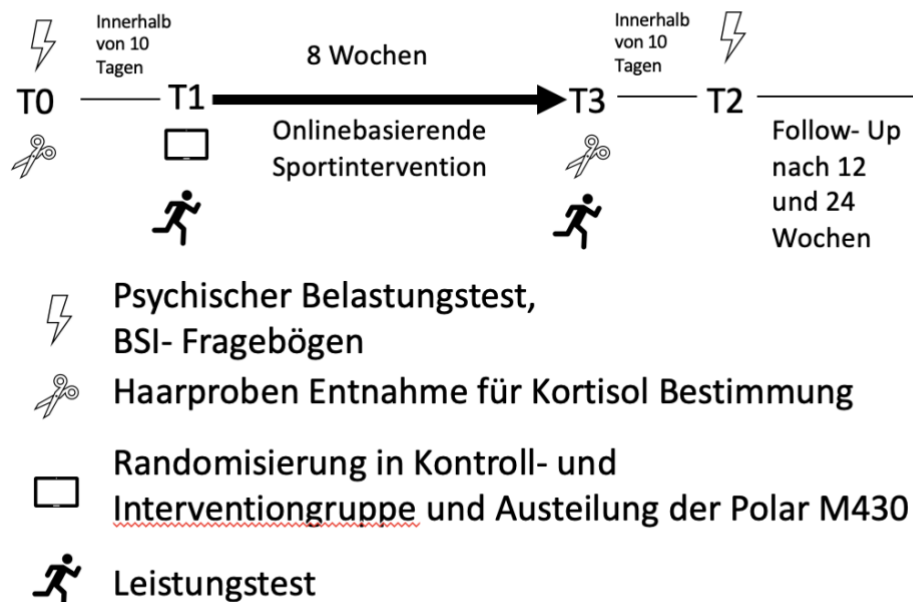


Abbildung 4: Aufbau der SPEER- Studie

Zum Zeitpunkt T0 sowie nach 12 beziehungsweise nach 24 Wochen im Follow-Up füllten die Proband\*Innen selbstständig Fragebögen aus, um demografische Daten und verschiedene Aspekte der subjektiven körperlichen Aktivität (IPAQ-LF und HPA), Lebensqualität (SF-36) und weitere, für die Psychologie wichtige Eigenschaften zu erfassen. Zusätzlich erfolgte eine Haar-Probenentnahme zwecks Kortisolmessung am T0- und am T2-Termin. Zum Zeitpunkt T2 erfolgte zusätzlich ein Stresstest (ScanSTRESS) sowie ein Emotionsregulationstest (SRT, CERT), welche durch die Psychologische Arbeitsgruppe der Johannes- Gutenberg-Universität ausgewertet wurde.

Zum Zeitpunkt T1 und T3 wurden die Proband\*Innen eingeladen, nüchtern in der Sportmedizin der JGU-Mainz zu erscheinen. Nach ausführlicher Aufklärung über die Studie und Belehrung über den Datenschutz erhielten die Teilnehmer\*Innen eine Voruntersuchung. Hierbei wurde ein 12-Kanal Ruhe-EKG aufgezeichnet sowie der Ruhe-Blutdruck und der Ruhe-Puls gemessen. Darüber hinaus wurden die anthropometrischen Daten mittels Body Impedanzmessung (Body Composition Analyser InBody 3.0) erfasst und eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt (BodyBox5500, Medilan, Steinhausen, Schweiz). Anschließend erfolgte eine venöse Blutentnahme vorzugsweise aus der Vena mediana cubiti sowie eine kapilläre Blutentnahme aus einer Fingerbeere. Diese Proben stellten die individuelle Baseline der Laboruntersuchungen dar (siehe 3.2. Laborwissenschaftliche Methodik).

Hiernach erfolgte ein Leistungstest zum Zeitpunkt T1 und T3 auf einem Laufband, bei dem kontinuierlich ein 12-Kanal Belastungs-EKG sowie Spiroergometrie aufgezeichnet wurden. Dabei wurden die kardiorespiratorischen Variablen mittels der Diagnostiksoftware „Blue Cherry“ (v.1.3.0.5, Geratherm Respiratory, Bad Kissingen, Deutschland) kontinuierlich aufgezeichnet. Hierbei erfolgte die Messung des Gasaustauschs nach der Breath-by-Breath-Analyse, wofür die Proband\*Innen eine Atemmaske während der Belastung tragen mussten. Der Leistungstest bestand aus dreiminütigen Stufen, beginnend ab 4 km/h, die in 1,5 km/h Schritten erhöht wurden, bis die Proband\*Innen aufgrund von Erschöpfung oder anderen Gründen (Schmerzen etc.) die Belastung selbst abbrachen.

Zwischen den Stufen wurden in 30-sekündigen Pausen kapillär Laktat aus dem Ohrläppchen der Proband\*Innen bestimmt und jede zweite Pause der Blutdruck oszillometrisch gemessen. Parallel wurde kurz vor Ende jeder Stufe mittels Borg-Skala das individuelle Belastungsniveau erfragt, wobei ein Endziel zwischen 17 und 20 angestrebt wurde, um die individuelle Belastungsgrenze zu ermitteln. Bei jedem Leistungstest wurden fünf venöse Blutentnahmen aus der Vena mediana cubiti zu definierten Zeiten, „prä“ (5 min vor dem Leistungstest), „post“ (innerhalb von 5 min nach dem Leistungstest), sowie 30 und 60 Minuten nach dem Leistungstest entnommen. Diese wurden auf indirekte Stress- und physiologische Plasmaparameter untersucht (siehe 3.2. Laborwissenschaftliche Methodik). Zusätzlich erfolgte bei jeder Abnahmestufe eine kapilläre Blutentnahme an der Fingerbeere der Probanden\*Innen zur Bestimmung von cf-DNA. Als der Test beendet wurde, erhielten die Proband\*Innen Anweisung, als Cool-Down-Phase für weitere drei Minuten auf dem Laufband bei 3 km/h zu gehen.

Nach dem Leistungstest zum Zeitpunkt T1 wurden die Proband\*Innen randomisiert in Kontroll- und Interventionsgruppe eingeteilt und erhielten die Polar M430 Uhr.

Aufgrund der Corona-Pandemie 2020 erstreckte sich der Interventionszeitraum bei 23 Proband\*Innen über 23 Wochen, da aufgrund des „Lock-Downs“ im März 2020 der T3-Kontrolltermin nicht stattfinden konnte.

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

Die Interventionsgruppe erhielt Zugang zu einer Webseite mit Trainingsbetreuung seitens der Sportmedizin der JGU. Durch eine Nachrichtenfunktion konnten die Proband\*Innen am Ende jeder Woche ein Feedback versenden, sodass ein individuell angepasstes Trainingsprogramm vorgeschlagen werden konnte. Hierfür wurden die einzelnen Trainingseinheiten mittels BORG-Skala bewertet. Das Training wurde in den ersten Wochen moderat gestaltet, sodass sich der Bewegungsapparat an die ungewohnte Belastung anpassen konnte. Danach wurde die Belastung progressiv von Woche 1 (61 min/Woche) zu Woche 8 (256 min/Woche) gesteigert, indem die Häufigkeit sowie die Intensität zunahm. Dabei bestand jede Trainingseinheit aus einem fünfminütigen Warm-up, dem entweder ein moderater Dauerlauf oder eine intensivierete Intervalleinheit folgte und einem anschließenden fünfminütigen Cool-Down.

Dabei konnten alle Trainingseinheiten selbstständig absolviert werden. Mittels der ausgeteilten Polar M430 wurden in der Interventions- sowie in der Kontrollgruppe die tägliche Aktivität sowie die Trainingseinheiten aufgezeichnet.

Nach Ablauf der acht Wochen erfolgte ein Post-Test zum Zeitpunkt T3, analog zum Prätest, innerhalb von zehn Tagen. Anschließend erhielten die Proband\*Innen anhand ihrer ausgewerteten sportmedizinischen Untersuchung sowie ihren Trainingsverläufen eine Trainingsempfehlung. Das Follow-Up erfolgte nach zwölf Wochen durch einen Online-Fragebogen, um mögliche Langzeiteffekte ermitteln zu können.

Aufgrund der Corona- Pandemie verlängerte sich der Zeitpunkt der Intervention bei manchen Versuchspersonen der zweiten Kohorte auf über 23 Wochen. Manche T2- Kontrolltermine konnten aufgrund des Lockdowns im März 2020 nicht stattfinden.

## 4.2 Laborwissenschaftliche Methodik

### 4.2.1 Materialien

### 4.2.2 Labortechnik

Materialien	Hersteller
Research Plus (Pipette) 100-1000µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Research Plus (Pipette) 10- 100µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Research Plus (Pipette) 0,5-10µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Research Tubes 1,5ml	Greiner Bio- One, Solingen, Deutschland

Eppendorf Tubes 2ml	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Tubes 1,5ml	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
S- Monovette (EDTA) 2,7ml K3E	Sarstedt, Nürnberg, Deutschland
S- Monovette 7,5ml K3E EDTA	Sarstedt, Nürnberg, Deutschland
S- Monovette Lithium- Heparin- Gel, 4,9ml	Sarstedt, Nürnberg, Deutschland
Falcon 15ml	Sarstedt, Nürnberg, Deutschland
Low Retention Filterspritzen	Axonlab, Baden, Schweiz
Kapillarröhrchen 4l	EKF Diagnostic, Barleben, Deutschland
Safety- Multifly 21G, 80mm lang	Sarstedt, Nürnberg, Deutschland
Safety- Lanzette 1,5 Klinge, Einstichtiefe 1,6mm	Sarstedt, Nürnberg, Deutschland
Kunststoff- Kapillaren end to end 20µl	EKF Diagnostic, Barleben, Deutschland
Glukose-/ Laktat Hämolyselösung	EKF Diagnostic, Barleben, Deutschland
Reaktionsgefäß 1ml	EKF Diagnostic, Barleben, Deutschland

Tabelle 2: Labortechnik

#### 4.2.3 Chemikalien

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

Tabelle 3: Verwendete Chemikalien

#### 4.2.4 Laborgeräte

Bezeichnung	Hersteller	Seriennummer
Centrifuge 5810R	Eppendorf, Hamburg, Deutschland	5811-37785
RS- VA10 (Vortexer)	Phoenix Instrument, Garbsen, Deutschland	20171023-21
Centrifuge 5424R	Eppendorf, Hamburg, Deutschland	7085668-01
Kühlschrank, GN3056	Liebherr, Bad Lippspringe, Deutschland	NJBO147
Laufband, Saturn	H-P Cosmos, Nußdorf, Deutschland	060308950015
Geratherm Respiratory Ergostik	Geratherm, Geratal, Deutschland	09820117
Body Composition Anlyzer InBody 3.0	Inbody, Eschborn, Deutschland	BS300536E
BodyBox 5500	Medilan, Steinhausen, Schweiz	120110-01-0757
Cardiovit AT-60	Schiller, Feldkirchen, Deutschland	16.000.826
Biosen C-line	EKF Diagnostic, Barleben, Deutschland	5214-13-0225
Zentrifuge EBA 270	Hettich, Kirchlengern, Deutschland	0004338-02

Polar M430	Polar Electro Oy, Professorintie 5, Kempele Finnland	k.A
------------	--	-----

*Tabelle 4: Laborgeräte*

#### 4.2.5 Software

Software	Hersteller	Version
Bluecherry	Geratherm, Geratal, Deutschland	1.3.0.5
Winlactat	Mesics, Münster, Deutschland	4.7.0.6
Medisoft Exp	MGC Diagnostics St. Paul, Vereinigte Staaten	1.31.05
Legendplex™ Data Analysis Software	San Diego, Vereinigte Staaten	7.1
SPSS	IBM, Chicago, Vereinigte Staaten	27.0

*Tabelle 5: Verwendete Software*

#### 4.2.6 Verarbeitung der Probanden\*Innen-Proben

Bei jedem Leistungstest wurden den Proband\*Innen zu den Zeitpunkten „prä“ (5 min vor dem Test), „post“ (innerhalb von 5 min nach dem Leistungstest) sowie 30 und 60 Minuten nach dem Test fünf venöse Blutproben sowie eine kapilläre Blutprobe aus einer Fingerbeere abgenommen.

Die venösen Blutproben bestanden aus einem EDTA-K Röhrchen (2,7 ml, Sarstedt, Nürnberg, Deutschland) sowie aus drei Röhrchen EDTA (7,5 ml, Sarstedt) und einem Serum Röhrchen (4,9 ml, Lithium-Heparin-Gel, Sarstedt, Nürnberg, Deutschland). Durch ein externes Labor wurde aus der Probe des Serumröhrchens sowie des kleinen EDTA-K- Röhrchens (2,7 ml, Sarstedt, Nürnberg, Deutschland) ein Differentialblutbild bestimmt sowie Parameter des Fettstoffwechsels (HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Cholesterin) und weitere Werte wie Gesamt-CK, LDH, Alpha-HBDH, Calcium und das Gesamteiweiß.

Aus den drei EDTA-Monovetten (7,5ml, Sarstedt) wurde cfDNA (Zellfreie DNA) und EV's (Extrazelluläre Vesikel) sowie Interleukine bestimmt.

Hierfür wurden zwei der EDTA- Monovetten (7,5 ml, Sarstedt) in ein 15ml Falcon umgefüllt und anschließend in einer Zentrifuge (Centrifuge 5810R, Eppendorf, Hamburg, Deutschland) bei 22° Celsius und 2500xg zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma abpipettiert und in ein frisches Falcon umgefüllt.

Es erfolgte eine erneute Zentrifugation (Centrifuge 5810R, Eppendorf, Hamburg, Deutschland) bei 2500xg und 22° Celsius. Daraufhin wurde das Plasma erneut in ein frisches Falcon abpipettiert und erfolgte ein vortexen. Im letzten Schritt erfolgte eine aliquotierung auf Eppendorf Tubes (1x 50 µl in 0,5 ml; 1x 550 µl in 1,5 ml; 2x 150 µl in 0,5 ml). Die Proben wurde bis zur Auswertung in flüssigen Stickstoff bei -80° Celsius gelagert. Das kleinere EDTA-K-Röhrchen (2,7 ml, Sarstedt, Deutschland) wurde mit 10µl Indomethacin versetzt, sodass dieses für eine Endocannabinoidanalyse genutzt werden konnte. Die einzelnen Schritte der Verarbeitung der Proben für die Endocannabinoidanalyse befinden sich im Anhang.

Ergänzend zu den oben genannten Zeitpunkten erfolgte in den Belastungspausen eine kapilläre Blutentnahme zur Laktatbestimmung. Anschließend wurden sie vollautomatisiert (Biosen C\_line, EKF-Diagnostic, Barleben, Deutschland) verarbeitet. Die grafische Darstellung erfolgte mittels der Software (Winlactat, v.4.7.0.6).

Die verwendeten Kapillarröhrchen (4 µl, EKF Diagnostic, Barleben, Deutschland) mit der Probe aus der Fingerbeere sowie die mit Indometacin versetzte Probe wurden unmittelbar nach der Probeentnahme auf Eis gekühlt und sofort im Labor verarbeitet (siehe 3.2.8 Messung der Endocannabinoid Analyse).

#### 4.2.7 Messung der cf-DNA

Die kapilläre cfDNA-Konzentration könnte ein wichtiger Indikator der individuellen Belastbarkeit sein, sodass mittels einer Microcovette (CB300, Sarstedt) zu den oben genannten gleichen Zeitpunkten („prä, post, +30, +60“) 20 µl Blut pro Entnahme aus der Fingerbeere entnommen und gemessen wurde. Nach kurzer Kühlung der Probe auf Eis wurden die Proben molekularbiologisch per quantitativer realtime-PCR auf frei zirkulierende DNA untersucht.

#### 4.2.8 Messung der Endocannabinoid Analyse

Die Endocannabinoidmessungen erfolgten am Institut der Physiologischen Chemie der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Mittels LC/MS Analyse (Flüssigchromatographie- Massenspektrometrie) wurden die Cannabinoide (Arachidonsäure, N- Arachidonoyl-ethanolamine, Palmitoylethanolamid und 2- Arachidonylglycerol quantitativ bestimmt. Dabei wurden die Endocannabinoidspiegel zum Plasmavolumen normalisiert.

#### 4.2.9 Messung von Interleukinen

Die Messung der Blutproben, die ebenfalls zu den gleichen oben genannten Zeitpunkten abgenommen wurden („prä, post, +30, +60“), erfolgte durch ein Labor der Universität Salzburg, Österreich. Dabei wurde ein Sandwich-Immunoassay mit dem „Human Inflammation Panel 1“ der Firma LEGENDplex™, (BioLegend, Sandiego, Vereinigte Staaten) verwendet.

Der Einsatz des LEGENDplex™ Immunassays erlaubt die gleichzeitige Quantifizierung verschiedener Zytokine (IL-5, IL-13, IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IFN-Gamma, TNF-α, IL-17A, IL17F, IL-4, IL22) mittels fluoreszenzmarkierter Beads. Die Messung erfolgt an einem Durchflusszytometer und die Auswertung mittels der herstellereigenen Software (LEGENDplex™ Data Analysis Software Version 7.1, Sandiego, Vereinigte Staaten) (287).

Der LEGENDplex™-Assay wurde gemäß dem Verfahren des Herstellers durchgeführt. Zur Bestimmung der Konzentration der Interleukine wurde die bei -80 °C tiefgefrorenen Blutproben sowie alle Reagenzien auf Raumtemperatur (20 – 25 °C) erwärmt. Die Plasmaproben (je 150 µl) der Proband\*Innen wurden mit spezifischen Antikörpern inkubiert, sodass diese an die Zielantigene binden konnten. Danach erfolgt ein Waschen und die Zugabe von biotinylierter Nachweisantikörper, die an die spezifischen Analyten der Antikörper binden. So entstanden „Sandwiches“ aus Antikörper, Analyten und Nachweisantikörpern.

Anschließend wurde Streptavidin-Phycoerythrin (SA-PE) hinzugefügt, welches an die biotinylierten Detektionsantikörper bindet und fluoreszierende Signalintensitäten im Verhältnis zur Menge der gebundenen Analyten liefert. Im letzten Schritt wurden die Proben mittels Durchflusszytometer nach Größe und Fluoreszenzintensität separiert und quantifiziert. Die Konzentration konnte dabei mithilfe von Standardkurven bestimmt werden (287). (siehe Abbildung 5, unten)

## PRINCIPLE OF THE ASSAY

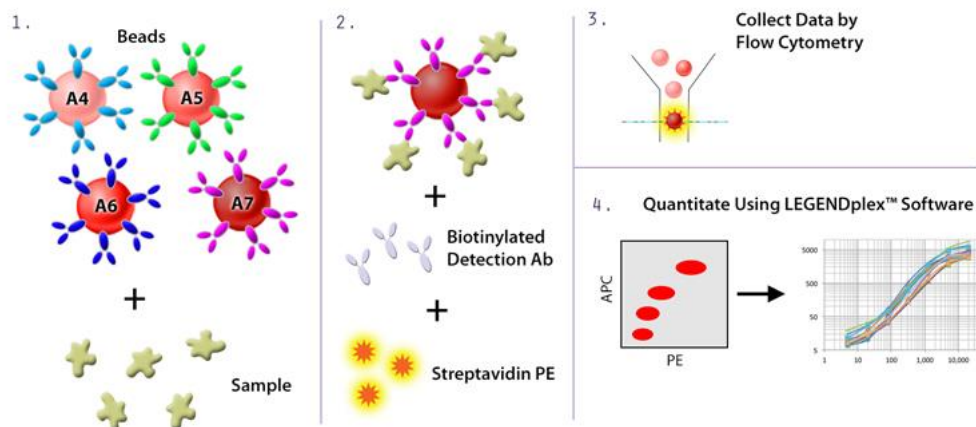


Abbildung 5: Funktionsweise LEGENDplex™ Quelle: Biogend.com

### 4.3 Evaluierung der Daten

#### 4.3.1 Statistische Analyse und Literaturrecherche

Der primäre Endpunkt dieser Dissertation ist die durch körperliche Aktivität veränderte Konzentration von Zytokinen und deren Auswirkung auf Symptome einer Depression.

Der Text wurde mittels Microsoft® Word (Version 2303 Build 16.0.16227.20202) verwendet. Für die Literaturrecherche wurde PubMed® des National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine und Google Scholar® verwendet.

Die Ergebnisse dieser Studie werden in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben und wurden mit SPSS 27.0 (IBM, Chicago, Vereinigte Staaten) analysiert. Die Daten wurden logarithmiert, um einen vermuteten physiologischen exponentiellen Anstieg zu präsentieren. Dabei ergab sich bezüglich der Signifikanzen in den nachfolgenden beschriebenen Tests kein Unterschied zwischen den logarithmierten und nicht-logarithmierten Daten.

Die Annahme einer Normalverteilung der Daten wurde durch den Gebrauch deskriptiver Methoden (Schiefe, Ausreißer und Verteilungsplots) und Interferenzstatistiken (Shapiro-Wilk-Test) untersucht.

Zur Auswertung, ob ein Unterschied zwischen den Mittelwerts-Veränderungen innerhalb einer Testung besteht, wurde ein Wilcoxon-Test mit einem Signifikanzniveau ( $p < 0,05$ ) durchgeführt.

Wenn eine Normalverteilung vorlag, erfolgte zum Vergleich der Mittelwerts-Veränderungen von Kontrollgruppe (CG) und der Interventionsgruppe (IG) ein ungepaarter t-Test zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Da manche Interleukin-Daten nicht normalverteilt vorlagen, wurde zum Vergleich von Kontrollgruppe (CG) und Interventionsgruppe (IG) ein Mann-Whitney-U-Test zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  durchgeführt.

Ergänzend wurde zur Analyse möglicher signifikanter Veränderungen der Messwerte über verschiedene Zeitpunkte eine ANOVA mit Messwiederholungen durchgeführt.

Die Sphärizitätsannahme wurde mittels Mauchly-Test überprüft und bei Verletzung erfolgte eine Greenhouse-Geisser-Korrektur um die Freiheitsgrade entsprechend anzupassen.

Zusätzlich erfolgte eine Bonferroni-Korrektur.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Deskriptive Ergebnisse der Proband\*Innen

Ziel der SPEER-Studie war es 70 Teilnehmende zu akquirieren.

Fünfunddreißig Proband\*Innen schlossen die Studie ab. Vier Proband\*Innen wurden aus den Daten ausgeschlossen, da sie nur zu einem Termin kamen und folglich kein Vergleich im Verlauf erbracht werden konnte. Aufgrund von Entnahmeschwierigkeiten bei der Blutprobengewinnung konnten bei einer Proband\*In die Zeitpunkte nicht exakt eingehalten werden, sodass diese ausschied. Eine weitere Proband\*In bestand auf die Löschung jeglicher Daten und Vernichtung der Proben.

Aufgrund der Corona 19-Pandemie und den damit verbundenen Einschränkungen im Sport als auch hinsichtlich des Ausgangsverbots konnten keine 35 weitere Proband\*Innen akquiriert werden.

Zusammenfassend wurden Proben von insgesamt 29 Studienteilnehmer\*Innen erfasst.

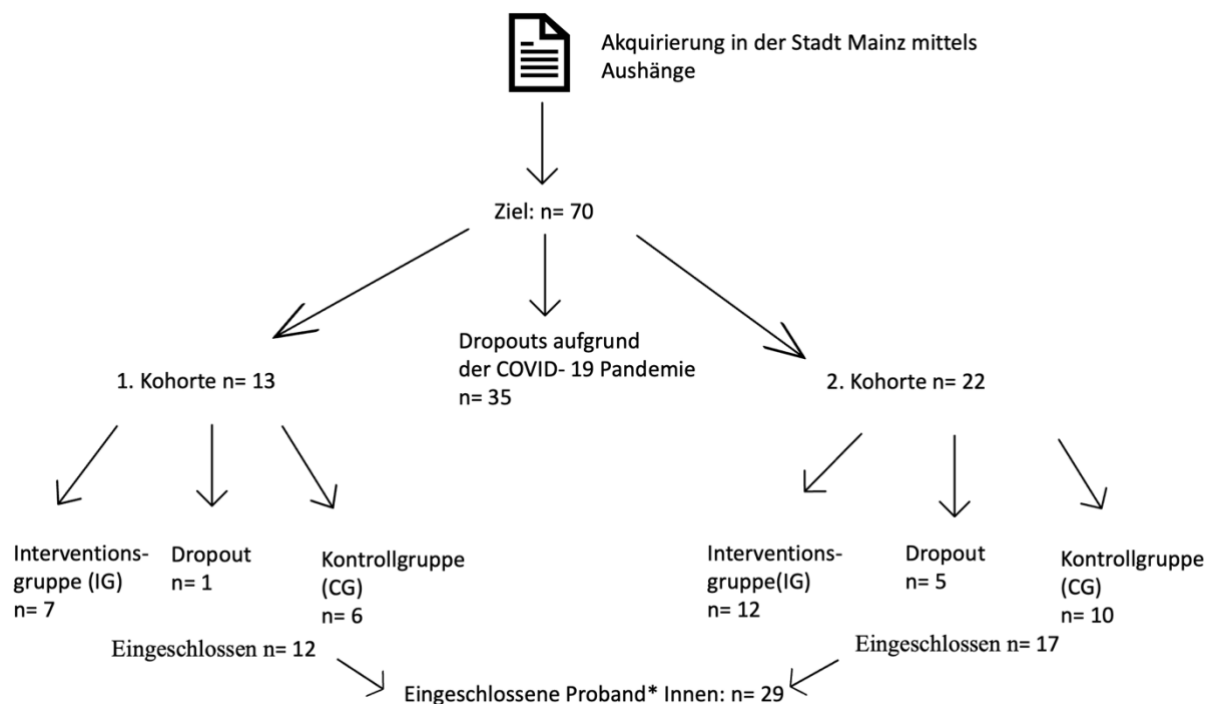


Abbildung 6: Übersicht der Proband\*Innen Akquise

Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer\*Innen betrug im Mittelwert 26,48 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,66 Jahren (siehe Tabelle 6, unten).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Alter	29	20	46	26,48	6,658

Tabelle 6 Tabelle zur Altersverteilung



Abbildung 7: Boxplot Altersdurchschnitt

Die Geschlechterverteilung insgesamt betrug ca. 45 % Männer und 55 % Frauen. In der Kontrollgruppe betrug der Frauenanteil knapp 43% bei einem Anteil von 57% Männern. In der Interventionsgruppe machte das weibliche Geschlecht einen Anteil von 47% aus, während die Männer mit 53% vertreten waren. (siehe Tabelle 7, unten)

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	m	13	44,8
	w	16	55,2
	Gesamt	29	100,0

Tabelle 7: Übersicht über die Geschlechterverteilung

### Kontrollgruppe (CG)

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	m	6	42,9
	w	8	57,1
	Gesamt	14	100,0

Tabelle 8: Geschlechterverteilung in der CG

(w= weiblich, m= männlich)

### Interventionsgruppe (IG)

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	m	7	46,7
	w	8	53,3
	Gesamt	15	100,0

Tabelle 9: Geschlechterverteilung in der IG

(w= weiblich, m= männlich)

Balkendiagramm Geschlechtsverteilung

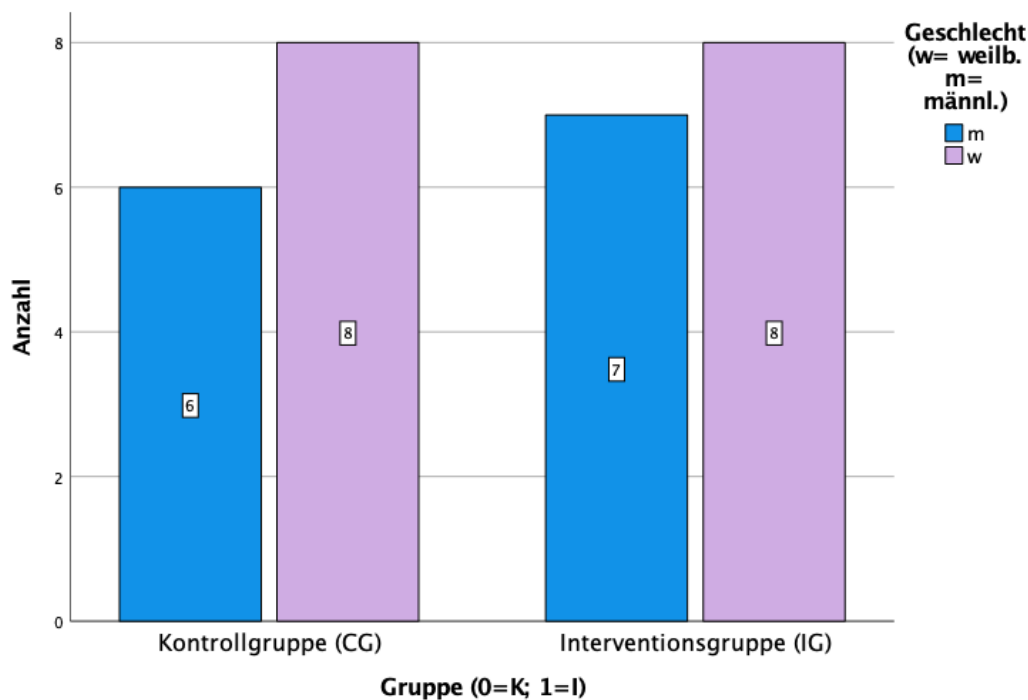


Abbildung 8: Balkendiagramm Geschlechtsverteilung

## 5.2 Deskriptive Ergebnisse der Leukozytenzahl-Messungen

### 5.2.1 Übersicht über die Leukozytenzahl-Messung

Zu den Zeitpunkten  $T_{pre}$  (fünf Minuten vor Belastung, in Ruhe),  $T_{post}$  (innerhalb von fünf Minuten nach Belastung),  $T+30$  (dreißig Minuten nach Belastung) und  $T+60$  (sechzig Minuten nach Belastung) wurde die Leukozytenzahl bestimmt, um ihre Dynamik zu untersuchen. Dabei stellte die  $T_{pre}$ -Probeentnahme die Baseline dar.

Die Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  getestet. (Tabelle siehe Anhang 8.4.1) Dabei zeigten die Leukozyten-Anzahl eine Normalverteilung zu allen Zeitpunkten.

### 5.2.2 Ergebnisse für die Leukozyten-Messung

Bei der Betrachtung aller Proband\*Innen konnte mittels eines Wilcoxon-Tests ein signifikanter Unterschied in der T1-Testung zwischen den Zeitpunkten  $T_{pre}/T_{post}/T+60$  ( $p < 0,05$ ) (siehe Anhang 8.4.2) berechnet werden. In der T3-Testung zeigten sich in der Wilcoxon-Testung ein signifikanter Unterschied zwischen  $T_{pre}/T_{post}/T+30/T+60$ .

Die nachfolgende Tabelle 9 dient der Übersicht der Mittelwerte der Leukozyten.

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum
log_T1_pre_LEUK	29	,7812	,09914	,61	,95
log_T1_post_LEUK	29	,9730	,12685	,71	1,18
log_T1_30_LEUK	28	,7972	,12218	,54	,98
log_T3_pre_LEUK	29	,7455	,10194	,54	,95
log_T3_post_LEUK	29	,9408	,12072	,72	1,15
log_T3_30_LEUK	29	,8030	,13081	,53	1,01
log_T1_60_LEUK	29	,8531	,15146	,56	1,11
log_T3_60_LEUK	29	,8276	,14000	,51	1,06

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Leukozyten

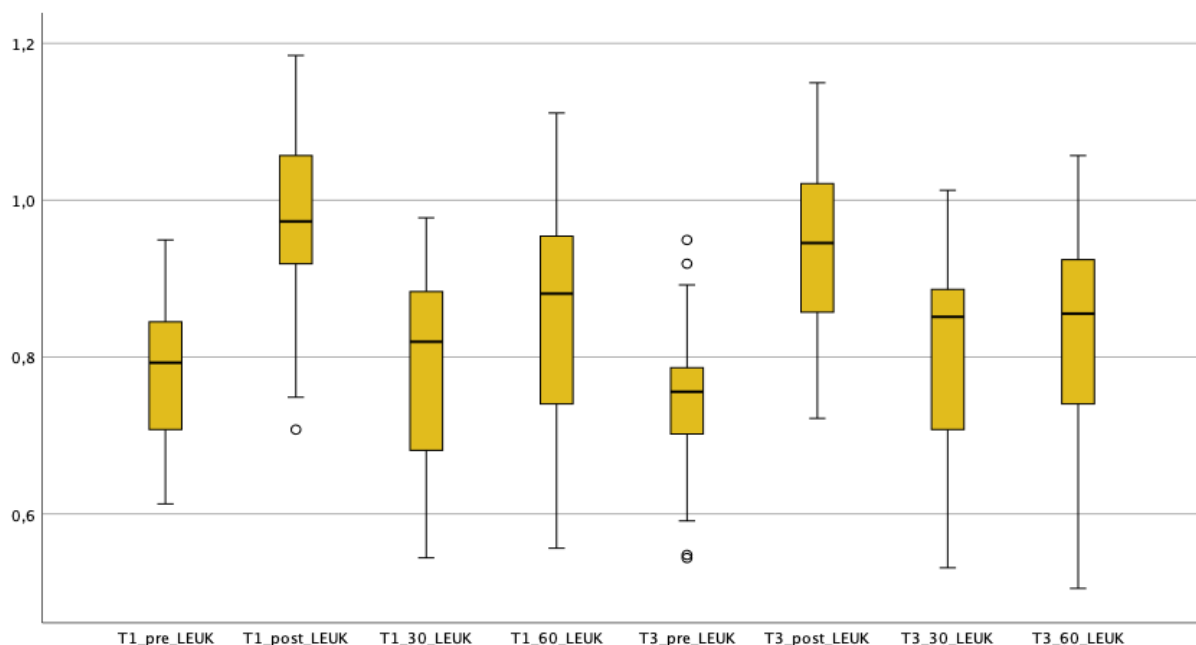


Abbildung 9: Ergebnisse der Gesamt- Proben der Leukozyten

So zeigte sich in der T1-Testung eine Erhöhung der Leukozyten von T1pre ( $0,78 \pm 0,09$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) auf T1post ( $0,97 \pm 0,13$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ,  $z = -4,70$ ,  $p = 0,000$ ). Zusätzlich zeigte sich eine Erhöhung von T1pre ( $0,78 \pm 0,09$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) gegenüber T1+60 ( $0,85 \pm 0,15$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ;  $z = -2,65$ ,  $p = 0,008$ ). Bei der T3-Testung stiegen die Leukozyten vom initial gemessen T3pre ( $0,74 \pm 0,10$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) gegenüber T3post ( $0,94 \pm 0,12$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ;  $z = -4,70$ ,  $p = 0,000$ ), um wieder zu den Zeitpunkten T+30 ( $0,80 \pm 0,13$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ;  $z = -2,21$ ,  $p = 0,027$ ) und T+60 ( $0,83 \pm 0,14$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ;  $z = -3,26$ ,  $p = 0,001$ ) zu fallen.

Anschließend wurden die Gruppen einzeln untersucht.

## Kontrollgruppe (CG)

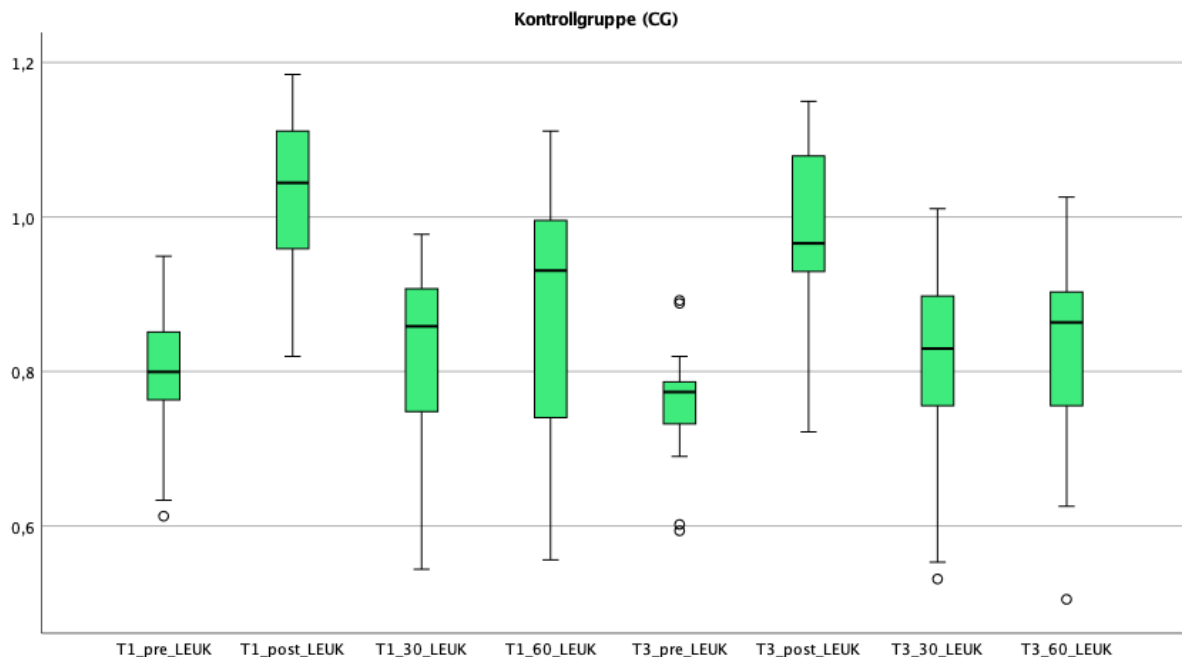


Abbildung 10: Leukozyten Boxplots der CG

### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum
log_T1_pre_LEUK	14	,7955	,09135	,61	,95
log_T1_post_LEUK	14	1,0259	,11377	,82	1,18
log_T1_30_LEUK	13	,8207	,13190	,54	,98
log_T3_pre_LEUK	14	,7587	,08678	,59	,89
log_T3_post_LEUK	14	,9720	,12178	,72	1,15
log_T3_30_LEUK	14	,8032	,14652	,53	1,01
log_T1_60_LEUK	14	,8851	,16321	,56	1,11
log_T3_60_LEUK	14	,8285	,14728	,51	1,03

Tabelle 11: Deskriptive Statistik der Leukozyten von der CG

Im Wilcoxon-Test zeigte sich in der Kontrollgruppe (CG) ein signifikanter Anstieg der Leukozyten zwischen den Zeitpunkten T1pre ( $0,79 \text{ Zellen}/\mu\text{l} \pm 0,09$ ) und T1post ( $1,02 \pm 0,11 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ,  $z = -3,33$   $p = 0,001$ ) sowie zwischen T1pre ( $0,79 \pm 0,09 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) und T1+60 ( $0,88 \pm 0,16 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ;  $z = -2,10$   $p = 0,035$ ) und T1+30 ( $0,82 \pm 0,13 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) und T1+60 ( $0,88 \pm 0,16 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ;  $z = -2,55$   $p = 0,011$ ). Zwischen den Zeitpunkten T1post ( $1,02 \pm 0,11 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) und T1+30 ( $0,82 \pm 0,13 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ;  $z = -3,11$   $p = 0,002$ ) fielen die gemessenen Leukozyten. Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Abfall der Leukozyten zwischen T1post ( $1,02 \pm 0,11 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) und T1+60 ( $0,88 \pm 0,16 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ;  $z = -2,79$   $p = 0,005$ ).

## Interventionsgruppe (IG)

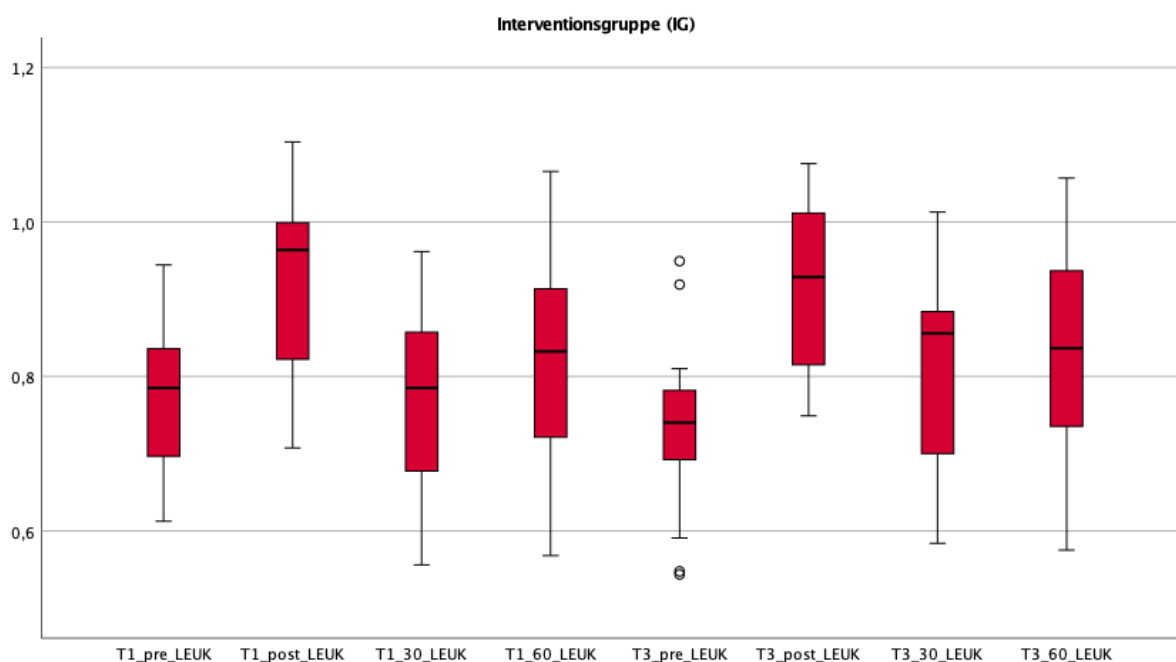


Abbildung 11: Leukozyten Boxplots der IG

### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum
log_T1_pre_LEUK	15	,7678	,10730	,61	,94
log_T1_post_LEUK	15	,9237	,12148	,71	1,10
log_T1_30_LEUK	15	,7768	,11368	,56	,96
log_T3_pre_LEUK	15	,7331	,11598	,54	,95
log_T3_post_LEUK	15	,9117	,11617	,75	1,08
log_T3_30_LEUK	15	,8029	,11952	,58	1,01
log_T1_60_LEUK	15	,8232	,13843	,57	1,07
log_T3_60_LEUK	15	,8267	,13804	,58	1,06

Tabelle 12: Deskriptive Statistik der Leukozyten von der IG

Im Wilcoxon-Test zeigte sich in der Interventionsgruppe (IG) ein signifikanter Anstieg der Leukozyten zwischen den Zeitpunkten T1pre ( $0,77 \text{ Zellen}/\mu\text{l} \pm 0,10$ ) und T1post ( $0,92 \pm 0,12 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ,  $z = -3,40$   $p = 0,001$ ). Zwischen den Zeitpunkten T1post ( $0,92 \pm 0,12 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) und T1+30 ( $0,78 \pm 0,11 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ;  $z = -3,12$   $p = 0,002$ ) sowie für T1post ( $0,92 \pm 0,12 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) und T1+60 ( $0,82 \pm 0,14 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ;  $z = -2,50$   $p = 0,012$ ) fielen die gemessenen Leukozyten signifikant. Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Leukozyten zwischen T1+30 ( $0,78 \pm 0,11 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) und T1+60 ( $0,82 \pm 0,14 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ;  $z = -2,97$   $p = 0,003$ ). In der T3-Testung stieg die Leukozytenzahl von T3pre ( $0,73 \pm 0,12 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) auf T3post ( $0,91 \pm 0,11 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ,  $z = -3,40$   $p = 0,001$ ) signifikant an.

Zusätzlich konnten signifikante Erhöhungen der Leukozyten zwischen den Zeitpunkten T3pre ( $0,73 \pm 0,12$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) und T3+30 ( $0,80 \pm 0,12$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ;  $z = -2,21$   $p = 0,027$ ) und T3pre ( $0,73$  Zellen/ $\mu\text{l} \pm 0,12$ ) gegenüber T3+60 ( $0,83 \pm 0,14$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ;  $z = -2,73$   $p = 0,006$ ) nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein Abfall der Leukozytenzahl zwischen den Zeitpunkten T3post ( $0,91 \pm 0,11$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) gegenüber T3+30 ( $0,80 \pm 0,12$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ;  $z = -2,61$   $p = 0,009$ ) und T3+60 ( $0,83 \pm 0,14$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ;  $z = -2,61$   $p = 0,009$ ).

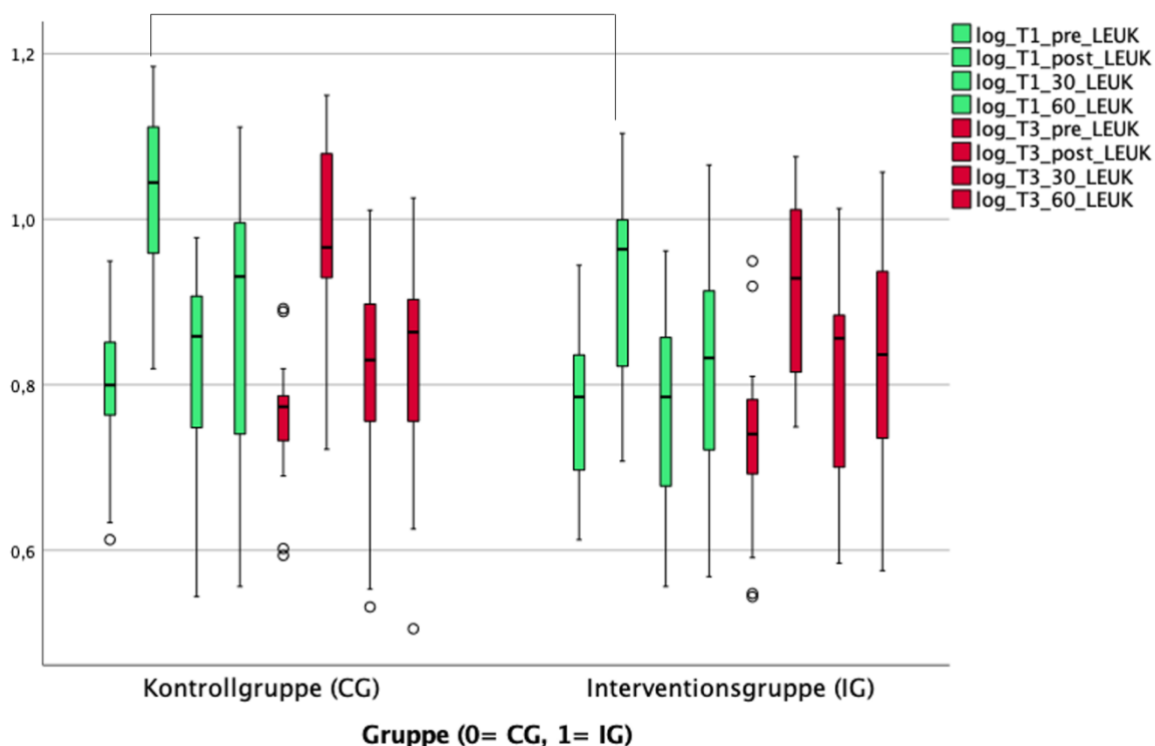


Abbildung 12: Vergleich der Leukozyten Boxplots CG vs. IG

Um einen Unterschied zwischen der Kontrollgruppe (CG) und Interventionsgruppe (IG) zu prüfen, wurde ein ungepaarter t-Test durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für die T1post-Messung. Zu einem F-Wert von 0,191 und eine dazugehörige Signifikanz von  $p = 0,666$  wurde die Varianzhomogenität mittels Levene-Tests (siehe Anhang 8.4.3) bestätigt (Levene-Test:  $F(0,191, p = 0,666, n = 29)$ ). Die Kontrollgruppe (CG) ( $1,03$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ,  $SD = 0,11$ ,  $n = 14$ ) hat in der T1post-Messung eine höhere Leukozytenzahl als die Interventionsgruppe ( $0,92$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ,  $SD = 0,12$ ,  $n = 15$ ). Die Effektstärke nach Cohen (1992) liegt bei  $r = 0,12$  und entspricht damit einem schwachen Effekt. (siehe Anhang 8.4.3)

In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte der Mauchly-Test eine signifikante Verletzung der Sphärizität ( $p = 0,0000$ ), sodass eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet wurde ( $\epsilon = 0,542$ ). So konnte die ANOVA einen signifikanten Effekt der Zeitpunkte nachweisen ( $F(3,794, 102,438) = 24,837$ ,  $p = 0,00$ ,  $\eta^2 = 0,479$ ), was nach Cohen auf einen starken Effekt hinweist. (siehe Anhang 8.4.4)

In den paarweisen Vergleichen mit Bonferroni-Korrektur zeigten sich zwischen mehreren Messzeitpunkten signifikante Unterschiede. Insbesondere zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen T1pre ( $0,87 \pm 0,10$ ) und T1post ( $0,97 \pm 0,13$ ) (Mittelwertdifferenz =  $-0,190$ ,  $p = 0,00$ ) sowie zwischen T1post ( $0,97 \pm 0,13$ ) und T1+30 ( $0,80 \pm 0,12$ ) (Mittelwertdifferenz =  $0,175$ ,  $p = 0,000$ ).

Auch zwischen T1post ( $0,97 \pm 0,13$ ) und T1+60 ( $0,84 \pm 0,15$ ), T3pre ( $0,74 \pm 0,10$ ), T3+30 ( $0,80 \pm 0,13$ ) und T3+60 ( $0,82 \pm 0,14$ ) bestehen signifikante Differenzen ( $p < 0,05$ ). Zudem wurden signifikante Unterschiede zwischen T1+30 ( $0,80 \pm 0,12$ ) und T1+60 ( $0,84 \pm 0,15$ ) ( $p=0,000$ ) nachgewiesen. Ebenso besteht ein signifikanter Unterschied zwischen T1+30 ( $0,80 \pm 0,12$ ) und T3+post ( $0,94 \pm 0,12$ ) ( $p=0,000$ ), sowie zwischen T3pre ( $0,74 \pm 0,10$ ) und T3post ( $0,94 \pm 0,12$ ) ( $p=0,000$ ). Hingegen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen T1pre und den Zeitpunkten T1+30, T1+60 und T3pre, T3+30 und T3+60 sowie zwischen T3+30 und T3+60. ( $p > 0,05$ ) (siehe Anhang 8.4.4)

### 5.3 Deskriptive Ergebnisse der LDH-Auswertung

#### 5.3.1 Übersicht über die LDH-Messungen

Zu den Zeitpunkten Tpre (fünf Minuten vor Belastung, in Ruhe), Tpost (innerhalb von fünf Minuten nach Belastung), T+30 (30 Minuten nach Belastung) und T+60 (60 Minuten nach Belastung) wurde die Laktatdehydrogenase (LDH) bestimmt, um ihre Dynamik zu untersuchen. Dabei stellte die Tpre-Probeentnahme die Baseline da.

Die Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  getestet (Siehe Anhang 8.5.2). Dabei zeigten die LDH-Werte eine Normalverteilung zu allen Zeitpunkten.

#### 5.3.2 Ergebnisse der LDH-Messungen

Bei der Betrachtung aller Proband\*Innen konnte mittels eines Wilcoxon-Tests ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten T1pre/T1post//T1+60 sowie für T3pre/T3post ( $p < 0,05$ ) (Siehe Anhang 8.5.3) berechnet werden.

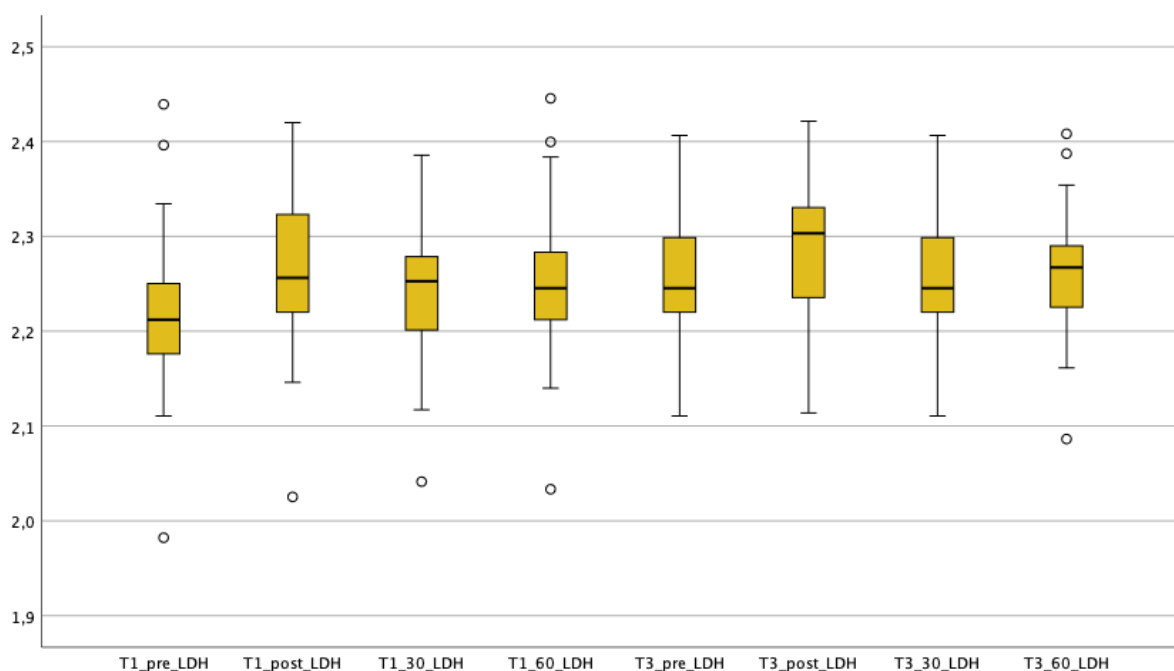


Abbildung 13: LDH Boxplots aller Proben

Die nachfolgende Tabelle 12 dient der Übersicht der Mittelwerte der Laktatdehydrogenase.

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum
log_T1_pre_LDH	29	2,2216	,08564	1,98	2,44
log_T1_post_LDH	28	2,2670	,08620	2,03	2,42
log_T1_30_LDH	29	2,2428	,07497	2,04	2,39
log_T3_pre_LDH	29	2,2564	,06704	2,11	2,41
log_T3_post_LDH	29	2,2861	,06832	2,11	2,42
log_T3_30_LDH	29	2,2564	,06704	2,11	2,41
log_T1_60_LDH	29	2,2511	,08520	2,03	2,45
log_T3_60_LDH	29	2,2619	,06857	2,09	2,41

Tabelle 13: Deskriptive Statistik LDH

So zeigte sich in der T1 Testung eine Erhöhung der LDH von T1pre ( $2,22 \pm 0,09$  mmol/L) auf T1post ( $2,26 \pm 0,09$  mmol/L,  $z = -3,67$   $p = 0,000$ ). Zusätzlich zeigte sich eine Erhöhung von T1pre ( $2,22 \pm 0,09$  mmol/L) gegenüber T1+30 ( $2,24 \pm 0,07$  mmol/L;  $z = -2,73$   $p = 0,006$ ) und T1+60 ( $2,25 \pm 0,09$  mmol/L;  $z = -2,80$   $p = 0,005$ ). Unter den Zeitpunkten T1post ( $2,26 \pm 0,09$  mmol/L) gegenüber T1+30 ( $2,24 \pm 0,07$  mmol/L;  $z = -2,94$   $p = 0,003$ ) und T1+60 ( $2,25 \pm 0,09$  mmol/L;  $z = -2,55$   $p = 0,011$ ) fiel die LDH signifikant.

Bei der T3-Testung stieg die LDH vom initial gemessenen T3pre ( $2,26 \pm 0,06$  mmol/L) gegenüber T3post ( $2,29 \pm 0,07$  mmol/L,  $z = -3,90$   $p = 0,000$ ). Von T3post ( $2,29 \pm 0,07$  mmol/L) fiel die LDH gegenüber T3+30 ( $2,26 \pm 0,07$  mmol/L,  $z = -3,90$   $p = 0,000$ ) und T3+60 ( $2,26 \pm 0,07$  mmol/L,  $z = -3,43$   $p = 0,001$ ) ab.

Anschließend wurden die Gruppen einzeln untersucht.

## Kontrollgruppe (CG)

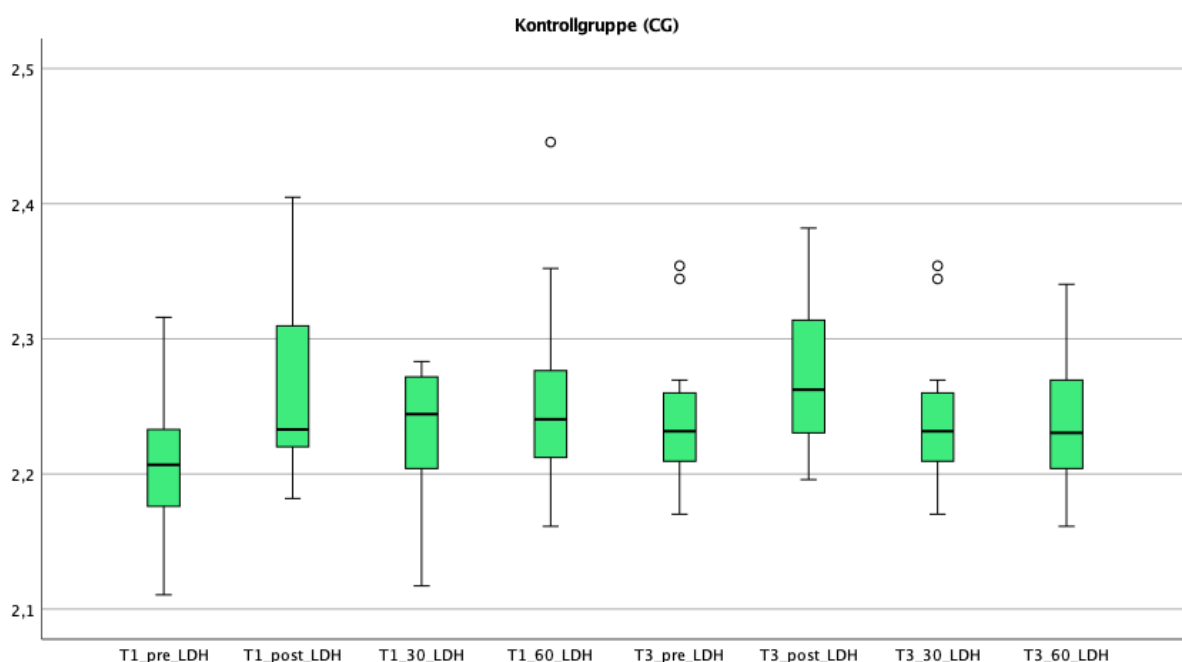


Abbildung 14: LDH Boxplots CG

Deskriptive Statistiken <sup>a</sup>					
	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum
log_T1_pre_LDH	14	2,2083	,05253	2,11	2,32
log_T1_post_LDH	14	2,2628	,06130	2,18	2,40
log_T1_30_LDH	14	2,2318	,04561	2,12	2,28
log_T3_pre_LDH	14	2,2428	,05247	2,17	2,35
log_T3_post_LDH	14	2,2762	,05824	2,20	2,38
log_T3_30_LDH	14	2,2428	,05247	2,17	2,35
log_T1_60_LDH	14	2,2551	,07223	2,16	2,45
log_T3_60_LDH	14	2,2392	,04709	2,16	2,34

Tabelle 14: Deskriptive Statistik LDH von CG

Im Wilcoxon-Test zeigte sich in der Kontrollgruppe (CG) in der T1-Testung eine signifikante Erhöhung der LDH von T1pre ( $2,21 \pm 0,05$  mmol/L) auf T1post ( $2,26 \pm 0,06$  mmol/L,  $z = -2,60$   $p = 0,009$ ). Zusätzlich zeigte sich eine Erhöhung von T1pre ( $2,21 \pm 0,05$  mmol/L) gegenüber T1+30 ( $2,23 \pm 0,04$  mmol/L;  $z = -2,20$   $p = 0,028$ ) und T1+60 ( $2,26 \pm 0,07$  mmol/L;  $z = -2,60$   $p = 0,009$ ). Zwischen den Zeitpunkten T1post ( $2,26 \pm 0,06$  mmol/L) gegenüber T1+30 ( $2,23 \pm 0,04$  mmol/L;  $z = -2,73$   $p = 0,006$ ) fiel die LDH signifikant.

Bei der T3-Testung stieg die LDH vom initial gemessenen T3pre ( $2,24 \pm 0,05$  mmol/L) gegenüber T3post ( $2,28 \pm 0,06$  mmol/L,  $z = -2,60$   $p = 0,009$ ). Von T3post ( $2,28 \pm 0,06$  mmol/L) fiel die LDH gegenüber T3+30 ( $2,24 \pm 0,05$  mmol/L,  $z = -2,60$   $p = 0,009$ ) und T3+60 ( $2,24 \pm 0,05$  mmol/L,  $z = -2,98$   $p = 0,003$ ) ab.

### Interventionsgruppe (IG)

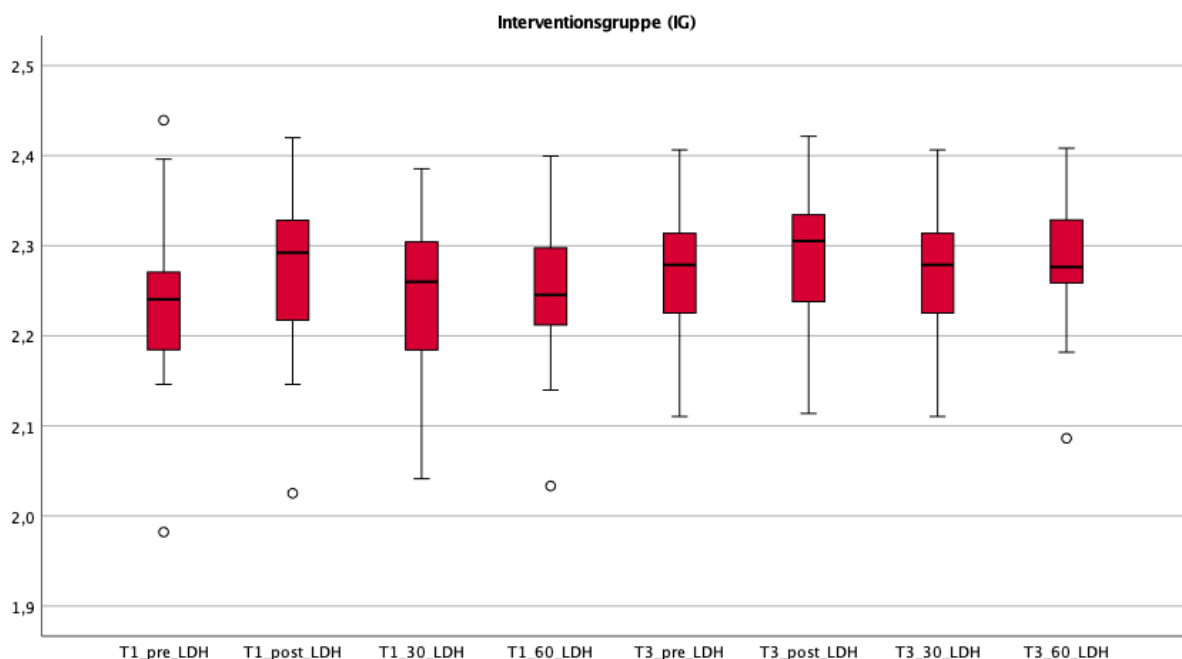


Abbildung 15: LDH Boxplots IG

Deskriptive Statistiken <sup>a</sup>					
	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum
log_T1_pre_LDH	15	2,2340	,10845	1,98	2,44
log_T1_post_LDH	14	2,2712	,10787	2,03	2,42
log_T1_30_LDH	15	2,2530	,09527	2,04	2,39
log_T3_pre_LDH	15	2,2691	,07794	2,11	2,41
log_T3_post_LDH	15	2,2954	,07743	2,11	2,42
log_T3_30_LDH	15	2,2691	,07794	2,11	2,41
log_T1_60_LDH	15	2,2473	,09819	2,03	2,40
log_T3_60_LDH	15	2,2830	,07969	2,09	2,41

Tabelle 15: Deskriptive Statistik LDH von IG

Im Wilcoxon-Test zeigte sich in der Interventionsgruppe in der T1-Testung eine Erhöhung der LDH von T1pre ( $2,23 \pm 0,11$  mmol/L) auf T1post ( $2,27 \pm 0,11$  mmol/L,  $z = -2,54$   $p = 0,011$ ). Zwischen den Zeitpunkten T1post ( $2,27 \pm 0,11$  mmol/L) gegenüber T1+60 ( $2,25 \pm 0,09$  mmol/L;  $z = -2,29$   $p = 0,022$ ) fiel die LDH signifikant.

Bei der T3-Testung stieg die LDH vom initial gemessenen T3pre ( $2,27 \pm 0,08$  mmol/L) gegenüber T3post ( $2,29 \pm 0,08$  mmol/L,  $z = -3,07$   $p = 0,002$ ). Von T3post ( $2,29 \pm 0,08$  mmol/L) fiel die LDH gegenüber T3+30 ( $2,27 \pm 0,08$  mmol/L,  $z = -3,07$   $p = 0,002$ ) und T3+60 ( $2,24 \pm 0,05$  mmol/L,  $z = -2,98$   $p = 0,003$ ) ab.

Zusätzlich wurde mittels Wilcoxon-Tests untersucht, ob es Unterschiede der zentralen Tendenzen zu den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, T+30, T+60) zwischen den Tests T1 und T3 gab. Hier konnte für LDH keine signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ ) festgestellt werden (Siehe Tabelle 8.5.4).

Auch bei der Betrachtung der einzelnen oben genannten Zeitpunkte, aufgeteilt in Kontroll- und Interventionsgruppe, ergaben sich im Wilcoxon-Test keine Unterschiede (Siehe Anhang 8.5.5).

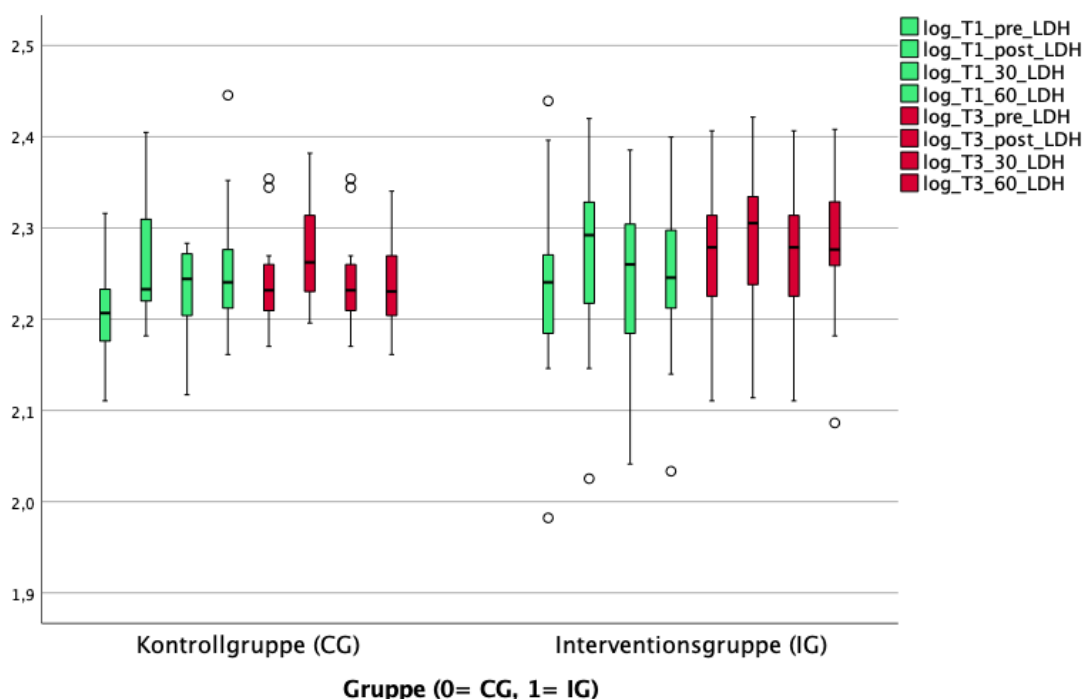


Abbildung 16: LDH Boxplots CG vs. IG

In einem ungepaarten t-Test konnte zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der CG und IG berechnet werden (Siehe Anhang 8.5.5).

In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte der Mauchly-Test eine signifikante Verletzung der Sphärizität ( $p=0,0000$ ), sodass eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet wurde ( $\epsilon=0,438$ ). So konnte die ANOVA einen signifikanten Effekt der Zeitpunkte nachweisen ( $F(3,006,82,787) = 7,134$ ,  $p = 0,00$ ,  $\eta^2=0,209$ ), was nach Cohen auf einen mittleren Effekt hinweist. Das Ergebnis deutet darauf hin, dass die Zeitpunkte einen statistisch bedeutsamen Einfluss auf die gemessene Variable haben. Allerdings sind weitere paarweise Vergleiche erforderlich, um spezifische Unterschiede zu identifizieren. (Siehe Tabelle 8.5.6). Zusammenfassend zeigten die paarweisen Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur einen signifikanten Unterschied zwischen T1pre ( $2,21 \pm 0,16$ ) und T1post ( $2,27 \pm 0,16$ ) (Mittelwertdifferenz=  $-0,190$ ,  $p=0,001$ ) sowie T3post ( $2,29 \pm 0,13$ ) und T1pre ( $2,21 \pm 0,16$ ) (Mittelwertdifferenz=  $-0,067$ ,  $p=0,001$ ), T1+30 ( $2,24 \pm 0,14$ ) (Mittelwertdifferenz=  $-0,042$ ,  $p=0,004$ ), T3pre ( $2,29 \pm 0,13$ ) (Mittelwertdifferenz=  $-0,03$ ,  $p=0,001$ ), T3+30 ( $2,26 \pm 0,13$ ) (Mittelwertdifferenz=  $-0,03$ ,  $p=0,001$ ), T3+60 ( $2,26 \pm 0,13$ ) (Mittelwertdifferenz=  $0,025$ ,  $p=0,023$ ). Zwischen den restlichen Zeitpunkten konnte signifikante Unterschiede ( $p > 0,05$ ) nachgewiesen werden. (Siehe Anhang 8.5.6).

## **5.4 Deskriptive Ergebnisse der Interleukin-Auswertung**

### **5.4.1 Vorgehensweise der Datenverarbeitung**

Es wurden insgesamt 12 Interleukine (IL) ausgewertet, um ihre Dynamik nach fünf Minuten (Tpost), +30 (T+30) und +60 (T+60) Minuten nach einer physischen Belastung zu untersuchen. Die Probeentnahme fünf Minuten vor der Belastung (Tpre) diente als Ausgangswert.

Im ersten Schritt wurden die Daten mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  untersucht. Dabei zeigten die Interleukine IFN-Gamma (IFN- $\gamma$ ), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10), Interleukin 17-F (IL-17F), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-5 (IL-5), Interleukin-22 (IL-22) sowie Tumornekrosefaktor-alpha (TFN- $\alpha$ ) eine Normalverteilung. Hingegen konnte bei Interleukin-17A (IL-17A), Interleukin-13 (IL-13), Interleukin-9 (IL-9) keine Normalverteilung nachgewiesen werden. Bei Normalverteilten Daten erfolgte ein Wilcoxon-Test verwendet, um die zentralen Tendenzen innerhalb einer Gruppe zu untersuchen. Zusätzlich wurde mittels Wilcoxon-Tests die Zeitpunkte (Tpre, Tpost, T+30, T+60) zwischen den Tests T1 und T3 auf Unterschiede geprüft. Ergänzend erfolgte eine Wilcoxon Testung mit Betrachtung aller Proben. Mittels ungepaarten t-Test wurden die Unterschiede zwischen Kontrollgruppe (CG) und Interventionsgruppe (IG) untersucht.

Bei nicht vorhanden sein einer Normalverteilung erfolgte ein Man-Whitney-U-Test zur Testung der Unterschiede zwischen CG und IG.

Ergänzend wurde eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten zu untersuchen. Bei nicht Einhaltung der Sphärizitätsannahme erfolgte falls möglich eine Greenhouse-Geisser-Korrektur sowie eine post-hoc Bonferroni-Korrektur.

Bei allen Tests wurde eine Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

### **5.4.2 Ergebnisse für Interleukin Interferon-Gamma (IFN-Gamma)**

Die Interferon-Gamma-Daten (IFN- $\gamma$ ) erfüllten die Voraussetzungen für eine Normalverteilung nach Testung mittels Shapiro-Wilk-Test ( $p > 0,05$ ) (Siehe Tabelle 8.6.2).

Um die Unterschiede der zentralen Tendenz innerhalb der Gruppen zu untersuchen, erfolgte eine Testung mit dem Wilcoxon-Test zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten T3post ( $1,00 \text{ pg/ml} \pm 0,36$ ) und T3+60 ( $0,96 \text{ pg/ml} \pm 0,34$ ) in der Interventionsgruppe ( $z = -2,20$ ;  $p = 0,028$ ).

Zusätzlich wurde mittels Wilcoxon-Tests untersucht, ob es Unterschiede der zentralen Tendenzen zu den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, T+30, T+60) zwischen den Tests T1 und T3 gab. Hier konnte für IFN-Gamma keine signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ ) festgestellt werden (Siehe Anhang 8.6.2).

Bei der Betrachtung aller Proben konnte mittels Wilcoxon-Tests ( $p < 0,05$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, T+30, T+60) ermittelt werden. (Siehe Anhang 8.6.3).

Um einen Unterschied zwischen der CG und der IG zu prüfen, wurde ein ungepaarter t-Test durchgeführt.

Dabei konnte zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der CG und der IG berechnet werden (Siehe Tabelle 8.6.7).

In der ANOVA mit Messwiederholung konnte im Mauchly-Test eine Verletzung der Sphärizität berechnet werden. ( $W = 0,000$ ,  $p = 0,00$ ). Die Varianzanalyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten, unabhängig von der verwendeten Korrektur. (Greenhouse- Geiser:  $p = 0,185$ ; Huynh- Feldt:  $p = 0,102$ ) (Siehe Anhang 8.6.8).

#### 5.4.3 Ergebnisse für Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 ist gemäß dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt, bei  $p > 0,05$  (Siehe Tabelle 8.7.1).

Bei der Betrachtung aller Proband\*Innen konnte mittels eines Wilcoxon-Tests ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten Tpre/Tpost/T+30/T+60 ( $p < 0,05$ ) für beide Testungen (T1 und T3) berechnet werden. (Siehe Tabelle 8.7.2)

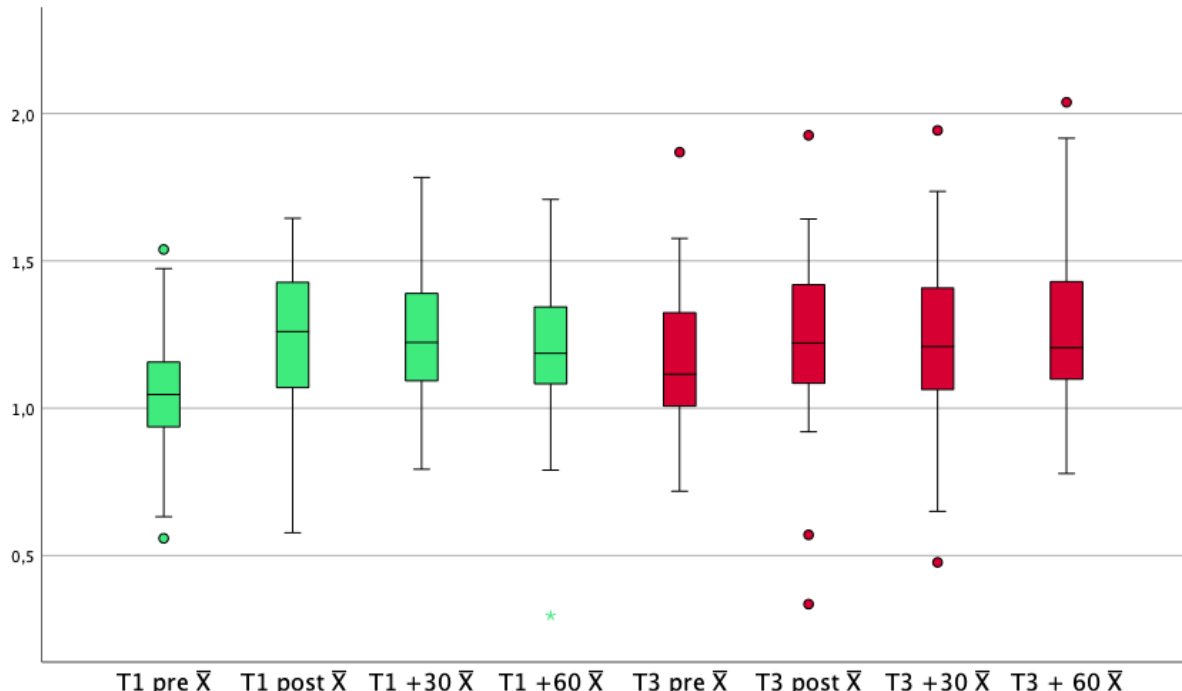


Abbildung 17: IL-6 Boxplots aller Proben

So zeigte sich eine Erhöhung von IL-6 von T1pre (1,05 pg/ml  $\pm$  0,25) auf T1post (1,23 pg/ml  $\pm$  0,27,  $z = -2,94$ ,  $p = 0,003$ ).

Zusätzlich zeigte sich eine Erhöhung von T1pre (1,05 pg/ml  $\pm$  0,25) gegenüber T1+30 (1,25  $\pm$  0,23;  $z = -3,30$ ,  $p = 0,001$ ) und T1+60 (1,18 pg/ml  $\pm$  0,29;  $z = -2,55$ ,  $p = 0,01$ ).

Bei der T3-Testung stieg das Interleukin vom initial gemessenen T3pre (1,17 pg/ml ± 0,30) gegenüber T3post (1,22 ± 0,36; z= -2,04, p= 0,041), T+30 (1,22 ± 0,35; z= -2,10, p= 0,035) und T3+60 (1,29 ± 0,32; z= -2,43, p= 0,015) an.

Die nachfolgende Tabelle 15 dient der Übersicht der Mittelwerte von Interleukin-6.

### Deskriptive Statistiken

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	20	,56	1,54	1,0523	,24751
T1 post $\bar{X}$	22	,58	1,64	1,2323	,27004
T1 +30 $\bar{X}$	23	,79	1,78	1,2504	,23568
T1 +60 $\bar{X}$	22	,30	1,71	1,1854	,29218
T3 pre $\bar{X}$	17	,72	1,87	1,1756	,30139
T3 post $\bar{X}$	20	,34	1,93	1,2230	,35860
T3 +30 $\bar{X}$	24	,48	1,94	1,2264	,34844
T3 + 60 $\bar{X}$	22	,78	2,04	1,2935	,31868
Gültige Werte (listenweise)	11				

Tabelle 16: Deskriptive Statistik IL-6

Anschließend wurden die Gruppen einzeln untersucht.

Im Wilcoxon-Test zeigten sich signifikante Anstiege in den Konzentrationen für die CG in T1pre gegenüber T1post (z=-2,073, p= 0,038), T1+30 (z= -2,599, p= 0,009), T1+60 (z=-2,429, p= 0,015).

Dabei stieg in der CG der Mittelwert von IL-6 von T1pre (1,08 pg/ml ± 0,24) auf T1post (1,7 pg/ml ± 0,30), T1+30 (1,18 pg/ml ± 0,21), T1+60 (1,22 pg/ml ± 0,20) (siehe Boxplot 18 unten) an.

In der CG konnten keine signifikanten Unterschiede in der T3-Testung nachgewiesen werden. (Siehe Anhang 8.7.3)

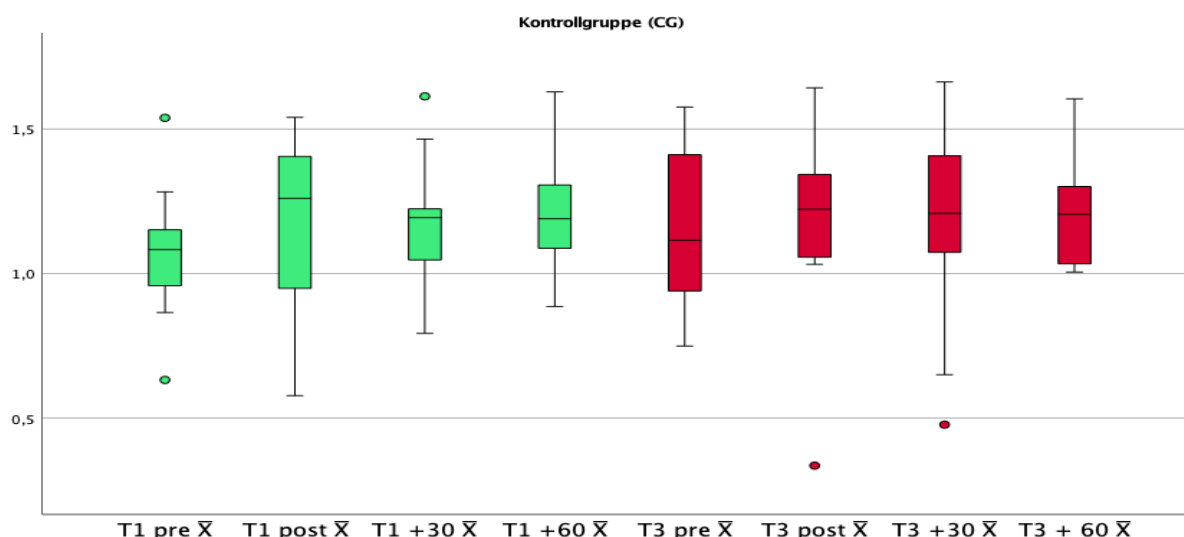


Abbildung 18: IL-6 Boxplots CG

In der IG zeigten sich signifikante Unterschiede von T1pre gegenüber T1post (z= -2,073, p= 0,038), T1+30 (z= -2,310, p= 0,021).

Auch bei der T3-Testung zeigten sich für die IG für T3pre gegenüber T3post ( $z = -2,395$ ,  $p = 0,017$ ), T3+30 ( $z = -2,191$ ,  $p = 0,028$ ) und T3+60 ( $z = -1,988$ ,  $p = 0,047$ ) signifikante Unterschiede.

So erhöhte sich der Mittelwert von IL-6 von T1pre ( $1,03 \text{ pg/ml} \pm 0,26$ ) zu T1post ( $1,31 \text{ pg/ml} \pm 0,21$ ) und T1+30 ( $1,33 \text{ pg/ml} \pm 0,24$ ). In der T3-Testung stieg IL-6 in der IG zum Zeitpunkt T3pre ( $1,18 \text{ pg/ml} \pm 0,30$ ) gegenüber T3post ( $1,27 \text{ pg/ml} \pm 0,35$ ), T3+30 ( $1,28 \text{ pg/ml} \pm 0,35$ ), T3+60 ( $1,36 \pm 0,39$ ) an (siehe Boxplot 19 unten).

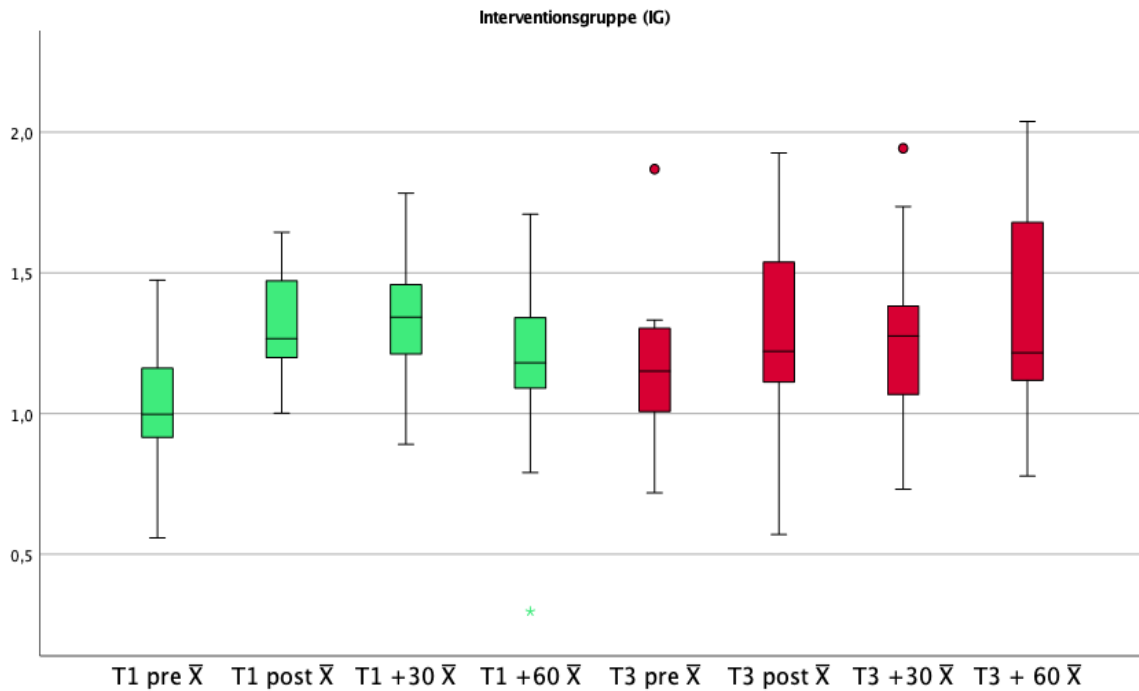


Abbildung 19: IL-6 Boxplots IG

Beim Vergleich der einzelnen Zeitpunkte (Tpre, Tpost, T+30, T+60) zwischen den Tests T1 und T3 konnten mittels Wilcoxon-Tests ( $p < 0,05$ ) keine signifikanten Unterschiede berechnet werden (Siehe Tabelle 8.7.3) (siehe Boxplot 20 unten).

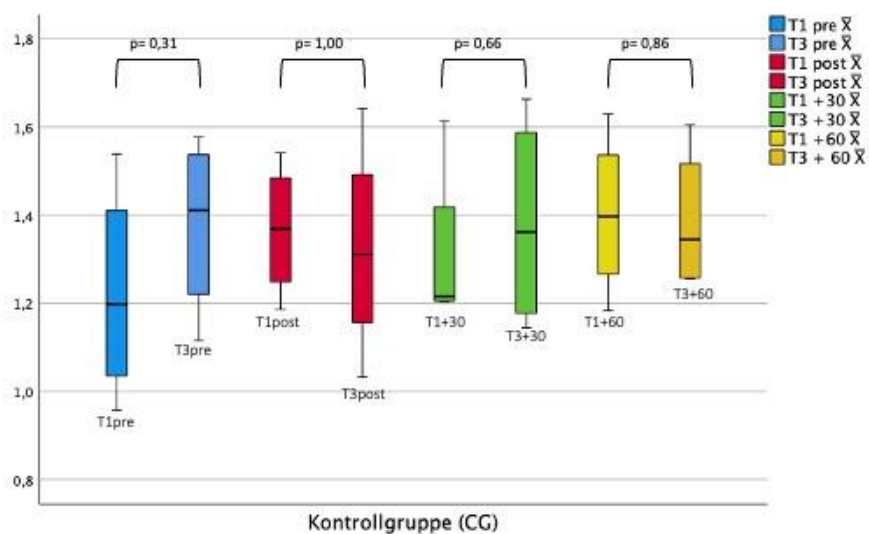


Abbildung 20: IL-6 Boxplots der CG T1 vs T3

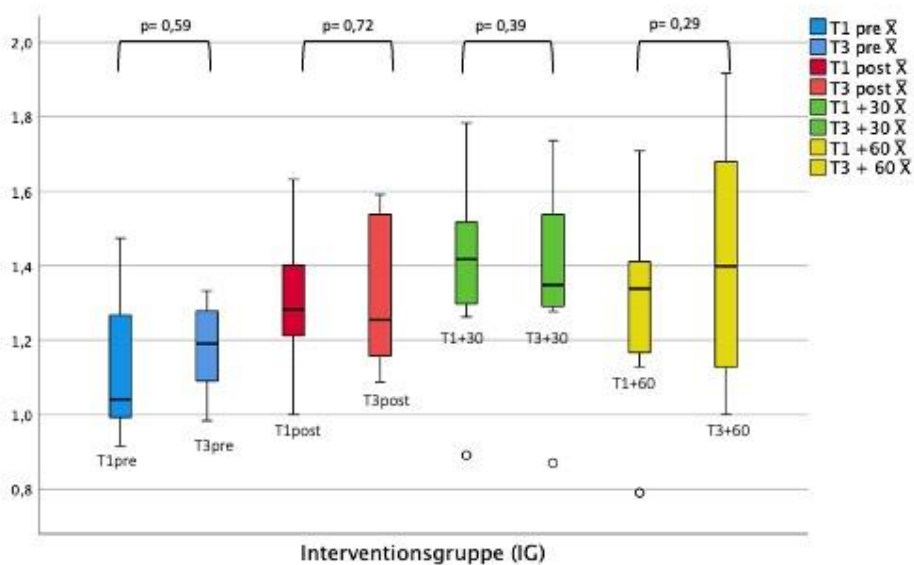


Abbildung 21: IL-6 Boxplots IG T1 vs. T3

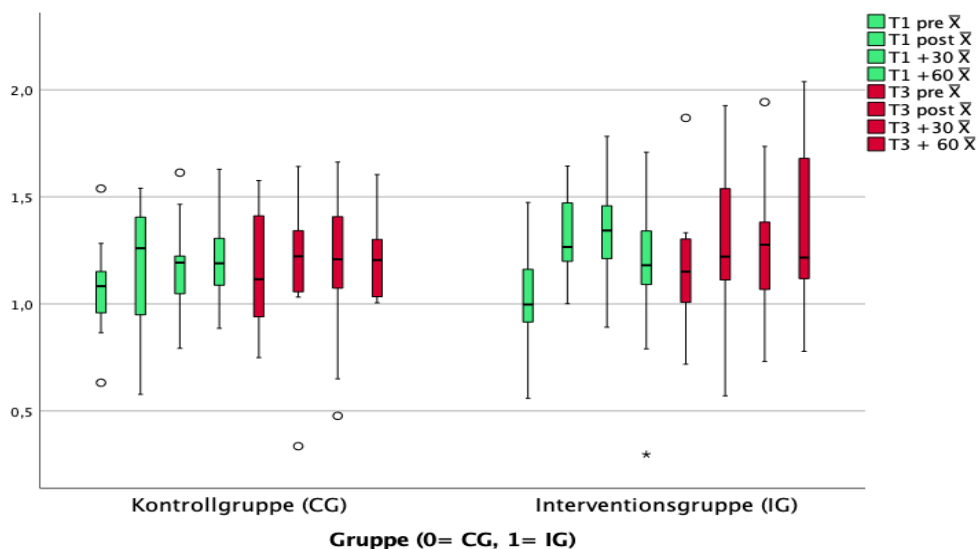


Abbildung 22: IL-6 Boxplots Übersicht

Um einen Unterschied zwischen der CG und der IG zu prüfen, wurde ein ungepaarter t-Test durchgeführt. Die notwendige Varianzhomogenität wurde mittels Levene-Tests ( $p > 0,05$ ), bestätigt. (Siehe Tabelle 8.7.4) Zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  konnte zwischen der CG und der IG kein signifikanter Unterschied zu den einzelnen Zeitpunkten (Tpre, Tpost, T+30, T+60) festgestellt werden (Siehe Anhang 8.7.4)

Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Haupteffekt der gesamten Zeitpunkte bei Annahme der Sphärizität ( $F(7,70) = 2,419$ ,  $p = 0,028$ ). Unter Anwendung der Huynh-Feldt-Korrektur bleibt der Effekt weiterhin signifikant ( $F(5,450, 54,497) = 2,419$ ,  $p = 0,043$ ). Dies deutet daraufhin, dass sich die Mittelwerte der Zeitpunkte insgesamt unterscheiden. Die berechnete Effektstärke ( $\eta^2 = 0,195$ ) deutet auf einen mittleren Effekt hin. Trotz des signifikanten ANOVA-Ergebnisses konnten die paarweisen Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede zwischen einzelnen Zeitpunkten nachweisen.

#### 5.4.4 Ergebnisse für Interleukin-10 (IL-10)

Die Daten für IL-10 erfüllten die Voraussetzungen für eine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk-Test ( $p > 0,05$ ) (Siehe Anhang 8.8.3)

Mittels Wilcoxon-Test wurde zu einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  untersucht, ob sich Unterschiede der zentralen Tendenz innerhalb einer Gruppe nachweisen lassen. Hierbei zeigte sich für die CG kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, T+30, T+60). In der IG zeigte sich im Wilcoxon-Test ein signifikanter Unterschied der Konzentration zwischen T1pre ( $0,77 \text{ pg/ml} \pm 0,16$ ) und T1+30 ( $0,70 \text{ pg/ml} \pm 0,78$ ) ( $z = -2,02$ ,  $p = 0,043$ ) (Siehe Anhang 8.8.6)

Darüber hinaus konnten innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede der Konzentrationen für die Zeitpunkte (Tpre, Tpost, T+30, T+60) zwischen den Tests T1 und T3 im Wilcoxon-Test ( $p < 0,05$ ) nachgewiesen werden (Siehe Anhang 8.8.3)

Bei der Betrachtung aller Proben, konnte mittels Wilcoxon-Test ( $p < 0,05$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, T+30, T+60) ermittelt werden (Siehe Anhang 8.8.5)

Abschließend erfolgte ein ungepaarter t-Test zu einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  um Unterschiede zwischen den zentralen Tendenzen der beiden Gruppen zu untersuchen. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Siehe Anhang 8.8.9)

In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte der Mauchly-Test eine signifikante Verletzung der Sphärizität ( $W = 0,000$ ,  $p = 0,00$ ). sodass eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet wurde ( $\epsilon = 0,350$ ). Unter Anwendung der Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte die ANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten. Die berechnete Effektstärke ( $\eta^2 = 0,131$ ) deutet auf einen kleinen bis mittleren Effekt hin, dieser ist jedoch nicht signifikant. Zusätzlich zeigten die Paarweisen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.8.10)

#### 5.4.5 Ergebnisse für Interleukin 17F (IL-17F)

Die Daten für IL-17F zeigten nach Berechnung mittels Shapiro-Wilk-Test ( $p > 0,05$ ) eine Normalverteilung. (Siehe Anhang 8.9.4)

Mittels Wilcoxon-Test konnte bei der Untersuchung aller Proben ein signifikanter Unterschied zwischen T1+post ( $1,59 \text{ pg/ml} \pm 0,64$ ) und T1+30 ( $1,50 \text{ pg/ml} \pm 0,68$ ) ( $z = -2,07$ ,  $p = 0,039$ ) nachgewiesen werden.

Bei der Überprüfung der zentralen Tendenzen zwischen den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, T+30, T+60) ergaben sich für die einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede im Wilcoxon-Test ( $p < 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.9.5)

Die Konzentrationen der einzelnen Zeitpunkte (Tpre, Tpost, T+30, T+60) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Tests T1 und T3 im Wilcoxon-Test zu einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$ . (Siehe Anhang 8.9.6)

Im ungepaarten t-Test ( $p < 0,05$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der CG und der IG nachgewiesen werden (Siehe Anhang 8.9.10)

In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte der Mauchly-Test eine signifikante Verletzung der Sphärizität ( $W = 0,009$ ,  $p = 0,001$ ). sodass eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet wurde ( $\epsilon = 0,455$ ). Unter Anwendung der Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte die ANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten. Die berechnete Effektstärke ( $\eta^2 = 0,029$ ) deutet auf einen sehr kleinen Effekt hin, dieser ist jedoch nicht signifikant. Zusätzlich zeigten die Paarweisen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.9.11)

#### 5.4.6 Ergebnisse für Interleukin 2 (IL-2)

Die Daten für IL-2 zeigten nach Berechnung mittels Shapiro-Wilk-Test ( $p > 0,05$ ) eine Normalverteilung (Siehe Anhang 8.10.3)

Im Wilcoxon-Test ( $p < 0,05$ ) zeigten sich für die IG zwischen den Zeitpunkten T3pre ( $0,59 \text{ pg/ml} \pm 0,49$ ) und T3post ( $0,64 \text{ pg/ml} \pm 0,49$ ) signifikante Unterschiede ( $z = -2,66$ ;  $p = 0,008$ ). Zwischen den anderen Zeitpunkten konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. (Siehe Anhang 8.10.5)

Die Konzentrationen der einzelnen Zeitpunkte (Tpre, Tpost, T+30, T+60) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Tests T1 und T3 im Wilcoxon-Test zu einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$ . (Siehe Anhang 8.10.6)

Unter Einschluss aller Proben zeigte sich ein signifikanter Abfall der Konzentration von T3+30 ( $0,77 \text{ pg/ml} \pm 0,35$ ) auf T3+60 ( $0,64 \text{ pg/ml} \pm 0,48$ ). ( $z = -2,33$ ;  $p = 0,02$ ) im Wilcoxon-Test. Für die restlichen Zeitpunkte konnte mittels Wilcoxon-Test ( $p < 0,05$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, T+30, T+60) ermittelt werden. (Siehe Anhang 8.10.5)

Im ungepaarten t-Test ( $p < 0,05$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der CG und der IG nachgewiesen werden (Siehe Anhang 8.10.9)

In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte der Mauchly-Test eine signifikante Verletzung der Sphärizität ( $W = 0,003$ ,  $p = 0,041$ ). sodass eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet wurde ( $\epsilon = 0,438$ ). Unter Anwendung der Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte die ANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten. Die berechnete Effektstärke ( $\eta^2 = 0,086$ ) deutet auf einen kleinen Effekt hin, dieser ist jedoch nicht signifikant. Zusätzlich zeigten die Paarweisen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.10.10)

#### 5.4.7 Ergebnisse für Interleukin 4 (IL-4)

Die Daten für IL-4 zeigten nach Berechnung mittels Shapiro-Wilk-Test ( $p > 0,05$ ) eine Normalverteilung (Siehe Anhang 8.11)

Der Wilcoxon-Test zeigte bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen weder für die CG noch für die IG signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den Zeitpunkten (Siehe Anhang 8.11.7)

Zischen den Zeitpunkten T1+60 ( $0,75 \text{ pg/ml} \pm 0,28$ ) und T3+60 ( $0,80 \pm 0,06$ ) zeigte sich in der Interventionsgruppe im Wilcoxon-Test ein signifikanter Anstieg ( $z = -2,43$ ,  $p = 0,015$ ). (Siehe Anhang 8.11.8)

Unter Einschluss aller Proben zeigte sich ein signifikanter Abfall der Konzentration von IL-4 zwischen T1post ( $1,56 \text{ pg/ml} \pm 0,55$ ) und T1+30 ( $1,52 \text{ pg/ml} \pm 0,57$ ) im Wilcoxon-Test ( $z = -2,28$ ;  $p = 0,023$ ). Zusätzlich zeigte der Wilcoxon-Test einen signifikanten Unterschied zwischen T1pre ( $1,57 \text{ pg/ml} \pm 0,50$ ) und T3pre ( $1,45 \text{ pg/ml} \pm 0,60$ ) ( $z = -2,16$ ;  $p = 0,031$ ). (Siehe Anhang 8.11.4)

Im ungepaarten t-Test ( $p < 0,05$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der CG und der IG nachgewiesen werden (Siehe Anhang 8.11.9)

In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte der Mauchly-Test eine signifikante Verletzung der Sphärizität ( $W = 0,021$ ,  $p = 0,000$ ). sodass eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet wurde ( $\epsilon = 0,507$ ). Unter Anwendung der Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte die ANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten. Die berechnete Effektstärke ( $\eta^2 = 0,066$ ) deutet auf einen kleinen Effekt hin, dieser ist jedoch nicht signifikant. Zusätzlich zeigten die Paarweisen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.11.10)

#### 5.4.8 Ergebnisse für Interleukin 5 (IL-5)

Die Daten für IL-5 zeigten nach Berechnung mittels Shapiro-Wilk-Test ( $p > 0,05$ ) eine Normalverteilung (Siehe Anhang 8.12.1)

Um die Unterschiede der zentralen Tendenz innerhalb der Gruppen zu untersuchen, erfolgte eine Testung mit dem Wilcoxon-Test zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Dabei konnten weder für die CG noch für die IG signifikante Unterschiede der Konzentrationen von IL-5 zwischen den Zeitpunkten Tpre, Tpost, T+30, T+60 nachgewiesen werden (Siehe Anhang 8.12.5)

Zusätzlich wurde mittels Wilcoxon-Test untersucht, ob es Unterschiede der zentralen Tendenzen zu den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, t+30, t+60) zwischen den Tests T1 und T3 gab. Hier konnten für IL-5 ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ ) festgestellt werden. (Siehe Anhang 8.12.6)

Unter Einschluss aller Proband\*Innen zeigte sich im Wilcoxon-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitpunkten Tpre, Tpost, T+30, T+60. ( $p < 0,05$ ) (Siehe Anhang 8.12.4)

In einem ungepaarten t-Test konnte zu einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  ebenfalls kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der CG und IG berechnet werden. (Siehe Anhang 8.12.7)

In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte der Mauchly-Test eine signifikante Verletzung der Sphärität ( $W = 0,000$ ,  $p = 0,000$ ). sodass eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet wurde ( $\epsilon = 0,235$ ). Unter Anwendung der Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte die ANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten. Die berechnete Effektstärke ( $\eta^2 = 0,135$ ) deutet auf einen kleinen Effekt hin, dieser ist jedoch nicht signifikant. Zusätzlich zeigten die Paarweisen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.12.8)

#### 5.4.9 Ergebnisse für Interleukin 9 (IL-9)

Nach Shapiro-Wilk-Testung erfüllten die Daten für IL-9 nicht die Voraussetzungen für eine Normalverteilung. ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.13.2)

Um die Unterschiede der zentralen Tendenz innerhalb der Gruppen zu untersuchen, erfolgte eine Testung mit dem Wilcoxon Test zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Dabei konnten weder für die CG noch für die IG signifikante Unterschiede der Konzentrationen von IL-9 zwischen den Zeitpunkten Tpre, Tpost, T+30, T+60 nachgewiesen werden (Siehe Anhang 8.13.6)

Zusätzlich wurde mittels Wilcoxon-Test untersucht, ob es Unterschiede der zentralen Tendenzen zu den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, T+30, T+60) zwischen den Tests T1 und T3 gab. Hier konnten für die IG signifikante Unterschiede zwischen T1+60 ( $0,93 \text{ pg/ml} \pm 0,30$ ) und T3+60 ( $0,86 \text{ pg/ml} \pm 0,43$ ) festgestellt werden ( $z = -2,19$ ;  $p = 0,028$ ). (Siehe Anhang 8.13.6)

Unter Einschluss aller Proband\*Innen zeigten sich im Wilcoxon-Test signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T1pre ( $0,88 \text{ pg/ml} \pm 0,40$ ) und T1post ( $0,97 \text{ pg/ml} \pm 0,36$ ) ( $z = -2,72$ ;  $p = 0,006$ ) und für T1post ( $0,97 \text{ pg/ml} \pm 0,36$ ) und T1+30 ( $0,88 \text{ pg/ml} \pm 0,44$ ) ( $z = -2,068$ ;  $p = 0,039$ ). Zusätzlich zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen T1post ( $0,97 \text{ pg/ml} \pm 0,36$ ) und T3post ( $0,86 \text{ pg/ml} \pm 0,43$ ) ( $z = -2,01$ ;  $p = 0,044$ ). (Siehe Anhang 8.13.4)

In einem Man-Whitney-U-Test konnte zu einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der CG und IG berechnet werden (Siehe Anhang 8.13.7)

In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte der Mauchly-Test eine signifikante Verletzung der Sphärität ( $W = 0,001$ ,  $p = 0,007$ ). sodass eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet wurde ( $\epsilon = 0,364$ ). Unter Anwendung der Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte die ANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten. Die berechnete Effektstärke ( $\eta^2 = 0,078$ ) deutet auf einen kleinen Effekt hin, dieser ist jedoch nicht signifikant. Zusätzlich zeigten die Paarweisen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.13.8)

#### 5.4.10 Ergebnisse für Interleukin 13 (IL-13)

Insgesamt konnten nur Werte weniger Probanden ( $n=3$ ) ausgewertet werden. Hierbei konnten für einige Zeitpunkte keine Werte gemessen werden.

Nach Shapiro-Wilk-Testung erfüllten die Daten für IL-13 nicht die Voraussetzungen für eine Normalverteilung. ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.14.3)

Um die Unterschiede der zentralen Tendenz innerhalb der Gruppen zu untersuchen, erfolgte eine Testung mit dem Wilcoxon-Test zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Dabei konnten weder für die CG noch für die IG signifikante Unterschiede der Konzentrationen von IL-13 zwischen den Zeitpunkten Tpre, Tpost, T+30, T+60 nachgewiesen werden (Siehe Anhang 8.14.6)

Zusätzlich wurde mittels Wilcoxon-Test untersucht, ob es Unterschiede der zentralen Tendenzen zu den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, T+30, T+60) zwischen den Tests T1 und T3 gab (Siehe Anhang 8.14.7). Hier konnte für IL-13 ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) festgestellt werden.

Unter Einschluss aller Proband\*Innen zeigten sich im Wilcoxon-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitpunkten Tpre, Tpost, T+30, T+60. ( $p < 0,05$ ) (Siehe Anhang 8.14.5)

In einem Man-Whithney-U-Test konnte zu einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  ebenfalls kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der CG und IG berechnet werden (Siehe Anhang 8.14.8)

In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte der Mauchly-Test eine signifikante Verletzung der Sphärizität ( $W = 0,000$ ,  $p = 0,000$ ). sodass eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet wurde ( $\epsilon = 0,143$ ). Unter Anwendung der Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte die ANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten. Die berechnete Effektstärke ( $\eta^2 = 0,500$ ) deutet auf einen mittleren Effekt hin, dieser ist jedoch nicht signifikant. Zusätzlich zeigten die Paarweisen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.14.9)

#### 5.4.11 Ergebnisse für Interleukin 17A (IL-17A)

Nach Shapiro-Wilk-Testung erfüllten die Daten für IL-17A nicht die Voraussetzungen für eine Normalverteilung. ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.15.3)

Um die Unterschiede der zentralen Tendenz innerhalb der Gruppen zu untersuchen, erfolgte eine Testung mit dem Wilcoxon-Test zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Dabei konnten in der IG signifikante Unterschiede der Konzentrationen von IL-17A zwischen den Zeitpunkten T3pre ( $0,53 \pm 0,24$ ) und T3+60 ( $0,73 \pm 0,23$ ) nachgewiesen werden ( $z = -2,073$ ;  $p = 0,038$ ) (Siehe Anhang 8.15.5)

Zusätzlich wurde mittels Wilcoxon-Test untersucht, ob es Unterschiede der zentralen Tendenzen zu den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, t+30, t+60) zwischen den Tests T1 und T3 gab (Siehe Anhang 8.15.5). Hier konnte in der Interventionsgruppe für IL-17A zwischen den Zeitpunkten T1+60 ( $0,58 \pm 0,22$ ) und T3+60 ( $0,73 \pm 0,23$ ) ein signifikanter Unterschied ( $z = -2,32$ ;  $p = 0,21$ ) gemessen werden. (Siehe Anhang 8.15.5)

Unter Einschluss aller Proband\*Innen zeigten sich im Wilcoxon-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitpunkten Tpre, Tpost, T+30, T+60. ( $p < 0,05$ ) (Siehe Anhang 8.15.7)

In einem Man-Whithney-U-Test konnte zu einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der CG und IG berechnet werden. (Siehe Anhang 8.15.8)

In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte der Mauchly-Test eine signifikante Verletzung der Sphärizität ( $W = 0,027$ ,  $p = 0,021$ ). sodass eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet wurde ( $\epsilon = 0,0577$ ).

Unter Anwendung der Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte die ANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten. Auch unter der Anwendung der Huynh-Feldt-Korrektur ( $\epsilon = 0,0816$ ) konnte keine signifikanten Ergebnisse nachgewiesen werden. Die berechnete Effektstärke ( $\eta^2 = 0,060$ ) deutet auf einen sehr kleinen Effekt hin, dieser ist jedoch nicht signifikant. Zusätzlich zeigten die Paarweisen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.15.9)

#### 5.4.12 Ergebnisse für Interleukin 22 (IL-22)

Die Daten für IL-22 erfüllten die Voraussetzungen für eine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk-Test ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.16.2)

Um die Unterschiede der zentralen Tendenz innerhalb der Gruppen zu untersuchen, erfolgte eine Testung mit dem Wilcoxon-Test zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Dabei konnte für die IG signifikante Unterschiede der Konzentrationen von IL-22 zwischen den Zeitpunkten T3pre ( $0,82 \pm 0,46$ ) und T3+60 ( $0,97 \pm 0,40$ ) nachgewiesen werden ( $z = -1,99$ ,  $p = 0,046$ ). (Siehe Anhang 8.16.6)

Zusätzlich wurde mittels Wilcoxon-Test untersucht, ob es Unterschiede der zentralen Tendenzen zu den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, T+30, T+60) zwischen den Tests T1 und T3 gab. Hier konnte für IL-22 ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten T1+60 ( $0,74 \pm 0,51$ ) und T3+60 ( $0,97 \pm 0,40$ ) in der IG ( $z = -2,48$ ,  $p = 0,013$ ) festgestellt werden. Zusätzlich zeigte sich in der CG für die Zeitpunkte T1+60 ( $0,85 \pm 0,45$ ) und T3+60 ( $0,67 \pm 0,52$ ) im Wilcoxon-Test ein signifikanter Unterschied ( $z = -2,04$ ,  $p = 0,041$ ) (Siehe Anhang 8.16.5)

Unter Einschluss aller Proband\*Innen zeigten sich im Wilcoxon-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitpunkten Tpre, Tpost, T+30, T+60. ( $p < 0,05$ ) (Siehe Anhang 8.16.6)

In einem ungepaarten t-Test konnte zu einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  ebenfalls kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der CG und IG berechnet werden (Siehe Anhang 8.16.8)

In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte der Mauchly-Test eine signifikante Verletzung der Sphärizität ( $W = 0,007$ ,  $p = 0,000$ ). sodass eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet wurde ( $\epsilon = 0,390$ ). Unter Anwendung der Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte die ANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten. Die berechnete Effektstärke ( $\eta^2 = 0,0036$ ) deutet auf einen sehr kleinen Effekt hin, dieser ist jedoch nicht signifikant. Zusätzlich zeigten die Paarweisen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.16.9)

#### 5.4.13 Ergebnisse für Interleukin-Tumornekrosefaktor-alpha (TFN- $\alpha$ )

Die Daten für TFN- $\alpha$  erfüllten die Voraussetzungen für eine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk-Test ( $p > 0,05$ ) (Siehe Anhang 8.17.3)

Um die Unterschiede der zentralen Tendenz innerhalb der Gruppen zu untersuchen, erfolgte eine Testung mit dem Wilcoxon-Test zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Dabei konnten weder für die CG noch für die IG signifikante Unterschiede der Konzentrationen von TFN- $\alpha$  zwischen den Zeitpunkten Tpre, Tpost, T+30, T+60 nachgewiesen werden (Siehe Anhang 8.17.6)

Zusätzlich wurde mittels Wilcoxon-Test untersucht, ob es Unterschiede der zentralen Tendenzen zu den Zeitpunkten (Tpre, Tpost, T+30, T+60) zwischen den Tests T1 und T3 gab. Hier konnten für TFN- $\alpha$  ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ ) festgestellt werden (Siehe Anhang 8.17.7)

Unter Einschluss aller Proband\*Innen zeigten sich im Wilcoxon-Test signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T1post ( $1,18 \pm 0,47$ ) und T1+30 ( $1,12 \pm 0,47$ ) ( $z = -2,46$ ,  $p = 0,014$ ) sowie zwischen T3pre ( $1,15 \pm 0,51$ ) und T3+30 ( $1,15 \pm 0,43$ ) ( $z = -1,97$ ,  $p = 0,049$ ) (Siehe Anhang 8.17.8)

Im ungepaarten t-Test ( $p < 0,05$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der CG und der IG nachgewiesen werden. (Siehe Anhang 8.17.9)

In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte der Mauchly-Test keine Verletzung der Sphärizität ( $W = 0,053$ ,  $p = 0,316$ ). Jedoch konnte in der ANOVA keine signifikanten Haupteffekte der Zeitpunkte nachgewiesen werden. ( $F(7,91) = 1,001$ ,  $p = 0,436$ ) Die berechnete Effektstärke ( $\eta^2 = 0,071$ ) deutet auf einen kleinen Effekt hin, dieser ist jedoch nicht signifikant. Zusätzlich zeigten die Paarweisen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. ( $p > 0,05$ ). (Siehe Anhang 8.17.10)

## **5.5 Ergebnisse der Korrelation zwischen BSI-Fragebögen und Interleukinen**

Zu den Zeitpunkten T(0), eine Woche vor dem ersten Belastungstest, und T(2), innerhalb einer Woche nach dem zweiten Belastungstest, wurde mittels BSI-Fragebögen psychische Symptome bezüglich einer möglichen vorliegenden Depression von den Proband\*Innen abgefragt.

Danach wurden die Summenwerte für die Skala der Depression auf mögliche Korrelationen mit den einzelnen Interleukinen untersucht. Hierbei wurde der Fokus zwischen der Baseline (Tpre) der Interleukine und den BSI-Werten gelegt, um einen möglichen Zusammenhang zu untersuchen.

Die BSI-Depression-Summendaten erfüllten die Voraussetzungen für eine Pearson-Korrelation nicht, da eine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk-Test ( $p > 0,05$ ) nicht gegeben ist (Siehe Anhang 8.18.1)

Daher wurde eine Spearman's RHO-Korrelationsanalyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Interleukinen und den Symptomen einer Depression mittels BSI-Fragebogen zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Korrelationen zwischen den Baseline-Werten der Interleukine und den Symptomen einer Depression (Siehe Anhang 8.17.2) Dies deutet darauf hin, dass kein Zusammenhang zwischen Interleukinen und Symptomen einer Depression bestehen könnte.

Es zeigte sich lediglich eine signifikante positive Korrelation zwischen Interferon- $\gamma$  zum Zeitpunkt T3pre und den Depressions-Symptomen zum Zeitpunkt T2 ( $\rho = 0,722$ ,  $p < 0,018$ ,  $n = 10$ ) Die Cohen's d-Effektstärke wurde berechnet, um die Stärke dieser Korrelation zu quantifizieren. Dieser betrug  $d = 0,72$ , welcher auf eine starke Effektstärke hinweist, so dass Interferon- $\gamma$  einen maßgeblichen Einfluss auf Depressions-Symptome haben könnte. (Siehe Anhang 8.18.2)

Zusätzlich zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen Interleukin-9 (T3pre) und den Depressions-Symptomen (T2) ( $\rho = 0,570$ ,  $p < 0,011$ ,  $n = 19$ ) (Siehe Anhang 8.18.2) Die Cohen's d-Effektstärke betrug  $d = 0,57$ , sodass von einem starken Effekt ausgegangen werden muss. Folglich könnte Interleukin-9 einen starken Einfluss auf Depressions-Symptome haben.

## **6 Diskussion**

### **6.1 Diskussion der Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der SPEER-Studie in Bezug auf die Forschungshypothesen diskutiert.

### **6.2 Erste Hypothese**

Die SPEER-Studie untersuchte die Auswirkung von online-begleitendem Lauf-Ausdauertraining auf 12 verschiedene Zytokine, wobei das Hauptmerkmal auf Interleukin-6 liegt.

Bei der Betrachtung aller Studien-Teilnehmenden (n=29) konnte für alle untersuchten Interleukine (IFN-Gamma, IL-6, IL-10, IL-17F, IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-17A, IL-22, TNF- $\alpha$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe in der SPEER-Studie nachgewiesen werden. Dies steht im Widerspruch zu zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten. Studien von Fonesca et al. (2021), Neubauer et al. (2008) und Fehrenbach & Schneider (2006) zeigen deutlich, dass körperliche Aktivität sowohl akute als auch langfristige Effekte auf das Zytokinprofil ausübt (11,13,288). Mögliche Ursachen für die fehlende Signifikanz in der SPEER-Studie könnte die geringe Anzahl der Teilnehmenden sein. Besonders deutlich wird dies, da Studien mit ähnlichen Limitationen in der Proband\*Innen-Anzahl ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Interleukin-Ausschüttung zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe herausstellen konnten (289).

Die Interleukine IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-5, IL-13, IL-4, IL-22 und IL-17F zeigten in der SPEER-Studie keine signifikanten Veränderungen über die Messzeitpunkte oder zwischen den untersuchten Gruppen. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Interleukine entweder keine unmittelbare Reaktion auf physische Aktivität zeigen oder von der Untersuchung nicht erfasst wurden. Als weitere Faktor könnte auch die Regulation von anderen Faktoren beeinflusst werden. Bei Betrachtung der Literatur stellt sich heraus, dass intensive körperliche Aktivität besonders IL-10 signifikant ansteigen lässt, was auf seine Rolle als antiinflammatorisches Zytokin im Rahmen der trainingsinduzierten Immunmodulation hindeutet (11). Bei IL-22 zeigt sich hingegen eine Veränderung der Ausschüttung in Abhängigkeit von der physischen Aktivität. So zeigte Alvarenga-Filho et al. (2016), dass moderates kombiniertes Training bestehend aus progressivem Widerstrandstraining und 30-minütigen aeroben Training auf einem Fahrradergometer die Ausschüttung von IL-22 signifikant reduziert. Hier gilt jedoch zu beachten, dass die Stichprobengröße sehr klein war (n= 8) (274). Ramos et al. (2020) bestätigte, dass die IL-22-Ausschüttung durch moderates Training gesenkt werden kann, jedoch konnte nachgewiesen werden, dass Hochintensives Intervall Training (HIIT) zu einer signifikanten IL-22 Steigerung führt (275).

In der SPEER-Studie konnte eine signifikante Erhöhung der IL-22-Konzentration in der Interventionsgruppe von T3pre ( $0,82 \pm 0,46$  pg/ml) auf T3+60 ( $0,97 \pm 0,40$  pg/ml,  $p = 0,046$ ) nachgewiesen werden. Da die Belastung für Teilnehmenden sehr individuell gestaltet wurde und eine kontinuierliche Steigerung erfolgte, ist ein direkter Vergleich nur eingeschränkt möglich. Allerdings könnte die IL-22-Erhöhung darauf hinweisen, dass das absolvierte Trainingsprogramm sehr intensiv war für die Proband\*Innen. Im Vergleich zu Ramos et al. (2020) besteht ein Einklang mit unseren Ergebnissen, da die signifikante IL-22-Erhöhung darauf hindeuten könnte, dass die Belastungsintensität ausreichend hoch war.

Die Studienlage zu IL-4, IL-5 und IL-13, IL-17F zeigen entsprechend der SPEER-Studie keine signifikanten Veränderungen in Folge sportlicher Aktivität. So bleiben die Konzentrationen nach unterschiedlichen Trainingsinterventionen weitgehend stabil (3,28,51,274).

IL-9 zeigte in der SPEER-Studie ebenfalls signifikante Veränderungen. So zeigte sich unter Beobachtung aller Proben zunächst eine Erhöhung von T1pre ( $0,88 \pm 0,40$  pg/ml) auf T1post ( $0,97 \pm 0,36$  pg/ml,  $p = 0,006$ ) mit anschließendem Abfall von T1post ( $0,97 \pm 0,36$  pg/ml) auf T1+30 ( $0,88 \pm 0,44$  pg/ml,  $p = 0,039$ ). Hashemi et al. (2022) untersuchten 24 an systemischen Lupus erythematoses erkrankte Teilnehmende und führten ein 8-wöchiges Training in der Interventionsgruppe aus. Dieses bestand aus aeroben sowie anaeroben Übungen. Hierbei stellten die Autor\*Innen keine signifikanten Unterschiede in den IL-9 Werten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe fest. Die Diskrepanz der Ergebnisse könnte an den unterschiedlichen absolvierten Trainingsmodalitäten liegen und machen weitere Studien, die den Zusammenhang zwischen physischer Aktivität und IL-9 Ausschüttung untersuchen notwendig. Ergänzend konnte Mennitti et al. (2022) bei adipösen Kindern zeigen, dass körperliche Aktivität den IL-9-Spiegel signifikant senkt im Vergleich zu inaktiven Kindern (243).

Obwohl der Altersdurchschnitt zwischen der Teilnehmenden der SPEER Studie ( $26,48 \pm 6,66$  Jahre) wesentlich höher ist als bei Mennitti et al. ( $11 \pm 3,3$  Jahre in der Kontrollgruppe und  $10 \pm 2,5$  Jahre in der Interventionsgruppe) unterstreicht die Studie die Notwendigkeit für weitere Untersuchungen.

Ebenfalls zeigte sich in der SPEER-Studie eine signifikante Erhöhung in der Interventionsgruppe für IL-17A. So erhöhte sich die Konzentration von T3pre ( $0,53 \pm 0,24$  pg/ml) und T3+60 ( $0,73 \pm 0,23$  pg/ml,  $p = 0,038$ ). Dieses Ergebnis wird in mehreren Studien bestätigt. So zeigte eine Studie von Hacker et al. (2021) eine signifikante Erhöhung von IL-17A im Zusammenhang mit intensiver körperlicher Belastung in Form von Badminton- und Fußballspielern (262). Dabei zeigte sich eine Steigerung der IL-17A-Werte in der „nicht erholt Phase“ (NOR) signifikant (von  $38,8 \pm 17,7$  pg/mL auf  $42,8 \pm 19,6$  pg/mL;  $p = 0,033$ ) (262). Diese Erhöhung wurde insbesondere nach wiederholtem intensivem Training beobachtet, was auf eine Belastungsinduzierte Aktivierung des Immunsystems hinweist. Demgegenüber zeigte die Studie von Heidarianpur et al. (2016), dass moderates Ausdauertraining eher zu einer Reduktion von IL-17A führte (von  $38,17 \pm 7,68$  pg/mL auf  $22,67 \pm 4,46$  pg/mL;  $p = 0,005$ ) (265). Hier gilt jedoch zu beachten, dass es sich um Tierexperiment handelte und eine weitere zusätzliche Einschränkung der Vergleichbarkeit vorliegt, da die IL-17A-Veränderungen bei Mäusen mit Morphinabhängigkeit untersucht worden sind. In der Kontrollgruppe, welche keine Abhängigkeit über Morphin hatten, zeigte sich keine signifikanten Veränderungen der IL-17A-Konzentrationen. Insgesamt ergeben sich hieraus Hinweise darauf, dass die Intensität der körperlichen Aktivität entscheidend ist. So scheint moderate Bewegung antiinflammatorische Effekte zu haben, während intensive Belastungen die IL-17A-Konzentrationen erhöhen. Es gilt zu beachten, dass die IL-17A-Konzentration sich nur in der T3-Testung signifikant veränderte. Dies könnte durch den Rosenthal-Effekt zu erklären sein. So könnten die Studienteilnehmenden in der zweiten Testung, eine höhere Intensität der Belastung forcieren, da sie eine verbesserte Leistungserwartung seitens der Studiendurchführenden vermuten. Eine andere mögliche Ursache könnte auch die verbesserte Leistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe sein, da sich eine Verbesserung der  $VO_2\text{max}$  zeigte und somit eine intensiviertere körperliche Belastung in der T3-Testung ermöglicht wurde.

Innerhalb der SPEER-Studie zeigte sich bei Interferon- $\gamma$  in der Interventionsgruppe ein signifikanter Abfall von T3post ( $1,00 \pm 0,36$  pg/ml) auf T3+60 ( $0,96 \pm 0,34$  pg/ml) ( $p = 0,028$ ). Vijayaraghava und K (2014) schlossen in ihrer Studie 18 gesunde Teilnehmende ein und untersuchten den Zusammenhang zwischen Interferon- $\gamma$  nach einer moderaten Übungseinheit, einer einzelnen anstrengenden Übungseinheit sowie nach einem Monat regelmäßiger Übung (118). Dabei bestand die Übung aus einem standardisierten 10m „Shuttle Walking test regime“. Die Autor:Innen stellten fest, dass nach einer einzelnen moderaten Übungseinheit die Interferon- $\gamma$ -Spiegel signifikant sanken. Der gleiche Effekt zeigte sich nach einer einzelnen anstrengenden Übungseinheit. Nachdem die Proband\*Innen einen Monat regelmäßig moderate Übungen absolvierten stieg der Interferon- $\gamma$ -Spiegel über die Ausgangswerte hinaus (118). Die Ergebnisse deuten somit darauf hin, dass akute physische Aktivität zu einem vorübergehenden Abfall der Interferon- $\gamma$ -Spiegel führt, während langfristige moderate körperliche Aktivitäten die Interferon- $\gamma$ -Spiegel erhöhen. Dieses Ergebnis deckt sich mit Beobachtungen der SPEER-Studie teilweise. So konnte in der SPEER- Studie ebenfalls ein Abfall der Interferon- $\gamma$ -Spiegel nach körperlicher Aktivität nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich über einen Beobachtungszeitraum von acht Wochen mit regelmäßigem Lauf- Ausdauertraining keinen signifikanten Unterschieden in den Ausgangswerten von Interferon-Gamma beim Vergleich von T1pre und T3pre ( $p = 0,068$ ). Eine mögliche Ursache hierfür könnte in den verschiedenen Trainingsmodalitäten liegen. Zusammengefasst deutet die SPEER- Studie wie auch die Literatur darauf hin, dass körperliche Aktivität einen direkten Einfluss auf Interferon- $\gamma$  hat.

Weitere und besonders größere Untersuchungen sind erforderlich, um die genauen Mechanismen hinter diesen Veränderungen zu verstehen und deren potenziellen klinischen Relevanz für entzündliche Erkrankungen und psychische Gesundheitsstörungen wie Depressionen zu bewerten.

Die SPEER-Studie zeigte, dass Interleukin- 2 in der Interventionsgruppe von T3pre ( $0.59 \pm 0.49$  pg/ml) auf T3post ( $0.64 \pm 0.49$  pg/ml) ( $p = 0.008$ ) signifikant ansteigt. Während es bei der Betrachtung aller Proben in der späten Erholungsphase es zu einem signifikanten Abfall von T3+30 ( $0.77 \pm 0.35$  pg/ml) auf T3+60 ( $0.64 \pm 0.48$  pg/ml) ( $p = 0.020$ ) kam. Beide Beobachtungen spiegeln sich in der Literatur wider. So konnte Kostrzewa-Nowak und Nowak (2020), die in ihrer Studie den Einfluss von intensiven Lauftraining auf 80 junge Männern untersuchte, feststellen dass progressives Ausdauertraining die IL-2-Konzentrationen signifikant ansteigen lässt (290). Die in der späten Erholungsphase signifikanten IL-2-Abnahme innerhalb der SPEER- Studie spiegelt vermutlich die Normalisierung des Immunsystems nach der Belastungsphase wider und entspricht den physiologischen Anpassungsmechanismen mit dem Ziel der Homöostase. Auch Sellami et al. (2021), die in einer umfassenden Übersichtsarbeit den Einfluss akuter und chronischer körperliche Belastung auf Immunmodulation im Alter untersuchen berichten von ähnlichen Ergebnissen. So berichten sie, dass nach körperlichen Aktivität und vorübergehender Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine, einschließlich IL-2, in der Erholungsphase eine Homöostase mit Normalisierung der IL-2-Werte erfolgt (291). Zusätzlich betonen Sellami et al. (2021), dass die Trainingsintensität eine wichtige Rolle in der IL-2-Ausschüttung spielt. So zeigte sich bei moderatem Training ein geringer IL-2-Anstieg im Vergleich zu intensivem Training (291). Insgesamt lässt sich festhalten, dass die IL-2-Konzentration im Verlauf des Trainings und während der Erholungsphase sich signifikant verändert, wobei Intensität und Dauer der körperlichen Belastung einen entschiedenen Einfluss auf die Immunmodulation zu haben scheinen.

In der SPEER-Studie stellte sich heraus, dass IL-6 nach Belastung signifikant steigt. In der Gesamtbetrachtung aller Proben stieg IL-6 signifikant von T1pre ( $1,05$  pg/ml  $\pm$   $0,25$ ) zu T1post ( $1,23$  pg/ml  $\pm$   $0,27$ ,  $p = 0,003$ ) an. Weiterhin zeigte sich eine Erhöhung von T1pre zu T1+30 ( $1,25$  pg/ml  $\pm$   $0,23$ ,  $p = 0,001$ ) und zu T1+60 ( $1,18$  pg/ml  $\pm$   $0,29$ ,  $p = 0,01$ ). In der T3-Testung stieg IL-6 von T3pre ( $1,17$  pg/ml  $\pm$   $0,30$ ) signifikant zu T3post ( $1,22$  pg/ml  $\pm$   $0,36$ ,  $p = 0,041$ ), T3+30 ( $1,22$  pg/ml  $\pm$   $0,35$ ,  $p = 0,035$ ) und T3+60 ( $1,29$  pg/ml  $\pm$   $0,32$ ,  $p = 0,015$ ). Hier gilt zu beachten, dass die erhöhten IL-6 Werte im Verlauf zwischen T+30 und T+60 graduell absanken.

Zusätzlich konnte in der Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg von IL-6 zwischen T1pre ( $1,08$  pg/ml  $\pm$   $0,24$ ) und T1post ( $1,7$  pg/ml  $\pm$   $0,30$ ) ( $p = 0,038$ ), T1+30 ( $1,18$  pg/ml  $\pm$   $0,21$ ) ( $p = 0,009$ ) und T1+60 ( $1,22$  pg/ml  $\pm$   $0,20$ ) ( $p = 0,015$ ) nachgewiesen werden, während in der Interventionsgruppe signifikante Unterschiede zwischen T1pre ( $1,03$  pg/ml  $\pm$   $0,26$ ) zu T1post ( $1,31$  pg/ml  $\pm$   $0,21$ ) ( $p = 0,038$ ) sowie T1+30 ( $1,33$  pg/ml  $\pm$   $0,24$ ) ( $p = 0,021$ ) nachgewiesen werden konnten. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Haupteffekt der Zeitpunkte ( $p = 0,028$ ), wobei die Effektstärke auf einen mittleren Effekt hinweist ( $\eta^2 = 0,195$ ). Die Bonferroni- Tests zeigten jedoch keinen weiteren signifikanten Messungen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der SPEER- Studie einen signifikanten Anstieg von IL-6 nach körperlicher Betätigung, sowohl unmittelbar nach Belastung (Tpost) als auch zu den nachfolgenden Zeitpunkten (T+30 und T+60). Zahlreiche Studien stimmen über ein mit unseren Ergebnissen und zeigen auf, dass IL-6 ein schnell reagierendes Zytokin nach physischer Aktivierung ist.

Marsland et al. (2017) zeigen in ihrer Metanalyse auf, dass akute körperliche Belastung zu einer transienten Erhöhung von IL-6 führt, wobei der Anstieg innerhalb von Minuten nach der Belastung messbar ist und innerhalb weniger Stunden wieder auf Baseline- Niveau zurückkehrt (183).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Lavebratt et al. (2017), die eine signifikante Erhöhung von IL-6 nach körperlicher Belastung nachweisen konnten, besonders bei intensiver Belastung (173). Desweiteren zeigen Lavebratt et al. (2017) auf, dass IL-6 eine zentrale Rolle in der Vermittlung an antiinflammatorischen Effekten nach körperlichen Betätigung spielt, da IL-6 sowohl als myokines Zytokin wirkt und somit nicht nur von Immunzellen, sondern auch von Myozyten ausgeschüttet wird (173). Dies könnte erklären, warum IL-6 sowohl als entzündungsförderndes als auch entzündungshemmendes Molekül beschrieben wird. Dies könnte die beobachteten Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe unserer Studie erklären, wobei die niedrigeren IL-6- Werte in der Interventionsgruppe auf eine verstärkte adaptive antiinflammatorische Reaktion hinweisen könnten.

Interessanterweise zeigte weitere Studien von Zhao et al. (2016) und Abd- El-Kader& Al-Jiffri (2016), dass langfristige körperliche Aktivität zu einer effizienteren Regulation der IL-6-Spiegel führen kann, wodurch die Entzündungsreaktion reduziert wird (175,176). Dieser Effekt konnte bei der SPEER-Studie nicht nachgewiesen werden. Dies könnte zu einem daran liegen, dass der Zeitraum der SPEER- Studie sich regelhaft nur über acht Wochen erstreckte im Gegensatz zu dem Beobachtungsraum von 18 Wochen bei Zhao et al. (2016). Desweiteren unterschied sich die physische Aktivität, da in der SPEER- Studie ein Lauf-Ausdauertraining absolviert wurde während bei Zhao et al. (2016) ein Fahrradtraining stattfand. Bei Abd- El-Kader& Al-Jiffri (2016) betrug der Beobachtungszeitraum zwölf Wochen, sodass hier vermutet werden kann, dass eine verlängerte physische Aktivität einen möglichen regulatorischen Einfluss auf Interleukin-6 hat. Es gilt bei beiden Studien zu beachten, dass diese keine gesunden Teilnehmende untersucht worden sind, sodass auch dies eine möglichen Einfluss auf die unterschiedlichen Ergebnisse haben könnte. Ergänzend hierzu berichten Nugent et al. (2021) über reduzierte IL-6-Konzentrationen nach interventionsbasierten Trainingsprogrammen wie Yoga, was darauf hindeutet, dass nicht nur intensive, sondern auch moderate Bewegungsformen einen entzündungshemmenden Effekt haben könnten (177).

Zusammenfassend zeigt die SPEER-Studie in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Studien, dass IL-6 nach körperlicher Belastung signifikant ansteigt, aber im Verlauf wieder abnimmt. Dies dient der kurzfristigen Anpassung des Immunsystems, wobei langfristig ausgeübte körperliche Aktivität dazu beitragen könnte, chronische Entzündungen zu reduzieren. Ein novum das aus der SPEER- Studie hervorgehenden Daten ist, dass ein Online betreutes Lauf-Ausdauertraining ähnliche regulatorische Effekte auf die Immunmodulation zu haben scheint wie nicht-online begleitendes Training. Dies ermöglicht aufgrund der inzwischen weiten Verbreitung des mobilen Internetzes eine hohe Erreichbarkeit von vielen Menschen.

Somit kann die erste Hypothese teilweise bestätigt werden, da nachgewiesen werden konnte, dass insbesondere IL-6 eine signifikante Änderung auf körperliche Aktivität aufweist. Zusätzlich zeigten sich signifikante Änderungen bei den Interleukinen IL-9, IL-22, IL-17A und IFN- $\gamma$ .

### 6.2.1 Zweite Hypothese

Die zweite Hypothese der SPEER-Studie befasste sich mit der Korrelation zwischen den Interleukinen und den durch den BSI-Fragebogen erfassten Depressionssymptomen.

Für zwei Interleukine konnten positive Korrelationen mit Depressionssymptomen bei T2 nachgewiesen werden. Interferon- $\gamma$  zeigte eine positive Korrelation mit den Depressionssymptomen bei T2 ( $\rho = 0.722$ ,  $p = 0.018$ ). Die berechnete Effektstärke nach Cohen's d betrug 0,72, was auf einen starken Effekt hinweist. In einer Studie von Hallberg et al. (2010) wurde untersucht, wie sich körperliche Aktivität auf die Ausschüttung von Zytokinen bei mit Patienten mit schwerer Depression auswirkt (289).

Hierbei stellten die Autor\*Innen fest, dass IFN- $\gamma$  bei gesunden Kontrollpersonen nach körperlicher Belastung signifikant abnahm, jedoch nicht bei Menschen, welche eine schwere Depression haben. Insgesamt gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patient\*Innen und den gesunden Kontrollpersonen. Insgesamt halten Hallberg et al. (2010) fest, dass eine Dysregulation der Immunantwort, insbesondere von proinflammatorischen Zytokinen, zu depressiven Symptomen beitragen könnte (289). Dies unterstützt indirekt die Ergebnisse der SPEER- Studie, das IFN- $\gamma$  eine Rolle bei Depression spielen könnte, da bei Patient\*Innen mit schwerer Depression der Spiegel nicht wie erwartet abfällt. Hierzu passend fand Dari et al. (2020) heraus, dass Patient\*Innen mit schwerer Depression signifikant höhere IFN- $\gamma$ - Serumspiegel aufweisen als gesunde Kontrollpersonen (292). In der prospektiven Fall- Kontrollstudie wurden 120 Patient\*Innen mit schweren Depressionen eingeschlossen und 100 gesunde Kontrollpersonen gegenübergestellt. Die Ergebnisse zeigten das Serum-IFN- $\gamma$  bei Patient\*Innen mit schwerer Depression signifikant niedriger waren als bei den gesunden (292). Zudem bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen den IFN- $\gamma$ -Spiegeln und den Hamilton-Depressionswerten. ( $r=-0,375$ ;  $p<0,001$ ). Dies deutet daraufhin, dass niedrigere IFN- $\gamma$ - Spiegel mit schweren Depressionen verbunden sind (292). So stimmen die Ergebnisse von Dari et al. (2020) mit denen der SPEER- Studie überein, dass Interferon- Gamma eine positive Korrelation mit Depressionssymptomen zeigt.

Ebenfalls korrelierte IL-9 signifikant mit den Depressionssymptomen bei T2 ( $\rho = 0.570$ ,  $p = 0.011$ ). Die hier berechnete Effektstärke nach Cohen's d betrug 0,57, was einen moderaten bis starken Effekt zeigt. Mehrere Studien haben eine mögliche Rolle von IL-9 im Zusammenhang mit depressiven Symptomen untersucht. So zeigte die Studie von Varshney et al. (2020) eine signifikante positive Korrelation zwischen IL-9 und dem PHQ-9- Score ( $\rho = 0.6191$ ,  $p = 0.003$ ), was darauf hindeutet, dass höhere IL-9 Serumwerte mit einer stärkeren Ausprägung depressiver Symptome assoziiert ist (235). Zusätzlich wurde IL-9 negativ mit der Lebensqualität, erfasst durch den ADDQoL- Score, von Patient\*Innen mit Diabetes Mellitus Typ 2 korreliert ( $\rho = -0.5737$ ,  $p = 0.0009$ ). Dies lässt darauf schließen, dass erhöhte IL-9- Spiegel mit einer schlechteren subjektiven Lebensqualität in dieser Patientengruppe einhergeht (235). Insgesamt konnte keine Studien gefunden werden, welche IL-9 bei gesunden Studien-Teilnehmenden untersuchten und mit Depression korrelierten. Aufgrund der eingeschränkten Anzahl der Proband\*Innen in der SPEER- Studie sind weitere umfassende Studien notwendig, um einen möglichen Zusammenhang zu untersuchen.

Die Ergebnisse der SPEER- Studie deuten darauf hin, dass eine erhöhte Konzentration von IFN- $\gamma$  und IL-9 vor der Belastung mit höheren Depressionssymptomen nach der Belastungsperiode assoziiert sein könnten. Dies könnte auf eine inflammatorische Aktivierung als möglichen Mechanismus hinter depressiven Symptomen hindeuten.

Jedoch bleibt die genaue physiologische Bedeutung dieser Korrelation unklar. Um IL-9 als möglichen Biomarker für depressive Symptome zu verwenden, sind weitere umfassendere Studien notwendig. Im Gegensatz hierzu scheint IFN- $\gamma$  gut mit Depressionssymptomen zu korrelieren, sodass sich hieraus neue therapeutische Ansatzpunkte für die Behandlung von schweren Depressionen ergeben könnten.

Zukünftige Studien sollte die genauen Mechanismen hinter der Interferon-Gamma-Dysregulation weiter untersuchen, um gegebenenfalls immunmodulatorische Therapeutika in der Behandlung zu etablieren.

Die übrigen Interleukine (IL-6, IL-10, IL-17F, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17A, IL-22 und TNF- $\alpha$ ) zeigen keine signifikanten Korrelationen mit den Depressionswerten in der SPEER- Studie. Diese Ergebnisse werden nur teilweise von der aktuellen Literatur gestützt. So stellten Hallberg et al. (2010) in ihrer Studie fest, dass die Zytokine IL-6 und TNF-alpha bei depressiven Patient\*Innen im Vergleich zu Gesunden Kontrollpersonen während körperlichen Belastung signifikant erhöht sind (289).

In einer Metaanalyse von Haapakoski et al. (2015) wurden 58 Studien untersucht, welche den Zusammenhang häufiger Entzündungsmarker und schwerer Depression beobachteten. Hierbei lag der Hauptfokus auf IL-6, TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  sowie auf dem Akutephaseprotein CRP (79). Dabei stellten die Autor\*Innen fest, dass depressive Menschen signifikant erhöhte IL-6-Spiegel aufwiesen. ( $d \approx 0,54$ ,  $p < 0,0001$ ). TNF- $\alpha$  hingegen zeigte einen positiven Zusammenhang mit Depression, jedoch mit hoher Heterogenität ( $d \approx 0,40$ ), sodass kein stabiler kumulativer Effekt nachgewiesen werden konnte (79). Auch Goldsmith et al. (2016) untersuchten in ihrer Meta-Analyse, die ebenfalls Zytokinveränderungen zwischen depressiven Personen im Kontext anderer psychischer Erkrankungen und gesunden Menschen vergleichen, fest dass IL-6 und TNF- $\alpha$  bei dem erkrankten Kollektiv signifikant erhöht waren im Vergleich zu den Gesunden (293). Gleichzeitig konnten sie nachweisen, dass IL-4 bei depressiven Patient\*Innen deutlich erniedrigt war (293). Ebenfalls zeigte eine Metaanalyse von Osimo et al, welche 107 Studien umfasst, dass IL-6 und TNF- $\alpha$  bei depressiven Erkrankten signifikant erhöht ist, während IL-4 reduziert war (294). Moulton et al. (2024) untersuchten in einer systemischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse gezielt die Interleukin 23/Th17-Achse bei Depression (295). Dabei wurde der Unterschied der Th17-Zytokine zwischen Depressiven und Gesunden quantifiziert. Hier fanden die Autor\*Innen heraus, dass IL-17A bei depressiven Patient\*Innen signifikant erhöht ist. Zusätzlich zeigte sich eine leichte Erhöhung von IL-5 (295). Auch Köhler et. Al (2017) konnten in ihrer Meta-Analyse 82 Studien analysieren, welche Zytokin-Spiegel bei Depressiven Erkrankten mit Gesunden Teilnehmenden vergleichen. Hier zeigte sich eine signifikante Erhöhung von IL-6, IL-12, IL-10 und IL-13 IL-18 und TNF- $\alpha$  bei depressiven Patient\*Innen. Im Gegensatz dazu zeigten andere Zytokine wie IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8 sowie IL-17A keine signifikanten Unterschiede (195).

Zusammenfassend zeigt die Literatur, dass entgegen den Ergebnissen der SPEER-Studie vor allem die Interleukine IL-6, TNF- $\alpha$  und IL-17A eine signifikante Korrelation mit Depressionen aufweisen. Jedoch zeigt die hier aufgezeigte Literatur ebenfalls keine signifikanten Assoziationen zwischen Depressionen und den Zytokinen IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13. Die Unterschiede könnten möglicherweise aufgrund der geringen Stichprobe ( $n=29$ ) innerhalb der SPEER-Studie zurückzuführen sein. Desweiteren zeigt die Verwendung der Spearman's Rho-Korrelationsanalyse bei kleineren Stichproben eine geringe Sensitivität gegenüber mittleren bis kleinen Effektstärken. Durch größere Stichproben sowie Anwendung sensibler statischer Methoden könnten neue Erkenntnisse über die Auswirkung von online- begleitendem Lauf-/Ausdauertraining auf Interleukine und deren Wirkung auf Depression untersucht werden. IFN- $\gamma$  und IL-9 hingegen zeigen in der SPEER-Studie signifikante Korrelationen mit Depressionssymptomen, sodass ein möglicher inflammatorischer Einfluss bei Depressionen bestehen könnte.

Die zweite Hypothese lässt sich anhand der SPEER-Studie nur für IFN- $\gamma$  und IL-9 bestätigen, wobei weitere Forschungen hierzu notwendig sind.

## **6.3 Diskussion der Methodik**

### **6.3.1 Studiendesign und Probandenkollektiv**

Diese Arbeit befasste sich mit der Interventionsstudie (SPEER-Studie), die im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Untersuchung die Ausschüttung von Interleukinen nach physischer Belastung untersuchte und die Auswirkungen auf Depressionssymptome beurteilte. Die Randomisierung erfolgte zu Beginn der Studie (T1) und basierte auf den Variablen Alter und Geschlecht. Dabei handelte es sich um eine Längsschnittstudie, bei der die Erhebung der Daten von Mitarbeitenden und Doktorand\*Innen mithilfe softwaregestützter Programme im Verlauf der Studie erfolgte. Ergänzend erfolgten Teile der Datenerhebung in persönlichen Gesprächen, um mögliche Rückfragen direkt klären zu können.

Die Untersuchung fand in einem nicht-klinischen Umfeld in der sportmedizinischen Ambulanz der Johannes-Gutenberg- Universität Mainz statt, sodass ausschließlich studienrelevante Daten im Fokus standen. Eine Verblindung der Studie erfolgte nicht, wodurch ein potenzieller Rosenthal-Effekt zum Messzeitpunkt T3 nicht ausgeschlossen werden kann. Trotz der Standardisierung der Abläufe sowie der Dokumentation war durch Personalwechsel ein Versuchsleitereffekt möglich.

Das ursprüngliche Ziel war die Rekrutierung von 70 Proband\*Innen mit einem ausgewogenen Geschlechterverhältnis. Dieses Ziel konnte jedoch aufgrund der SARS-COV-2-Pandemie nicht erreicht werden. So machten die dem Infektionsschutz dienenden gesetzlichen Anordnungen der Bundesregierung Deutschland ein Abbruch der Studie notwendig. Zusätzlich durften keine Tests in Intuitionen durchgeführt werden, sodass sich bei einigen Proband\*Innen der Interventionszeitraum ungewollt verlängerte. Nach Abschluss der Studie konnte unter Berücksichtigung der Drop-Outs 29 Teilnehmende in die Studie inkludiert werden. Hiervon wurden 14 der Kontrollgruppe und 15 der Interventionsgruppe randomisiert zugewiesen. Die reduzierte Fallzahl führte zu einer geringeren Teststärke.

Das angestrebte Geschlechterverhältnisses von 50:50 konnte nicht erreicht werden. In der SPEER- Studie betrug der Anteil der Männer 44,8% und der Frauenanteil lag bei 55,2%. Die Diskrepanz resultiert vor allem aus dem vorzeitigen Ende der Studie.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden gemäß den Vorgaben im Material- und Methodenteil festgelegt. Dabei erfolgte die Rekrutierung der Proband\*Innen über die Abteilung der Sportmedizin Mainz sowie Klinische Psychologie und Neuropsychologie, unterstützt durch Online-Ausschreibungen und Flyer im Großraum Mainz. Zur Sicherstellung der Eignung der Teilnehmenden erfolgte im Vorfeld ein Telefonscreening basierend auf den festgelegten Einschlusskriterien.

Um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zur allgemeinen Bevölkerungsstruktur zu erreichen, wurde ein heterogenes Probandenkollektiv gewählt. Aufgrund der Lokalisation der Abteilung der Sportmedizin auf dem Gelände der Johannes-Gutenberg-Universität wurden tendenziell jüngere Menschen akquiriert (Altersdurchschnitt 26,48 Jahre  $\pm$  6,66 Jahre), sodass die Ergebnisse keine vollständige Heterogenität aufweisen.

Ein wesentliches Auswahlkriterium war hier der untrainierte Trainingszustand der Proband\*Innen (<150 Minuten physische Aktivität pro Woche), sodass die Intervention als neuer Stimulus auf körperliche Leistungsparameter untersucht werden konnte. Hierfür wurden Teilnehmenden detailliert zu ihren sportlichen Aktivitäten befragt, um ein vergleichbares Ausgangsniveau sicherzustellen. Hier könnte eine mögliche Schwachstelle der Studienergebnisse liegen, da die Wahrhaftigkeit der Antworten diese maßgeblich beeinflusst. Da die im Rahmen der Untersuchung durchgeführten Stresstests (ScanSTRESS), Emotionsregulationstests (SRT, CERT) zeitlich unabhängig von den Blutentnahmen erfolgten, ist kein maßgeblicher Einfluss auf die vorliegende Arbeit zu erwarten.

Bei Neubauer et al. (2008) handelte es sich um eine Beobachtungsstudie von Ironman-Triathlet\* Innen, sodass keine Randomisierung erfolgte (11). Dies schränkt die Ergebnisse der Studie auf ein sehr enges Kollektiv ein und lässt keinen Vergleich zu, ob die Intervention selbst oder eine längerfristige physiologische Anpassung der Teilnehmenden vorliegt. Auch wenn Fonseca et al. (2021) keine Extremsportler\* Innen in ihre Studie inkludierte, kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht sicher bestimmt werden, ob der Effekt wirklich durch die Intervention bedingt ist (288).

Andere Studien führten eine Randomisierung durch. Dabei erfolgte allerdings die Unterteilung nach Trainingsintensität (leicht, moderat, intensiv) und nicht Interventions- und Kontrollgruppe. Somit konnte bei Lavebratt et al. (2021) die Auswirkung der Trainingsintensität beurteilt werden, was in der SPEER- Studie nicht möglich war (173).

Jedoch besteht weiterhin bei fehlendem Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die Möglichkeit die Trainingsmodalitäten auf sichere Effekte zu kontrollieren.

In der SPEER-Studie sowie in den genannten Untersuchungen erfolgte keine Verblindung, obwohl eine Verblindung der Versuchsleiter dazu hätte beitragen können, einen potenziellen Rosenthal-Effekt zu vermeiden.

Eine Verblindung der Versuchsperson gestaltete sich hingegen als problematisch, da das Differenzkriterium (trainieren/ nicht trainieren) den Teilnehmenden klar vermittelt werden musste. Um die Verblindung zu gewährleisten, hätte in der Kontrollgruppe ein ineffizientes und sinnloses Training durchgeführt werden müssen, was jedoch das Studienergebnis verfälscht hätte.

Auch die Einschlusskriterien vieler anderer Studien unterscheiden sich im Vergleich zur SPEER-Studie. So schloss Fonseca et al. (2021) wohl ebenfalls untrainierte Menschen mit ein, jedoch handelte sich dabei nur um Männer (288). Das biologische Geschlecht der Versuchspersonen kann aufgrund unterschiedlicher anthropometrischer Gegebenheiten und variierender Hormonhaushalte die Vergleichbarkeit der Studien erschweren. Eine geschlechtsspezifische Analyse der SPEER-Studie hätte allerdings die Anzahl der zu vergleichende Ergebnisse noch weiter reduziert, sodass bei kleineren Stichproben eine geringe Sensitivität gegenüber mittleren bis kleinen Effektstärke bestanden hätte. Die Studien von Neubauer et al. (2008) und Hallberg et al. (2010) hingegen analysieren entweder hochtrainierte Personen oder setzten keinen Fokus auf die körperliche Fitness, was einen direkten Vergleich erschwert (11,289).

Insgesamt war es schwierig, die Ein- und Ausschlusskriterien im Vergleich zur Literatur zu bewerten, da die Studien unterschiedliche primäre und sekundäre Zielsetzungen verfolgten. Die SPEER-Studie grenzt sich deutlich ab, indem sie unsportliche Personen mit einer strukturierten Erfassung der körperlichen Aktivität auswählte. Dies minimiert Störfaktoren durch bereits bestehende Trainingseffekte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das Studiendesign gut geeignet ist, um Veränderungen unter regelmäßigem Training zu beobachten. Eine randomisierte kontrollierte Studie stellt hierbei eine hochwertige Methode dar, um den Einfluss einer Intervention zuverlässig zu untersuchen.

### 6.3.2 Studienablauf

Die medizinischen Voruntersuchungen wurden gemäß festgelegtem Protokoll von qualifiziertem Fachpersonal des Sportmedizinischen Instituts der Johannes-Gutenberg-Universität vorgenommen. Die Blutentnahme und -verarbeitung erfolgten ebenfalls protokollgerecht (siehe Anhang) und wurden nach entsprechender Einarbeitung durch wissenschaftliche Mitarbeitende (Doktoranden) durchgeführt.

Die körperliche Belastung wurde mittels Spiroergometrie mit einem standardisierten Stufenprotokoll am Laufband durchgeführt. Dabei gilt die Spiroergometrie als genaues Verfahren, welches sich bewährte, um körperliche Leistungsfähigkeiten zu ermitteln (296). Auch andere Studien verwendeten die Spiroergometrie als diagnostisches Verfahren zur kontinuierlichen Erfassung der Atmung und des Gas-Stoffwechsels (11,288). Dabei zeigen Studien, dass spiroergometrische Messungen wichtige metabolische Informationen sowie eine Aussage über maximale Belastbarkeit, maximale Sauerstoffaufnahmekapazität und aerobe zw. anaerobe Schwelle liefern, welche mit z.B. Standardfeldtests nicht erfasst werden können (297,298). Diese wichtigen Daten aus den ergometrischen Belastungstest liefern wichtige Daten für die klinische und präventive Medizin. Jedoch gilt zu beachten, dass bei der Interpretation der Ergebnisse eine große Bandbreite von Befunden möglich ist, sowie unterschiedliche Belastungsprotokolle verwendet werden und allgemein akzeptierte

Referenzwerte fehlen (299). Im Rahmen der SPEER-Studie wurde ein Belastungsprotokoll verwendet, das sich in der Praxis bewährte. Für zukünftige Forschungsarbeiten ist es für den Vergleich mit bereits bestehenden Studien ratsam, auf die Vergleichbarkeit der Belastungsprotokolle in der Spiroergometrie zu achten.

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) wurde in der SPEER-Studie als Parameter zur Messung physiologischer Anpassungen verwendet, da sie als bester Indikator für kardiorespiratorische Ausdauer und sportliche Fitness gilt und häufig in der sportmedizinischen Forschung eingesetzt wird (300,301).

Zur Erfassung des Belastungsniveaus der Versuchspersonen wurde die BORG-Skala genutzt, die die subjektive Wahrnehmung der Anstrengung während des Trainings misst. Die BORG CR-10 Skala zeichnet sich durch eine hohe Reliabilität und eine starke Korrelation zur visuellen Analogskala aus (302,303). Sie ist unabhängig von Geschlecht, Alter, Trainingsmodalität und körperlichen Aktivitätsniveau und ermöglicht somit eine einfache und schnelle Einschätzung der Anstrengung ohne zusätzliche Belastung durch längere Sprachäußerungen.

Diese Eigenschaften machen die Borg-Skala zu einem geeigneten Instrument zur Erfassung der subjektiven Belastung während der Spiroergometrie, was für die Vergleichbarkeit der Belastungsprotokolle in der Studie von Bedeutung war.

Die Interleukin-Messungen erfolgten durch das Labor der Universität Salzburg, Österreich. Dabei wurde ein Sandwich-Immunoassay mit dem „Human Inflammation Panel 1“ der Firma LEGENDplex™, (BioLegend, San Diego, Vereinigte Staaten) verwendet. Dieses erlaubte die gleichzeitige Quantifizierung verschiedener Zytokine (IL-5, IL-13, IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IFN-Gamma, TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL17F, IL-4, IL22) mittels fluoreszenzmarkierter Beads. Die Messung erfolgt an einem Durchflusszytometer und die Auswertung mittels der herstellereigenen Software (LEGENDplex™ Data Analysis Software Version 7.1, San Diego, Vereinigte Staaten) (287). Dabei basiert der LEGENDplex™ auf denselben Prinzipien wie ein Sandwich-ELISA, und unterscheidet sich darin, dass bis zu 14 Analyten gleichzeitig quantifiziert werden können und eine simultane Durchflusszytometrie durchgeführt wird. Dabei zeichnet sich der LEGENDplex™ „Human Inflammation Panel 1“ durch eine hohe Genauigkeit (80-120% Spike-Wiederfindung), Sensitivität im Picogramm-Bereich und herausragende Spezifität aus, Dank hochaffiner monoklonaler Antikörper (287). Andere Studien benutzen ebenfalls verschiedenste ELISA-Verfahren, sodass eine präzise Quantifizierung der Zytokine gegeben war (11,173,287,288,293).

Die Erfassung der Depressionssymptome erfolgte mittels Brief Symptom Inventory (BSI) Fragebogen. Dieses psychologische Selbstbeurteilungsinstrument diente zur Erfassung der subjektiven psychischen Belastung anhand von 53 Symptomen über einen Zeitraum von sieben Tagen (65). Dabei weist der BSI eine hohe konvergente und diskriminante Validität auf. Dadurch korreliert der BSI mit ähnlichen Konstrukten aus anderen psychologischen Tests. Dies wurde in zahlreichen Studien bestätigt, unter anderem durch hohe Korrelationen mit dem SCL-90-R (Symptom Check List), was auf eine äquivalente Erfassung der Belastung hinweist (65). In der aktuellen Literatur konnten keine vergleichende Daten zwischen dem BSI und den in anderen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung von Depressionen gefunden werden. Jedoch zeigten Ma et al. (2021) in ihrer Studie, dass der von Lavebratt et al. (2017) verwendete PHQ-9 eine hohe Zuverlässigkeit und Validität aufweist und vergleichbar ist mit dem HAMD-17 (304). Somit stellt er eine praktikable Alternative zum HAMD-17 da, der zur Wertung von Depressionen von Zhao et al. (2016) und Haapkoski et al. (2015) eingesetzt wurden (79,176). Somit ist davon auszugehen, dass verschiedene Tests zur Erfassung von Depressionssymptomen eine gewisse Vergleichbarkeit und besondere Reliabilität innehaben, wobei hier eine genaue Vergleichbarkeit zwischen der SPEER-Studie und anderen Studien erschwert ist.

## 6.4 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der SPEER-Studie zeigen, dass einige Interleukine (z.B. IL-6, IL-9, IL-17A, IL-22) auf die Belastung signifikant reagieren. Insbesondere IL-6 wies seine signifikante Zunahme unmittelbar nach der Belastung auf ( $p=0,003$ ). Gleichzeitig zeigten die fehlenden signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe) die Limitation hinsichtlich der Interpretation der Wirksamkeit der Intervention.

Ein weiteres Problem besteht in der hohen Variabilität der IL-Werte, die trotz normalverteilter Daten keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigte. So zeigte die ANOVA mit Messwiederholung keine signifikanten Unterschiede im Gesamtverlauf bei IL-9 ( $p > 0,05$ ). Die berechnete Effektstärke mit ( $\eta^2 = 0,078$ ) weist auf einen kleinen, nicht signifikanten Effekt hin. Dies könnte auf die hohe Variabilität der IL-9-Werte innerhalb der Gruppen zurückzuführen sein, sodass die signifikanten Unterschiede zwischen Gruppen nicht nachzuweisen sind. Ähnlich verhält es sich bei IL-17A sowie IL-22 bei denen jeweils die ANOVA mit Messwiederholung ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ) nachweisen konnte, trotz signifikanter Unterschiede zwischen einzelnen Messungen.

Eine mögliche Fehlerquelle der statistischen Auswertung ist die Vielzahl durchgeführter Tests, die trotz Bonferroni-Korrektur die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde erhöhte. Die geringe Effektstärke von  $\eta^2 = 0,036$  bis  $0,195$  in den ANOVA-Ergebnissen weist darauf hin, dass die Veränderungen im Zytokinprofil nach körperlicher Belastung zwar vorhanden sind, jedoch nur von geringer praktischer Relevanz sind.

Zusammengefasst deutet die Untersuchung auf eine Belastungsreaktion hin, die jedoch aufgrund der fehlenden signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe sowie der begrenzten Stichprobengröße nur vorsichtig interpretiert werden sollte.

Die vorliegenden Ergebnisse der SPEER-Studie deuten auf eine potenzielle Korrelation zwischen den Interleukinen IFN- $\gamma$  und IL-9 und depressiven Symptomen hin. Dennoch ist die geringe Stichprobe der zu verwerteten Plasmaproben mit  $n=10$  zu gering und schränkt die Aussagekraft erheblich ein. Zusätzlich kann aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Tests die Gefahr von Zufallsbefunden vorliegen.

Trotz der signifikanten Korrelationen bleibt die Frage, wie groß der Einfluss der Interleukine tatsächlich ist, da die Effektstärken moderat bis stark ausfallen.

Trotz dieser signifikanten Ergebnisse konnten für die übrigen Interleukine keine signifikanten Korrelationen mit Depressionssymptomen nachgewiesen werden. Dies könnte wiederum an der geringen Stichprobengröße liegen, welche die statistische Robustheit der Ergebnisse mindert. Des Weiteren könnten die Messpunkte ( $T_{pre}$ ,  $T_{post}$ ,  $T+30$ ,  $T+60$ ) nicht optimal gewählt worden sein, um die dynamischen Veränderungen mit depressiven Symptomen zu vergleichen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die SPEER-Studie eine signifikante Reaktion einiger Interleukine auf körperliche Belastung nachweist, insbesondere von IL-6. Jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Intervention- und Kontrollgruppe, was die Interpretation der Interventionseffekte einschränkt. Hohe Variabilität der IL-Werte und geringe Stichprobengröße mindern die statische Aussagekraft und erhöhen die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden. Trotz moderater bis starker Korrelation zwischen einzelnen Interleukinen und depressiven Symptomen bleiben deren Einfluss auf praktische Relevanz unklar.

## 6.5 Limitationen

Aus den weiter oben genannten Diskussionspunkte geht hervor, dass verschiedene Studien unterschiedliche Zugänge und Analyseparameter erheben, sodass nur eine bedingte Vergleichbarkeit gegeben ist. Dennoch ist mit Blick auf die Gesamtstudienlage ähnliche Tendenzen bezüglich der Interleukin-Ausschüttung nach physischer Belastung zu erheben sowie eine mögliche Korrelation mit Depressionssymptomen vorhanden. Dabei unterscheidet sich die SPEER-Studie von den meisten Studien darin, dass unспортliche Versuchspersonen untersucht worden sind, sowie eine Intervention in Form von Onlinebetreuten Laufausdauertraining erfolgte. In den einzelnen Tests, in denen eine vollständige Ausbelastung bis zur individuellen maximalen Leistungsgrenze forciert wurde, mag für die Teilnehmenden eine intensive akute Belastung darstellen. Dies ermöglicht teilweise die Vergleichbarkeit von Interleukinausschüttungen in anderen Studien, die ebenso verschiedene Trainingsmodalitäten inklusive intensiver Belastung untersuchten. Jedoch gilt hier zu beachten, dass verschiedene Studien andere Sportarten betrachteten.

Die Studie wirft mehrere methodische Fragen auf, bezüglich der Interventionseffekte, Validität und Relevanz der Ergebnisse. So konnte aufgrund der fehlenden signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe kein eindeutiger Effekt der Intervention nachgewiesen werden. Des Weiteren ist durch die Verschiebung des zweiten Testzeitpunkts T3 im Rahmen der SARS-COV-2 Pandemie eine mögliche potenzielle Veränderung der Ergebnisse möglich. Eine solche Änderung führt zu einer Einschränkung der Vergleichbarkeit der Messdaten zwischen den Teilnehmenden.

Generell ist es wichtig, dass alle experimentellen Bedingungen so konstant wie möglich gehalten werden, um die Validität einer Studie zu garantieren. In der SPEER-Studie erfolgten die Tests zum größten Teil vormittags, jedoch nicht zu festgelegten Uhrzeiten, sodass manche Tests sich bis in die Mittagsstunden erstreckten. Zusätzlich wurden keine festgelegte Tage gewählt. Aufgrund der verschiedenen Testuhrzeiten innerhalb der Tests könnte eine Beeinflussung der Interleukine sowie der Depressionssymptome aufgrund der zirkadianen Rhythmik vorliegen. Hier wäre eine Standardisierung der Testzeitpunkte wünschenswert gewesen.

Ein nicht zu beeinflussender Einfluss der physiologischen Parameter sind Schlafmangel, individueller Stress sowie die Auswirkung der SARS-COV-2 Pandemie, die ebenso auf Depressionssymptome wirken. Positiv zu erwähnen ist, dass durch die Vorgabe der nüchternen Messung alimentäre Einwirkungen auf der Interleukine stark reduziert worden sind.

Die Anzahl der Proband\*Innen der SPEER-Studie ist zu gering, um robuste Schlussfolgerungen zu ziehen. So vermindert eine kleine Stichprobe die statistische Power und beeinträchtigt somit die Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Daher sind weitere Studien mit einer größeren Kohorte notwendig, um robustere Ergebnisse zu erhalten.

Die sorgfältige Planung und Umsetzung der Studie zeigt sich besonders in der Durchführung nach einem standardisierten Testablauf.

Dies spricht für die hohe Qualität der Studie, da die Einhaltung eines einheitlichen Protokolls die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sicherstellte und somit potenzielle Einflussfaktoren minimierte, die die Validität hätten beeinträchtigen können.

Ein weiterer bedeutender Qualitätsaspekt ist die Verwendung einer standardisierten Blutprobenverarbeitung, die präzise Messungen ermöglichte. So boten definierte Protokolle der Studie eine wertvolle Grundlage für den Vergleich mit anderen Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet und kann als mögliche Vorlage für zukünftige Untersuchungen dienen.

Die konsequente Gewährleistung gleicher Testbedingungen durch Nutzung identischer Geräte sowie Aufrechterhaltung einer konstanten Temperatur im Testraum, stärkte die experimentelle Kontrolle und trug entscheidend zur Integrität der Studienergebnisse bei.

## **6.6 Ausblick**

Die Forschung in Bezug auf Interleukin-Ausschüttung nach physischer Belastung und deren Auswirkung auf Depressionssymptome zeigen vielversprechende Ansätze im Bereich der Sportmedizin sowie der Psychologie. Zwar steckt hier die Wissenschaft noch in den Anfängen, jedoch zeigt die wachsende Literatur ein enormes Potenzial für die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze.

Insgesamt zeigt die Forschung, dass Interleukine nach physischer Aktivität sowohl schützende als auch entzündungsfördernde Wirkung haben könnten. Ein besseres Verständnis innerhalb dieser Mechanismen könnte dazu beitragen, gezielte sportmedizinische Empfehlungen auszusprechen und gesundheitliche Risiken durch unkontrolliertes Training zu minimieren.

Desweiteren könnten Zytokin-Konzentrationen in Zukunft als biologisches Substrat zur Diagnose depressiver Erkrankungen genutzt werden und zur Differenzierung von Depressionssubtypen dienen. Zusätzlich könnte Interleukine als prädiktiver Marker für den Therapieerfolg dienen, da ihre Konzentrationen mit der Abnahme von depressiven Symptomen zu korrelieren scheint. Somit könnte der Verlauf und die Effektivität einer antidepressiven Therapie überwacht werden. Zusätzlich können neue Therapiekonzepte durch Implementierung antiinflammatorischer Behandlungsstrategien den Verlauf und die Effektivität einer antidepressiven Therapie beeinflussen.

Um alle Möglichkeiten der Interleukine in Zusammenhang mit Depressionen nutzen zu können, sind weitere Forschungen notwendig, um die kausale Rolle von Interleukine bei Depressionen zu bestätigen. Hierbei sollten ebenso Langzeitverläufe von Zytokinwerten während depressiver Episoden untersucht werden, sowie die Interaktion von körperlicher Aktivität und der Zytokin-Modulation.

## **7 Literaturverzeichnis**

1. Neves Miranda VP. MARCADORES INFLAMATORIOS EN RELACIÓN A COMPOSICIÓN CORPORAL,. Nutr Hosp. 1. Mai 2015;(5):1920–7.
2. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, u. a. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med. Dezember 2019;25(12):1822–32.
3. Zheng G, Qiu P, Xia R, Lin H, Ye B, Tao J, u. a. Effect of Aerobic Exercise on Inflammatory Markers in Healthy Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Aging Neurosci. 26. April 2019;11:98.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. 2002;420.
5. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, u. a. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet Lond Engl. 21. Juli 2012;380(9838):219–29.
6. Campbell JP, Turner JE. Debunking the Myth of Exercise-Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health Across the Lifespan. Front Immunol. 16. April 2018;9:648.
7. Pedersen BK. Exercise and cytokines. Immunol Cell Biol. 2000;78(5):532–5.
8. Tsatsoulis A, Fountoulakis S. The Protective Role of Exercise on Stress System Dysregulation and Comorbidities. Ann N Y Acad Sci. 2006;1083(1):196–213.
9. Deuster PA, Silverman MN. Physical fitness: a pathway to health and resilience. US Army Med Dep J. 2013;24–35.
10. Gałeczki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression. Psychiatr Pol. 30. Juni 2018;52(3):437–47.
11. Neubauer O, König D, Wagner KH. Recovery after an Ironman triathlon: sustained inflammatory responses and muscular stress. Eur J Appl Physiol. 1. Oktober 2008;104(3):417–26.
12. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. Curr Opin Cardiol. September 2017;32(5):541–56.
13. Fehrenbach E, Schneider ME. Trauma-Induced Systemic Inflammatory Response versus Exercise-Induced Immunomodulatory Effects: Sports Med. 2006;36(5):373–84.
14. Corwin EJ. Understanding Cytokines Part I: Physiology and Mechanism of Action. Biol Res Nurs. 1. Juli 2000;2(1):30–1.
15. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Interleukin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 8. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499840/>
16. Offermanns S. Zytokine. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, Herausgeber. Pharmakologie & Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie

- [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. S. 157–63. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-12354-2\\_22](https://doi.org/10.1007/978-3-642-12354-2_22)
17. Abbas AK, Trotta E, R. Simeonov D, Marson A, Bluestone JA. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol*. 6. Juli 2018;3(25):eaat1482.
  18. Nelms K, Keegan AD, Zamorano J, Ryan JJ, Paul WE. THE IL-4 RECEPTOR: Signaling Mechanisms and Biologic Functions. *Annu Rev Immunol*. April 1999;17(1):701–38.
  19. Tanaka T, Kishimoto T. The Biology and Medical Implications of Interleukin-6. *Cancer Immunol Res*. 3. April 2014;2(4):288–94.
  20. Ting EYC, Yang AC, Tsai SJ. Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*. 22. März 2020;21(6):2194.
  21. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. April 2005;98(4):1154–62.
  22. Kasapis C, Thompson PD. The Effects of Physical Activity on Serum C-Reactive Protein and Inflammatory Markers: A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 17. Mai 2005;45(10):1563–9.
  23. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance?
  24. Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R. Reduction of the Plasma Concentration of C-Reactive Protein Following Nine Months of Endurance Training. *Int J Sports Med*. Januar 2000;21(1):21–4.
  25. Keller C, Steensberg A, Pilegaard H, Osada T, Saltin B, Pedersen BK, u. a. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *FASEB J*. 2001;15(14):1–15.
  26. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev*. Oktober 2008;88(4):1379–406.
  27. Braddock M, Hanania NA, Sharafkhaneh A, Colice G, Carlsson M. Potential Risks Related to Modulating Interleukin-13 and Interleukin-4 Signalling: A Systematic Review. *Drug Saf*. 1. Mai 2018;41(5):489–509.
  28. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 Signaling in Allergic Airway Disease. *Cytokine*. September 2015;75(1):68–78.
  29. Minty A, Chalon P, Derocq JM, Dumont X, Guillemot JC, Kaghad M, u. a. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses. *Nature*. März 1993;362(6417):248–50.
  30. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. Januar 2016;12(1):49–62.
  31. Jang D in, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, u. a. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 8. März 2021;22(5):2719.

32. Andersson J, Jansson JH, Hellsten G, Nilsson TK, Hallmans G, Boman K. Effects of heavy endurance physical exercise on inflammatory markers in non-athletes. *Atherosclerosis*. 1. April 2010;209(2):601–5.
33. Neta R, Sayers TJ, Oppenheim JJ. Relationship of TNF to interleukins. *Immunol Ser*. 1992;56:499–566.
34. Kak G, Raza M, Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol Concepts*. 1. Januar 2018;9(1):64–79.
35. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity*. 16. April 2019;50(4):871–91.
36. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 14. Oktober 2019;217(1):e20190418.
37. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*. 15. Februar 1999;515(Pt 1):287–91.
38. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*. 16. April 2019;50(4):892–906.
39. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, u. a. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 17. Januar 2005;201(2):233–40.
40. Tamassia N, Arruda-Silva F, Calzetti F, Lonardi S, Gasperini S, Gardiman E, u. a. A Reappraisal on the Potential Ability of Human Neutrophils to Express and Produce IL-17 Family Members In Vitro: Failure to Reproducibly Detect It. *Front Immunol*. 2018;9:795.
41. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*. November 2013;64(2):10.1016/j.cyto.2013.07.022.
42. Wu NL, Huang DY, Tsou HN, Lin YC, Lin WW. Syk mediates IL-17-induced CCL20 expression by targeting Act1-dependent K63-linked ubiquitination of TRAF6. *J Invest Dermatol*. Februar 2015;135(2):490–8.
43. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. März 2010;129(3):311–21.
44. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, Han SJ, Harrison OJ, Wilhelm C, u. a. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature*. 2. April 2015;520(7545):104–8.
45. Kohlgruber AC, Gal-Oz ST, LaMarche NM, Shimazaki M, Duquette D, Koay HF, u. a.  $\gamma\delta$  T cells producing interleukin-17A regulate adipose regulatory T cell homeostasis and thermogenesis. *Nat Immunol*. Mai 2018;19(5):464–74.
46. Tong Z, Yang XO, Yan H, Liu W, Niu X, Shi Y, u. a. A Protective Role by Interleukin-17F in Colon Tumorigenesis. *PLoS ONE*. 11. April 2012;7(4):e34959.
47. Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(1):38–54.

48. Akimzhanov AM, Yang XO, Dong C. Chromatin remodeling of interleukin-17 (IL-17)-IL-17F cytokine gene locus during inflammatory helper T cell differentiation. *J Biol Chem.* 2. März 2007;282(9):5969–72.
49. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat Immunol.* Juni 2017;18(6):612–21.
50. Leppkes M, Becker C, Ivanov II, Hirth S, Wirtz S, Neufert C, u. a. ROR $\gamma$ -Expressing Th17 Cells Induce Murine Chronic Intestinal Inflammation via Redundant Effects of IL-17A and IL-17F. *Gastroenterology.* Januar 2009;136(1):257–67.
51. Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. GM-CSF, IL-3, and IL-5 Family of Cytokines: Regulators of Inflammation. *Immunity.* 16. April 2019;50(4):796–811.
52. Ciccia F, Guggino G, Ferrante A, Cipriani P, Giacomelli R, Triolo G. Interleukin-9 and Th helper type 9 cells in rheumatic diseases. *Clin Exp Immunol.* August 2016;185(2):125–32.
53. Lee JE, Zhu Z, Bai Q, Brady TJ, Xiao H, Wakefield MR, u. a. The Role of Interleukin-9 in Cancer. *Pathol Oncol Res.* Oktober 2020;26(4):2017–22.
54. Ivanovs A, Rybtsov S, Ng ES, Stanley EG, Elefanty AG, Medvinsky A. Human haematopoietic stem cell development: from the embryo to the dish. *Development.* 1. Juli 2017;144(13):2323–37.
55. Kondo M. Lymphoid and myeloid lineage commitment in multipotent hematopoietic progenitors. *Immunol Rev.* November 2010;238(1):37–46.
56. Blumenreich MS. The White Blood Cell and Differential Count. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, Herausgeber. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd Aufl. Boston: Butterworths; 1990 [zitiert 13. Juni 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK261/>
57. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med.* 1. Juni 2010;48(6):757–67.
58. Mena P, Maynar M, Campillo JE. Changes in plasma enzyme activities in professional racing cyclists. *Br J Sports Med.* 1. Juni 1996;30(2):122–4.
59. Skeletal muscle enzymes and fiber composition in male and female track athletes [Internet]. [zitiert 13. Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/jappl.1976.40.2.149>
60. Miller AH, Timmie WP. Mechanisms of Cytokine-Induced Behavioral Changes: Psychoneuroimmunology at the Translational Interface Norman Cousins Lecture. *Brain Behav Immun.* Februar 2009;23(2):149–58.
61. Müller N, Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: Implications for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1. Januar 1998;22(1):1–33.
62. Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of Cytokines on Cerebral Neurotransmission: Comparison with the Effects of Stress. In: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R, Herausgeber. *Cytokines, Stress, and Depression* [Internet]. New York, NY: Springer US; 1999 [zitiert 16. April 2024]. S. 117–27. (Advances in Experimental Medicine and Biology; Bd. 461). Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-0-585-37970-8\\_8](http://link.springer.com/10.1007/978-0-585-37970-8_8)

63. Tsai SJ. Effects of *interleukin-1beta* polymorphisms on brain function and behavior in healthy and psychiatric disease conditions. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1. Oktober 2017;37:89–97.
64. Dantzer R, Wollman E, Vitkovic L, Yirmiya R. Cytokines and depression: fortuitous or causative association? *Mol Psychiatry.* Juli 1999;4(4):328–32.
65. Franke G. Franke, G.H. (2000). BSI. Brief Symptom Inventory - Deutsche Version. Manual. Göttingen: Beltz. 2000.
66. Gill SK, Hankey J, Wright A, Marczak S, Hemming K, Allerton DM, u. a. The Impact of a 24-h Ultra-Marathon on Circulatory Endotoxin and Cytokine Profile. *Int J Sports Med.* Juli 2015;36(08):688–95.
67. Krzemiński K, Buraczewska M, Miśkiewicz Z, Dąbrowski J, Steczkowska M, Kozacz A, u. a. Effect of ultra-endurance exercise on left ventricular performance and plasma cytokines in healthy trained men. *Biol Sport.* März 2016;33(1):63–9.
68. La Gerche A, Inder WJ, Roberts TJ, Brosnan MJ, Heidbuchel H, Prior DL. Relationship between Inflammatory Cytokines and Indices of Cardiac Dysfunction following Intense Endurance Exercise. *PLoS ONE.* 12. Juni 2015;10(6):e0130031.
69. Nieman DC, Dumke CI, Henson DA, McAnulty SR, McAnulty LS, Lind RH, u. a. Immune and Oxidative Changes During and Following the Western States Endurance Run. *Int J Sports Med.* September 2003;24(07):541–7.
70. Nieman DC, Dumke CL, Henson DA, McAnulty SR, Gross SJ, Lind RH. Muscle damage is linked to cytokine changes following a 160-km race. *Brain Behav Immun.* 1. September 2005;19(5):398–403.
71. Luk HY, Levitt DE, Lee EC, Ganio MS, McDermott BP, Kupchak BR, u. a. Pro- and anti-inflammatory cytokine responses to a 164-km road cycle ride in a hot environment. *Eur J Appl Physiol.* 1. Oktober 2016;116(10):2007–15.
72. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron.* 22. Juli 2020;107(2):234–56.
73. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, u. a. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci.* 2021;53(1):151–71.
74. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Kana V, Wang VX, Bouchard S, u. a. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci.* Dezember 2017;20(12):1752–60.
75. Pereira VS, Hiroaki-Sato VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatr.* Dezember 2018;30(6):307–22.
76. Bao AM, Swaab DF. The human hypothalamus in mood disorders: The HPA axis in the center. *IBRO Rep.* 14. Dezember 2018;6:45–53.
77. Eliwa H, Belzung C, Surget A. Adult hippocampal neurogenesis: Is it the alpha and omega of antidepressant action? *Biochem Pharmacol.* 1. Oktober 2017;141:86–99.
78. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* Januar 2006;27(1):24–31.

79. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. Oktober 2015;49:206.
80. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:4–6.
81. Åsberg M. Neurotransmitters and Suicidal Behavior. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;836(1):158–81.
82. Badawy AAB. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int J Tryptophan Res*. 1. Januar 2017;10:1178646917691938.
83. O'Connor JC, André C, Wang Y, Lawson MA, Szegedi SS, Lestage J, u. a. Interferon- $\gamma$  and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Mediate the Upregulation of Indoleamine 2,3-Dioxygenase and the Induction of Depressive-Like Behavior in Mice in Response to Bacillus Calmette-Guérin. *J Neurosci*. 1. April 2009;29(13):4200–9.
84. Schwarcz R, Stone TW. The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology*. 1. Januar 2017;112:237–47.
85. Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, u. a. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- $\alpha$ : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry*. April 2010;15(4):393–403.
86. Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, Samuelsson M, Träskman-Bendz L, Guillemin GJ, u. a. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate *N*-methyl-d-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain Behav Immun*. 1. Januar 2015;43:110–7.
87. Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, van Pelt J, DeRijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, u. a. Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity: Results From a Large Cohort Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1. Juni 2009;66(6):617–26.
88. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. Oktober 2008;4(10):525–33.
89. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 1. Mai 2005;4(2):141–94.
90. Holsboer F. The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology*. 1. November 2000;23(5):477–501.
91. Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder EB, Kern N, u. a. Combined Dexamethasone/Corticotropin Releasing Hormone Test Predicts Treatment Response in Major Depression—A Potential Biomarker? *Biol Psychiatry*. 1. Juli 2007;62(1):47–54.
92. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev*. Januar 2018;98(1):477–504.
93. Bellavance MA, Rivest S. The HPA – Immune Axis and the Immunomodulatory Actions of Glucocorticoids in the Brain. *Front Immunol [Internet]*. 31. März 2014 [zitiert 11. Dezember 2024];5. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2014.00136/full>

94. Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, Breen G, Farmer A, Aitchison KJ, u. a. Candidate Genes Expression Profile Associated with Antidepressants Response in the GENDEP Study: Differentiating between Baseline 'Predictors' and Longitudinal 'Targets'. *Neuropsychopharmacology*. Februar 2013;38(3):377–85.
95. Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1. Juni 2017;27(6):554–9.
96. Carvalho LA, Garner BA, Dew T, Fazakerley H, Pariante CM. Antidepressants, but not antipsychotics, modulate GR function in human whole blood: An insight into molecular mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1. Juni 2010;20(6):379–87.
97. Eisch AJ, Petrik D. Depression and Hippocampal Neurogenesis: A Road to Remission? *Science*. 5. Oktober 2012;338(6103):72–5.
98. Tanti A, Belzung C. Neurogenesis along the septo-temporal axis of the hippocampus: Are depression and the action of antidepressants region-specific? *Neuroscience*. November 2013;252:234–52.
99. Fujioka H, Akema T. Lipopolysaccharide acutely inhibits proliferation of neural precursor cells in the dentate gyrus in adult rats. *Brain Res*. September 2010;1352:35–42.
100. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory Blockade Restores Adult Hippocampal Neurogenesis. *Science*. 5. Dezember 2003;302(5651):1760–5.
101. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, u. a. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*. 2007;55(5):453–62.
102. Zonis S, Ljubimov VA, Mahgerefteh M, Pechnick RN, Wawrowsky K, Chesnokova V. p21Cip restrains hippocampal neurogenesis and protects neuronal progenitors from apoptosis during acute systemic inflammation. *Hippocampus*. 2013;23(12):1383–94.
103. Guan Z, Fang J. Peripheral immune activation by lipopolysaccharide decreases neurotrophins in the cortex and hippocampus in rats. *Brain Behav Immun*. Januar 2006;20(1):64–71.
104. Cai B, Seong KJ, Bae SW, Kook MS, Chun C, Lee JH, u. a. Water-Soluble Arginyl–Diosgenin Analog Attenuates Hippocampal Neurogenesis Impairment Through Blocking Microglial Activation Underlying NF- $\kappa$ B and JNK MAPK Signaling in Adult Mice Challenged by LPS. *Mol Neurobiol*. 1. September 2019;56(9):6218–38.
105. Llorens-Martín M, Jurado-Arjona J, Fuster-Matanzo A, Hernández F, Rábano A, Ávila J. Peripherally triggered and GSK-3 $\beta$ -driven brain inflammation differentially skew adult hippocampal neurogenesis, behavioral pattern separation and microglial activation in response to ibuprofen. *Transl Psychiatry*. Oktober 2014;4(10):e463–e463.
106. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain [Internet]. [zitiert 7. Januar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2234031100>
107. Sierra A, Encinas JM, Deudero JJP, Chancey JH, Enikolopov G, Overstreet-Wadiche LS, u. a. Microglia Shape Adult Hippocampal Neurogenesis through Apoptosis-Coupled Phagocytosis. *Cell Stem Cell*. 8. Oktober 2010;7(4):483–95.
108. Bolós M, Perea JR, Terreros-Roncal J, Pallas-Bazarra N, Jurado-Arjona J, Ávila J, u. a. Absence of microglial CX3CR1 impairs the synaptic integration of adult-born hippocampal granule neurons. *Brain Behav Immun*. 1. Februar 2018;68:76–89.

109. Rogers JT, Morganti JM, Bachstetter AD, Hudson CE, Peters MM, Grimmig BA, u. a. CX3CR1 Deficiency Leads to Impairment of Hippocampal Cognitive Function and Synaptic Plasticity. *J Neurosci*. 9. November 2011;31(45):16241–50.
110. Borsini A, Cattaneo A, Malpighi C, Thuret S, Harrison NA, MRC ImmunoPsychiatry Consortium, u. a. Interferon-Alpha Reduces Human Hippocampal Neurogenesis and Increases Apoptosis via Activation of Distinct STAT1-Dependent Mechanisms. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1. Februar 2018;21(2):187–200.
111. Ja Wook Koo and Ronald S. Duman. IL-1 $\beta$  is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress [Internet]. [zitiert 9. Januar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0708092105>
112. Kaneko N, Kudo K, Mabuchi T, Takemoto K, Fujimaki K, Wati H, u. a. Suppression of Cell Proliferation by Interferon-Alpha through Interleukin-1 Production in Adult Rat Dentate Gyrus. *Neuropsychopharmacology*. Dezember 2006;31(12):2619–26.
113. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, Licht T, Weidenfeld J, Ben-Hur T, u. a. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry*. Juli 2008;13(7):717–28.
114. Ryan SM, O’Keeffe GW, O’Connor C, Keeshan K, Nolan YM. Negative regulation of TLX by IL-1 $\beta$  correlates with an inhibition of adult hippocampal neural precursor cell proliferation. *Brain Behav Immun*. 1. Oktober 2013;33:7–13.
115. Wu MD, Hein AM, Moravan MJ, Shaftel SS, Olschowka JA, O’Banion MK. Adult murine hippocampal neurogenesis is inhibited by sustained IL-1 $\beta$  and not rescued by voluntary running. *Brain Behav Immun*. 1. Februar 2012;26(2):292–300.
116. Hueston CM, O’Leary JD, Hoban AE, Kozareva DA, Pawley LC, O’Leary OF, u. a. Chronic interleukin-1 $\beta$  in the dorsal hippocampus impairs behavioural pattern separation. *Brain Behav Immun*. 1. November 2018;74:252–64.
117. Wang X, Fu S, Wang Y, Yu P, Hu J, Gu W, u. a. Interleukin-1 $\beta$  mediates proliferation and differentiation of multipotent neural precursor cells through the activation of SAPK/JNK pathway. *Mol Cell Neurosci*. 1. November 2007;36(3):343–54.
118. Vijayaraghava A, K R. Alteration of Interferon Gamma (IFN- $\gamma$ ) in Human Plasma with Graded Physical Activity. *J Clin Diagn Res JCDR*. Juni 2014;8(6):BC05–7.
119. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22. Juli 2003;100(15):9090–5.
120. Lloyd A, Gandevia S, Brockman A, Hales J, Wakefield D. Cytokine Production and Fatigue in Patients with Chronic Fatigue Syndrome and Healthy Control Subjects in Response to Exercise. *Clin Infect Dis*. 1. Januar 1994;18(Supplement\_1):S142–6.
121. Flaishon L, Topilski I, Shoseyov D, Hershkoviz R, Fireman E, Levo Y, u. a. Cutting Edge: Anti-Inflammatory Properties of Low Levels of IFN- $\gamma$ 1. *J Immunol*. 15. April 2002;168(8):3707–11.
122. Iwamoto I, Nakajima H, Endo H, Yoshida S. Interferon gamma regulates antigen-induced eosinophil recruitment into the mouse airways by inhibiting the infiltration of CD4+ T cells. *J Exp Med*. 1. Februar 1993;177(2):573–6.

123. Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1. Dezember 2002;5(4):389–99.
124. Nukina H, Sudo N, Aiba Y, Oyama N, Koga Y, Kubo C. Restraint stress elevates the plasma interleukin-6 levels in germ-free mice. *J Neuroimmunol*. 2. April 2001;115(1):46–52.
125. Jankord R, Zhang R, Flak JN, Solomon MB, Albertz J, Herman JP. Stress activation of IL-6 neurons in the hypothalamus. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. Juli 2010;299(1):R343–51.
126. Voorhees JL, Tarr AJ, Wohleb ES, Godbout JP, Mo X, Sheridan JF, u. a. Prolonged Restraint Stress Increases IL-6, Reduces IL-10, and Causes Persistent Depressive-Like Behavior That Is Reversed by Recombinant IL-10. *PLoS ONE*. 8. März 2013;8(3):e58488.
127. Fu X, Zunich SM, O'Connor JC, Kavelaars A, Dantzer R, Kelley KW. Central Administration of Lipopolysaccharide Induces Depressive-like Behavior in Vivo and Activates Brain Indoleamine 2,3 Dioxygenase In Murine Organotypic Hippocampal Slice Cultures. *J Neuroinflammation*. 2. August 2010;7:43.
128. Hayley S, Mangano E, Strickland M, Anisman H. Lipopolysaccharide and a social stressor influence behaviour, corticosterone and cytokine levels: Divergent actions in cyclooxygenase-2 deficient mice and wild type controls. *J Neuroimmunol*. 15. Juni 2008;197(1):29–36.
129. Sukoff Rizzo SJ, Neal SJ, Hughes ZA, Beyna M, Rosenzweig-Lipson S, Moss SJ, u. a. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. *Transl Psychiatry*. Dezember 2012;2(12):e199.
130. Monje FJ, Cabatic M, Divisch I, Kim EJ, Herkner KR, Binder BR, u. a. Constant Darkness Induces IL-6-Dependent Depression-Like Behavior through the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *J Neurosci*. 22. Juni 2011;31(25):9075–83.
131. Chourbaji S, Urani A, Inta I, Sanchis-Segura C, Brandwein C, Zink M, u. a. IL-6 knockout mice exhibit resistance to stress-induced development of depression-like behaviors. *Neurobiol Dis*. 1. September 2006;23(3):587–94.
132. Bluthé RM, Michaud B, Poli V, Dantzer R. Role of IL-6 in cytokine-induced sickness behavior: a study with IL-6 deficient mice. *Physiol Behav*. 1. August 2000;70(3):367–73.
133. YANG C, HONG T, SHEN J, DING J, DAI XW, ZHOU ZQ, u. a. Ketamine exerts antidepressant effects and reduces IL-1 $\beta$  and IL-6 levels in rat prefrontal cortex and hippocampus. *Exp Ther Med*. April 2013;5(4):1093–6.
134. Abe H, Hidaka N, Kawagoe C, Odagiri K, Watanabe Y, Ikeda T, u. a. Prenatal psychological stress causes higher emotionality, depression-like behavior, and elevated activity in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Neurosci Res*. 1. Oktober 2007;59(2):145–51.
135. Rohleder N. Stimulation of Systemic Low-Grade Inflammation by Psychosocial Stress. *Psychosom Med*. April 2014;76(3):181–9.
136. Augustine LF, Nair KM, Rao SF, Rao MV, Ravinder P, Balakrishna N, u. a. Adolescent Life-Event Stress in Boys Is Associated with Elevated IL-6 and Hepcidin but Not Hypoferremia. *J Am Coll Nutr*. 3. September 2014;33(5):354–62.

137. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neuroscience*. 29. August 2013;246:199–229.
138. Liu Y, Ho RCM, 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*. August 2012;139(3):230–9.
139. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, u. a. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 1. März 2010;67(5):446–57.
140. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosom Med*. Februar 2009;71(2):171–86.
141. Duivis HE, de Jonge P, Penninx BW, Na BY, Cohen BE, Whooley MA. Depressive Symptoms, Health Behaviors, and Subsequent Inflammation in Patients With Coronary Heart Disease: Prospective Findings From the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry*. September 2011;168(9):913–20.
142. Hiles SA, Baker AL, 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*. Oktober 2012;26(7):1180–8.
143. Zalli A, Jovanova O, Hoogendijk WJG, Tiemeier H, Carvalho LA. Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233:1669–78.
144. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of Serum Interleukin 6 and C-Reactive Protein in Childhood With Depression and Psychosis in Young Adult Life. *JAMA Psychiatry*. Oktober 2014;71(10):1121–8.
145. Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, u. a. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res*. Oktober 1993;49(1):11–27.
146. Rush G, O'Donovan A, Nagle L, Conway C, McCrohan A, O'Farrelly C, u. a. Alteration of Immune Markers in a group of Melancholic Depressed patients and their Response to Electroconvulsive Therapy. *J Affect Disord*. 15. November 2016;205:60–8.
147. Yang C, Tiemessen KM, Bosker FJ, Wardenaar KJ, Lie J, Schoevers RA. Interleukin, tumor necrosis factor- $\alpha$  and C-reactive protein profiles in melancholic and non-melancholic depression: A systematic review. *J Psychosom Res*. August 2018;111:58–68.
148. Rudolf S, Greggersen W, Kahl KG, Hüppe M, Schweiger U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. *Psychiatry Res*. Juni 2014;217(1–2):34–8.
149. Liu H, Zhang Y, Gao Y, Zhang Z. Elevated levels of Hs-CRP and IL-6 after delivery are associated with depression during the 6 months post partum. *Psychiatry Res*. 30. September 2016;243:43–8.
150. Skalkidou A, Sylvén SM, Papadopoulos FC, Olovsson M, Larsson A, Sundström-Poromaa I. Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: A nested case–control study within the UPPSAT cohort. *Psychoneuroendocrinology*. Oktober 2009;34(9):1329–37.

151. de Punder K, Entringer S, Heim C, Deuter CE, Otte C, Wingenfeld K, u. a. Inflammatory Measures in Depressed Patients With and Without a History of Adverse Childhood Experiences. *Front Psychiatry*. 2018;9:610.
152. Ng A, Tam WW, Zhang MW, Ho CS, Husain SF, McIntyre RS, u. a. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 13. August 2018;8:12050.
153. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fräulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrénia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. August 1997;247(4):228–33.
154. Kakeda S, Watanabe K, Katsuki A, Sugimoto K, Igata N, Ueda I, u. a. Relationship between interleukin (IL)-6 and brain morphology in drug-naïve, first-episode major depressive disorder using surface-based morphometry. *Sci Rep*. 3. Juli 2018;8:10054.
155. Ye G, Yin GZ, Tang Z, Fu JL, Chen J, Chen SS, u. a. Association between increased serum interleukin-6 levels and sustained attention deficits in patients with major depressive disorder. *Psychol Med*. November 2018;48(15):2508–14.
156. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R, Steptoe A, u. a. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med*. März 2009;39(3):413–23.
157. Wang M, Wei J, Yang X, Ni P, Wang Y, Zhao L, u. a. The level of IL-6 was associated with sleep disturbances in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 27. Juni 2019;15:1695–700.
158. Caruso R, Nanni MG, Riba M, Sabato S, Mitchell AJ, Croce E, u. a. Depressive spectrum disorders in cancer: prevalence, risk factors and screening for depression: a critical review. *Acta Oncol*. 1. Februar 2017;56(2):146–55.
159. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*. Juli 2013;31:105–14.
160. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S, u. a. Higher Than Normal Plasma Interleukin-6 Concentrations in Cancer Patients With Depression: Preliminary Findings. *Am J Psychiatry*. August 2001;158(8):1252–7.
161. Schrepf A, Clevenger L, Christensen D, DeGeest K, Bender D, Ahmed A, u. a. Cortisol and Inflammatory Processes in Ovarian Cancer Patients Following Primary Treatment: Relationships with Depression, Fatigue, and Disability. *Brain Behav Immun*. März 2013;30(0):S126–34.
162. Meyer T, Stanske B, Kochen MM, Cordes A, Yüksel I, Wachter R, u. a. Serum Levels of Interleukin-6 and Interleukin-10 in Relation to Depression Scores in Patients with Cardiovascular Risk Factors. *Behav Med*. 1. Juli 2011;37(3):105–12.
163. Association of IL-6, Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis Function, and Depression in Patients With Cancer [Internet]. [zitiert 3. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/1534735410370036>
164. Liu WJ, Wang XD, Wu W, Huang X. Relationship between depression and blood cytokine levels in lung cancer patients. *médecine/sciences*. 1. Oktober 2018;34:113–5.

165. Kwiatkowska B, Kłak A, Maślińska M, Mańczak M, Raciborski F. Factors of depression among patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2018;56(4):219–27.
166. Li YC, Chou YC, Chen HC, Lu CC, Chang DM. Interleukin-6 and interleukin-17 are related to depression in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(6):980–5.
167. Hung KC, Wu CC, Chen HS, Ma WY, Tseng CF, Yang LK, u. a. Serum IL-6, albumin and comorbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1. Februar 2011;26(2):658–64.
168. Alshogran OY, Khalil AA, Oweis AO, Altawalbeh SM, Alqudah MAY. Association of brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 serum levels with depressive and anxiety symptoms in hemodialysis patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 1. Juli 2018;53:25–31.
169. Shimura Y, Kurosawa H, Tsuchiya M, Sawa M, Kaneko H, Liu L, u. a. Serum interleukin 6 levels are associated with depressive state of the patients with knee osteoarthritis irrespective of disease severity. *Clin Rheumatol*. 1. Dezember 2017;36(12):2781–7.
170. Koutsouraki E, Hatzifilipou E, Michmizos D, Cotsavasiloglou C, Costa V, Baloyannis S. Increase in Interleukin-6 Levels Is Related to Depressive Phenomena in the Acute (Relapsing) Phase of Multiple Sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. Oktober 2011;23(4):442–8.
171. Tavakoli-Ardakani M, Mehrpooya M, Mehdizadeh M, Hajifathali A, Abdolahi A. Association between Interlukin-6 (IL-6), Interlukin-10 (IL-10) and depression in patients undergoing Hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol-Oncol Stem Cell Res*. 1. April 2015;9(2):80–7.
172. Cremeans-Smith JK, Soehlen S, Greene K, Alexander T, Delahanty DL. In-hospital levels of C-reactive protein and IL-6 predict post-operative depressive symptoms among patients undergoing total knee replacement surgery. *Brain Behav Immun*. 1. November 2009;23(8):1096–103.
173. Lavebratt C, Herring MP, Liu JJ, Wei YB, Bossoli D, Hallgren M, u. a. Interleukin-6 and depressive symptom severity in response to physical exercise. *Psychiatry Res*. 1. Juni 2017;252:270–6.
174. Rethorst CD, Toups MS, Greer TL, Nakonezny PA, Carmody TJ, Grannemann BD, u. a. Pro-Inflammatory Cytokines as Predictors of Antidepressant Effects of Exercise in Major Depressive Disorder. *Mol Psychiatry*. Oktober 2013;18(10):1119–24.
175. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Exercise alleviates depression related systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Afr Health Sci*. Dezember 2016;16(4):1078–88.
176. Zhao C, Ma H, Yang L, Xiao Y. Long-term bicycle riding ameliorates the depression of the patients undergoing hemodialysis by affecting the levels of interleukin-6 and interleukin-18. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 28. Dezember 2016;13:91–100.
177. Nugent NR, Brick L, Armev MF, Tyrka AR, Ridout KK, Uebelacker LA. Benefits of yoga on IL-6: Findings from a randomized controlled trial of yoga for depression. *Behav Med Wash DC*. 2021;47(1):21–30.
178. Hughes MM, Connor TJ, Harkin A. Stress-Related Immune Markers in Depression: Implications for Treatment. *Int J Neuropsychopharmacol [Internet]*. Juni 2016 [zitiert 4.

- Juni 2024];19(6). Verfügbar unter:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4926799/>
179. Capuron L, Miller AH. Immune System to Brain Signaling: Neuropsychopharmacological Implications. *Pharmacol Ther.* Mai 2011;130(2):226–38.
180. Tsuboi H, Sakakibara H, Tatsumi A, Yamakawa-Kobayashi K, Matsunaga M, Kaneko H, u. a. Serum IL-6 levels and oxidation rate of LDL cholesterol were related to depressive symptoms independent of omega-3 fatty acids among female hospital and nursing home workers in Japan. *J Affect Disord.* 15. April 2019;249:385–93.
181. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett.* Februar 2008;29(1):117–24.
182. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue [Internet]. [zitiert 6. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1749-6632.2012.06634.x>
183. Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, John-Henderson NA. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* August 2017;64:208–19.
184. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry.* 22. September 2016;6(3):283–93.
185. Girotti M, Donegan JJ, Morilak DA. Influence of hypothalamic IL-6/gp130 receptor signaling on the HPA axis response to chronic stress. *Psychoneuroendocrinology.* Juli 2013;38(7):1158–69.
186. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* Dezember 1993;77(6):1690–4.
187. Anderson G, Kubera M, Duda W, Lasoń W, Berk M, Maes M. Increased IL-6 trans-signaling in depression: focus on the tryptophan catabolite pathway, melatonin and neuroprogression. *Pharmacol Rep PR.* 2013;65(6):1647–54.
188. Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr.* Februar 2018;30(1):1–16.
189. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol.* 2019;56(5):3295–312.
190. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* Januar 2008;9(1):46–56.
191. Mesquita AR, Correia-Neves M, Roque S, Castro AG, Vieira P, Pedrosa J, u. a. IL-10 modulates depressive-like behavior. *J Psychiatr Res.* Dezember 2008;43(2):89–97.
192. Cytokine- and microbially induced sleep responses of interleukin-10 deficient mice [Internet]. [zitiert 7. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajpregu.2001.280.6.R1806>

193. Dhabhar FS, Burke HM, Epel ES, Mellon SH, Rosser R, Reus VI, u. a. Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. *J Psychiatr Res.* 1. Juli 2009;43(11):962–9.
194. Sutcigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, u. a. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Balance in Major Depression: Effect of Sertraline Therapy. *Clin Dev Immunol.* 2007;2007:76396.
195. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, u. a. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(5):373–87.
196. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety and suicidality in patients with psoriasis: A population-based cohort study. *Arch Dermatol.* August 2010;146(8):891–5.
197. Han QQ, Yu J. Inflammation: a mechanism of depression? *Neurosci Bull.* 16. Mai 2014;30(3):515–23.
198. Kim JW, Kim YK, Hwang JA, Yoon HK, Ko YH, Han C, u. a. Plasma Levels of IL-23 and IL-17 before and after Antidepressant Treatment in Patients with Major Depressive Disorder. *Psychiatry Investig.* September 2013;10(3):294–9.
199. Liu Y, Ho RC, Mak A. The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* April 2012;15(2):183–7.
200. van den Berg WB, Miossec P. IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* Oktober 2009;5(10):549–53.
201. Waisman A, Hauptmann J, Regen T. The role of IL-17 in CNS diseases. *Acta Neuropathol (Berl).* 1. Mai 2015;129(5):625–37.
202. Beurel E, Harrington LE, Jope RS. Inflammatory Th17 cells promote depression-like behavior in mice. *Biol Psychiatry.* 1. April 2013;73(7):622–30.
203. Siffrin V, Radbruch H, Glumm R, Niesner R, Paterka M, Herz J, u. a. In Vivo Imaging of Partially Reversible Th17 Cell-Induced Neuronal Dysfunction in the Course of Encephalomyelitis. *Immunity.* 24. September 2010;33(3):424–36.
204. Karbach S, Croxford AL, Oelze M, Schüler R, Minwegen D, Wegner J, u. a. Interleukin 17 Drives Vascular Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Arterial Hypertension in Psoriasis-Like Skin Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Dezember 2014;34(12):2658–68.
205. de Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O, Cobat A, Ghandil P, Chrabieh M, u. a. Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med.* 7. Juli 2008;205(7):1543–50.
206. Lang UE, Borgwardt S. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. *Cell Physiol Biochem.* 31. Mai 2013;31(6):761–77.
207. Anisman H, Kokkinidis L, Merali Z. Interleukin-2 decreases accumbal dopamine efflux and responding for rewarding lateral hypothalamic stimulation. *Brain Res.* 26. August 1996;731(1):1–11.

208. Anisman H, Kokkinidis L, Merali Z. Further evidence for the depressive effects of cytokines: Anhedonia and neurochemical changes. *Brain Behav Immun.* 1. Oktober 2002;16(5):544–56.
209. Musselman Dominique L., Lawson David H., Gumnick Jane F., Manatunga Amita K., Penna Suzanne, Goodkin Rebecca S., u. a. Paroxetine for the Prevention of Depression Induced by High-Dose Interferon Alfa. *N Engl J Med.* 2001;344(13):961–6.
210. Huang C, Zhang F, Li P, Song C. Low-Dose IL-2 Attenuated Depression-like Behaviors and Pathological Changes through Restoring the Balances between IL-6 and TGF- $\beta$  and between Th17 and Treg in a Chronic Stress-Induced Mouse Model of Depression. *Int J Mol Sci.* Januar 2022;23(22):13856.
211. Poletti S, Zanardi R, Mandelli A, Aggio V, Finardi A, Lorenzi C, u. a. Low-dose interleukin 2 antidepressant potentiation in unipolar and bipolar depression: Safety, efficacy, and immunological biomarkers. *Brain Behav Immun.* 1. Mai 2024;118:52–68.
212. Dantzer R, Aubert A, Bluthé RM, Gheusi G, Cremona S, Layé S, u. a. Mechanisms of the Behavioural Effects of Cytokines. In: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R, Herausgeber. *Cytokines, Stress, and Depression* [Internet]. New York, NY: Springer US; 1999 [zitiert 13. November 2024]. S. 83–105. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-0-585-37970-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-0-585-37970-8_6)
213. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. 2002;
214. Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, Landa G, Talpalar AE, Pluchino S, u. a. Microglia activated by IL-4 or IFN- $\gamma$  differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Mol Cell Neurosci.* 1. Januar 2006;31(1):149–60.
215. Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, Quinlivan KM, Crihfield A, Lynch KR, u. a. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J Exp Med.* 3. Mai 2010;207(5):1067–80.
216. Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. IL-4 in the Brain: A Cytokine To Remember. *J Immunol.* 1. November 2012;189(9):4213–9.
217. Chmielecki A, Bortnik K, Galczynski S, Kopacz K, Padula G, Jerczynska H, u. a. Interleukin-4 during post-exercise recovery negatively correlates with the production of phagocyte-generated oxidants. *Front Physiol.* 12. Dezember 2023;14:1186296.
218. Han A, Yeo H, Park MJ, Kim SH, Choi HJ, Hong CW, u. a. IL-4/10 prevents stress vulnerability following imipramine discontinuation. *J Neuroinflammation.* 31. Oktober 2015;12(1):197.
219. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 17. Dezember 2015 [zitiert 14. November 2024];9. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2015.00476/full>
220. Wachholz S, Knorr A, Mengert L, Plümper J, Sommer R, Juckel G, u. a. Interleukin-4 is a participant in the regulation of depressive-like behavior. *Behav Brain Res.* 30. Mai 2017;326:165–72.
221. Morikawa O, Sakai N, Obara H, Saito N. Effects of interferon- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *Eur J Pharmacol.* 22. Mai 1998;349(2):317–24.

222. Mössner R, Heils A, Stöber G, Okladnova O, Daniel S, Lesch KP. Enhancement of serotonin transporter function by tumor necrosis factor alpha but not by interleukin-6. *Neurochem Int.* 1. September 1998;33(3):251–4.
223. Mössner R, Daniel S, Schmitt A, Albert D, Lesch KP. Modulation of serotonin transporter function by interleukin-4. *Life Sci.* 12. Januar 2001;68(8):873–80.
224. Smaniotta TÂ, Casaril AM, de Andrade Lourenço D, Sousa FS, Seixas FK, Collares T, u. a. Intranasal administration of interleukin-4 ameliorates depression-like behavior and biochemical alterations in mouse submitted to the chronic unpredictable mild stress: modulation of neuroinflammation and oxidative stress. *Psychopharmacology (Berl).* 1. April 2023;240(4):935–50.
225. O'Connor JC, Lawson MA, André C, Moreau M, Lestage J, Castanon N, u. a. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry.* Mai 2009;14(5):511–22.
226. Shelton RC, Claiborne J, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Reddy R, Aschner M, Lewis DA, u. a. ALTERED EXPRESSION OF GENES INVOLVED IN INFLAMMATION AND APOPTOSIS IN FRONTAL CORTEX IN MAJOR DEPRESSION. *Mol Psychiatry.* 18. Mai 2010;16(7):751.
227. Elomaa AP, Niskanen L, Herzig KH, Viinamäki H, Hintikka J, Koivumaa-Honkanen H, u. a. Elevated levels of serum IL-5 are associated with an increased likelihood of major depressive disorder. *BMC Psychiatry.* 9. Januar 2012;12(1):2.
228. Simon NM, McNamara K, Chow CW, Maser RS, Papakostas GI, Pollack MH, u. a. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1. März 2008;18(3):230–3.
229. Ho HY, Chin-Hung Chen V, Tzang BS, Hsieh CC, Wang WK, Weng YP, u. a. Circulating cytokines as predictors of depression in patients with breast cancer. *J Psychiatr Res.* April 2021;136:306–11.
230. Breitbart W, Rosenfeld B, Tobias K, Pessin H, Ku GY, Yuan J, u. a. Depression, cytokines, and pancreatic cancer. *Psychooncology.* März 2014;23(3):339–45.
231. Mosiołek A, Pięta A, Jakima S, Zborowska N, Mosiołek J, Szulc A. Effects of Antidepressant Treatment on Peripheral Biomarkers in Patients with Major Depressive Disorder (MDD). *J Clin Med.* 15. April 2021;10(8):1706.
232. Leal LG, Lopes MA, Batista ML. Physical Exercise-Induced Myokines and Muscle-Adipose Tissue Crosstalk: A Review of Current Knowledge and the Implications for Health and Metabolic Diseases. *Front Physiol [Internet].* 24. September 2018 [zitiert 18. November 2024];9. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2018.01307/full>
233. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, u. a. Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity. *PLOS ONE.* 17. März 2015;10(3):e0121971.
234. Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. The Cytokine Response to Physical Activity and Training. *Sports Med.* 1. Februar 2001;31(2):115–44.
235. Varshney P, Parveen R, Khan MA, Kohli S, Agarwal NB. Increased serum interleukin-9 and interleukin-1 $\beta$  are associated with depression in type 2 diabetes patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 1. Juni 2020;78:255–61.

236. Becerril-Villanueva E, Pérez-Sánchez G, Alvarez-Herrera S, Girón-Pérez MI, Arreola R, Cruz-Fuentes C, u. a. Alterations in the Levels of Growth Factors in Adolescents with Major Depressive Disorder: A Longitudinal Study during the Treatment with Fluoxetine. *Mediators Inflamm.* 19. November 2019;2019:9130868.
237. Karlsson L, Nousiainen N, Scheinin NM, Maksimow M, Salmi M, Lehto SM, u. a. Cytokine profile and maternal depression and anxiety symptoms in mid-pregnancy—the FinnBrain Birth Cohort Study. *Arch Womens Ment Health.* 1. Februar 2017;20(1):39–48.
238. Shelton RC, Claiborne J, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Reddy R, Aschner M, Lewis DA, u. a. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Mol Psychiatry.* Juli 2011;16(7):751–62.
239. Yui S, Sasayama D, Yamaguchi M, Washizuka S. Altered levels of salivary cytokines in patients with major depressive disorder. *Clin Neurol Neurosurg.* 1. Oktober 2022;221:107390.
240. Li J, Huang S, Huang W, Wang W, Wen G, Gao L, u. a. Paeoniflorin ameliorates interferon-alpha-induced neuroinflammation and depressive-like behaviors in mice. *Oncotarget.* 24. Dezember 2016;8(5):8264.
241. Dhar P, Sominsky L, O'Hely M, Dawson S, Collier F, Tang MLK, u. a. Physical activity and circulating inflammatory markers and cytokines during pregnancy: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 23. Juni 2024;103(9):1808.
242. Magliozzi R, Pedrinolla A, Rossi S, Stabile AM, Danese E, Lippi G, u. a. Chronic Bedridden Condition Is Reflected by Substantial Changes in Plasma Inflammatory Profile. *Biomolecules.* 13. Dezember 2022;12(12):1867.
243. Mennitti C, Ranieri A, Nigro E, Tripodi L, Brancaccio M, Ulisse J, u. a. The Impact of Physical Exercise on Obesity in a Cohort of Southern Italian Obese Children: Improvement in Cardiovascular Risk and Immune System Biomarkers. *Int J Environ Res Public Health.* 29. Dezember 2022;20(1):602.
244. Hashemi S, Habibagahi Z, heidari M, Abdollahpour-Alitappeh M, Karimi MH. Effects of combined aerobic and anaerobic exercise training on cytokine profiles in patients with systemic lupus erythematosus (SLE); a randomized controlled trial. *Transpl Immunol.* 1. Februar 2022;70:101516.
245. Medina JL, Jacquart J, Smits JA. Optimizing the exercise prescription for depression: the search for biomarkers of response. *Curr Opin Psychol.* 1. August 2015;4:43–7.
246. Schmidt FM, Lichtblau N, Minkwitz J, Chittka T, Thormann J, Kirkby KC, u. a. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *J Psychiatr Res.* 1. August 2014;55:29–34.
247. McFarland DC, Doherty M, Atkinson TM, O'Hanlon R, Breitbart W, Nelson CJ, u. a. Cancer-Related Inflammation and Depressive Symptoms: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer.* 13. April 2022;128(13):2504.
248. Mednova IA, Levchuk LA, Boiko AS, Roschina OV, Simutkin GG, Bokhan NA, u. a. Cytokine level in patients with mood disorder, alcohol use disorder and their comorbidity. *World J Biol Psychiatry.* 16. März 2023;24(3):243–53.
249. Tufvesson E, Stenberg H, Ankerst J, Bjermer L. Type 2 Inflammatory Biomarker Response After Exercise Challenge Testing. *J Asthma Allergy.* 24. August 2020;13:269.

250. Knudsen NH, Stanya KJ, Hyde AL, Chalom MM, Alexander RK, Liou YH, u. a. Interleukin 13 drives metabolic conditioning of muscle to endurance exercise. *Science*. 1. Mai 2020;368(6490):eaat3987.
251. Prokopchuk O, Liu Y, Wang L, Wirth K, Schmidt D. Skeletal muscle IL-4, IL-4R $\alpha$ , IL-13 and IL-13R $\alpha$ 1 expression and response to strength training.
252. Schmidt FM, Mergl R, Minkwitz J, Holdt LM, Teupser D, Hegerl U, u. a. Is There an Association or Not?—Investigating the Association of Depressiveness, Physical Activity, Body Composition and Sleep With Mediators of Inflammation. *Front Psychiatry*. 25. Juni 2020;11:563.
253. Kim J, Suh YH, Chang KA. Interleukin-17 induced by cumulative mild stress promoted depression-like behaviors in young adult mice. *Mol Brain*. 13. Januar 2021;14(1):11.
254. Mrowietz U, Sümbül M, Gerdes S. Depression, a major comorbidity of psoriatic disease, is caused by metabolic inflammation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(9):1731–8.
255. Wittenberg GM, Greene J, Vértes PE, Drevets WC, Bullmore ET. Major Depressive Disorder Is Associated With Differential Expression of Innate Immune and Neutrophil-Related Gene Networks in Peripheral Blood: A Quantitative Review of Whole-Genome Transcriptional Data From Case-Control Studies. *Biol Psychiatry*. 15. Oktober 2020;88(8):625–37.
256. Griffiths CEM, Fava M, Miller AH, Russell J, Ball SG, Xu W, u. a. Impact of Ixekizumab Treatment on Depressive Symptoms and Systemic Inflammation in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: An Integrated Analysis of Three Phase 3 Clinical Studies. *Psychother Psychosom*. 14. September 2017;86(5):260–7.
257. Talamonti M, Malara G, Natalini Y, Bardazzi F, Conti A, Chiricozzi A, u. a. Secukinumab Improves Patient Perception of Anxiety and Depression in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: A Post hoc Analysis of the SUPREME Study. *Acta Derm Venereol*. 31. März 2021;101(3):973.
258. Jha MK, Miller AH, Minhajuddin A, Trivedi MH. Association of T and non-T cell cytokines with anhedonia: Role of gender differences. *Psychoneuroendocrinology*. 1. September 2018;95:1–7.
259. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, De Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, u. a. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. Mai 2017;135(5):373–87.
260. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, u. a. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 1. Mai 2018;55(5):4195–206.
261. Nothdurfter C, Milenkovic VM, Sarubin N, Hilbert S, Manook A, Weigl J, u. a. The cytokine IL-17A as a marker of treatment resistance in major depressive disorder? *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):172–82.
262. Hacker S, Reichel T, Hecksteden A, Weyh C, Gebhardt K, Pfeiffer M, u. a. Recovery-Stress Response of Blood-Based Biomarkers. *Int J Environ Res Public Health*. 27. Mai 2021;18(11):5776.

263. High Altitude and Acute Mountain Sickness and Changes in Circulating Endothelin-1, Interleukin-6, and Interleukin-17a | High Altitude Medicine & Biology [Internet]. [zitiert 20. November 2024]. Verfügbar unter: [https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2015.0098?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2015.0098?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
264. Filgueira TO, Carvalho PRC, Fernandes MS de S, Castoldi A, Teixeira AM, Albuquerque RB de, u. a. The impact of supervised physical exercise on chemokines and cytokines in recovered COVID-19 patients. *Front Immunol.* 4. Januar 2023;13:1051059.
265. Heidarianpour A, Rezazadeh MV, Zamani A. Effect of Moderate Exercise on Serum Interferon-Gamma and Interleukin-17 Levels in the Morphine Withdrawal Period. *Int J High Risk Behav Addict.* 13. Februar 2016;5(2):e26907.
266. Shan Y, Wang L, Sun J, Chang S, Di W, Lv H. Exercise preconditioning attenuates cerebral ischemia-induced neuronal apoptosis, Th17/Treg imbalance, and inflammation in rats by inhibiting the JAK2/STAT3 pathway. *Brain Behav.* 4. Mai 2023;13(6):e3030.
267. Leff Gelman P, Mancilla-Herrera I, Flores-Ramos M, Saravia Takashima MF, Cruz Coronel FM, Cruz Fuentes C, u. a. The cytokine profile of women with severe anxiety and depression during pregnancy. *BMC Psychiatry.* 3. April 2019;19:104.
268. Bain KA, McDonald E, Moffat F, Tutino M, Castelino M, Barton A, u. a. Alopecia areata is characterized by dysregulation in systemic type 17 and type 2 cytokines, which may contribute to disease-associated psychological morbidity. *Br J Dermatol.* 17. Juli 2019;bjd.18008.
269. Munzer A, Sack U, Mergl R, Schönherr J, Petersein C, Bartsch S, u. a. Impact of Antidepressants on Cytokine Production of Depressed Patients in Vitro. *Toxins.* 19. November 2013;5(11):2227–40.
270. Zhang H, Chen M, Liu Y, Dong X, Zhang C, Jiang H, u. a. Paroxetine combined with fluorouracil plays a therapeutic role in mouse models of colorectal cancer with depression through inhibiting IL-22 expression to regulate the MAPK signaling pathway. *Exp Ther Med.* Dezember 2020;20(6):240.
271. Almuraikhy S, Sellami M, Al-Amri HS, Domling A, Althani AA, Elrayess MA. Impact of Moderate Physical Activity on Inflammatory Markers and Telomere Length in Sedentary and Moderately Active Individuals with Varied Insulin Sensitivity. *J Inflamm Res.* 20. November 2023;16:5427–38.
272. Hou P, Zhou X, Yu L, Yao Y, Zhang Y, Huang Y, u. a. Exhaustive Exercise Induces Gastrointestinal Syndrome through Reduced ILC3 and IL-22 in Mouse Model. *Med Sci Sports Exerc.* August 2020;52(8):1710.
273. Evstratova VS, Nikityuk DB, Riger NA, Fedyanina NV, Khanferyan RA. Evaluation In Vitro of Immunoregulatory Cytokines Secretion by Dendritic Cells in Mountain Skiers. *Bull Exp Biol Med.* 1. November 2016;162(1):60–2.
274. Alvarenga-Filho H, Sacramento PM, Ferreira TB, Hygino J, Abreu JEC, Carvalho SR, u. a. Combined exercise training reduces fatigue and modulates the cytokine profile of T-cells from multiple sclerosis patients in response to neuromediators. *J Neuroimmunol.* 15. April 2016;293:91–9.
275. Ramos JS, Dalleck LC, Stennett RC, Mielke GI, Keating SE, Murray L, u. a. Effect of Different Volumes of Interval Training and Continuous Exercise on Interleukin-22 in

- Adults with Metabolic Syndrome: A Randomized Trial. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 9. Juli 2020;13:2443–53.
276. Süß P, Hoffmann A, Rothe T, Ouyang Z, Baum W, Staszewski O, u. a. Chronic Peripheral Inflammation Causes a Region-Specific Myeloid Response in the Central Nervous System. *Cell Rep.* 24. März 2020;30(12):4082-4095.e6.
277. Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, Seiler H, Wolfram G, Himmerich S, u. a. Depression, comorbidities and the TNF- $\alpha$  system. *Eur Psychiatry.* September 2008;23(6):421–9.
278. Ma K, Zhang H, Baloch Z. Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 14. Mai 2016;17(5):733.
279. Iosif RE, Ekdahl CT, Ahlenius H, Pronk CJH, Bonde S, Kokaia Z, u. a. Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Is a Negative Regulator of Progenitor Proliferation in Adult Hippocampal Neurogenesis. *J Neurosci.* 20. September 2006;26(38):9703–12.
280. Cameron HA, Gould E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience.* 1. Juli 1994;61(2):203–9.
281. Wood K, Harwood J, Coppen A. The effect of antidepressant drugs on plasma kynurenine in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl).* 1. Januar 1978;59(3):263–6.
282. Mackay GM, Forrest CM, Christofides J, Bridel MA, Mitchell S, Cowlard R, u. a. Kynurenine Metabolites and Inflammation Markers in Depressed Patients Treated with Fluoxetine or Counselling. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009;36(4):425–35.
283. Sun ZW, Wang X, Zhao Y, Sun ZX, Wu YH, Hu H, u. a. Blood-brain barrier dysfunction mediated by the EZH2-Claudin-5 axis drives stress-induced TNF- $\alpha$  infiltration and depression-like behaviors. *Brain Behav Immun.* 1. Januar 2024;115:143–56.
284. Uzzan S, Azab AN. Anti-TNF- $\alpha$  Compounds as a Treatment for Depression. *Molecules.* 19. April 2021;26(8):2368.
285. Muhammad M. Tumor Necrosis Factor Alpha: A Major Cytokine of Brain Neuroinflammation. In: *Cytokines [Internet]. IntechOpen; 2019 [zitiert 21. November 2024].* Verfügbar unter: <https://www.intechopen.com/chapters/68123>
286. Khalafi M, Akbari A, Symonds ME, Pourvagher MJ, Rosenkranz SK, Tabari E. Influence of different modes of exercise training on inflammatory markers in older adults with and without chronic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 1. September 2023;169:156303.
287. Lehmann JS, Rughwani P, Kolenovic M, Ji S, Sun B. LEGENDplex™: Bead-assisted multiplex cytokine profiling by flow cytometry. *Methods Enzymol.* 2019;629:151–76.
288. Fonseca TR, Mendes TT, Ramos GP, Cabido CET, Morandi RF, Ferraz FO, u. a. Aerobic Training Modulates the Increase in Plasma Concentrations of Cytokines in response to a Session of Exercise. *J Environ Public Health.* 16. Januar 2021;2021:1304139.
289. Hallberg L, Janelidze S, Engstrom G, Wisén AGM, Westrin Å, Brundin L. Exercise-induced release of cytokines in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 1. Oktober 2010;126(1):262–7.

290. Kostrzewa-Nowak D, Nowak R. Differential Th Cell-Related Immune Responses in Young Physically Active Men after an Endurance Effort. *J Clin Med*. Juni 2020;9(6):1795.
291. Sellami M, Bragazzi NL, Aboghaba B, Elrayess MA. The Impact of Acute and Chronic Exercise on Immunoglobulins and Cytokines in Elderly: Insights From a Critical Review of the Literature. *Front Immunol*. 14. April 2021;12:631873.
292. Daria S, Proma MA, Shahriar M, Islam SMA, Bhuiyan MA, Islam MdR. Serum interferon-gamma level is associated with drug-naïve major depressive disorder. *SAGE Open Med*. 20. November 2020;8:2050312120974169.
293. Goldsmith D, Rapaport M, Miller B. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. Dezember 2016;21(12):1696–709.
294. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariante CM, Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun*. Juli 2020;87:901–9.
295. Moulton CD, Malys M, Hopkins CWP, Rokakis AS, Young AH, Powell N. Activation of the interleukin-23/Th17 axis in major depression: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 16. Juli 2024 [zitiert 18. November 2024]; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01864-2>
296. Broich H, Sperlich B, Buitrago S, Mathes S, Mester J. Performance assessment in elite football players: field level test versus spiroergometry. *J Hum Sport Exerc*. 2012;7(1):287–95.
297. Szanto S, Mody T, Gyurcsik Z, Babjak LB, Somogyi V, Barath B, u. a. Alterations of Selected Hemorheological and Metabolic Parameters Induced by Physical Activity in Untrained Men and Sportsmen. *Metabolites*. Dezember 2021;11(12):870.
298. Löllgen H, Leyk D. Exercise Testing in Sports Medicine. *Dtsch Ärztebl Int*. Juni 2018;115(24):409–16.
299. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol*. 1. Januar 2013;113(1):147–55.
300. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol*. Mai 2017;595(9):2915–30.
301. Shete AN, Bute SS, Deshmukh PR. A Study of VO2 Max and Body Fat Percentage in Female Athletes. *J Clin Diagn Res JCDR*. Dezember 2014;8(12):BC01–3.
302. Shariat A, Cleland JA, Danaee M, Alizadeh R, Sangelaji B, Kargarfard M, u. a. Borg CR-10 scale as a new approach to monitoring office exercise training. *WORK*. 18. September 2018;60(4):549–54.
303. G.J. Balvers M, C.M. Verhoeckx K, Meijerink J, M. Wortelboer H, F. Witkamp R. Measurement of Palmitoylethanolamide and Other N-Acylethanolamines During Physiological and Pathological Conditions. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 1. März 2013;12(1):26–33.

304. Ma S, Yang J, Yang B, Kang L, Wang P, Zhang N, u. a. The Patient Health Questionnaire-9 vs. the Hamilton Rating Scale for Depression in Assessing Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 4. November 2021;12:747139.

## **8 Anhang**

### **8.1 Protokoll Blutprobenbearbeitung: Indomethacin (SPEER-Studie)**

#### 8.1.1 Materialien

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

#### 8.1.2 Vorbereitung

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

#### 8.1.3 Durchführung

1. Direkt vor der Blutabnahme 10µl Indomethacin in 2,7ml EDTA Monovette vorlegen
2. Blutabnahme, Röhrchen 5x schwenken
3. Blut auf zwei normale 1,5ml Eppendorf Tubes verteilen (schnell)
4. Eppendorf Tubes 10min bei 2000xg bei 4°C zentrifugieren
5. Während der Zentrifugation in die 300µl Aliquots (bernst.farb.) je 30µl N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> / "S" und 1µl Ameisensäure (Formic Acid, RT) vorlegen, auf Eis lagern (direkt für alle 4 Stufen)78
6. Plasma abnehmen und in 1,5ml Eppendorf Tubes poolen → vortexen
7. Plasma auf Eppendorf Tubes verteilen (erst 150µl), genaue Volumina, direkt im flüssigen Stickstoff schockfrieren
8. Protokollzettel ausfüllen
  - Im Anschluss Eppendorf Tube bei -80°C lagern

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

#### 8.2.1 Materialien

- Zentrifuge
- Pipetten: 1000µl, 100µl
- Gestopfte Spitzen: 1000µl, 100µl
- 1 Rack für Falcons, 1 Rack für Eppendorf Tubes
- 15ml Falcons (12 Stück pro T1/T3)
- 1,5ml Eppendorf Tubes (24 Stück pro T1/T3), 0,5ml Eppendorf Tubes (20 Stück pro T1/T3)

- Tüten für Lagerung
  - o 1x Probandentüte (groß)
  - o 2x venöse Proben-tüte (1x T1, 1x T3) (mittel) mit je 1x pre, post, +30, +60 (klein)
  - o 2x cfDNA-Tüte (1x T1, 1x T3) (klein)

- Behälter mit Eis
- Folienstift
- Protokollzettel

#### 8.2.2 Vorbereitung

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

#### 8.2.3 Durchführung

1. 2x 7,5ml EDTA-Blut in ein 15ml Falcon vorsichtig umfüllen
  2. Zentrifugation für 15min bei 2500xg bei 22°C (große Zentrifuge, Zellkultur)
  3. Abpipettieren des Plasmas in ein frisches 15ml Falcon → gestopfte Spitzen, Pipette auf 990µl stellen, Falcon etwas schräg halten, ca. 1ml Plasma zum Buffy-Coat zurücklassen (um Zellaufwirbelung zu vermeiden)
  4. Erneute Zentrifugation für 15min bei 2500xg bei 22°C
  5. Abpipettieren des Plasmas in ein frisches 15ml Falcon → ca. 0,5ml Plasma (bis zur Graduierung im Falcon) zurücklassen
  6. Optional: Lagerung des Plasmas bis zur Aliquotierung auf Eis
  7. Kurz vortexen
  8. In Eppendorf Tubes aliquotieren (zuerst die kleinen, dann die größeren)
    - 0,5ml Eppendorf Tubes: 1x 50µl, 4x 100µl
    - 1,5ml Eppendorf Tubes: 2x 550µl, 4x 1100µl
  9. Protokollzettel ausfüllen
- Bis zur Lagerung bei -80°C (große Boxen) in den zugehörigen Tüten auf Eis lagern

### 8.3 Protokoll Blutprobenbearbeitung: Kapilläres Plasma (SPEER-Studie)

#### 8.3.1 Materialien

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

#### 8.3.2 Vorbereitung

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

#### 8.3.3 Durchführung

1. Gemeinsame Zentrifugation der vier EDTA Mikrovetten (pre, post, +30, +60) für

10min bei 600xg bei 4°C

2. 10µl des Plasmas in das jeweilige 0,2ml Eppi abpipettieren → dabei ca. 2-3mm Plasma zu den Zellen zurücklassen, gestopfte Spitzen, Pipette je nach Empfindung zunächst auf 5µl stellen, Mikrovetten in der Halterung lassen

3. Protokollzettel ausfüllen

• Lagerung in der Tüte zusammen mit den 50µl cfDNA-Aliquots bei -80°C (große Boxen)

## 8.4 Leukozyten-Messungen

### 8.4.1 Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test

#### Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
log_T1_pre_LEUK	,119	29	,200*	,952	29	,200
log_T1_post_LEUK	,111	29	,200*	,964	29	,412
log_T1_30_LEUK	,114	28	,200*	,953	28	,231
log_T1_60_LEUK	,117	29	,200*	,968	29	,506
log_T3_pre_LEUK	,125	29	,200*	,952	29	,211
log_T3_post_LEUK	,116	29	,200*	,959	29	,318
log_T3_30_LEUK	,161	29	,053	,959	29	,312
log_T3_60_LEUK	,112	29	,200*	,964	29	,416

\*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

### 8.4.2 Wilcoxon Test Leukozyten Gesamt

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

	log_T1_post_LEUK - log_T1_pre_LEUK	log_T1_30_LEUK - log_T1_pre_LEUK	log_T1_60_LEUK - log_T1_pre_LEUK	log_T1_30_LEUK - log_T1_post_LEUK	log_T1_60_LEUK - log_T1_post_LEUK	log_T1_60_LEUK - log_T1_30_LEUK
Z	-4,703 <sup>b</sup>	-,625 <sup>b</sup>	-2,649 <sup>b</sup>	-4,441 <sup>c</sup>	-3,708 <sup>c</sup>	-3,924 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,000	,532	,008	,000	,000	,000

### Teststatistiken<sup>a</sup>

	log_T3_pre_LEUK - log_T3_post_LEUK	log_T3_30_LEUK - log_T3_pre_LEUK	log_T3_60_LEUK - log_T3_pre_LEUK	log_T3_30_LEUK - log_T3_post_LEUK	log_T3_60_LEUK - log_T3_post_LEUK	log_T3_60_LEUK - log_T3_30_LEUK
Z	-4,703 <sup>b</sup>	-2,216 <sup>b</sup>	-3,256 <sup>b</sup>	-4,141 <sup>c</sup>	-4,011 <sup>c</sup>	-2,323 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,000	,027	,001	,000	,000	,020

#### 8.4.3 Ungepaarter T-Test Leukozyten

#### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
log_T1_pre_L EUK	Varianzen sind gleich	1,725	,200	,745	27	,463
	Varianzen sind nicht gleich			,749	26,789	,460
log_T1_post_ LEUK	Varianzen sind gleich	,191	,666	2,334	27	,027

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

	Varianzen sind nicht gleich			2,340	26,999	,027
log_T1_30_L EUK	Varianzen sind gleich	,232	,634	,945	26	,353
	Varianzen sind nicht gleich			,934	23,924	,359
log_T1_60_L EUK	Varianzen sind gleich	,706	,408	1,104	27	,279
	Varianzen sind nicht gleich			1,098	25,600	,283
log_T3_pre_L EUK	Varianzen sind gleich	,883	,356	,669	27	,509
	Varianzen sind nicht gleich			,676	25,825	,505
log_T3_post_ LEUK	Varianzen sind gleich	,064	,802	1,364	27	,184
	Varianzen sind nicht gleich			1,362	26,626	,185
log_T3_30_L EUK	Varianzen sind gleich	,204	,655	,008	27	,994
	Varianzen sind nicht gleich			,008	25,153	,994
log_T3_60_L EUK	Varianzen sind gleich	,003	,959	,035	27	,972
	Varianzen sind nicht gleich			,035	26,509	,972

Zeitpunkte	Abhängige Variable
1	log_T1_pre_LEUK
2	log_T1_post_LEUK
3	log_T1_30_LEUK
4	log_T1_60_LEUK
5	log_T3_pre_LEUK
6	log_T3_post_LEUK
7	log_T3_30_LEUK
8	log_T3_60_LEUK

### Deskriptive Statistiken

	Mittelwert	Standardabweichung	N
log_T1_pre_LEUK	,7818	,10090	28
log_T1_post_LEUK	,9719	,12903	28
log_T1_30_LEUK	,7972	,12218	28
log_T1_60_LEUK	,8454	,14837	28
log_T3_pre_LEUK	,7453	,10381	28
log_T3_post_LEUK	,9409	,12293	28
log_T3_30_LEUK	,8012	,13283	28
log_T3_60_LEUK	,8220	,13921	28

#### 8.4.4 ANOVA mit Messwiederholungen

##### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähr es Chi-Quadrat	df	Sig.	Greenhouse-Geisser	Epsilon <sup>b</sup> Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Zeitpunkte	,011	110,093	27	,000	,542	,642	,143

##### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	1,220	7	,174	24,837	,000
	Greenhouse- Geisser	1,220	3,794	,322	24,837	,000
	Huynh-Feldt (HF)	1,220	4,492	,272	24,837	,000
	Untergrenze	1,220	1,000	1,220	24,837	,000
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	1,327	189	,007		
	Greenhouse- Geisser	1,327	102,438	,013		
	Huynh-Feldt (HF)	1,327	121,273	,011		
	Untergrenze	1,327	27,000	,049		

### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Partielles Eta- Quadrat
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,479
	Greenhouse-Geisser	,479
	Huynh-Feldt (HF)	,479
	Untergrenze	,479

### Paarweise Vergleiche

(I) Zeitpunkte	(J) Zeitpunkte	Mittelwertdif- ferenz (I-J)	Std.- Fehler	Sig. <sup>b</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>b</sup>	
					Untergrenz e	Obergrenze
1	2	-,190 <sup>*</sup>	,016	,000	-,244	-,136
	3	-,015	,016	1,000	-,071	,040
	4	-,064	,022	,226	-,141	,013
	5	,036	,024	1,000	-,045	,118
	6	-,159 <sup>*</sup>	,023	,000	-,239	-,079
	7	-,019	,022	1,000	-,097	,058
	8	-,040	,024	1,000	-,122	,042
	2	1	,190 <sup>*</sup>	,016	,000	,136
3		,175 <sup>*</sup>	,020	,000	,107	,243
4		,127 <sup>*</sup>	,025	,001	,041	,212
5		,227 <sup>*</sup>	,028	,000	,128	,325
6		,031	,023	1,000	-,049	,111
7		,171 <sup>*</sup>	,027	,000	,079	,263
8		,150 <sup>*</sup>	,027	,000	,056	,243
3		1	,015	,016	1,000	-,040
	2	-,175 <sup>*</sup>	,020	,000	-,243	-,107
	4	-,048 <sup>*</sup>	,009	,000	-,079	-,018
	5	,052	,024	1,000	-,030	,134
	6	-,144 <sup>*</sup>	,023	,000	-,222	-,065
	7	-,004	,021	1,000	-,076	,068
	8	-,025	,022	1,000	-,102	,052
	4	1	,064	,022	,226	-,013
2		-,127 <sup>*</sup>	,025	,001	-,212	-,041
3		,048 <sup>*</sup>	,009	,000	,018	,079

Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.

	5	,100*	,028	,043	,002	,198
	6	-,095	,028	,050	-,191	8,961E-5
	7	,044	,024	1,000	-,039	,128
	8	,023	,025	1,000	-,063	,110
5	1	-,036	,024	1,000	-,118	,045
	2	-,227*	,028	,000	-,325	-,128
	3	-,052	,024	1,000	-,134	,030
	4	-,100*	,028	,043	-,198	-,002
	6	-,196*	,017	,000	-,255	-,136
	7	-,056	,022	,497	-,133	,021
	8	-,077	,022	,051	-,154	,000
6	1	,159*	,023	,000	,079	,239
	2	-,031	,023	1,000	-,111	,049
	3	,144*	,023	,000	,065	,222
	4	,095	,028	,050	-8,961E-5	,191
	5	,196*	,017	,000	,136	,255
	7	,140*	,020	,000	,070	,209
	8	,119*	,022	,000	,042	,195
7	1	,019	,022	1,000	-,058	,097
	2	-,171*	,027	,000	-,263	-,079
	3	,004	,021	1,000	-,068	,076
	4	-,044	,024	1,000	-,128	,039
	5	,056	,022	,497	-,021	,133
	6	-,140*	,020	,000	-,209	-,070
	8	-,021	,010	1,000	-,055	,013
8	1	,040	,024	1,000	-,042	,122
	2	-,150*	,027	,000	-,243	-,056
	3	,025	,022	1,000	-,052	,102
	4	-,023	,025	1,000	-,110	,063
	5	,077	,022	,051	,000	,154
	6	-,119*	,022	,000	-,195	-,042
	7	,021	,010	1,000	-,013	,055

## 8.5 Lactatdehydrogenase

### 8.5.1 Deskriptive Statistiken

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
log_T1_pre_LDH	29	1,98	2,44	2,2216	,08564
log_T1_post_LDH	28	2,03	2,42	2,2670	,08620
log_T1_30_LDH	29	2,04	2,39	2,2428	,07497
log_T1_60_LDH	29	2,03	2,45	2,2511	,08520
log_T3_pre_LDH	29	2,11	2,41	2,2564	,06704
log_T3_post_LDH	29	2,11	2,42	2,2861	,06832
log_T3_30_LDH	29	2,11	2,41	2,2564	,06704
log_T3_60_LDH	29	2,09	2,41	2,2619	,06857
Gültige Werte (listenweise)	28				

### 8.5.2 Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
log_T1_pre_LDH	,127	29	,200*	,939	29	,094
log_T1_post_LD H	,140	28	,170	,948	28	,174
log_T1_30_LDH	,112	29	,200*	,965	29	,426
log_T1_60_LDH	,146	29	,118	,951	29	,193
log_T3_pre_LDH	,116	29	,200*	,977	29	,749
log_T3_post_LD H	,138	29	,167	,972	29	,610
log_T3_30_LDH	,116	29	,200*	,977	29	,749
log_T3_60_LDH	,102	29	,200*	,979	29	,815

### 8.5.3 Wilcoxon Test LDH Gesamt

Teststatistiken <sup>a</sup>						
	log_T1_po st_LDH - log_T1_pr e LDH	log_T1_30 _LDH - log_T1_pr e LDH	log_T1_60 _LDH - log_T1_pr e LDH	log_T1_30 _LDH - log_T1_po st LDH	log_T1_60 _LDH - log_T1_po st LDH	log_T1_60 _LDH - log_T1_30 LDH
Z	-3,666 <sup>b</sup>	-2,725 <sup>b</sup>	-2,800 <sup>b</sup>	-2,938 <sup>c</sup>	-2,550 <sup>c</sup>	-,433 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,000	,006	,005	,003	,011	,665

Teststatistiken <sup>a</sup>						
	log_T3_po st_LDH - log_T3_pr e LDH	log_T3_30 _LDH - log_T3_pr e LDH	log_T3_60 _LDH - log_T3_pr e LDH	log_T3_30 _LDH - log_T3_po st LDH	log_T3_60 _LDH - log_T3_po st LDH	log_T3_60 _LDH - log_T3_30 LDH
Z	-3,903 <sup>b</sup>	,000 <sup>d</sup>	-1,025 <sup>b</sup>	-3,903 <sup>c</sup>	-3,427 <sup>c</sup>	-1,025 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,000	1,000	,305	,000	,001	,305

Teststatistiken <sup>a</sup>				
	log_T3_pre_LD H - log_T1_pre_LD H	log_T3_post_L DH - log_T1_post_L DH	log_T3_30_LD H - log_T1_30_LD H	log_T3_60_LD H - log_T1_60_LD H
Z	-2,476 <sup>b</sup>	-1,594 <sup>b</sup>	-,703 <sup>b</sup>	-1,685 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,013	,111	,482	,092

### 8.5.4 Wilcoxon T1vsT3 aufgeteilt nach CG (0) und IG (1)

Teststatistiken <sup>a,b</sup>						
	log_T1_po st_LDH - log_T1_pr e LDH	log_T1_30 _LDH - log_T1_pr e LDH	log_T1_60 _LDH - log_T1_pr e LDH	log_T1_30 _LDH - log_T1_po st LDH	log_T1_60 _LDH - log_T1_po st LDH	log_T1_60 _LDH - log_T1_30 LDH
Z	-2,605 <sup>c</sup>	-2,198 <sup>c</sup>	-2,605 <sup>c</sup>	-2,731 <sup>d</sup>	-1,412 <sup>d</sup>	-,524 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,009	,028	,009	,006	,158	,600

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	log_T3_po st_LDH - log_T3_pre LDH	log_T3_30 _LDH - log_T3_pre LDH	log_T3_60 _LDH - log_T3_pre LDH	log_T3_30 _LDH - log_T3_po st_LDH	log_T3_60 _LDH - log_T3_po st_LDH	log_T3_60 _LDH - log_T3_30 LDH
Z	-2,605 <sup>c</sup>	,000 <sup>e</sup>	-,220 <sup>c</sup>	-2,605 <sup>d</sup>	-2,982 <sup>d</sup>	-,220 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,009	1,000	,826	,009	,003	,826

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	log_T3_pre_LD H - log_T1_pre_LD H	log_T3_post_L DH - log_T1_post_L DH	log_T3_30_LD H - log_T1_30_LD H	log_T3_60_LD H - log_T1_60_LD H
Z	-1,915 <sup>c</sup>	-,973 <sup>c</sup>	-,094 <sup>c</sup>	-,175 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,056	,331	,925	,861

Kontrollgruppe

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	log_T1_po st_LDH - log_T1_pre LDH	log_T1_30 _LDH - log_T1_pre LDH	log_T1_60 _LDH - log_T1_pre LDH	log_T1_30 _LDH - log_T1_po st_LDH	log_T1_60 _LDH - log_T1_po st_LDH	log_T1_60 _LDH - log_T1_30 LDH
Z	-2,542 <sup>c</sup>	-1,647 <sup>c</sup>	-1,136 <sup>c</sup>	-1,475 <sup>d</sup>	-2,291 <sup>d</sup>	-1,306 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,011	,100	,256	,140	,022	,191

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	log_T3_po st_LDH - log_T3_pre LDH	log_T3_30 _LDH - log_T3_pre LDH	log_T3_60 _LDH - log_T3_pre LDH	log_T3_30 _LDH - log_T3_po st_LDH	log_T3_60 _LDH - log_T3_po st_LDH	log_T3_60 _LDH - log_T3_30 LDH
Z	-3,067 <sup>c</sup>	,000 <sup>e</sup>	-1,287 <sup>c</sup>	-3,067 <sup>d</sup>	-1,931 <sup>d</sup>	-1,287 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,002	1,000	,198	,002	,053	,198

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	log_T3_pre_LD H - log_T1_pre_LD H	log_T3_post_L DH - log_T1_post_L DH	log_T3_30_LD H - log_T1_30_LD H	log_T3_60_LD - log_T1_60_LD
Z	-1,590 <sup>c</sup>	-1,287 <sup>c</sup>	-,852 <sup>c</sup>	-2,499 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,112	,198	,394	,012

Interventionsgruppe

8.5.5 Ungepaarter T- Test

**Test bei unabhängigen Stichproben**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2- seitig)
log_T1_pre_L DH	Varianzen sind gleich	2,986	,095	-,804	27	,428
	Varianzen sind nicht gleich			-,822	20,525	,421
log_T1_post_L DH	Varianzen sind gleich	3,058	,092	-,251	26	,803
	Varianzen sind nicht gleich			-,251	20,603	,804
log_T1_30_LD H	Varianzen sind gleich	5,088	,032	-,757	27	,455
	Varianzen sind nicht gleich			-,774	20,396	,448
log_T1_60_LD H	Varianzen sind gleich	,971	,333	,241	27	,812

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

	Varianzen sind nicht gleich			,243	25,652	,810
log_T3_pre_L DH	Varianzen sind gleich	2,412	,132	-1,058	27	,300
	Varianzen sind nicht gleich			-1,072	24,642	,294
log_T3_post_L DH	Varianzen sind gleich	,345	,562	-,749	27	,460
	Varianzen sind nicht gleich			-,756	25,878	,456
log_T3_30_LD H	Varianzen sind gleich	2,412	,132	-1,058	27	,300
	Varianzen sind nicht gleich			-1,072	24,642	,294
log_T3_60_LD H	Varianzen sind gleich	1,185	,286	-1,786	27	,085
	Varianzen sind nicht gleich			-1,817	22,971	,082

#### 8.5.6 ANOVA mit Messwiederholungen

##### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Greenhouse-Geisser	Epsilon <sup>b</sup> Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Zeitpunkte	,000	.	27	.	,438	,501	,143

### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Typ III Quadratsu mme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,071	7	,010	7,134	,000
	Greenhouse- Geisser	,071	3,066	,023	7,134	,000
	Huynh-Feldt (HF)	,071	3,504	,020	7,134	,000
	Untergrenze	,071	1,000	,071	7,134	,013
Fehler(Zeitpun kte)	Sphärizität angenommen	,269	189	,001		
	Greenhouse- Geisser	,269	82,787	,003		
	Huynh-Feldt (HF)	,269	94,595	,003		
	Untergrenze	,269	27,000	,010		

### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Partielles Eta-Quadrat
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,209
	Greenhouse-Geisser	,209
	Huynh-Feldt (HF)	,209
	Untergrenze	,209

### Schätzungen

Zeitpunkte	Mittelwert	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	2,221	,016	2,187	2,255
2	2,267	,016	2,234	2,300
3	2,245	,014	2,216	2,274
4	2,252	,016	2,219	2,286
5	2,258	,013	2,232	2,284
6	2,288	,013	2,261	2,315
7	2,258	,013	2,232	2,284
8	2,262	,013	2,235	2,289

## Paarweise Vergleiche

(I) Zeitpunkte	(J) Zeitpunkte	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig. <sup>b</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>b</sup>	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-,046*	,010	,001	-,079	-,013
	3	-,024	,007	,068	-,050	,001
	4	-,031	,011	,204	-,069	,006
	5	-,037	,012	,155	-,080	,006
	6	-,067*	,013	,001	-,112	-,022
	7	-,037	,012	,155	-,080	,006
	8	-,041	,013	,075	-,085	,002
2	1	,046*	,010	,001	,013	,079
	3	,022	,007	,089	-,002	,045
	4	,015	,011	1,000	-,025	,054
	5	,009	,013	1,000	-,036	,054
	6	-,021	,011	1,000	-,060	,018
	7	,009	,013	1,000	-,036	,054
	8	,005	,010	1,000	-,029	,039
3	1	,024	,007	,068	-,001	,050
	2	-,022	,007	,089	-,045	,002
	4	-,007	,011	1,000	-,044	,030
	5	-,013	,011	1,000	-,049	,024
	6	-,042*	,010	,004	-,076	-,009
	7	-,013	,011	1,000	-,049	,024
	8	-,017	,009	1,000	-,048	,014
4	1	,031	,011	,204	-,006	,069
	2	-,015	,011	1,000	-,054	,025
	3	,007	,011	1,000	-,030	,044
	5	-,006	,010	1,000	-,039	,028
	6	-,035	,011	,075	-,073	,002
	7	-,006	,010	1,000	-,039	,028
	8	-,010	,013	1,000	-,054	,034
5	1	,037	,012	,155	-,006	,080
	2	-,009	,013	1,000	-,054	,036
	3	,013	,011	1,000	-,024	,049
	4	,006	,010	1,000	-,028	,039
	6	-,030*	,006	,001	-,051	-,008
	7	,000	,000	.	,000	,000
	8	-,004	,008	1,000	-,032	,023
6	1	,067*	,013	,001	,022	,112
	2	,021	,011	1,000	-,018	,060
	3	,042*	,010	,004	,009	,076
	4	,035	,011	,075	-,002	,073
	5	,030*	,006	,001	,008	,051

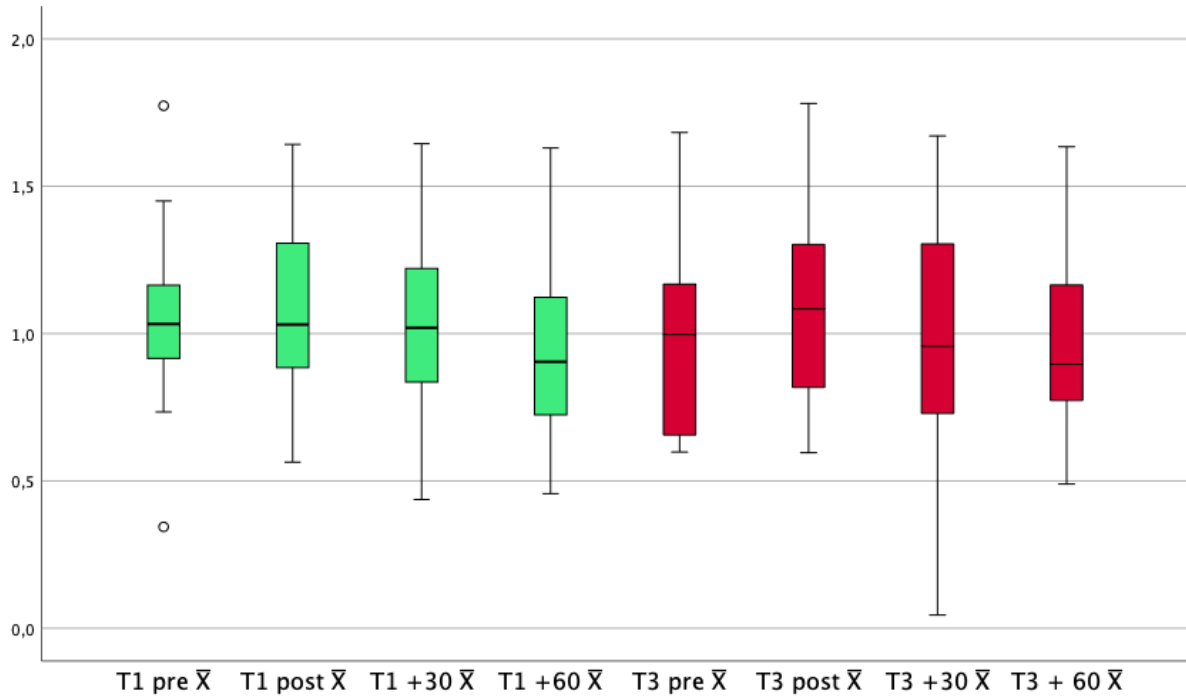
	7	,030*	,006	,001	,008	,051
	8	,025*	,007	,023	,002	,049
7	1	,037	,012	,155	-,006	,080
	2	-,009	,013	1,000	-,054	,036
	3	,013	,011	1,000	-,024	,049
	4	,006	,010	1,000	-,028	,039
	5	,000	,000	.	,000	,000
	6	-,030*	,006	,001	-,051	-,008
	8	-,004	,008	1,000	-,032	,023
	8	1	,041	,013	,075	-,002
2		-,005	,010	1,000	-,039	,029
3		,017	,009	1,000	-,014	,048
4		,010	,013	1,000	-,034	,054
5		,004	,008	1,000	-,023	,032
6		-,025*	,007	,023	-,049	-,002
7		,004	,008	1,000	-,023	,032

## 8.6 Interferon Gamma (IFN-Gamma)

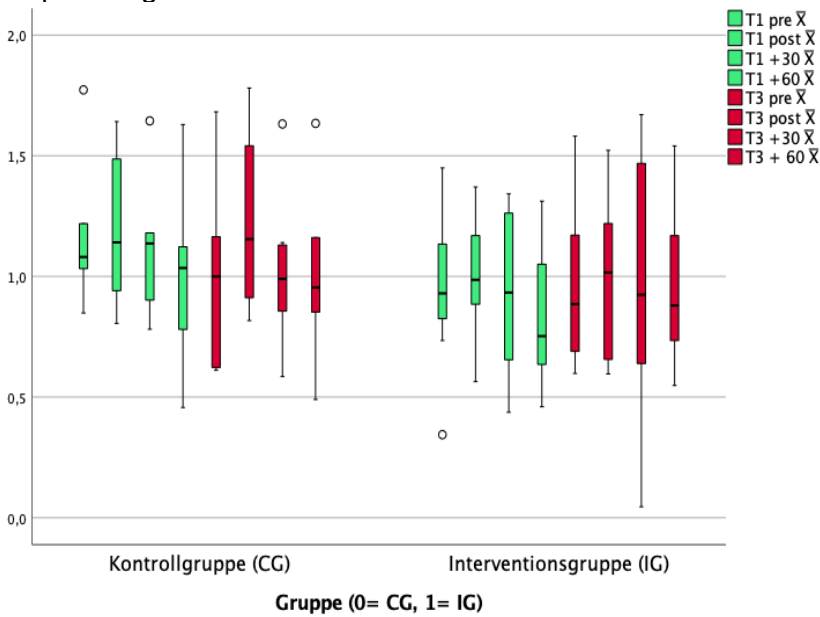
### 8.6.1 Deskriptive Statistik Gesamt

Deskriptive Statistiken					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	13	,34	1,77	1,0405	,34308
T1 post $\bar{X}$	14	,56	1,64	1,0707	,30537
T1 +30 $\bar{X}$	16	,44	1,64	1,0015	,32322
T1 +60 $\bar{X}$	15	,46	1,63	,9241	,33031
T3 pre $\bar{X}$	11	,60	1,68	,9903	,38223
T3 post $\bar{X}$	10	,60	1,78	1,0935	,37892
T3 +30 $\bar{X}$	12	,05	1,67	,9941	,46376
T3 + 60 $\bar{X}$	16	,49	1,63	,9807	,34677
Gültige Werte (listenweise)	5				

Boxplot IFN-Gamma



Boxplot Aufgeteilt IFN-Gamma



Teststatistiken <sup>a,b</sup>						
	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-,524 <sup>d</sup>	-1,826 <sup>d</sup>	-,943 <sup>d</sup>	-1,461 <sup>d</sup>	-2,201 <sup>d</sup>	-1,214 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,600	,068	,345	,144	,028	,225

### 8.6.2 Test auf Normalverteilung

Tests auf Normalverteilung						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
T1 pre $\bar{X}$	,148	13	,200*	,957	13	,709
T1 post $\bar{X}$	,109	14	,200*	,985	14	,994
T1 +30 $\bar{X}$	,116	16	,200*	,972	16	,868
T1 +60 $\bar{X}$	,101	15	,200*	,964	15	,765
T3 pre $\bar{X}$	,168	11	,200*	,884	11	,117
T3 post $\bar{X}$	,121	10	,200*	,967	10	,857
T3 +30 $\bar{X}$	,126	12	,200*	,959	12	,771
T3 + 60 $\bar{X}$	,150	16	,200*	,937	16	,311

### 8.6.3 Wilcoxon-Test Zeitpunkte innerhalb T1& T3

CG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-1,069 <sup>c</sup>	,000 <sup>d</sup>	-,365 <sup>e</sup>	-,944 <sup>e</sup>	-,944 <sup>e</sup>	-,943 <sup>e</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,285	1,000	,715	,345	,345	,345

IG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	-1,158	2	,367
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	-,413	3	,707
Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	,473	3	,668
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-,836	2	,491
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,360	4	,737
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-,123	4	,908

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-,535 <sup>c</sup>	-,674 <sup>e</sup>	-,674 <sup>e</sup>	-,365 <sup>e</sup>	-,365 <sup>e</sup>	-,943 <sup>e</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,593	,500	,500	,715	,715	,345

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-1,521 <sup>c</sup>	-,338 <sup>c</sup>	-1,363 <sup>c</sup>	-1,260 <sup>c</sup>	-,943 <sup>c</sup>	-,734 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,128	,735	,173	,208	,345	,463

8.6.4 Gepaarter t- Test innerhalb T1&T3

IG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	-,304	3	,781
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-1,647	4	,175
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,253	6	,809
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-,851	5	,433

### 8.6.5 Wilcoxon Test T1 vs. T3

CG

<b>Teststatistiken<sup>a,b</sup></b>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-1,826 <sup>c</sup>	-1,069 <sup>d</sup>	-,943 <sup>c</sup>	-,943 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,068	,285	,345	,345

IG

<b>Teststatistiken<sup>a,b</sup></b>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,135 <sup>c</sup>	-,674 <sup>c</sup>	-,674 <sup>c</sup>	-1,690 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,893	,500	,500	,091

### 8.6.6 Gepaarter t- Test T1 vs T3

CG

<b>Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup></b>				
		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	2,807	3	,067
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-,645	2	,585
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	1,206	5	,282
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	1,680	5	,154

IG

<b>Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup></b>				
		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	-,031	4	,977
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-,311	4	,771
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,224	4	,834
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-2,088	6	,082

### 8.6.7 Ungepaarter t- test

#### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
T1 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,038	,849	1,281	11	,226
	Varianzen sind nicht gleich			1,255	8,073	,244
T1 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,942	,351	1,235	12	,240
	Varianzen sind nicht gleich			1,133	6,591	,297
T1 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,322	,579	1,258	14	,229
	Varianzen sind nicht gleich			1,290	11,510	,222
T1 +60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,002	,963	,889	13	,390
	Varianzen sind nicht gleich			,894	12,954	,388
T3 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,109	,749	,195	9	,849
	Varianzen sind nicht gleich			,192	7,822	,853
T3 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,026	,876	,899	8	,395
	Varianzen sind nicht gleich			,868	5,810	,420
T3 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	2,732	,129	,268	10	,794
	Varianzen sind nicht gleich			,240	5,453	,819
T3 + 60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,018	,895	,234	14	,818
	Varianzen sind nicht gleich			,229	9,875	,824

### 8.6.8 ANOVA mit Messwiederholungen

#### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

Maß: MASS\_1

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Greenhouse-Geisser	Epsilon <sup>b</sup> Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Zeitpunkte	,000	.	27	.	,341	,877	,143

#### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,274	7	,039	2,007	,090
	Greenhouse-Geisser	,274	2,384	,115	2,007	,185
	Huynh-Feldt (HF)	,274	6,138	,045	2,007	,102
	Untergrenze	,274	1,000	,274	2,007	,230
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	,547	28	,020		
	Greenhouse-Geisser	,547	9,536	,057		
	Huynh-Feldt (HF)	,547	24,551	,022		
	Untergrenze	,547	4,000	,137		

#### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Partielles Eta-Quadrat
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,334
	Greenhouse-Geisser	,334
	Huynh-Feldt (HF)	,334
	Untergrenze	,334
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	
	Greenhouse-Geisser	
	Huynh-Feldt (HF)	

Untergrenze

**Schätzungen**

Zeitpunkte	Mittelwert	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	1,234	,170	,761	1,707
2	1,242	,126	,890	1,593
3	1,263	,122	,923	1,602
4	1,167	,153	,741	1,592
5	1,112	,222	,495	1,730
6	1,339	,152	,917	1,762
7	1,363	,147	,956	1,770
8	1,340	,133	,972	1,708

**Paarweise Vergleiche**

(I) Zeitpunkte	(J) Zeitpunkte	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.- Fehler	Sig. <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-,008	,075	1,000	-,559	,543
	3	-,029	,097	1,000	-,742	,685
	4	,067	,085	1,000	-,558	,693
	5	,122	,069	1,000	-,389	,632
	6	-,105	,090	1,000	-,773	,562
	7	-,129	,087	1,000	-,773	,515
	8	-,106	,073	1,000	-,649	,437
	2	1	,008	,075	1,000	-,543
3		-,021	,045	1,000	-,354	,312
4		,075	,062	1,000	-,386	,536
5		,129	,125	1,000	-,792	1,051
6		-,098	,034	1,000	-,350	,154
7		-,122	,073	1,000	-,664	,421
8		-,099	,078	1,000	-,674	,477
3		1	,029	,097	1,000	-,685
	2	,021	,045	1,000	-,312	,354
	4	,096	,037	1,000	-,180	,372
	5	,150	,153	1,000	-,978	1,278
	6	-,077	,067	1,000	-,570	,416

Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.

	7		-,101	,083	1,000	-,711	,510
	8		-,078	,077	1,000	-,644	,489
4	1		-,067	,085	1,000	-,693	,558
	2		-,075	,062	1,000	-,536	,386
	3		-,096	,037	1,000	-,372	,180
	5		,054	,135	1,000	-,946	1,055
	6		-,173	,078	1,000	-,746	,401
	7		-,197	,077	1,000	-,767	,374
	8		-,174	,070	1,000	-,689	,342
	5	1		-,122	,069	1,000	-,632
2			-,129	,125	1,000	-1,051	,792
3			-,150	,153	1,000	-1,278	,978
4			-,054	,135	1,000	-1,055	,946
6			-,227	,126	1,000	-1,156	,702
7			-,251	,108	1,000	-1,048	,546
8			-,228	,113	1,000	-1,065	,610
6		1		,105	,090	1,000	-,562
	2		,098	,034	1,000	-,154	,350
	3		,077	,067	1,000	-,416	,570
	4		,173	,078	1,000	-,401	,746
	5		,227	,126	1,000	-,702	1,156
	7		-,024	,084	1,000	-,641	,594
	8		-,001	,102	1,000	-,755	,753
	7	1		,129	,087	1,000	-,515
2			,122	,073	1,000	-,421	,664
3			,101	,083	1,000	-,510	,711
4			,197	,077	1,000	-,374	,767
5			,251	,108	1,000	-,546	1,048
6			,024	,084	1,000	-,594	,641
8			,023	,045	1,000	-,311	,357
8		1		,106	,073	1,000	-,437
	2		,099	,078	1,000	-,477	,674
	3		,078	,077	1,000	-,489	,644
	4		,174	,070	1,000	-,342	,689
	5		,228	,113	1,000	-,610	1,065
	6		,001	,102	1,000	-,753	,755
	7		-,023	,045	1,000	-,357	,311

Basiert auf geschätzten Randmitteln

a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

## 8.7 Interleukin-6

### 8.7.1 Test auf normalverteilung

	Tests auf Normalverteilung					
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
T1 pre $\bar{X}$	,129	20	,200*	,972	20	,792
T1 post $\bar{X}$	,160	22	,148	,953	22	,360
T1 +30 $\bar{X}$	,109	23	,200*	,989	23	,995
T1 +60 $\bar{X}$	,188	22	,041	,911	22	,050
T3 pre $\bar{X}$	,124	17	,200*	,962	17	,675
T3 post $\bar{X}$	,147	20	,200*	,951	20	,383
T3 +30 $\bar{X}$	,107	24	,200*	,985	24	,963
T3 + 60 $\bar{X}$	,172	22	,089	,918	22	,068

### 8.7.2 Wilcoxon Test Alle Proband\*Innen

	Teststatistiken <sup>a</sup>					
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-2,940 <sup>b</sup>	-3,300 <sup>b</sup>	-2,548 <sup>b</sup>	-,226 <sup>b</sup>	-,121 <sup>c</sup>	-1,269 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,003	,001	,011	,821	,904	,204

	Teststatistiken <sup>a</sup>					
	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-2,045 <sup>b</sup>	-2,107 <sup>b</sup>	-2,430 <sup>b</sup>	-1,568 <sup>b</sup>	-1,127 <sup>b</sup>	-,112 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,041	,035	,015	,117	,260	,911

	Teststatistiken <sup>a</sup>			
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-1,034 <sup>b</sup>	-,260 <sup>c</sup>	-,261 <sup>c</sup>	-1,008 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,301	,795	,794	,313

### 8.7.3 Wilcoxon Test Zeitpunkte innerhalb von T1& T3

CG

	Teststatistiken <sup>a,b</sup>					
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-2,073 <sup>c</sup>	-2,599 <sup>c</sup>	-2,429 <sup>c</sup>	-,135 <sup>c</sup>	-,845 <sup>c</sup>	-1,153 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,038	,009	,015	,893	,398	,249

IG

	Teststatistiken <sup>a,b</sup>					
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-2,073 <sup>c</sup>	-2,310 <sup>c</sup>	-1,599 <sup>c</sup>	-2,395 <sup>c</sup>	-2,191 <sup>c</sup>	-1,988 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,038	,021	,110	,017	,028	,047

### 8.7.4 Gepaarter t- Test

CG

		Test bei gepaarten Stichproben <sup>a</sup>		
		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	-2,214	8	,058
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	-3,164	9	,011
Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	-3,047	8	,016
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-,053	4	,960
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-1,090	6	,318
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-1,283	5	,256

IG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	-2,418	8	,042
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	-3,244	8	,012
Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	-1,482	8	,177
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-3,218	9	,011
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-2,389	9	,041
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-2,549	9	,031

8.7.5 Wilcoxon T1vsT3

CG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-1,014 <sup>c</sup>	,000 <sup>d</sup>	-,445 <sup>c</sup>	-,178 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,310	1,000	,657	,859

IG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,533 <sup>c</sup>	-,357 <sup>d</sup>	-,866 <sup>d</sup>	-1,067 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,594	,721	,386	,286

8.7.6 Gepaarter t- Test T1vsT3

CG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	-,994	6	,359
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	,123	6	,906
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	,120	10	,907
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-,059	8	,954

IG

### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	-,879	8	,405
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	,797	9	,446
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	,988	9	,349
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-1,358	10	,204

### Test auf Varianzhomogenität (Levene- Test)

#### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
T1 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,115	,739	,420	18	,679
	Varianzen sind nicht gleich			,420	17,835	,679
T1 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	1,536	,230	-1,259	20	,223
	Varianzen sind nicht gleich			-1,298	19,617	,209
T1 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,234	,634	-1,580	21	,129
	Varianzen sind nicht gleich			-1,569	19,884	,132
T1 +60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	1,165	,293	,522	20	,607
	Varianzen sind nicht gleich			,522	15,452	,609
T3 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,321	,579	-,135	15	,895
	Varianzen sind nicht gleich			-,133	12,392	,896
T3 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,003	,955	-,706	18	,489
	Varianzen sind nicht gleich			-,694	14,280	,499
T3 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,018	,895	-,769	22	,450

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

	Varianzen sind nicht gleich			-,768	21,254	,451
T3 + 60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	5,417	,031	-1,048	20	,307
	Varianzen sind nicht gleich			-1,110	16,755	,283

### 8.7.7 ANOVA mit Messwiederholungen

#### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Greenhouse-Geisser	Epsilon <sup>b</sup> Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Zeitpunkte	,006	38,671	27	,100	,491	,779	,143

#### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,447	7	,064	2,419	,028
	Greenhouse-Geisser	,447	3,435	,130	2,419	,076
	Huynh-Feldt (HF)	,447	5,450	,082	2,419	,043
	Untergrenze	,447	1,000	,447	2,419	,151
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	1,848	70	,026		
	Greenhouse-Geisser	1,848	34,345	,054		

Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.

Huynh-Feldt (HF)	1,848	54,497	,034		
Untergrenze	1,848	10,000	,185		

### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Partielles Eta-Quadrat
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,195
	Greenhouse-Geisser	,195
	Huynh-Feldt (HF)	,195
	Untergrenze	,195
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	
	Greenhouse-Geisser	
	Huynh-Feldt (HF)	
	Untergrenze	

### Schätzungen

Zeitpunkte	Mittelwert	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	1,168	,066	1,021	1,314
2	1,328	,054	1,207	1,449
3	1,361	,073	1,197	1,524
4	1,327	,076	1,157	1,497
5	1,251	,055	1,129	1,373
6	1,329	,066	1,183	1,475
7	1,377	,079	1,201	1,552
8	1,407	,087	1,213	1,601

### Paarweise Vergleiche

(I) Zeitpunkte	(J) Zeitpunkte	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.- Fehler	Sig. <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-,160	,061	,685	-,415	,095
	3	-,193	,064	,363	-,463	,077
	4	-,159	,060	,672	-,412	,093
	5	-,083	,070	1,000	-,380	,214
	6	-,162	,076	1,000	-,484	,160

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

2	7		-,209	,078	,649	-,538	,120
	8		-,240	,085	,522	-,599	,120
	1		,160	,061	,685	-,095	,415
	3		-,033	,040	1,000	-,201	,136
	4		,001	,049	1,000	-,208	,209
	5		,077	,071	1,000	-,223	,377
	6		-,001	,059	1,000	-,252	,249
	7		-,049	,077	1,000	-,375	,277
3	8		-,079	,083	1,000	-,430	,272
	1		,193	,064	,363	-,077	,463
	2		,033	,040	1,000	-,136	,201
	4		,034	,041	1,000	-,141	,208
	5		,110	,092	1,000	-,277	,496
	6		,031	,062	1,000	-,229	,292
	7		-,016	,070	1,000	-,312	,280
	8		-,046	,068	1,000	-,332	,239
4	1		,159	,060	,672	-,093	,412
	2		-,001	,049	1,000	-,209	,208
	3		-,034	,041	1,000	-,208	,141
	5		,076	,088	1,000	-,295	,447
	6		-,002	,076	1,000	-,323	,319
	7		-,050	,073	1,000	-,355	,256
	8		-,080	,069	1,000	-,370	,210
	5	1		,083	,070	1,000	-,214
2			-,077	,071	1,000	-,377	,223
3			-,110	,092	1,000	-,496	,277
4			-,076	,088	1,000	-,447	,295
6			-,078	,061	1,000	-,337	,181
7			-,126	,076	1,000	-,444	,192
8			-,156	,098	1,000	-,568	,256
6		1		,162	,076	1,000	-,160
	2		,001	,059	1,000	-,249	,252
	3		-,031	,062	1,000	-,292	,229
	4		,002	,076	1,000	-,319	,323
	5		,078	,061	1,000	-,181	,337
	7		-,047	,046	1,000	-,242	,147
	8		-,078	,060	1,000	-,329	,174
	7	1		,209	,078	,649	-,120
2			,049	,077	1,000	-,277	,375
3			,016	,070	1,000	-,280	,312
4			,050	,073	1,000	-,256	,355

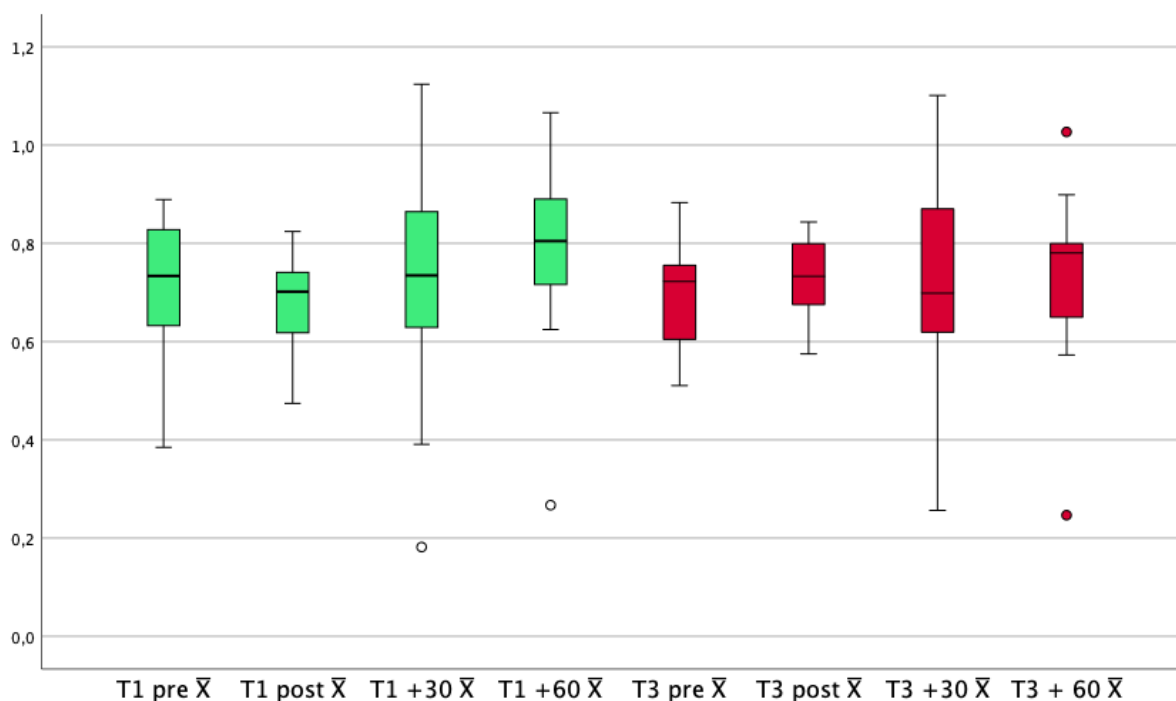
	5	,126	,076	1,000	-,192	,444
	6	,047	,046	1,000	-,147	,242
	8	-,030	,039	1,000	-,195	,134
8	1	,240	,085	,522	-,120	,599
	2	,079	,083	1,000	-,272	,430
	3	,046	,068	1,000	-,239	,332
	4	,080	,069	1,000	-,210	,370
	5	,156	,098	1,000	-,256	,568
	6	,078	,060	1,000	-,174	,329
	7	,030	,039	1,000	-,134	,195

Basiert auf geschätzten Randmitteln

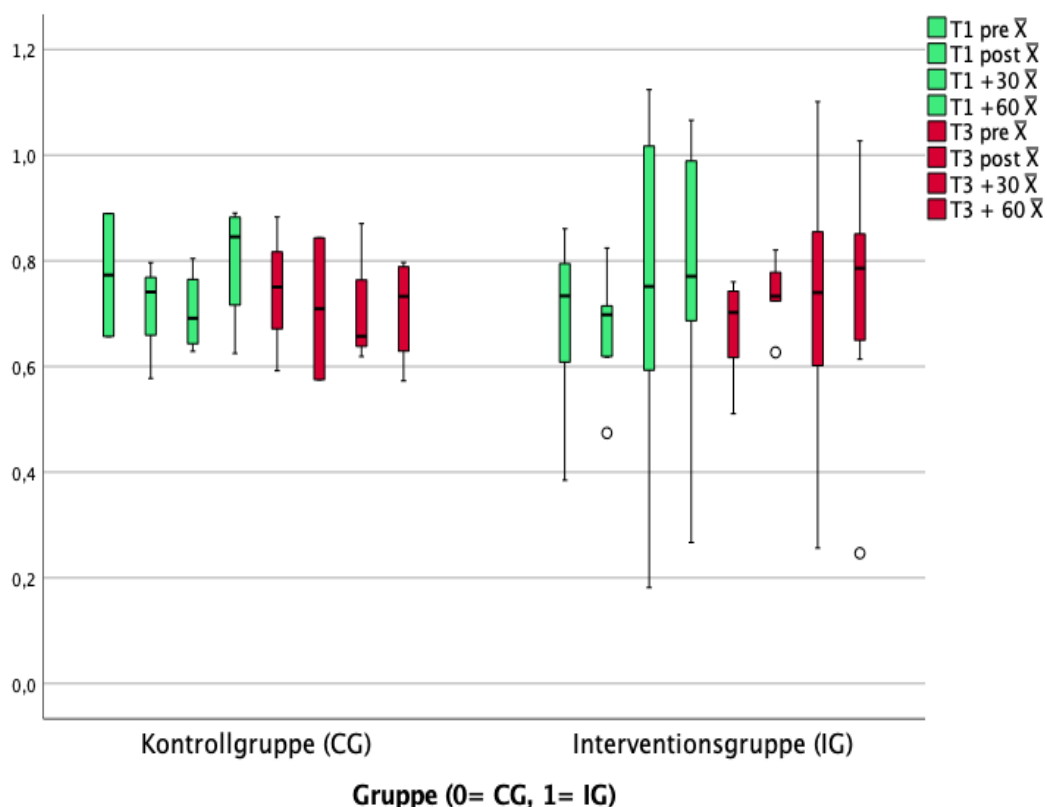
a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

## 8.8 Interleukin-10

### 8.8.1 Boxplots von IL-10 Gesamt



### 8.8.2 Boxplot Aufgeteilt



### 8.8.3 Test auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
T1 pre $\bar{X}$	,148	7	,200*	,928	7	,538
T1 post $\bar{X}$	,175	10	,200*	,963	10	,821
T1 +30 $\bar{X}$	,148	14	,200*	,954	14	,626
T1 +60 $\bar{X}$	,144	13	,200*	,920	13	,251
T3 pre $\bar{X}$	,163	8	,200*	,967	8	,873
T3 post $\bar{X}$	,196	7	,200*	,939	7	,633
T3 +30 $\bar{X}$	,165	10	,200*	,968	10	,871
T3 +60 $\bar{X}$	,168	11	,200*	,918	11	,303

#### 8.8.4 Deskriptive Statistik

##### Kontrollgruppe (CG)

###### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	2	,66	,89	,7732	,16422
T1 post $\bar{X}$	3	,58	,80	,7051	,11391
T1 +30 $\bar{X}$	4	,63	,80	,7040	,07819
T1 +60 $\bar{X}$	5	,62	,89	,7919	,11662
T3 pre $\bar{X}$	3	,59	,88	,7419	,14565
T3 post $\bar{X}$	2	,58	,84	,7094	,18976
T3 +30 $\bar{X}$	3	,62	,87	,7157	,13537
T3 + 60 $\bar{X}$	4	,57	,80	,7089	,10322
Gültige Werte (listenweise) 1					

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 0

##### Interventionsgruppe (IG)

###### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	5	,38	,86	,6765	,18778
T1 post $\bar{X}$	7	,47	,82	,6664	,10974
T1 +30 $\bar{X}$	10	,18	1,12	,7458	,30274
T1 +60 $\bar{X}$	8	,27	1,07	,7784	,25547
T3 pre $\bar{X}$	5	,51	,76	,6666	,10331
T3 post $\bar{X}$	5	,63	,82	,7366	,07242
T3 +30 $\bar{X}$	7	,26	1,10	,7158	,27095
T3 + 60 $\bar{X}$	7	,25	1,03	,7230	,24961
Gültige Werte (listenweise) 3					

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 1

### 8.8.5 Wilcoxon- Test aller Proband\*Innen

**Teststatistiken<sup>a</sup>**

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-,524 <sup>b</sup>	-1,690 <sup>c</sup>	-1,183 <sup>c</sup>	-1,362 <sup>c</sup>	-1,478 <sup>c</sup>	,000 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,600	,091	,237	,173	,139	1,000

**Teststatistiken<sup>a</sup>**

	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-,314 <sup>c</sup>	-,560 <sup>c</sup>	-1,260 <sup>c</sup>	-,845 <sup>c</sup>	-1,014 <sup>c</sup>	-,561 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,753	,575	,208	,398	,310	,575

**Teststatistiken<sup>a</sup>**

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,524 <sup>c</sup>	-,676 <sup>c</sup>	-,255 <sup>c</sup>	-,968 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,600	,499	,799	,333

### 8.8.6 Wilcoxon T1& T3

CG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-,447 <sup>c</sup>	-,447 <sup>d</sup>	-1,342 <sup>c</sup>	-,535 <sup>c</sup>	,000 <sup>e</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,655	,655	,180	,593	1,000

IG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-,135 <sup>c</sup>	-2,023 <sup>c</sup>	-1,214 <sup>c</sup>	-1,095 <sup>c</sup>	-,944 <sup>c</sup>	-1,483 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,893	,043	,225	,273	,345	,138

### 8.8.7 Gepaarter t- Test T1& T3

CG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	,110	1	,930
Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	-,683	1	,618
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	2,506	1	,242
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	,744	2	,534
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-,128	2	,910

IG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	,192	4	,857
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	-2,548	4	,063
Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	-1,085	4	,339
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-1,228	3	,307
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-1,044	4	,355
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-1,885	4	,132

CG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,447 <sup>c</sup>	-,447 <sup>d</sup>	-,535 <sup>d</sup>	-1,826 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,655	,655	,593	,068

IG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,365 <sup>c</sup>	-1,483 <sup>c</sup>	-,338 <sup>c</sup>	-,524 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,715	,138	,735	,600

### 8.8.8 t- Test T1 vs T3

CG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	-,875	1	,542
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	,559	1	,676
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	,330	2	,773
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	3,953	3	,029

IG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	-,304	3	,781
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-1,647	4	,175
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,253	6	,809
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-,851	5	,433

### 8.8.9 Ungepaarter t- Test

**Test bei unabhängigen Stichproben**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
T1 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,147	,717	,630	5	,556
	Varianzen sind nicht gleich			,674	2,171	,565
T1 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,006	,942	,506	8	,626
	Varianzen sind nicht gleich			,498	3,712	,647
T1 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	2,983	,110	-,266	12	,794
	Varianzen sind nicht gleich			-,404	11,309	,694

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

T1 +60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	1,322	,275	,110	11	,915
	Varianzen sind nicht gleich			,129	10,419	,900
T3 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,162	,701	,866	6	,420
	Varianzen sind nicht gleich			,785	3,242	,486
T3 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	6,011	,058	-,305	5	,773
	Varianzen sind nicht gleich			-,197	1,119	,873
T3 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,834	,388	-,001	8	,999
	Varianzen sind nicht gleich			-,001	7,447	,999
T3 + 60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	1,388	,269	-,106	9	,918
	Varianzen sind nicht gleich			-,131	8,590	,899

#### 8.8.10 ANOVA mit Messwiederholungen

##### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon <sup>b</sup> Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Zeitpunkte	,000	.	27	.	,350	1,000	,143

##### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,043	7	,006	,452	,858
	Greenhouse-Geisser	,043	2,453	,017	,452	,689
	Huynh-Feldt (HF)	,043	7,000	,006	,452	,858
	Untergrenze	,043	1,000	,043	,452	,550
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	,283	21	,013		
	Greenhouse-Geisser	,283	7,359	,038		
	Huynh-Feldt (HF)	,283	21,000	,013		
	Untergrenze	,283	3,000	,094		

## Schätzungen

Zeitpunkte	Mittelwert	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	,669	,111	,315	1,024
2	,678	,082	,417	,939
3	,739	,130	,326	1,153
4	,725	,157	,225	1,225
5	,714	,078	,467	,961
6	,732	,044	,591	,873
7	,780	,081	,523	1,037
8	,770	,059	,583	,957

## Paarweise Vergleiche

(I) Zeitpunkte	(J) Zeitpunkte	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig. <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-,009	,038	1,000	-,412	,394
	3	-,070	,068	1,000	-,793	,653
	4	-,055	,109	1,000	-1,213	1,102
	5	-,045	,039	1,000	-,454	,365
	6	-,063	,072	1,000	-,827	,702
	7	-,111	,090	1,000	-1,069	,848
	8	-,101	,095	1,000	-1,109	,908
2	1	,009	,038	1,000	-,394	,412
	3	-,061	,061	1,000	-,713	,591
	4	-,046	,119	1,000	-1,307	1,214
	5	-,036	,035	1,000	-,410	,338
	6	-,054	,053	1,000	-,615	,508
	7	-,102	,083	1,000	-,985	,782
	8	-,092	,075	1,000	-,883	,699
3	1	,070	,068	1,000	-,653	,793
	2	,061	,061	1,000	-,591	,713
	4	,015	,099	1,000	-1,035	1,065
	5	,025	,085	1,000	-,872	,922
	6	,007	,107	1,000	-1,131	1,146
	7	-,041	,110	1,000	-1,206	1,124
	8	-,031	,102	1,000	-1,109	1,048
4	1	,055	,109	1,000	-1,102	1,213
	2	,046	,119	1,000	-1,214	1,307
	3	-,015	,099	1,000	-1,065	1,035
	5	,011	,108	1,000	-1,137	1,158
	6	-,007	,129	1,000	-1,380	1,365
	7	-,055	,085	1,000	-,959	,849
	8	-,045	,101	1,000	-1,122	1,031
5	1	,045	,039	1,000	-,365	,454
	2	,036	,035	1,000	-,338	,410
	3	-,025	,085	1,000	-,922	,872

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

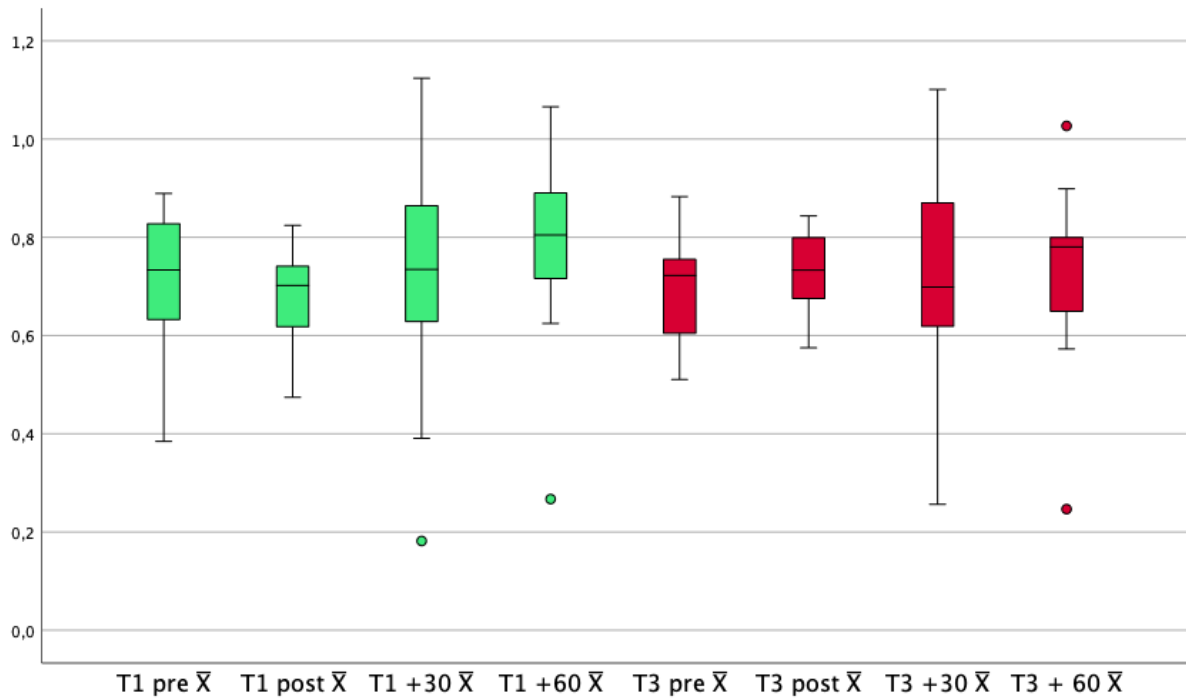
	4	-,011	,108	1,000	-1,158	1,137
	6	-,018	,035	1,000	-,394	,358
	7	-,066	,059	1,000	-,697	,566
	8	-,056	,063	1,000	-,727	,616
6	1	,063	,072	1,000	-,702	,827
	2	,054	,053	1,000	-,508	,615
	3	-,007	,107	1,000	-1,146	1,131
	4	,007	,129	1,000	-1,365	1,380
	5	,018	,035	1,000	-,358	,394
	7	-,048	,058	1,000	-,664	,568
	8	-,038	,051	1,000	-,583	,508
7	1	,111	,090	1,000	-,848	1,069
	2	,102	,083	1,000	-,782	,985
	3	,041	,110	1,000	-1,124	1,206
	4	,055	,085	1,000	-,849	,959
	5	,066	,059	1,000	-,566	,697
	6	,048	,058	1,000	-,568	,664
	8	,010	,033	1,000	-,341	,361
8	1	,101	,095	1,000	-,908	1,109
	2	,092	,075	1,000	-,699	,883
	3	,031	,102	1,000	-1,048	1,109
	4	,045	,101	1,000	-1,031	1,122
	5	,056	,063	1,000	-,616	,727
	6	,038	,051	1,000	-,508	,583
	7	-,010	,033	1,000	-,361	,341

Basiert auf geschätzten Randmitteln

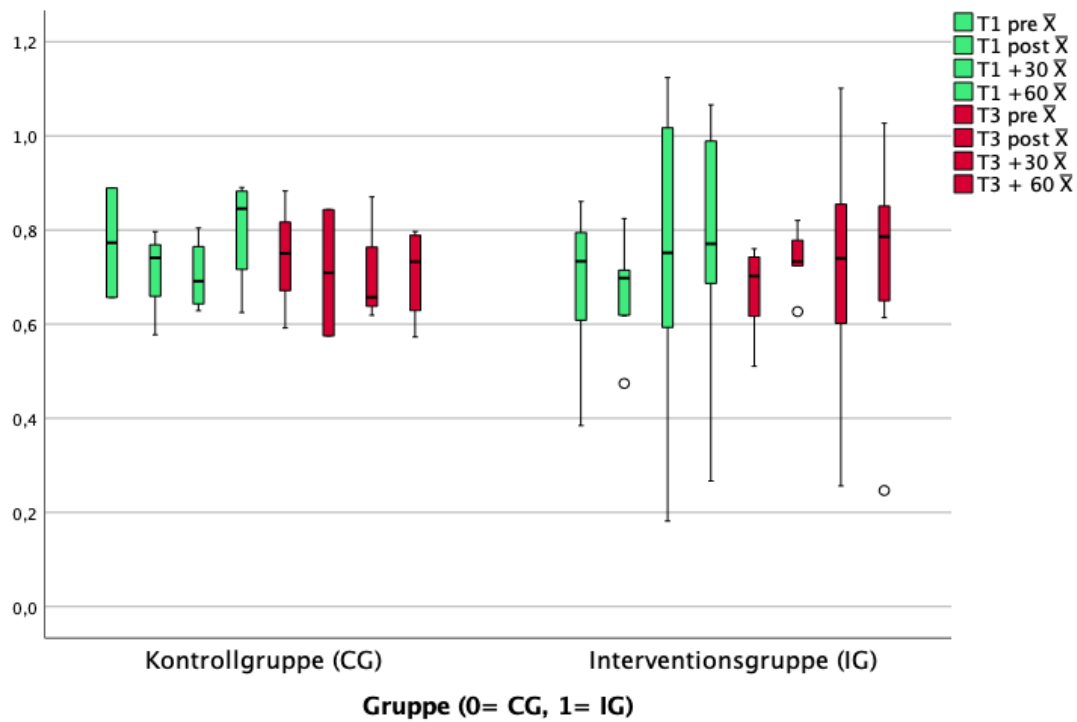
a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

## 8.9 IL-17F

### 8.9.1 Boxplots aller Porband\* Innen



### 8.9.2 Boxplot aufgeteilt



### 8.9.3 Deskriptive Statistiken

#### Kontrollgruppe (CG)

##### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	11	,49	2,62	1,5478	,55449
T1 post $\bar{X}$	11	,43	2,59	1,5559	,62640
T1 +30 $\bar{X}$	11	,35	2,60	1,4672	,64867
T1 +60 $\bar{X}$	11	,49	2,62	1,5277	,64453
T3 pre $\bar{X}$	10	,52	2,65	1,5865	,59250
T3 post $\bar{X}$	10	,52	2,75	1,5334	,65593
T3 +30 $\bar{X}$	11	,54	2,63	1,5320	,58787
T3 + 60 $\bar{X}$	11	,41	2,66	1,4176	,69213
Gültige Werte (listenweise)	7				

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 0

#### Interventionsgruppe (IG)

##### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	12	,59	2,40	1,5844	,62139
T1 post $\bar{X}$	11	,46	2,48	1,6374	,68269
T1 +30 $\bar{X}$	12	,37	2,42	1,5361	,74007
T1 +60 $\bar{X}$	10	,37	2,39	1,6158	,72689
T3 pre $\bar{X}$	12	,46	2,47	1,4948	,67987
T3 post $\bar{X}$	11	,64	2,46	1,6378	,60426
T3 +30 $\bar{X}$	11	,32	2,39	1,5335	,73831
T3 + 60 $\bar{X}$	12	,60	2,42	1,6425	,64440
Gültige Werte (listenweise)	9				

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 1

#### 8.9.4 Test auf Normalverteilung

Tests auf Normalverteilung						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
T1 pre $\bar{X}$	,145	23	,200*	,965	23	,583
T1 post $\bar{X}$	,126	22	,200*	,956	22	,421
T1 +30 $\bar{X}$	,112	23	,200*	,957	23	,399
T1 +60 $\bar{X}$	,116	21	,200*	,949	21	,321
T3 pre $\bar{X}$	,088	22	,200*	,970	22	,714
T3 post $\bar{X}$	,098	21	,200*	,978	21	,901
T3 +30 $\bar{X}$	,108	22	,200*	,962	22	,538
T3 + 60 $\bar{X}$	,132	23	,200*	,960	23	,466

#### 8.9.5 Wilcoxon Test Gesamt

Teststatistiken <sup>a</sup>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-1,307 <sup>b</sup>	-,709 <sup>b</sup>	-,896 <sup>c</sup>	-2,068 <sup>c</sup>	-1,771 <sup>c</sup>	-,805 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,191	,478	,370	,039	,077	,421

Teststatistiken <sup>a</sup>						
	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-,411 <sup>b</sup>	-,574 <sup>c</sup>	-,763 <sup>b</sup>	-,563 <sup>c</sup>	-,052 <sup>c</sup>	-1,338 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,681	,566	,445	,573	,958	,181

Teststatistiken <sup>a</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,523 <sup>c</sup>	-,885 <sup>c</sup>	-,971 <sup>c</sup>	-,684 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,601	,376	,332	,494

### 8.9.6 Wilcoxon T1&T3

CG

<b>Teststatistiken<sup>a,b</sup></b>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-,866 <sup>c</sup>	-,357 <sup>c</sup>	-,051 <sup>d</sup>	-,770 <sup>d</sup>	-,561 <sup>d</sup>	-1,070 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,386	,721	,959	,441	,575	,285

IG

<b>Teststatistiken<sup>a,b</sup></b>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-,866 <sup>c</sup>	-,357 <sup>c</sup>	-,968 <sup>d</sup>	-1,334 <sup>c</sup>	-,267 <sup>d</sup>	-1,804 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,386	,721	,333	,182	,790	,071

### 8.9.7 Gepaarter t- Test T1&T3

CG

<b>Teststatistiken<sup>a,b</sup></b>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-,866 <sup>c</sup>	-,357 <sup>c</sup>	-,051 <sup>d</sup>	-,770 <sup>d</sup>	-,561 <sup>d</sup>	-1,070 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,386	,721	,959	,441	,575	,285

IG

<b>Teststatistiken<sup>a,b</sup></b>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-,866 <sup>c</sup>	-,357 <sup>c</sup>	-,968 <sup>d</sup>	-1,334 <sup>c</sup>	-,267 <sup>d</sup>	-1,804 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,386	,721	,333	,182	,790	,071

### 8.9.8 Wilcoxon Test T1vsT3

CG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,415 <sup>c</sup>	-,533 <sup>c</sup>	-,561 <sup>c</sup>	-,663 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,678	,594	,575	,508

IG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,978 <sup>c</sup>	-1,274 <sup>c</sup>	-1,784 <sup>c</sup>	-1,599 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,328	,203	,074	,110

### 8.9.9 Gepaarter t- Test T1vsT3

CG

Test bei gepaarten Stichproben <sup>a</sup>				
		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	-,232	8	,822
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	,136	8	,895
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,704	9	,499
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	,798	9	,445

IG

Test bei gepaarten Stichproben <sup>a</sup>				
		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	1,148	10	,278
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	1,189	9	,265
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	1,616	9	,141
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-1,870	8	,098

8.9.10 Ungepaarter t- test

**Test bei unabhängigen Stichproben**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
T1 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,799	,381	-,149	21	,883
	Varianzen sind nicht gleich			-,150	20,989	,883
T1 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,322	,577	-,292	20	,774
	Varianzen sind nicht gleich			-,292	19,854	,774
T1 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,449	,510	-,236	21	,815
	Varianzen sind nicht gleich			-,238	20,966	,814
T1 +60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,118	,735	-,294	19	,772
	Varianzen sind nicht gleich			-,293	18,128	,773
T3 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,789	,385	,334	20	,742
	Varianzen sind nicht gleich			,338	19,942	,739
T3 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,002	,968	-,380	19	,708
	Varianzen sind nicht gleich			-,378	18,392	,710
T3 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,755	,395	-,005	20	,996
	Varianzen sind nicht gleich			-,005	19,044	,996
T3 + 60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,013	,910	-,807	21	,429
	Varianzen sind nicht gleich			-,805	20,461	,430

## 8.9.11 ANOVA mit Messwiederholungen

### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon <sup>b</sup> Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Zeitpunkte	,009	59,057	27	,001	,455	,592	,143

### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,067	7	,010	,454	,865
	Greenhouse-Geisser	,067	3,184	,021	,454	,727
	Huynh-Feldt (HF)	,067	4,142	,016	,454	,775
	Untergrenze	,067	1,000	,067	,454	,510
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	2,216	105	,021		
	Greenhouse-Geisser	2,216	47,757	,046		
	Huynh-Feldt (HF)	2,216	62,128	,036		
	Untergrenze	2,216	15,000	,148		

### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Partielles Eta-Quadrat
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,029
	Greenhouse-Geisser	,029
	Huynh-Feldt (HF)	,029
	Untergrenze	,029
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	
	Greenhouse-Geisser	
	Huynh-Feldt (HF)	
	Untergrenze	

### Paarweise Vergleiche

(I) Zeitpunkte	(J) Zeitpunkte	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig. <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-,031	,037	1,000	-,172	,111
	3	-,001	,045	1,000	-,172	,169
	4	,025	,058	1,000	-,196	,245
	5	,033	,060	1,000	-,196	,262
	6	,010	,048	1,000	-,171	,191
	7	,046	,050	1,000	-,145	,236
	8	-,008	,041	1,000	-,164	,149
2	1	,031	,037	1,000	-,111	,172

Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.

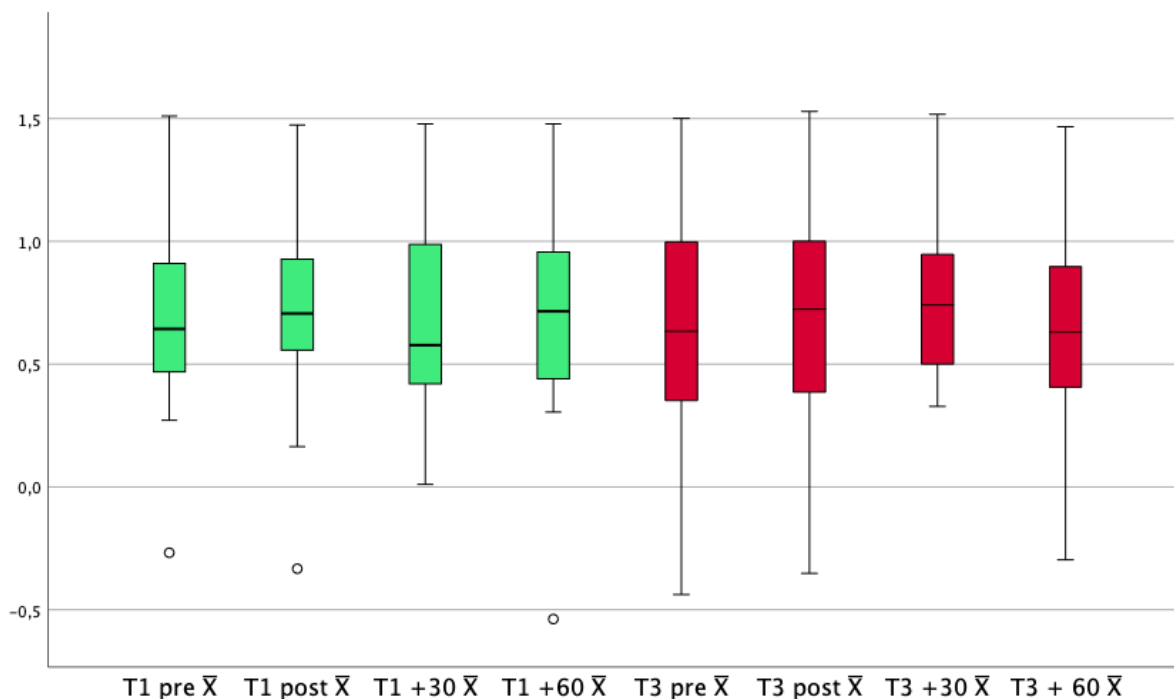
	3	,029	,024	1,000	-,063	,122
	4	,055	,033	1,000	-,069	,179
	5	,064	,060	1,000	-,165	,292
	6	,040	,041	1,000	-,114	,194
	7	,076	,051	1,000	-,115	,268
	8	,023	,042	1,000	-,135	,181
3	1	,001	,045	1,000	-,169	,172
	2	-,029	,024	1,000	-,122	,063
	4	,026	,035	1,000	-,105	,157
	5	,034	,073	1,000	-,241	,309
	6	,011	,051	1,000	-,182	,203
	7	,047	,057	1,000	-,170	,264
	8	-,006	,041	1,000	-,162	,149
4	1	-,025	,058	1,000	-,245	,196
	2	-,055	,033	1,000	-,179	,069
	3	-,026	,035	1,000	-,157	,105
	5	,008	,081	1,000	-,299	,316
	6	-,015	,064	1,000	-,258	,228
	7	,021	,054	1,000	-,185	,227
	8	-,032	,050	1,000	-,222	,157
5	1	-,033	,060	1,000	-,262	,196
	2	-,064	,060	1,000	-,292	,165
	3	-,034	,073	1,000	-,309	,241
	4	-,008	,081	1,000	-,316	,299
	6	-,023	,035	1,000	-,156	,109
	7	,013	,059	1,000	-,209	,235
	8	-,041	,065	1,000	-,286	,205
6	1	-,010	,048	1,000	-,191	,171
	2	-,040	,041	1,000	-,194	,114
	3	-,011	,051	1,000	-,203	,182
	4	,015	,064	1,000	-,228	,258
	5	,023	,035	1,000	-,109	,156
	7	,036	,049	1,000	-,149	,222
	8	-,017	,050	1,000	-,205	,171
7	1	-,046	,050	1,000	-,236	,145
	2	-,076	,051	1,000	-,268	,115
	3	-,047	,057	1,000	-,264	,170
	4	-,021	,054	1,000	-,227	,185
	5	-,013	,059	1,000	-,235	,209
	6	-,036	,049	1,000	-,222	,149
	8	-,053	,042	1,000	-,212	,105
8	1	,008	,041	1,000	-,149	,164
	2	-,023	,042	1,000	-,181	,135
	3	,006	,041	1,000	-,149	,162
	4	,032	,050	1,000	-,157	,222
	5	,041	,065	1,000	-,205	,286
	6	,017	,050	1,000	-,171	,205
	7	,053	,042	1,000	-,105	,212

Basiert auf geschätzten Randmitteln

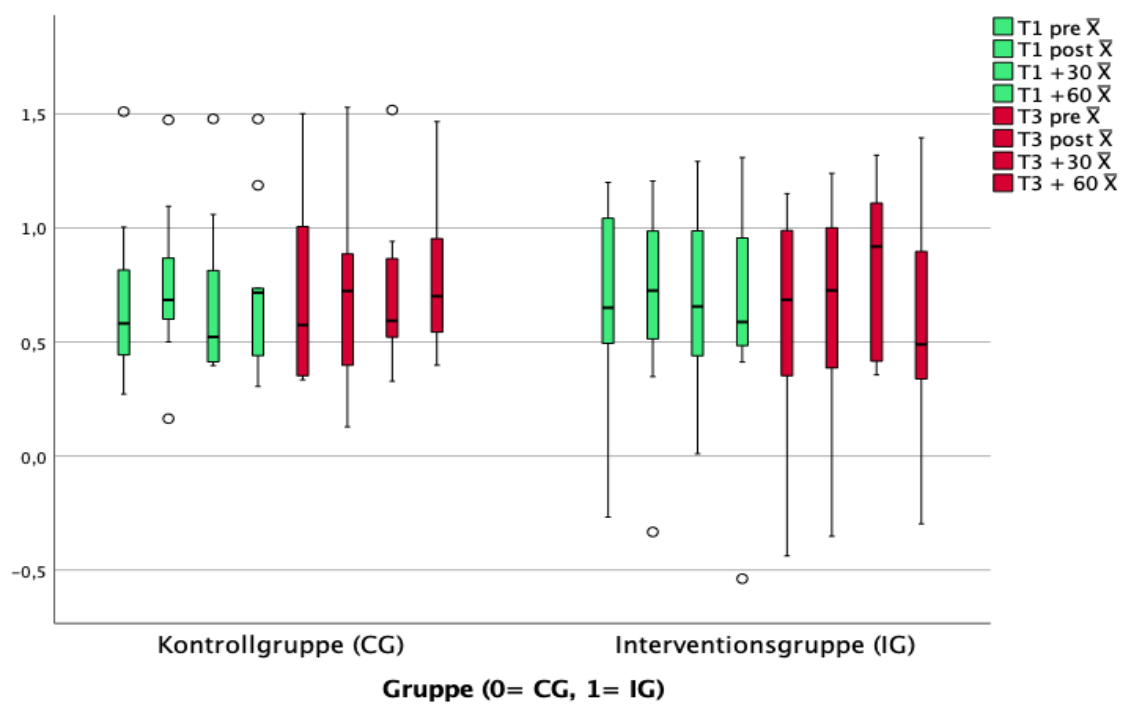
a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

## 8.10 IL- 2

### 8.10.1 Boxplot aller Proband\*Innen



### 8.10.2 Boxplot aufgeteilt



### 8.10.3 Test auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
T1 pre $\bar{X}$	,138	11	,200*	,941	11	,535
T1 post $\bar{X}$	,116	11	,200*	,972	11	,904
T1 +30 $\bar{X}$	,183	11	,200*	,938	11	,500
T1 +60 $\bar{X}$	,177	11	,200*	,936	11	,475
T3 pre $\bar{X}$	,137	11	,200*	,972	11	,906
T3 post $\bar{X}$	,132	11	,200*	,979	11	,962
T3 +30 $\bar{X}$	,151	11	,200*	,949	11	,633
T3 + 60 $\bar{X}$	,127	11	,200*	,961	11	,788

### 8.10.4 Deskriptive Statistik

#### Kontrollgruppe (CG)

#### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	10	,27	1,51	,6845	,36658
T1 post $\bar{X}$	9	,16	1,47	,7543	,37228
T1 +30 $\bar{X}$	9	,40	1,48	,6857	,36975
T1 +60 $\bar{X}$	9	,31	1,48	,7469	,37484
T3 pre $\bar{X}$	10	,33	1,50	,6852	,39853
T3 post $\bar{X}$	8	,13	1,53	,7095	,43121
T3 +30 $\bar{X}$	9	,33	1,52	,7296	,35177
T3 + 60 $\bar{X}$	8	,40	1,47	,7828	,35243
Gültige Werte (listenweise)	5				

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 0

## Interventionsgruppe (IG)

### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	10	-,27	1,20	,6600	,42614
T1 post $\bar{X}$	10	-,33	1,21	,6734	,43554
T1 +30 $\bar{X}$	11	,01	1,29	,6896	,37849
T1 +60 $\bar{X}$	9	-,54	1,31	,6648	,56071
T3 pre $\bar{X}$	10	-,44	1,15	,5980	,49683
T3 post $\bar{X}$	10	-,35	1,24	,6454	,48746
T3 +30 $\bar{X}$	8	,36	1,32	,8207	,37689
T3 + 60 $\bar{X}$	13	-,30	1,40	,5573	,54655
Gültige Werte (listenweise) 6					

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 1

### 8.10.5 Wilcoxon Gesamt

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-1,415 <sup>b</sup>	-,327 <sup>b</sup>	-,152 <sup>b</sup>	-1,444 <sup>c</sup>	-,639 <sup>c</sup>	-,639 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,157	,744	,879	,149	,523	,523

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-1,241 <sup>b</sup>	-1,022 <sup>b</sup>	-1,241 <sup>b</sup>	-,105 <sup>b</sup>	-,724 <sup>b</sup>	-2,327 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,215	,307	,215	,917	,469	,020

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,196 <sup>c</sup>	-,398 <sup>c</sup>	-,260 <sup>b</sup>	-1,349 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,845	,691	,795	,177

### 8.10.6 Wilcoxon T1& T3

CG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-1,120 <sup>c</sup>	-,652 <sup>d</sup>	-,059 <sup>c</sup>	-,845 <sup>d</sup>	-,415 <sup>c</sup>	-,560 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,263	,515	,953	,398	,678	,575

IG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-,561 <sup>c</sup>	-1,481 <sup>c</sup>	-,178 <sup>d</sup>	-2,666 <sup>c</sup>	-1,153 <sup>c</sup>	-1,172 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,575	,139	,859	,008	,249	,241

Wilcoxon T1vs T3

CG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,051 <sup>c</sup>	-,105 <sup>d</sup>	-,889 <sup>c</sup>	-,140 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,959	,917	,374	,889

IG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,420 <sup>c</sup>	-,296 <sup>c</sup>	-,560 <sup>c</sup>	-1,718 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,674	,767	,575	,086

8.10.7 Gepaarter t- Test T1&T3

CG

Test bei gepaarten Stichproben <sup>a</sup>				
		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	-1,355	7	,217
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	,846	8	,422

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	-,590	8	,571
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	,811	6	,448
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,342	8	,741
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-,452	7	,665

IG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	-,492	9	,634
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	-1,415	8	,195
Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	,255	8	,806
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-4,474	8	,002
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-1,413	5	,217
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-,855	9	,415

8.10.8 Gepaarter t- Test T1vsT3

CG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	-,018	9	,986
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-,079	5	,940
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,943	8	,373
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	,179	7	,863

IG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	,332	7	,749
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	,262	8	,800
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,101	7	,923
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-1,954	8	,087

### 8.10.9 Ungepaarter t- Test

#### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
T1 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,045	,834	,138	18	,892
	Varianzen sind nicht gleich			,138	17,607	,892
T1 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,078	,784	,433	17	,671
	Varianzen sind nicht gleich			,437	16,965	,668
T1 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,013	,909	-,024	18	,981
	Varianzen sind nicht gleich			-,024	17,379	,981
T1 +60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,897	,358	,365	16	,720
	Varianzen sind nicht gleich			,365	13,960	,720
T3 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,353	,560	,433	18	,670
	Varianzen sind nicht gleich			,433	17,191	,671
T3 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,364	,555	,292	16	,774
	Varianzen sind nicht gleich			,296	15,792	,771
T3 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,429	,522	-,516	15	,613
	Varianzen sind nicht gleich			-,514	14,454	,615
T3 + 60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	1,993	,174	1,036	19	,313
	Varianzen sind nicht gleich			1,149	18,902	,265

### 8.10.10 ANOVA mit Testwiederholungen

#### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon <sup>b</sup> Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Zeitpunkte	,003	43,254	27	,041	,438	,653	,143

#### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,053	7	,008	,937	,484
	Greenhouse-Geisser	,053	3,064	,017	,937	,436
	Huynh-Feldt (HF)	,053	4,571	,012	,937	,460
	Untergrenze	,053	1,000	,053	,937	,356
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	,566	70	,008		
	Greenhouse-Geisser	,566	30,640	,018		
	Huynh-Feldt (HF)	,566	45,708	,012		
	Untergrenze	,566	10,000	,057		

#### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Partielles Eta-Quadrat
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,086
	Greenhouse-Geisser	,086
	Huynh-Feldt (HF)	,086
	Untergrenze	,086
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	
	Greenhouse-Geisser	
	Huynh-Feldt (HF)	
	Untergrenze	

#### Paarweise Vergleiche

(I) Zeitpunkte	(J) Zeitpunkte	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig. <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-,014	,033	1,000	-,156	,127
	3	,009	,038	1,000	-,150	,168
	4	-,034	,034	1,000	-,176	,108
	5	-,027	,037	1,000	-,185	,131
	6	-,038	,031	1,000	-,168	,091
	7	-,039	,033	1,000	-,177	,099
	8	-,075	,029	,758	-,198	,047
2	1	,014	,033	1,000	-,127	,156
	3	,023	,028	1,000	-,096	,142
	4	-,019	,035	1,000	-,168	,129
	5	-,012	,047	1,000	-,212	,187

Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.

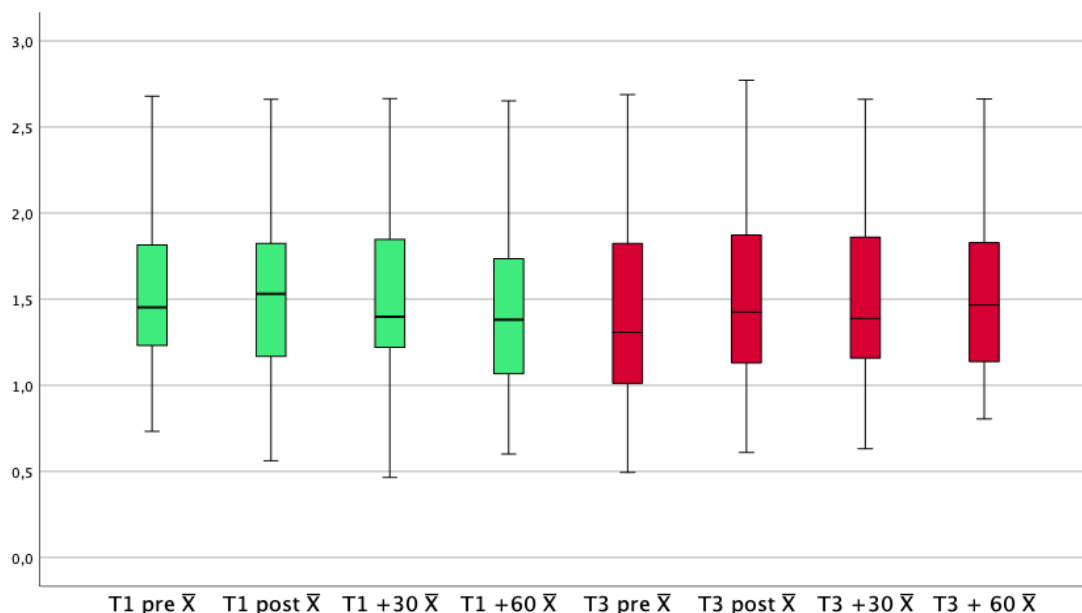
	6	-,024	,028	1,000	-,144	,096
	7	-,025	,048	1,000	-,226	,176
	8	-,061	,037	1,000	-,216	,094
3	1	-,009	,038	1,000	-,168	,150
	2	-,023	,028	1,000	-,142	,096
	4	-,042	,030	1,000	-,171	,086
	5	-,035	,057	1,000	-,276	,205
	6	-,047	,038	1,000	-,208	,114
	7	-,048	,044	1,000	-,233	,137
	8	-,084	,029	,412	-,204	,036
4	1	,034	,034	1,000	-,108	,176
	2	,019	,035	1,000	-,129	,168
	3	,042	,030	1,000	-,086	,171
	5	,007	,057	1,000	-,234	,248
	6	-,004	,049	1,000	-,213	,204
	7	-,006	,051	1,000	-,222	,211
	8	-,042	,036	1,000	-,192	,109
5	1	,027	,037	1,000	-,131	,185
	2	,012	,047	1,000	-,187	,212
	3	,035	,057	1,000	-,205	,276
	4	-,007	,057	1,000	-,248	,234
	6	-,011	,029	1,000	-,132	,109
	7	-,013	,039	1,000	-,176	,151
	8	-,049	,041	1,000	-,222	,125
6	1	,038	,031	1,000	-,091	,168
	2	,024	,028	1,000	-,096	,144
	3	,047	,038	1,000	-,114	,208
	4	,004	,049	1,000	-,204	,213
	5	,011	,029	1,000	-,109	,132
	7	-,001	,031	1,000	-,131	,129
	8	-,037	,031	1,000	-,167	,093
7	1	,039	,033	1,000	-,099	,177
	2	,025	,048	1,000	-,176	,226
	3	,048	,044	1,000	-,137	,233
	4	,006	,051	1,000	-,211	,222
	5	,013	,039	1,000	-,151	,176
	6	,001	,031	1,000	-,129	,131
	8	-,036	,025	1,000	-,142	,070
8	1	,075	,029	,758	-,047	,198
	2	,061	,037	1,000	-,094	,216
	3	,084	,029	,412	-,036	,204
	4	,042	,036	1,000	-,109	,192
	5	,049	,041	1,000	-,125	,222
	6	,037	,031	1,000	-,093	,167
	7	,036	,025	1,000	-,070	,142

## 8.11 IL- 4

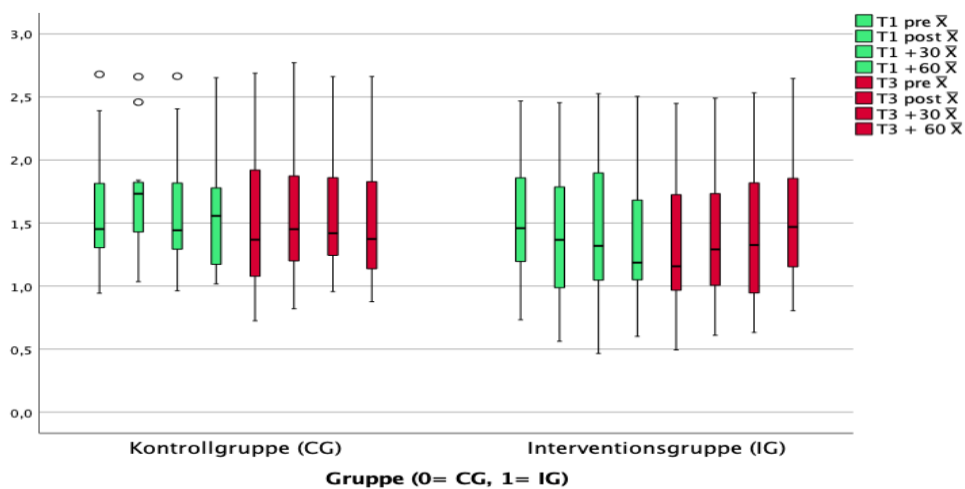
### Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
T1 pre $\bar{X}$	,180	24	,042	,948	24	,241
T1 post $\bar{X}$	,098	24	,200*	,978	24	,853
T1 +30 $\bar{X}$	,120	24	,200*	,968	24	,629
T1 +60 $\bar{X}$	,121	25	,200*	,942	25	,168
T3 pre $\bar{X}$	,125	25	,200*	,955	25	,328
T3 post $\bar{X}$	,117	24	,200*	,969	24	,632
T3 +30 $\bar{X}$	,115	24	,200*	,963	24	,493
T3 + 60 $\bar{X}$	,144	24	,200*	,921	24	,062

#### 8.11.1 Boxplots aller Proband\*Innen



### 8.11.2 Boxplot Aufgeteilt



### 8.11.3 Deskriptive Statistiken

Kontrollgruppe

#### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	12	,94	2,68	1,6209	,50976
T1 post $\bar{X}$	11	1,04	2,66	1,7138	,49484
T1 +30 $\bar{X}$	12	,96	2,66	1,6126	,50484
T1 +60 $\bar{X}$	12	1,02	2,65	1,6076	,54148
T3 pre $\bar{X}$	12	,73	2,69	1,5414	,60511
T3 post $\bar{X}$	11	,82	2,77	1,6231	,58907
T3 +30 $\bar{X}$	12	,96	2,66	1,5964	,51540
T3 + 60 $\bar{X}$	12	,88	2,66	1,5460	,57797
Gültige Werte (listenweise)	10				

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 0

Gruppe (0= CG, 1= IG) = 1

Interventionsgruppe

**Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	12	,73	2,47	1,5228	,51476
T1 post $\bar{X}$	13	,56	2,46	1,4321	,58270
T1 +30 $\bar{X}$	12	,47	2,53	1,4339	,64073
T1 +60 $\bar{X}$	13	,60	2,50	1,3937	,58094
T3 pre $\bar{X}$	13	,49	2,45	1,3616	,61115
T3 post $\bar{X}$	13	,61	2,49	1,4035	,58503
T3 +30 $\bar{X}$	12	,63	2,53	1,4188	,59802
T3 + 60 $\bar{X}$	12	,81	2,65	1,5542	,52709
Gültige Werte (listenweise)	10				

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 1

8.11.4 Wilcoxon Gesamt

**Teststatistiken<sup>a</sup>**

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-,274 <sup>b</sup>	-,487 <sup>c</sup>	-1,600 <sup>c</sup>	-2,281 <sup>c</sup>	-1,543 <sup>c</sup>	-,657 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,784	,627	,110	,023	,123	,511

**Teststatistiken<sup>a</sup>**

	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-1,308 <sup>b</sup>	-,578 <sup>b</sup>	-1,642 <sup>b</sup>	-,547 <sup>c</sup>	-1,247 <sup>b</sup>	-1,314 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,191	,563	,101	,584	,212	,189

**Teststatistiken<sup>a</sup>**

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-2,159 <sup>c</sup>	-,852 <sup>c</sup>	-,829 <sup>c</sup>	-1,029 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,031	,394	,407	,304

### 8.11.5 Gepaarter t- Test T1&T3

CG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	-1,327	10	,214
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	,197	11	,848
Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	,286	11	,780
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-,778	10	,455
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,954	11	,361
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-,135	11	,895

IG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	1,061	11	,311
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	,807	10	,438
Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	2,177	11	,052
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-1,277	11	,228
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,392	10	,703
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-2,528	10	,030

### 8.11.6 Gepaarter t- Test T1vsT3

CG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	1,578	11	,143
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	1,002	9	,342
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	,415	11	,686
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	1,490	11	,164

IG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	2,124	10	,060
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	,767	12	,458
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	,271	11	,791
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-2,916	11	,014

8.11.7 Wilcoxon T1&T3

CG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-1,423 <sup>c</sup>	-,235 <sup>d</sup>	-,235 <sup>d</sup>	-,267 <sup>c</sup>	-,314 <sup>c</sup>	-,314 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,155	,814	,814	,790	,754	,754

IG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-1,177 <sup>c</sup>	-,533 <sup>c</sup>	-1,883 <sup>c</sup>	-1,490 <sup>d</sup>	-,356 <sup>d</sup>	-2,223 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,239	,594	,060	,136	,722	,026

8.11.8 Wilcoxon T1vsT3

CG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-1,020 <sup>c</sup>	-,255 <sup>c</sup>	-,549 <sup>c</sup>	-1,334 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,308	,799	,583	,182

IG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-1,867 <sup>c</sup>	-,804 <sup>c</sup>	-,628 <sup>c</sup>	-2,432 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,062	,422	,530	,015

### 8.11.9 Ungepaarter t- Test

#### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
T1 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,000	,991	,469	22	,644
	Varianzen sind nicht gleich			,469	21,998	,644
T1 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,676	,420	1,263	22	,220
	Varianzen sind nicht gleich			1,281	21,997	,214
T1 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,768	,390	,759	22	,456
	Varianzen sind nicht gleich			,759	20,858	,456
T1 +60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,202	,657	,950	23	,352
	Varianzen sind nicht gleich			,953	22,996	,351
T3 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,001	,972	,739	23	,468
	Varianzen sind nicht gleich			,739	22,876	,467
T3 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,004	,951	,913	22	,371
	Varianzen sind nicht gleich			,913	21,296	,372
T3 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,234	,634	,779	22	,444
	Varianzen sind nicht gleich			,779	21,531	,444
T3 + 60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,250	,622	-,036	22	,972
	Varianzen sind nicht gleich			-,036	21,816	,972

### 8.11.10 ANOVA mit Messwiederholungen

#### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon <sup>b</sup> Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Zeitpunkte	,021	63,399	27	,000	,507	,638	,143

#### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,127	7	,018	1,344	,234
	Greenhouse-Geisser	,127	3,550	,036	1,344	,265
	Huynh-Feldt (HF)	,127	4,466	,028	1,344	,257
	Untergrenze	,127	1,000	,127	1,344	,261
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	1,792	133	,013		
	Greenhouse-Geisser	1,792	67,444	,027		
	Huynh-Feldt (HF)	1,792	84,845	,021		
	Untergrenze	1,792	19,000	,094		

#### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Partielles Eta-Quadrat
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,066
	Greenhouse-Geisser	,066
	Huynh-Feldt (HF)	,066
	Untergrenze	,066
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	
	Greenhouse-Geisser	
	Huynh-Feldt (HF)	
	Untergrenze	

#### Paarweise Vergleiche

(I) Zeitpunkte	(J) Zeitpunkte	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig. <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-,016	,027	1,000	-,113	,081
	3	,024	,031	1,000	-,087	,134
	4	,047	,036	1,000	-,084	,178
	5	,082	,035	,852	-,045	,210
	6	,021	,033	1,000	-,100	,142
	7	,043	,028	1,000	-,059	,144
	8	,023	,028	1,000	-,078	,124
2	1	,016	,027	1,000	-,081	,113
	3	,040	,021	1,000	-,038	,117
	4	,063	,027	,892	-,036	,162

Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.

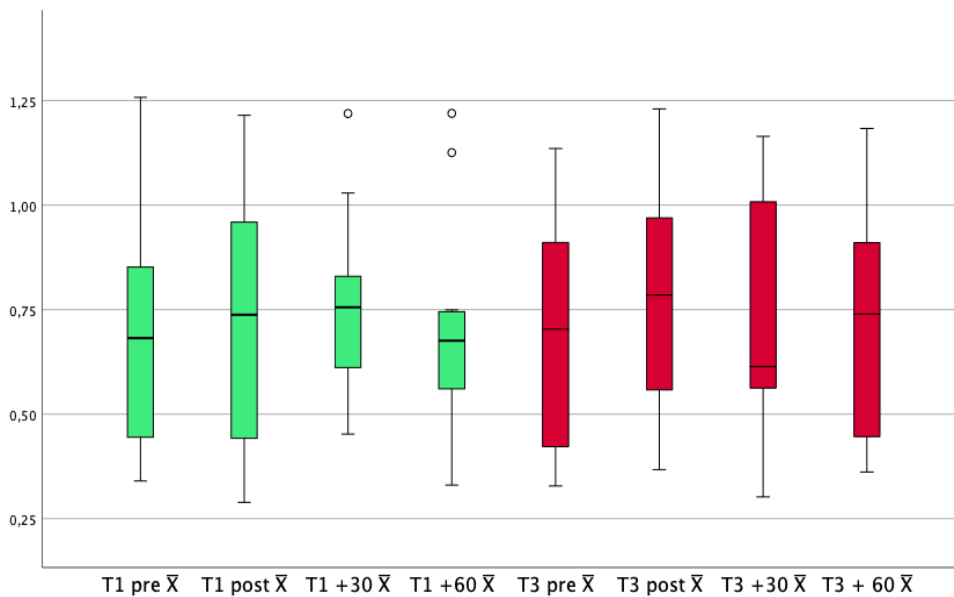
	5	,098	,049	1,000	-,080	,277
	6	,037	,039	1,000	-,104	,178
	7	,059	,032	1,000	-,059	,176
	8	,039	,042	1,000	-,112	,189
3	1	-,024	,031	1,000	-,134	,087
	2	-,040	,021	1,000	-,117	,038
	4	,023	,035	1,000	-,102	,149
	5	,059	,047	1,000	-,112	,230
	6	-,002	,031	1,000	-,115	,110
	7	,019	,035	1,000	-,107	,145
	8	-,001	,039	1,000	-,143	,142
4	1	-,047	,036	1,000	-,178	,084
	2	-,063	,027	,892	-,162	,036
	3	-,023	,035	1,000	-,149	,102
	5	,035	,050	1,000	-,146	,216
	6	-,026	,052	1,000	-,215	,164
	7	-,004	,044	1,000	-,163	,154
	8	-,024	,040	1,000	-,169	,120
5	1	-,082	,035	,852	-,210	,045
	2	-,098	,049	1,000	-,277	,080
	3	-,059	,047	1,000	-,230	,112
	4	-,035	,050	1,000	-,216	,146
	6	-,061	,041	1,000	-,209	,087
	7	-,040	,037	1,000	-,176	,096
	8	-,060	,030	1,000	-,167	,048
6	1	-,021	,033	1,000	-,142	,100
	2	-,037	,039	1,000	-,178	,104
	3	,002	,031	1,000	-,110	,115
	4	,026	,052	1,000	-,164	,215
	5	,061	,041	1,000	-,087	,209
	7	,021	,026	1,000	-,073	,115
	8	,001	,036	1,000	-,128	,131
7	1	-,043	,028	1,000	-,144	,059
	2	-,059	,032	1,000	-,176	,059
	3	-,019	,035	1,000	-,145	,107
	4	,004	,044	1,000	-,154	,163
	5	,040	,037	1,000	-,096	,176
	6	-,021	,026	1,000	-,115	,073
	8	-,020	,035	1,000	-,147	,107
8	1	-,023	,028	1,000	-,124	,078
	2	-,039	,042	1,000	-,189	,112
	3	,001	,039	1,000	-,142	,143
	4	,024	,040	1,000	-,120	,169
	5	,060	,030	1,000	-,048	,167
	6	-,001	,036	1,000	-,131	,128
	7	,020	,035	1,000	-,107	,147

## 8.12 IL- 5

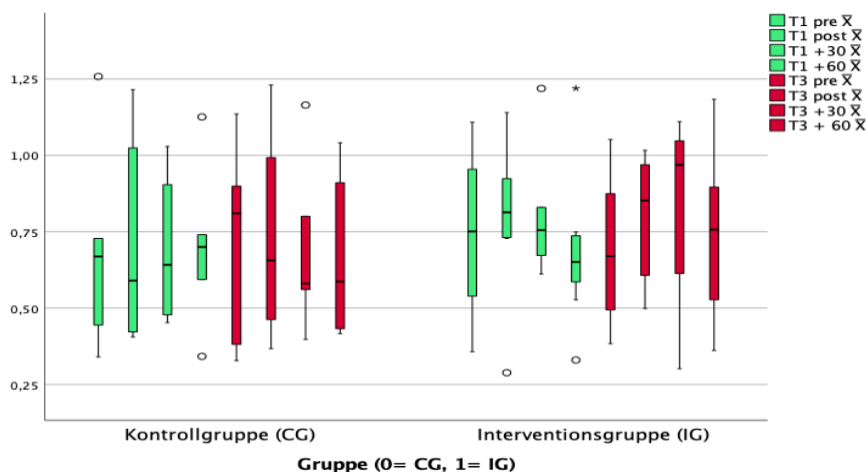
### 8.12.1 Test auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
T1 pre $\bar{X}$	,137	13	,200*	,945	13	,521
T1 post $\bar{X}$	,162	13	,200*	,949	13	,588
T1 +30 $\bar{X}$	,183	10	,200*	,947	10	,636
T1 +60 $\bar{X}$	,253	12	,033	,902	12	,169
T3 pre $\bar{X}$	,164	14	,200*	,923	14	,242
T3 post $\bar{X}$	,131	10	,200*	,983	10	,979
T3 +30 $\bar{X}$	,209	11	,194	,927	11	,385
T3 + 60 $\bar{X}$	,163	14	,200*	,941	14	,429

### 8.12.2 Boxplot aller Proband\*Innen



### 8.12.3 Boxplot aufgeteilt



#### Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum
T1 pre $\bar{X}$	13	,7229	,29210	,34	1,26
T1 post $\bar{X}$	13	,7539	,29496	,29	1,21
T1 +30 $\bar{X}$	10	,7610	,23051	,45	1,22
T3 pre $\bar{X}$	14	,6915	,28210	,33	1,14
T3 post $\bar{X}$	10	,7709	,26591	,37	1,23
T3 +30 $\bar{X}$	11	,7390	,29600	,30	1,16
T1 +60 $\bar{X}$	12	,6959	,26403	,33	1,22
T3 + 60 $\bar{X}$	14	,7059	,25977	,36	1,18

### 8.12.4 Wilcoxon Gesamt

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-,089 <sup>b</sup>	-,178 <sup>c</sup>	-1,156 <sup>c</sup>	-1,836 <sup>c</sup>	-1,423 <sup>c</sup>	-,533 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,929	,859	,248	,066	,155	,594

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-,459 <sup>b</sup>	-,255 <sup>c</sup>	,000 <sup>d</sup>	-1,820 <sup>b</sup>	-,255 <sup>b</sup>	-,178 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,646	,799	1,000	,069	,799	,859

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,178 <sup>c</sup>	-1,125 <sup>c</sup>	-,980 <sup>b</sup>	-,784 <sup>b</sup>

Asymp. Sig. (2-seitig)	,859	,260	,327	,433
------------------------	------	------	------	------

### 8.12.5 Gepaarter t- Test T1&T3

CG

#### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	-,542	3	,625
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	,651	2	,582
Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	,483	3	,662
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	,707	3	,531
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	1,318	4	,258
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	1,100	4	,333

IG

#### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	-,087	6	,934
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	,550	5	,606
Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	1,229	6	,265
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-,931	5	,395
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,539	4	,619
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-,766	6	,473

### 8.12.6 Gepaarter t- Test T1vsT3

CG

#### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	-1,304	3	,283
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	,539	2	,644
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,828	3	,468
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	,538	4	,619

IG

### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	1,438	6	,201
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	1,383	5	,225
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,578	3	,604
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-2,056	6	,086

### 8.12.7 Ungepaarter t- Test

### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
T1 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,083	,779	-,326	11	,751
	Varianzen sind nicht gleich			-,304	6,867	,770
T1 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	1,265	,285	-,503	11	,625
	Varianzen sind nicht gleich			-,492	9,297	,634
T1 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,643	,446	-,761	8	,468
	Varianzen sind nicht gleich			-,726	5,543	,498
T1 +60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,008	,932	,050	10	,961
	Varianzen sind nicht gleich			,049	8,529	,962
T3 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	1,223	,290	-,008	12	,994
	Varianzen sind nicht gleich			-,008	11,497	,994
T3 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	1,075	,330	-,400	8	,700
	Varianzen sind nicht gleich			-,354	4,254	,740
T3 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,789	,398	-,693	9	,506

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

	Varianzen sind nicht gleich				-,676	7,586	,519
T3 + 60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,180	,679		-,525	12	,609
	Varianzen sind nicht gleich				-,522	10,743	,612

### 8.12.8 ANOVA mit Messwiederholungen

#### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon <sup>b</sup> Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Zeitpunkte	,000	.	27	.	,235	,377	,143

#### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,095	7	,014	,622	,733
	Greenhouse-Geisser	,095	1,643	,058	,622	,536
	Huynh-Feldt (HF)	,095	2,638	,036	,622	,597
	Untergrenze	,095	1,000	,095	,622	,474
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	,609	28	,022		
	Greenhouse-Geisser	,609	6,573	,093		
	Huynh-Feldt (HF)	,609	10,551	,058		
	Untergrenze	,609	4,000	,152		

#### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Partielles Eta-Quadrat
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,135
	Greenhouse-Geisser	,135
	Huynh-Feldt (HF)	,135
	Untergrenze	,135
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	
	Greenhouse-Geisser	
	Huynh-Feldt (HF)	
	Untergrenze	

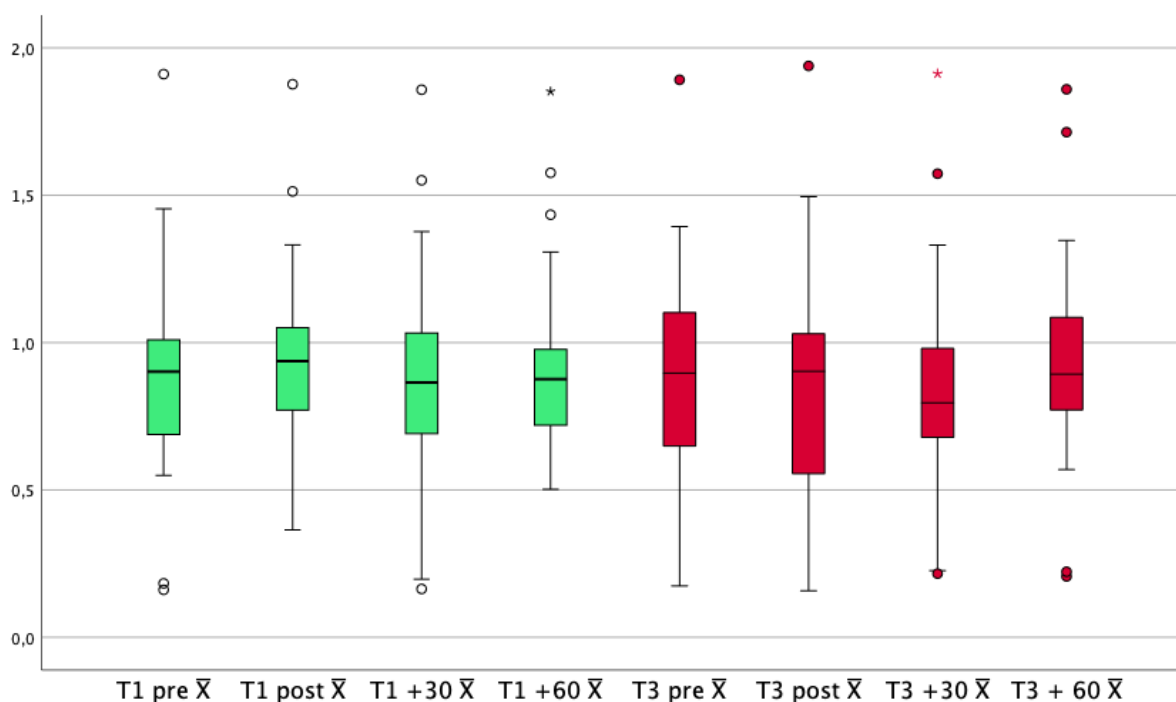
## Paarweise Vergleiche

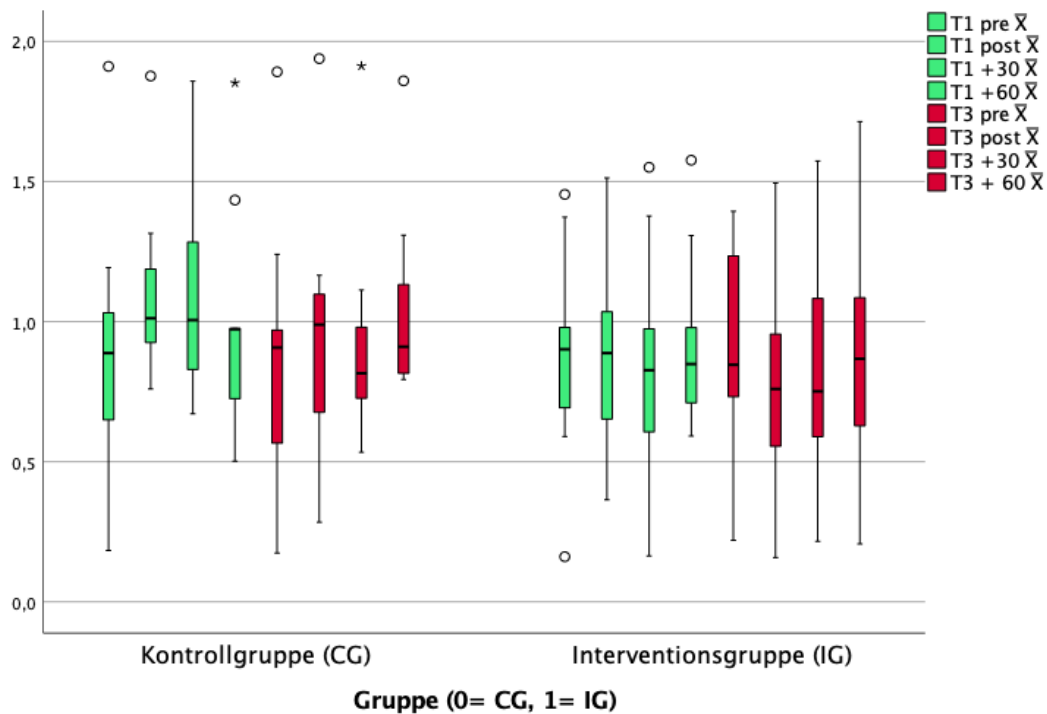
(I) Zeitpunkte	(J) Zeitpunkte	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig. <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	,048	,038	1,000	-,234	,330
	3	,132	,112	1,000	-,694	,957
	4	,146	,100	1,000	-,590	,882
	5	,129	,089	1,000	-,527	,785
	6	,091	,073	1,000	-,446	,629
	7	,038	,072	1,000	-,496	,573
	8	,065	,095	1,000	-,637	,768
	2	1	-,048	,038	1,000	-,330
3		,084	,084	1,000	-,538	,705
4		,098	,067	1,000	-,398	,594
5		,081	,107	1,000	-,712	,874
6		,043	,057	1,000	-,381	,467
7		-,010	,060	1,000	-,450	,430
8		,017	,073	1,000	-,521	,555
3		1	-,132	,112	1,000	-,957
	2	-,084	,084	1,000	-,705	,538
	4	,014	,040	1,000	-,279	,308
	5	-,003	,174	1,000	-1,292	1,287
	6	-,040	,103	1,000	-,804	,723
	7	-,094	,112	1,000	-,922	,734
	8	-,066	,047	1,000	-,414	,281
	4	1	-,146	,100	1,000	-,882
2		-,098	,067	1,000	-,594	,398
3		-,014	,040	1,000	-,308	,279
5		-,017	,169	1,000	-1,268	1,234
6		-,055	,096	1,000	-,762	,653
7		-,108	,107	1,000	-,902	,686
8		-,081	,070	1,000	-,596	,434
5		1	-,129	,089	1,000	-,785
	2	-,081	,107	1,000	-,874	,712
	3	,003	,174	1,000	-1,287	1,292
	4	,017	,169	1,000	-1,234	1,268
	6	-,038	,086	1,000	-,672	,597
	7	-,091	,077	1,000	-,657	,475
	8	-,064	,138	1,000	-1,086	,959
	6	1	-,091	,073	1,000	-,629
2		-,043	,057	1,000	-,467	,381
3		,040	,103	1,000	-,723	,804
4		,055	,096	1,000	-,653	,762
5		,038	,086	1,000	-,597	,672
7		-,053	,038	1,000	-,333	,227
8		-,026	,076	1,000	-,586	,534
7		1	-,038	,072	1,000	-,573
	2	,010	,060	1,000	-,430	,450
	3	,094	,112	1,000	-,734	,922
	4	,108	,107	1,000	-,686	,902
	5	,091	,077	1,000	-,475	,657

	6	,053	,038	1,000	-,227	,333
	8	,027	,077	1,000	-,544	,599
8	1	-,065	,095	1,000	-,768	,637
	2	-,017	,073	1,000	-,555	,521
	3	,066	,047	1,000	-,281	,414
	4	,081	,070	1,000	-,434	,596
	5	,064	,138	1,000	-,959	1,086
	6	,026	,076	1,000	-,534	,586
	7	-,027	,077	1,000	-,599	,544

## 8.13 IL- 9

### 8.13.1 Boxplots aller Proband\*Innen





### 8.13.2 Test auf Normalverteilung

#### Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
T1 pre $\bar{X}$	,162	21	,155	,949	21	,330
T1 post $\bar{X}$	,192	19	,065	,951	19	,412
T1 +30 $\bar{X}$	,157	19	,200*	,954	19	,467
T1 +60 $\bar{X}$	,273	19	,001	,878	19	,020
T3 pre $\bar{X}$	,149	20	,200*	,942	20	,263
T3 post $\bar{X}$	,109	21	,200*	,969	21	,721
T3 +30 $\bar{X}$	,155	21	,200*	,940	21	,213
T3 + 60 $\bar{X}$	,213	20	,018	,933	20	,174

### 8.13.3 Deskriptive Statistiken

#### Kontrollgruppe (CG)

##### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	10	,18	1,91	,8958	,45712
T1 post $\bar{X}$	7	,76	1,88	1,1252	,37421
T1 +30 $\bar{X}$	6	,67	1,86	1,1091	,42057
T1 +60 $\bar{X}$	9	,50	1,85	1,0031	,40876
T3 pre $\bar{X}$	10	,17	1,89	,8644	,49615
T3 post $\bar{X}$	8	,28	1,94	,9689	,48624
T3 +30 $\bar{X}$	10	,53	1,91	,9333	,38221
T3 + 60 $\bar{X}$	8	,79	1,86	1,0463	,36758
Gültige Werte (listenweise)	4				

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 0

#### Interventionsgruppe (IG)

##### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	11	,16	1,45	,8687	,35680
T1 post $\bar{X}$	12	,36	1,51	,8822	,32910
T1 +30 $\bar{X}$	13	,16	1,55	,7809	,42226
T1 +60 $\bar{X}$	10	,59	1,58	,9302	,29941
T3 pre $\bar{X}$	10	,22	1,39	,8498	,40736
T3 post $\bar{X}$	13	,16	1,50	,7942	,39862
T3 +30 $\bar{X}$	11	,22	1,57	,8149	,42973
T3 + 60 $\bar{X}$	12	,21	1,71	,8649	,43331
Gültige Werte (listenweise)	7				

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 1

### 8.13.4 Wilcoxon Gesamt

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-2,722 <sup>b</sup>	-,827 <sup>b</sup>	-,450 <sup>c</sup>	-2,068 <sup>c</sup>	-1,728 <sup>c</sup>	-,465 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,006	,408	,653	,039	,084	,642

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.

	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-1,160 <sup>b</sup>	-,414 <sup>c</sup>	-1,302 <sup>b</sup>	-,370 <sup>c</sup>	-1,018 <sup>b</sup>	-1,586 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,246	,679	,193	,711	,309	,113

**Teststatistiken<sup>a</sup>**

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,022 <sup>c</sup>	-2,012 <sup>c</sup>	-1,086 <sup>c</sup>	-1,160 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,983	,044	,278	,246

8.13.5 Wilcoxon T1vsT3

CG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,415 <sup>c</sup>	-1,214 <sup>d</sup>	-,314 <sup>d</sup>	-,700 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,678	,225	,753	,484

IG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,415 <sup>c</sup>	-1,647 <sup>c</sup>	-1,070 <sup>c</sup>	-2,192 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,678	,099	,285	,028

8.13.6 Wilcoxon T1& T3

CG

**Teststatistiken<sup>a,b</sup>**

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-1,782 <sup>c</sup>	-,105 <sup>d</sup>	-,280 <sup>d</sup>	-,420 <sup>c</sup>	-,700 <sup>d</sup>	-,169 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,075	,917	,779	,674	,484	,866

IG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-1,956 <sup>c</sup>	-1,376 <sup>c</sup>	-,059 <sup>d</sup>	-1,125 <sup>c</sup>	-,420 <sup>d</sup>	-1,886 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,050	,169	,953	,260	,674	,059

### 8.13.7 Man-Whitney U-Test

Teststatistiken <sup>a</sup>							
	T1 pre $\bar{X}$	T1 post $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$	T3 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$
Mann-Whitney-U- Test	54,000	27,000	22,000	38,000	49,000	39,000	45,000
Wilcoxon-W	120,000	105,000	113,000	93,000	104,000	130,000	111,000
Z	-,070	-1,268	-1,491	-,572	-,076	-,941	-,704
Asymp. Sig. (2- seitig)	,944	,205	,136	,568	,940	,346	,481
Exakte Sig. [2*(1- seitige Sig.)]	,973 <sup>b</sup>	,227 <sup>b</sup>	,152 <sup>b</sup>	,604 <sup>b</sup>	,971 <sup>b</sup>	,374 <sup>b</sup>	,512 <sup>b</sup>

Teststatistiken <sup>a</sup>		T3 + 60 $\bar{X}$
Mann-Whitney-U-Test		38,000
Wilcoxon-W		116,000
Z		-,772
Asymp. Sig. (2-seitig)		,440
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]		,473 <sup>b</sup>

### 8.13.8 ANOVA mit Messwiederholungen

#### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

	Mauchly- W	Ungefähres Chi- Quadrat	df	Sig.	Epsilon <sup>b</sup> Greenhouse- Geisser	Huynh- Feldt (HF)	Untergrenze
Innersubjekteffekt Zeitpunkte	,001	50,784	27	,007	,364	,499	,143

### Tests der Innersubjekteffekte

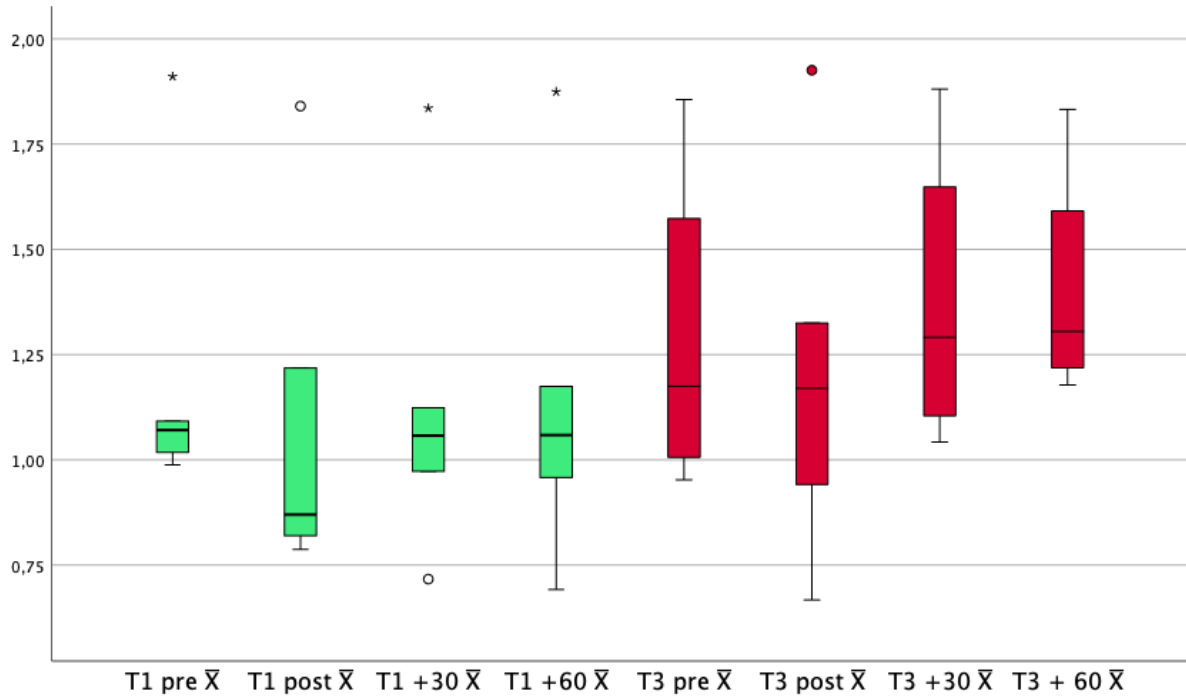
Quelle		Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,039	7	,006	,850	,550
	Greenhouse-Geisser	,039	2,548	,015	,850	,464
	Huynh-Feldt (HF)	,039	3,493	,011	,850	,491
	Untergrenze	,039	1,000	,039	,850	,378
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	,455	70	,007		
	Greenhouse-Geisser	,455	25,479	,018		
	Huynh-Feldt (HF)	,455	34,925	,013		
	Untergrenze	,455	10,000	,046		

### Tests der Innersubjekteffekte

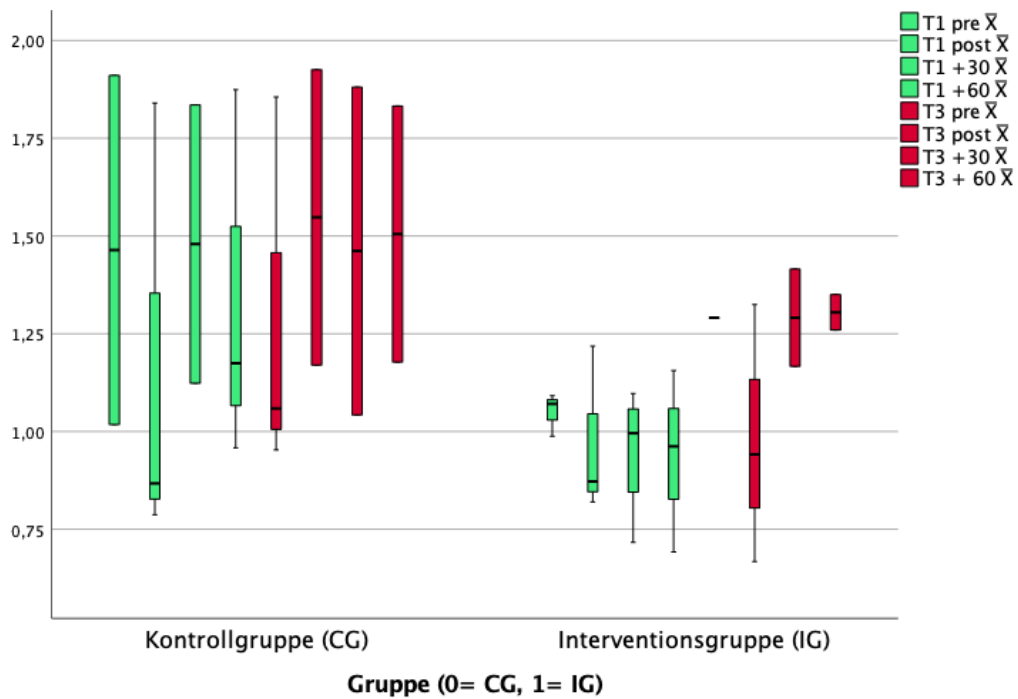
Quelle		Partielles Eta-Quadrat
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,078
	Greenhouse-Geisser	,078
	Huynh-Feldt (HF)	,078
	Untergrenze	,078
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	
	Greenhouse-Geisser	
	Huynh-Feldt (HF)	
	Untergrenze	

## 8.14 IL- 13

### 8.14.1 Boxplots aller Proband\*Innen



### 8.14.2 Boxplot Aufgeteilt



### 8.14.3 Test auf Normalverteilung

Tests auf Normalverteilung						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
T1 pre $\bar{X}$	,424	5	,004	,653	5	,003
T1 post $\bar{X}$	,350	6	,021	,743	6	,017
T1 +30 $\bar{X}$	,337	6	,032	,836	6	,120
T1 +60 $\bar{X}$	,295	6	,111	,871	6	,232
T3 pre $\bar{X}$	,249	4	.	,892	4	,392
T3 post $\bar{X}$	,201	5	,200*	,966	5	,847
T3 +30 $\bar{X}$	,214	4	.	,927	4	,577
T3 + 60 $\bar{X}$	,324	4	.	,836	4	,185

### 8.14.4 Deskriptive Statistik

#### Kontrollgruppe (CG)

#### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	2	1,02	1,91	1,4643	,63131
T1 post $\bar{X}$	3	,79	1,84	1,1651	,58616
T1 +30 $\bar{X}$	2	1,12	1,84	1,4796	,50328
T1 +60 $\bar{X}$	3	,96	1,87	1,3358	,47889
T3 pre $\bar{X}$	3	,95	1,86	1,2893	,49363
T3 post $\bar{X}$	2	1,17	1,93	1,5478	,53433
T3 +30 $\bar{X}$	2	1,04	1,88	1,4618	,59287
T3 + 60 $\bar{X}$	2	1,18	1,83	1,5053	,46290
Gültige Werte (listenweise) 1					

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 0

## Interventionsgruppe (IG)

### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	3	,99	1,09	1,0503	,05490
T1 post $\bar{X}$	3	,82	1,22	,9701	,21651
T1 +30 $\bar{X}$	4	,72	1,10	,9514	,16461
T1 +60 $\bar{X}$	3	,69	1,16	,9367	,23309
T3 pre $\bar{X}$	1	1,29	1,29	1,2910	.
T3 post $\bar{X}$	3	,67	1,33	,9781	,33028
T3 +30 $\bar{X}$	2	1,17	1,42	1,2913	,17596
T3 + 60 $\bar{X}$	2	1,26	1,35	1,3050	,06417
Gültige Werte (listenweise)	1				

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 1

### 8.14.5 Wilcoxon Gesamt

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-1,095 <sup>b</sup>	-,405 <sup>b</sup>	-,730 <sup>b</sup>	-,730 <sup>c</sup>	-1,095 <sup>c</sup>	-,405 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,273	,686	,465	,465	,273	,686

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	log10T360 - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	log10T360 - T3 post $\bar{X}$	log10T360 - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-1,604 <sup>c</sup>	-1,069 <sup>c</sup>	-1,069 <sup>c</sup>	-,365 <sup>c</sup>	-,730 <sup>c</sup>	-,730 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,109	,285	,285	,715	,465	,465

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	log10T360 - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,535 <sup>c</sup>	-,365 <sup>c</sup>	-1,095 <sup>c</sup>	-1,461 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,593	,715	,273	,144

### 8.14.6 Wilcoxon T1&T3

CG

	Teststatistiken <sup>a,b</sup>				
	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	log10T360 - T3 pre $\bar{X}$
Z	-,447 <sup>c</sup>	-1,342 <sup>d</sup>	-1,342 <sup>c</sup>	-,447 <sup>c</sup>	-,447 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,655	,180	,180	,655	,655

IG

	Teststatistiken <sup>a,b</sup>		
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$
Z	-1,069 <sup>c</sup>	-1,069 <sup>c</sup>	-,447 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,285	,285	,655

- In der T3- Testung konnten nicht genügend Konzentrationen bestimmt werden

### 8.14.7 Wilcoxon T1vsT3

CG

	Teststatistiken <sup>a,b</sup>				
	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	log10T360 - T3 pre $\bar{X}$
Z	-,447 <sup>c</sup>	-1,342 <sup>d</sup>	-1,342 <sup>c</sup>	-,447 <sup>c</sup>	-,447 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,655	,180	,180	,655	,655

IG

	Teststatistiken <sup>a,b</sup>		
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$
Z	-1,069 <sup>c</sup>	-1,069 <sup>c</sup>	-,447 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,285	,285	,655

### 8.14.8 Mann-Whitney- U Test

	Teststatistiken <sup>a</sup>						
	T1 pre $\bar{X}$	T1 post $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$	T3 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$
Mann-Whitney-U- Test	2,000	4,000	,000	2,000	1,000	1,000	2,000
Wilcoxon-W	8,000	10,000	10,000	8,000	7,000	7,000	5,000

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

Z	-,577	-,218	-1,852	-1,091	-,447	-1,155	,000
Asymp. Sig. (2-seitig)	,564	,827	,064	,275	,655	,248	1,000
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	,800 <sup>b</sup>	1,000 <sup>b</sup>	,133 <sup>b</sup>	,400 <sup>b</sup>	1,000 <sup>b</sup>	,400 <sup>b</sup>	1,000 <sup>b</sup>

#### 8.14.9 ANOVA mit Messwiederholungen

##### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon <sup>b</sup> Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Zeitpunkte	,000	.	27	.	,143	.	,143

##### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,089	7	,013	1,001	,500
	Greenhouse-Geisser	,089	1,000	,089	1,001	,500
	Huynh-Feldt (HF)	,089	.	.	.	.
	Untergrenze	,089	1,000	,089	1,001	,500
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	,089	7	,013		
	Greenhouse-Geisser	,089	1,000	,089		
	Huynh-Feldt (HF)	,089	.	.		
	Untergrenze	,089	1,000	,089		

##### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Partielles Eta-Quadrat
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,500
	Greenhouse-Geisser	,500
	Huynh-Feldt (HF)	,500
	Untergrenze	,500
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	
	Greenhouse-Geisser	
	Huynh-Feldt (HF)	
	Untergrenze	

## Paarweise Vergleiche

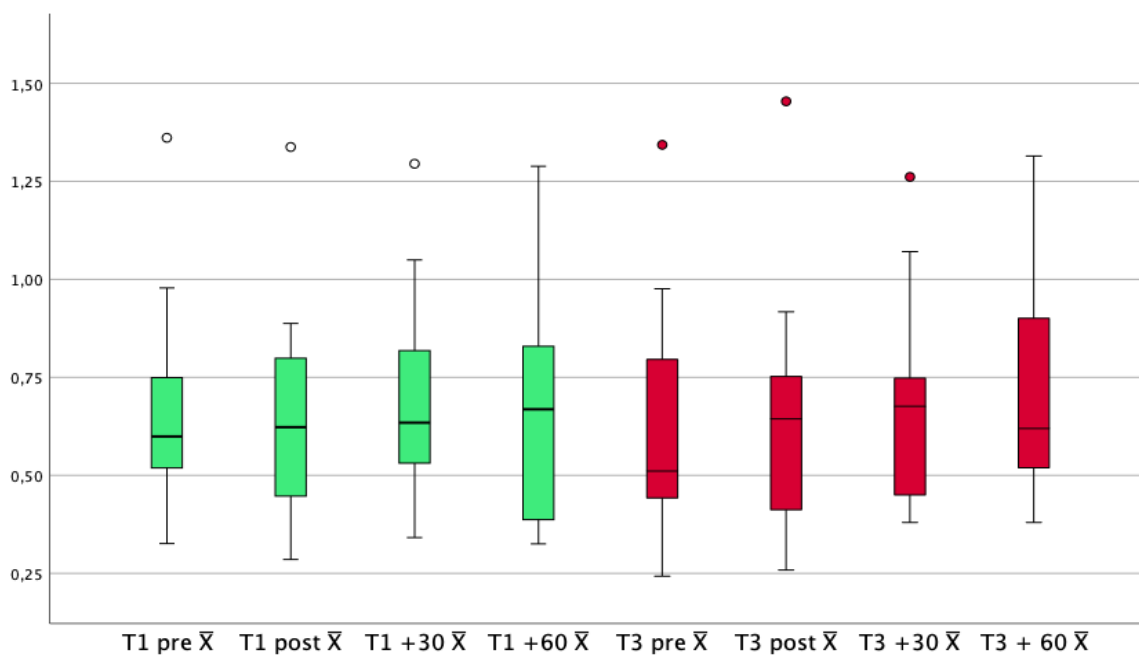
(I) Zeitpunkte	(J) Zeitpunkte	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig. <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-,028	,098	1,000	-35,068	35,012
	3	,035	,040	1,000	-14,342	14,412
	4	,083	,047	1,000	-16,665	16,831
	5	-,072	,127	1,000	-45,293	45,149
	6	-,124	,109	1,000	-38,990	38,742
	7	-,147	,177	1,000	-63,136	62,842
	8	-,090	,168	1,000	-60,054	59,874
	2	1	,028	,098	1,000	-35,012
3		,063	,058	1,000	-20,601	20,726
4		,111	,145	1,000	-51,677	51,899
5		-,044	,029	1,000	-10,225	10,137
6		-,096	,011	1,000	-3,922	3,730
7		-,119	,078	1,000	-28,068	27,830
8		-,062	,070	1,000	-24,986	24,862
3		1	-,035	,040	1,000	-14,412
	2	-,063	,058	1,000	-20,726	20,601
	4	,048	,087	1,000	-31,076	31,173
	5	-,107	,087	1,000	-30,952	30,738
	6	-,159	,069	1,000	-24,649	24,331
	7	-,182	,136	1,000	-48,795	48,431
	8	-,125	,128	1,000	-45,713	45,463
	4	1	-,083	,047	1,000	-16,831
2		-,111	,145	1,000	-51,899	51,677
3		-,048	,087	1,000	-31,173	31,076
5		-,155	,174	1,000	-62,125	61,814
6		-,207	,156	1,000	-55,821	55,407
7		-,230	,224	1,000	-79,967	79,507
8		-,173	,215	1,000	-76,885	76,539
5		1	,072	,127	1,000	-45,149
	2	,044	,029	1,000	-10,137	10,225
	3	,107	,087	1,000	-30,738	30,952
	4	,155	,174	1,000	-61,814	62,125
	6	-,052	,018	1,000	-6,407	6,303
	7	-,075	,050	1,000	-17,843	17,693
	8	-,018	,041	1,000	-14,761	14,725
	6	1	,124	,109	1,000	-38,742
2		,096	,011	1,000	-3,730	3,922
3		,159	,069	1,000	-24,331	24,649
4		,207	,156	1,000	-55,407	55,821
5		,052	,018	1,000	-6,303	6,407
7		-,023	,068	1,000	-24,146	24,100
8		,034	,059	1,000	-21,064	21,132
7		1	,147	,177	1,000	-62,842
	2	,119	,078	1,000	-27,830	28,068
	3	,182	,136	1,000	-48,431	48,795
	4	,230	,224	1,000	-79,507	79,967
	5	,075	,050	1,000	-17,693	17,843

Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.

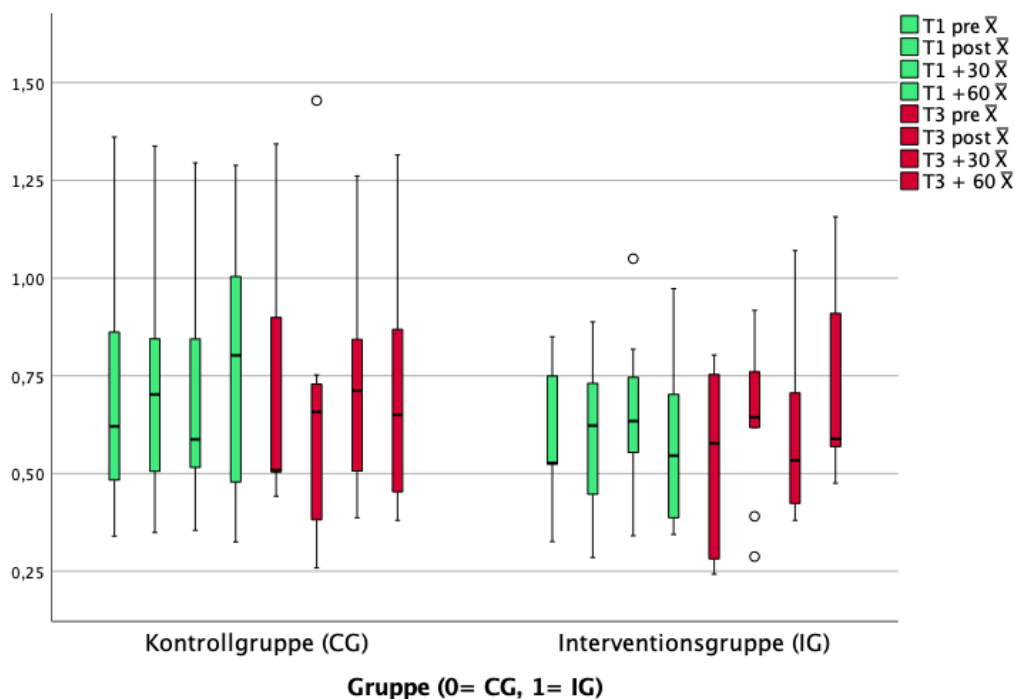
	6	,023	,068	1,000	-24,100	24,146
	8	,057	,008	1,000	-2,968	3,082
8	1	,090	,168	1,000	-59,874	60,054
	2	,062	,070	1,000	-24,862	24,986
	3	,125	,128	1,000	-45,463	45,713
	4	,173	,215	1,000	-76,539	76,885
	5	,018	,041	1,000	-14,725	14,761
	6	-,034	,059	1,000	-21,132	21,064
	7	-,057	,008	1,000	-3,082	2,968

## 8.15 IL- 17A

### 8.15.1 Boxplot aller Porband\* Innen



### 8.15.2 Boxplot Aufgeteilt



### 8.15.3 Test auf Normalverteilung

#### Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
T1 pre $\bar{X}$	,185	17	,125	,888	17	,043
T1 post $\bar{X}$	,121	17	,200*	,932	17	,235
T1 +30 $\bar{X}$	,137	17	,200*	,934	17	,256
T1 +60 $\bar{X}$	,179	17	,149	,926	17	,183
T3 pre $\bar{X}$	,167	17	,200*	,926	17	,186
T3 post $\bar{X}$	,169	17	,200*	,886	17	,040
T3 +30 $\bar{X}$	,179	17	,150	,897	17	,061
T3 +60 $\bar{X}$	,189	16	,129	,923	16	,190

#### 8.15.4 Deskriptive Statistiken

##### Kontrollgruppe (CG)

###### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	8	2,19000000000000	22,9750000000000	6,8387500000000	6,903871455308868
T1 post $\bar{X}$	8	2,235	21,765	6,85250	6,307674
T1 +30 $\bar{X}$	8	2,265	19,725	6,29125	5,703320
T1 +60 $\bar{X}$	8	2,115	19,430	7,63688	5,782926
T3 pre $\bar{X}$	8	2,770	22,045	6,72313	6,625037
T3 post $\bar{X}$	8	1,815	28,460	6,87125	8,839324
T3 +30 $\bar{X}$	8	2,44000000000000	18,2600000000000	6,47124999999999	5,147405553147277
T3 + 60 $\bar{X}$	7	2,40000000000000	20,6500000000000	6,85999999999999	6,441488570198661
Gültige Werte (listenweise)	7				

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 0

##### Interventionsgruppe (IG)

###### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	9	2,12000000000000	7,08500000000000	4,18222222222222	1,654076613837595
T1 post $\bar{X}$	9	1,930	7,725	4,22556	1,863516
T1 +30 $\bar{X}$	9	2,195	11,215	5,02389	2,736557
T1 +60 $\bar{X}$	9	2,210	9,405	4,30556	2,469612
T3 pre $\bar{X}$	9	1,750	6,360	3,86944	1,969504
T3 post $\bar{X}$	9	1,940	8,270	4,76611	2,014550
T3 +30 $\bar{X}$	9	2,40000000000000	11,7700000000000	4,58388888888888	2,958549874704010
T3 + 60 $\bar{X}$	9	2,99000000000000	14,3550000000000	6,16222222222222	3,762237624664934
Gültige Werte (listenweise)	9				

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 1

### 8.15.5 Wilcoxon T1&T3

CG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-,280 <sup>c</sup>	-,140 <sup>d</sup>	-,420 <sup>c</sup>	-,420 <sup>d</sup>	,000 <sup>e</sup>	-,507 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,779	,889	,674	,674	1,000	,612

IG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-,415 <sup>c</sup>	-1,362 <sup>d</sup>	-,296 <sup>c</sup>	-1,599 <sup>d</sup>	-1,007 <sup>d</sup>	-2,073 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,678	,173	,767	,110	,314	,038

### 8.15.6 Wilcoxon T1vsT3

CG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,280 <sup>c</sup>	-,560 <sup>c</sup>	-,420 <sup>d</sup>	-1,690 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,779	,575	,674	,091

IG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,770 <sup>c</sup>	-,533 <sup>d</sup>	-,178 <sup>c</sup>	-2,310 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,441	,594	,859	,021

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

### 8.15.7 Wilcoxon Gesamt

Teststatistiken <sup>a</sup>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-,071 <sup>b</sup>	-,686 <sup>c</sup>	-,213 <sup>c</sup>	-,876 <sup>c</sup>	-,450 <sup>c</sup>	-,166 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,943	,492	,831	,381	,653	,868

Teststatistiken <sup>a</sup>						
	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-,734 <sup>c</sup>	-,970 <sup>c</sup>	-1,706 <sup>c</sup>	-,118 <sup>b</sup>	-1,448 <sup>c</sup>	-1,293 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,463	,332	,088	,906	,148	,196

Teststatistiken <sup>a</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,781 <sup>b</sup>	-,024 <sup>b</sup>	-,071 <sup>b</sup>	-,621 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,435	,981	,943	,535

### Man-Whitney- U- Test

Teststatistiken <sup>a</sup>							
	T1 pre $\bar{X}$	T1 post $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$	T3 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$
Mann-Whitney-U-Test	32,000	27,000	35,000	27,000	25,000	33,000	24,000
Wilcoxon-W	77,000	72,000	80,000	72,000	70,000	69,000	69,000
Z	-,385	-,866	-,096	-,866	-1,058	-,289	-1,155
Asymp. Sig. (2-seitig)	,700	,386	,923	,386	,290	,773	,248
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	,743 <sup>b</sup>	,423 <sup>b</sup>	,963 <sup>b</sup>	,423 <sup>b</sup>	,321 <sup>b</sup>	,815 <sup>b</sup>	,277 <sup>b</sup>

### 8.15.8 ANOVA mit Messwiederholungen

#### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon <sup>b</sup> Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Zeitpunkte	,027	44,980	27	,021	,577	,816	,143

#### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,110	7	,016	,964	,461
	Greenhouse-Geisser	,110	4,037	,027	,964	,434
	Huynh-Feldt (HF)	,110	5,709	,019	,964	,452
	Untergrenze	,110	1,000	,110	,964	,342
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	1,715	105	,016		
	Greenhouse-Geisser	1,715	60,554	,028		
	Huynh-Feldt (HF)	1,715	85,639	,020		
	Untergrenze	1,715	15,000	,114		

#### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Partielles Eta-Quadrat
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,060
	Greenhouse-Geisser	,060
	Huynh-Feldt (HF)	,060
	Untergrenze	,060
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	
	Greenhouse-Geisser	
	Huynh-Feldt (HF)	
	Untergrenze	

#### Paarweise Vergleiche

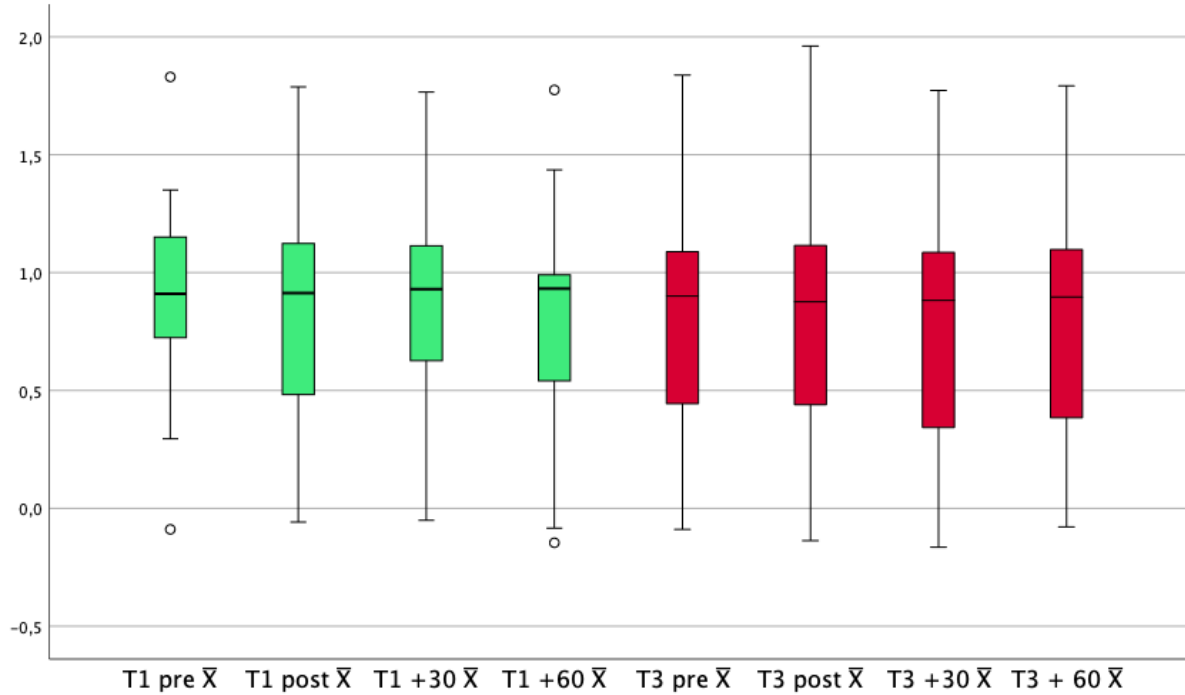
(I) Zeitpunkte	(J) Zeitpunkte	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig. <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-,024	,033	1,000	-,149	,101
	3	-,044	,039	1,000	-,193	,105
	4	-,045	,053	1,000	-,247	,158
	5	,028	,049	1,000	-,159	,215
	6	-,016	,056	1,000	-,229	,196
	7	-,029	,038	1,000	-,174	,117
	8	-,076	,046	1,000	-,251	,098
2	1	,024	,033	1,000	-,101	,149
	3	-,020	,032	1,000	-,139	,099
	4	-,021	,036	1,000	-,155	,114
	5	,052	,037	1,000	-,087	,191
	6	,008	,055	1,000	-,201	,217

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

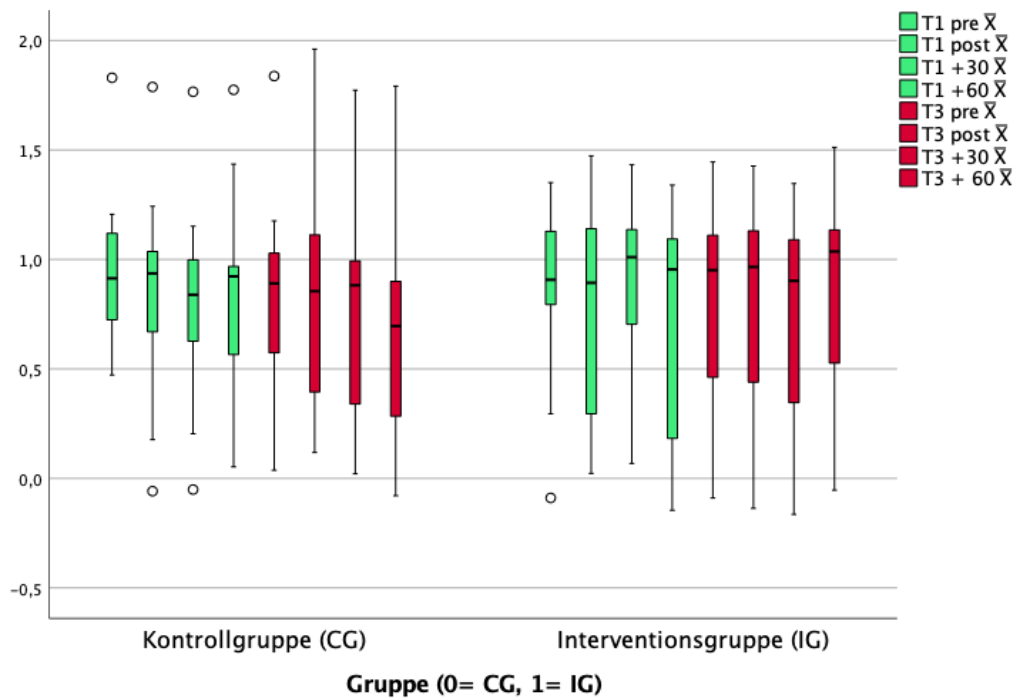
3	7	-,005	,036	1,000	-,140	,130
	8	-,052	,052	1,000	-,251	,147
	1	,044	,039	1,000	-,105	,193
	2	,020	,032	1,000	-,099	,139
	4	-,001	,041	1,000	-,156	,154
	5	,072	,042	1,000	-,088	,232
	6	,028	,035	1,000	-,104	,160
	7	,015	,035	1,000	-,119	,149
4	8	-,032	,037	1,000	-,173	,108
	1	,045	,053	1,000	-,158	,247
	2	,021	,036	1,000	-,114	,155
	3	,001	,041	1,000	-,154	,156
	5	,073	,055	1,000	-,137	,282
	6	,028	,064	1,000	-,216	,273
	7	,016	,038	1,000	-,128	,160
	8	-,032	,056	1,000	-,242	,179
5	1	-,028	,049	1,000	-,215	,159
	2	-,052	,037	1,000	-,191	,087
	3	-,072	,042	1,000	-,232	,088
	4	-,073	,055	1,000	-,282	,137
	6	-,044	,048	1,000	-,224	,136
	7	-,057	,045	1,000	-,227	,113
	8	-,104	,053	1,000	-,306	,097
	6	1	,016	,056	1,000	-,196
2		-,008	,055	1,000	-,217	,201
3		-,028	,035	1,000	-,160	,104
4		-,028	,064	1,000	-,273	,216
5		,044	,048	1,000	-,136	,224
7		-,013	,052	1,000	-,212	,186
8		-,060	,042	1,000	-,218	,098
7		1	,029	,038	1,000	-,117
	2	,005	,036	1,000	-,130	,140
	3	-,015	,035	1,000	-,149	,119
	4	-,016	,038	1,000	-,160	,128
	5	,057	,045	1,000	-,113	,227
	6	,013	,052	1,000	-,186	,212
	8	-,047	,034	1,000	-,178	,083
	8	1	,076	,046	1,000	-,098
2		,052	,052	1,000	-,147	,251
3		,032	,037	1,000	-,108	,173
4		,032	,056	1,000	-,179	,242
5		,104	,053	1,000	-,097	,306
6		,060	,042	1,000	-,098	,218
7		,047	,034	1,000	-,083	,178

## 8.16 IL- 22

### 8.16.1 Boxplot aller Interleukine



### Boxplot aufgeteilt



### 8.16.2 Test auf Normalverteilung

Tests auf Normalverteilung						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
T1 pre $\bar{X}$	,128	24	,200*	,968	24	,608
T1 post $\bar{X}$	,148	27	,131	,944	27	,155
T1 +30 $\bar{X}$	,104	26	,200*	,974	26	,728
T1 +60 $\bar{X}$	,191	27	,013	,946	27	,171
T3 pre $\bar{X}$	,168	24	,079	,964	24	,520
T3 post $\bar{X}$	,116	25	,200*	,964	25	,494
T3 +30 $\bar{X}$	,204	27	,005	,930	27	,070
T3 + 60 $\bar{X}$	,142	27	,174	,970	27	,599

### 8.16.3 Deskriptive Statistiken

#### Kontrollgruppe (CG)

##### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	11	,47	1,83	,9629	,37374
T1 post $\bar{X}$	13	-,06	1,79	,8459	,48915
T1 +30 $\bar{X}$	13	-,05	1,77	,8032	,45108
T1 +60 $\bar{X}$	13	,05	1,78	,8472	,45480
T3 pre $\bar{X}$	11	,04	1,84	,8299	,49680
T3 post $\bar{X}$	11	,12	1,96	,7961	,54007
T3 +30 $\bar{X}$	13	,02	1,77	,7653	,48868
T3 + 60 $\bar{X}$	13	-,08	1,79	,6678	,52198
Gültige Werte (listenweise) 8					

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 0

#### Interventionsgruppe (IG)

##### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	13	-,09	1,35	,8500	,41937
T1 post $\bar{X}$	14	,02	1,47	,7961	,48114
T1 +30 $\bar{X}$	13	,07	1,43	,9015	,44500
T1 +60 $\bar{X}$	14	-,15	1,34	,7442	,51756
T3 pre $\bar{X}$	13	-,09	1,45	,8183	,45707
T3 post $\bar{X}$	14	-,14	1,43	,8121	,49318
T3 +30 $\bar{X}$	14	-,16	1,35	,7724	,50976
T3 + 60 $\bar{X}$	14	-,05	1,51	,8962	,47514

Gültige Werte (listenweise) 12

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 1

#### 8.16.4 Wilcoxon T1&T3

CG

<b>Teststatistiken<sup>a,b</sup></b>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-1,478 <sup>c</sup>	-,267 <sup>d</sup>	-,089 <sup>d</sup>	-,255 <sup>d</sup>	-1,067 <sup>d</sup>	-1,600 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,139	,790	,929	,799	,286	,110

IG

<b>Teststatistiken<sup>a,b</sup></b>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-,471 <sup>c</sup>	-1,433 <sup>c</sup>	-1,083 <sup>d</sup>	-1,782 <sup>c</sup>	-,314 <sup>c</sup>	-1,992 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,638	,152	,279	,075	,753	,046

#### 8.16.5 Wilcoxon T1vsT3

CG

<b>Teststatistiken<sup>a,b</sup></b>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-1,274 <sup>c</sup>	-,459 <sup>c</sup>	-,035 <sup>d</sup>	-2,040 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,203	,646	,972	,041

IG

<b>Teststatistiken<sup>a,b</sup></b>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,314 <sup>c</sup>	-,785 <sup>c</sup>	-1,782 <sup>d</sup>	-2,480 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,754	,433	,075	,013

### 8.16.6 Gepaarter t- Test T1&T3

CG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	-1,373	9	,203
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	,442	10	,668
Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	-,157	10	,879
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	,553	9	,594
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	,975	10	,352
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	1,995	10	,074

IG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	-,130	12	,899
Paaren 2	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	-1,054	12	,313
Paaren 3	T1 pre $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$	1,068	12	,307
Paaren 4	T3 pre $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-2,103	12	,057
Paaren 5	T3 pre $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	-,527	12	,608
Paaren 6	T3 pre $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-2,495	12	,028

### 8.16.7 Gepaarter t- Test T1vsT3

CG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	1,423	9	,188
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	1,187	9	,266
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	,405	12	,692
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	1,698	11	,118

IG

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	T1 pre $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	-,095	11	,926
Paaren 2	T1 post $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	-,594	13	,563
Paaren 3	T1 +30 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$	1,566	12	,143
Paaren 4	T1 +60 $\bar{X}$ - T3 + 60 $\bar{X}$	-3,026	13	,010

Wilcoxon komplett

**Teststatistiken<sup>a</sup>**

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-1,445 <sup>b</sup>	-,914 <sup>b</sup>	-,800 <sup>c</sup>	-,982 <sup>c</sup>	-1,410 <sup>c</sup>	-1,333 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,149	,361	,424	,326	,159	,182

**Teststatistiken<sup>a</sup>**

	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-1,247 <sup>b</sup>	-,343 <sup>c</sup>	-,571 <sup>b</sup>	-1,144 <sup>c</sup>	-,525 <sup>b</sup>	-1,384 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,212	,732	,568	,253	,600	,166

**Teststatistiken<sup>a</sup>**

	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,633 <sup>c</sup>	-,286 <sup>b</sup>	-1,181 <sup>c</sup>	-,902 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,527	,775	,238	,367

8.16.8 Ungepaarter t- Test

**Test bei unabhängigen Stichproben**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
T1 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,146	,706	,690	22	,497
	Varianzen sind nicht gleich			,697	21,922	,493

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

T1 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,085	,773	,266	25	,792
	Varianzen sind nicht gleich			,266	24,783	,792
T1 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,084	,775	-,559	24	,581
	Varianzen sind nicht gleich			-,559	23,996	,581
T1 +60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,950	,339	,548	25	,589
	Varianzen sind nicht gleich			,550	24,933	,587
T3 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,012	,912	,060	22	,953
	Varianzen sind nicht gleich			,059	20,634	,953
T3 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,026	,872	-,077	23	,939
	Varianzen sind nicht gleich			-,077	20,596	,940
T3 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,096	,759	-,037	25	,971
	Varianzen sind nicht gleich			-,037	24,970	,971
T3 + 60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,049	,827	-1,191	25	,245
	Varianzen sind nicht gleich			-1,186	24,294	,247

### 8.16.9 ANOVA mit Messwiederholung

#### Mauchly-Test auf Sphärizität<sup>a</sup>

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon <sup>b</sup> Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Zeitpunkte	,007	81,016	27	,000	,390	,462	,143

#### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,126	7	,018	,719	,656
	Greenhouse-Geisser	,126	2,732	,046	,719	,533
	Huynh-Feldt (HF)	,126	3,236	,039	,719	,554
	Untergrenze	,126	1,000	,126	,719	,407

Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.

Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	3,324	133	,025		
	Greenhouse-Geisser	3,324	51,908	,064		
	Huynh-Feldt (HF)	3,324	61,480	,054		
	Untergrenze	3,324	19,000	,175		

### Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Partielles Eta-Quadrat
Zeitpunkte	Sphärizität angenommen	,036
	Greenhouse-Geisser	,036
	Huynh-Feldt (HF)	,036
	Untergrenze	,036
Fehler(Zeitpunkte)	Sphärizität angenommen	
	Greenhouse-Geisser	
	Huynh-Feldt (HF)	
	Untergrenze	

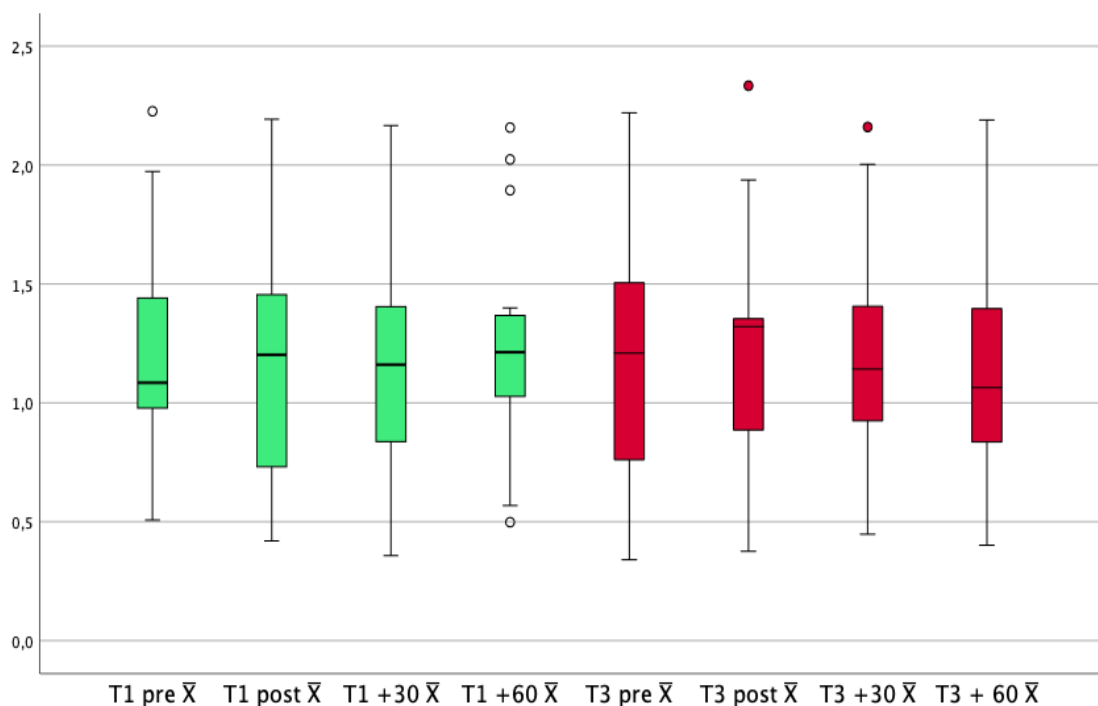
### Paarweise Vergleiche

(I) Zeitpunkte	(J) Zeitpunkte	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig. <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-,035	,034	1,000	-,158	,088
	3	-,028	,043	1,000	-,186	,130
	4	,030	,045	1,000	-,132	,192
	5	,036	,052	1,000	-,154	,226
	6	,017	,052	1,000	-,173	,208
	7	,050	,047	1,000	-,122	,222
	8	,008	,063	1,000	-,222	,237
	2	1	,035	,034	1,000	-,088
3		,007	,034	1,000	-,118	,131
4		,065	,034	1,000	-,060	,189
5		,071	,048	1,000	-,103	,245
6		,052	,056	1,000	-,153	,257
7		,085	,055	1,000	-,114	,283
8		,042	,067	1,000	-,199	,284
3		1	,028	,043	1,000	-,130
	2	-,007	,034	1,000	-,131	,118
	4	,058	,031	1,000	-,053	,170
	5	,064	,061	1,000	-,158	,287
	6	,045	,054	1,000	-,151	,242
	7	,078	,060	1,000	-,140	,296
	8	,036	,061	1,000	-,185	,256
	4	1	-,030	,045	1,000	-,192
2		-,065	,034	1,000	-,189	,060
3		-,058	,031	1,000	-,170	,053
5		,006	,062	1,000	-,219	,231
6		-,013	,058	1,000	-,224	,199
7		,020	,061	1,000	-,201	,241
8		-,022	,066	1,000	-,262	,217
5		1	-,036	,052	1,000	-,226

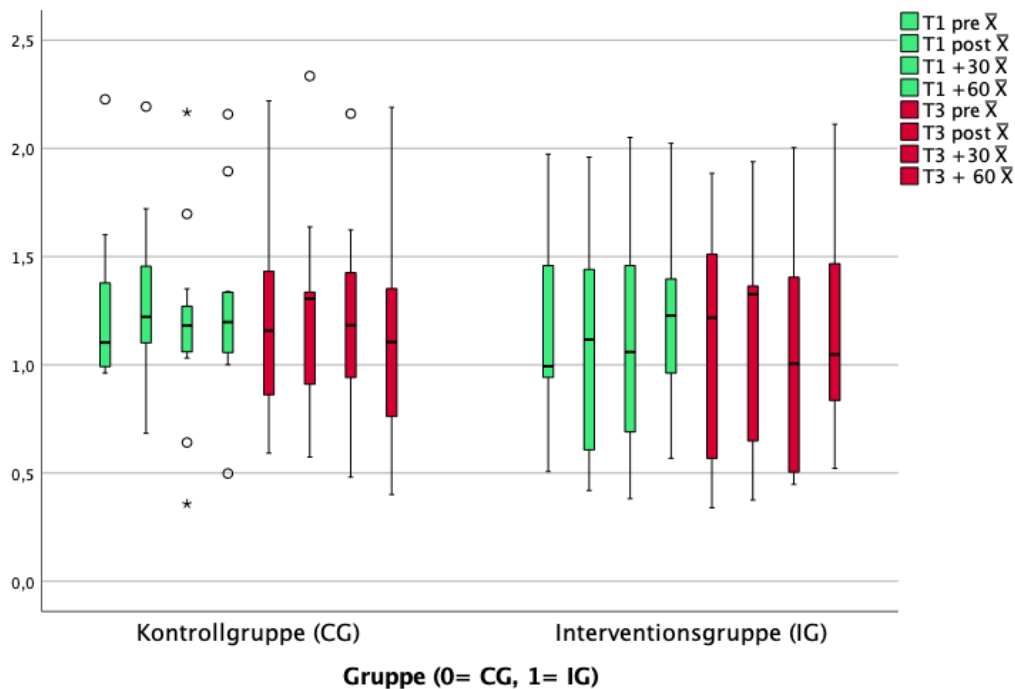
	2	-,071	,048	1,000	-,245	,103
	3	-,064	,061	1,000	-,287	,158
	4	-,006	,062	1,000	-,231	,219
	6	-,019	,034	1,000	-,141	,104
	7	,014	,034	1,000	-,109	,136
	8	-,028	,049	1,000	-,207	,150
6	1	-,017	,052	1,000	-,208	,173
	2	-,052	,056	1,000	-,257	,153
	3	-,045	,054	1,000	-,242	,151
	4	,013	,058	1,000	-,199	,224
	5	,019	,034	1,000	-,104	,141
	7	,033	,029	1,000	-,071	,137
	8	-,010	,034	1,000	-,132	,112
7	1	-,050	,047	1,000	-,222	,122
	2	-,085	,055	1,000	-,283	,114
	3	-,078	,060	1,000	-,296	,140
	4	-,020	,061	1,000	-,241	,201
	5	-,014	,034	1,000	-,136	,109
	6	-,033	,029	1,000	-,137	,071
	8	-,042	,033	1,000	-,163	,078
8	1	-,008	,063	1,000	-,237	,222
	2	-,042	,067	1,000	-,284	,199
	3	-,036	,061	1,000	-,256	,185
	4	,022	,066	1,000	-,217	,262
	5	,028	,049	1,000	-,150	,207
	6	,010	,034	1,000	-,112	,132
	7	,042	,033	1,000	-,078	,163

## 8.17 TFN- alpha

### 8.17.1 Boxplots aller Proband\*Innen



### 8.17.2 Boxplot Aufgeteilt



### 8.17.3 Test auf Normalverteilung

#### Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
T1 pre $\bar{X}$	,165	22	,123	,930	22	,120
T1 post $\bar{X}$	,108	22	,200*	,970	22	,714
T1 +30 $\bar{X}$	,129	24	,200*	,955	24	,349
T1 +60 $\bar{X}$	,200	20	,035	,932	20	,168
T3 pre $\bar{X}$	,096	21	,200*	,977	21	,880
T3 post $\bar{X}$	,168	19	,161	,959	19	,544
T3 +30 $\bar{X}$	,106	22	,200*	,952	22	,347
T3 +60 $\bar{X}$	,087	23	,200*	,961	23	,484

#### 8.17.4 Deskriptive Statistik

##### Kontrollgruppe (CG)

###### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	11	,96	2,23	1,2541	,38535
T1 post $\bar{X}$	10	,68	2,19	1,3024	,41320
T1 +30 $\bar{X}$	11	,36	2,17	1,1881	,47601
T1 +60 $\bar{X}$	11	,50	2,16	1,2651	,44648
T3 pre $\bar{X}$	11	,59	2,22	1,1958	,48186
T3 post $\bar{X}$	10	,57	2,33	1,2756	,47931
T3 +30 $\bar{X}$	12	,48	2,16	1,1930	,45259
T3 + 60 $\bar{X}$	12	,40	2,19	1,1171	,52347
Gültige Werte (listenweise) 7					

a. Gruppe (0= CG, 1= IG) = 0

##### Interventionsgruppe (IG)

###### Deskriptive Statistiken<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
T1 pre $\bar{X}$	11	,51	1,97	1,1550	,43202
T1 post $\bar{X}$	12	,42	1,96	1,0786	,50308
T1 +30 $\bar{X}$	13	,38	2,05	1,0799	,48442
T1 +60 $\bar{X}$	9	,57	2,02	1,1923	,44186
T3 pre $\bar{X}$	10	,34	1,88	1,1084	,55773
T3 post $\bar{X}$	9	,38	1,94	1,1318	,55728
T3 +30 $\bar{X}$	10	,45	2,00	1,0923	,54700
T3 + 60 $\bar{X}$	11	,52	2,11	1,1733	,49623
Gültige Werte (listenweise) 7					

#### 8.17.5 Wilcoxon T1&T3

CG

###### Teststatistiken<sup>a,b</sup>

	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-1,362 <sup>c</sup>	-1,007 <sup>c</sup>	-,764 <sup>c</sup>	-,178 <sup>d</sup>	-1,376 <sup>d</sup>	-,764 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2- seitig)	,173	,314	,445	,859	,169	,445

IG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-1,172 <sup>c</sup>	-,089 <sup>c</sup>	-1,007 <sup>d</sup>	-1,125 <sup>d</sup>	-1,599 <sup>d</sup>	-1,244 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,241	,929	,314	,260	,110	,214

Wilcoxon T1vsT3

CG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,652 <sup>c</sup>	-,140 <sup>c</sup>	-,153 <sup>c</sup>	-1,172 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,515	,889	,878	,241

IG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,178 <sup>c</sup>	-1,718 <sup>d</sup>	-1,478 <sup>d</sup>	-1,481 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,859	,086	,139	,139

8.17.6 Gepaarter t- Test T1&T3

CG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-1,362 <sup>c</sup>	-1,007 <sup>c</sup>	-,764 <sup>c</sup>	-,178 <sup>d</sup>	-1,376 <sup>d</sup>	-,764 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,173	,314	,445	,859	,169	,445

IG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$
Z	-1,172 <sup>c</sup>	-,089 <sup>c</sup>	-1,007 <sup>d</sup>	-1,125 <sup>d</sup>	-1,599 <sup>d</sup>	-1,244 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,241	,929	,314	,260	,110	,214

### 8.17.7 Gepaarter t- Test T1vsT3

CG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,652 <sup>c</sup>	-,140 <sup>c</sup>	-,153 <sup>c</sup>	-1,172 <sup>d</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,515	,889	,878	,241

IG

Teststatistiken <sup>a,b</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,178 <sup>c</sup>	-1,718 <sup>d</sup>	-1,478 <sup>d</sup>	-1,481 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,859	,086	,139	,139

### 8.17.8 Wilcoxon komplett

Teststatistiken <sup>a</sup>						
	T1 post $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T1 +30 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T1 +60 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$
Z	-1,690 <sup>b</sup>	-,821 <sup>b</sup>	-,161 <sup>c</sup>	-2,464 <sup>c</sup>	-1,586 <sup>c</sup>	-,588 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,091	,411	,872	,014	,113	,557

Teststatistiken <sup>a</sup>						
	T3 post $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 pre $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 post $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T3 +30 $\bar{X}$
Z	-,806 <sup>c</sup>	-1,972 <sup>c</sup>	-,241 <sup>b</sup>	-,588 <sup>c</sup>	-,980 <sup>b</sup>	-1,408 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,420	,049	,809	,557	,327	,159

Teststatistiken <sup>a</sup>				
	T3 pre $\bar{X}$ - T1 pre $\bar{X}$	T3 post $\bar{X}$ - T1 post $\bar{X}$	T3 +30 $\bar{X}$ - T1 +30 $\bar{X}$	T3 + 60 $\bar{X}$ - T1 +60 $\bar{X}$
Z	-,370 <sup>b</sup>	-,876 <sup>c</sup>	-,933 <sup>c</sup>	-,322 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,711	,381	,351	,748

### 8.17.9 Ungepaarter t- Test

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2- seitig)
T1 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,404	,532	,568	20	,576
	Varianzen sind nicht gleich			,568	19,744	,576
T1 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	1,594	,221	1,125	20	,274
	Varianzen sind nicht gleich			1,146	19,999	,265
T1 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,343	,564	,549	22	,588
	Varianzen sind nicht gleich			,550	21,468	,588
T1 +60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,001	,971	,365	18	,720
	Varianzen sind nicht gleich			,365	17,294	,719
T3 pre $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,746	,398	,385	19	,704
	Varianzen sind nicht gleich			,383	17,929	,707
T3 post $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,897	,357	,605	17	,553
	Varianzen sind nicht gleich			,600	15,924	,557
T3 +30 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,751	,397	,473	20	,641
	Varianzen sind nicht gleich			,465	17,530	,648
T3 + 60 $\bar{X}$	Varianzen sind gleich	,025	,877	-,264	21	,795



2	1	,079	,043	1,000	-,088	,246
	3	,043	,028	1,000	-,065	,151
	4	,072	,037	1,000	-,075	,218
	5	,032	,048	1,000	-,155	,219
	6	,039	,051	1,000	-,158	,237
	7	,084	,054	1,000	-,128	,295
	8	,025	,049	1,000	-,166	,217
	3	1	,036	,033	1,000	-,091
2		-,043	,028	1,000	-,151	,065
4		,029	,032	1,000	-,096	,154
5		-,011	,049	1,000	-,201	,180
6		-,003	,043	1,000	-,171	,164
7		,041	,052	1,000	-,164	,246
8		-,017	,037	1,000	-,163	,128
4		1	,007	,037	1,000	-,138
	2	-,072	,037	1,000	-,218	,075
	3	-,029	,032	1,000	-,154	,096
	5	-,039	,043	1,000	-,207	,128
	6	-,032	,046	1,000	-,211	,146
	7	,012	,046	1,000	-,169	,193
	8	-,046	,040	1,000	-,204	,112
	5	1	,047	,032	1,000	-,080
2		-,032	,048	1,000	-,219	,155
3		,011	,049	1,000	-,180	,201
4		,039	,043	1,000	-,128	,207
6		,007	,047	1,000	-,178	,192
7		,051	,039	1,000	-,100	,203
8		-,007	,034	1,000	-,139	,126
6		1	,040	,040	1,000	-,118
	2	-,039	,051	1,000	-,237	,158
	3	,003	,043	1,000	-,164	,171
	4	,032	,046	1,000	-,146	,211
	5	-,007	,047	1,000	-,192	,178
	7	,044	,032	1,000	-,082	,171
	8	-,014	,037	1,000	-,159	,131
	7	1	-,005	,040	1,000	-,161
2		-,084	,054	1,000	-,295	,128
3		-,041	,052	1,000	-,246	,164
4		-,012	,046	1,000	-,193	,169
5		-,051	,039	1,000	-,203	,100
6		-,044	,032	1,000	-,171	,082
8		-,058	,036	1,000	-,201	,084
8		1	,054	,030	1,000	-,064
	2	-,025	,049	1,000	-,217	,166
	3	,017	,037	1,000	-,128	,163
	4	,046	,040	1,000	-,112	,204
	5	,007	,034	1,000	-,126	,139
	6	,014	,037	1,000	-,131	,159
	7	,058	,036	1,000	-,084	,201

Basiert auf geschätzten Randmitteln  
a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

## 8.18 BSI- Daten

### 8.18.1 Test auf Normalverteilung

	Tests auf Normalverteilung					
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
log_T0_BSI_Sum_Depr	,267	29	,000	,888	29	,005

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

	Tests auf Normalverteilung					
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
log_T2_BSI_Sum_Depr	,158	28	,073	,909	28	,019

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

### 8.18.2 Korrelation zwischen BSI- Daten und Interleukinen

Korrelationen			log_T0_BSI_Su m_Depr	log_T2_BSI_Su m_Depr	IFN_G_lo g_T1 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	1,000	,616**	,378
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,203
		N	29	28	13
	log_T2_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	,616**	1,000	,735**
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,006
		N	28	28	12
	IFN_G_log_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,378	,735**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,203	,006	.
		N	13	12	13
IFN_G_log_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,334	,722*	,933**	
	Sig. (2-seitig)	,315	,018	,000	

N	11	10	9
---	----	----	---

### Korrelationen

		IFN_G_log_T3 pre $\bar{X}$	
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,334
		Sig. (2-seitig)	,315
		N	11
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,722*
		Sig. (2-seitig)	,018
		N	10
	IFN_G_log_T1 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	,933**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	9
IFN_G_log_T3 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	1,000	
	Sig. (2-seitig)	.	
	N	11	

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

\* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

### Korrelationen

		log_T0_BSI_Su m_Depr	log_T2_BSI_Su m_Depr	IL_6_log _T1 pre $\bar{X}$	
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	1,000	,616**	
		Sig. (2-seitig)	.	,000	
		N	29	28	
	log_T2_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	,616**	1,000	-,267
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,255
		N	28	28	20
	IL_6_log_T1 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	-,084	-,267	1,000
		Sig. (2-seitig)	,724	,255	.
		N	20	20	20

Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.

IL_6_log_T3 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	,064	,316	,109
	Sig. (2-seitig)	,808	,217	,688
	N	17	17	16

### Korrelationen

		IL_6_log_T3 pre $\bar{X}$		
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,064	
		Sig. (2-seitig)	,808	
		N	17	
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,316	
		Sig. (2-seitig)	,217	
		N	17	
	IL_6_log_T1 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	,109	
		Sig. (2-seitig)	,688	
		N	16	
	IL_6_log_T3 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	1,000	
		Sig. (2-seitig)	.	
		N	17	

### Korrelationen

		log_T0_BSI_Sum_Depr		log_T2_BSI_Sum_Depr		IL_10_log_T1 pre $\bar{X}$	
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	1,000	,616**	,179		
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,701		
		N	29	28	7		
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,616**	1,000	,179		
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,701		
		N	28	28	7		
	IL_10_log_T1 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	,179	,179	1,000		
		Sig. (2-seitig)	,701	,701	.		

Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.

	N	7	7	7
IL_10_log_T3 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	,150	,231	,829*
	Sig. (2-seitig)	,723	,581	,042
	N	8	8	6

### Korrelationen

			IL_10_log_T3 pre $\bar{X}$
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,150
		Sig. (2-seitig)	,723
		N	8
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,231
		Sig. (2-seitig)	,581
		N	8
	IL_10_log_T1 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	,829*
		Sig. (2-seitig)	,042
		N	6
IL_10_log_T3 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	1,000	
	Sig. (2-seitig)	.	
	N	8	

### Korrelationen

			log_T0_BSI_Su m_Depr	log_T2_BSI_Su m_Depr	IL_17F_log_T1 pre $\bar{X}$
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	1,000	,616**	,070
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,752
		N	29	28	23
	log_T2_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	,616**	1,000	,427*
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,047
		N	28	28	22
	IL_17F_log_T1 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	,070	,427*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,752	,047	.
		N	23	22	23

**Error! Use the Home tab to apply Überschrift 1 to the text that you want to appear here.**

IL_17F_log_T3 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	,025	,360	,914**
	Sig. (2-seitig)	,913	,109	,000
	N	22	21	20

### Korrelationen

		IL_17F_log_T3 pre $\bar{X}$	
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,025
		Sig. (2-seitig)	,913
		N	22
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,360
		Sig. (2-seitig)	,109
		N	21
	IL_17F_log_T1 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	,914**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	20
IL_17F_log_T3 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	1,000	
	Sig. (2-seitig)	.	
	N	22	

### Korrelationen

			log_T0_BSI_Su m_Depr	log_T2_BSI_Su m_Depr	IL_2_log _T1 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	1,000	,616**	,159
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,504
		N	29	28	20
	log_T2_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	,616**	1,000	,182
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,457
		N	28	28	19
	IL_2_log_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,159	,182	1,000
		Sig. (2-seitig)	,504	,457	.
		N	20	19	20
	IL_2_log_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,241	,398	,915**
		Sig. (2-seitig)	,305	,091	,000
		N	20	19	18

### Korrelationen

			IL_2_log_T3 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,241
		Sig. (2-seitig)	,305
		N	20
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,398
		Sig. (2-seitig)	,091
		N	19
	IL_2_log_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,915**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	18
	IL_2_log_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	20

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

### Korrelationen

			log_T0_BSI_Su m_Depr	log_T2_BSI_Su m_Depr	IL_4_log _T1 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	1,000	,616**	,099
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,647
		N	29	28	24
	log_T2_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	,616**	1,000	,382
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,072
		N	28	28	23
	IL_4_log_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,099	,382	1,000
		Sig. (2-seitig)	,647	,072	.
		N	24	23	24
	IL_4_log_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,127	,354	,958**
		Sig. (2-seitig)	,546	,089	,000
		N	25	24	23

### Korrelationen

			IL_4_log_T3 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,127
		Sig. (2-seitig)	,546
		N	25
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,354
		Sig. (2-seitig)	,089
		N	24
	IL_4_log_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,958**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	23
	IL_4_log_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	25

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

### Korrelationen

			log_T0_BSI_Su m_Depr	log_T2_BSI_Su m_Depr	IL_5_log _T1 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	1,000	,616**	,156
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,610
		N	29	28	13
	log_T2_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	,616**	1,000	,028
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,930
		N	28	28	12
	IL_5_log_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,156	,028	1,000
		Sig. (2-seitig)	,610	,930	.
		N	13	12	13
	IL_5_log_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,025	,194	,564
		Sig. (2-seitig)	,933	,526	,071
		N	14	13	11

### Korrelationen

			IL_5_log_T3 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,025
		Sig. (2-seitig)	,933
		N	14
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,194
		Sig. (2-seitig)	,526
		N	13
	IL_5_log_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,564
		Sig. (2-seitig)	,071
		N	11
	IL_5_log_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	14

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

### Korrelationen

		IL_9_log_T3 pre $\bar{X}$	
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,172
		Sig. (2-seitig)	,469
		N	20
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,570*
		Sig. (2-seitig)	,011
		N	19
	IL_9_log_T1 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	,876**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	18
IL_9_log_T3 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	1,000	
	Sig. (2-seitig)	.	
	N	20	

### Korrelationen

		log_T0_BSI_Su m_Depr	log_T2_BSI_Su m_Depr	IL_9_log _T1 pre $\bar{X}$	
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	1,000	,616**	
		Sig. (2-seitig)	.	,000	
		N	29	28	
	log_T2_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	,616**	1,000	,364
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,114
		N	28	28	20
	IL_9_log_T1 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	,145	,364	1,000
		Sig. (2-seitig)	,531	,114	.
		N	21	20	21
IL_9_log_T3 pre $\bar{X}$	Korrelationskoeffizient	,172	,570*	,876**	
	Sig. (2-seitig)	,469	,011	,000	
	N	20	19	18	

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

\* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

### Korrelationen

			log_T0_BSI_Su m_Depr	log_T2_BSI_Su m_Depr	IL_13_lo g_T1 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	1,000	,616**	,158
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,800
		N	29	28	5
	log_T2_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	,616**	1,000	1,000**
		Sig. (2-seitig)	,000	.	.
		N	28	28	4
	IL_13_log_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,158	1,000**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,800	.	.
		N	5	4	5
	IL_13_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,105	1,000**	1,000**
		Sig. (2-seitig)	,895	.	.
		N	4	3	3

### Korrelationen

			IL_13_T3 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,105
		Sig. (2-seitig)	,895
		N	4
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	1,000**
		Sig. (2-seitig)	.
		N	3
	IL_13_log_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	1,000**
		Sig. (2-seitig)	.
		N	3
	IL_13_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	4

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

			log_T0_BSI_Su m_Depr	log_T2_BSI_Su m_Depr	IL_17A _T1 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	1,000	,616**	-,189
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,468
		N	29	28	17
	log_T2_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	,616**	1,000	-,107
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,692
		N	28	28	16
	IL_17A_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	-,189	-,107	1,000
		Sig. (2-seitig)	,468	,692	.
		N	17	16	17
	IL_17A_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,000	,191	,580*
		Sig. (2-seitig)	1,000	,479	,015
		N	17	16	17

### Korrelationen

			IL_17A_T3 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,000
		Sig. (2-seitig)	1,000
		N	17
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,191
		Sig. (2-seitig)	,479
		N	16
	IL_17A_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,580*
		Sig. (2-seitig)	,015
		N	17
	IL_17A_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	17

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

\* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

### Korrelationen

			log_T0_BSI_Sum Depr	log_T2_BSI_Sum Depr	IL_22_ T1 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum _Depr	Korrelationskoeffizient	1,000	,616**	,054
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,803
		N	29	28	24
	log_T2_BSI_Sum _Depr	Korrelationskoeffizient	,616**	1,000	-,158
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,471
		N	28	28	23
	IL_22_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,054	-,158	1,000
		Sig. (2-seitig)	,803	,471	.
		N	24	23	24
	IL_22_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	-,014	,005	,710**
		Sig. (2-seitig)	,948	,984	,000
		N	24	23	22

### Korrelationen

			IL_22_T3 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	-,014
		Sig. (2-seitig)	,948
		N	24
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,005
		Sig. (2-seitig)	,984
		N	23
	IL_22_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,710**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	22
	IL_22_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	24

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

**Korrelationen**

			log_T0_BSI_Su m_Depr	log_T2_BSI_Su m_Depr	TFN_A _T1 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	1,000	,616**	,105
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,643
		N	29	28	22
	log_T2_BSI_Su m_Depr	Korrelationskoeffizient	,616**	1,000	-,147
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,525
		N	28	28	21
	TFN_A_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,105	-,147	1,000
		Sig. (2-seitig)	,643	,525	.
		N	22	21	22
	TFN_A_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,126	-,009	,955**
		Sig. (2-seitig)	,588	,969	,000
		N	21	20	18

**Korrelationen**

			TFN_A_T3 pre X̄
Spearman-Rho	log_T0_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	,126
		Sig. (2-seitig)	,588
		N	21
	log_T2_BSI_Sum_Depr	Korrelationskoeffizient	-,009
		Sig. (2-seitig)	,969
		N	20
	TFN_A_T1 pre X̄	Korrelationskoeffizient	,955**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	18
	TFN_A_T3 pre X̄	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	21

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

## **9 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich im Laufe der Anfertigung dieser Dissertationsschrift begleitet und unterstützt haben. Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Beat Lutz und Prof. Dr. Dr. Perikles Simon für die gute Betreuung der Arbeit und der Studie bedanken, besonders für die stets freundliche und rasche Hilfe und Unterstützung bei allen meinen Fragen.

Zusätzlich möchte ich den Mitarbeitern des Sportmedizinischen Instituts der Johannes-Gutenberg- Universität Mainz meinen Dank aussprechen, insbesondere Dr. Alexandra Brahmer, die mit wertvollen Ratschlägen und Anregungen maßgeblich zum Gelingen beigetragen hat.

Einen besonderen Dank möchte meinem Freund Matthias C. Hagenah aussprechen, der mir mit Anregungen, Geduld und Unterstützung jederzeit zur Seite stand.

## **10 Tabellarischer Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Geburt 06. März 1991, Worms  
Nationalität deutsch

### **Beruflicher Werdegang**

01/2025-aktuell Weiterbildung zur Zusatzbezeichnung „Notfallmediziner“  
Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden

06/2024-aktuell Angestellt als Assistenzarzt in der Innere Medizin  
Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden

11/2023-05/2024 Angestellt als Assistenzarzt in der Innere Medizin  
Evangelisches Klinikum Bethel, Bielefeld

2019- 2022 Angestellt als Gesundheits- und Krankenpfleger  
Zentrale Notaufnahme, Marienhaus- Klinikum Mainz

2014- 2017 Angestellt als Gesundheits- und Krankenpfleger  
Kardiologischen Intensivstation, Uniklinik Köln

### **Ausbildung**

2017- 2023 Studium der Humanmedizin  
Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

2011 – 2014 Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger  
Uniklinik, Köln

2002 – 2011 Allgemeine Hochschulreife  
Privatgymnasium „Vinzenz Pallotti Kolleg“, Rheinbach

1998 – 2002 Grundschule  
Grundschule „St. Marienschule“, Alzey