Erschöpfungssymptomatik bei stress-bezogenen Gesundheitsstörungen

Ergebnisse aus der Neuropattern-Diagnostik

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

der Universität Trier, Fachbereich I. Vorgelegt von

Sandra Waeldin, Dipl.-Psych.

Betreut und begutachtet von

Prof. Dr. Dirk H. Hellhammer und

PD Dr. Friedemann Gerhards

an der Universität Trier, Fachbereich I,

Abteilung für Klinische und Physiologische Psychologie.

Karlsruhe im September 2017

Universität Trier

Dissertationsort: Trier

Zusammenfassung

Erschöpfung ist ein prominentes, unspezifisches Symptom mit vielfältigen Begleitsymptomen (z. B. Schmerzen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Niedergeschlagenheit). Gängige Konzepte erschöpfungsbezogener Erkrankungen und Syndrome werden häufig in Bezug auf ihre Differenzierungskraft oder Struktur kritisiert. Die Ursachen für die Entstehung von Erschöpfung sind vielfältig und die Behandlung kann nur mit gründlicher Differentialdiagnostik erfolgen. Anhand adaptionsbezogener Stressmodelle kann die Entstehung von Erschöpfung beschrieben und in drei Formen eingeteilt werden (I: reversibel, II: prädispositioniert und III: emotional-dysregulativ). Poststress-Symptome (z. B. „Wochenend-Migräne“, „Urlaubs-Infekte“) stellen möglicherweise eine Erschöpfungsform dar, welche durch eine zentrale Entleerung der Noradrenalin-Spiegel bedingt ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Verlässlichkeit der Neuropattern-Erschöpfungsskala, sowie der Zusammenhang von Erschöpfung, Stress, dem Langzeit-Gesundheitsstatus und Poststress-Symptomen geprüft. Hierzu wurden Daten ambulanter und stationärer Patienten und Mitarbeitern verwendet, die an einer randomisierten klinischen Studie zur Neuropattern-Diagnostik teilnahmen. Zusätzlich wurden Daten von gesunden Personen zur Erhebung einer Normstichprobe verwendet.

Die Neuropattern-Erschöpfungsskala zeigte sich als reliables und valides Maß. Sie war Indikator für direkte, indirekte und intangible Gesundheitskosten (z. B. erhöhte Arzt-, Therapeutenbesuche, Medikamenteneinnahme und Arbeitsunfähigkeit, reduziertes psychisches und physisches Wohlbefinden). Es zeigte sich, dass sowohl Stress, als auch Erschöpfung den Gesundheitszustand über den Verlauf von zwölf Monaten vorhersagt. Bemerkenswert ist, dass der Zusammenhang zwischen Stress und dem Langzeit-Gesundheitszustand vornehmlich durch Erschöpfung vermittelt wurde. Schließlich wurde die Prävalenz von Poststress-Symptomen bei gesunden Personen (2.9%), ambulanten (20%) und stationären Patienten (34,7%) bestimmt. Auch hier war nicht Stress der stärkste Prädiktor für das Auftreten von Poststress-Symptomen, sondern Erschöpfung.

Modelle der psychophysiologischen Stressreaktion können die Entstehung von Erschöpfung erklären und die Diagnostik und Behandlung stressbezogener Gesundheitsstörungen verbessern. Die vorgestellte Neuropattern-Erschöpfungsskala ist dabei ein verlässliches und für die Praxis gut geeignetes Instrument, welches zur Indikation und Validierung präventiver und therapeutischer Maßnahmen eingesetzt werden kann. Je nach Erschöpfungsform bieten sich verschiedene Maßnahmen des regenerativen, instrumentellen oder kognitiven Stressmanagements, Nahrungsergänzungsmittel und Pharmakotherapie an.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung ..... **II**

Abkürzungsverzeichnis ..... **VII**

Tabellenverzeichnis ..... **VIII**

Abbildungsverzeichnis ..... **IX**

1. Einleitung und Überblick **1**

2. Stand der Forschung **3**

2.1. Begriffsbestimmung und -Abgrenzung 3

Ermüdung und Fatigue 3

Vitale Erschöpfung 4

Burnout 4

2.2. Beschwerdebild 5

2.3. Erschöpfung als Kern- oder Begleitsymptom und Risikofaktor 6

Chronisches Fatigue Syndrom 6

Neurasthenie 7

Depression 7

Weitere Erkrankungen 7

Biologische Parameter 8

2.4. Erschöpfung aus psychophysiologischer Sicht 8

Poststress-Symptome 14

2.5. Allgemeine Behandlungsansätze 15

3. Ziele der Arbeit und Fragestellung **17**

4. Studie I: Reliabilität und Validität der Neuropattern-Erschöpfungsskala **19**

4.1. Zusammenfassung 19

4.2. Einleitung 19

4.3. Methode 20

Stichproben 21

Material 22

Statistische Analyse 23

4.4. Ergebnisse 24
Personeneigenschaften 24
Skalen- und Itemeigenschaften 25
Skalenwerte von Gesunden und psychisch Kranken 25
Vergleich geschlechts-, alters- und bildungshomogener Teilstichproben 27
Reliabilität 27
Validität 28
4.5. Diskussion 31
5. Studie II: Einfluss von Erschöpfung auf den Gesundheitszustand 33
5.1. Abstract 33
5.2. Introduction 33
5.3. Method 34
Sample and procedure 34
Questionnaires 36
Statistical analyses 37
5.4. Results 37
Exhaustion as mediator for the association between stress and health status .. 39
Exhaustion as mediator for the association between stress and work inability (exploratory analysis) 42
Additional analysis: Reliability and validity of the PHQ-stress scale 43
5.5. Discussion 44
5.6. Limitations 45
5.7. Conclusion 46
6. Studie III: Poststresssymptome im Kontext von Erschöpfung 47
6.1. Abstract 47
6.2. Introduction 47
6.3. Method 49
Questionnaires 49
Samples 50
Statistical analyses 51

6.4. Results 51
Samples 51
Reliability 52
Poststress symptoms 52
6.5. Discussion 56
7. Diskussion 60
7.1. Zusammenfassung der Ergebnisse 60
7.2. Einschränkungen der Ergebnisse 61
7.3. Einordnung der Ergebnisse 62
7.4. Weiterführende Fragestellungen 66
7.5. Implikationen für die Praxis 67
7.6. Fazit 69
8. Quellenverzeichnis 71
Anhang A - Messinstrumente zur Erfassung von Erschöpfung 95
Anhang B - Begleitbeschwerden von Erschöpfung 99
Anhang C - Mögliche Fragen zur Erfassung der Erschöpfungs-Formen 100

Abkürzungsverzeichnis

AU-Tage	Arbeitsunfähigkeitstage
CRF	Corticotropin-Releasing Faktor
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ERI	Fragebogen zur Erfassung beruflicher Gratifikationskrisen
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Revision
MBI	Maslach Burnout Inventory
NA	Noradrenalin
NPQ-P	Neuropattern-Questionnaire Patientenfragebogen, u. a. Skala Poststress
NPQ-S	Neuropattern-Questionnaire Symptomskala, u. a. Skala Erschöpfung
PHQ-D	Patient-Health-Questionnaire, deutsche Version
SF-12	Short Form Health Survey, Kurzversion
SF-36	Short Form Health Survey
SAM	Sympatho-adrenomedulläres System

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Personenmerkmale der erhobenen Stichproben 25

Tabelle 2: Skalenmittelwerte und Verteilungskennwerte der Skala Erschöpfungsqualität des NPQ-S 26

Tabelle 3: Zusammenhang und Trennschärfe der Items der Erschöpfungsskala 28

Tabelle 4: Lebensqualität bei ambulanten Patienten mit Erschöpfung 30

Tabelle 5: Erschöpfungshäufigkeit bei psychischen Erkrankungen 31

Table 6: Items of the scale perceived exhaustion of the Neuropattern-Questionnaire Symptomlist 36

Table 7: Sample characteristics for analysis of health status 38

Table 8: Sample characteristics for analysis of work inability. 38

Table 9: Test statistics for direct and indirect effects of stress on health status with exhaustion as mediator 41

Table 10: Test statistics for exploratory analysis of direct and indirect effects of stress on work inability with exhaustion as mediator 43

Table 11: Factor loadings and summary of exploratory factor analysis of the psychosocial stress scale 44

Table 12: Sample size and demographics 51

Table 13: Frequency of poststress symptoms occurring “most times“ or “always“ in healthy controls, in- and outpatients 53

Table 14: Frequency of different types of poststress symptoms occurring “most times“ or “always“ in healthy controls, out- and inpatients 54

Table 15. Frequencies of different types of poststress symptoms occurring “most times“ or “always“ for different psychiatric diagnoses 55

Table 16: Frequency of poststress symptoms occurring “most times” or “always” in outpatients 55

Table 17: Summary of multivariate regression with demographic factors, perceived exhaustion and stress load as predictors of poststress symptoms 56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Entstehung von Erschöpfung im historischen Kontext adaptionsbezogener Modelle. 9

Abbildung 2: Unterscheidung dreier Erschöpfungsformen auf Basis allostatischer Modellannahmen 13

Abbildung 3: Die Stresstriangel des Neuropattern Balance-Modells 14

Abbildung 4: Unterschiede im Erschöpfungsausmaß zwischen Patienten mit psychischen Erkrankungen 26

Abbildung 5: Arbeitsfähigkeit bei ambulanten Patienten mit Erschöpfung 30

Figure 6: Patient flow for analysis of health status and work inability. 35

Figure 7: Mediation model for stress as predictor, exhaustion as mediator and health status as outcome at t0 (first visit) – t4 (twelve months later) 40

Figure 8: Exploratory mediation model for stress as predictor, exhaustion as mediator and work inability at t0 (first visit) and t1 (3 months later) 42

Figure 9: Prevalence of poststress symptoms occurring most times or always in healthy controls, outpatients and inpatients. 54

1. Einleitung und Überblick

Gefühle von Mattheit, Müdigkeit, Abgespanntheit, Abgeschlagenheit oder Kraftlosigkeit können unter dem Begriff Erschöpfung subsumiert werden. Erschöpfung scheint für viele nicht nur ein normaler, reversibler geistiger und körperlicher Zustand zu sein, sondern krankheitswertig oder zumindest behandlungsbedürftig. So leidet etwa 6% der deutschen Bevölkerung an schwerer Erschöpfung. Zusätzlich leiden Erschöpfte deutlich häufiger als nicht Betroffene an stark ausgeprägten Kopfschmerzen, Schwindel, Atemschwierigkeiten, Übelkeit, Schlafstörungen, Rückenschmerzen, Ängstlichkeit und Niedergeschlagenheit (Stöbel-Richter, Daig, Brähler, & Zenger, 2013). Entsprechend vielfältig und prominent sind freiverkäufliche Produkte, die gegen Erschöpfung helfen sollen. Sie umfassen beispielsweise pflanzliche, pilzliche, homöopathische Arznei- und andere Nahrungsergänzungsmittel. Besonders im Fokus stehen häufig B-Vitamine, Vitamin D oder Magnesium (NestléHealth-Science, 2017; PfizerHealthcare, 2017). Diese Vitaminpräparate können bei bestimmten Risikogruppen mit Mangelversorgung oder Malabsorption gegen Erschöpfung wirksam sein. So tritt Vitamin-B12-Mangel vermutlich bei etwa 10-30% älterer Menschen auf und kann unspezifische Symptome u. a. von Ermüdbarkeit, Schwäche, Antriebslosigkeit, Konzentrationsstörungen und Leistungsschwäche umfassen (Herrmann & Obeid, 2008; Kisters, 2014). Auch sog. Naturheilkräuter, welche bei Erschöpfung empfohlen werden, zielen in der Regel darauf ab, Mangelerscheinungen vorzubeugen bzw. zu reduzieren oder nutzen ihre anregende Wirkung. Mit anderem Wirkmechanismus werden daneben pflanzliche Adaptogene als vielversprechendes Hilfsmittel bei Stress, Erschöpfung und Burnout angeboten. So erhöhen möglicherweise Substanzen z. B. aus Ginseng oder Rosenwurz durch ihre immunologische und endokrine Wirkung die „Stresstoleranz“ und Leistungsfähigkeit (Panossian, 2003; Schulz, 2011; Vignutelli, 2010). Zusätzlich zu den frei verkäuflichen Hilfsmitteln gegen Erschöpfung gibt es eine ganze Reihe an präventiven und therapeutischen Angeboten, welche im Rahmen dieser Arbeit weiter erläutert werden. Nicht zuletzt war „Die erschöpfte Gesellschaft“ bereits mehrmals Titel von Büchern und Ratgebern, Fernseh- und Zeitschriftenbeiträgen, deren Fokus auf Rat zur Stressreduktion liegt (3sat, 2016; Dettmer, Shafy, & Tietz, 2011; Grünewald, 2013).

Dieser hochselektive Ausschnitt über die schwer überschaubare Vielfalt an Hilfsmitteln und Angeboten gegen Erschöpfung soll Ausgangspunkt sein, um das Rational und die Relevanz dieser Arbeit herzuleiten:

- Erschöpfung hat eine ausgeprägte gesellschaftliche Relevanz und ist begleitet von einem hohen gesellschaftlichen Interesse.

- Erschöpfung ist ein meist ein eher unspezifisches Symptom mit verschiedenen Begleiterscheinungen. Aufgrund dieses unspezifischen, heterogenen Bildes ist die begriffliche Verwendung unklar und von vielen Synonymen geprägt.
- Ursachen für Erschöpfung können höchst unterschiedlich sein und bringen vielfältige präventive und therapeutische Ansätze mit sich.

Rational dieser Arbeit ist es, das Verständnis von Erschöpfung als Symptom stressbezogener Gesundheitsstörungen durch eine theoretische Aufarbeitung sowie empirische Befunde zu erweitern. Der Fokus liegt dabei auf praktischen sowie praxisrelevanten Implikationen. Diesbezüglich erfolgt ein kompakter Überblick über die begriffliche Bestimmung sowie begriffliche Abgrenzung von Erschöpfung (Kap. 2.1), eine Eingrenzung des Beschwerdebildes sowie Beschreibung der Begleitsymptome (Kap. 2.2) und eine Liste von Erkrankungen, bei denen Erschöpfung oftmals relevant ist (Kap. 2.3). Zum besseren Verständnis über die mögliche Entstehung von Erschöpfung werden dann relevante psychophysiologische Stresssysteme angesprochen und anhand des Konzepts der Homöostase / Allostase drei Erschöpfungsformen bzw. -stufen vorgestellt (Kap.2.4). Dabei werden Poststress-Symptome beispielhaft als eine mögliche Erschöpfungsform dargestellt. Der theoretische Teil schließt mit Ausführungen zum Stand der Forschung zu erschöpfungsrelevanten Behandlungsansätzen dargestellt (Kap. 2.5). Nach der Vorstellung der einzelnen Fragestellungen dieser Arbeit (Kap.3) erfolgt die empirische Aufarbeitung des Themas. Grundlage hierfür sind Daten, die in Studien zur Neuropattern-Diagnostik gewonnen wurden. Mit diesen wird zunächst der Zusammenhang zwischen Erschöpfung und direkter, indirekter und intangibler Gesundheitskosten analysiert (Kap. 4). Anschließend wird der Zusammenhang zwischen Stress und Erschöpfung auf den langfristigen Gesundheitszustand untersucht (Kap. 5). Dabei wird Erschöpfung als Mediator für den Zusammenhang zwischen Stress und Gesundheitszustand geprüft. Schließlich erfolgt eine Bestimmung der Prävalenz von Poststress-Symptomen in unterschiedlichen Stichproben sowie eine Analyse des Zusammenhangs zwischen Stress, Erschöpfung und Poststress-Symptomen (Kap. 6). Zusammenfassend werden im letzten Abschnitt der Arbeit die Limitationen der Befunde dargestellt (Kap. 7.2), die vorliegenden Ergebnisse unter Berücksichtigung des Forschungsstands eingeordnet (Kap. 7.3), weiterführende Fragestellungen (Kap. 7.4) und Implikationen für die Praxis vorgestellt (Kap. 7.5)

2. Stand der Forschung

2.1. Begriffsbestimmung und -Abgrenzung

Wie Dörr und Nater treffend beschreiben, unterliegt die begriffliche Verwendung von Erschöpfung einer Beliebigkeit, „die Ihresgleichen sucht“ (2013, p. 69). Neben einer „Begriffsverwirrung“ (ebd.) in der Bevölkerung, welche häufig Erschöpfung, Depression, Erschöpfungsdepression und Burnout synonym verwendet (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, 2012; Dörr & Nater, 2013), fällt auch in medizinischer, therapeutischer und wissenschaftlicher Hinsicht eine starke Heterogenität und Unsicherheit in der Begriffsverwendung auf (Dörr & Nater, 2013; Känel, 2008; Korczak & Huber, 2012; Poltrum, 2013). Die Begriffsunschärfe liegt in der konzeptionellen Heterogenität begründet. So wird Erschöpfung Synonym mit anderen psychologischen Konzepten verwendet oder ist Kern- bzw. Begleitsymptom vieler Erkrankungen (s. Kap. 2.3). Zusätzliche Komplexität entsteht durch die multidimensionale Erlebensform von Erschöpfung v. a. auf kognitiver, emotionaler und somatischer Ebene (vgl. Shirom & Melamed, 2006; Smets, Garssen, Bonke, & De Haes, 1995). Überdies ist das erschöpfungsbegleitende Erscheinungsbild breit gefächert (s. Kap. 2.2). Im Sprachgebrauch beschreibt Erschöpfung eine durch Anstrengung hervorgerufene Ermüdung, synonym zu Abgespanntheit, Kraftlosigkeit, Mattheit, Schwunglosigkeit, Zerschlagenheit oder Asthenie (Duden, 2017a). Das Erschöpfungssyndrom beschreibt eine durch psychische oder körperliche Überlastung bedingte Schwäche des Nervensystems mit diffusen körperlichen Symptomen (Duden, 2017b). Bereits die begriffliche Bestimmung mit Bezug zu Überlastung macht die Bedeutung (erschöpfter) Ressourcen und notwendiger Erholung deutlich. Passend hierzu wird Erschöpfung auch als physiologisch ausgerichtetes Schonungsverhalten mit dem Ziel der Regeneration beschrieben („sickness behavior“; Gaab, 2004).

Häufig synonym verwendet mit Erschöpfung wird Ermüdung, Fatigue, vitale Erschöpfung und Burnout. Aufgrund der begrifflichen Ähnlichkeit wird der hier verwendete Erschöpfungsbegriff hiervon abgegrenzt:

Ermüdung und Fatigue

Ermüdung bezieht sich i. d. R. auf eine reduzierte Leistungsfähigkeit, welche auf muskulärer Ebene nach Beanspruchung oder als universelle menschliche Erfahrung mit ausgeprägter circadianer Rhythmik auftritt (Überblick in Stuck, 2009 und Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, 2009). Fatigue ist ein unspezifischer Zustand, der muskuläre Dysfunktion, Leistungseinbußen, Schwächegefühl oder Müdigkeit beinhalten kann (Chalder et al., 1993). Als eigenständige Erkrankung spielt Fatigue bei dem Chronischen

Fatigue Syndrom (s. Kapitel 2.3: Chronisches Fatigue Syndrom) eine Rolle und ist daneben häufig ein markantes Begleitsymptom onkologischer Erkrankungen („cancer-related fatigue“; s. Horneber, Fischer, Dimeo, Rüffer, & Weis, 2012; Überblick in Dick & Sundin, 2003). Der in dieser Arbeit verwendete Erschöpfungsbegriff beschränkt sich nicht auf die muskuläre Ebene und behandelt nicht den circadianen Rhythmus. Sehr wohl kann eine (reversible) Form der Erschöpfung in Folge von Beanspruchung auftreten, während es jedoch auch überdauernde Formen gibt (s. Kap. 2.4)

Vitale Erschöpfung

Ein potentes und verwandtes Konzept ist vitale Erschöpfung, welches in den 1980er Jahren von Appels und Kollegen entwickelt wurde. Vitale Erschöpfung wird beschrieben durch ein Gefühl ausgeprägter Müdigkeit, Energiemangel, begleitet durch erhöhte Irritabilität, Verlust an Vitalität und Libido (Appels & Mulder, 1988). Das Konzept wurde umfassend als Risikofaktor für Herzerkrankungen getestet (Appels, 1990; Cohen, Bavishi, Haider, Thankachen, & Rozanski, 2017; Frestad & Prescott, 2016), außerhalb dieses Kontextes wurde es bisher jedoch kaum angewendet. Aktuell wird vitale Erschöpfung als Teil eines umfassenderen Paradigmas diskutiert (Rozanski & Cohen, 2017). Ein entsprechender Fragebogen umfasst daher neben erschöpfungsbezogenen Fragen auch solche nach gängigen, erschöpfungsbegleitenden Beschwerden (z. B. Schlafstörungen, Libidomangel, Hoffnungslosigkeit, Niedergeschlagenheit, Irritierbarkeit, geminderte Konzentrationsfähigkeit vgl. 2.2 und Anhang A - Messinstrumente zur Erfassung von Erschöpfung). Aufgrund der sehr hohen Überschneidung mit den Diagnosekriterien der Majoren Depression wird der hier verwendete Erschöpfungsbegriff auf erschöpfungsrelevante Kernmerkmale beschränkt.

Burnout

Ein sehr gängiges, erschöpfungsbezogenes Konzept ist Burnout, welches im Sprachgebrauch häufig auch mit Erschöpfungssyndrom gleichgesetzt wird. Entsprechend der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10, DIMDI, 2017) ist Burnout keine Erkrankung, es gibt jedoch einen abweichenden Usus (Schaufeli, Leiter, & Maslach, 2009; van der Klink & van Dijk, 2003). Die frühesten Arbeiten zu Burnout stammen aus den 1960-70er Jahren z. B. von Freudenberger (Freudenberger, 1974). Seitdem haben sich vielfältige Definitionen entwickelt (Überblick in Burisch, 2010; Cordes & Dougherty, 1993; Korczak, Kister, & Huber, 2010). Die dreidimensionale Struktur des Maslach Burnout Inventory ist die in der Forschung mit Abstand am häufigsten verwendete (MBI; Maslach & Jackson, 1981a; s. Korczak et al., 2010). Allerdings besteht verbreitet Kritik in Bezug auf Struktur und diagnostische Qualität des MBI (Brisson & Bianchi, 2017; Schaufeli, Salanova, Gonzáles-romá, & Bakker, 2002; Korczak et al., 2010).

Erschöpfung wird als Kernsymptom von Burnout betrachtet und zumeist als emotionale Erschöpfung, aber auch als physische Mattigkeit und kognitive Ermüdung in Folge der Erschöpfung energetischer Ressourcen beschrieben (Maslach, Schaufeli, & Leiter, 2001; Shirom, 2003). Der in dieser Arbeit verwendete Erschöpfungsbegriff grenzt sich insbesondere durch seinen strikten Erschöpfungsbezug und seine Eindimensionalität von der Burnout-Definition nach Maslach an. Dennoch erkennt der hier verwendete Begriff die multidimensionale Erlebensform an.

2.2. Beschwerdebild

Die zum Teil empirisch entwickelten und in der Forschung verwendeten Messverfahren zu Erschöpfung umfassen als psychische Kernmerkmale Erschöpfung, Energielosigkeit, Müdigkeit, Schwunglosigkeit, Schwäche, Abgespanntheit, Lustlosigkeit, Aufgebrauchtsein, Ausgebranntsein in Analogie zu einer leeren Batterie (Appels & Mulder, 1988; Bullinger & Kirchberger, 1998; Frey, Bührlen, Gerdes, & Jäckel, 2007; Maslach & Jackson, 1981a; Shirom & Melamed, 2006). Daneben spielen kognitive Symptome wie verlangsamtes Denken, Konzentrationsprobleme (Appels & Mulder, 1988; Chalder et al., 1993; Maslach & Jackson, 1981a; Shirom & Melamed, 2006), emotional-sozialer Rückzug (Maslach & Jackson, 1981a; Shirom & Melamed, 2006), Schlaf- und Libidoprobleme, Leistungsschwäche, Niedergeschlagenheit, Irritierbarkeit (Appels & Mulder, 1988), Antriebslosigkeit und physische Merkmale wie Muskelschwäche (Chalder et al., 1993) eine Rolle (Überblick in Anhang A - Messinstrumente zur Erfassung von Erschöpfung).

Besonders häufig treten als weitere Beschwerden bei Personen mit Erschöpfung Konzentrationsprobleme (51%), gastrointestinale Probleme (49%), Kopfschmerzen (40%), Rückenschmerzen (38%), Schwindel (36%), Schlafstörungen (35%), Gedächtnisprobleme (35%), Niedergeschlagenheit (26%), wiederkehrende Infekte (24%) und Reizbarkeit (22%) auf (Gaab, 2004; Stöbel-Richter et al., 2013). Vergleicht man allerdings die Häufigkeit, mit der diese Beschwerden bei nicht erschöpften und erschöpften Personen auftreten, lassen sich möglicherweise erschöpfungsspezifische Begleitbeschwerden erkennen. So ist Ängstlichkeit um den Faktor 22 höher bei erschöpften als bei nicht erschöpften Personen. Ähnliches trifft auf Niedergeschlagenheit (Faktor 14), Übelkeit (Faktor 13), Albträume (Faktor 11), Schwindel, Herzrasen und Reizbarkeit (je Faktor 10) zu, während Kopf- und Rückenschmerzen und Schlafstörungen jeweils etwa nur doppelt so häufig vorkommen (Stöbel-Richter et al., 2013; Überblick in Anhang B). Anzunehmen ist, dass es eine Reihe weiterer möglicher Symptome gibt, die bei Erschöpfung auftreten können (z. B. Geräuschempfindlichkeit Wallén, Hasson, Theorell, & Canlon, 2012).

2.3. Erschöpfung als Kern- oder Begleitsymptom und Risikofaktor

Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI; 2010) hat in seiner Schriftenreihe auf die Relevanz hingewiesen, einen chronischen Erschöpfungszustand differentialdiagnostisch abzuklären. In Frage kommen v. a. Infektionserkrankungen, degenerative Erkrankungen, Erkrankungen, die eine Mangelversorgung bedingen sowie eine Reihe psychiatrischer Erkrankungen, bei denen Erschöpfung unspezifisch bis dominant auftritt. Um Müdigkeit und Erschöpfung als unspezifisches Symptom anderer Erkrankungen auszuschließen empfehlen sich ggf. körperliche und laborchemische Untersuchungen sowie Interviews oder Fragebögen. Speziell werden folgende Störungen aufgelistet:

Anämie
Eisenmangel
Hypothyreose
Diabetes
(Neben-)Niereninsuffizienz
Herzinsuffizienz
Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
Borreliose
Humanes Immundefizienzvirus
Tuberkulose
Malignome
Lymphome
Leukämie
Entzündliche Systemerkrankungen
Degenerative Erkrankungen des Zentralnervensystems
Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
Restless-Legs-Syndrom
Medikamentennebenwirkungen
Chronic Fatigue Syndrom
Dysomnien
Neurasthenie
Somatisierungsstörungen
Depressive Störungen
Generalisierte Angsterkrankung
Posttraumatische Belastungsstörung
Essstörung
Substanzmissbrauch

Drei dieser Erkrankungen werden z. T. aufgrund ihrer Kernsymptomatik synonym mit der Bezeichnung Erschöpfungssyndrom geführt, grenzen sich jedoch durch ihre Begleitsymptomatik von dem hier untersuchten Erschöpfungsbegriff ab:

Chronisches Fatigue Syndrom

Chronisches Fatigue Syndrom, z. T. auch benigne myalgische Enzephalomyelitis, wird synonym mit den Begriffen chronisches Erschöpfungssyndrom oder Müdigkeitssyndrom gebraucht und ist eine Erkrankung des Nervensystems (ICD-10: G 93.3; DIMDI, 2017). Kern-

merkmal ist eine ausgeprägte und anhaltende Erschöpfung nach ggf. minimaler psychischer oder physischer Anstrengung. Zusätzlich können unspezifische organische Symptome hinzukommen. Dazu zählen kognitive, orthostatische bzw. autonome oder immunologische Beeinträchtigungen, Einbußen in der Leistungsfähigkeit und Erholungsfähigkeit, Schlafstörungen oder Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen (Überblick in Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome, 2015(White et al., 2011). Die pathologischen Mechanismen sind bisher unklar, Falldefinitionen bisher nicht empirisch geprüft (Robert Koch-Institut, 2015) und manche Autoren stellen das Chronische Fatigue Syndrom als eigenständiges Krankheitsbild in Frage und weisen auf eine hohe Überschneidung mit Majorer Depression und somatoformen Störungen (Rollnik, 2017) oder der idiopathisch chronischen Erschöpfung hin (Dörr & Nater, 2013). Die Behandlung erfolgt vorrangig symptomatisch und mit Fokus auf Aktivitäts- und Pausenmanagement (Bested & Marshall, 2015).

Neurasthenie

Neurasthenie ist durch vermehrte Müdigkeit und reduzierte Leistungsfähigkeit nach Anstrengung gekennzeichnet, v. a. auf kognitiver Ebene (ICD-10: F48.0; DIMDI, 2017). Symptomatisch und entsprechend der Diagnosekriterien lassen sich Neurasthenie und das Chronischen Fatigue Syndrom quasi nicht unterscheiden (Dörr & Nater, 2013; Farmer et al., 1995). Möglicherweise unterscheiden sich beide Erkrankungen aufgrund ihres kulturellen Hintergrunds oder in Bezug auf Dauer und Aktualität (s. Dörr & Nater, 2013). Weitere Autoren weisen auf die Verwandtschaft zwischen Neurasthenie und „shenjing shuairuo“ (Lee & Wong, 1995) oder Hysterie und Burnout (Poltrum, 2013), sowie deren konzeptuelle Anpassung an den kulturellen bzw. historischen Kontext hin.

Depression

Depressive Störungen sind durch ein heterogenes Erscheinungsbild mit dem Hauptmerkmal Niedergeschlagenheit, Interessenverlust, Antriebsmangel, Ermüdbarkeit und einer Reihe weiterer Zusatzsymptome gekennzeichnet (ICD-10: F32.x; DIMDI, 2017; Übersicht in Rudolf, Bermejo, Schweiger, Hohagen, & Härter, 2006; Stieglitz, 2008). Symptomatisch zeigt sich eine hohe Überschneidung zwischen Depression und Erschöpfung. Unterschiedliche Ergebnisse gibt es insbesondere zu der Überschneidung zwischen Depression und Burnout (Bakker et al., 2000; Bianchi, Boffy, Hingray, Truchot, & Laurent, 2013; Glass & McKnight, 1996; Leiter & Durup, 2007).

Weitere Erkrankungen

Zusätzlich zu den bisher genannten Erkrankungen wurde Erschöpfung im Rahmen weiterer Erkrankungen untersucht. So ist Erschöpfung signifikant höher bei Patienten mit Kar-

paltunnelsyndrom (Wolny, Linek, & Saulicz, 2017), Brustkrebs (Ahmed et al., 2017; Pisu et al., 2017), Schuppenflechte (Skoie et al., 2017), Haarausfall (Rencz et al., 2016), Lymphödemen (Hoffner et al., 2017), Diabetes mellitus Typ I (Nunes-Silva et al., 2017), metabolischem Syndrom (Jahangiry, Shojaeezadeh, Montazeri, Najafi, & Mohammad, 2016), Narkolepsie (Bogan et al., 2016), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Caram et al., 2016; Schroff et al., 2017), Asthma (Pai et al., 2015), adrenogenitalem Syndrom (Nella et al., 2016), Kniearthrose (Shen et al., 2016), Drogenmissbrauch (Giménez-Meseguer, Tortosa-Martínez, & de los Remedios Fernández-Valenciano, María, 2015), Tinnitus (Hasson, Theorell, Wallén, Leineweber, & Canlon, 2011) und Menschen mit Nackenschmerzen (Lee, M. et al., 2017), im Vergleich zu Gesunden, nach Behandlung der Erkrankung oder im Vergleich zu kaum Erschöpften. Erschöpfte Patienten haben ein höheres Risiko für Herzinfarkte und Herzerkrankungen (Appels, 1990; Cohen et al., 2017; Frestad & Prescott, 2016) und Erschöpfung ist Prädiktor für Herzerkrankungen und Herzinfarkte (Lindeberg, Rosvall, & Östergren, 2012).

Biologische Parameter

Erschöpfung tritt als Folge von Belastung auf und daher ist zu erwarten, dass erschöpfte Personen veränderte biologische Parameter aufweisen. Überraschenderweise konnten bisher jedoch keine Biomarker für Burnout identifiziert werden (z. B. bzgl. Cortisol oder Parameter des Immun- und autonomen Nervensystems; Danhof-Pont, van Veen, & Zitman, 2011). Wie die Autoren argumentieren kann dies in der Heterogenität der Studien begründet liegen, z. B. in Bezug auf Cut-Off-Werte, unterschiedliche Konstrukte der verwendeten Burnout-Fragebögen und Erfassung der Biomarker. Schließt man aus dem Review aufgrund der vorab erwähnten diagnostischen und konstruktbezogenen Probleme das Maslach Burnout Inventory aus, ist Erschöpfung scheinbar mit einem erhöhten Cortisolspiegel (Grossi et al., 2005; Melamed et al., 1999; Södersröm, Ekstedt, & Äkerstedt, 2006) und Mikroinflammationen verbunden (Tumornekrosefaktor TNF-α; Toker, Shirom, Shapira, Berliner, & Melamed, 2005). Weitere mögliche Biomarker sind eine erhöhte Cortisolsupression nach Dexamethasongabe (Pruessner, Hellhammer, & Kirschbaum, 1999); vgl. Tomas, Newton, & Watson, 2013), ein verflachter Verlauf der Cortisolaufwachreaktion (Lindeberg et al., 2008); (Adam et al., 2017), oder ein Zusammenhang zwischen Erschöpfung und anderen immunologischen Parametern (Interleukine IL-6, IL-1 β, TNF-α; (Appels, Bär, Bär, Bruggeman, & Baets, 2000, 2000; Janszky, Lekander, Blom, Georgiades, & Ahnve, 2005; Miller et al., 2014).

2.4. Erschöpfung aus psychophysiologischer Sicht

In der Biologie wird das Konzept der **Homöostase** als eines der Kernkonzepte zum Verständnis des Umgangs komplexer Organismen mit externen Reizen gesehen (Modell et al.,

2015). Nach frühen Annahmen von Bernard im Jahr 1878 über die Aufrechterhaltung eines stabilen inneren Milieus als existenzielle Voraussetzung für Organismen haben, sich verschiedene psychophysiologische Stresskonzepte entwickelt, die sich unter dem Begriff Adaption oder Allostase summieren lassen und für die Erklärung zur Entstehung von Erschöpfung essentiell sind. Ein grafischer Überblick über die historische Entwicklung der relevanten Modelle mit Bezug zur Erschöpfung ist in Abbildung 1 zu finden und ein ausführlicher Überblick u. a. in den Arbeiten von Goldstein (Davies, 2016; Goldstein, 2010; Goldstein & Kopin, 2007; Modell et al., 2015; Szabo, Tache, & Somogyi, 2012). Eine Einordnung der adaptionsbezogenen Stressmodelle ist beispielhaft als Exkurs anhand Veränderungen des kardiovaskulären Systems dargestellt.

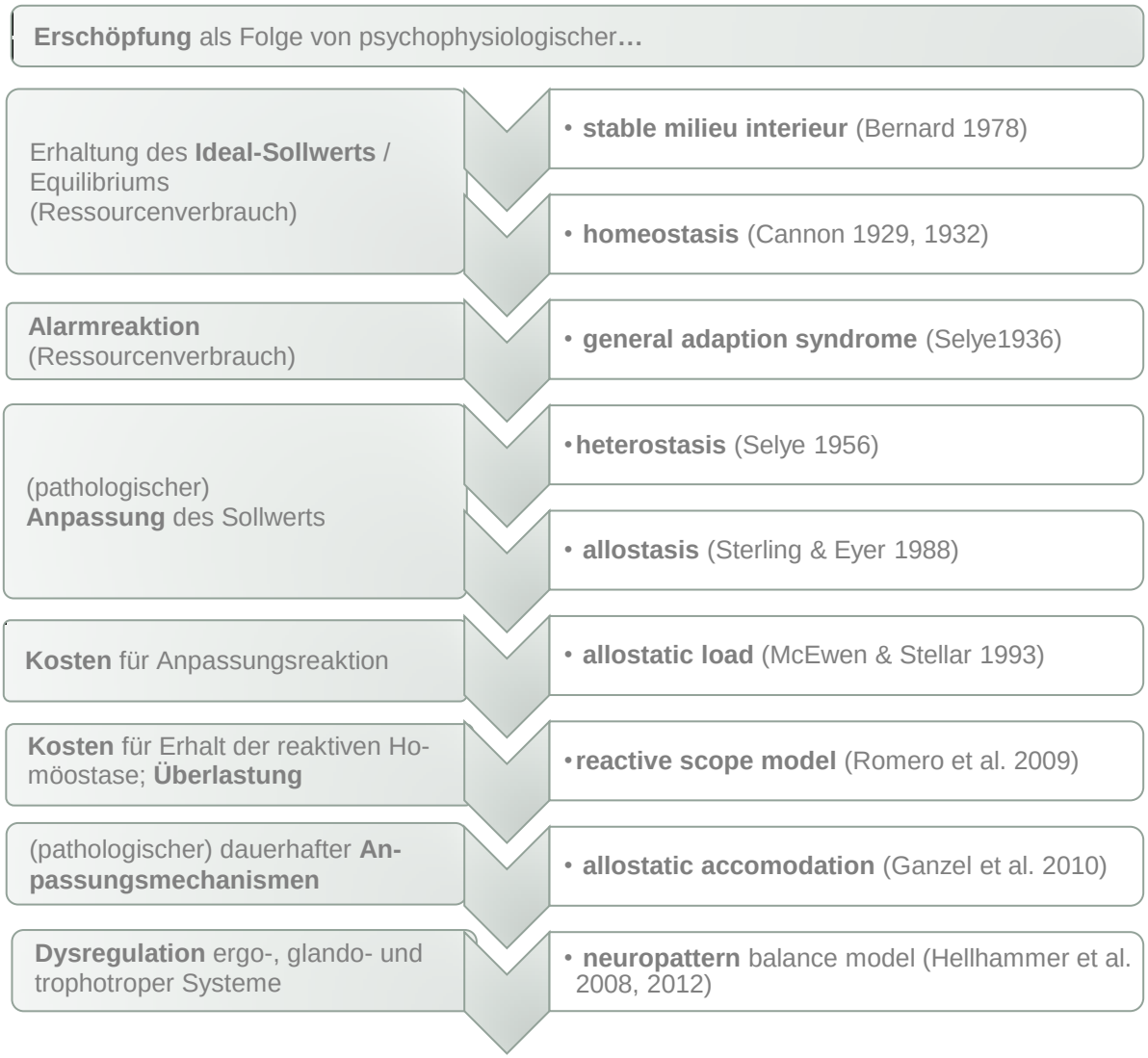

Abbildung 1: Die Entstehung von Erschöpfung im historischen Kontext adaptionsbezogener Modelle[1].

[1] Modelle nach Bernard (1878), Cannon (1929), Cannon (1932), Selye (1936), Selye (1956), Sterling and Eyer (1988), McEwen & Stellar (1993), Romero, Dickens und Cyr (2009), Ganzel, Morris und Wethington (2010), Hellhammer & Hellhammer (2008) und Hellhammer, D. H., Hero, T., Gerhards, F., und Hellhammer, J. (2012).

Allen Modellen gemein ist die Annahme, dass Stressoren eine physiologische Anpassungsreaktion bewirken (s. ebd.). Diese ist (kurzfristig) protektiv und wird über die Wirkung verschiedener Hormone auf gewebsspezifische physiologische Eigenschaften vermittelt (McEwen, 2000). Hierbei spielt insbesondere die über das sympatho-adreno-medulläre (SAM) System gesteuerte Katecholamin-Ausschüttung (Cannon, 1929, 1932); Ergotropie, Hellhammer & Hellhammer, 2008), sowie die zeitlich folgende Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) mit der Hormonkaskade aus Corticotropin-Releasing Faktor (CRF), Kortikotropin und Kortikoiden eine stressregulative Rolle (Goldstein, 2010; Selye, 1956; Szabo et al., 2012); Glandotropie, Hellhammer & Hellhammer, 2008). Wesentliche kurzfristige Effekte sind vor allem ein erhöhter kardiovaskulärer Tonus und Atemfrequenz, Mobilisierung von Energiereserven, zerebrale Glucose-Verfügbarkeit, Aktivierung des Immunsystems, Förderung des Gedächtnisabrufs und der Aufmerksamkeit sowie Inhibition sexuellen Verhaltens (Chrousos, 2009; Sapolsky, Romero, & Munck, 2000). Stressbewältigung aktiviert grundsätzlich die HPA-Achse sowie das SAM-System, in der Aktivierungsstärke sowie den involvierten zentralen Regionen zeigt sich jedoch auch eine Stressorenspezifität (Goldstein & Kopin, 2008; Joëls & Baram, 2009) und die psycho-somatischen Auswirkungen variieren in Abhängigkeit der Aktivierungsstärke (Chrousos, 2009; Sapolsky et al., 2000). Daneben gibt es eine umfassende Involvierung weiterer Neurotransmitter und von Hormonen wie Opiate, Gonadotropine, Prolaktin oder Vasopressin (Joëls & Baram, 2009; Sapolsky et al., 2000; Überblick in Charmandari, Tsigos, & Chrousos, 2005; Tsigos, Kyrou, Kassi, & Chrousos, 2017). Weitergehend bezieht das Neuropattern Balance-Modell das serotonerge und parasympathische System mit ein (Trophotropie, Hellhammer & Hellhammer, 2008). Trophotrope Funktionen ermöglichen dem Organismus, sich zu regenerieren und zu erholen. Eine Aktivierung des parasympathischen Systems geht u. a. mit einer Verlangsamung des Pulses, Bronchienerweiterung und Verdauungsförderung einher (Jänig, 2010). Serotonerge Bahnen sind vielfältig in das Stressgeschehen eingebunden und eine Aktivierung geht u. a. mit reduzierter Ängstlichkeit, positivem Affekt, Ruheverhalten und Verhaltensinhibition einher (Chaouloff, Berton, & Mormède, 1999; Coppens, de Boer, & Koolhaas, 2010; Ellison, 1975). Die Rolle serotonerger Systeme bei der Adaption an Stress wird als Resilienzmechanismus diskutiert (Puglisi-Allegra & Andolina, 2015).

Berücksichtigung finden in den aktuellen adaptionsbezogenen Modellen auch Einflüsse von Genetik, Epigenetik und kontextuelle Faktoren sowie emotionale, kognitive und behaviorale Aspekte wie Antizipation, Lerneffekte, Bewertung, Bewältigungsstile oder stressmildernde Effekte sozialer Unterstützung (z. B. Hobfoll, 1989; Lazarus, 1993; Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009; vgl. Ganzel, Morris, & Wethington, 2010; Juster, McEwen, & Lupien, 2010). Aufgrund der allostatischen Modelle ist es möglich, Biomarker der Stress- und Er-

schöpfungsreaktion sowie zentralnervöse Prozesse einzuordnen und Zusammenhänge zu Burnout zu zeigen (Juster et al., 2011; Offidani & Ruini, 2012).

Chronischer Stress aktiviert dynamische periphere und zentrale Anpassungsprozesse, welche eine dauerhafte Belastung, Abnutzung und Dysfunktion von Organfunktionen zur Folge haben können (Ganzel et al., 2010; McEwen & Stellar, 1993; Sterling & Eyer, 1988). Dazu gehören eine reduzierte hippocampale Neurogenese mit nachfolgender Atropie (Blanchard, McKittrick, & Blanchard, 2001; McEwen, 1999), synaptische und dendritische Umstrukturierung der Amygdala (Roozendaal, McEwen, & Chattarji, 2009), oder Dysfunktionen der HPA-Achse (Blanchard et al., 2001) mit einer stressbedingten Senstivierung oder Hyperaktivierung der HPA-Achse (Heim & Nemeroff, 2001; Yehuda, 1997), sowie des noradrenergen Systems (Morilak et al., 2005). Periphere Effekte chronischen Stresses sind beispielsweise eine reduzierte Glucosenutzung zu Beginn der Stressreaktion (Sapolsky et al., 2000) sowie kardiovaskuläre Veränderungen (s. Exkurs).

Exkurs - Einordnung allostatischer Modelle am Beispiel des kardiovaskulären Systems

Der durchschnittliche Normalwertbereich des Blutdrucks beträgt 93 mmHg. Er wird über Barorezeptoren registriert und u. a. über die Medulla als Kontrollzentrum und das Herz und die Muskulatur an den Blutgefäßen als Effektoren reguliert (*homeostasis,* Cannon, 1932, s. Modell et al., 2015). Bei aktueller oder antizipativer Belastung erhöhen sich u. a. vorübergehend der Blutdruck und der Herzschlag (*general adaption syndrome*; Selye, 1936, 1956)[2]. Dabei unterliegt der Sollwertbereich des Blutdrucks temporären, circadianen und ggf. dauerhaften Schwankungen (*homeostasis*, Cannon, 1932, s. Ganzel et al., 2010; Modell et al., 2015), welche entweder belastungsbezogen (*heterostasis*, Selye, 1956) oder permanent und zentralnervös erfolgen und somit auch antizipativ und kontextbezogen gesteuert sind (*allostasis*, Sterling & Eyer, 1988). Unter chronischer Belastung und häufig erhöhtem Blutdruck wird erstens die Anlagerung atherosklerotischen Plaques und somit Arteriosklerose sowie die Abnutzung anderer (kardiovaskulärer) Gewebe und Organe begünstigt (*allostatic load*, McEwen & Stellar, 1993) und zweitens kann sich der Blutdruck durch eine Veränderung des Gefäßwandwiederstands dauerhaft erhöhen (*allostatic accomodation*, Ganzel et al., 2010). Tawakol et al. (2017) konnten kürzlich in einer prospektiven Studie aufzeigen, dass in der Bildgebung nachweisbare stressbedingte Strukturveränderungen der Amygdala die Entwicklung arterieller Entzündungen begünstigen, in deren Folge dann kardiovaskuläre Krankheitsmerkmale auftreten.

Allostatische Modelle können Erschöpfung im Rahmen psychophysiologischer Prozesse als unspezifisches und multimodales Phänomen auf verschiedene Wege erklären:

[2] Der hier angesprochene, adrenerg bedingte Blutdruckanstieg stellt lediglich einen Teilaspekt der ersten Phase des generellen Adaptionssyndrom dar. Über das „Vermächtnis von Hans Selye und den Ursprüngen der Stressforschung“ s. Szabo, Tache, and Somogyi (2012).

Erstens geht die Aufrechterhaltung peripherer sowie zentral gesteuerter allostatischer Zustände mit **Energieverbrauch** einher (Goldstein & Kopin, 2007). Beispielsweise werden im Zuge der Stressreaktion Glucosespeicher geleert und periphere Systeme vorübergehend unterversorgt, wodurch ein reversibler Zustand körperlicher Erschöpfung entstehen kann, der zur Förderung des Regenerationsprozesses (vgl. Gaab, 2004) von kognitiver sowie emotionaler Erschöpfung und Inaktivität begleitet wird. Möglicherweise spielen auch verringerte Tryptophan-Level, wodurch die Serotonin-Synthese maßgeblich beeinflusst wird, bei erschöpfungsbezogenen Erkrankungen wie Chronic Fatigue Syndrome eine Rolle (Blankfield, 2012).

Zweitens führt eine langfristig allostatische Aktivierung zu schädigenden Effekte auf physiologische Systeme (McEwen & Stellar, 1993) in deren Folge Erschöpfung entsteht, welche durch einen erhöhten **Energiebedarf** und zugleich reduzierte **Energieversorgung** sowie **Erholungsfähigkeit** zustande kommt. Bekannt sind hier zelluläre und gewebsbedingte Veränderungen, die eine grundsätzlich verminderte Glucose- und Sauerstoffversorgung bedingen und zugleich bei geschädigten Organen einen erhöhten Bedarf an diesen bewirken. Wahrscheinlich ist, dass sich die Mangelversorgung vermutlich jedoch oft erst unter erhöhter Belastung bemerkbar macht.

Drittens können Dysregulationen neuronaler Systeme auftreten und weitreichende Auswirkungen auf andere regulative Funktionen haben (Ganzel et al., 2010). Hierdurch kann Erschöpfung dauerhaft als Zeichen **emotionaler Dysregulation** aufgrund zentral veränderter Prozesse oder Strukturen oder als Begleitsymptom psychischer Erkrankungen auftreten. Zentral hierfür sind Veränderungen positiver oder negativer Feedback- oder Feedforward-Mechanismen, die eine verstärkte oder verminderte Reizweiterleitung bedingen. Ein Beispiel hierfür ist möglicherweise eine hyperaktive HPA-Achse, welche durch eine überhöhte CRF-Expression in der Amygdala bedingt wird (Flandreau, Ressler, Owens, & Nemeroff, 2012). Diese kann durch frühkindlichen oder chronischen Stress bedingt werden und hängt mit erhöhter Stressreaktivität, affektiven Störungen (Flandreau et al., 2012; Heim & Nemeroff, 1999) und möglicherweise weiteren behavioralen Veränderungen zusammen (Cai, Yan, Chen, Meng, & Zhou, 2010). Ein basaler Hypocortisolismus mit erhöhter negativer Feedback-Reaktion und gleichzeitig verflachter Aktivität der HPA-Achse ist u. a. bei Chronischem Fatigue Syndrom auffällig und wird u. a. als Folge von frühkindlichem Stress diskutiert (Papadopoulos & Cleare, 2011; Tomas, Newton, & Watson, 2013).

Ohne in Bezug auf Symptomstärke oder Ablauf eine Wertigkeit vorzunehmen, ist naheliegend, Erschöpfung in drei Formen einzuteilen (Abbildung 2): Erstens Erschöpfung, die primär durch Ressourcenverbrauch bedingt und daher leicht reversibel ist, zweitens Erschöpfung, die sich hauptsächlich unter Stress bemerkbar macht und durch vorangegangene körperliche Veränderungen prädispositioniert auftritt und drittens, Erschöpfung, die dauerhaft

und von zentralen, emotional-regulativen Veränderungen geprägt ist. Anzunehmen ist, dass sich jede dieser Formen psychometrisch anhand ihrer Merkmale unterscheiden lässt (Anhang C). Die drei Formen sind nicht streng einander ausschließend oder aufeinander folgend. Insbesondere bei dauerhafter Erschöpfung ist anzunehmen, dass zusätzlich die Erholungsfähigkeit reduziert sein und Stress verstärkend wirken kann. Dies entspricht dem Sinne, in dem homöostatische / allostatische Modelle die Entstehung einer Stressreaktion beschreiben und allostatic load und allostatic accomodation jeweils eigenständige, sich nicht einander ausschließende Erklärungen für die Entstehung stressbedingter Gesundheitsstörungen bieten.

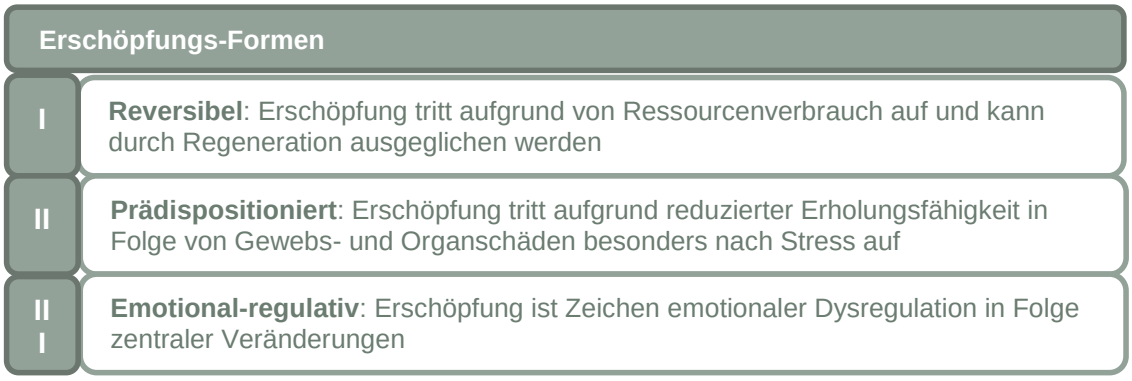

Abbildung 2: Unterscheidung dreier Erschöpfungsformen auf Basis allostatischer Modellannahmen nach Sterling und Eyer (1988), McEwen und Stellar (1993) und Ganzel, Morris und Wethington (Ganzel et al., 2010).

Einen weiterführenden Ansatz bietet **Neuropattern** und der Ansatz des Balance-Modells. Neuropattern systematisiert dysregulative Muster an zentralen und peripheren Schnittstellen glandotroper, ergotroper sowie trophotroper Funktionen. Über psychologische, biologische und symptomatische Maße schätzt Neuropattern die Aktivität dieser Systeme sowie ihre Balance zueinander ein (Hypo-, Hyper-(re-)aktivität; s. Abbildung 3; Hellhammer & Hellhammer, 2008; Hellhammer, D. H., Hero, T., Gerhards, F., & Hellhammer, J., 2012). Mithilfe des Modells können sechs erschöpfungsrelevante Endophänotypen unterschieden werden (Hellhammer, J., Bergemann, N., & Hellhammer, D. H., 2012). Hiervon betreffen vier das glandotrope System und zwei davon sind vergleichbar mit dem basalen Hypocortisolismus bei Chronischem Fatigue Syndrom (CRF-, Cortisol-Hypoaktivität, Glucocorticoid-Rezeptor-Resistenz und CRF-Hyperaktivität). Ein weiteres bezieht sich auf eine erhöhte trophotrope Reaktivität (Serotonin-Hyperreaktivität). Der häufigste erschöpfungsrelevante Endophänotyp nach dem Neuropattern Balance-Modell ist die Noradenalin-Hypoaktivtät mit Poststress-Symptomen, welche nachfolgend dargestellt werden.

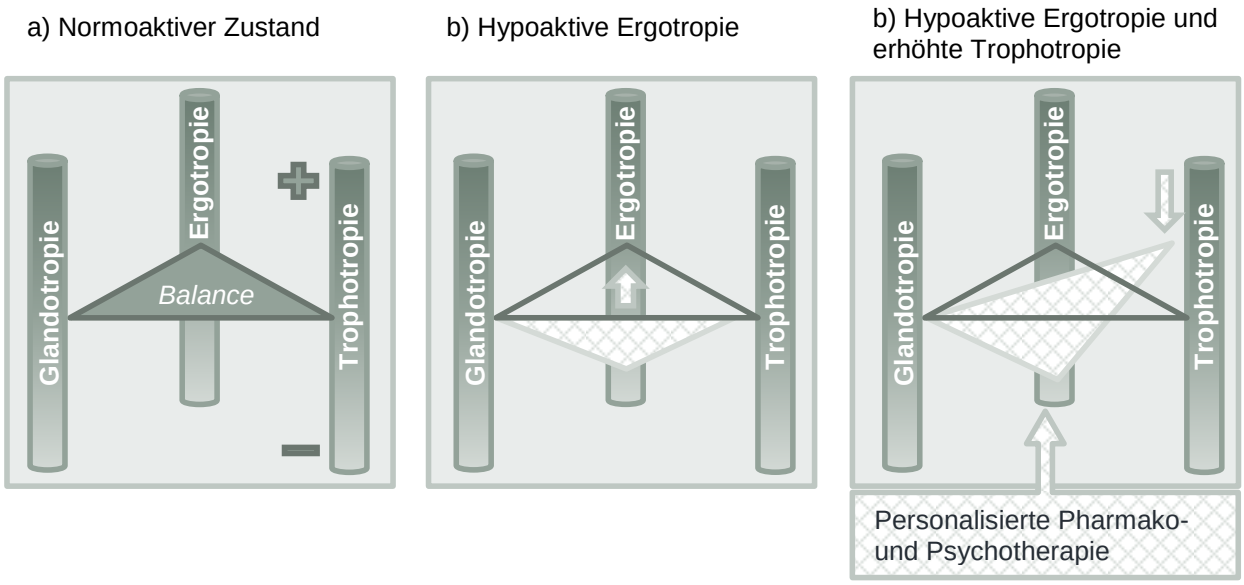

Abbildung 3: Die Stresstriangel des Neuropattern Balance-Modells als vereinfachte Darstellung des a) normoaktiven Zustands, b) erniedrigter ergotroper Aktivität und c) erniedrigter ergotroper und relativ erhöhter trophotroper Aktivität, wie sie bei Poststress-Symptomen vorliegen kann. Je nach zusätzlichen Merkmalen wie z. B. Depression oder Sensitivierung postsynaptischer NA-Rezeptoren werden verschiedene Pharmako- und Psychotherapeutische Maßnahmen empfohlen, die die noradrenerge Aktivität stärken (z. B. Pausen-Management, Tyrosin-Einnahme, NA-Wiederaufnahmehemmer).

Poststress-Symptome

Bereits in frühen Studien mit Ratten zeigte sich, dass Stress zunächst mit einer erhöhten NA-Ausschüttung einhergeht, welche beispielsweise bei Immobilisierung besonders ausgeprägt im Hypothalamus und in der Amygdala ist (Tanaka et al., 1982). Nach erhöhter Ausschüttung zeigen sich anschließend u. a. im Hypothalamus reduzierte NA-Level (Adell, Trullas, & Gelpi, 1988; Tanaka et al., 1982), welche bei rascher, wiederholter Stressabfolge ausgeprägter sind (De Souza & Van Loon, 1986).[3] Es wird davon ausgegangen, dass die NA-Neusynthese die erhöhte NA-Freisetzung nicht ausgleichen kann (Deijen, 2005; Tanaka, 1999). Die Katecholamin-Synthese wird u. a. von der Verfügbarkeit der Aminosäure L-Tyrosin und der Aktivität des Enzyms Tyrosin-Hydroxylase beeinflusst, welche wiederum über ausgeprägte Feedback-Mechanismen und Protein-Interaktionen beeinflusst werden (Daubner, Le, & Wang, 2011; Fernstrom, 1977). Eine experimentell erzeugte NA-Entleerung erhöht Unruhe, Erschöpfung und Niedergeschlagenheit im Vergleich zu Kontrollpersonen, welche nach Stress noch weiter ansteigt (Leyton et al., 2000; vgl. Ruhé, Mason, & Schene, 2007). In Tierstudien konnten Leistungsminderung nach NA-Entleerung in vielen Studien gezeigt werden (Deijen, 2005). Bei Menschen konnte ein Einfluss von Tyrosin auf die physische Leistungsfähigkeit bisher nicht gezeigt werden, jedoch eine Verbesserung der kogniti-

[3] Zusätzlich zeigt sich nach einmaligem Stress sowie nach raschen Stressabfolgen ein erhöhter Serotoninspiegel u. a. im Hypothalamus (Inoue, Tsuchiya, and Koyama, 1994; Malyszko et al., 1994; Adell, Trullas, and Gelpi, 1988; De Souza and Van Loon, 1986).

ven Leistungsfähigkeit unter psychischem oder psychosozialem Stress (Attipoe et al., 2015; Hase, Jung, & aan het Rot, Marije, 2015; Jongkees, Hommel, Kühn, & Colzato, 2015). Eine mögliche weitere adaptive Reaktion ist die Steigerung des Gefühls von Ärger durch die Gabe von Tyrosin (Lieberman et al., 2015). Unter physischem Stress reduziert die Tyrosin-Gabe u. a. Kopfschmerzen, Erschöpfung, Anspannung und Schläfrigkeit und erhöht die kognitive Leistungsfähigkeit (Banderet & Lieberman, 1989; Deijen, 2005).

Die Wahrscheinlichkeit für eine NA-Entleerung wird z. B. durch eine reduzierte Anzahl NA-Neuronen erhöht. Diese wurde bei depressiven Suizidopfern gefunden, welche mit frühkindlichem Stress, genetischer Vulnerabilität und epigenetischen Mechanismen in Verbindung gebracht wird (Mann & Currier, 2010). Ähnlich legen andere Studien den Einfluss familiärer Depression auf den Zusammenhang zwischen NA-Entleerung und Stimmungsreduktion nahe (Ruhé, Mason, & Schene, 2007).

Zusammenfassend tritt eine Entleerung des zentralen NA-Spiegels vorrangig in Folge von Stress auf, kann jedoch (epi-)genetisch prädispositioniert und dauerhaft sein. Es treten Symptome wie Erschöpfung, Reizbarkeit, reduzierte kognitive Leistungsfähigkeit und möglicherweise weitere somatische Symptome wie Kopfschmerzen auf. Als Poststress-Symptome können darüber hinaus vermutlich auch Muskelschmerzen, Übelkeit (Vingerhoets, van Huijgevoort, & Van Heck, 2002), Migräne und Spannungskopfschmerzen (Torelli, Cologno, & Manzoni, 1999) oder Infekte gezählt werden (Herbert & Cohen, 1993). Durch eine Stressreduktion, ausreichend Regenerationszeit oder Tyrosin-Gabe (Hase et al., 2015) können Poststress-Symptome und die damit verbundene Erschöpfungssymptomatik ganz oder teilweise gemildert werden. Weiterführend berücksichtigt die Neuropattern-Diagnostik biologische, psychologische und somatische Symptome, die über die Poststress-Symptomatik hinausgehen. Somit kann die Psycho- und Pharmako-Therapie individuell nach den dysregulativen Mustern ausgerichtet werden, die zu Erschöpfung führen können. Sie berücksichtigt beispielsweise, ob es zu einer Sensitivierung der postsynaptischer Rezeptoren kann, ein dispositioneller NA-Mangel oder andere Erkrankungen wir Depression vorliegen.

Dem Zusammenhang zwischen Poststress-Symptomen und Erschöpfung widmet sich Studie III (Kapitel 6).

2.5. Allgemeine Behandlungsansätze

Unabhängig von einer notwendigen Differentialdiagnose und adäquater Behandlung einer möglichen primären Erkrankung gibt es verschiedene ergänzende Behandlungsansätze für Erschöpfung. In erster Linie sollte Erschöpfung durch kontrollierten Ressourcenverbrauch präventiert werden. Dabei stehen als erstes insbesondere regenerations- sowie ressourcenbezogene Ansätze im Fokus. In der Prävention und auch im therapeutischen Setting gilt das Multimodale Stressmanagement als der „Goldstandard“ (Kaluza, 2011). Es basiert auf den

drei Elementen des regenerativen (Erholungsförderung), instrumentellen (konkrete Veränderungen zum Stressorenabbau) und kognitiven Stressmanagements (Umstrukturierung stressverstärkender Gedanken).

Ergänzend bzw. übereinstimmend zeigen Forschungsarbeiten eine Reduktion der Erschöpfungssymptomatik durch die Förderung aktiver Freizeitgestaltung (Rook & Zijlstra, 2006), sozialer und instrumenteller Unterstützung (Cooley & Yovanoff, 1996; Lee & Ashforth, 1996), der Selbstwirksamkeit (Brouwers & Tomic, 2000), Kontrollierbarkeit und ausreichend Erholungsphasen (Rook & Zijlstra, 2006; Sonnentag & Zijlstra, 2006). Negative Zusammenhänge zeigen sich außerdem zwischen Erschöpfung und physischer Aktivität bei verschiedenen Patienten- und Altersgruppen (Giménez-Meseguer et al., 2015; Heesch, van Gellecum, Burton, van Uffelen, & Brown, 2016; Heesch, van Uffelen, van Gellecum, & Brown, 2012; Imayama et al., 2011; Pisu et al., 2017; Reid et al., 2010; Sañudo et al., 2010). Dabei scheint ein Kombinationstraining (aerobes Training, Stärkungs- und Dehnungsübungen) reinem aeroben Training überlegen (Sañudo et al., 2010) und durch den Arzt verordnete Aktivität ebenso wirksam zu sein (Wang et al., 2016). Weitere Bausteine zur Reduktion von Erschöpfung können Yoga (Tsai, 2016), Akkupunktur (Pai et al., 2015; Wang et al., 2016), Lachtherapie (Kuru & Kublay, 2016), gesunde Ernährung (Uritani et al., 2013) oder die Aufgabe des Rauchens sein (Emamvirdi, Hosseinzadeh Asl, & Colakoglu, 2016).

3. Ziele der Arbeit und Fragestellung

Erschöpfung ist eines der weitverbreitetsten Symptome stressbezogener Gesundheitsstörungen und fand in der Forschung meist nur Eingang als Begleitsymptom primärer Erkrankungen oder als Bestandteil komplexerer Konstrukte. Viele erschöpfungsbezogene Erkrankungen zeigen eine immense Variation innerhalb eines Krankheitsbildes und untereinander. (Arbeits-)Psychologische Konstrukte zu Erschöpfung sind sehr heterogen, insbesondere in Bezug auf deren Dimensionalität. Unter Bezug auf psychophysiologische, adaptionsbezogene Prozesse scheint es jedoch lohnenswert, Erschöpfung als übergreifendes, eigenständiges Phänomen und die damit einhergehenden Zusammenhänge zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit wird Erschöpfung unter Verzicht auf umfassendere (arbeits-)psychologische Konstrukte und zusätzlicher Dimensionen, sowie die vorübergehende Ausblendung weiterer Symptome möglicher Primärerkrankungen untersucht. Hierdurch ist es möglich die Rolle von Erschöpfung in Zusammenhang mit Stress, Gesundheit und stressbezogenen Anpassungsmechanismen zu untersuchen. Vorangehend wurde in Studie I ein Erschöpfungsmaß, die Skala Erschöpfung der Neuropattern-Questionnaire Symptomskala (NPQ-S; Hellhammer, D. H. et al., 2012), vorgestellt, und dessen Güte sowie Zusammenhang zum Gesundheitszustand geprüft. Anschließend wurde in Studie II anhand des Langzeit-Gesundheitszustands der Einfluss von Erschöpfung im Vergleich zu Stress untersucht. Schließlich verglich Studie III den Einfluss von Erschöpfung und Stress bei Poststress-Symptomen. Die Fragestellungen lauteten im Einzelnen:

I. Neuropattern-Erschöpfungsskala als verlässliches Maß

I.I. Wie ist die interne Konsistenz der NPQ-S-Erschöpfungsskala?

I.II. Wie ist die Retestreliabilität der Neuropattern-Erschöpfungsskala?

I.III. Wie ist die kriterienbezogene Validität der Neuropattern-Erschöpfungsskala?

I.IV. Wie ist die externe Validität der Neuropattern-Erschöpfungsskala?

I.V. Wie ist die diagnostische und diskriminante Validität der Neuropattern-Erschöpfungsskala?

II. Einfluss von Erschöpfung und Stress auf den Langzeit-Gesundheitszustand

II.I. Hängt die psychosoziale Belastung zu t0 mit dem Gesundheitsstatus 0-12 Monate später zusammen?

II.II. Hängt Erschöpfung zu t0 mit dem Gesundheitsstatus 0-12 Monate später zusammen?

II.III. Mediiert Erschöpfung den Zusammenhang zwischen Stress und dem Gesundheitsstatus?

III. Poststresssymptome im Kontext von Erschöpfung und Stress

III.I. Wie häufig treten Poststress-Symptome bei Gesunden, ambulanten und stationären Patienten auf?

III.II. Sind Stress und Erschöpfung Prädiktoren für Poststress-Symptome?

III.III. Ist Erschöpfung ein von Stress unabhängiger Prädiktor für Poststress-Symptome?

Zu jeder der Fragestellungsteile wurde eine eigene Studie mit separater Einleitung, Methoden- und Ergebnisbeschreibung und Diskussion durchgeführt (Kapitel 4, 5, 6), deren Ergebnisse zusammenfassend im letzten Kapitel diskutiert werden.

4. Studie I: Reliabilität und Validität der Neuropattern-Erschöpfungsskala

4.1. Zusammenfassung

Erschöpfung kennzeichnet zahlreiche psychische Störungen. Wir haben geprüft, ob die subjektive Erschöpfungsqualität ein verlässlicher Indikator für stressbezogene Gesundheitsstörungen und den daraus resultierenden direkten, indirekten und intangiblen Gesundheitskosten ist. Zur Anwendung kam eine Erschöpfungsskala (Neuropattern-Questionnaire, NPQ-S), deren Cut-off-Werte und Reliabilität anhand einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe (*N* = 998) ermittelt wurden. Die Validität wurde bei ambulanten Patienten (*N* = 455) über Angaben zu psychischen Erkrankungen, gesundheitsbezogenen Kosten und strukturierten Anamnesen sowie einer berufshomogene Stichprobe mit stressbezogenen Beschwerden (*N* = 69) über Angaben zu Burnout und Gratifikationskrisen untersucht. Die Reliabilität und Validität der Erschöpfungsqualität konnte als gut bis sehr gut eingestuft werden. Die Ergebnisse zeigten, dass ein erhöhtes Ausmaß an Erschöpfung mit erhöhter Stressbelastung, einer erhöhten Chance für verschiedene psychische Erkrankungen sowie erhöhten Kosten (reduziertes Wohlbefinden, häufigere Therapeuten- und Arztbesuche, erhöhter Medikamentenkonsum, mehr Arbeitsunfähigkeitstage) einhergeht. Die Erschöpfungsqualität zeigt sich als störungsübergreifender Indikator und kann als ökonomisches Indikations- und Evaluationsmaß für gesundheitsförderliche Maßnahmen dienen.

4.2. Einleitung

Erschöpfung ist ein Merkmal vieler psychiatrischer Diagnosen, der Begriff ist aber nicht eindeutig definiert. Ursachen und Folgen auf Verhalten, Befinden und Beschwerden sind äußerst heterogen (Gaab & Ehlert, 2005). Verwandte Begriffe sind Neurasthenie, Burnout oder Fatigue (Dörr & Nater, 2013; Poltrum, 2013), welche vornehmlich versucht haben Erschöpfung als Syndrom zu beschreiben. Andere, arbeitspsychologische Ansätze sehen Erschöpfung primär als Folge von chronisch belastenden Arbeitsbedingungen (Demerouti, Bakker, & Leiter, 2014, p. 97). Prominent ist hier das Modell der beruflichen Gratifikationskrisen (Siegrist, 1996) und das Anforderungs-Kontroll-Modell (Karasek, 1979; Überblick in Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2012; Burisch, 2010). Die Messinstrumente, die zur Erfassung von Erschöpfung genutzt werden beziehen sich zumeist auf ein definiertes übergeordnetes Syndrom. Diese Konzepte sehen Erschöpfung gleichermaßen als Folge von charakteristischen Belastungen und als Symptom stressbezogener Erkrankungen. Eines der meistverwendeten Instrumente ist z. B. das Maslach Burnout Inventory (Maslach & Jackson, 1981b) mit der Kernskala „emotionale Erschöpfung“. Andere Autoren versuchen

unterschiedliche Komponenten der Erschöpfung zu diskriminieren, so die emotionale, körperliche und kognitive Komponenten (Shirom & Melamed, 2006). Ein Beispiel ist das Burnout Measure mit den Skalen emotionale, physische und kognitive Erschöpfung, oder die Fatigue Skala mit den Skalen physische und mentale Fatigue (Chalder et al., 1993; Martin, Staufenbiel, Gaab, Rief, & Brähler, 2010). Daneben gibt es Instrumente, welche Erschöpfung als unspezifische Beschwerde erfassen, wie z. B. der Gießener Beschwerdefragebogen (Brähler & Scheer, 1979).

Einige Ansätze zeigen die klinische Bedeutsamkeit auf. So gehen psychische und physische Erschöpfung z. B. mit einer erhöhten Prävalenz von Rücken-, Bauch- und Kopfschmerzen, Kreislaufschwierigkeiten, Herzrasen, Unruhe, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Niedergeschlagenheit, Suizidalität, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Medikamentenkonsum einher (Stöbel-Richter et al., 2013). Prominent sind vor allem die Befunde von Siegrist (Überblick in Siegrist, 2010), Karasek (Karasek, Baker, Marxer, Ahlbom, & Theorell, 1981) und Appels (z. B. Kop, Appels, Mendes de Leon, de Swart, & Bär, 1994). Gegenstand dieser Untersuchungen war Erschöpfung im Kontext zusätzlicher Komponenten wie Gratifikationskrisen, Demoralisierung und Reizbarkeit.

Ziel der vorliegenden Studie war der Versuch Erschöpfung als alleinigen und unspezifischen Indikator von Gesundheitsstörungen zu erfassen und deren Folgen auf direkte, indirekte und intangible Kosten zu untersuchen (vgl. Vogel & Ahrens, 2004; Hoffmann & Schöffski, 2000). Direkte gesundheitsbezogene Kosten entstehen durch die Ausgaben für die sozial-medizinische Versorgung, so für Medikamente, Diagnostik und Therapie. Indirekte gesundheitsbezogene Kosten entstehen durch die Ausgaben zum Ausgleich der Ressourcenverluste (z. B. Arbeitsunfähigkeit) innerhalb des betriebs- und volkwirtschaftlichen Umfelds; Vogel & Ahrens, 2004). Intangible gesundheitsbezogene Kosten beziehen sich auf Einbußen in der Lebensqualität und im Wohlbefinden der Betroffenen. Zu diesem Zweck haben wir die Skala Erschöpfungsqualität aus dem Neuropattern-Questionnaire (NPQ-S) eingesetzt und dessen Reliabilität und Validität als Indikator für direkte, indirekte und intangible Kosten bei stressbezogenen Erkrankungen geprüft.

4.3. Methode

Untersucht wurden drei verschiedene Stichproben (gesunde Personen, Hausarztpatienten mit stressbezogenen Erkrankungen und stressbelastete Betriebsangehörige). In allen Stichproben wurde die Erschöpfungsqualität erhoben, welche über 15 Fragen zum subjektiven Befinden operationalisiert wurde (s. Tabelle 3). In einem ersten Schritt wurden die interne Konsistenz und die Retest-Reliabilität innerhalb der Stichprobe gesunder Personen bestimmt. Im nächsten Schritt wurden Cut-off-Werte mit der größtmöglichen Sensitivität und Spezifität über eine Analyse der Grenzwertoptimierungskurve (ROC). Hierzu wurde eine

Stichprobe mit geschlechts-, alters- und bildungshomogenen gesunden Personen und ambulanten Patienten verwendet, welche über ein Prospensity-Score-Matching gebildet wurde. Anschließend wurde zur Überprüfung der externen Validität der Zusammenhang zu anderen erschöpfungsbezogenen Messinstrumenten bei Betriebsangehörigen bestimmt. Die Überprüfung der Validität erfolge ferner anhand des Zusammenhangs zwischen direkten, indirekten und intangiblen gesundheitsbezogenen Kosten und der Erschöpfungsqualität bei ambulanten Patienten.

Stichproben

Normstichprobe: Die erste, bevölkerungsrepräsentative Stichprobe aus Deutschland wurde im August 2010 durch das Marktforschungsunternehmen Respondi AG (Köln) erhoben (*N* = 998). Eine Testwiederholung wurde im Mai 2011 durchgeführt (*N* = 205). Die Teilnehmer waren freiwillig über ein Portal registriert und wurden über ein Bonussystem rekrutiert. Für die vorliegende Untersuchung beantworteten sie onlinegestützt Fragen zur Demografie und Erschöpfungsqualität mit dem NPQ-S. Als Einschlusskriterium galten ein Altersrange von 20 bis 69 Jahren. Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer chronischen Erkrankung.

Hausarztpatienten: Die zweite Sichtprobe bestand aus ambulanten Patienten aus Rheinland-Pfalz mit stressbezogenen Erkrankungen, welche zwischen Februar 2010 und März 2012 freiwillig an einer randomisierten klinischen Untersuchung mit Neuropattern teilnahmen (Hellhammer, D. H. et al., 2012); Hellhammer & Hellhammer, 2008). Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkomission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Bearbeitungsnummer 837.296.09 (6802)). Die Patienten füllten den Gesundheitsfragebogen PHQ-D und den NPQ-S aus, beantworteten Fragen zu gesundheitsbezogenen Kosten und nahmen an einer anamnestischen Untersuchung bei ihrem Hausarzt teil. Von 553 vorstelligen Patienten wurden in die vorliegende Untersuchung 455 eingeschlossen. Als Einschlusskriterien galten eine Diagnose von Depression, einer somatoformen Störung oder einer Anpassungsstörung, Deutsch als Muttersprache und eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme. Als Ausschlusskriterium galt eine gleichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien.

Mitarbeiter: Die dritte, berufshomogene Stichprobe mit stressbezogenen Beschwerden (*N* = 69) wurde im Rahmen einer freiwilligen und anonymen Präventionsmaßnahme bei Betriebsangehörigen von Landesforsten Rheinland-Pfalz zwischen Januar 2011 bis Oktober 2013 erhoben. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkomission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Bearbeitungsnummer 837.234.10 (7243)). Die Mitarbeiter beantworteten den NPQ-S, die deutsche Version des Maslach-Burnout-Inventory (MBI, (Maslach & Jackson, 1981b; vgl. Kaschka, Korczak, & Broich, 2011), sowie den Kurzfragebogen zur Erfassung beruflicher Gratifikationskrisen (ERI, Siegrist, Wege, Pühlhofer, & Wah-

rendorf, 2009). Als Einschlusskriterien galten ein Altersrange von 20 bis 69 Jahren, keine psychiatrische Erkrankungen und die schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme. Als Ausschlusskriterien galten Vorhofflimmern, eine akute behandlungsbedürftige Erkrankungen, eine Unverträglichkeit gegenüber Dexamethason, eine nicht zweifelsfrei ausschließbare Schwangerschaft, Stillzeit oder eine gelichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien.

Material

NPQ-S: Der Neuropattern-Questionnaire Symptomliste (NPQ-S) ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Erschöpfungsqualität und Stressreaktion in den letzten vier Wochen über eine fünfstufige Likert-Skala („nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“, „sehr oft“). Dieser umfasst 18 Items zur emotionalen Stressreaktion sowie 15 Items, welche die Erschöpfungsqualität erfassen (z. B. „kraftlos“, „erschöpft“, „initiativlos“, siehe Tabelle 3). Der Gesamtskalenwert der Erschöpfungsqualität wird aus dem Mittelwert der Einzelitems gebildet. Zusätzlich erfasst der NPQ-S mit 14 Fragen die subjektive Beeinträchtigung durch vergangene Lebensereignisse über eine fünfstufige Likert-Skala (keine – starke Beeinträchtigung). Hierzu zählt z. B. physischer Missbrauch oder emotionale Vernachlässigung. Eine erste Version dieses Fragebogens wurde bereits an über 1500 gesunden und kranken Personen getestet und wird seit 2008 in einer revidierten Version im Rahmen der Neuropattern-Stressdiagnostik verwendet (s. Hellhammer, D. H. et al., 2012). Es werden durchschnittlich weniger als zwei Minuten für die Angaben zur Erschöpfungsqualität benötigt. Die 15 Erschöpfungsqualitäten werden gemittelt. Die Vielfalt der Erschöpfungsqualitäten kommt der Beobachtung entgegen, dass jeder Proband oder Patient seinen Erschöpfungszustand in eigenen Worten wiederfinden kann.

PHQ-D: Die deutsche Version des Patient-Health-Questionnaires (PHQ-D; Löwe, Spitzer, Zipfel, & Herzog, 2002) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren, welches ein ökonomisches Screening nach DSM-Diagnosen für majore Depression, depressive Episode, somatoforme Störungen, Paniksyndrom und andere Angststörungen, Binge Eating und Alkoholsyndrom über eine subjektive Selbsteinschätzung ermöglicht. Zusätzlich erfasst er das Stresserleben und belastende Lebensereignisse. Die kongruente und diagnostische Validität ist zufriedenstellend bis sehr gut (Löwe et al., 2002).

Gesundheitsbezogene Kosten*:* In einem weiteren Fragebogen wurden in der Stichprobe ambulanter Patienten direkte, indirekte und intangible gesundheitsbezogene Kosten in den vergangenen drei Monaten erhoben. Zur Bestimmung der direkten Kosten gaben die Patienten in einem standardisierten Antwortformat die Anzahl vergangener Arztbesuche, das Aufsuchen von Psychotherapeuten, Psychologen, Heilpraktikern oder Selbsthilfeeinrichtungen sowie die Art, Menge und Häufigkeit eingenommener Medikamente in den vergangenen

drei Monaten an. Indirekte Kosten wurden aus Angaben zur subjektiven körperlichen und psychischen Arbeitsfähigkeit (vgl. Frage 0, 2a und 2b des Work Ability Index; Hasselhorn & Freude, 2007; α = .74) sowie den Arbeitsunfähigkeitstagen (AU-Tage) in den vergangenen drei Monaten bestimmt. Angaben zur subjektiven körperlichen (3 Items, α = .86) und psychischen Lebensqualität (6 Items, α = .83) werden als intangible Kosten gewertet (Fragen in Anlehnung an den Fragebogen zum Gesundheitszustand, SF-12, Bullinger & Kirchberger, 1998).

MBI: Das Maslach-Burnout-Inventory (Maslach & Jackson, 1981b) ist das am weitesten verbreitete Instrument zur subjektiven Selbsteinschätzung von Burnout (Korczak et al., 2010). Es umfasst 25 Fragen in den Skalen emotionale Erschöpfung, Depersonalisation, persönliche Leistungsfähigkeit und einen optionalen weiteren Faktor zur Involviertheit, welche über eine siebenstufige Likertskala beantwortet werden („nie“ – „täglich“). Die Reliabilität der Skalen ist fragwürdig bis zufriedenstellend, die kongruente Validität und diskriminante Validität ist zufriedenstellend (Maslach & Jackson, 1981b).

ERI: Der Kurzfragebogen zu beruflichen Gratifikationskrisen (Siegrist et al., 2009) erfasst mit 16 Fragen die subjektive Selbsteinschätzung bezüglich der eingebrachten (Anstrengung) und erhaltenen Leistung (Belohnung) sowie das Engagement in Bezug auf die Arbeit über eine vierstufige Likertskala („stimme gar nicht zu“ – „stimme voll zu“). Die Reliabilität der Skalen sowie die diskriminante, diagnostische und konstruktbezogene Validität sind zufriedenstellend (Siegrist et al., 2009).

Anamnesefragebogen (NPQ-A): Als Bestandteil der Neuropattern-Stressdiagnostik werden durch einen Arzt anamnestische Angaben bezüglich des Vorliegens von Erkrankungen des Immun-, Herz-Kreislauf-, Hormon- und Muskelskelettsystems, der Haut, der Atemwege, des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts erfasst (Hellhammer, D. H. et al., 2012). Darunter befinden sich zwei Fragen, die sich auf das Vorliegen psychischer und physischer Fatigue beziehen. Das Ausfüllen des Anamnesefragebogens hatte keinen Einfluss auf Abrechnungsdiagnosen.

Statistische Analyse

Als erstes wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der Erschöpfungsqualität für jede der Stichproben berichtet und Kurtosis und Schiefe bestimmt, um die Verteilungsform zu prüfen. Anschließend wurde mit dem Kruskal-Wallis-H-Test der Einfluss von Geschlecht und mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test der Einfluss von Alter und Bildung auf die Erschöpfungsqualität überprüft. Zur Prüfung der Reliabilität wurde in der Normstichprobe Cronbach‘s α, die Item-Interkorrelation, die Itemtrennschärfe und die Retest-Reliabilität bestimmt (Bühner, 2006).

Um bei der Auswahl des Cut-off-Werte Effekte durch Gruppenunterschiede zu kontrollieren, wurde ein „Propensity Score Matching“ im 1:1-Verhältnis ohne Zurücklegen durchgeführt. Zunächst wurde die Ähnlichkeit in Bezug auf Geschlecht, Alter und Bildung zwischen gesunden Personen und ambulanten Patienten, welche sich für mindestens eine Diagnose laut PHQ-D qualifizierten, bestimmt. Als nächstes wurden Probandenpaare aus beiden Gruppen so ausgewählt, dass das Abstandsmaß zwischen diesen höchstens ¼ der Standardabweichung des „Prospensity“-Werts der Gruppe beträgt. Hierzu wurde R 3.0.3 der “R Foundation for Statistical Computing” und das Paket „MatchIt“ verwendet (Ho, Imai, King, & Stuart, 2011; Sekhon, 2011). Abschließend wurden alle nicht zugeordneten Probanden ausgeschlossen und getestet, ob sich diese bezüglich der ausgewählten Variablen zwischen den Gruppen unterscheiden. Nach dem Matching wurde in der gepaarten Stichprobe eine Analyse der Grenzwertoptimierungskurve (ROC) durchgeführt. Es wurde der Skalenwert als Cut-off-Wert gewählt, der eine maximale Sensitivität und Spezifität in der Stichprobe mit alters-, geschlechts- und berufshomogenen gesunden Probanden und ambulanten Patienten hat. Hierfür wurde als Kriterium der Youden-Index gewählt. Die diagnostische Qualität wurde über die Kurvenfläche (AUC) bestimmt (Akobeng, 2007).

Die Validität des Fragebogens wurde in Bezug auf den Zusammenhang zwischen der Erschöpfungsqualität und gesundheitsbezogenen Kosten bei ambulanten Patienten sowie weiteren erschöpfungsbezogenen Maßen in der berufshomogenen Stichprobe bestimmt und auf Signifikanz geprüft. Hierzu wurde bei dichotomen Ergebniswerten der Odds Ratio (OR) bestimmt oder der Chi^2-Test durchgeführt und bei kontinuierlichen Ergebniswerten der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test durchgeführt bzw. der Spearman-Rank-Koeffizient bestimmt. Für Vergleiche von mehr als zwei Gruppen wurde außerdem der Kurskall-Wallis-H-Test und als Post-Hoc-Test der Jonckheere-Terpstra-Test angewendet.

Mit der Ausnahme des „Propensity Score Matchings“ wurden alle Analysen mit IBM SPSS Statistics 20 durchgeführt. Das Signifikanzniveau für eine Fehlerrate von Typ I wird bei 5% festgesetzt (Bortz, 2005).

4.4. Ergebnisse

Personeneigenschaften

Mit Ausnahme der Betriebsangehörigen weisen die untersuchten Stichproben in Bezug auf Alter und Geschlecht eine etwa bevölkerungsrepräsentative Verteilung auf. In allen Stichproben liegt der Bildungsdurchschnitt deutlich über dem zu erwartenden Bildungsniveau (Statistisches Bundesamt, 2013; Tabelle 1).

	Normstichprobe t1[a]	Normstichprobe t1 + 8 Monate[b]	Betriebs-angehörige	Ambulante Patienten
N	998	205	69	455
Altersmittel in Jahren ± *SD*	43.53 ± 14.57	44.59 ±14.9	50.25 ± 6.37	44.03 ± 10,68
Altersrange in Jahren	18-80	19-78	37-62	18-77
Geschlecht (weiblich)	51.1%	48.8%	10.1%	59.4%
Hauptschulabschluss	10.9%	9.8%	5.8%	17.6%
Mittlere Reife	29.5%	26.3%	15.9%	27.1%
Hochschulreife	53.9%	60.5%	73.9%	50.1%
Anderer / kein Abschluss	1.9%	3.4%	1.4%	1.2%

Tabelle 1: Personenmerkmale der erhobenen Stichproben; [a] Erster Erhebungszeitpunkt, [b] Erhebungszeitpunkt zur Testwiederholung acht Monate später.

Skalen- und Itemeigenschaften

In der Normstichprobe zeigte sich eine signifikant erhöhte Erschöpfungsqualität für Frauen, für Personen mit niedrigerer Bildung und jüngere Personen im Vergleich zu Männern, höher gebildeten oder älteren Personen respektive. Allerdings kann von einem kleinen Effekt ausgegangen werden (Geschlecht sowie Alter bis 29 und ab 50 Jahre: r = -.12). Eine Normalverteilung der Erschöpfungsqualität zeigte sich nicht in der bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe, jedoch bei den ambulanten Patienten (Tabelle 2).

Skalenwerte von Gesunden und psychisch Kranken

Die Erschöpfungsqualität wurde zwischen zwei Teilstichprobe der ambulanten Patienten, welche die Kriterien für eine (n = 109) oder mehrere psychische Erkrankung laut PHQ-D erfüllen (n = 198) sowie der Normstichprobe verglichen (Abbildung 1). Der Mittelwert der Erschöpfungsqualität war bei ambulanten Patienten, die im PHQ-D die Kriterien für mindestens zwei psychiatrische Diagnosen erfüllen (M = 2.66, SD = 0.63), fast 40% höher als der Mittelwert der ambulanten Patienten mit einer psychiatrische Diagnose (M = 1.92, SD = 0.61) und 70% höher als der Mittelwert der Normstichprobe (M = 1.56, SD = 0.84). Diese Unterschiede waren zwischen den Gruppen signifikant und entsprechen einer mittleren Effektgröße (H(2) = 250,89, p < .001, Jonckheere-Terpstra-Test J-T = 254058, z = 15,31, r = .42).

		N	*M* ± *SD*	Schiefe	Kurtosis	*p*	*U* bzw. *H (df)*
Normstichprobe	gesamt	998	1.57 ± 0.84	0.119 (*SE* = 0.07)	-0.73 (*SE* = 0.16)*		
	Männer	488	1.45 ± 0.82			.01*	*U* = 105370
	Frauen	510	1.68 ± 0.85				
	Alter bis 29 Jahre	204	1.66 ± 0.82			.004*	*H*(2) = 11.09
	30-49 Jahre	446	1.61 ± 0.81				
	ab 50 Jahre	348	1.45 ± 0.88				
	Hauptschulabschluss	113	1.76 ± 0.9			.04*	*H*(3) = 10.03
	Mittlere Reife	306	1.6 ± 0.86				
	Hochschulreife	559	1.51 ± 0.81				
	Anderer oder kein Abschluss	20	1.41 ± 1.14				
Ambulante Patienten	gesamt	461	2.09 ± 0.84	-0.15 (*SE* = 0.11)	-0.44 (*SE* = 0.23)		
	Männer	185	2.00 ± 0.77			.108	*U* = 22785.5
	Frauen	270	2.14 ± 0.88				
	bis 29 Jahre	47	2.08 ± 0.84			.961	*H*(2) = 0.79
	30-49 Jahre	265	2.07 ± 0.85				
	ab 50 Jahre	143	2.12 ± 0.83				
	Hauptschulabschluss	81	2.11 ± 0.82			.242	*H*(3) = 4.19
	Mittlere Reife	125	2.11 ± 0.85				
	Hochschulreife	231	2.06 ± 0.81				
	Anderer oder kein Abschluss	6	2.74 ± 0.87				

Tabelle 2: Skalenmittelwerte und Verteilungskennwerte der Skala Erschöpfungsqualität des NPQ-S; * signifikante Abweichung von der Normalverteilung (*z* > 1.96), bzw. Unterschiede zwischen den Gruppen (H- oder U-Test).

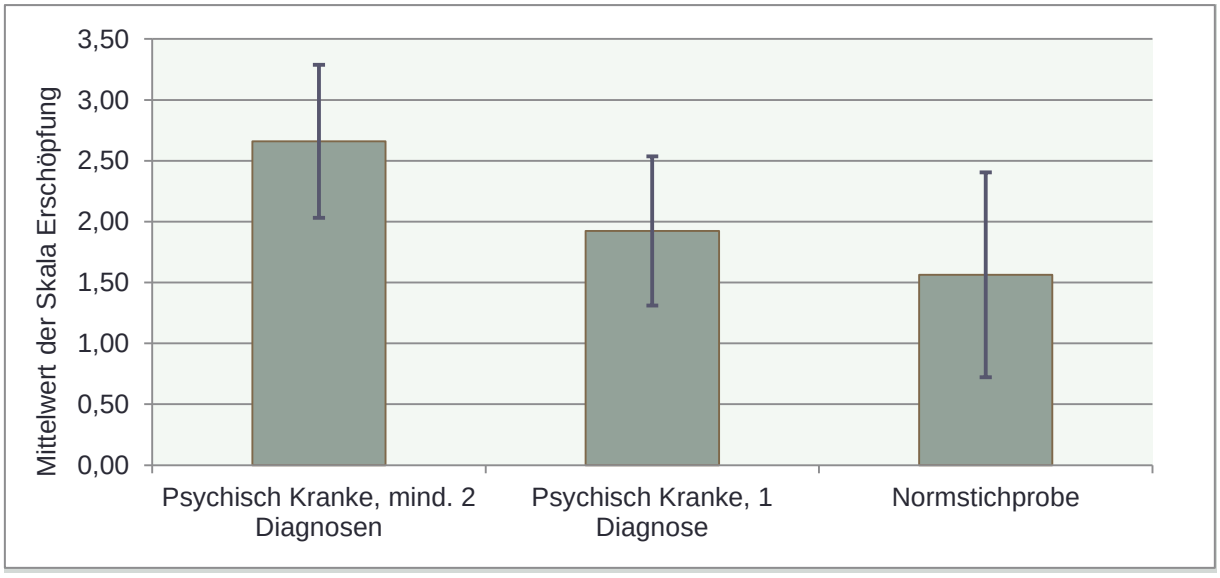

Abbildung 4: Unterschiede im Erschöpfungsausmaß zwischen Patienten mit psychischen Erkrankungen. Ambulante Patienten, welche nach dem Patient-Health-Questionnaire (PHQ-D) die Kriterien für eine (*n* = 109) oder mindestens zwei psychische Erkrankungen erfüllen (*n* = 198) und die

Normstichprobe (*N* = 998) unterscheiden sich signifikant im Ausmaß ihrer Erschöpfung (* *p* < .001, *H*(2) = 250,89, *J-T* = 254058, *z* = 15,31, *r* = .42).**

Vergleich geschlechts-, alters- und bildungshomogener Teilstichproben

Zunächst wurden in Bezug auf Geschlecht, Alter und Bildung zwei verteilungsgleiche Stichproben gebildet. Hierzu wurden über ein „Propensity Score Matching“ ähnliche Paare aus gesunden Personen der Normstichprobe und ambulante Patienten, die sich für mindestens eine Diagnose laut PHQ-D qualifizieren, gebildet (jeweils *N* = 291). In Bezug auf die Zielvariablen unterschieden sich die Stichproben nach dem Matching nicht mehr signifikant voneinander (jeweils 51.5% weiblich, 20.3% Hauptschulabschluss, 29.6% mittlere Reife, 48.1% Hochschulreife; Patientenalter: *M* = 44.0 ± 10.5 Jahre; Normstichprobenalter: *M* = 44.8 ± 12.1 Jahre).

Anschließend wurde zur Überprüfung der Sensitivität und Spezifität der Erschöpfungsqualität eine ROC-Analyse durchgeführt. Es zeigte sich, dass sich die Erschöpfungsqualität zufriedenstellend zur Unterscheidung zwischen Kranken und Gesunden eignet (*AUC* = .77, 95% CI .73 – .81). Der optimale Cut-off-Wert lag demnach bei 2.13 und wies eine Sensitivität von .69 und eine Spezifität von .7 auf (Youden Index *J* = .39). Dieser Wert diente der nachfolgenden Einteilung zwischen Erschöpften und Nicht-Erschöpften.

Reliabilität

Interne Konsistenz: Die Items wiesen zur Gesamtskala in allen Stichproben eine hohe interne Konsistenz auf, wobei ambulante Patienten etwas niedrigere Werte hatten (α = .94), als die bevölkerungsrepräsentative Stichprobe (α = .95). Alle Items korrelieren erwartungsgemäß in beiden Stichproben signifikant mit der Gesamtskala (alle $p < .01$). In der bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe beträgt die Korrelation mindestens $r_s = .54$, wobei alle bis auf vier Items Werte von $r_s > .75$ aufweisen (Tabelle 3). Die Item-Interkorrelation fällt in der Normstichprobe hingegen mit *MIC* = .56 deutlich niedriger aus und kann als Hinweis auf eine mehrdimensionale Skala gedeutet werden (Bühner, 2006). Die part-whole-korrigierte Itemtrennschärfe variiert von $r_{it} = .491$ für das Item „grippig“ bis $r_{it} = .777$ für „energielos“ (Tabelle 3). Es zeigt sich allerdings keine höhere Reliabilität, sofern eines dieser Items entfernt würde.

Retest-Reliabilität: Die Retest-Reliabilität der Erschöpfungsqualität ist als gut einzuschätzen ($r_{tt} = .78$, $M_{t+8\ Mo} = 1.41$, $SD_{t+8\ Mo} = 0.84$) und kann nach (Lienert, 1989) sowohl für Gruppen- als auch für Individualvergleiche heran gezogen werden.

	r_s	r_{it}
energielos	.88	.78
kraftlos	.87	.76
abgeschlagen	.85	.78
matt	.83	.81
initiativlos	.82	.79
ausgebrannt	.82	.78
lustlos	.81	.78
erschöpft	.79	.76
zermürbt	.77	.74
interessenlos	.77	.73
überanstrengt	.76	.71
gelähmt	.70	.66
schläfrig	.65	.61
müde	.64	.6
grippig	.54	.49

Tabelle 3: Zusammenhang und Trennschärfe der Items der Erschöpfungsskala. *N* = 998, r_s: Spearman-Korrelation zwischen den Einzelitems und Gesamtskala Erschöpfung, r_{it}: part-whole-korrigierte Trennschärfe.

Validität

Auf Basis des durch die ROC-Analyse ermittelten Cut-off-Werts von 2.13 wurde die Stichprobe ambulanter Patienten in erschöpfte (*N* = 238) und nicht-erschöpfte Personen (*N* = 217) unterteilt. Zunächst wurde die externe Validität überprüft und anschließend die klinische und ökonomische Relevanz der Erschöpfungsqualität anhand der direkten, indirekten und intangiblen gesundheitsbezogenen Kosten.

Externe Validität: In den vorliegenden Daten zeigte sich, dass die Erschöpfungsqualität einen deutlichen Zusammenhang zu Burnout-bezogenen Werten aufweist. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Erschöpfungsqualität und den Skalen Emotionale Erschöpfung (r_s = .76, p < .001), Depersonalisation (r_s = .54, p < .001) und Leistungsmangel (r_s = .45, p < .001) des MBI. Ähnliches traf auf den Zusammenhang zwischen der Erschöpfungsqualität und dem Verhältnis zwischen erhaltener und eingebrachter Leistung (r_s = .26, p = .03), sowie Überengagement (r_s = .44, p < .001) laut ERI zu.

Die Beurteilung, wie häufig Erschöpfung vorliegt, war zwischen dem Selbsturteil und dem Arzturteil sehr ähnlich (52.3% bzw. 52.2%). Dennoch wichen das Selbst- und Arzturteil

signifikant voneinander ab (χ^2 (1, N = 446) = 75.43, p < .001). Das Arzturteil wurde über standardisierte Anamnesefragen und das Selbsturteil über die Erschöpfungsqualität des NPQ-S erhoben. Bei 446 Patienten lagen Auskünfte von Arzt und Patient vor. Von diesen beschrieben sich 233 als erschöpft, der Arzt stimmte dem aber nur bei 168 Patienten zu. Bei den übrigen 213 Patienten, die sich selbst nicht als erschöpft erlebten, stellte der Arzt dennoch bei 66 Patienten einen Erschöpfungszustand fest.

Direkte gesundheitsbezogene Kosten: In den vorliegenden Daten zeigte sich, dass die Erschöpfungsqualität medizinische Ausgaben erhöht. Bei 185 Patienten lagen Angaben zu Arztbesuchen vor, bei 301 Patienten Angaben über den Besuch von Therapeuten und bei 455 Patienten Angaben zur Medikamenteneinnahme. Erschöpfte ambulante Patienten besuchten im Vergleich zu nicht Erschöpften häufiger den Arzt (U = 4330, Z = -4.67, p < .001). Sie hatten eine erhöhte Chance, für Therapeutenbesuche (OR = 2.16, 95% CI 1.33 – 3.5) sowie mindestens monatlich stattfindende Arztbesuche (OR = 4.26, 95% CI 2. 3 – 7.92). Es zeigte sich außerdem ein tendenzieller Unterschied in Bezug auf die Anzahl eingenommener Medikamente (U = 23527, Z = -1.72, p = .085) sowie eine erhöhte Chance bezüglich einer generellen Einnahme von Medikamenten (OR = 1.55, 95% CI 1.02 – 2.36).

Indirekte gesundheitsbezogene Kosten: Angaben zu Arbeitsunfähigkeit lagen von 248 Patienten vor. Patienten ohne subjektive Erschöpfung (N = 137) gaben häufiger an, dass sie zu 100% arbeitsfähig sind (keine AU-Tage innerhalb des erfassten Zeitraums angegeben; Abbildung 2). Deskriptiv zeigte sich demgegenüber, dass Personen mit Erschöpfung (N = 111) häufiger Arbeitsunfähigkeitstage angaben und nur zu 80% oder sogar 50% als arbeitsfähig eingestuft werden können (max. 80% bzw. 50% AU-Tage). Die mittlere Anzahl von AU-Tagen je Quartal war bei erschöpften Patienten (M = 18.41, SD = 26.21) fast fünfmal so hoch wie bei nicht erschöpften ambulanten Patienten (M = 4.66, SD = 9.42) und unterschied sich signifikant (U = 5110, Z = -4.7, p < .001). Erschöpfte ambulante Patienten hatten im Vergleich zu nicht erschöpften Patienten außerdem eine signifikant erniedrigte subjektive Arbeitsfähigkeit (U = 5198, Z = -8.06, p < .001, $r_{s\ (Gesamtwert)}$ = -.56).

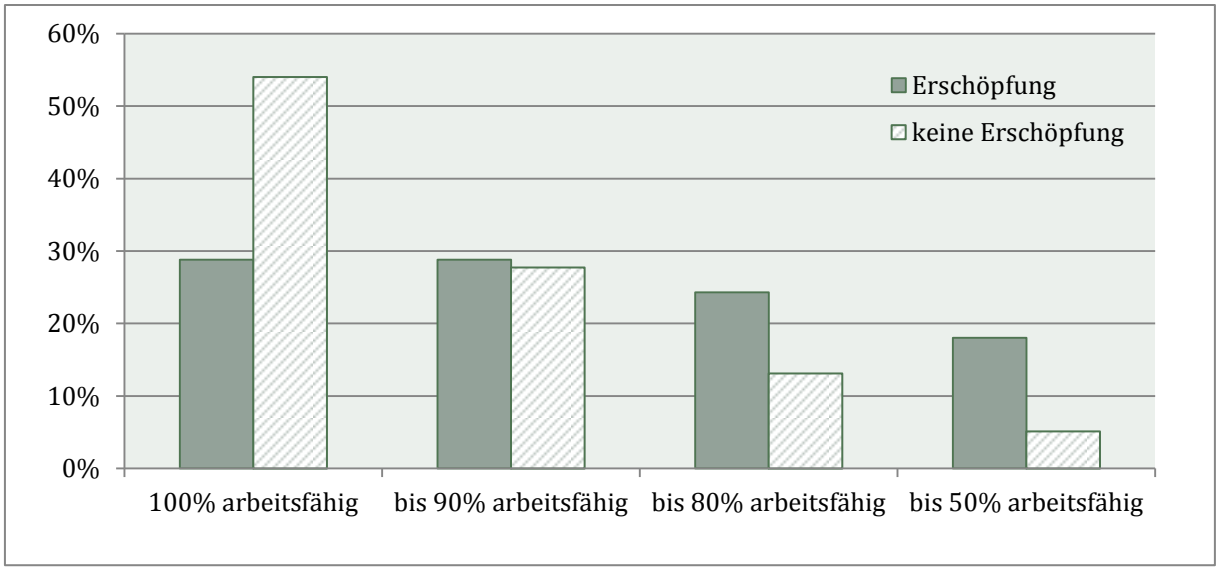

Abbildung 5: Arbeitsfähigkeit bei ambulanten Patienten mit Erschöpfung. Erschöpfte Patienten (*N* = 111) sind häufiger nur teilweise arbeitsfähig, als nicht erschöpfte Patienten (*N* = 137). Die Einschätzung der Arbeitsfähigkeit beruht auf Angaben zu Arbeitsunfähigkeitstagen innerhalb der vergangenen drei Monate.

Intangible gesundheitsbezogene Kosten: In den vorliegenden Daten zeigte sich, dass die Erschöpfungsqualität die Lebensqualität reduziert. Bei 300 Patienten lagen Angaben zum körperlichen und psychischen Wohlbefinden vor und 420 Patienten machten Angaben zur Stressbelastung. Stark erschöpfte ambulante Patienten hatten im Vergleich zu gering erschöpften Patienten eine signifikant reduziertes körperliches und psychisches Wohlbefinden sowie eine erhöhte psychosoziale Stressbelastung laut PHQ-D (Tabelle 4). Die Chance mittel- bis hochgradig durch psychosozialen Stress belastet zu sein war für erschöpfte Patienten um das siebenfache erhöht (*OR* = 7.09, 95% CI 4.23 – 11.89) und die Chance, mehrere psychiatrische Diagnosen zu haben, war bei Erschöpften um das zehnfache erhöht (*OR* = 10.23, 95% CI 6.28 – 16.66).

	Keine Erschöpfung	Erschöpfung	*U*	*Z*	*p*	$r_{s\ (Gesamtwert)}$
Stressbelastung	*M* = 0.54 ± 0.32	*M* = 0.93 ± 0.39	9880	-9.79	< .001	.66
Körperliches Wohlbefinden	*M* = 3.56 ± 0.92	*M* = 2.68 ± 0.92	5653	-7.55	< .001	-.55
Psychisches Wohlbefinden	*M* = 3.33 ± 0.64	*M* = 2.31 ± 0.57	2679	-11.43	< .001	-.76

Tabelle 4: Lebensqualität bei ambulanten Patienten mit Erschöpfung. Belastung durch psychosozialen Stress basiert auf Angaben des Patient-Health-Questionnaire's (PHQ-D; *N* = 420), das körperliche und psychische Wohlbefinden wurde in Anlehnung an den Gesundheitsfragebogen SF-12 bestimmt (*N* = 300). r_s: Spearman-Korrelation mit der Skala Erschöpfungsqualität des NPQ-S.

Diagnostische und diskriminante Validität: In den vorliegenden Daten zeigte sich, dass die Erschöpfungsqualität eine hohe Übereinstimmung, aber auch angemessene Differenzierungsfähigkeit in Bezug auf psychiatrische Diagnosen laut PHQ-D (Tabelle 5) und demografische Faktoren hat (Tabelle 2). 455 Patienten machten Angaben über Symptome einer Majoren Depression, 452 machten Angaben zu anderen depressiven Syndromen, 406 machten Angaben zu Angststörungen aus und 442 machten Angaben zu Essstörungen. Die Erschöpfungsqualität korrelierte deutlich mit der Stärke der depressiven ($p < 0.001$, $r_s = 0.81$) sowie somatischen Symptome laut PHQ-D ($p < 0.001$, $r_s = 0.67$). Erschöpfte Patienten schienen eine generell erhöhte Chance für verschiedene psychische Erkrankungen zu haben, wie die Selbsteinschätzung im PHQ-D nahe legt. Vorrangig sind hier das Somatoforme Syndrom, Angststörungen und Majore Depression. Für andere Angststörungen und Majore Depression bestanden eine 17- bis etwa 20-fach erhöhte Chance bei gleichzeitigem Vorliegen von Erschöpfung. Dennoch wurden nur etwa 50% der Patient mit Erschöpfung durch diese Diagnosen abgebildet (Tabelle 5).

Diagnosen	Erschöpfung	*OR* (95% CI)
Somatoformes Syndrom	53.4%	4.03 (2.67 – 6.1)
Angststörung	50.0%	17.0 (9.0 – 32.1)
Majore Depression	47.9%	19.55 (10.35 – 36.9)
Paniksyndrom	26.6%	3.67 (2.02 – 6.64)
Andere depressive Syndrome	17.0%	1.92 (1.09 – 3.37)
Essstörung	10.4%	2.33 (1.09 – 5.0)

Tabelle 5: Erschöpfungshäufigkeit bei psychischen Erkrankungen. Das Vorliegen psychischer Erkrankungen wurde entsprechend des PHQ-Ds beurteilt, das Vorliegen von Erschöpfung anhand des NPQ-S (*N* = 238). Essstörungen umfassen Binge Eating oder Bulimia nervosa. *OR*: Odds ratio; *CI*: Konfidenzintervall.

4.5. Diskussion

Das Erschöpfungsausmaß des NPQ-S zeigte sich als reliabler und valider Indikator für stressbezogene Erkrankungen. Die interne Konsistenz und die Retest-Reliabilität sind als sehr gut einzustufen. Die externe und konvergente Validität wurde durchweg belegt und sind als gut einzustufen. Das Erschöpfungsausmaß spiegelte sich in direkten, indirekten und intangiblen gesundheitsbezogenen Kosten wider. Patienten mit Erschöpfung besuchten häufiger den Arzt oder Therapeuten, nahmen häufiger Medikamente ein, berichten eine vierfach erhöhte Anzahl von AU-Tagen sowie ein reduziertes körperliches und psychisches Wohlbefinden. Unerwartet zeigte sich, dass die Erschöpfungsqualität nicht nur mit Burnout, sondern ebenso hoch mit Depression und somatoformen Störungen korrelierte und eine vielfach erhöhte Chance für Angststörungen beinhaltete. In der Medizin wird Erschöpfung aufgrund

dieser Unspezifität zu den Allgemeinsymptomen gerechnet, welche bei zahlreichen Erkrankungen auftreten, aber keine Rückschlüsse auf die Ursachen erlauben.

Wenn Erschöpfung ein störungsübergreifendes Merkmal derartiger Erkrankungen ist, dann stellt sich die Frage, ob sie auch Merkmal von gemeinsamen Krankheitsmechanismen ist. Fraglich ist allerdings, ob die Unspezifitätsannahme auch gilt, wenn man Unterschiede der Erschöpfungsqualität betrachtet. Alle fünf genannten PHQ-Diagnosen werden deutlich durch das Stressreaktionsnetzwerk des Zentralen Nervensystems beeinflusst (Dallman & Hellhammer, 2011). Unterschiedliche Dysregulationen der adrenergen und serotonergen Subsysteme sowie der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse können Erschöpfungssymptome evozieren. Die Neuropattern-Diagnostik ordnet auf dieser Basis definierte psychologische, biologische und symptomatische Variablen Endophänotypen zu und unterscheidet dabei sechs unterschiedliche psychobiologische Determinanten von Erschöpfungszuständen (Hellhammer, J. et al., 2012). Dieser Ansatz ermöglicht eine individualisierte Diagnostik und eine stratifizierte diagnoseübergreifende Behandlung derartiger stressbezogener Erkrankungen (Hellhammer, D. H. et al., 2012).

Durch den Zusammenhang der Erschöpfungsqualität mit stressbezogenen Erkrankungen und deren direkte, indirekte und intangible Kosten eröffnet sich eine weitere Perspektive: Die Erschöpfungsqualität des NPQ-S kann als Instrument eingesetzt werden, um die Indikation von gesundheitsförderlichen oder therapeutischen Maßnahmen zu bestimmen und diese zu evaluieren. Sie ist (1) reliabel, (2) valide, (3) ökonomisch und eignet sich für den Einsatz bei (4) Patienten und (5) Gesunden sowie für einen (6) Individuums- und (7) Gruppenvergleich.

5. Studie II: Einfluss von Erschöpfung auf den Gesundheitszustand

The role of stress and exhaustion in long-term health status in outpatients

5.1. Abstract

Stress is considered to impair health and to be a burden for the individual and the health system. Here, we compared the influence of psychosocial stress and perceived exhaustion, which may both be differently associated with the stress response. We analyzed their value as predictors of health status and perceived workability. Outpatients took part in a clinical trial with Neuropattern, a new tool to detect stress pathology (Hellhammer et al., 2012). The patients answered questions about perceived exhaustion, mental health, psychosocial stress and demographic variables at their first visit. Further, they answered questions about their general health status and reported number of days of inability to work in the past three months at five different time points (baseline and 3, 6, 9, and 12 months later). Associations of psychosocial stress and perceived exhaustion were estimated with health status and days of inability to work at these five time points. Furthermore, we explored the potential role of perceived exhaustion as mediator for psychosocial stress on health status and days of inability to work. Both perceived exhaustion and psychosocial stress predicted the health status. Mediation analyses showed the association of psychosocial stress and health status to be mediated by perceived exhaustion at all time points. Exploratory results show similar results for days of inability to work. Our findings point towards the importance of perceived exhaustion as a relevant and easy measure to predict the development of stress-related disorders.

5.2. Introduction

Stress is highly prevalent and known as cause of a wide range of mental disorders and physical illnesses (American Psychological Association, 2012; Chrousos, 2009; Stavroula, Griffiths, & Cox, 2004). Stress-related disorders create immense direct, indirect and intangible costs (Druss, Marcus, Olfson, & Pincus, 2002; Techniker Krankenkasse, 2009). Their burden results from the chronic course, repeated use of health care services, early retirements, absenteeism, loss in productivity, etc. Stress effects on health are mediated by different central and peripheral systems which adapt the body to external stressors (Charmandari et al., 2005). However, how and under which circumstances a certain individual adapts to chronic stress via non-/permanent alterations in these systems depends on a complex inter-

action of biological, biographical and environmental determinants (McEwen, Gray, & Nasca, 2015; Feder, Nestler, & Charney, 2009). Personal protective factors such as acceptance of self and life, self-reliance, self-esteem, self-regulatory behaviors, active coping strategies, resourcefulness, independence, adaptability, and flexibility are considered to buffer stress effects and increase resilience (Friedman et al., 2014; McEwen et al., 2015; Wagnild & Young, 1993). As the mobilization of the stress system is linked to enhanced metabolism, alertness, neurosensory processing and inhibition of vegetative functions, multiple resources play a central role (see Tsigos et al., 2017). The conservation of resources is discussed as key aspect of stress (Hobfoll, 1989) and embedded in a broader concept comprising allostasis (Ganzel et al., 2010). Emotional exhaustion, as a common symptom of stress related disorders, is discussed as „sickness behavior“ enhancing the conservation of personal resources (Gaab, 2004). In emotionally exhausted people back pain, headache, abdominal pain, nausea, palpitations, anxiety and depressive mood are more prevalent than in non-exhausted people (Stöbel-Richter et al., 2013). Recently, perceived exhaustion was reported 1) to be associated with higher health costs (Waeldin, Vogt, & Hellhammer, 2015), and 2) to predict poststress symptoms better than psychosocial stress (Waeldin, Vogt, Linden, & Hellhammer, 2016). However, exhaustion is rather unspecific and its role as symptom, syndrome or consequence of stress-related disorders is unclear (Dörr & Nater, 2013; Gaab, 2011).

As functional neuroendocrine systems allow behavioral and physiological self-regulation, research concerning biological and structural changes that underlie flexible adaptability and indicate lack of resilience, is seen as central (McEwen et al., 2015). The distinction between stress and exhaustion may be important as exhaustion seems to be a dominant predictor of permanent biological alterations and dysregulations of the stress response. So, exhaustion may be a more valid predictor for health outcomes than measures of stress, stressors, or life events. However, to the best of our knowledge, there is no existing literature analyzing the long-term influence of both stress and exhaustion on health status and work inability. Here, we analyzed 1) whether perceived exhaustion and psychosocial stress vary in their capacity to predict health status and work inability (health costs), and 2) perceived exhaustion as a mediator for the association between stress and health status and work inability in a sample of outpatients over a time period of 12 months.

5.3. Method

Sample and procedure

Data about perceived exhaustion, psychosocial stress, health status, work inability and demographics are part of a more comprehensive study. Its sample consisted of outpatients who were enrolled in a randomized clinical trial (ClinicalTrials.gov identifier NCT01062880).

The study protocol was approved by the Medical Association of Rhineland-Palatinate (Germany; reference No. 837.296.09 (6802)). It was designed to test the clinical utility of Neuropattern, a diagnostic tool for stress related disorders (Hellhammer & Hellhammer, 2008; Hellhammer, D. H. et al., 2012). To take part in the study, patients with stress related disorders were first screened and informed about the study details by a trained family physician. Second, patients gave written informed consent. Further inclusion criteria were diagnoses of depression, somatoform disorder or adjustment disorder, German as mother tongue, and access to the internet. Exclusion criteria were simultaneous participation in other clinical trials, psychotherapy, intake of psychotropic drugs, dexamethasone intolerance, pregnancy, or arrhythmia absoluta. Third, patients answered questions about demographics (age, sex, education, etc), stress related symptoms and health status via Neuropattern Questionnaires (NPQ; Hellhammer, D. H. et al., 2012), and the Patient Health Questionnaire (PHQ; Löwe et al., 2002). In addition, they provided saliva samples on two consecutive days for a determination of their cortisol awakening response. Additionally a low dose dexamethasone suppression test (0.25 mg) was done. Furthermore, heart rate variability was assessed before and after awakening as well as overnight (biological data are not reported here). Information about diagnostic results, including a disease model, the patient's psychobiological profiles, and individualized recommendations about pharmacological and psychological treatments were provided to the family physician. Further, in accordance to the recommendations about psychological treatments, personalized online self-help modules (experimental group) or general information about stress and stress management (control group) were offered in a randomized order. Finally, to evaluate the efficacy of specific compared with unspecific self-help modules, patients gave information about their health status and work inability before Neuropattern diagnostics (t0), three (t1), six (t2), nine (t3), and twelve months later (t4).

Here, only data about perceived exhaustion (Neuropattern Questionnaire Symptom List, NPQ-S, Hellhammer, D. H. et al., 2012), psychosocial stress (PHQ), health status (referring to Short Form Health Survey, SF-12, Bullinger & Kirchberger, 1998), and number of days of work inability were used. As not all patients answered both questions about health status and health costs over the course of twelve months, analysis were done for two separate subsamples (see figure 6 for patient flow).

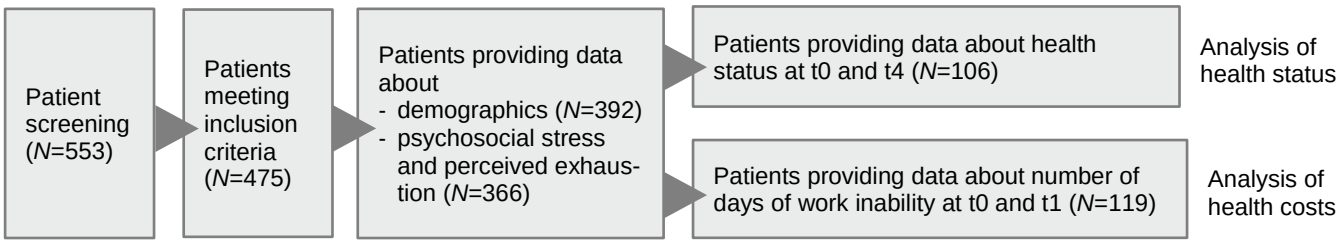

Figure 6: Patient flow for analysis of health status and work inability.

Questionnaires

All analyzed data were gained from self-administered questionnaires which were answered by all outpatients at t0. Information about health status and costs were assessed on four additional time points (t1 – t4).

Psychosocial stress was assessed with 10 items on a three-fold Likert scale over the last four weeks with the German version of the Patient Health Questionnaire (PHQ; e.g. „Stress at work/school affects me…“ 0: “not at all“, 1: “a little“, 2: “strongly; PHQ; Löwe et al., 2002). The items assess exposure to common psychosocial stressors (Klapow et al., 2002). The PHQ is the authorized version of the diagnostic instrument “Prime MD Patient Health Questionnaire“ (Spitzer, Kroenke, & Williams, 1999).

Depressive disorders were screened during the anamnestic interview by the physician with the Neuropattern-Questionnaire NPQ-A (“Depression: yes / no / unknown“).

Perceived exhaustion was assessed over the last four weeks with 15 items and a five-fold Likert scale using the Neuropattern-Questionnaire NPQ-S (Cronbach’s α = 0.95; Hellhammer, D. H. et al., 2012; Waeldin et al., 2015; Items and item range see table 6).

1.	sleepy	6.	listless	11.	indifferent
2.	tired	7.	devoid of initiative	12.	worn-out
3.	exhausted	8.	weak	13.	paralyzed
4.	burnt out	9.	lack of energy	14.	overexerted
5.	as if I had the flu	10.	drained	15.	demoralized

Table 6: Items of the scale perceived exhaustion of the Neuropattern-Questionnaire Symptomlist (NPQ-S; range 0: “never”, “rarely”, “sometimes”, “often”, 4: “very often”).

Health status was assessed with 11 items including questions about physical and mental health over the past three months. The items focused on physical and mental health and are almost identical to health items of the German Socio-Economic Panel (SOEP) that were derived from the Short-Form General Health Survey (Nübling, Andersen, & Mühlbacher, 2006) The Short-Form (SF-12) comprises items like “How would you describe your current health status?“ and has satisfactory reliability (Cronbach’s α = .57-.94; Bullinger & Kirchberger, 1998). We calculated a mean score for mental as well as for physical health using a method described by (Lang, Koch, & Schulz, 2004) according to which higher values indicate better health status. In our calculation one item regarding vitality was excluded to reduce a possible confounding with exhaustion (Cronbach’s α_{scale} =.89; $r_{tt\ (t0 - t4)}$ = .65).

Work inability was assessed by asking patients about the number of days of “inability to work or fulfill daily tasks” within the past three months (0 to 92 days). A study by Radkiewicz and Widerszal-Bazyl (2005) in which work (in)ability was assessed similarly by asking for the

number of days of absence at work due to health problems within the last twelve months (sick leave) shows that the answer to this question is significantly correlated (r =.35) with the total score of the Work Abilty Index (Ilmarinen, 2006). The sick leave item not only has discriminant power but is also of prognostic value as it predicts future objectively monitored absence at work (Lundin, Leijon, Vaez, Hallgren, & Torgén, 2017; Reeuwijk et al., 2015). Furthermore sick leave is associated with different indirect health costs, e.g. due to loss of productivity, which is of particular relevance in mood disorders (Lensberg, Drummond, Danchenko, Despiégel, & François, 2013).

Statistical analyses

Mediation Analyses were done with the Makro "Process" Version 2.15 (Hayes, 2016). Model fit was reported using B-coefficients (*B*), square correlation coefficients (R^2), t- or Z-Values and their probability of error (*p*) or (Bootstrap) confidence interval (*CI* or *BootCI*). In advance, test assumptions were controlled. Normal distribution of relevant variables was checked according to absolute and relative values of their skewness and curtosis for analysis of health status. Uni- and multivariate outliers were checked and data from one patient regarding health status at t2 were excluded as the absolute z-value exceeded 3.29. Assumptions of linearity, homoscedasticity and random errors were checked visually. Further, independence of errors was considered as given if Durbin-Watson-coefficient was close to a value of 2 and multicolinearity was considered as absent if variance inflation factor was greater than 10. All variables were z-standardized. All analysis were done in SPSS 22.

Only patients who answered questions about health status at time point t0 and t4 for analysis about health status (*N* = 106), and patients who answered questions about work inability at time point t0 and t1 (*N* = 119) were included for analyses about work inability. Each model was adjusted to age, sex, gender, education and depressive disorders.

As distribution of work inability scores showed a strongly right-skewed form with huge proportion of people having no or few days of work inability, only exploratory analysis for t0 and t1 were made for this variable. Data from seven patients regarding days of work inability at t0 and nine patients at t1 were excluded as their absolute z-value exceeded 3.29.

5.4. Results

Patient's descriptive data on age, gender, education, as well as means and standard deviations of psychosocial stress, perceived exhaustion, health status and work inability t0-t4 are provided in table 1 and 2. There was a high proportion of women (>61%) and high education qualifying for university (>35%) for both separated analyses of health status (table 7) and work inability (table 8)

		Number of patients, *n*
Age, mean years (±*SD*)	45.0 (±10.6)	106
Female gender	61.3%	106
Basic secondary education	30.2%	106
Secondary education qualifying for trades	32.1%	106
Secondary education qualifying for university	35.8%	106
No/other education	1.9%	106
Health status, mean at t0	2.9 (±0.8)	106
Health status, mean at t1 (±*SD*)	3.1 (±0.7)	78
Health status, mean at t2 (±*SD*)	3.3 (±0.8)	84
Health status, mean at t3 (±*SD*)	3.3 (±0.8)	89
Health status, mean at t4 (±*SD*)	3.3 (±0.8)	106
Psychosocial stress, mean (±*SD*)	0.73 (±0.4)	106
Exhaustion, mean (±*SD*)	2.0 (±0.8)	106

Table 7: Sample characteristics for analysis of health status.

		Number of patients, *n*
Age, mean years (±*SD*)	42.8 (±10.6)	119
Female gender	63.9%	119
Basic secondary education	22.7%	119
Secondary education qualifying for trades	31.9%	119
Secondary education qualifying for university	44.5%	119
No/other education	0.8%	119
Days of work inability within the last three months, mean number at t0 (±*SD*)	9.2 (±15.8)	119
Days of work inability within the last three months, mean number at t1 (±*SD*)	8.0 (±17.3)	119
Days of work inability within the last three months, mean number at t2 (±*SD*)	9.7 (±21.0)	93
Days of work inability within the last three months, mean number at t3 (±*SD*)	7.4 (±17.4)	95
Days of work inability within the last three months, mean number at t4 (±*SD*)	7.0 (±15.5)	71
Psychosocial stress, mean (±*SD*)	0.75 (±0.4)	119
Exhaustion, mean (±*SD*)	2.0 (±0.8)	119

Table 8: Sample characteristics for analysis of work inability.

Exhaustion as mediator for the association between stress and health status

As not all patients answered both questions about health status and health cost over the course of twelve months, two separate sub-samples were analyzed. Each model was adjusted for age, sex, gender, education and diagnosis for depression. Mediator models were calculated for psychosocial stress and perceived exhaustion on health status for each time point t0 to t4.

Psychosocial stress was significantly associated with perceived exhaustion at all time points. Both psychosocial stress and perceived exhaustion were significantly associated with health status at t0, 1, t2, t3 and t4 (all $p \leq .001$). Moreover, the association between stress and health status was mediated by exhaustion at t0, t1, t2, t3 and t4. After including exhaustion in the model, perceived stress still predicted health status at t0 and t3 (see figure 7 and table 9).

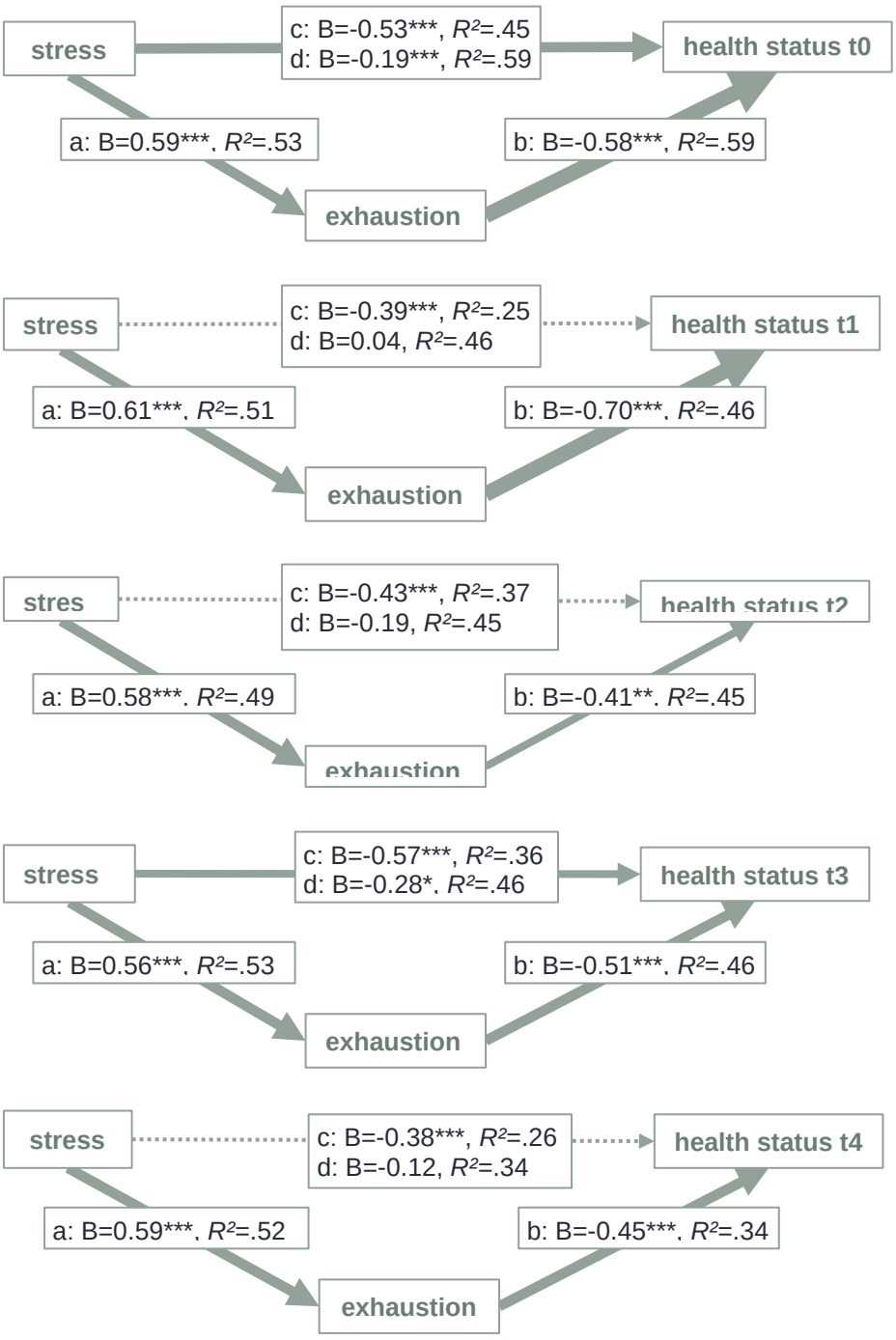

Figure 7: Mediation model for stress as predictor, exhaustion as mediator and health status as outcome at t0 (first visit) – t4 (twelve months later). Path a, b, and d: direct effects; path c: direct effects with exhaustion included in the model. All analyses were adjusted for sex, age, education, and depression. Unmarked beta-values: no significance, *p<.05, **p<.01, ***p<.001.

					CI[a] or *BootCI*[b]	
	B	*SE*	*t*[a] or *Z*[b]	*p*	Lower	Upper
t0						
Path a[a]	0.59	0.07	8.62	< .001	0.46	0.73
Path b[a]	-0.58	0.10	-5.80	< .001	-0.78	-0.38
Path c[a]	-0.53	0.08	-6.81	< .001	-0.69	-0.38
Path d[a]	-0.19	0.09	-2.07	.041	-0.36	-0.01
Path a*b[b]	-0.35	0.08	-4.79	< .001	-0.50	-0.20
t1						
Path a[a]	0.61	0.08	7.22	< .001	0.44	0.77
Path b[a]	-0.70	0.14	-5.13	< .001	-0.97	-0.43
Path c[a]	-0.39	0.11	-3.48	< .001	-0.61	-0.17
Path d[a]	0.04	0.13	0.29	.769	-0.21	0.29
Path a*b[b]	-0.43	0.10	-4.16	< .001	-0.66	-0.24
t2						
Path a[a]	0.58	0.08	6.95	< .001	0.41	0.75
Path b[a]	-0.41	0.12	-3.37	.001	-0.65	-0.17
Path c[a]	-0.43	0.09	-4.58	< .001	-0.62	-0.24
Path d[a]	-0.19	0.11	-1.70	.094	-0.42	0.03
Path a*b[b]	-0.24	0.07	-3.01	.003	-0.38	-0.11
t3						
Path a[a]	0.56	0.08	7.37	< .001	0.41	0.71
Path b[a]	-0.51	0.13	-3.79	< .001	-0.78	-0.24
Path c[a]	-0.57	0.10	-5.77	< .001	-0.77	-0.37
Path d[a]	-0.28	0.12	-2.38	.020	-0.52	-0.05
Path a*b[b]	-0.29	0.09	-3.35	< .001	-0.47	-0.12
t4						
Path a[a]	0.59	0.07	8.47	< .001	0.45	0.73
Path b[a]	-0.45	0.12	-3.60	< .001	-0.69	-0.20
Path c[a]	-0.38	0.09	-4.29	< .001	-0.56	-0.21
Path d[a]	-0.12	0.11	-1.08	.282	-0.34	0.10
Path a*b[b]	-0.26	0.08	-3.30	.001	-0.42	-0.10

Table 9: Test statistics for direct and indirect effects of stress on health status with exhaustion as mediator. [a]B-value, its standard error, *t*-, *p*-value and the lower and upper confidence interval are reported for the direct effects. [b]B-value, its standard error, Z-, *p*-value and the lower and upper bootstrap confidence interval are reported for the indirect effects. Direct effects: path a (stress – exhaustion), path b (exhaustion – health status), path c (stress – health status), path d (stress – health status with exhaustion included in the model); indirect effect: path a*b (stress – exhaustion – health status). All analyses were adjusted for sex, age, education, and depression.

Exhaustion as mediator for the association between stress and work inability (exploratory analysis)

Additionally analyses for work inability as outcome and psychosocial stress and perceived exhaustion as predictors were done. However, since analyses of curtosis and skewness indicated violation of normal distribution only exploratory results are presented for work inability and restricted to t0 and t1. Psychosocial stress was significantly linked to perceived exhaustion. Both psychosocial stress and perceived exhaustion significantly predicted work inability at t0. The association between psychosocial stress and work inability was mediated by perceived stress at t0. After including exhaustion in the model, psychosocial stress no longer significantly predicted work inability. At t1, there were no significant association between neither stress nor exhaustion with work inability (see figure 8 and table 10).

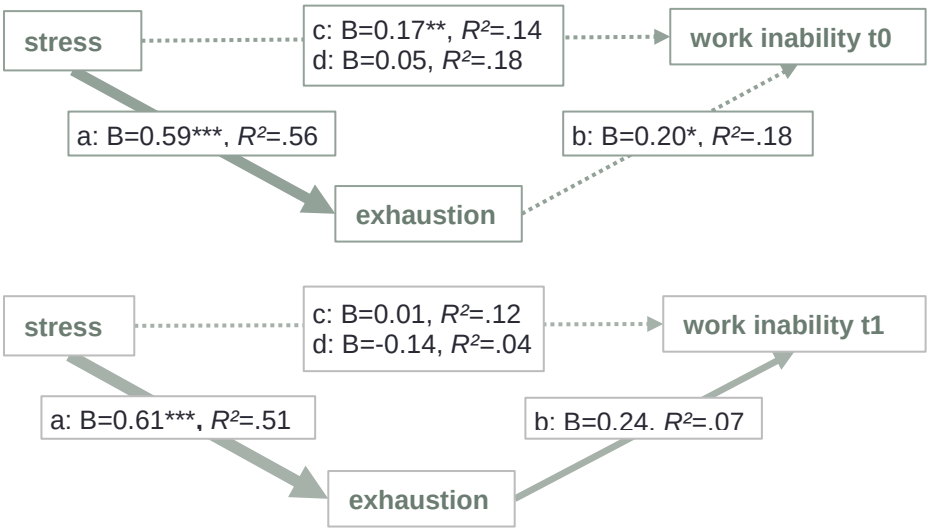

Figure 8: Exploratory mediation model for stress as predictor, exhaustion as mediator and work inability at t0 (first visit) and t1 (3 months later; path a, b, and d: direct effects; path c: direct effects with exhaustion included in the model. All analyses were adjusted for sex, age, education, and depression. Unmarked beta-values: no significance, *p<.05, **p<.01, ***p<.001.

	B	*SE*	t^a or Z^b	*p*	*CI*[a] or *BootCI*[b] Lower	Upper
t0						
Path a[a]	0.59	0.07	8.47	< .001	0.45	0.73
Path b[a]	0.20	0.10	2.07	0.041	0.01	0.40
Path c[a]	0.17	0.06	2.70	0.008	0.05	0.30
Path d[a]	0.05	0.09	0.64	0.524	-0.12	0.22
Path a*b[b]	0.12	0.04	2.00	0.046	0.04	0.21
t1						
Path a[a]	0.61	0.08	7.22	< .001	0.44	0.78
Path b[a]	0.24	0.15	1.60	0.114	-0.06	0.54
Path c[a]	0.01	0.11	0.10	0.923	-0.20	0.22
Path d[a]	-0.14	0.14	-0.98	0.332	-0.41	0.14
Path a*b[b]						

Table 10: Test statistics for exploratory analysis of direct and indirect effects of stress on work inability with exhaustion as mediator. [a]B-value, its standard error, t-, p-value and the lower and upper confidence interval are reported for the direct effects. [b]B-value, its standard error, Z-, p-value and the lower and upper bootstrap confidence interval are reported for the indirect effects. Direct effects: path a (stress – exhaustion), path b (exhaustion – work inability), path c (stress – work inability), path d (stress – work inability with exhaustion included in the model); indirect effect: path a*b (stress – exhaustion – work inability). The indirect effect at t1 is not reported here, as paths b, c and d did not reach statistical significance. All analyses were adjusted for sex, age, education, and depression.

Additional analysis: Reliability and validity of the PHQ-stress scale

All 10 items of the scale psychosocial stress (PHQ) showed a range of the item-total correlation between r_{it} =.31 for "worry about problems with family care", and r_{it} =.48 for "worry about problems with incubus / worrying". Internal consistence was acceptable (Cronbach's α = .73).

There were two factors with an eigenvalue greater than one. However, except for one item ("worry about problems with spouse / partner"), all factor loadings were highest for factor one (factor 1: a_{mean}=.47, 22.69% of variance; factor 2: a_{mean}=.02, *6.51*% of variance; $h^2_{highest}$=.55 for "worry about problems with spouse / partner"). The inflection point of the eigenvalues pointed to a one-dimensional construct (a_{mean}=.46, h^2_{mean}=.22, $h^2_{highest}$=.35 for "worry about problems with incubus / worrying"). Table 3 shows a summary of all item-total correlations and factor loadings, eigenvalues and percentage of the variance of a one- and two-factor model.

Items	Two factors		One factor	r_{it}
"Worry about problems with…"	Factor 1	Factor 2	Factor	
a. health	.40	-.03	.41	.36
b. weight / look	.49	.12	.49	.43
c. libido	.37	.27	.35	.31
d. spouse / partner	.51	.54	.44	.39
e. family care	.36	.04	.36	.31
f. stress at work	.37	.01	.38	.33
g. financial situation	.57	-.20	.57	.46
h. social support	.53	.08	.54	.45
i. bad incidents	.49	-.37	.46	.37
j. incubus / worrying	.61	-.30	.59	.48
Eigenvalues	2.95	1.24	2.95	
% of variance	22.69	6.51	21.9	

Table 11: Factor loadings and summary of exploratory factor analysis of the psychosocial stress scale (PHQ) and item-total correlations (r_{it}).

5.5. Discussion

Our data showed that 1) perceived exhaustion and stress both predicted long-term health status, and 2) the association between psychosocial stress and health status was mediated by perceived exhaustion at baseline and at all follow-up measurements. Our exploratory analyses pointed to a similar effect of stress and exhaustion on work inability, whereas the association between stress and work inability was mediated by perceived exhaustion at baseline. These results were adjusted to age, sex, gender, education and diagnosis for depression.

Our findings are important as they suggest significance for direct, indirect and intangible health costs. There are implications for the diagnosis, prevention, and therapy of stress related disorders regarding adequate measurement and available resources to buffer permanent burden the stress response.

Facing strong or chronic stress, permanent changes in neuroendocrine processes can occur and are related to several medical conditions (Chrousos, 2009). However, in the US-population, over 30% feel that stress has only a slight or no impact on their physical and mental health, and even traumatic stress does not automatically cause mental disorders (American Psychological Association, 2012; Breslau, 1991). Manifestation of stress related disorders differ considerably in type, time-course, or whether they occur at all. In accordance with this, our data show that stress per se has only a temporary direct effect on health status. Rather, perceived exhaustion seems to play a more prominent role. Natural and acquired

physio- and psychological as well as environmental factors strongly affect effects of stress on health (Schneiderman, Ironson, & Siegel, 2005). Emotional exhaustion seems to be a key mediator of this effect. Most importantly, as an unspecific and economic measure, exhaustion may indicate missing resources to buffer stress effects on health. Further, the extend of emotional exhaustion may point towards the extent to which the psychophysiological stress response can adapt to stress.

In consequence, exhaustion rather than perceived stress signifies whether treatment or therapeutic help is indicated to build up resources. Here, interventions such as “seeding stress resilience through inoculation“ (Ashokan, Sivasubramanian, & Mitra, 2016), and the role of positive emotions should be regarded (Folkman & Moskowitz, 2000). Even more interesting seem interventions concerning active coping strategies, self-esteem, locus of control, and self-regulatory behaviors as they are discussed in the light of resilient physiological stress systems (Friedman et al., 2014; McEwen et al., 2015).

Exhaustion cannot be regarded as pure mental factor but rather as cofactor in a psychosomatic process (Gaab, 2011). Interestingly, exhausted people don´t seem to have general patterns of biological changes (Danhof-Pont et al., 2011). In their review, Danhof-Pont and her colleagues emphasize the heterogeneity of burnout, which may be a main reason for not having found useful biomarkers for burnout yet. It is likely that stress and exhaustion are rather unspecific antecedents of a variety of stress related disorders or symptoms of more specific changes in body and mind. Earlier, we proposed that biological dispositions, and the timing, type and duration of stressors determine which dysregulations of the stress response network in the brain occur (Hellhammer & Hellhammer, 2008). We discriminated six different neurobiological dysregulations of burnout, each of which is associated with exhaustion and a distinct pattern of psychological, biological, and symptomatic measures. Introducing Neuropattern, we could assess such dysregulations and provide respective personalized therapeutic recommendations (Hellhammer, J. et al., 2012). The most prominent dysregulation is characterized by a depletion of norepinephrine stores in the brain, and, in consequence, the onset of poststress symptoms, such as weekend migraine or an increased vulnerability to infections in periods of rest. It seems that this dysregulation can be prevented by habitual breaks with relaxation techniques, and treated with nutraceuticals, which are precursors of norepinephrine and prevent the depletion or refill norepinephrine stores (see (Waeldin et al., 2016).

5.6. Limitations

Limitations of our study mainly arise from the study design which was set up as a randomized clinical trial to evaluate Neuropattern, a diagnostic tool to assess stress related disorders. First, health costs (assessed by asking for the number of days of work inability)

showed a non-normal shaped distribution. The use of a different instrument, such as the work-ability scale (Ilmarinen, 2006), might have produced a normal shaped distribution and allowed a mediator analysis of work inability as outcome variable. Secondly, stress as well as exhaustion was only assessed at t0 (first visit) and not at t1-t4 (3 to 12 months later). Thirdly, as stress (assessed via frequent psychosocial stressors), exhaustion (assessed via subjective feelings of exhaustion), health status (assessed via long-term self-rated physical and mental health) and work inability represent closely related concepts, the operationalization has confounding factors.

Further studies should use a proper study design to evaluate the role of exhaustion in the psychophysiological stress process and consider additional confounding factors like mood or life style.

5.7. Conclusion

Perceived exhaustion mediates the association between stress and long-term health status and (seemingly) work inability. This is important, as the assessment of perceived exhaustion with the NPQ-S seems to be a fast and easy way to gain a predictor for stress-related disorders and related health costs. More essentially, measures of exhaustion may serve as an early indicator for preventive or therapeutic steps. From a biopsychological perspective, our findings underline the importance of measurements of permanent dysregulations in the stress system. To provide more accurate assessments, additional biomarkers of exhaustion may improve the precision and discrimination of psychobiological pathways in the adaption to stress. Both, psychological and physiological markers may further allow to assess subtypes of exhaustion and thus open the way to stratified treatments. Depending on the subtype, such interventions may include relaxation, nutrition, time and recreational management, or exercise and activity (see Hellhammer, J. et al., 2012). Strengthening of personal and social resources and emotional processes play an additional role.

In sum, both preventive and therapeutic interventions should benefit from measuring exhaustion as a key modulator of stress-related disorders. With this knowledge, a systematic assessment of psychological and physiological stress-markers will hopefully improve early detection and effective interventions.

6. Studie III: Poststresssymptome im Kontext von Erschöpfung

Frequency of perceived poststress symptoms in inpatients, outpatients and healthy controls. The role of perceived exhaustion and stress.

6.1. Abstract

Poststress symptoms occur as a consequence of stress, most commonly during leisure periods such as weekends and vacations. However, the prevalence and the pathological mechanisms of poststress symptoms are poorly understood. Here, we compared the frequency of poststress symptoms in healthy controls (*n* = 984), outpatients (*n* = 420), and inpatients (*n* = 101). In outpatients, demographic factors, psychosocial stress, and perceived exhaustion were tested as predictors of poststress symptoms with multivariate regression analysis. Poststress symptoms and perceived exhaustion were assessed using 2 Neuropattern Questionnaires (the NPQ – Patient Questionnaire and the NPQ – Symptom List), and psychosocial stress was evaluated using the Patient Health Questionnaire (PHQ). Poststress symptoms appeared in 2.9% of healthy controls, 20.0% of outpatients, and 34.7% of inpatients. Predictors were educational level, psychosocial stress, and perceived exhaustion. Poststress symptoms differed primarily between exhausted (75.0%) and nonexhausted patients (25.0%). Poststress symptoms are rather common in clinical populations, and they are primarily associated with the degree of perceived exhaustion. Preliminary evidence suggests that poststress symptoms are possibly related to depletion of norepinephrine stores, which may facilitate a stratified preventive and therapeutic treatment of these subjects.

6.2. Introduction

Stress-related disorders are commonly considered to appear during periods of acute or chronic stress (Chrousos, 2009). However, several symptoms preferably occur after termination of stress, during periods of rest (Lipton et al., 2014). Thus, it is difficult for patients and physicians to consider stress a trigger of the symptomatology and to assign adequate prevention and treatment.

Up to now, research rarely focused on the pathophysiology of poststress symptoms. Some studies described poststress headache as “weekend headache“ or “weekend migraine“ (Couturier, Hering, & Steiner, 1992; Torelli et al., 1999), as these complaints occur

more characteristically during rest at the end of the week (Linnman, Maleki, Becerra, & Borsook, 2012; Morrison, 1990; Nattero et al., 1989). Independent of this discussion, stress is known as a trigger of migraine (Nash & Thebarge, 2006; Sauro & Becker, 2009), peaking few days before migraine attacks (Hashizume et al., 2008). Recently a "let-down headache" hypothesis was tested and shown that the decline from perceived stress increased the chance for migraine onset 1.5-1.9 times, which was not the case if the stress load persisted (Lipton et al., 2014).

Several other disorders seem to preferentially occur under poststress conditions, such as appendicitis (Redan, Tempel, Harrison, & Zhu, 2013), thrombosis (Lippi, Franchini, & Favaloro, 2011), asthma (Kimbell-Dunn, Pearce, & Beasley, 2000; Nichols, Hansell, & Strachan, 1999), infections (Herbert & Cohen, 1993; Perna, Schneiderman, & LaPerriere, 1997; Steptoe, Hamer, & Chida, 2007), and myocardial infarction (Haapaniemi, Hillbom, & Juvela, 1996; Pasqualetti, Natali, Casale, & Colantonio, 1990). Interestingly, it seems that the risk of myocardial infarction is not spread equally across vacation time, but peaks at the first two days of vacation (Kop, Vingerhoets, Kruithof, & Gottdiener, 2003). However, these observations have not always been confirmed (Arntz et al., 2000; Bossaert, 2000; Savopoulos et al., 2006).

In sum, poststress symptoms seem to include infections, asthma symptoms, cardiovascular diseases and headache/migraine. In a representative healthy Dutch sample, additional poststress symptoms were observed, such as muscular pain, fatigue and nausea (Vingerhoets et al., 2002). These authors report a prevalence up to 3.6% for a "weekend syndrome" and 3.2% for a "vacation syndrome". From those, 54.4% reported headache/migraine, 48.9% influenza-like symptoms, 27.8% fatigue, 26.7% muscular pain, 20.0% nausea, and 14.4% general pains on vacation. The prevalence of these symptoms appeared higher on weekends. Most subjects report recurrence of the same poststress symptoms. In addition, Vingerhoets et al. observed that these subjects express an inability to relax and to switch-off, as compared to people that rarely report such symptoms (Vingerhoets et al., 2002). This research group proposed some explanations which may underlie the development of poststress symptoms, ranging from environmental factors as exposure to certain chemicals, live style factors, such as alcohol or coffee consumption, adrenergic activity, and psychosocial factors (Van Heck & Vingerhoets, 2007).

Emotional exhaustion is probably the most common symptom of stress-related disorders, and predicts direct, indirect and intangible health-costs (Waeldin et al., 2015). Recently, we discriminated six endophenotypes of exhaustion, suggesting that poststress symptoms are likely associated with an endophenotype of norepinephrine (NE) depletion (Hellhammer, J. et al., 2012).

Since little is known on the occurrence of poststress symptomatology in stress-related disorders, such as depression, anxiety- and somatoform disorders, the current work aimed to

compare the frequency of poststress symptoms among healthy subjects, in- and outpatients. In addition, we were interested to detect possible predictors of poststress symptoms.

6.3. Method

To assess poststress symptoms, exhaustion, and psychiatric diagnoses, three questionnaires were filled from inpatients, outpatients, and healthy controls.

Questionnaires

NPQ: The Neuropattern-Questionnaires (NPQ) consist of four different questionnaires, which were developed as part of Neuropattern, a new diagnostic tool to assess endophenotypes of the stress response (Hellhammer & Hellhammer, 2008; Hellhammer, D. H. et al., 2012). Here, only information about poststress symptoms from the NPQ – Patient Questionnaire, about perceived exhaustion from NPQ - Symptomlist, and the Patient Health Questionnaire are used.

NPQ-P: The NPQ – Patient Questionnaire (NPQ-P) is a self-administered questionnaire and assesses with a four-fold Likert scale general psychological and somatic symptoms of stress-reactivity (0: “never“, 1: “sometimes“, 2: “most times“, 3: “always“). A subscale measures somatic poststress symptoms with ten items addressing questions about shortage of breath, infections, illnesses, migraine, headache, digestive complaints, gastrointestinal pain, visual impairment each on weekends, holidays, or subsequent to stress (e.g. “I get sick not during but after a stress period, „I get headache during recovery periods“). Groups with frequent or no poststress symptoms were compared according to their subscale mean from 0 to 1.4 (“never“ or “sometimes“), or above (“most times“ or “always“).

NPQ-S: The NPQ – Symptomlist is a self-administered questionnaire to assess with a five-fold Likert scale the perceived stress response and strain from experienced life events within the last month (0: “never“, 1: “rarely“, 2: “sometimes“, 3: “often“, 4: “very often“). A subscale measures perceived exhaustion with 15 items (e. g. “tired-out“, “powerless“, “exhausted“, “burned out“). The NPQ-S was shown to be a reliable (Cronbach’s α = .95, retest r_{tt} = .78) and valid scale to measure subjective exhaustion. It correlates with emotional exhaustion of the Maslach Burnout Inventory (r_s = .76; Maslach & Jackson, 1981b), and shows an increased chance for drug consumption, visits of physicians and therapists, days of sick leave and number of psychiatric diagnosis for exhausted patients compared with non-exhausted patients (Waeldin et al., 2015).

PHQ: The Patient-Health-Questionnaire (PHQ) is a common, self-administered version of the Primary Care Evaluation of Mental Disorders (Kroenke, Spitzer, Williams, & Löwe, 2010). Here, the German long version was applied which allows for screening for psychosocial stress with ten items (Löwe et al., 2002). The German version of the PHQ shows high

validity for several mental disorders (Gräfe, Zipfel, Herzog, & Löwe, 2004; Löwe et al., 2002). Cut-off points for depressive and somatic symptoms are suggested following the "5-10-15-rule" (Kroenke et al., 2010). As there are only limited data for cut-off points for the psychosocial stress scale (Gräfe et al., 2004), the same rule applied for the psychosocial stress scale, too.

Samples

The frequency of poststress symptoms was assessed in three samples: (1) healthy controls, (2) outpatients, and (3) inpatients.

Healthy controls: The first sample was a healthy, representative German sample with respect to age, sex, and education. We recruited 984 respondents online by the market research institution Respondi AG (Cologne, Germany). Of these, 216 respondents answered the same questions again 25 months later. All these participants were rewarded with credit points of Respondi AG. Inclusion criteria were physical and mental health, and age, ranging from 20 to 70 years. Exclusion criteria were psychiatric and somatic disorders, chronic complaints or addiction to drugs or alcohol. All respondents answered the NPQ-P and demographic questions.

Outpatients: The second sample consists of outpatients with stress-related disorders. They participated in a randomized clinical trial with Neuropattern (Hellhammer & Hellhammer, 2008; Hero, Gerhards, Thiart, Hellhammer, & Linden, 2012). The study protocol was approved by the Medical Association of Rhineland-Palatinate (Germany; reference number 837.296.09 (6802)) and registered at U.S. National Institutes of Health (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01062880). Inclusion criteria were diagnoses of depression, somatoform disorders or adjustment disorders, German as the mother tongue, written informed consent and access to the internet. Exclusion criteria were a simultaneous participation in other clinical trials, a current psychotherapy, or intake of psychotropic drugs, dexamethasone-intolerance, pregnancy, or arrhythmia absoluta. Among others, all patients completed the German version of the Patient Health Questionnaire (Löwe et al., 2002), the NPQ-S and NPQ-P. We screened 558 outpatients, whereof 420 provided information about perceived poststress symptoms (NPQ-P), perceived exhaustion (NPQ-S), psychiatric diagnoses and psychosocial stress load (PHQ). These were the only data, which were included in the current work.

Inpatients: The second sample consists of 101 inpatients with stress-related disorders treated in a rehabilitation hospital of behavioral and psychosomatic medicine. Patients participated in a randomized clinical trial with Neuropattern. The study was approved by the ethics committee of the German Federal Pension Fund. The study procedure is described else-

where (Hero et al., 2012). Here, only data about frequency of poststress symptoms (NPQ-P) were analyzed.

Statistical analyses

All data were first described using percentages or means (M) and standard deviations (SD) and checked according to normality to apply appropriate statistical tests. Reliability measures of the poststress scale were provided by calculating Cronbach's α and the retest reliablility. To compare groups, χ^2-Tests were used with a significance level at 5% or less, if adjusted because of multiple comparisons. Odds Ratio (OR) was used to provide information about proportion of risks for different groups with 95% confidence intervals (CI), if appropriate. We calculated three non-hierarchical multiple logistic regression models. First, we tested whether poststress symptoms can be predicted by perceived exhaustion and psychosocial stress load (Model A). Second, their interaction-term was added (Model B), and, third, significant predictors from Model A-B and demographic factors (age, gender, education) were tested as predictors of poststress symptoms (Model C). With respect to education, cases with "no/other education" were excluded to gain ordinal data and non-categorical data were z-standardized to reduce multicolinearity and to gain standardized residuals. Linearity and multicolinearity of predictors were tested. Outliers above two SDs were case-wisely excluded and 95% CI was applied. All analyses were performed using IBM SPSS statistical software package version 22.

6.4. Results

Samples

Descriptive data about demographics of all three samples are provided in Table 12. Healthy controls and outpatients showed an unexpected high education, whereas inpatients show a higher proportion of women and elderly people.

	Healthy controls	Outpatients	Inpatients
N	984	420	101
Age (*M* ± *SD*)	41.5 ± 13.3	44.0 ± 10.8	46.7 ± 9.0
Gender (female)	46.6%	59.0%	73.3%
Basic secondary education	9.8%	18.0%	14.0%
Secondary education qualifying for trades	31.2%	28.5%	51.0%
Secondary education qualifying for university	58.7%	52.2%	33.0%
No / other education	0.3%	1.3%	2.0%
Poststress Symptoms (*M* ± *SD*)	0.40 ± 0.44	0.98 ± 0.61	1.19 ± 0.56

Table 12: Sample size and demographics.

Reliability

The scale poststress symptoms from NPQ-P showed in healthy controls an internal consistency of Cronbach's α = .83 and a retest reliability of r_{tt} = .682 (M_{t1} = 0.40, SD_{t1} = 0.44; M_{t2} = 0.34, SD_{t1} = 0.39).

Poststress symptoms

Demographic factors: First, we analyzed if the prevalence of poststress symptoms varies systematically across gender, age and education (Table 13). Poststress symptoms were more likely for women compared with men in all samples. Due to insufficient numbers of cases, our statistics did not consider the subjects with frequent poststress symptoms and "no or other education" for all samples ($n_{healthy\ controls}$ = 0; $n_{outpatients}$ = 3; $n_{inpatients}$ = 2), "basic secondary education" in healthy controls (n = 2) and inpatients (n = 3), and inpatients with less than 30 years (n = 2), respectively.

		N	Poststress symptoms	χ^2	*df*	*p*
Healthy controls	Women	525	4.4%	5.98	1	.02
	Men	459	1.7%			
	Age up to 29 years	237	2.1%	2.42	2	.42
	Age 30 - 49 years	438	3.8%			
	Age 50 years and older	309	2.3%			
	No / other education	3	0.0% [a]	0.08	1	.84
	Basic secondary education	96	1.0% [a]			
	Secondary education, qualifying for trades	307	2.9%			
	Secondary education, qualifying for university	578	3.3%			
Outpatients	Women	247	24.3%	5.36	1	.01
	Men	173	15.0%			
	Age up to 29 years	47	14.9%	3.95	2	.14
	Age 30 - 49 years	247	18.6%			
	Age 50 years and older	126	26.2%			
	No / other education	4	25.0% [a]	13.5	2	.001
	Basic secondary education	73	35.6%			
	Secondary education, qualifying for trades	119	21.8%			
	Secondary education, qualifying for university	214	15.4%			
Inpatients	Women	74	41.9%	6.41	1	.009
	Men	27	14.8%			
	Age up to 29 years	7	28.6% [a]	0.15	1	.43
	Age 30 - 49 years	51	33.3%			
	Age 50 years and older	43	37.2%			
	No / other education	2	100% [a]	0.13	1	.82
	Basic secondary education	14	21.4% [a]			
	Secondary education, qualifying for trades	51	37.3%			
	Secondary education, qualifying for university	33	33.3%			

Table 13: Frequency of poststress symptoms occurring "most times" or "always" in healthy controls, in- and outpatients. Ten outpatients provided no information about educational level. [a] Group was too small for statistical comparison.

Prevalence: Next, prevalence of poststress symptoms was compared across samples. A pronounced difference was observed. Poststress symptoms occurred "most times or always" in 2.9% of healthy controls, in 20% of outpatients, and in 34.7% of inpatients (Figure 9). Frequency of poststress symptoms differed significantly between these groups ($\chi^2(2) = 172.5$, $p < .001$). The chance for frequent poststress symptoms for outpatients was eight times higher as compared to healthy controls (*OR* = 8.26, 95% CI 5.35 – 12.74), two-fold higher for inpa-

tients as compared to outpatients (*OR* = 2.12, 95% CI 1.32 – 3.38) and 17-fold higher for healthy controls as compared to inpatients (*OR* = 17.46, 95% CI 10.60 – 30.32). Dependent on the sample, the most prevalent poststress symptoms were infections (16.9-51.9%) and gastrointestinal symptoms (13.8-54.7%), followed by headache (12.3-49.1%) and visual complaints (9.3-48.1%), while the rarest complaints were asthma symptoms (2.9-30.5%). All poststress symptoms were significantly more often reported by outpatients as compared to healthy controls (all $\chi^2(1) > 84.0$, $p < .001$, adjusted significance level $p_{adjusted} = .005$). Additionally, headache and asthma symptoms also occurred more frequently in inpatients compared to outpatients (both $\chi^2(1) > 9.0$, $p = .002$, adjusted significance level $p_{adjusted} = .005$; Table 14).

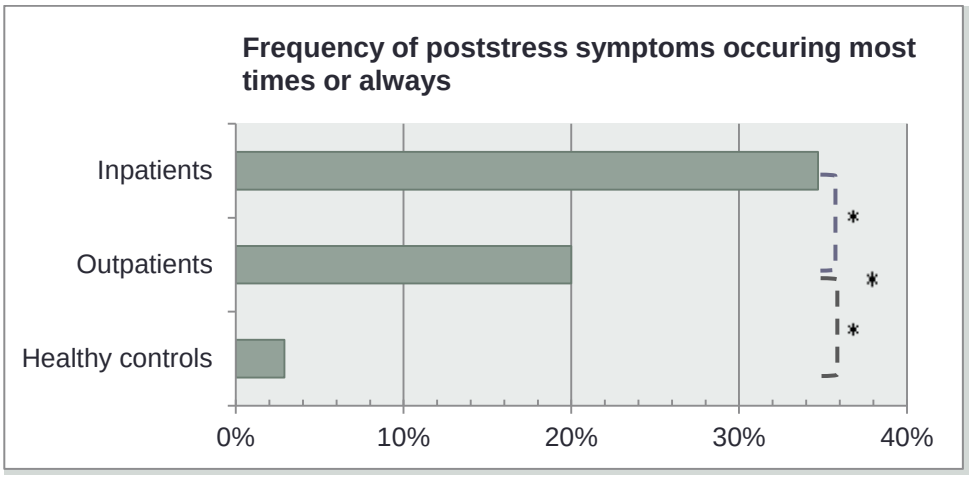

Figure 9: Prevalence of poststress symptoms occurring "most times" or "always" in healthy controls, outpatients and inpatients.

	infections	gastrointestinal symptoms	headache	visual complaints	asthma symptoms
Healthy controls (1)	16.9%	13.8%	12.3%	9.3%	2.9%
Outpatients (2)	45.1%	48.2%	31.1%	34.4%	16.5%
Inpatients (3)	52.5%	55.4%	48.5%	47.0%	30.7%
χ^2, *df; p* for 1 vs. 2	137.8, 1; <.001	213.75, 1; <.001	84.72, 1; <.001	139.65, 1; <.001	92.84, 1; <.001
χ^2, *df*; *p* for 2 vs. 3	1.40, 1; .14	1.10, 1; .17	9.25, 1; .002	5.41, 1; .014	9.44, 1; .002
χ^2, *df; p* for 1 vs. 3	72.08, 1; <.001	108.97, 1; <.001	90.93, 1; <.001	115.11, 1; <.001	134.98, 1; <.001

Table 14: Frequency of different types of poststress symptoms occurring "most times" or "always" in healthy controls, out- and inpatients. Adjusted significance level $p_{adjusted.} = .005$.

A descriptive comparison of prevalence of different poststress symptoms for psychiatric diagnoses (according to PHQ-D) revealed a similar picture. For all PHQ-diagnoses, gastrointestinal symptoms were the most frequent (56.7-75.8%), followed by infections (50.0-59.5%),

while asthma symptoms were again rare (9.8-33.3%; Table 15). Given the fact that many patients had comorbid diagnoses (62.6% of outpatients) and different types of poststress symptoms (66.0% of outpatients), subgroups could not be statistically compared.

	infections	gastrointestinal symptoms	headache	visual complaints	asthma symptoms	*n*
Major depressive syndrome	54.9%	60.1%	39.2%	48.2%	32.2%	143
Other depressive syndrome	50.0%	56.7%	30.6%	51.9%	9.8%	61
Somatoform disorder	59.3%	75.8%	48.9%	53.8%	30.6%	173
Other anxiety syndrome	59.5%	58.8%	42.4%	49.2%	33.3%	131
Panic syndrome	55.7%	71.8%	43.7%	66.2%	40.8%	71

Table 15. Frequencies of different types of poststress symptoms occurring "most times" or "always" for different psychiatric diagnoses according to PHQ-D-screening.

Exhaustion and stress: In addition, prevalence of poststress symptoms was compared between outpatients with or without perceived exhaustion (NPQ-S) and psychosocial stress load (PHQ). Analysis revealed the chance for poststress symptoms was about four times higher for exhausted and stressed patients as compared to patients with no perceived exhaustion or psychosocial stress load (Table 16). However, the frequency of poststress symptoms is higher in exhausted patients (75.0%) than in patients with psychosocial stress (56.3%).

	N	Poststress symptoms	*OR* (95% CI)
No exhaustion	217	25.0%	3.33 (1.99-5.56)
Pronounced exhaustion	244	75.0%	
No/mild psychosocial stress load	296	43.7%	4.16 (2.54-6.80)
High psychosocial stress	129	56.3%	

Table 16: Frequency of poststress symptoms occurring "most times" or "always" in outpatients.

Finally, three multivariate logistic regression analyses were applied in the outpatient population. The first analysis revealed exhaustion and stress as highly significant predictors of poststress symptoms (Table 6, Model A). Furthermore, main effects of exhaustion and stress, but not their interaction term, were significant predictors of poststress symptoms (Table 6, Model B). Thus, stress and exhaustion predict poststress symptoms, likely independ-

ent of each other. Additionally, education turned out to be a significant predictor of poststress symptoms. However, education had comparable odds and beta values as the other demographic variables (age, gender), which were no significant predictors of poststress symptoms (Table 7, Model C). Exhausted patients had a higher chance for poststress symptoms as compared to non- exhausted patients (*OR* = 1.78-1.89, all $p < .001$). For stress load, the odds ratio varied between 1.76 and 1.84 (all $p < .001$), and for education the odds ratio was 1.45 (all $p = .006$; Table 6).

	B *(SD)*	*OR* (95% CI)	*df*	*p*
Model A				
constant	-1.67 (0.15)			<.001
exhaustion	0.64 (0.18)	1.89 (1.34 – 2.66)	1	<.001
stress	0.61 (0.16)	1.84 (1.34 – 2.53)	1	.001
Model B				
constant	-1.70 (0.16)			<.001
exhaustion	0.61 (0.18)	1.85 (1.30 – 2.62)	1	.001
stress	0.57 (0.18)	1.76 (1.25 – 2.49)	1	.001
exhaustion * stress	0.10 (0.16)	1.10 (0.80 – 1.50)	1	.553
Model C				
constant	-1.92 (0.24)			<.001
exhaustion	0.58 (0.18)	1.78 (1.25 – 2.53)	1	.001
stress	0.61 (0.17)	1.84 (1.32 – 2.57)	1	<.001
age	0.28 (0.15)	1.33 (1.00 – 1.77)	1	.051
gender	0.42 (0.29)	1.53 (0.86 – 2.71)	1	.148
education	0.37 (0.13)	1.45 (1.11 – 1.88)	1	.006

Table 17: Summary of multivariate regression with demographic factors, perceived exhaustion and stress load as predictors of poststress symptoms.

6.5. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first comprehensive report on poststress symptoms in patients with stress-related disorders. We found a high frequency of poststress symptoms in outpatients and even more in inpatients. Furthermore, our results inform about the influence of demographic factors, psychosocial stress load and perceived exhaustion as predictors of poststress symptoms. Our results are straight in line with other work about frequencies of “leisure sickness“ or “vacation syndrome“ in healthy subjects (Vingerhoets et al., 2002).

In this study, poststress symptoms appeared in 2.9% of healthy controls, in 20.0% of outpatients and 34.7% for inpatients across all diagnoses. The most prevalent poststress

symptoms were infections and gastrointestinal symptoms in all samples and for all psychiatric diagnoses. In the outpatients, poststress symptoms were predicted by education, psychosocial stress, and perceived exhaustion. Amazingly, stress load was not the strongest predictor of poststress symptoms. Poststress symptoms were better predicted by perceived exhaustion. There was a higher prevalence of poststress symptoms for outpatients with lower education and females across all samples. However, multivariate logistic regression revealed only education as significant demographic predictor once psychosocial stress and perceived exhaustion were added. Further, the effects of psychosocial stress and perceived exhaustion on poststress symptoms were independent of each other, and the interaction between both was not a significant predictor.

Notably, exhaustion is a common, unspecific and relevant symptom of many physical and mental disorders, and an important prognostic indicator of direct, indirect and intangible health-costs (Waeldin et al., 2015). Thus, it remains unclear, if exhaustion can be considered the cause or the consequence of poststress symptoms, or if both kind of symptoms occur independently. Given the fact that 65.5% of the exhausted outpatients report no poststress symptoms, one can assume that exhaustion is not an obligatory cause of poststress symptoms. However, poststress symptoms occurred more often in highly exhausted patients. Thus, it is likely that the intensity of exhaustion is closely associated with poststress symptoms. Notably, only 8.6% of patients with poststress symptoms showed no exhaustion.

From a psychobiological perspective, stress induced exhaustion has been related to different dysregulations of the stress-response network in the brain, from which only one condition was related to poststress symptoms (Hellhammer, J. et al., 2012; Klingmann & Hellhammer, 2008). The authors assume that under periods of prolonged stress the dorsal noradrenergic bundle, arising from the locus caeruleus, is permanently activated. Under such conditions the stores of norepinephrine cannot be adequately refilled by new synthesis of norepinephrine. This situation may not become relevant as long as the system is stimulated by stress. However, after termination of stress (end of the day) or rest periods (weekend, vacation) the unstimulated release of NE is expected to be proportional to the availability of norepinephrine. This may result in an imbalance of central and peripheral adrenergic and serotonergic plus vagal systems, which promotes the poststress symptomatology [35]. From such a viewpoint, it is not surprising that exhaustion is only partially associated with poststress symptoms.

Vingerhoets and colleagues (2002) were the first to report gender differences in poststress symptoms. They reported a prevalence of 3.2-3.6% for men and 2.7-3.2% for women. In this study, we found a higher prevalence of poststress symptoms in women (4.4%; 24.3%; 41.9%) as compared to men (1.7%; 15.0%; 14.8%) in healthy controls, outpatients, and inpatients respectively. These data suggest that poststress symptoms occur most frequently in

women, particularly in those which seek hospital treatment for mental illness. Several other findings support comparable gender differences for perceived stress (Petrowski, Paul, Albani, & Brähler, 2012) and exhaustion (Stöbel-Richter et al., 2013). Recently, Kocalevent and colleagues (Kocalevent, Klapp, Albani, & Brähler, 2014) addressed this issue from the perspective of a resources-demands model in the general population. First, the authors point to small effect sizes for gender effects for chronic stress. Secondly, gender effects seem to be moderated by other variables: In their study, resources (defined by self-efficacy and optimism) were a stronger predictor for exhaustion in women as compared to men.

Age was no significant predictor for poststress symptoms. However, it appeared to be marginally significant. We assume this is due to a rather small effect size and lack of power in our study. Educational level was the only significant demographic predictor. It is not unlikely that people with a higher education may better control their working conditions and are able to actively cope with ongoing demands. Perceived exhaustion is rather an independent and essential predictor of these symptoms, whereas the role of demographic factors seems to be more complex, given the smaller effect size.

In sum, the prevalence of poststress symptoms is remarkably frequent and about seventeen times higher in inpatients compared to healthy controls. Triggers of poststress symptoms arise not only from the workplace, but also from family life and leisure activities (Torelli et al., 1999). This work gives a comprehensive perspective on prevalence and early signs of such conditions and common poststress symptoms.

Our measures of poststress symptomatology await to be validated in forthcoming studies. Exploratory evidence, however, shows significant correlations between the number of days of inability to meet everyday requirements (r_s = .242, p < .01; “In the last three months, how many days have you not been able to work or pursue daily tasks?“) and subjective extend of workability in outpatients (r_s = -.121, p < .05; subjective workability was measured accordingly to items 0, 2a and 2b of the Work Ability Index; Hasselhorn & Freude, 2007). In outpatients, poststress symptoms are associated with impaired workability and number of psychiatric diagnoses according to PHQ (r_s = .469, p < .01). Thus, it is not unlikely to expect validity of poststress impairments under suited assessment conditions, preferably in longitudinal prospective studies. In such a context, one may even expect that such associations are mostly reported by patients, which tend to report multiple complaints.

Aside animal experiments, the neurobiological mechanisms of poststress symptoms in humans are poorly understood. If a depletion of NE stores is relevant, nutritional or pharmacological treatments may be promising in prevention of poststress symptoms (L-tyrosine, protein ingestion; see Deijen (2005) for more information). In humans, tyrosine reduced central stress-related symptoms, such as decreased tension, fatigue, confusion, headache, dizziness and cognitive impairment (Banderet & Lieberman, 1989). Clinical studies are needed

to test the relevance of both NE depletion in poststress symptomatology, and the function of stress management, relaxation, sufficient work-breaks, and periods of regeneration in the prevention of both NE-depletion and poststress symptoms.

7. Diskussion

7.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die verwendete Erschöpfungsskala der Neuropattern-Diagnostik ein verlässliches Maß ist. Erschöpfung hing mit direkten, indirekten und intangiblen Gesundheitskosten zusammen. So erhöhte Erschöpfung die Chance für häufigere Arzt- und Therapeutenbesuche und Medikamenteneinnahme und war mit mehr Arbeitsunfähigkeitstagen assoziiert. Weiter hingen Stress und Erschöpfung mit dem Gesundheitszustand über den Verlauf von 12 Monaten sowie häufigerem Auftreten von Poststress-Symptomen zusammen. Weitere Ergebnisse zeigten jedoch die eigenständige Rolle, die Erschöpfung unabhängig von Stress auf gesundheitsbezogene Maße hat. Entsprechend war der Einfluss von Erschöpfung auf Poststress-Symptome unabhängig von Stress und Erschöpfung mediierte den Einfluss von Stress auf den Langzeit-Gesundheitsstatus.

In Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit (Kap. 3) zeigten sich folgende Ergebnisse:

I. Neuropattern-Erschöpfungsskala als verlässliches Maß

I.I. Die interne Konsistenz war in verschiedenen Stichproben sehr hoch und konnte durch das Entfernen von Items nicht verbessert werden.

I.II. Die Retest-Reliabiltät war über den Verlauf von acht Monaten gut und die Skala erlaubt einen Vergleich von Individual- wie Gruppenwerten.

I.III. Die Analyse der kriterienbezogenen Validität zeigte einen zufriedenstellenden Zusammenhang zwischen Erschöpfung und inhaltsnahen subjektiven Skalen und eine Unterscheidung zu anderen konstruktähnlichen Dimensionen. Im Selbst- und Fremdurteil durch den Arzt zeigten sich Unterschiede.

I.IV. Die externe Validität konnte über Zusammenhänge zwischen Erschöpfung und verschiedenen direkten, indirekten und intangiblen Gesundheitskosten gezeigt werden.

I.V. Die diagnostische und diskriminante Validität war zufriedenstellend und konnte über mittlere bis niedrig ausgeprägte Zusammenhänge zwischen Erschöpfung und Erkrankungen mit und ohne Erschöpfungsbezug dargestellt werden.

II. Einfluss von Erschöpfung und Stress auf den Langzeit-Gesundheitszustand

II.I. Die psychosoziale Belastung zu t0 hängt mit dem Gesundheitsstatus 0-12 Monate später zusammen.

II.II. Erschöpfung zu t0 hängt mit dem Gesundheitsstatus 0-12 Monate später zusammen.

II.III. Erschöpfung mediiert den Zusammenhang zwischen Stress und dem Gesundheitsstatus über alle gemessenen Zeitpunkte.

III. Poststress-Symptome im Kontext von Erschöpfung und Stress

III.I. Häufige Poststress-Symptome treten bei 2,9% der Gesunden, 20% der ambulanten und 34,7% der stationären Patienten auf.

III.II. Erschöpfung und psychosoziale Belastung sind Prädiktoren für Poststress-Symptome bei ambulanten Patienten und erhöhen die Chance für das Auftreten häufiger Poststress-Symptome um das Vierfache.

III.III. Erschöpfung ist ein von der psychosozialen Belastung unabhängiger Prädiktor für Poststress-Symptome.

7.2. Einschränkungen der Ergebnisse

Zusammenfassend lassen sich die Einschränkungen der vorliegenden Ergebnisse insbesondere auf das verwendete Studiendesign zurückführen, das als klinisch-randomisierte Untersuchung dazu diente, die Neuropattern-Diagnostik zu evaluieren. Hauptsächlich beziehen sich die Einschränkungen auf die Stichprobengröße und –Art und die verwendeten Instrumente, welche in den Kapiteln zu den jeweiligen Studien bereits diskutiert wurden. Wesentlich beschränken sie die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse und die Validität der verwendeten Instrumente. Die verwendeten Maße weisen eine mögliche Konfundierung untereinander auf und v. a. das Erschöpfungs- und Stressmaß wurden nicht zufriedenstellend in Bezug auf ihre Struktur und Ähnlichkeit zu anderen Konzepten untersucht. Die gefundenen Unterschiede in Bezug auf Selbst- und Fremdbewertung bei Erschöpfung könnten eine weitere Einschränkung der Validität andeuten. Zu klären wäre beispielsweise der Vergleich zwischen der Neuropattern-Erschöpfungsskala zu anderen Erschöpfungsmaßen wie der Skala Vitality des SF-36 oder der Fatigue Scale.

Das bisher wenig beforschte Gebiet der Poststress-Symptome macht eine Klärung der Validität der Ergebnisse hierzu schwierig. Bisher gibt es nur explorative Anhaltspunkte aus den vorliegenden Daten und es scheint sich lediglich eine andere Arbeitsgruppe mit diesem Thema als übergreifendes Phänomen beschäftigt zu haben. Es ist möglich, dass es weitere Poststress-Symptome gibt, die bisher nicht erfasst wurden.

In Bezug auf die verwendeten Stichproben zeigten sich nicht repräsentative Verteilungen von Geschlecht, Alter und Bildung und auch die Einschlusskriterien der klinischen Stichproben bzw. Rekrutierung der gesunden Stichprobe über ein anreizbasiertes Onlineportal sprechen für eine gewisse Stichprobenselektivität. Zugleich konnten Einflüsse demografischer

Merkmale auf die verwendeten Maße festgestellt werden, weshalb die Stichprobenselektivität nicht zu vernachlässigen ist. Hieraus ergeben sich Einschränkungen in Bezug auf die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse.

Die Güte der Neuropattern-Erschöpfungs- und Poststress-Skala sowie der Belastungs-Skala des PHQ sollten in weiteren, nicht-klinischen und bildungsrepräsentativeren Stichproben überprüft werden. Weitere, objektiv erhebbare, inhaltsverwandte Daten und Fremdbeurteilungsmaße sollten vergleichend erhoben werden. Dabei kann eine ausreichende Stichprobengröße die Datenqualität verbessern und so Auswertungsproblemen vorbeugen (s. Daten zur Arbeitsunfähigkeit in Studie II).

Die Beschwerdeneigung, also das Ausmaß, in dem Körperbeschwerden emotional geäußert werden, ist bei Patienten oftmals stärker ausgeprägt als bei Gesunden (Klagsamkeit, somatization tendency; Brähler, Scheer, & Meyer, 1978, vgl. Saß & Hoff, 2011). Neben dem Gesundheitsstatus hängt sie z. B. mit Alter, Geschlecht, kulturellem Hintergrund und Persönlichkeitsmerkmalen zusammen (vgl. Brähler & Möhring, 1986; Schneider, Randoll, & Buchner, 2006; Zhou et al., 2015). Die Beschwerdeneigung beeinflusst das Antwortverhalten. Hierdurch sind die Ergebnisse psychosomatischer Forschung nicht nur durch das Ausmaß der Beschwerden selbst, sondern auch durch das subjektive Befinden der Patienten geprägt[4]. Im Sinne eines patientenzentrieten Krankheitsverständnis kann dies intendiert sein (Brähler & Möhring, 1986).

7.3. Einordnung der Ergebnisse

Ein Erschöpfungs-Maß und drei -Formen

Die vorliegenden Ergebnisse weisen an mehreren Stellen darauf hin, dass Erschöpfung im Vergleich zu Stress bzw. der Stressbelastung das aussagekräftigere Maß für gesundheitliche Beeinträchtigungen und Kosten ist.

Neu an diesen Ergebnissen ist **erstens** der Einsatz einer unidimensionalen, ökonomischen **Skala**, die „einfach nur Erschöpfung misst“ (s. Studie I). Im speziellen ist sie unabhängig von einem arbeitspsychologischen Kontext und verzichtet auf ein multidimensionales Konstrukt. Die psychometrische Güte wurde geprüft und weist u. a. valide Cut-off-Werte auf. Über diese Merkmale grenzt sich die Neuropattern-Erschöpfungsskala von dem weitverbreitetsten Instrument zur Messung emotionaler Erschöpfung, dem Maslach Burnout Inventory, ab (zur Diskussion s. z. B. Brisson & Bianchi, 2017; Schaufeli et al., 2002). Inhaltliche Überschneidungen der Neuropattern-Erschöpfungsskala zeigen sich zu weiteren Subskalen ver-

[4] Interessanterweise scheinen Querschnittsdaten einen Zusammenhang zwischen der Beschwerdeneigung und Rücken- bzw. Muskelschmerzen zu belegen, nicht jedoch Längsschnittdaten (vgl. Sadeghian, Hosseinzadeh, and Aliyari, 2014; Vargas-Prada et al., 2013).

schiedener Fragebögen (s. Anhang A). Letztere wurden jedoch weitgehend nicht eigenständig auf ihre Validität überprüft und/oder es gibt keine Cut-off Werte. Weitere Überschneidungen gibt es zur Fatigue Scale, deren zweidimensionales Konstrukt jedoch möglicherweise diskutabel ist (Jing et al., 2016). Weitere Hinweise deuten eine leichte Überlegenheit der Neuropattern-Erschöpfungsskala in Bezug auf ihre kriterienbezogene Validität an (vgl. Pawlikowska et al., 1994 und Studie I). Die Erfassung 15 verschiedener Erschöpfungsqualitäten hat den Vorteil, dass der Erschöpfungszustand jedes Befragten individuell abgebildet werden kann. Zugleich bleibt der NPQ-S aufgrund seiner Fragestruktur ein sehr ökonomisches Maß.

Insgesamt ist der Erklärungswert der, häufig induktiv entwickelten, erschöpfungsbezogenen Konzepte wenig zufriedenstellend (Farmer et al., 1995; Rollnik, 2017). Statt Erschöpfungsformen über zusätzliche Symptome oder Dimensionen weiter zu differenzieren, ist es möglicherweise fruchtbar, eine eher deduktive Herangehensweise anhand adaptionsbezogener Stressmodelle zu wählen. So lassen sich - als **zweites** neuartiges Element dieser Arbeit – drei verschiedene **Erschöpfungs-Formen** ableiten. Über die Einordnung von Erschöpfung anhand der Allostase-Modelle lassen sich reversible (Form I), prädispositionierte (Form II) sowie emotional-regulative Umstände unterscheiden (Form III), die die Entstehung von Erschöpfung erklären können (s. Kap. 2.4). Dieses dreiteilige Erschöpfungsmodell zeichnet sich durch seine offensichtlichen Ansatzmöglichkeiten für Forschung und Praxis aus. Das Modell lässt sich aufgrund seiner Annahmen in eine psychometrische Struktur überführen (s. Anhang C), welche anschließend auf biologische Korrelate überprüft werden kann. Entsprechend des Modells sollte für Form III (emotional-dysregulativ) Fragen nach überdauernder Erschöpfungssymptomatik, die weitgehend unabhängig von Stress auftritt, eher als bei anderen Formen mit ja beantwortet werden. Möglicherweise sind hier auch Begleitsymptome wie Reizbarkeit, Ängstlichkeit und Niedergeschlagenheit zu finden. Für Form II (prädispositioniert) sollten reduzierte Erholungsfähigkeit, erhöhter Erholungsbedarf und auch Poststress-Symptome am prägendsten sein. Form I (temporär-regenerativ) sollte von dem höchsten allgemeinen Wohlbefinden und Adaptionsfähigkeit, vorübergehendem Erholungsbedarf und weitgehender Erholungsfähigkeit geprägt sein. Für die Praxis scheint ein daran angelehntes, dreischrittiges Vorgehen empfehlenswert, das sich aus dem Multimodalen Stressmanagementtraining ableitet (s. Kap. 7.5). Weitestgehend kann das hier vorgestellte Erschöpfungsmodell mit „postulierten“ Ansätzen für Burnout-Phasen- oder Stufenmodelle verglichen werden (Burisch, pp. 39–40). Sie sind jedoch meist theoretischer Natur und haben keine praktischen oder forschungsbezogenen Ansätze (Burisch, 2010). Eine der wenigen, empirisch geprüften Modelle stammt von Golembiewski und Kollegen, welche ein achtstufiges Burnout-Phasenmodell mit dem Rational entwarfen, statt des Stressausmaßes das Ausmaß der Stressauswirkung zu messen (Golembiewski, Boudreau, Munzenrider, & Luo, 1996; s. Golembiewski, Boudreau, Sun, & Luo, 1998). Das Burnout-Ausmaß wurde daran gemessen, welche der Skalen des Maslach Burnout Inventory jeweils hoch oder niedrig aus-

geprägt waren (Stufe I: niedriger Ausprägungen bis Stufe VIII: hohe Ausprägung auf allen drei Skalen). Es zeigte sich, dass alle Stufen mit hoher Burnout-Ausprägung mit hoher emotionaler Erschöpfung einhergehen. Unklar scheint jedoch, wie sich die einzelnen Stufen qualitativ voneinander unterscheiden und welche z. B. krankheitsrelevant sind (beispielsweise Stufe IV: hohe Depersonalisation, reduzierte Leistungsfähigkeit und niedrige emotionale Erschöpfung; im Vergleich zu Stufe V: niedrige Depersonalisation, reduzierte Leistungsfähigkeit und hohe emotionale Erschöpfung; Überblick über weitere Kritik in Burisch, 2010).

Poststress-Symptome

Als **drittes** neuartiges Element schließen sich die Untersuchungen zu Poststress-Symptomen an (s. Studie III). Einerseits wurde die Prävalenz in verschiedenen Stichproben erhoben sowie die unterschiedliche Vorhersagekraft von Erschöpfung und Stress in Bezug auf die Auftretenshäufigkeit von Poststress-Symptomen untersucht. Wenngleich es zahlreiche Studien gibt, die einzelne Phänomene wie „Wochenend-Migräne“ oder die erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von Herzinfarkten über die Urlaubszeit hin untersucht haben (s. Kap. 6), sind Untersuchungen, die Poststress-Symptome vor dem Hintergrund des Stressgeschehens und adaptionsbezogener Modelle als zusammenhängendes Phänomen betrachten, nicht auffindbar. Bisher scheint es nur eine Arbeitsgruppe zu geben, die ein ähnliches Phänomen unter dem Namen „leisure sickness“ untersucht hat (Vingerhoets et al., 2002). Sie fanden eine ähnliche Prävalenz, ähnliche Symptome und sahen den Zusammenhang zwischen „leisure sickness“ und der erhöhten Adrenalinproduktion sowie Schonungsverhalten als eine unter vielen möglichen Erklärungen (Van Heck & Vingerhoets, 2007). Die Annahme, dass Poststress-Symptomen eine Noradrenalin-Entleerung zugrunde liegen kann bringt neue Erklärungsmodelle sowie Forschungsansätze zu Behandlungsmöglichkeiten. Hierzu zählen beispielsweise die Wirksamkeit einer Umstellung auf tyrosinreiche Ernährung, Entspannungstechniken, Pausen- und Zeitmanagement. Dieser Ansatz wurde bereits in der Neuropattern-Diagnostik konzeptualisiert (Klingmann & Hellhammer, 2008). Hierin sind Poststress-Symptome, welche über die Skala Poststress-Symptome des Neuropattern-Questionnaires – Patientenfragebogen gemessen werden, Teil eines möglichen Musters stressrelevanter Dysregulationen.

Von Stress über Stressauswirkungen zu Erschöpfung

Viertens ist der direkte Vergleich des Einflusses von Erschöpfung und Stress auf deren gesundheitliche Auswirkungen neuartig (s. Studie II). In der bisherigen Forschung wird Erschöpfung meist nur als Symptom oder Outcome-Maß bei Interventionsstudien untersucht (s. Studien aus Kap. 2.3: Weitere Erkrankungen, sowie 2.5) oder Burnout in Zusammenhang mit Stress gesetzt. Ergebnisse, die ansatzweise mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar sind, stammen etwa von Lee und Kollegen, wonach bei Sportlern der Zusammenhang zwischen Stress und Zufriedenheit vollständig durch Burnout mediiert wird (Lee, K., Kang, S., &

Kim, I., 2017). Auch der Vergleich der Ergebnisse zweier Meta-Analysen scheint Erschöpfung im Vergleich zu Stress einen deutlicheren Einfluss auf die Gesundheit zuzusprechen. Li und Kollegen fanden heraus, dass Stress mit einem 1,65-fach erhöhtem Risiko für koronare Herzerkrankungen einhergeht (95% Konfidenzintervall: 1,23-2,22), während Erschöpfung nach Frestad und Kollegen mit einem 2,61-fach erhöhtem Risiko einhergeht (95% Konfidenzintervall: 1,66-4,10; Li, Zhang, Loerbroks, Angerer, & Siegrist, 2015; Frestad & Prescott, 2016).

Erschöpfung und Depression

Erschöpfung ist ein unspezifisches Symptom mit verschiedensten Begleitsymptomen und Kernmerkmal verschiedener Erkrankungen. Insbesondere die Nähe zu Depression fällt z. B. bei Betrachtung des Fragebogens Vitale Erschöpfung oder in der Diskussion über Burnout als eigenständige Entität auf (z .B. Bianchi et al., 2013). Auch die hier vorgestellten Ergebnisse legen eine Überschneidung zwischen Depression und Erschöpfung nahe (Studie I). Bei genauerer Betrachtung bestätigen die Ergebnisse jedoch vielmehr, dass Erschöpfung Risikofaktor und Begleitsymptom verschiedener Erkrankungen ist. So zeigt sich eine ähnliche Häufigkeit von Erschöpfungssymptomen bei Patienten mit Somatoformem Syndrom, Angststörung und Majorer Depression. Auch die konzeptionelle Unterteilung verschiedener möglicher Erschöpfungsformen legt nahe, dass Erschöpfung sowohl unabhängig von stressbezogenen Erkrankungen als auch mit zentralen Dysregulationen einhergehen kann, wie sie bei verschiedenen psychischen Erkrankungen auftritt. Dies spiegelt die Annahme wider, dass Burnout als Folge von Stress und Risikofaktor für die Entstehung psychischer Erkrankungen gesehen wird (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2012; Känel, 2008), geht aber darüber hinaus.

Die Differenzierung von Erschöpfung gegenüber Depression kann möglicherweise über die Ausprägung des Selbstbewusstseins (Brenninkmeyer, van Yperen, & Buunk, 2001), den Bezug zum Arbeitskontext (Bakker et al., 2000), oder allgemeiner die Hoffnungslosigkeit und den generellen / unspezifischen Interessenverlust erfolgen. Ziel sollte es nicht sein, das Erschöpfungssyndrom oder Burnout als weitere, eigenständige Erkrankung zu klassifizieren. Vielmehr sind die Erkenntnisse zu Erschöpfung für das Erkennen und Behandeln stressbezogener Erkrankungen essentiell.

Regeneration und Trophotropie

Bisher nur begleitend erwähnt, soll an dieser Stelle schließlich die Bedeutung von Regeneration im Stressgeschehen und in der Entstehung von Erschöpfung betont werden. In der Regel werden als stressregulative Systeme das sympathische Nervensystem, das adrenomedulläre System sowie die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse dargestellt (s. Kap. 2.4). Ohne dies in seiner Richtigkeit anzuzweifeln, kann das Zusammenspiel dieser Systeme langfristig nur funktionieren, wenn es durch Regeneration gelingt, verbrauch-

te Ressourcen wieder aufzufüllen. Trophotrope Systeme sollten bei der Suche nach einer möglichen dysregulativen Stressreaktion mit einbezogen werden (Hellhammer & Hellhammer, 2008). In dem hier vorgestellten Konzept zur Entstehung von Erschöpfung sowie bekannten Diathese-Stress-Modellen dient dies somit in essentieller Weise der Prävention psychischer und somatischer Erkrankungen. Von anderen Autoren wurde bereits darauf hingewiesen, dass der Zusammenhang von Erschöpfung bzw. Müdigkeit und Krankheit von der Erholungsfähigkeit beeinflusst werden könnte (erholungsunfähige und krankheitsanfällige „tense-tiredness“ vs. erholungsfähige „calm-tiredness“; Rozanski & Cohen, 2017).

7.4. Weiterführende Fragestellungen

Wesentlich sollten weiterführende Arbeiten verschiedene Erschöpfungsformen anhand stressregulativer, psychobiologischer Muster einteilen, psycho-biometrisch operationalisieren und in Bezug auf ihre Unterscheidungskraft untersuchen. Inwieweit kann eine Unterscheidung zwischen Erschöpfungsformen bereits psychometrisch gelingen?[5] Die Häufigkeit verschiedener Begleitsymptome sollte in Bezug auf ihre Spezifität für Erschöpfung gegenüber gestressten und nicht erschöpften Personen und möglicherweise die verschiedenen Erschöpfungsformen untereinander geprüft werden. Es ist möglich, dass gerade Ängstlichkeit und Reizbarkeit erschöpfungsspezifisch sind, während z. B. Schlafstörungen und Rückenschmerzen unter Stress generell häufig auftreten, aber unspezifisch für Erschöpfung sind (s. Kap. 2.2, Anhang B; vgl. Waeldin, 2011).

Ein weiterer wichtiger Schritt ist die Klärung erschöpfungsbezogener Konzepte und Erkrankungen. Bei erschöpfungsbezogenen Erkrankungen wie Neurasthenie und Chronischem Fatigue Syndrom fällt eine große Unsicherheit in Bezug auf Definition, Abgrenzung und Entstehungsmechanismen auf. Dieses Bild wird gestützt durch den Begriff „Erschöpfungsdepression“ oder die Einführung der Diagnose Burnout in manchen Ländern. Hier ist eine dringende empirische Klärung der Fallkriterien, einheitliche Definitionen und vermutlich auch eine Synopse der erschöpfungsbezogenen Erkrankungen geboten. Als fruchtbar erscheint die Klärung pathologischer Mechanismen unter Einbezug psychobiologischer Stressreaktion. Interessanterweise kann man Parallelen zwischen dem Chronischen Fatigue Syndrom und einer prädispositionierten Erschöpfungsform sehen. Bei beiden tritt eine Verschlimmerung der Symptomatik nach Anstrengung / Stress auf und Aktivitäts- und Pausenmanagement stehen im Vordergrund (sowie die symptomatische Behandlung organischer Beschwerden;

[5] Mögliche Merkmale der Erschöpfungs-Formen sind z. B. I: höchstes Wohlbefinden, temporär erschöpft und Erholungsfähig, generelle Stressadaptivität vorhanden; II: reduzierte Erholungsfähigkeit, erhöhter Erholungsbedarf, Poststress-Symptome; III: überdauernde Erschöpfung weitgehend unabhängig von Stress, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Niedergeschlagenheit

s. Kap. 2.3: Chronisches Fatigue Syndrom). Eine fundierte Abgrenzung bzw. Integration erschöpfungsbezogener Diagnosen und Konstrukte wäre ein essentieller Baustein für valide Forschungsergebnisse, scheint jedoch aktuell nicht absehbar. Statt einer konzeptuellen Klärung werden regelmäßig Arbeiten über die Prävalenz von Burnout laut Maslach Burnout Inventory in spezifischen Populationen publiziert[6], obwohl der Fragebogen keine pathologische Einordnung erlaubt (Thalhammer & Paulitsch, 2014). Burnout dagegen als Risikozustand für Erkrankungen zu sehen, „scheint wissenschaftlich konsequent und klinisch sinnvoll" (Thalhammer & Paulitsch, 2014, p. 151; s. Berger et al. , 2012), allerdings wenig fruchtbar in Bezug auf das Verständnis über die Entstehung stressbezogener Erkrankungen. Vor diesem Hintergrund sollte der zeitliche Verlauf der Entwicklung stressbezogener Gesundheitsstörungen und das Auftreten von Stress und Erschöpfung erfasst und analysiert werden.

Mit Blick auf neuroendokrine Prozesse, die bei der Entstehung von stressbezogener Symptomatik beteiligt sind, ist es für die Verbesserung der Diagnostik relevant, biologische Marker zu identifizieren. Möglicherweise kommen hierfür mikro-inflammatorische und arteriosklerotische Marker (Erschöpfungs-Form II) sowie Marker stressreaktiver Systeme infrage (Erschöpfungs-Form III; erste positive Ergebnisse s. Waeldin, 2011; vgl. Hellhammer & Hellhammer, 2008). Auf Basis psychobiologischer Marker, die eine Dysregulation der HPA-Achse sowie adrenerger und serotonerger Systeme indizieren, konnten mit Hilfe der Neuropattern-Diagnostik sechs verschiedene Burnout-Typen unterschieden werden (Hellhammer, J. et al., 2012). Angesichts konkurrierender und unklarer psychologischer Erschöpfungs- und Burnout-Konzepte, geringem Erfolg bei der Identifikation von generellen erschöpfungs- und stressspezifischen Biomarkern, sowie einander überlappenden und heterogenen affektiven Störungsbildern scheint die Identifikation von psychophysiologischen, stressadaptiven Mustern, wie von Neuropattern umgesetzt, ein vielversprechender Weg, der weiter untersucht werden sollte (Überblick in Hellhammer & Hellhammer, 2008; Hellhammer, D. H. et al., 2012). Neuropattern ermöglicht individualisierte Behandlungsempfehlungen, die sich nach den jeweiligen Mechanismen ausrichtet, die Erschöpfung zu verursachen scheinen (u. a. Pausenmanagement und tryrosinreiche Ernährung bzw. Tyrosin-Gabe bei Poststress-Symptomen).

7.5. Implikationen für die Praxis

Implikationen für die Praxis ergeben sich entsprechend des gängigen Vorgehens, der Diagnostik, Differentialdiagnostik und Behandlung. In Bezug auf die **Diagnostik** erschöpfungsbezogener Symptomatik zeigt sich in Studie I eine Diskrepanz zwischen Arzt- und Selbsturteil. Hausärzte ordnete etwa 25% der Fälle, die sich selbst als erschöpft bezeichnen,

[6] Aktuell z. B. bei israelitischen „burn clinicians" (Haik et al., 2017).

falsch negativ und 30% als falsch positiv ein. Problematisch ist dabei, dass der Allgemeinarzt zwar der Hauptansprechpartner für psychische Erkrankungen ist, jedoch bis zu 50% der klinisch relevanten Fälle nicht richtig diagnostiziert (Ebel & Beichert, 2002). Daher ist gerade in diesem Bereich der Einsatz diagnostischer Hilfen wichtig. Hierbei eignet sich die Neuropattern-Erschöpfungsskala gleichermaßen für Indikation und Evaluation gesundheitsfördernder und therapeutischer Maßnahmen. Kritisiert werden kann, dass sie keine Diagnose spezifischer psychischer Erkrankungen ermöglicht. Allerdings bietet gerade der hier gezeigte Zusammenhang zwischen Erschöpfung und vielfältigen (psychischen) Erkrankungen und Gesundheitskosten den Vorteil, ein früher Indikator vieler gesundheitsrelevanter Dysregulationen zu sein. Würde solch ein Instrument obligat eingesetzt und bei entsprechendem Ergebnis eine gründliche Differentialdiagnostik folgen, könnten sich Fehldiagnosen (v. a. „missings“) gerade im Bereich psychischer Erkrankungen reduzieren lassen. Dabei kommt ein ökonomisches Selbstbeurteilungsverfahren wie die Neuropattern-Erschöpfungsskala besonders dem Zeitdruck der ärztlichen Praxis entgegen und würde zugleich die Notwendigkeit weiterer (Differential-)Diagnostik anzeigen.

Das weitere diagnostische Vorgehen bezieht promintente Überlegungen zur Diagnostik und Ätiologie von Burnout mit ein (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2012; Korczak et al., 2010). Das präventiv-therapeutische Vorgehen leitet sich aus dem Multimodalen Stressmanagement ab (s. Kap. 2.5). Wenngleich sich alle Elemente des Multimodalen Stressmanagements sinnvoll ergänzen, lassen sie sich entsprechend der Erschöpfungs-Formen priorisieren und dadurch kann möglicherweise eine raschere Wirksamkeit, höhere Ökonomie und Motivation bewirkt werden.

Liegt eine temporäre Erschöpfungssymptomatik bei guter Erholungsfähigkeit vor, stellt ein Gespräch mit „ärztlicher Pausenverordnung“ eine naheliegende und kosteneffiziente Möglichkeit dar. Dabei können weiterführend systematische Entspannungsverfahren, aktive Freizeitgestaltung, physische Aktivität, ausgewogene Ernährung und ggf. der Abbau prominenter Stressoren empfohlen werden um die rasche Wiederherstellung erschöpfter Ressourcen zu ermöglichen.

Ist die Erschöpfungssymptomatik überdauernd oder tritt regelmäßig auf, ist anschließende **Differentialdiagnostik** notwendig. Zunächst sollte Erschöpfung als unspezifisches Symptom anderer Erkrankungen (s. Liste in Kap. 2.3) und ergänzend Vitamin- und Nährstoffmangel ausgeschlossen oder behandelt werden. Anschließend kann eine weitere Differenzierung der Erschöpfung erfolgen. Einerseits kann Erschöpfung vorrangig nach Stressphasen bzw. prädispositioniert auftreten und mit reduzierter Erholungsfähigkeit sowie erhöhtem Erholungsbedarf einhergehen. In diesem Fall sollte unbedingt die Regenerationsfähigkeit gestärkt werden und z. B. über Zeitmanagement auf ein ausgewogenes Aktivitäts- und Pausenverhältnis geachtet werden. Möglicherweise ist es empfehlenswert, Aktivitäten nur bis zu 70%

des persönlich gefühlten Energielevels zu planen (vgl. „adaptive pacing therapy“, Robert Koch-Institut, 2015). Zusätzlich eignen sich Elemente des instrumentellen Stressmanagements zur Reduktion von prädispositionierter Erschöpfung. Dazu zählt der Aufbau von Ressourcen und Annahme von Hilfe, um bei Bedarf Belastung rasch reduzieren zu können, die Erweiterung von Fähigkeiten und Abbau von Stressoren (z. B. Konfliktlösung, Zielfindung, Rollenklärung). Andererseits kann es sich um eine dauerhafte Form der Erschöpfung handeln, welche sich dauerhaft in vielen Bereichen sowie kognitiven, emotionalen und behavioralen Mustern zeigt. In diesem Fall sollten Methoden des kognitiven Stressmanagements ergänzt werden. Hierbei spielt das Aufdecken stressverstärkender Einstellungen, die Umstrukturierung habitueller Bewertungsmuster, das Erkennen von Bedürfnissen und die Stärkung des Selbstbewusstseins eine zentrale Rolle. Schließlich sollte das instrumentelle Stressmanagement ausgeweitet und die persönliche Situation sowie die Art der Stressoren stärker berücksichtigt werden. Bereits frühe Tierforschung zeigt, dass Stressoren besonders belastend sind, die psychisch, unvorhersehbar, unkontrollierbar, rasch intermittierend und ohne genügend Erholungszeit sind (Adell et al., 1988; Tanaka, 1999). Inzwischen gibt es umfassende Erkenntnisse zu den Auswirkungen verschiedener Stressoren beim Menschen und reichhaltige Empfehlungen insbesondere zur stressfrei(er)en Arbeitsgestaltung (Überblick z. B. in Rothe, 2017).

Ergänzend bieten sich Nahrungsergänzungsmittel oder Phytotherapeutika an, die die unspezifische Stressadaption fördern können. Hierzu zählen z. B. Präparate aus Panax ginseng, Rhodiola rosea, Vitamin B1 und B6 oder Tyrosin (Überblick in Kelly, 1999). Schließlich kann eine symptomatische Behandlung z. B. mit Anxiolytika, Schmerzmitteln oder standardisierten Baldrian-Präparaten bei Schlafstörungen und Unruhe hilfreich sein (Bachmann, 2010). Die Empfehlungen der **Neuropattern-Diagnostik** erlauben dabei eine individuell ausgerichtete Psycho- und Pharmako-Therapie, welche sich an unterschiedlichen dysregulativen Mustern, die zu Erschöpfung führen können, orientiert. Die Unterscheidung verschiedener Erschöpfungs-Formen anhand möglicher Entstehungs-Ursachen erscheint sowohl für die Forschung als auch für die Praxis ein fruchtbarer Weg.

7.6. Fazit

Wissen über das psychobiologische Stressgeschehen ist fundamental, um die Erschöpfungssymptomatik bei stressbezogenen Gesundheitsstörungen zu verstehen. Wesentlich sind hierfür periphere und zentrale Veränderungen wie in den adaptionsbezogenen Modellen und einschlägigen Forschungsarbeiten zu stressregulativen Systemen beschrieben. Die Ergebnisse aus Untersuchungen der Neuropattern-Diagnostik stellen die Erschöpfungsskala des NPQ-S als reliables und valides Instrument vor. Es zeigte sich, dass Erschöpfung mit erheblichen direkten, indirekten und intangiblen Gesundheitskosten einhergeht. Bemerkens-

wert ist, dass diese langfristig weitgehend unabhängig vom Ausmaß der Stressbelastung, nicht jedoch unabhängig vom Erschöpfungsausmaß, auftreten. Darüber wurden Poststress-Symptome wie Wochenend-Migräne oder Magen-Darm-Probleme in der Freizeit als Symptome einer möglichen Unterform von Erschöpfung untersucht.

Durch den Einsatz wissenschaftlich geprüfter Fragebögen und ergänzender biologischer Maße können präventive und therapeutische Maßnahmen zielgerichteter angewendet werden. Je nachdem, welche Dysregulation oder Erschöpfungsform vorliegt, sollten verschiedene präventive, pharmako- oder psychotherapeutische Maßnahmen gewählt werden. Zentral erscheinen Maßnahmen des regenerativen, instrumentellen oder kognitiven Stressmanagements und ergänzend sind möglicherweise pflanzliche Mittel, Vitamine oder nichtessentielle Aminosäuren wie Tyrosin.

8. Quellenverzeichnis

Adam, E. K., Quinn, M. E., Tavernier, R., McQuillan, M. T., Dahlke, K. A., & Gilbert, K. E. (2017). Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology, 83,* 25–41. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.05.018

Adell, A., Trullas, R., & Gelpi, E. (1988). Time course of changes in serotonin and noradrenaline in rat brain after predictable or unpredictable shock. *Brain research, 459*(1), 54–59.

Ahmed, A. E., Alharbi, A. G., Alsadhan, M. A., Almuzaini, A. S., Almuzaini, H. S., Ali, Y. Z., & Jazieh, A.-R. (2017). The predictors of poor quality of life in a sample of Saudi women with breast cancer. *Breast cancer (Dove Medical Press), 9,* 51–58. doi:10.2147/BCTT.S125206

Akobeng, A. K. (2007). Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta paediatrica, 96*(5), 644–647. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.00178.x

American Psychological Association (2012). Stress in America: Our health at risk. Retrieved from https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2011/final-2011.pdf

Appels, A. (1990). Mental precursors of myocardial infarction. *The British Journal of Psychiatry : the journal of mental science, 156,* 465–471.

Appels, A., Bär, F. W., Bär, J., Bruggeman, C., & Baets, M. de. (2000). Inflammation, depressive symptomtology, and coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine, 62*(5), 601–605.

Appels, A., Höppener, P., & Mulder, P. (1987). A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *International Journal of Cardiology, 17*(1), 15–24. doi:10.1016/0167-5273(87)90029-5

Appels, A., & Mulder, P. (1988). Excess fatigue as a precursor of myocardial infarction. *European Heart Journal, 9*(7), 758–764.

Arntz, H. R., Willich, S. N., Schreiber, C., Brüggemann, T., Stern, R., & Schultheiss, H. P. (2000). Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *European Heart Journal, 21*(4), 315–320. doi:10.1053/euhj.1999.1739

Ashokan, A., Sivasubramanian, M., & Mitra, R. (2016). Seeding stress resilience through inoculation. *Neural Plasticity,* 1-6. doi:10.1155/2016/4928081

Attipoe, S., Zeno, S. A., Lee, C., Crawford, C., Khorsan, R., Walter, A. R., & Deuster, P. A. (2015). Tyrosine for mitigating stress and enhancing performance in healthy adult hu-

mans, a rapid evidence assessment of the literature. *Military Medicine, 180*(7), 754–765. doi:10.7205/MILMED-D-14-00594

Bachmann, C. (2010). Eine Baldrian-Hopfen-Kombination als pflanzliches Schlafmittel: Wissenschaftliche Belege für ergänzende Wirkung. *ArsMedici*, (6), 6–7.

Bakker, A. B., Schaufeli, W. B., Demerouti, E., Janssen, Peter P. M., van der Hulst, Renée, & Brouwer, J. (2000). Using equity theory to examine the difference between burnout and depression. *Anxiety, Stress, and Coping, 13*(3), 247-268. Retrieved from http://www.tandf.co.uk/journals/titles/10615806.html

Banderet, L. E., & Lieberman, H. R. (1989). Treatment with tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces environmental stress in humans. *Brain Research Bulletin, 22*(4), 759–762.

Berger, M., Linden, M., Schramm, E., Hillert, A., Vorderholzer, U., & Maier, W. (2012). Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) zum Thema Burnout. Retrieved from http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/stellungnahmen/2012/stn-2012-03-07-burnout.pdf

Bernard, C. (1878). *Lecons sur les phenomenones de la vie communs aux animaux et aux vegetaux*. Paris: Ballieres.

Bested, A. C., & Marshall, L. M. (2015). Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Reviews on environmental health, 30*(4), 223–249. doi:10.1515/reveh-2015-0026

Bianchi, R., Boffy, C., Hingray, C., Truchot, D., & Laurent, E. (2013). Comparative symptomatology of burnout and depression. *Journal of Health Psychology, 18*(6), 782–787. doi:10.1177/1359105313481079

Blanchard, R. J., McKittrick, C. R., & Blanchard, D. C. (2001). Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiology & Behavior, 73*(3), 261–271.

Blankfield. (2012). A Brief Historic Overview of Clinical Disorders Associated with Tryptophan: The Relevance to Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Fibromyalgia (FM). *International Journal of Tryptophan Research,* 27. doi:10.4137/IJTR.S10085

Bogan, R., Swick, T., Mamelak, M., Kovacevic-Ristanovic, R., Lai, C., Black, J., . . . Montplaisir, J. (2016). Evaluation of quality of life in patients with narcolepsy treated with Sodium Oxybate: Use of the 36-Item Short-Form Health Survey in a clinical trial. *Neurology and Therapy, 5*(2), 203–213. doi:10.1007/s40120-016-0053-5

Bortz, J. (2005). *Statistik: Für Human- und Sozialwissenschaftler* (6., vollst. überarb. Aufl.). Heidelberg: Springer.

Bossaert, L. (2000). Circadian, circaseptan and circannual periodicity of cardiac arrest. *European Heart Journal, 21*(4), 259–261. doi:10.1053/euhj.1999.1902

Brähler, E., & Möhring, P. (1986). Der Körper im Beschwerdebild-Erfahrungen mit dem Gießener Beschwerdebogen. In E. Brähler (Ed.), *Körpererleben. Ein subjektiver Ausdruck von Leib und Seele. Beiträge zur psychosomatischen Medizin* (pp. 232–252).

Brähler, E., & Scheer, J. W. (1979). Skalierung psychosomatischer Beschwerdekomplexe mit dem Gießener Beschwerdebogen (GBB). *Psychotherapie, Medizinische Psychologie, 29*(1), 14-27. Retrieved from http://www.zpid.de/psychauthors/index.php?wahl=forschung&uwahl=psychauthors&uuwahl=p06961EB

Brähler, E., Scheer, J. W., & Meyer, A. (1978). Psychosomatische Beschwerdemuster in der Allgemeinpraxis. *Medizinische Psychologie, 4*(3), 217–218.

Brenninkmeyer, V., van Yperen, N. W., & Buunk, B. P. (2001). Burnout and depression are not identical twins: is decline of superiority a distinguishing feature? *Personality and Individual Differences, 30*(5), 873–880. doi:10.1016/S0191-8869(00)00079-9

Breslau, N. (1991). Traumatic Events and Posttraumatic Stress Disorder in an Urban Population of Young Adults. *Archives of General Psychiatry, 48*(3), 216. doi:10.1001/archpsyc.1991.01810270028003

Brisson, R., & Bianchi, R. (2017). On the inconsistency of Burnout conceptualization and measurement. *Journal of the American College of Surgeons, 224*(1), 87. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2016.09.006

Brouwers, A., & Tomic, W. (2000). A longitudinal study of teacher burnout and perceived self-efficacy in classroom management. *Teaching and Teacher Education, 16*(2), 239–253. doi:10.1016/S0742-051X(99)00057-8

Bühner, M. (2006). *Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion* (2., aktualisierte Aufl.). München, Don Mills: Pearson Studium.

Bullinger, M., & Kirchberger, I. (1998). *SF-36: Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Göttingen: Hogrefe.

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. *Stressreport Deutschland 2012: Psychische Anforderungen, Ressourcen und Befinden*. Dortmund, Berlin, Dresden: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.

Burisch, M. (2010). *Das Burnout-Syndrom: Theorie der inneren Erschöpfung* (4., aktualisierte Auflage). Heidelberg: Springer.

Cai, L., Yan, X.-B., Chen, X.-N., Meng, Q.-Y., & Zhou, J.-N. (2010). Chronic all-trans retinoic acid administration induced hyperactivity of HPA axis and behavioral changes in young rats. *European Neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 20*(12), 839–847. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.06.019

Cannon, W. B. (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiological Reviews, IX*(3), 399–431.

Cannon, W. B. (1932). *The wisdom of the body*. New York: W. W. Norton.

Caram, L. M., Ferrari, R., Bertani, A. L., Garcia, T., Mesquita, C. B., Knaut, C., . . . Godoy, I. (2016). Smoking and early COPD as independent predictors of body composition, exercise capacity, and health status. *PloS one, 11*(10), e0164290. doi:10.1371/journal.pone.0164290

Chalder, T., Berelowitz, G., Pawilikowska, T., Watts, L., Wessely, S., Wright, D., & WALLACE, E. P. (1993). Development of a fatigue scale. *Journal of Psychosomatic Research, 37*(2), 147-153.

Chaouloff, F., Berton, O., & Mormède, P. (1999). Serotonin and stress. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 21*(2 Suppl), 28S-32S. doi:10.1016/S0893-133X(99)00008-1

Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology, 67*(1), 259–284. doi:10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816

Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol, 5*(7), 374–381. doi:10.1038/nrendo.2009.106

Cohen, R., Bavishi, C., Haider, S., Thankachen, J., & Rozanski, A. (2017). Meta-Analysis of Relation of Vital Exhaustion to cardiovascular disease events. *The American Journal of Cardiology.* doi:10.1016/j.amjcard.2017.01.009

Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. (2015). *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington, D.C.: National Academies Press.

Cooley, E., & Yovanoff, P. (1996). Supporting Professionals-at-Risk: Evaluating interventions to reduce Burnout and improve retention of special educators. *Exceptional Children, 62*(4), 336–355. doi:10.1177/001440299606200404

Coppens, C. M., de Boer, S. F., & Koolhaas, J. M. (2010). Coping styles and behavioural flexibility: towards underlying mechanisms. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 365*(1560), 4021–4028. doi:10.1098/rstb.2010.0217

Cordes, C. L., & Dougherty, T. W. (1993). A Review and an Integration of Research on Job Burnout. *The Academy of Management Review, 18*(4), 621–656. Retrieved from http://www.jstor.org/stable/258593

Couturier, E. G., Hering, R., & Steiner, T. J. (1992). Weekend attacks in migraine patients: Caused by caffeine withdrawal? *Cephalalgia : an international journal of headache, 12*(2), 99–100.

Dallman, M. F., & Hellhammer, D. H. (2011). Regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, chronic stress, and energy: The role of brain networks. In R. J. Contrada & A. Baum (Eds.), *The handbook of stress science. Biology, psychology, and health* . New York, NY: Springer Pub.

Danhof-Pont, M. B., van Veen, T., & Zitman, F. G. (2011). Biomarkers in burnout: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research, 70*(6), 505–524. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.10.012

Daubner, S. C., Le, T., & Wang, S. (2011). Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics, 508*(1), 1–12. doi:10.1016/j.abb.2010.12.017

Davies, K. J. A. (2016). Adaptive homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine, 49,* 1–7. doi:10.1016/j.mam.2016.04.007

De Souza, E. B., & Van Loon, G. R. (1986). Brain serotonin and catecholamine responses to repeated stress in rats. *Brain Research, 367*(1-2), 77–86.

Deijen, J. B. (2005). Tyrosine. In H. R. Lieberman, R. B. Kanarek, & C. Prasad (Eds.), *Nutrition, brain, and behavior. Nutritional Neuroscience* (pp. 363–380). Boca Raton: Taylor & Francis.

Demerouti, E., Bakker, A. B., & Leiter, M. (2014). Burnout and job performance: The moderating role of selection, optimization, and compensation strategies. *Journal of Occupational Health Psychology, 19*(1), 96–107. doi:10.1037/a0035062

Dettmer, M., Shafy, S., & Tietz, J. (2011). Volk der Erschöpften. *Der Spiegel*, (4), 114–122.

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM; 2009). S3-Leitlinie - Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin, 13*(S1), 1–160. doi:10.1007/s11818-009-0430-8

Dick, M.-L., & Sundin, J. (2003). Psychological and psychiatric causes of fatigue. Assessment and management. *Australian family physician, 32*(11), 877–881.

DIMDI. (2017). ICD-10-GM-2017. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10. Revision, German Modification, Version 2017. Retrieved from https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/index.htm

Dörr, J., & Nater, U. (2013). Erschöpfungssyndrome - Eine Diskussion verschiedener Begriffe, Definitionsansätze und klassifikatorischer Konzepte. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie, 63*(02), 69–76. doi:10.1055/s-0032-1327706

Druss, B. G., Marcus, S. C., Olfson, M., & Pincus, H. A. (2002). The most expensive medical conditions in America. *Health Affairs, 21*(4), 105–111. doi:10.1377/hlthaff.21.4.105

Duden. (2017a). Erschöpfung, die. Retrieved from http://www.duden.de/node/686651/revisions/1192012/view

Duden. (2017b). Erschöpfungssyndrom, das. Retrieved from http://www.duden.de/rechtschreibung/Erschoepfungssyndrom

Ebel, H., & Beichert, K. (2002). Depressive Störungen bei Patienten der Allgemeinmedizin: Früherkennung und therapeutische Ansätze. *Deutsches Ärzteblatt, 99*(3), A124-130. Retrieved from https://www.aerzteblatt.de/archiv/30089

Ellison, G. D. (1975). Behavior and the balance between norepinephrine and serotonin. *Acta neurobiologiae experimentalis, 35*(5-6), 499–515.

Emamvirdi, R., Hosseinzadeh Asl, N., & Colakoglu, F. F. (2016). Health-Related Quality of Life With Regard to Smoking, Consumption of Alcohol, and Sports Participation. *Iranian Red Crescent medical journal, 18*(7), e27919. doi:10.5812/ircmj.27919

Farmer, A., Jones, I., Hillier, J., Llewelyn, M., Borysiewicz, L., & Smith, A. (1995). Neurasthenia revisited: ICD-10 and DSM-III-R psychiatric syndromes in chronic fatigue patients and comparison subjects. *The British Journal of Psychiatry, 167*(4), 503–506. doi:10.1192/bjp.167.4.503

Feder, A., Nestler, E. J., & Charney, D. S. (2009). Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature Reviews. Neuroscience, 10*(6), 446–457. doi:10.1038/nrn2649

Fernstrom, J. D. (1977). Effects on the diet on brain neurotransmitters. *Metabolism: clinical and experimental, 26*(2), 207–223.

Flandreau, E. I., Ressler, K. J., Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (2012). Chronic overexpression of corticotropin-releasing factor from the central amygdala produces HPA axis hyperactivity and behavioral anxiety associated with gene-expression changes in the hip-

pocampus and paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Psychoneuroendocrinology, 37*(1), 27–38. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.04.014

Folkman, S., & Moskowitz, J. T. (2000). Positive affect and the other side of coping. *The American psychologist, 55*(6), 647–654.

Frestad, D., & Prescott, E. (2016). Vital Exhaustion and Coronary Heart Disease risk: A Systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic Medicine.* doi:10.1097/PSY.0000000000000423

Freudenberger, H. J. (1974). Staff Burn-Out. *Journal of Social Issues, 30*(1), 159–165. doi:10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x

Frey, C., Bührlen, B., Gerdes, N., & Jäckel, W. H. (2007). *IRES-3 - Indikatoren des Reha-Status: Handbuch zum IRES-3. Indikatoren des Reha-Status, Version 3 mit IRES-24 (Kurzversion)*. Regensburg: Roderer.

Friedman, A. K., Walsh, J. J., Juarez, B., Ku, S. M., Chaudhury, D., Wang, J., . . . Han, M.-H. (2014). Enhancing depression mechanisms in midbrain dopamine neurons achieves homeostatic resilience. *Science (New York, N.Y.), 344*(6181), 313–319. doi:10.1126/science.1249240

Gaab, J. (2004). Psychotherapie chronischer Erschöpfungszustände. *Psychotherapeut, 49*(6), 431–445. doi:10.1007/s00278-004-0399-5

Gaab, J. (2011). Suche nach der Ursache des chronischen Erschöpfungssyndroms. *Psychotherapeut, 56*(3), 211–215. doi:10.1007/s00278-011-0817-4

Gaab, J., & Ehlert, U. (2005). *Chronische Erschöpfung und chronisches Erschöpfungssyndrom* (1. Aufl.). *Fortschritte der Psychotherapie: Bd. 26*. Göttingen: Hogrefe.

Ganzel, B. L., Morris, P. A., & Wethington, E. (2010). Allostasis and the human brain: Integrating models of stress from the social and life sciences. *Psychological review, 117*(1), 134–174. doi:10.1037/a0017773

Giménez-Meseguer, J., Tortosa-Martínez, J., & de los Remedios Fernández-Valenciano, María. (2015). Benefits of exercise for the quality of life of drug-dependent patients. *Journal of Psychoactive Drugs, 47*(5), 409–416. doi:10.1080/02791072.2015.1102991

Glass, D. C., & McKnight, J. D. (1996). Perceived control, depressive symptomatology, and professional burnout: A review of the evidence. *Psychology & Health, 11*(1), 23–48. doi:10.1080/08870449608401975

Goldstein, D. S. (2010). Adrenal responses to stress. *Cellular and Molecular Neurobiology, 30*(8), 1433–1440. doi:10.1007/s10571-010-9606-9

Goldstein, D. S., & Kopin, I. J. (2007). Evolution of concepts of stress. *Stress, 10*(2), 109–120. doi:10.1080/10253890701288935

Goldstein, D. S., & Kopin, I. J. (2008). Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocrine Regulations, 42*(4), 111–119.

Golembiewski, R. T., Boudreau, R. A., Sun, B. C., & Luo, H. (1998). Estimates of burnout in public agencies: worldwiede, how many employees have which degrees of burnout, and with what consequences? *Public Administration Review, 58*(1), 59–65.

Golembiewski, R. T., Boudreau, R. A., Munzenrider, R. F., & Luo, H. (1996). *Global burnout: A worldwide pandemic explored by the phase model*. *Monographs in organizational behavior and industrial relations: v. 21*. Greenwich, Conn.: JAI Press.

Gräfe, K., Zipfel, S., Herzog, W., & Löwe, B. (2004). Screening psychischer Störungen mit dem “Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". *Diagnostica, 50*(4), 171–181. doi:10.1026/0012-1924.50.4.171

Grossi, G., Perski, A., Ekstedt, M., Johansson, T., Lindström, M., & Holm, K. (2005). The morning salivary cortisol response in burnout. *Journal of Psychosomatic Research, 59*(2), 103–111. doi:10.1016/j.jpsychores.2005.02.009

Grünewald, S. (2013). *Die erschöpfte Gesellschaft: Warum Deutschland neu träumen muss*. Frankfurt, New York: Campus Verlag.

Haapaniemi, H., Hillbom, M., & Juvela, S. (1996). Weekend and holiday increase in the onset of ischemic stroke in young women. *Stroke; a journal of cerebral circulation, 27*(6), 1023–1027.

Haik, J., Brown, S., Liran, A., Visentin, D., Sokolov, A., Zilinsky, I., & Kornhaber, R. (2017). Burnout and compassion fatigue: Prevalence and associations among Israeli burn clinicians. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 13,* 1533–1540. doi:10.2147/NDT.S133181

Hase, A., Jung, S. E., & aan het Rot, Marije. (2015). Behavioral and cognitive effects of tyrosine intake in healthy human adults. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 133,* 1–6. doi:10.1016/j.pbb.2015.03.008

Hashizume, M., Yamada, U., Sato, A., Hayashi, K., Amano, Y., Makino, M., . . . Tsuboi, K. (2008). Stress and psychological factors before a migraine attack: A time-based analysis. *BioPsychoSocial Medicine, 2*(1), 14. doi:10.1186/1751-0759-2-14

Hasselhorn, H.-M., & Freude, G. (2007). *Der Work Ability Index - ein Leitfaden* (1. Aufl.). *Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin / Sonderschrift: S 87*. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW Verlag für Neue Wissenschaft GmbH.

Hasson, D., Theorell, T., Wallén, M. B., Leineweber, C., & Canlon, B. (2011). Stress and prevalence of hearing problems in the Swedish working population. *BMC Public Health, 11,* 130. doi:10.1186/1471-2458-11-130

Hayes, A. F. (2016). PROCESS macro for SPSS and SAS. Ohio State University. Retrieved from http://processmacro.org/index.html

Heesch, K. C., van Uffelen, J. G. Z., van Gellecum, Y. R., & Brown, W. J. (2012). Dose-response relationships between physical activity, walking and health-related quality of life in mid-age and older women. *Journal of Epidemiology and Community Health, 66*(8), 670–677. doi:10.1136/jech-2011-200850

Heesch, K. C., van Gellecum, Y. R., Burton, N. W., van Uffelen, J. G. Z., & Brown, W. J. (2016). Physical activity and quality of life in older women with a history of depressive symptoms. *Preventive Medicine, 91,* 299–305. doi:10.1016/j.ypmed.2016.09.012

Heim, C., & Nemeroff, C. B. (1999). The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biological Psychiatry, 46*(11), 1509–1522.

Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry, 49*(12), 1023–1039.

Hellhammer, D. H., & Hellhammer, J. (Eds.). (2008). *Key issues in mental health: v. 174*. *Stress: The brain-body connection*. Basel, New York: Karger.

Hellhammer, D. H., Hero, T., Gerhards, F., & Hellhammer, J. (2012). Neuropattern: A new translational tool to detect and treat stress pathology I. Strategical consideration. *Stress, 15*(5), 479–487. doi:10.3109/10253890.2011.644604

Hellhammer, J., Bergemann, N., & Hellhammer, D. H. (2012). Dem Stress auf der Spur: Burnout-Diagnostik im Labor. *Managerseminare*, (176), 35–38.

Herbert, T. B., & Cohen, S. (1993). Stress and immunity in humans: A meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine, 55*(4), 364–379.

Hero, T., Gerhards, F., Thiart, H., Hellhammer, D. H., & Linden, M. (2012). Neuropattern: A new translational tool to detect and treat stress pathology. II. The Teltow study. *Stress, 15*(5), 488–494. doi:10.3109/10253890.2011.644605

Herrmann, W., & Obeid, R. (2008). Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Deutsches Aerzteblatt international, 105*(40), 680–685. doi:10.3238/arztebl.2008.0680

Ho, D., Imai, K., King, G., & Stuart, E. A. (2011). MatchIt: Nonparametric preprocessing for parametric causal inference. *Journal of Statistical Software, 42*(8), 1–28. Retrieved from http://www.jstatsoft.org/v42/i08/

Hobfoll, S. E. (1989). Conservation of resources. A new attempt at conceptualizing stress. *The American Psychologist, 44*(3), 513–524.

Hoffmann, C., & Schöffski, O. (2000). *Gesundheitsökonomische Evaluationen* (2. vollst. überarbeitete Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer.

Hoffner, M., Bagheri, S., Hansson, E., Manjer, J., Troëng, T., & Brorson, H. (2017). SF-36 shows increased quality of life following complete reduction of Postmastectomy Lymphedema with Liposuction. *Lymphatic Research and Biology.* doi:10.1089/lrb.2016.0035

Horneber, M., Fischer, I., Dimeo, F., Rüffer, J. U., & Weis, J. (2012). Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Deutsches Aerzteblatt international, 109*(9), 161-71; quiz 172. doi:10.3238/arztebl.2012.0161

Ilmarinen, J. (2006). The Work Ability Index (WAI). *Occupational Medicine, 57*(2), 160. doi:10.1093/occmed/kqm008

Imayama, I., Alfano, C. M., Cadmus Bertram, Lisa A, Wang, C., Xiao, L., Duggan, C., . . . McTiernan, A. (2011). Effects of 12-month exercise on health-related quality of life: a randomized controlled trial. *Preventive Medicine, 52*(5), 344–351. doi:10.1016/j.ypmed.2011.02.016

Inoue, T., Tsuchiya, K., & Koyama, T. (1994). Regional changes in dopamine and serotonin activation with various intensity of physical and psychological stress in the rat brain. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 49*(4), 911–920.

Jahangiry, L., Shojaeezadeh, D., Montazeri, A., Najafi, M., & Mohammad, K. (2016). Health-related Quality of Life Among People Participating in a Metabolic Syndrome E-screening Program: A Web-based Study. *International Journal of Preventive Medicine, 7,* 27. doi:10.4103/2008-7802.174893

Jänig, W. (2010). Regulation vegetativer Funktionen. In R. F. Schmidt (Ed.), *Springer-Lehrbuch. Physiologie des Menschen.* (31st ed., pp. 403–476). Heidelberg: Springer.

Janszky, I., Lekander, M., Blom, M., Georgiades, A., & Ahnve, S. (2005). Self-rated health and vital exhaustion, but not depression, is related to inflammation in women with coronary heart disease. *Brain, Behavior, and Immunity, 19*(6), 555–563. doi:10.1016/j.bbi.2005.01.001

Jing, M.-J., Lin, W.-Q., Wang, Q., Wang, J.-J., Tang, J., Jiang, E.-S., . . . Wang, P.-X. (2016). Reliability and construct validity of two versions of Chalder Fatigue Scale among the general population in Mainland China. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 13*(1). doi:10.3390/ijerph13010147

Joëls, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature reviews. Neuroscience, 10*(6), 459–466. doi:10.1038/nrn2632

Jongkees, B. J., Hommel, B., Kühn, S., & Colzato, L. S. (2015). Effect of tyrosine supplementation on clinical and healthy populations under stress or cognitive demands--A review. *Journal of Psychiatric Research, 70,* 50–57. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.08.014

Juster, R.-P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 35*(1), 2–16. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.10.002

Juster, R.-P., Sindi, S., Marin, M.-F., Perna, A., Hashemi, A., Pruessner, J. C., & Lupien, S. J. (2011). A clinical allostatic load index is associated with burnout symptoms and hypocortisolemic profiles in healthy workers. *Psychoneuroendocrinology, 36*(6), 797–805. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.11.001

Kaluza, G. (2011). Stressbewältigungstraining. In M. Linden & M. Hautzinger (Eds.), *SpringerLink : Bücher. Verhaltenstherapiemanual* (7th ed., pp. 394–400). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Känel, R. von. (2008). Das Burnout-Syndrom: Eine medizinische Perspektive [The burnout syndrome: a medical perspective]. *Praxis, 97*(9), 477–487. doi:10.1024/1661-8157.97.9.477

Karasek, R. A., Baker, D., Marxer, F., Ahlbom, A., & Theorell, T. (1981). Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: A prospective study of Swedish men. *American Journal of Public Health, 71*(7), 694–705.

Karasek, R. A. (1979). Job demands, job decision latitude, and mental strain: Implications for job redesign. *Administrative Science Quarterly, 24*(2).

Kaschka, W. P., Korczak, D., & Broich, K. (2011). Burnout: A fashionable diagnosis. *Deutsches Ärzteblatt*, (108), 781–787.

Kelly, G. S. (1999). Nutritional and botanical interventions to assist with the adaption to stress. *Alternative Medicine Review : a journal of clinical therapeutic*, (4), 249–265.

Kimbell-Dunn, M., Pearce, N., & Beasley, R. (2000). Seasonal variation in asthma hospitalizations and death rates in New Zealand. *Respirology, 5*(3), 241–246. doi:10.1046/j.1440-1843.2000.00255.x

Kisters, K. (2014). Vitamin-B12-Mangel: Symptome, Diagnostik und Therapie. *Der Allgemeinarzt, 36*(10), 51–56.

Klapow, J., Kroenke, K., Horton, T., Schmidt, S., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2002). Psychological Disorders and Distress in Older Primary Care Patients: A Comparison of Older and Younger Samples. *Psychosomatic Medicine, 64*(4), 635–643. doi:10.1097/01.PSY.0000021942.35402.C3

Klingmann, P. O., & Hellhammer, D. H. (2008). Noradrenergic and sympathetic disorders. In D. H. Hellhammer & J. Hellhammer (Eds.), *Key issues in mental health: v. 174. Stress. The brain-body connection* (pp. 78–90). Basel, New York: Karger.

Kocalevent, R.-D., Klapp, B. F., Albani, C., & Brähler, E. (2014). Gender differences in a resources-demands model in the general population. *BMC Public Health, 14*(1), 902. doi:10.1186/1471-2458-14-902

Kop, W. J., Appels, A. P., Mendes de Leon, C. F., de Swart, H. B., & Bär, F. W. (1994). Vital exhaustion predicts new cardiac events after successful coronary angioplasty. *Psychosomatic Medicine, 56*(4), 281–287.

Kop, W. J., Vingerhoets, A. J. J. M., Kruithof, G.-J., & Gottdiener, J. S. (2003). Risk factors for myocardial infarction during vacation travel. *Psychosomatic Medicine, 65*(3), 396–401.

Korczak, D., & Huber, B. (2012). Burn-out. Kann man es messen? [Burnout. Can it be measured?]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 55*(2), 164–171. doi:10.1007/s00103-011-1404-0

Korczak, D., Kister, C., & Huber, B. (2010). *Differentialdiagnostik des Burnout-Syndroms* (1. Aufl.). *Schriftenreihe Health Technology Assessment: Vol. 105*. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).

Kristensen, T. S., Hannerz, H., Høgh, A., & Borg, V. (2005). The Copenhagen Psychosocial Questionnaire--a tool for the assessment and improvement of the psychosocial work environment. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 31*(6), 438–449.

Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B., & Löwe, B. (2010). The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: A systematic review. *General Hospital Psychiatry, 32*(4), 345–359. doi:10.1016/j.genhosppsych.2010.03.006

Kuru, N., & Kublay, G. (2016). The effect of laughter therapy on the quality of life of nursing home residents. *Journal of Clinical Nursing.* doi:10.1111/jocn.13687

Lang, K., Koch, U., & Schulz, H. (2004). Zur Validität eines Transformationsalgorithmus für die Fehlerwertersetzung bei psychosomatischen Patienten: Wer fehlende Werte im SF-

12 ersetzt, wird mit mangelnder Vergleichbarkeit bestraft, aber mit höherer Stichprobenausschöpfung belohnt. In C. Maurischat, M. Morfeld, T. Kohlmann, & M. Bullinger (Eds.), *Lebensqualität: Nützlichkeit und Psychometrie des Health Survey SF-36/SF-12 in der medizinischen Rehabilitation* (pp. 49–61). Lengerich: Pabst Science Publishers; Pabst.

Lazarus, R. S. (1993). Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosomatic Medicine, 55*(3), 234–247.

Lee, K., Kang, S., & Kim, I. (2017). Relationships among stress, burnout, athletic identity, and athlete satisfaction in students at Korea's physical education High Schools. *Psychological Reports,* 33294117698465. doi:10.1177/0033294117698465

Lee, M., Lee, S. H., Kim, T., Yoo, H.-J., Kim, S. H., Suh, D.-W., . . . Yoon, B. (2017). Feasibility of a smartphone-based exercise program for office workers with neck pain: An individualized approach using a Self-Classification Algorithm. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 98*(1), 80–87. doi:10.1016/j.apmr.2016.09.002

Lee, R. T., & Ashforth, B. E. (1996). A meta-analytic examination of the correlates of the three dimensions of job burnout. *The Journal of Applied Psychology, 81*(2), 123–133.

Lee, S., & Wong, K. C. (1995). Rethinking neurasthenia: the illness concepts of shenjing shuairuo among Chinese undergraduates in Hong Kong. *Culture, Medicine and Psychiatry, 19*(1), 91–111.

Leiter, M. P., & Durup, J. (2007). The discriminant validity of burnout and depression: A confirmatory factor analytic study. *Anxiety, Stress, & Coping, 7*(4), 357–373. doi:10.1080/10615809408249357

Lensberg, B. R., Drummond, M. F., Danchenko, N., Despiégel, N., & François, C. (2013). Challenges in measuring and valuing productivity costs, and their relevance in mood disorders. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR, 5,* 565–573. doi:10.2147/CEOR.S44866

Leyton, M., Young, S. N., Pihl, R. O., Etezadi, S., Lauze, C., Blier, P., . . . Benkelfat, C. (2000). Effects on mood of acute phenylalanine/tyrosine depletion in healthy women. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 22*(1), 52–63. doi:10.1016/S0893-133X(99)00086-X

Li, J., Zhang, M., Loerbroks, A., Angerer, P., & Siegrist, J. (2015). Work stress and the risk of recurrent coronary heart disease events: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 28*(1), 8–19. doi:10.2478/s13382-014-0303-7

Lieberman, H. R., Thompson, L. A., Caruso, C. M., Niro, P. J., Mahoney, C. R., McClung, J. P., & Caron, G. R. (2015). The catecholamine neurotransmitter precursor tyrosine in-

creases anger during exposure to severe psychological stress. *Psychopharmacology, 232*(5), 943–951. doi:10.1007/s00213-014-3727-7

Lienert, G. A. (1989). *Testaufbau und Testanalyse* (4th ed.). München: Psychologie Verlags Union.

Lindeberg, S. I., Eek, F., Lindbladh, E., Ostergren, P.-O., Hansen, A. M., & Karlson, B. (2008). Exhaustion measured by the SF-36 vitality scale is associated with a flattened diurnal cortisol profile. *Psychoneuroendocrinology, 33*(4), 471–477. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.01.005

Lindeberg, S. I., Rosvall, M., & Östergren, P.-O. (2012). Exhaustion predicts coronary heart disease independently of symptoms of depression and anxiety in men but not in women. *Journal of Psychosomatic Research, 72*(1), 17–21. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.09.001

Linnman, C., Maleki, N., Becerra, L., & Borsook, D. (2012). Migraine Tweets - What can online behavior tell us about disease? *Cephalalgia, 33*(1), 68–69. doi:10.1177/0333102412465207

Lippi, G., Franchini, M., & Favaloro, E. (2011). Holiday thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 37*(08), 869–874. doi:10.1055/s-0031-1297365

Lipton, R. B., Buse, D. C., Hall, C. B., Tennen, H., Defreitas, T. A., Borkowski, T. M., . . . Haut, S. R. (2014). Reduction in perceived stress as a migraine trigger: Testing the "let-down headache" hypothesis. *Neurology, 82*(16), 1395–1401. doi:10.1212/WNL.0000000000000332

Löwe, B., Spitzer, R. L., Zipfel, S., & Herzog, W. (2002). *PHQ-D - Gesundheitsfragebogen für Patienten: Manual Komplettversion und Kurzform*. Autorisierte deutsche Version des "Prime MD Patient Health Questionnaire (PHQ)" (2nd ed.). Heidelberg: Pfizer.

Lundin, A., Leijon, O., Vaez, M., Hallgren, M., & Torgén, M. (2017). Predictive validity of the Work Ability Index and its individual items in the general population. *Scandinavian Journal of Public Health, 45*(4), 350–356. doi:10.1177/1403494817702759

Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews. Neuroscience, 10*(6), 434–445. doi:10.1038/nrn2639

Malyszko, J., Urano, T., Yan, D., Serizawa, K., Kozima, Y., Takada, Y., & Takada, A. (1994). Foot shock-induced changes in blood and brain serotonin and related substances in rats. *The Japanese Journal of Physiology, 44*(1), 35–47.

Mann, J. J., & Currier, D. M. (2010). Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *European Psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists, 25*(5), 268–271. doi:10.1016/j.eurpsy.2010.01.009

Martin, A., Staufenbiel, T., Gaab, J., Rief, W., & Brähler, E. (2010). Messung chronischer Erschöpfung: Teststatistische Prüfung der Fatigue Skala (FS). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie, 39*(1), 33–44. doi:10.1026/1616-3443/a000010

Maslach, C., & Jackson, S. E. (1981a). *Maslach Burnout Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologist Press.

Maslach, C., & Jackson, S. E. (1981b). The measurement of experienced burnout. *Journal of Occupational Behaviour*, (2), 99–113.

Maslach, C., Schaufeli, W. B., & Leiter, M. P. (2001). Job burnout. *Annual Review of Psychology*, (52), 397–422.

McEwen, B. S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annual Review of Neuroscience, 22,* 105–122. doi:10.1146/annurev.neuro.22.1.105

McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. *Brain research, 886*(1-2), 172–189.

McEwen, B. S., Gray, J., & Nasca, C. (2015). Recognizing resilience: Learning from the effects of stress on the brain. *Neurobiology of Stress, 1,* 1–11. doi:10.1016/j.ynstr.2014.09.001

McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual. *Archives of Internal Medicine, 153*(18), 2093–2101. doi:10.1001/archinte.1993.00410180039004

Melamed, S., Ugarten, U., Shirom, A., Kahana, L., Lerman, Y., & Froom, P. (1999). Chronic burnout, somatic arousal and elevated salivary cortisol levels. *Journal of Psychosomatic Research, 46*(6), 591–598.

Miller, P. S., Evangelista, L. S., Giger, J. N., Martinez-Maza, O., Corvera-Tindel, T., Magpantay, L., . . . Doering, L. V. (2014). Exhaustion, immuno-inflammation, and pathogen burden after cardiac surgery: an exploratory study. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology, 13*(3), 211–220. doi:10.1177/1474515113482805

Modell, H., Cliff, W., Michael, J., McFarland, J., Wenderoth, M. P., & Wright, A. (2015). A physiologist's view of homeostasis. *Advances in Physiology Education, 39*(4), 259–266. doi:10.1152/advan.00107.2015

Morilak, D. A., Barrera, G., Echevarria, D. J., Garcia, A. S., Hernandez, A., Ma, S., & Petre, C. O. (2005). Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Progress*

in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 29(8), 1214–1224. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.007

Morrison, D. (1990). Occupational stress in migraine - Is weekend headache a myth or reality? *Cephalalgia, 10*(4), 189–193. doi:10.1046/j.1468-2982.1990.1004189.x

Nash, J. M., & Thebarge, R. W. (2006). Understanding psychological stress, its biological processes, and impact on primary headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain, 46*(9), 1377–1386. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00580.x

Nattero, G., Lorenzo, C. de, Biale, L., Allais, G., Torre, E., & Ancona, M. (1989). Psychological aspects of weekend headache sufferers in comparison with migraine patients. *Headache, 29*(2), 93–99.

Nella, A. A., Mallappa, A., Perritt, A. F., Gounden, V., Kumar, P., Sinaii, N., . . . Merke, D. P. (2016). A Phase 2 Study of Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion in Adults With Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Cinical Endocrinology and Metabolism, 101*(12), 4690–4698. doi:10.1210/jc.2016-1916

NestléHealthScience. (2017). *MERITENE® - Ideal zur körperlichen und mentalen Unterstützung*. Frankfurt/Main. Retrieved from https://www.nestlehealthscience.de/marken/meritene?gclid=CI_m2qq9q9ICFVQ_GwodAzcHRQ

Nichols, T., Hansell, A., & Strachan, D. (1999). The contribution of 'holiday deaths' to seasonal variations in asthma mortality in England and Wales. *Clinical and Experimental Allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 29*(10), 1415–1417.

Nübling, M., Andersen, H. H., & Mühlbacher, A. (2006). Entwicklung eines Verfahrens zur Berechnung der körperlichen und psychischen Summenskalen auf Basis der SOEP - Version des SF 12 (Algorithmus): Data Documentation 16. Retrieved from https://www.diw.de/documents/publikationen/73/diw_01.c.44987.de/diw_datadoc_2006-016.pdf

Nunes-Silva, J. G., Nunes, V. S., Schwartz, R. P., Mlss Trecco, S., Evazian, D., Correa-Giannella, M. L., . . . Queiroz, M. S. (2017). Impact of type 1 diabetes mellitus and celiac disease on nutrition and quality of life. *Nutrition & diabetes, 7*(1), e239. doi:10.1038/nutd.2016.43

Offidani, E., & Ruini, C. (2012). Psychobiological correlates of allostatic overload in a healthy population. *Brain, Behavior, and Immunity, 26*(2), 284–291. doi:10.1016/j.bbi.2011.09.009

Pai, H. J., Azevedo, R. S., Braga, Alfésio Luís Ferreira, Martins, L. C., Saraiva-Romanholo, B. M., Martins, Milton de Arruda, & Lin, C. A. (2015). A randomized, controlled, crossover study in patients with mild and moderate asthma undergoing treatment with traditional Chinese acupuncture. *Clinics (Sao Paulo, Brazil), 70*(10), 663–669. doi:10.6061/clinics/2015(10)01

Panossian, A. (2003). Adaptogens: Tonic herbs for fatigue and stress. *Alternative and Complementary Therapies,* 327–331.

Papadopoulos, A. S., & Cleare, A. J. (2011). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nature Reviews. Endocrinology, 8*(1), 22–32. doi:10.1038/nrendo.2011.153

Pasqualetti, P., Natali, G., Casale, R., & Colantonio, D. (1990). Epidemiological chronorisk of stroke. *Acta neurologica Scandinavica, 81*(1), 71–74.

Pawlikowska, T., Chalder, T., Hirsch, S. R., Wallace, P., Wright, D J M, & Wessely, S. C. (1994). Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ, 308*(6931), 763–766. doi:10.1136/bmj.308.6931.763

Perna, F. M., Schneiderman, N., & LaPerriere, A. (1997). Psychological stress, exercise and immunity. *International Journal of Sports Medicine, 18 Suppl 1,* 78–83. doi:10.1055/s-2007-972703

Petrowski, K., Paul, S., Albani, C., & Brähler, E. (2012). Factor structure and psychometric properties of the trier inventory for chronic stress (TICS) in a representative German sample. *BMC Medical Research Methodology, 12,* 42. doi:10.1186/1471-2288-12-42

PfizerHealthcare. (2017). *VitaSprintB12 - Erschöpfung? Schluss mit schlapp!* Berlin. Retrieved from https://www.vitasprint.de/ersch%C3%B6pfung?gclid=CJnN6ay9q9ICFesW0wodBH0Eow

Pisu, M., Demark-Wahnefried, W., Kenzik, K. M., Oster, R. A., Lin, C. P., Manne, S., . . . Martin, M. Y. (2017). A dance intervention for cancer survivors and their partners (RHYTHM). *Journal of Cancer Survivorship : research and practice.* doi:10.1007/s11764-016-0593-9

Poltrum, M. (2013). Moderne und postmoderne Modediagnosen. Neurasthenie und Burnout. In K. Brücher & M. Poltrum (Eds.), *Psychiatrische Diagnostik. Zur Kritik der diagnostischen Vernunft* . Berlin: Parodos.

Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (1999). Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosomatic Medicine, 61*(2), 197–204.

Puglisi-Allegra, S., & Andolina, D. (2015). Serotonin and stress coping. *Behavioural Brain Research, 277,* 58–67. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.052

Radkiewicz, P., & Widerszal-Bazyl, M. (2005). Psychometric properties of Work Ability Index in the light of comparative survey study. *International Congress Series, 1280,* 304–309. doi:10.1016/j.ics.2005.02.089

Redan, J. A., Tempel, M. B., Harrison, S., & Zhu, X. (2013). Vacation Appendicitis. *JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons, 17*(1), 9–14. doi:10.4293/108680812X13517013318355

Reeuwijk, K. G., Robroek, Suzan J W, Niessen, Maurice A J, Kraaijenhagen, R. A., Vergouwe, Y., & Burdorf, A. (2015). The Prognostic Value of the Work Ability Index for Sickness Absence among Office Workers. *PloS one, 10*(5), e0126969. doi:10.1371/journal.pone.0126969

Reid, K. J., Baron, K. G., Lu, B., Naylor, E., Wolfe, L., & Zee, P. C. (2010). Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Medicine, 11*(9), 934–940. doi:10.1016/j.sleep.2010.04.014

Rencz, F., Gulácsi, L., Péntek, M., Wikonkál, N., Baji, P., & Brodszky, V. (2016). Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Dermatology, 175*(3), 561–571. doi:10.1111/bjd.14497

Robert Koch-Institut. (2015). Erkenntnisstand zum „Chronic Fatigue Syndrom“ (CFS). Retrieved from http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/C/Chron_Fatigue_Syndrom/Inhalt/CFS-Erkenntnisstand.html

Rollnik, J. D. (2017). Das chronische Müdigkeitssyndrom – ein kritischer Diskurs [Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 85*(2), 79–85. doi:10.1055/s-0042-121259

Romero, L. M., Dickens, M. J., & Cyr, N. E. (2009). The Reactive Scope Model - a new model integrating homeostasis, allostasis, and stress. *Hormones and Behavior, 55*(3), 375–389. doi:10.1016/j.yhbeh.2008.12.009

Rook, J. W., & Zijlstra, F. R. H. (2006). The contribution of various types of activities to recovery. *European Journal of Work and Organizational Psychology, 15*(2), 218–240. doi:10.1080/13594320500513962

Roozendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature reviews. Neuroscience, 10*(6), 423–433. doi:10.1038/nrn2651

Rothe, I. (2017). *Psychische Gesundheit in der Arbeitswelt: Wissenschaftliche Standortbestimmung; Forschung Projekt F 2353* (1. Auflage). Dortmund, Berlin, Dresden: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.

Rozanski, A., & Cohen, R. (2017). From Vitality to Vital Exhaustion and other states of "Tense-Tiredness": A new biopsychosocial risk domain. *Psychosomatic Medicine.* doi:10.1097/PSY.0000000000000452

Rudolf, S., Bermejo, I., Schweiger, U., Hohagen, F., & Härter, M. (2006). Diagnostik depressiver Störungen. *Deutsches Ärzteblatt, 103*(25), 1754–1762.

Ruhé, H. G., Mason, N. S., & Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry, 12*(4), 331–359. doi:10.1038/sj.mp.4001949

Sadeghian, F., Hosseinzadeh, S., & Aliyari, R. (2014). Do psychological factors Increase the risk for Low Back Pain among nurses? A comparing according to cross-sectional and prospective analysis. *Safety and Health at Work, 5*(1), 13–16. doi:10.1016/j.shaw.2013.11.004

Sañudo, B., Galiano, D., Carrasco, L., Blagojevic, M., Hoyo, M. de, & Saxton, J. (2010). Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 91*(12), 1838–1843. doi:10.1016/j.apmr.2010.09.006

Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews, 21*(1), 55–89. doi:10.1210/edrv.21.1.0389

Saß, H., & Hoff, P. (2011). Deskriptiv-psychopathologische Befunderhebung. In H.-J. Möller, H.-P. Kapfhammer, & G. Laux (Eds.), *SpringerLink : Bücher. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie.* (4th ed., pp. 525–544). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Sauro, K. M., & Becker, W. J. (2009). The stress and migraine interaction. *Headache, 49*(9), 1378–1386. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01486.x

Savopoulos, C., Ziakas, A., Hatzitolios, A., Delivoria, C., Kounanis, A., Mylonas, S., . . . Psaroulis, D. (2006). Circadian rhythm in sudden cardiac death: A retrospective study of 2,665 cases. *Angiology, 57*(2), 197–204.

Schaufeli, W. B., Salanova, M., Gonzáles-romá, V., & Bakker, A. B. (2002). The Measurement of Engagement and Burnout: A Two Sample Confirmatory Factor Analytic Approach. *Journal of Happiness Studies, 3*(1), 71–92. doi:10.1023/A:1015630930326

Schaufeli, W. B., Leiter, M. P., & Maslach, C. (2009). Burnout: 35 years of research and practice. *Career Development International, 14*(3), 204–220. doi:10.1108/13620430910966406

Schneider, S., Randoll, D., & Buchner, M. (2006). Why do women have back pain more than men? A representative prevalence study in the federal republic of Germany. *The Clinical journal of pain, 22*(8), 738–747. doi:10.1097/01.ajp.0000210920.03289.93

Schneiderman, N., Ironson, G., & Siegel, S. D. (2005). Stress and health: Psychological, behavioral, and biological determinants. *Annual Review of Clinical Psychology, 1,* 607–628. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141

Schroff, P., Hitchcock, J., Schumann, C., Wells, J. M., Dransfield, M. T., & Bhatt, S. P. (2017). Pulmonary rehabilitation improves outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease ondependent of disease burden. *Annals of the American Thoracic Society, 14*(1), 26–32. doi:10.1513/AnnalsATS.201607-551OC

Schulz, V. (2011). Pflanzliche Adaptogene kontra »Burn-out-Syndrom«. *Zeitschrift für Phytotherapie, 32*(04), 151. doi:10.1055/s-0031-1287669

Sekhon, J. S. (2011). Multivariate and propensity score matching software with automated balance optimization: The matching package for R. *Journal of Statistical Software, 42*(7), 1–52.

Selye, H. (1936). A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature, 138*(3479), 32. doi:10.1038/138032a0

Selye, H. (1956). *The stress of life*. New York: McGraw-Hill Book.

Shen, W.-S., Xu, X.-Q., Zhai, N.-N., Zhou, Z.-S., Shao, J., & Yu, Y.-H. (2016). Radiofrequency Thermocoagulation in relieving refractory pain of knee Osteoarthritis. *American Journal of Therapeutics.* doi:10.1097/MJT.0000000000000393

Shirom, A. (2003). Job-related burnout: A review. In J. C. Quick & L. E. Tetrick (Eds.), *Handbook of occupational health psychology* (pp. 245–265). Washington, D.C.: American Psychological Association.

Shirom, A., & Melamed, S. (2006). A comparison of the construct validity of two burnout measures in two groups of professionals. *International Journal of Stress Management, 13*(2), 176.

Siegrist, J. (1996). Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *Journal of Occupational Health Psychology, 1*(1), 27–41.

Siegrist, J. (2010). Effort-reward imbalance at work and cardiovascular diseases. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 23*(3), 279–285. doi:10.2478/v10001-010-0013-8

Siegrist, J., Wege, N., Pühlhofer, F., & Wahrendorf, M. (2009). A short generic measure of work stress in the era of globalization: Effort–reward imbalance. *International Archives of*

Occupational and Environmental Health, 82(8), 1005–1013. doi:10.1007/s00420-008-0384-3

Skoie, I. M., Dalen, I., Ternowitz, T., Jonsson, G., Kvivik, I., Norheim, K., & Omdal, R. (2017). Fatigue in psoriasis - a controlled study. *The British Journal of Dermatology.* doi:10.1111/bjd.15375

Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research, 39*(3), 315–325.

Södersröm, M., Ekstedt, M., & Äkerstedt, T. (2006). Weekday and weekend patterns of diurnal cortisol, activation and fatigue among people scoring high for burnout. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, (2), 35–40. Retrieved from http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=1042

Sonnentag, S., & Zijlstra, F. R. H. (2006). Job characteristics and off-job activities as predictors of need for recovery, well-being, and fatigue. *The Journal of Applied Psychology, 91*(2), 330–350. doi:10.1037/0021-9010.91.2.330

Spitzer, R. L., Kroenke, K., & Williams, J. B. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary care evaluation of mental disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA, 282*(18), 1737–1744.

Statistisches Bundesamt. (2013). Ergebnis des Mikrozensus: Bildungsstand: Bevölkerung nach Bildungsabschluss in Deutschland. Retrieved from https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/BildungForschungKultur/Bildungsstand/Tabellen/Bildungsabschluss.html

Stavroula, L., Griffiths, A., & Cox, T. (2004). *Work organization & stress: Protecting workers' health series No. 3*. Systematic problem approaches for employers, managers and trade union representatives. Nottingham, UK: Institute of Work, Health & Organization. Retrieved from http://www.who.int/occupational_health/publications/stress/en/

Steptoe, A., Hamer, M., & Chida, Y. (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity, 21*(7), 901–912. doi:10.1016/j.bbi.2007.03.011

Sterling, P., & Eyer, J. (1988). Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In S. Fisher & J. Reason (Eds.), *Handbook of life stress, cognition and health* (pp. 629–649). Chichester [etc.]: John Wiley & Sons.

Stieglitz, R.-D. (2008). Diagnostik depressiver Störungen [Diagnostics of depressive disorders]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 51*(4), 392–398. doi:10.1007/s00103-008-0506-9

Stöbel-Richter, Y., Daig, I., Brähler, E., & Zenger, M. (2013). Prävalenz von psychischer und physischer Erschöpfung in der deutschen Bevölkerung und deren Zusammenhang mit weiteren psychischen und somatischen Beschwerden. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie, 63,* 109–114. doi:10.1055/s-0032-1331704

Stuck, B. (2009). *Praxis der Schlafmedizin: Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern ; Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie*. Heidelberg: Springer.

Szabo, S., Tache, Y., & Somogyi, A. (2012). The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the editor of nature. *Stress, 15*(5), 472–478. doi:10.3109/10253890.2012.710919

Tanaka, M. (1999). Emotional stress and characteristics of brain noradrenaline release in the rat. *Industrial Health, 37*(2), 143–156.

Tanaka, M., Kohno, Y., Nakagawa, R., Ida, Y., Takeda, S., & Nagasaki, N. (1982). Time-related differences in noradrenaline turnover in rat brain regions by stress. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 16*(2), 315–319.

Tarlov, A. R., Ware, J. E., Greenfield, S., Nelson, E. C., Perrin, E., & Zubkoff, M. (1989). The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA, 262*(7), 925–930.

Tawakol, A., Ishai, A., Takx, R. A. P., Figueroa, A. L., Ali, A., Kaiser, Y., . . . Pitman, R. K. (2017). Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: A longitudinal and cohort study. *The Lancet, 389*(10071), 834–845. doi:10.1016/S0140-6736(16)31714-7

Techniker Krankenkasse. (2009). *Kundenkompass Stress: Aktuelle Bevölkerungsbefragung: Ausmaß, Ursachen und Auswirkungen von Stress in Deutschland*. Frankfurt, M: FAZ-Inst. für Management-, Markt- und Medieninformationen.

Thalhammer, M., & Paulitsch, K. (2014). Burnout--eine sinnvolle Diagnose? Kritische Überlegungen zu einem populären Begriff [Burnout: a useful diagnosis?]. *Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Osterreichischer Nervenarzte und Psychiater, 28*(3), 151–159. doi:10.1007/s40211-014-0106-x

Toker, S., Shirom, A., Shapira, I., Berliner, S., & Melamed, S. (2005). The association between burnout, depression, anxiety, and inflammation biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women. *Journal of Occupational Health Psychology, 10*(4), 344–362. doi:10.1037/1076-8998.10.4.344

Tomas, C., Newton, J., & Watson, S. (2013). A review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *ISRN neuroscience, 2013,* 784520. doi:10.1155/2013/784520

Torelli, P., Cologno, D., & Manzoni, G. C. (1999). Weekend headache: A possible role of work and life-style. *Headache, 39*(6), 398–408.

Tsai, S.-Y. (2016). Effect of Yoga exercise on premenstrual symptoms among female employees in Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 13*(7). doi:10.3390/ijerph13070721

Tsigos, C., Kyrou, I., Kassi, E., & Chrousos, G. P. (2017). Stress, endocrine physiology and pahtophysiology. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995/

Uritani, D., Matsumoto, D., Asano, Y., Yoshizaki, K., Nishida, Y., & Shima, M. (2013). Effects of regular exercise and nutritional guidance on body composition, blood pressure, muscle strength and health-related quality of life in community-dwelling Japanese women. *Obesity Research & Clinical Practice, 7*(2), e155-e163. doi:10.1016/j.orcp.2011.10.005

van der Klink, J. J., & van Dijk, F. J. H. (2003). Dutch practice guidelines for managing adjustment disorders in occupational and primary health care. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 29*(6), 478–487. doi:10.5271/sjweh.756

Van Heck, G. L., & Vingerhoets, A. J. J. M. (2007). Leisure Sickness: A biopsychosocial perspective. *Psychological Topics, 16*(2), 187–200.

Vargas-Prada, S., Martínez, J. M., Coggon, D., Delclos, G., Benavides, F. G., & Serra, C. (2013). Health beliefs, low mood, and somatizing tendency: contribution to incidence and persistence of musculoskeletal pain with and without reported disability. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 39*(6), 589–598. doi:10.5271/sjweh.3377

Vignutelli, A. (2010). Adaptogene - die Wissenschaft hinter dem Konzept: Zwei Beispiele: Panax ginseng und Rhodiola rosea. *ArsMedici*, (1), 15–18.

Vingerhoets, A. J. J. M., van Huijgevoort, M., & Van Heck, G. L. (2002). Leisure sickness: A pilot study on its prevalence, phenomenology, and background. *Psychotherapy and Psychosomatics, 71*(6), 311–317.

Vogel, H., & Ahrens, D. (2004). *Gesundheitsökonomie in Psychotherapie und Psychiatrie: Gesundheitsökonomische Untersuchungen in der psychotherapeutischen und psychiatrischen Versorgung*. Stuttgart [u.a.]: Schattauer.

Waeldin, S. (2011). *Ausgebrannt? Eine Suche nach "Erschöpfungs-Pattern". Psychobiologische Betrachtung von Erschöpfungszuständen und Burnout*. Zugl.: Trier, Univ., Dipl.-Arb., 2011 (1. Aufl). München: GRIN Verl.

Waeldin, S., Vogt, D., & Hellhammer, D. H. (2015). Subjektive Erschöpfung bei stressbezogenen Gesundheitsstörungen: Auswirkungen auf die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, die Arbeitsfähigkeit und das Wohlbefinden. [Subjective exhaustion in stress-related disorders. Effects on the utilization of health care, the work ability and

well-being.]. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie, 23*(2), 89–99. doi:10.1026/0943-8149/a000139

Waeldin, S., Vogt, D., Linden, M., & Hellhammer, D. H. (2016). Frequency of Perceived Poststress Symptoms in Inpatients, Outpatients and Healthy Controls: The Role of Perceived Exhaustion and Stress. *Psychotherapy and psychosomatics, 85*(1), 36–44. doi:10.1159/000438866

Wagnild, G. M., & Young, H. M. (1993). Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *Journal of Nursing Measurement, 1*(2), 165–178.

Wang, Y., Zheng, Y., Qu, S., Zhang, J., Zhong, Z., Zhang, J., . . . Huang, Y. (2016). Cerebral targeting of Acupuncture at combined acupoints in treating essential Hypertension: An Rs-fMRI study and curative effect evidence. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM, 2016,* 5392954. doi:10.1155/2016/5392954

White, P. D., Goldsmith, K. A., Johnson, A. L., Potts, L., Walwyn, R., DeCesare, J. C., . . . Sharpe, M. (2011). Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): A randomised trial. *The Lancet, 377*(9768), 823–836. doi:10.1016/S0140-6736(11)60096-2

Wolny, T., Linek, P., & Saulicz, E. (2017). Overall health status in patients with mild to moderate carpal tunnel syndrome: A case-control study. *Journal of Hand Therapy : official journal of the American Society of Hand Therapists.* doi:10.1016/j.jht.2016.10.003

Yehuda, R. (1997). Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences, 821,* 57–75.

Zhou, X., Min, S., Sun, J., Kim, S. J., Ahn, J.-S., Peng, Y., . . . Ryder, A. G. (2015). Extending a structural model of somatization to South Koreans: Cultural values, somatization tendency, and the presentation of depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders, 176,* 151–154. doi:10.1016/j.jad.2015.01.040

(2016, November 17). *Die erschöpfte Gesellschaft* [Television broadcast]. 3sat. Retrieved from https://www.3sat.de/page/?source=/dokumentationen/183060/index.html

Anhang A - Messinstrumente zur Erfassung von Erschöpfung

Vitale Erschöpfung (Appels & Mulder, 1988): Der Fragebogen Vitale Erschöpfung erfasst mit 21 dreistufigen Items das Gefühl von Erschöpfung (Appels, Höppener, & Mulder, 1987). Er wurde empirisch auf Basis einer umfangreichen Studie mit Hausarztpatienten entwickelt (Imminent Myocardial Infarction Rotterdam Study) und zeigte sich in mehreren Studien als Indikator für Herzinfarkte (Appels, 1990).

1. Do you often feel tired?
2. Do you often have trouble falling asleep?
3. Do you wake up repeatedly during the night?
4. Do you feel weak all over?
5. Do you have the feeling that you haven't been accomplishing much lately?
6. Do you have the feeling that you can't cope with everyday problems as well as you used to?
7. Do you believe that you have come to a "dead end"?
8. Do you lately feel more listless than before?
9. I enjoy sex as much as ever
10. Have you experienced a feeling of hopelessness recently?
11. Does it take more time to grasp a difficult problem than it did a year ago?
12. Do little things irritate you more lately than they used to?
13. Do you feel you want to give up trying?
14. I feel fine
15. Do you sometimes feel that your body is like a battery that is losing its power?
16. Would you want to be dead at times?
17. Do you have the feeling these days that you just don't have what it takes any more?
18. Do you feel dejected?
19. Do you feel like crying sometimes?
20. Do you ever wake up with a feeling of exhaustion and fatigue?
21. Do you have increasing difficulty in concentrating on a single subject for long?

Skala Vitalität des SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (Bullinger & Kirchberger, 1998): Der SF-36 ist ein weitverbreitetes, multidimensionales Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Bullinger & Kirchberger, 1998). Es wurde in mehreren Schritten zunächst theoriengeleitet und dann empirisch auf Basis der Medical Outcome Study (Tarlov et al., 1989) entwickelt. Die SF-36-

Skala Vitalität umfasst vier sechsstufige Items und wird als Indikator für Erschöpfung verwendet (Lindeberg et al., 2012).

Wie oft waren Sie in der vergangenen (vier) Woche(n)…

1. …voller Schwung?
2. …voller Energie?
3. …erschöpft?
4. …müde?

Skala vitale Erschöpfung des Fragebogens Indikatoren des Rehastatus (IRES – Version 3; Frey et al., 2007): Der IRES orientiert sich am SF-36, wurde jedoch vor dem Hintergrund entwickelt, dass Rehabilitationsrelevante Aspekte nicht erfasst werden oder nicht genug veränderungssensitiv sind.

Wie häufig fühlten Sie sich in den letzten 4 Wochen ...

1. ...völlig erschöpft?
2. ...lustloser als früher?
3. ...unruhig und abgespannt?
4. ...wie eine Batterie, die allmählich verbraucht ist?

Skala emotionale Erschöpfung des Maslach Burnout Inventory (MBI; Maslach & Jackson, 1981a): Der MBI ist eines der weitverbreitetsten Instrumente in der Burnout-Forschung mit der Kernskala emotionale Erschöpfung (Korczak & Huber, 2012). Diese umfasst neun sechsstufige Items.

1. I feel emotionally drained from my work
2. I feel used up at the end of the workday
3. I feel fatigued when I get up in the morning and have to face another day on the job
4. Working with people all day is really a strain for me
5. I feel burned out from my work
6. I feel frustrated by my job
7. I feel I’m working too hard on my job
8. Working with people directly puts too much stress on me
9. I feel like I’m at the end of my rope

Skala Personal Burnout des Copenhagen Burnout Inventory (COPSOQ; Kristensen, Hannerz, Høgh, & Borg, 2005): Der COPSOQ wurde empirisch mit dem Ziel der Erfassung psychosozialer Arbeitsfaktoren, Stress und das Wohlbefinden zu erheben. Die Skala Personal Burnout erfasst mit sechs fünfstufigen Items Vitalität und Erschöpfung.

1. How often do you feel tired?
2. How often are you physically exhausted?
3. How often are you emotionally exhausted?
4. How often do you think: “I can’t take it anymore”?
5. How often do you feel worn out?
6. How often do you feel weak and susceptible to illness?

Skala physische Mattigkeit (Item 1-6) des Fragebogens **Shirom-Melamed Burnout Measure** (SMBM; Shirom & Melamed, 2006): Der SMBM wurde auf Basis der Ressourcenerhaltungstheorie emtwickelt (Hobfoll, 1989) und erfasst die physische, emotionale und kognitive Erschöpfung. Mit sechs siebenstufigen Items wird die physische Erschöpfung (Item 1-6), die emotionale Erschöpfung (Item 7-9) und kognitive Ermüdung (Item 10-14) erfasst. Inhaltlich scheinen sich die Skalen emotionale und kognitive Erschöpfung jedoch den meisten anderen Instrumenten zur Messung von Erschöpfung zu unterscheiden.

1. Ich fühle mich müde.
2. Ich habe keine Energie, um morgens zur Arbeit zu gehen.
3. Ich fühle mich körperlich ausgelaugt.
4. Ich habe die Nase voll.
5. Ich habe das Gefühl, dass meine Batterien leer sind.
6. Ich fühle mich ausgebrannt.
7. Ich fühle mich nicht in der Lage, mich auf die Bedürfnisse von Arbeitskollegen und Kunden einzustellen.
8. Ich fühle mich nicht in der Lage, gefühlsmäßig in Arbeitskollegen oder Kunden zu investieren.
9. Ich fühle mich nicht in der Lage, mich in Arbeitskollegen oder Kunden hineinzuversetzen.
10. Mein Denken ist verlangsamt.
11. Ich habe Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren.
12. Ich habe das Gefühl, nicht klar zu denken.
13. Ich habe das Gefühl, beim Denken nicht bei der Sache zu sein.
14. Ich habe Schwierigkeiten, über komplexe Dinge nachzudenken.

Die **Fatigue Scale** (Chalder et al., 1993) erfasst über 14 vierstufige Items die Kernsymptomatik von Fatigue, welche eine mentale und körperliche Komponente enthält. Daneben existiert eine 11-Item-Version (ohne Item 5, 10, 14).

1. Do you have problems with tiredness?
2. Do you need to rest more?
3. Do you feel sleepy or drowsy?
4. Do you have problems starting things?
5. Do you start things without difficulty but get weak as you go on?
6. Are you lacking in energy?
7. Do you have less strength in your muscles?
8. Do you feel weak?
9. Do you have difficulty concentrating?
10. Do you have problems thinking clearly?
11. Do you make slips of the tongue when speaking?
12. Do you find it more difficult to find the correct word?
13. How is your memory?
14. Have you lost interest in the things you used to do?

Anhang B - Begleitbeschwerden von Erschöpfung

	(1)	(2)				(1+2)
	Erschöpfung (E)	**Keine E (KE)**	**E**	**Differenz E-KE**	**Faktor E:KE**	**Gemittelte Häufigkeit**
Kopfschmerzen	43,0%	15,5%	37,7%	22,2%	2,4	40,4%
Brustschmerzen		1,0%	11,0%	10,0%	11,0	
Rückenscherzen		17,2%	38,4%	21,2%	2,2	
Muskelschmerzen	71,0%					
Gelenkschmerzen	17,0%					
Schwindel	43,0%	2,7%	28,1%	25,4%	10,4	35,6%
Kreislaufbeschwerden		4,8%	21,4%	16,6%	4,5	
Herzrasen		1,3%	13,0%	11,7%	10,0	
Schweißausbrüche	16,0%					
Atemschwierigkeiten		3,3%	20,6%	17,3%	6,2	
Zittern		1,3%	9,6%	8,3%	7,4	
Muskelschwäche	26,0%					
Bauchschmerzen		1,9%	15,1%	13,2%	7,9	
Appetitlosigkeit		1,9%	13,8%	11,9%	7,3	
Übelkeit		1,1%	14,3%	13,2%	13,0	31,7%
Gastrointestinale Probleme	49,0%					
Schlafstörungen	36,0%	15,7%	34,7%	19,0%	2,2	
Albträume		0,9%	10,2%	9,3%	11,3	
Innere Unruhe		3,3%	30,1%	26,8%	9,1	
Reizbarkeit	22,0%	2,2%	21,2%	19,0%	9,6	21,6%
Emotionale Labilität	15,0%					
Niedergeschlagenheit / Depressionen	21,0%	2,2%	30,2%	28,0%	13,7	25,6%
Suizidgedanken		0,7%	4,2%	3,5%	6,0	
Ängstlichkeit		0,7%	15,7%	15,0%	22,4	
Konzentrationsprobleme	51,0%					
Gedächtnisprobleme	35,0%					
Sprachstörungen	19,0%					
wiederkehrende Infektionen	24,0%					
Halsschmerzen	13,0%					
Hohe/niedrige Temperatur	20,0%					
Häufiges Wasserlassen	16,0%					

(1) Gaab, 2004: Häufigkeit angegebener Symptome bei chronisch erschöpften Patienten; keine Angaben zu Methode oder Quelle

(2) Stöbel-Richter et al., 2013: Häufigkeit von mittel bis schwer ausgeprägten Beschwerden bei Personen mit Erschöpfung; *N* = 2433

Anhang C – Mögliche Fragen zur Erfassung der Erschöpfungs-Formen

1. Ich bin voller Energie (1: sehr oft – oft – manchmal – selten – 5: sehr selten)
2. Ich fühle mich erschöpft (5: sehr oft – oft – manchmal – selten – 1: sehr selten)
3. Ich fühle mich müde (5: sehr oft – oft – manchmal – selten – 1: sehr selten)
4. Meine Gesundheit ist meistens (1: sehr gut – gut – mittel – schlecht – 5: sehr schlecht)
5. Ich bin reizbar (5: sehr oft – oft – manchmal – selten – 1: sehr selten)
6. Ich bin ängstlich (5: sehr oft – oft – manchmal – selten – 1: sehr selten)
7. Ich niedergeschlagen (5: sehr oft – oft – manchmal – selten – sehr selten)
8. Ich fühle mich wohl (1: sehr oft – oft – manchmal – selten – 5: sehr selten)
9. Mein Umgang mi Stress ist meistens (1: sehr gut – gut – mittel – schlecht – 5: sehr schlecht)
10. Nach Stress erholen kann ich mich meistens (1: sehr gut – gut – mittel – schlecht – 5: sehr schlecht)
11. In der Freizeit entspannen kann ich meistens (1: sehr gut – gut – mittel – schlecht – 5: sehr schlecht)
12. Wie oft tritt Erschöpfung oder Unwohlsein tritt in Zusammenhang oder Unabhängig von Stressphasen auf?

    (5: sehr oft nach Stress – oft nach Stress – manchmal so manchmal so – oft unabhängig von Stress – 1: sehr oft unabhängig von Stress)
13. Wie häufig treten bestimmte gesundheitliche Probleme bevorzugt in Ruhephasen oder Ihrer Freizeit auf (z. B. „Wochenend-Migräne“, „Urlaubs-Infekte“, Magen-Darm-Probleme oder andere Symptome)? (5: sehr oft – oft – manchmal – selten – 1: sehr selten)

Zuordnung der Fragen nach Nummern und Punktzahl[7]:

Für Fragen 1.-11. entspricht eine hohe Punktzahl hoher Belastung, Fragen 1.-3. bilden das generelle Erschöpfungsausmaß ab[8]

Form I – temporär-regenerativ: **4.(+)**, 5.(-), 6.(-), 7.(-), **8.(+)**, 9.(-), **10.(-)**,11.(-), **12.(+)**, 13.(-)

Form II – prädispositioniert: 4.(0), 5.(0), 6.(0), 7.(0), 8.(0), 9.(0), **10.(+),11.(+), 12.(+), 13.(+)**

Form III – emotional-dysregulativ: 4.(+), **5.(+), 6.(+), 7.(+),** 8.(-), 9.(0), 10.(0),11.(0), **12.(-),** 13.(0)

[7] Legende: (+) Punktzahl hoch; (0) mittel; (-) gering; **Kernmerkmale** fettformatiert

[8] Zu prüfen bleibt, ob sich das Erschöpfungsausmaß zwischen Erschöpfungsformen unterscheidet.

Danksagung

Danke im Gedicht
Ist ja keine Pflicht
Doch es macht was her
Und beeindruckt umso mehr

Glücklich ist, wer jemand hat
Der stets hilft mit Rat und Tat
Ihnen meinen Dank zu spenden,
Will ich diese Stell‘ verwenden

Nun aber - wenn sich was nicht reimen lässt
Hilft es wenig, wenn man´s presst
Schüttelt oder amputiert
Weil das selten funktioniert
Nur wer richtig reimen kann
Darf so etwas dann und wann
(Horst Winkler)

Ganz prosaisch und herzlich danke ich daher Prof. Dr. Hellhammer, der mich acht Jahre lang unterstützte und durch verschiedene Lebensphasen begleitete. In erster Linie gab er mir als (Promotions-)Studentin viel Wissen und inhaltliche Impulse mit. Ebenso wichtig waren für mich seine Anregungen zur beruflichen Laufbahn, sozialem Engagement, wissenschaftliches Arbeiten, sein persönliches Interesse an und Verständnis für die Besonderheiten verschiedener Lebensphasen sowie der „Raum, sich auszuprobieren“ und zu entwickeln.

Mein Dankeschön geht gleichfalls an PD Dr. Gerhards, der stets für Fragen und inhaltliche Unterstützung da war und so manche, zuvor übersehene Anmerkung machte.

Dominic, danke für die dringend notwendig gewesene, vielseitige Unterstützung.

Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation selbstständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt und die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken als solche kenntlich gemacht habe. Die Dissertation habe ich bisher in keinem anderen Promotionsverfahren in gleicher oder vergleichbarer Form vorgelegt.

Karlsruhe, September 2017