

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. P. Falkai

**Klinische Effekte und neuronale Korrelate von aerobem Ausdauertraining bei
Patienten mit einer Schizophrenie**

Kumulative Habilitationsleistung
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Berend Malchow

(2018)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
2. Stichprobe und Methodik.....	4
3. Effekte der Studienintervention auf die körperliche Fitness	7
4. Effekt der Studienintervention auf klinische Symptome und Alltagsfähigkeiten ..	13
5. Effekte von aerobem Ausdauertraining auf die Neurokognition	15
6. Neurobiologische Korrelate von aerobem Ausdauertraining.....	18
7. Einfluss des individuellen genetischen Risikos für die Schizophrenie	28
8. Limitierungen.....	33
9. Ausblick.....	35
10. Zusammenfassung.....	36
11. Literaturverzeichnis	38
12. Publikationsverzeichnis.....	48

1. Einleitung

Die Schizophrenie ist eine schwere neurobiologische Erkrankung, die mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 1% häufig ist und größtenteils im jungen Erwachsenenalter ausbricht (Jablensky 1995). Die Symptome der Schizophrenie lassen sich deskriptiv in sogenannte Positiv-Symptome (z.B. Sinnestäuschungen, Wahn, Ich-Störungen), Negativ-Symptome (z.B. Apathie, Abulie, Affektverflachung, Anhedonie, sozialer Rückzug) und Störungen der Kognition (Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und von Exekutivfunktionen) einteilen. Insbesondere persistierende Negativ-Symptome und kognitive Defizite führen häufig zu einer lebenslangen sozialen Beeinträchtigung und verursachen hohe direkte und indirekte Kosten für das Gesundheitssystem (Saha et al. 2007, Gustavsson et al. 2011). Trotz aller wissenschaftlichen Fortschritte lassen sich gerade die Negativ-Symptome und die kognitiven Defizite durch bekannte Therapien meist nur unzureichend bessern (Hasan et al. 2012). Daher werden für diese spezifischen Aspekte der Erkrankung neue Behandlungsansätze benötigt. Positive Effekte von aerobem Ausdauertraining auf Kognition und Symptome konnten in einem Tiermodell (van Praag et al. 1999, van Praag et al. 2005), in einem Tiermodell für die Schizophrenie (Wolf et al. 2011), bei gesunden erwachsenen Menschen (Pereira et al. 2007, Erickson et al. 2011) und in Studien bei chronisch schizophrenen Patienten gezeigt werden (z.B. (Pajonk et al. 2010, Scheewe et al. 2013a, Scheewe et al. 2013b). In einer ersten Übersichtsarbeit (Malchow et al. 2013) konnte ich zeigen, dass sowohl bezüglich der Art, Frequenz und Länge der sportwissenschaftlichen Trainingsintervention als auch der Erhebung der sportwissenschaftlichen Zielvariablen eine große Heterogenität besteht bzw. diese teilweise in den Publikationen nicht berichtet werden. Eine ebenso große Heterogenität herrscht bei der Untersuchung von klinischen, kognitiven und neurobiologischen Korrelaten einer aeroben Ausdauertrainingsintervention bei schizophrenen Patienten vor (Malchow et al. 2013). Auch computergestütztes und softwarebasiertes kognitives Training (computer assisted cognitive remediation (CACR)) zeigte in Meta-Analysen insgesamt positive Effekte auf kognitive Defizite, Symptome der Erkrankung und das Funktionsniveau von schizophrenen Patienten (McGurk et al. 2007, Grynszpan et al. 2011), auch wenn die Studienlage heterogen ist und die berichteten Effektgrößen eher klein sind. In einer bildgebenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass unter einem kognitiven Training mehr graue Substanz im linken Hippocampus über

einen Zeitraum von zwei Jahren erhalten blieb, was von den Autoren als neuroprotektiver Effekt interpretiert wurde (Eack et al. 2010).

Ziel der im Rahmen meines Habilitationsprojektes durchgeführten Untersuchungen ist somit die Überprüfung eines erfolgreich angewandten Trainingsreizes (Pajonk et al. 2010) in einer größeren Stichprobe schizophrener Patienten erneut anzuwenden und die Datenlage für dieses vielversprechende Therapiekonzept entscheidend zu erweitern. Zusätzlich zu dem sportwissenschaftlich eng überwachten Umwelteinfluss „Ausdauersport“ wurde die Intervention um ein computergestütztes, softwarebasiertes kognitives Training (CACR) für schizophrene Patienten additiv erweitert, um bei den Patienten möglichst therapeutisch optimale Umweltreize zu setzen.

2. Stichprobe und Methodik

2.1. Probanden

Die klinische Studie wurde zwischen Juni 2010 und Juni 2013 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Insgesamt gaben 64 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10 ihr schriftliches Einverständnis an der Studie teilzunehmen. Die Einschlusskriterien für schizophrene Patienten waren dabei neben der Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10 und einer Bestätigung der Diagnose durch das Mini International Psychiatric Interview (Sheehan et al. 1998) ein Alter zwischen 18 und 60 Jahren und das Vorliegen von mindestens zwei bestätigten und behandelten akuten psychotischen Episoden in der jeweiligen Krankengeschichte. Die Patienten mussten für mindestens zwei Wochen auf eine stabile antipsychotische Medikation eingestellt sein; diese Medikation wurde während der Interventionsperiode stabil gehalten. Patienten mit einer klinisch relevanten psychiatrischen Komorbidität (eingeschlossen ein aktueller Missbrauch von Alkohol oder illegalen Substanzen sowie eine Abhängigkeitserkrankung, getestet durch ein Drogenscreening im Urin), einem verbalen Intelligenzquotienten < 85, einer Unterbringung oder Behandlung in einem psychiatrischen Krankenhaus gegen den Willen des Patienten oder Patientinnen mit einer bestehenden Schwangerschaft waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Weiterhin gaben 36 gesunde Kontrollprobanden, die entsprechend passend nach Alter, Geschlecht und Händigkeit ausgewählt wurden (*matching*) und keine aktuelle oder vergangene Diagnose einer psychiatrischen Erkrankung

aufwiesen, ihr Einverständnis. Das Vorliegen einer aktuellen oder früheren psychiatrischen Erkrankung wurde durch das MINI-Plus-Interview ausgeschlossen (Sheehan et al. 1998). Die Studie wurde von dem lokalen Ethikkomitee der Universität Göttingen genehmigt und stand im Einklang mit der Deklaration von Helsinki. Alle Teilnehmer erklärten vor Studieneinschluss schriftlich ihr Einverständnis. Die Studie wurde im Register für klinische Studien auf der Website www.clinicaltrials.gov unter der Kennnummer NCT01776112 registriert.

2.2 Intervention: Aerobes Ausdauertraining

Die Studienintervention bestand aus einem aeroben Ausdauertraining auf einem Fahrradergometer über einen ununterbrochenen Zeitraum von 12 Wochen. Pro Woche wurde dreimal für jeweils 30 Minuten trainiert. Dies galt ebenso für die gesunden Kontrollprobanden. Nach sechs Wochen der Studienintervention wurde zusätzlich ein computergestütztes Kognitionstraining für jeweils eine Stunde pro Woche durchgeführt (siehe Kapitel 2.4. und Malchow et al. 2015, Keller-Varady et al. 2016, Malchow et al. 2016). Das dynamisch gesteuerte aerobe Ausdauertraining wurde aufgrund der gelenkschonenden Eigenschaften, der guten Durchführbarkeit in einer Patientenpopulation sowie der gut möglichen Standardisierung der Intervention auf Fahrradergometern (Ergo Bike Premium 8, Daum Electronics GmbH, Fürth, Deutschland) durchgeführt. Die Herzfrequenz wurde während des Trainings kontinuierlich gemessen (Acorex plus und T31, Polar Electro, Kempele, Finnland). Zusätzlich wurde die subjektive Erschöpfung mit einer visuellen Analogskala nach Borg und Noble (1974) während drei Zeitperioden des Trainings erfasst: zwischen Minute 8 bis 10, 18 bis 20 und 28 bis 30. Die Intensität des aeroben Ausdauertrainings wurde aufgrund der individuellen Resultate in der Messung der Ausdauerkapazität vor Studienbeginn festgelegt und äquivalent zu einer Blut-Laktat-Konzentration von 2 mmol/l gewählt. Die Laktat-Konzentrationen wurden während des Trainings ebenfalls gemessen (Lactat Scout Solo Plus, Science Lab GmbH, Leipzig, Deutschland). Der Widerstand in Watt wurde in Bezug auf die Verbesserungen der Performance während des Trainings graduell erhöht. Die Teilnehmer durften während des Trainings miteinander sprechen und ihre Tretgeschwindigkeit zwischen 50 und 100 Rotationen pro Minuten frei wählen. Während des Trainings war es erlaubt zu trinken und es wurden Handtücher ausgehändigt.

2.3. Tischfußball als aktive Kontrollintervention

Die aktive Kontrollintervention für Patienten mit einer Schizophrenie bestand darin, dass eine Gruppe von schizophrenen Patienten für den gleichen Zeitraum, in der gleichen Frequenz und mit gleicher Zeitdauer Tischfußball spielte. Auch die Kontrollgruppe erhielt dann nach sechs Wochen der Intervention für weitere sechs Wochen zusätzlich ein computergestütztes kognitives Trainingsprogramm für zweimal eine Stunde pro Woche. Tischfußball wurde gewählt, da diese Intervention keinen Ausdauertrainingsstimulus darstellt und eher koordinative Anforderungen an die Teilnehmer stellt, aber ebenso in Gruppen durchgeführt werden kann. Auch bei der Kontrollgruppe Tischfußball wurde die Herzfrequenz kontinuierlich gemessen und aufgezeichnet. In allen Gruppen wurde die exakte Dauer der Trainingseinheiten sowie die Anwesenheitsrate gemessen.

2.4. Zusätzliches kognitives Training

Nach sechs Wochen reinen aeroben Ausdauertrainings bzw. Tischfußballspiels wurde der Intervention über die sich anschließenden sechs Wochen ein computergestütztes kognitives Training hinzugefügt. Alle Studienteilnehmer trainierten einzeln für eine Stunde zweimal pro Woche mit der in Deutschland etablierten Software COGPACK (Version 8.19 D/8.30 DE; Marker Software, Ladenburg, Deutschland, <http://www.cogpack.de/>). Insbesondere Aufmerksamkeits- und Gedächtnisübungen wurden von den Studienteilnehmern unter Aufsicht geübt.

2.5. Messung der Ausdauerkapazität

Die Messung der Ausdauerkapazität der Studienteilnehmer wurde mittels eines Stufentests auf einem Fahrradergometer bis zur subjektiven Erschöpfung durchgeführt. Die Durchführung fand an der Abteilung für Sportmedizin der Universitätsmedizin Göttingen statt. Die Ausdauerkapazität wurde vor Studienbeginn, nach der 12-wöchigen Intervention sowie bei einem weiteren Folgetermin nach drei Monaten gemessen. Zu Beginn des Stufentests wurde anhand von anamnestischen Informationen die zu tretende Wattstärke auf 25, 50 oder 75 Watt individuell festgelegt. Danach wurde die Wattzahl alle drei Minuten um 25 Watt erhöht. Der Austausch der Atemgase und die Herzfrequenz wurden kontinuierlich erfasst (Metamax 3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Deutschland und T31, Polar Electro,

Kempele, Finnland). Die Laktat-Konzentration im peripheren Blut und die subjektive Erschöpfung wurden jeweils in der letzten Minute der Drei-Minuten-Stufen gemessen. Der Ausbelastungstest endete, wenn sich die Teilnehmer nicht mehr in der Lage sahen weiter die Pedale zu bewegen oder die Abbruchkriterien für eine Ergometrie nach Steinacker et al. (2002) erfüllt waren.

3. Effekte der Studienintervention auf die körperliche Fitness

Die nun folgenden dezidierten sportwissenschaftlichen Effekte der durchgeführten Studienintervention sind in der Veröffentlichung von Keller-Varady et al. (2016) dargestellt. Zur Erhebung der Daten nahmen alle drei Studiengruppen jeweils vor Studienbeginn, nach der 12-wöchigen Intervention und nach einem anschließenden trainingsfreien 12-wöchigen Intervall an der Messung der Ausdauerkapazität teil. Zusätzlich zu dem in Kapitel 2.5 beschriebenen Vorgehen wurde darauf geachtet, dass der Ablauf der Messung stets gleich blieb (Erhebung der körperlichen Aktivität mittels Fragebogen, Erklärung des Ablaufs und der Untersuchung für die Teilnehmer, erste Messung des Blutdrucks, Aufwärmphase, Durchführen des eigentlichen Testes, Erholungsphase, zweite Messung des Blutdrucks sowie das Festhalten der Tageszeit). Wir benutzten die nachfolgend dargestellten Kriterien um zu erkennen, ob die Probanden objektiv maximal erschöpft waren und schlossen Maximalwerte aus der Auswertung aus, wenn dies nicht der Fall war. Dies war der Fall, wenn die höchste Herzfrequenz größer war als die geschätzte individuelle maximale Herzfrequenz beim Fahrradfahren, die höchste Laktatkonzentration ≥ 8 mmol/l, das höchste ventilatorische Äquivalent für Sauerstoff in der letzten Testperiode ≥ 30 , die höchste respiratorische Austauschratio in der letzten Testperiode $\geq 1,1$ und die höchste Atemfrequenz ≥ 50 Atemzüge pro Minute waren. Danach kalkulierten wir eine Variable als die Zahl der erfüllten Kriterien geteilt durch die Anzahl der möglichen Kriterien. Wenn das Resultat unter 0,5 war, wurden die Maximalwerte aus der Analyse ausgeschlossen.

3.1. Zielparameter

Wir definierten verschiedene Zielparameter, um die erwartete physiologische Adaptation durch einen Trainingsreiz wie das hier verwendete aerobe Ausdauertraining abzubilden. Die *physical working capacity* (PWC) repräsentiert die

auf dem Fahrradergometer getretene Kraft in Watt zum Zeitpunkt einer vorher definierten Herzfrequenz. Die PWC wurde bei einer Herzfrequenz von 130 Schlägen pro Minute sowie bei 150 Schlägen pro Minute gemessen. Des Weiteren maßen wir die Kraft in Watt bei einer Laktatkonzentration von 2 mmol/l und 3 mmol/l sowie die maximal erreichte Kraft in Watt und die Sauerstoffaufnahme. Die maximal erreichte Kraft wurde berechnet als die getretene Kraft in Watt der letzten vollständig durchgeführten Stufe des Belastungstests plus zusätzliche 0.1389 Watt (25 Watt geteilt durch 180 sec.) für jede weitere Sekunde der folgenden Belastungsstufe. Die Sauerstoffaufnahme war der höchste Durchschnitt während 15 Atemzügen (Robergs et al. 2010).

3.2. Trainingsparameter

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über verschiedene kardiovaskuläre Parameter während der Intervention. Signifikante Unterschiede ergaben sich dabei zwischen den beiden Gruppen mit Ausdauertraining nur in der getretenen Kraft in Watt als auch der Frequenz der Pedalumdrehungen. Da keine anderen signifikanten Unterschiede bestanden, kann angenommen werden, dass die Trainingsstimuli in beiden Gruppen gleich gewesen sind. Die Teilnahmehäufigkeit unterschied sich bei allen Gruppen nicht. Dabei nahmen die gesunden Kontrollprobanden und die schizophrenen Patienten beider Gruppen im Durchschnitt an 33 Terminen (Spannweite: 27-36 Termine) teil.

Tabelle 1: Trainingsparameter als Mittelwert mit Standardabweichung für alle Interventionsgruppen über die 12-wöchige Trainings-Intervention und *p*-Werte der Gruppenvergleiche

Trainingsparameter	Deskriptive Statistik			Gruppenvergleiche	
	Gesunde Kontrollprobanden (HC)	Schizophrenie Ausdauertraining (SE)	Schizophrenie Tischfußball (ST)	HC vs SE <i>p</i> -Wert	SE vs ST <i>p</i> -Wert
Anwesenheit [%]	92.2 ± 6.8	91.9 ± 9.1	92.5 ± 7.7	0.917	0.817
Mittlere Herzfrequenz [bpm]	128.5 ± 12.7	124.9 ± 12.9	102.6 ± 10.0	0.362	< 0.0005
Maximale Herzfrequenz [bpm]	139.2 ± 12.7	135.3 ± 13.1	117.0 ± 12.2	0.325	< 0.0005
Laktat [mmol/L]	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.7	1.2 ± 0.3	0.975	0.001
RPE [Punkte]	10.6 ± 1.8	10.9 ± 1.6	11.3 ± 1.2	0.542	0.422
Kraft [W]	106.8 ± 28.4	85.8 ± 30.5	-	0.023	-
Umdrehungen [rpm]	79.9 ± 12.0	71.6 ± 10.3	-	0.018	-

%; Prozent; bpm: Schläge pro Minute; mmol: Millimol; L: Liter; RPE: rating of perceived exertion: Visuelle Analogskala zur Erfassung der subjektiven Erschöpfung (Borg 1977); W: Watt; rpm: Umdrehungen pro Minute auf dem Fahrradergometer;

3.3. Ausdauerkapazität

Tabelle 2 zeigt die Resultate der Ausdauerkapazität für alle Gruppen vor und nach der Interventionsperiode. Die Ausdauerkapazität verbesserte sich signifikant in beiden Ausdauertrainingsgruppen. Die Gruppe der Tischfußball spielenden schizophrenen Patienten verbesserte sich nicht in Bezug auf die Ausdauerkapazität. Die PWC verbesserte sich sowohl bei den schizophrenen Patienten als auch den gesunden Kontrollprobanden signifikant nach Durchführung der Studienintervention: PWC 130 zeigte einen signifikanten Anstieg in beiden Gruppen (Patienten: 16% Anstieg, 15 W, $p = 0.033$; gesunde Kontrollprobanden: 12% Anstieg, 13 W, $p = 0.044$), ebenso stieg die PWC 150 signifikant an (Patienten: 14% Anstieg, 18 W, $p = 0.011$; gesunde Kontrollprobanden: 11% Anstieg, 16 W, $p = 0.001$). Unterschiedliche Antworten auf die Trainingsintervention wurden bei der Leistungsfähigkeit während der Laktatkonzentration von 2 respektive 3 mmol/l gefunden. Während die getretene Watt-Zahl bei einem Laktatspiegel von 3 mmol/l bei den gesunden Kontrollprobanden nach der Intervention signifikant anstieg (9% Anstieg, 13 W, $p = 0.038$), zeigten die schizophrenen Patienten nur einen nicht signifikanten Anstieg von 1% (2 W, $p = 0.902$). Ebenso stieg die Leistung bei einer Laktatkonzentration von 2 mmol/l bei den gesunden Kontrollprobanden um 18 W (17% Anstieg, $p = 0.095$) und bei den schizophrenen Patienten um 8 W (8%, $p = 0.687$). Die schizophrenen Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung der erreichten maximalen Kraft bei Beendigung der Testuntersuchung (9% Anstieg, 16 W, $p = 0.025$), während die gesunden Kontrollprobanden nur einen Trend zeigten (6% Anstieg, 13 W, $p = 0.057$). Die maximale Sauerstoffaufnahme zeigte in beiden Gruppen keine signifikante Verbesserung. Die schizophrenen Patienten zeigten allerdings eine numerisch stärkere Antwort als die gesunden Kontrollprobanden (Patienten: 11% Anstieg, 0.273 l/min, $p = 0.296$; gesunde Kontrollprobanden: 0.4% Anstieg, 0.02 l/min, $p = 0.902$). Zusätzlich zeigte ein Vergleich der maximalen Kraft in beiden Patientengruppen eine signifikante Zeit x Gruppeninteraktion ($p = 0.014$, die maximale Kraft stieg nur in der Ausdauertrainingsgruppe signifikant an), was als weitere statistische Bestätigung gelten kann, dass die Intervention mittels Tischfußball die Ausdauerkapazität nicht veränderte. Die Änderung der Leistungsfähigkeit bei einer Laktatkonzentration von 2 mmol/l war signifikant positiv korreliert mit der Dosis der Antipsychotika ($r = 0.502$, $P < 0.05$). Alle anderen Ausdauerparameter korrelierten nicht mit der Dosis der

Antipsychotika. Alle Parameter der Ausdauerkapazität sanken zum Ende der dreimonatigen postinterventionellen Nachbeobachtungszeit. Somit konnte gezeigt werden, dass das zwölfwöchige Trainingsprogramm sowohl durchführbar als auch wirksam war, sowohl für die Patienten mit einer chronischen Schizophrenie als auch für die gesunden Kontrollprobanden. Die als Kontrollintervention funktionierende Tischfußballgruppe zeigte dabei, wie zu erwarten war, keinerlei Verbesserung der Ausdauerkapazität. Die Patienten mit einer Schizophrenie waren dabei sowohl zu Studienbeginn als auch nach drei Monaten in ihrer Ausdauerkapazität eingeschränkter als die gesunden Kontrollprobanden; diese Differenz war statistisch signifikant in den Parametern der maximal erreichten Kraft. Bei den Werten der PWC erreichten die Patienten nach dem dreimonatigen Ausdauertraining höhere Werte als gesunde Kontrollprobanden zu Beginn der Trainingsintervention, in allen anderen Parametern erreichten die schizophrenen Patienten trotz eines dreimonatigen Ausdauertrainings nicht das Niveau der gesunden Kontrollprobanden vor der Intervention. Die schizophrenen Patienten zeigten dabei im Vergleich zu den gesunden Kontrollen keine signifikante Adaptation des Energiestoffwechsels (hier gemessen als getretene Kraft in Watt zu bestimmten Konzentrationen des Laktats im Blut). Ein reduziertes Adaptationspotential könnte in einer veränderten Funktion der Mitochondrien bei schizophrenen Patienten begründet liegen. Diese Hypothese wird durch verschiedene Argumentationslinien gestützt, wie z.B. die die Assoziation des Schizophrenie Suszeptibilitätsgenes DISC-1 (*disrupted-in-schizophrenia-1*) mit mitochondrialer Dysfunktion (Park et al. 2010). Ebenso zeigten sich Laktatkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis von schizophrenen Patienten erhöht (Regenold et al. 2009).

Tabelle 2: Änderungen der Ausdauerkapazität im Mittelwert mit Standardabweichung und Vergleich vor und nach der Trainingsintervention

Parameter der Ausdauerkapazität		Gesunde Kontrollprobanden (HC)	Schizophrenie Ausdauertraining (SE)	Schizophrenie Tischfußball (ST)
PWC 130 [W] (HC: n=22; SE: n=19; ST: n=18)	prä	106.9 ± 32.1	95.2 ± 29.5	96.1 ± 29.1
	post	119.5 ± 34.6	110.6 ± 36.8	99.1 ± 34.7
	p-Wert nicht korrigiert/korrigiert	0.011/0.044	0.005/0.033	0.552/0.552
PWC 150 [W] (HC: n=22; SE: n=20; ST: n=19)	prä	143.6 ± 38.0	128.5 ± 43.0	126.0 ± 44.8
	post	159.5 ± 38.1	146.8 ± 44.1	134.8 ± 48.6
	p-Wert nicht korrigiert/korrigiert	< 0.0005/0.001	0.001/0.011	0.123/0.496
Kraft bei Laktat = 2 mmol/L [W] (HC: n=22; SE: n=20; ST: n=20)	prä	102.0 ± 37.5	90.5 ± 39.8	83.1 ± 32.0
	post	119.6 ± 36.7	98.2 ± 43.3	89.5 ± 38.8
	p-Wert nicht korrigiert/korrigiert	0.019/0.095	0.229/0.687	0.340/0.552
Kraft bei Laktat = 3 mmol/L (HC: n=21; SE: n=19; ST: n=21)	prä	137.5 ± 37.0	123.3 ± 34.9	107.9 ± 35.4
	post	150.4 ± 31.0	125.0 ± 44.3	116.8 ± 39.4
	p-Wert nicht korrigiert/korrigiert	0.010/0.038	0.714/0.902	0.052/0.312
maximale Kraft [W] (HC: n=17; SE: n=11; ST: n=13)	prä	207.5 ± 39.8	171.3 ± 48.5	178.0 ± 48.8
	post	220.0 ± 46.4	187.3 ± 53.5	181.1 ± 49.4
	p-Wert nicht korrigiert/korrigiert	0.015/0.057	0.003/0.025	0.297/0.529
Sauerstoffaufnahme [L/min] (HC: n=15; SE: n=11; ST: n=13)	prä	3.039 ± 0.627	2.566 ± 0.731	2.852 ± 0.808
	post	3.050 ± 0.709	2.839 ± 0.899	2.759 ± 0.654
	p-Wert nicht korrigiert/korrigiert	0.902/0.902	0.074/0.296	0.397/0.552

PWC: physical working capacity (getretene Kraft in Watt bei einer definierten Herzfrequenz, hier 130 bzw. 150 Schläge pro Minute);
W: Watt; mmol: Millimol; L: Liter; min: Minute; n: Anzahl der Teilnehmer; prä: vor der Trainingsintervention; post: nach der Trainingsintervention;

4. Effekt der Studienintervention auf klinische Symptome und Alltagsfähigkeiten

Die in diesem Kapitel dargestellten Effekte der Studienintervention auf die klinischen Symptome und die Fähigkeiten der schizophrenen Patienten in ihrem Alltag sind in der Veröffentlichung Malchow et al. (2015) dargestellt.

4.1. Klinische Symptome

Bei den in diese klinische Untersuchung eingeschlossenen schizophrenen Patienten wurde zu Beginn, nach sechs Wochen und nach drei Monaten ein standardisiertes psychopathologisches Rating mittels der *Positive- and Negative-Symptom-Scale* (PANSS (Kay et al. 1987)) durchgeführt. Das psychopathologische Rating mit der PANSS liefert Aussagen zu der jeweiligen Ausprägung der Einzelsymptome und fasst diese in drei Scores zusammen (PANSS Positiv, PANSS Negativ, PANSS Allgemeinsymptome), die dann zu einem Gesamtsummenscore addiert werden (PANSS Gesamt).

Somit lässt sich mittels dieses Instrumentes auch eine differentielle Aussage bezüglich der Auswirkungen der Studienintervention auf das Negativ-Syndrom der Schizophrenie machen. Die PANSS-Scores zwischen den schizophrenen Patienten, die Ausdauersport betrieben, unterschieden sich nicht signifikant von denen der Patienten, die Tischfußball spielten. Nach drei Monaten fanden sich Zeiteffekte für den PANSS-Gesamtscore ($F = 4.2$; $df = 2, 37$; $P = 0,022$) und Zeiteffekte für den PANSS Negativ-Score ($F = 5.3$; $df = 2, 37$; $P = 0,009$). Signifikante Zeit x Gruppeninteraktionen konnten sowohl für den PANSS Positiv-Score ($F = 3.5$; $df = 2, 37$; $P = 0,042$) und PANSS Negativ-Score ($F = 3.5$; $df = 2, 37$; $P = 0.041$) beobachtet werden. Der PANSS Negativ-Score verminderte sich nach drei Monaten im Vergleich zu dem Zeitpunkt nach sechs Wochen um 14,3% ($P = 0,017$) und im Vergleich zu der Baseline-Messung um 14,7% ($P = 0,022$) in der Gruppe der schizophrenen Patienten, die ein Ausdauertraining absolviert hatten. Die Patienten, die Tischfußball spielten, zeigten eine Verminderung des PANSS Positiv-Score (sechs Wochen vs. Baseline: -7,7%, $P = 0,046$; drei Monate vs. Baseline: -10,1%, $P = 0,035$) und im PANSS-Gesamtscore (drei Monate vs. Baseline: -7,8%, $P = 0,037$).

Die Schwere der Negativ-Symptomatik der schizophrenen Patienten, die Ausdauertraining über drei Monate durchführten, nahm im Vergleich von drei Monaten vs. sechs Wochen signifikant ab.

4.2. Einfluss auf Alltagsfähigkeiten

Um sowohl die Schwere der Erkrankung als auch das Funktionieren der Patienten in ihrem täglichen Alltag zu messen, wurden verschiedene Skalen eingesetzt. Zur Messung der Schwere der Erkrankung kam der *Clinical global impression severity Index* (CGI-S) (Guy 1976) zum Einsatz. Um die Funktionalität der Patienten im Alltag beurteilen zu können, kam das *Global assessment of functioning* (GAF) zur Anwendung (Endicott et al. 1976). Weiterhin wurde die soziale Integration der Patienten mittels der *Social adaptation scale II* (SAS-II) gemessen (Weissman et al. 1978).

Obwohl die beiden schizophrenen Patientengruppen sich nicht signifikant in der Länge der jeweiligen Erkrankung oder Symptomschwere unterschieden, deuteten die CGI-S-Werte ein etwas weniger schwer betroffenes Kollektiv von schizophrenen Patienten in der Tischfußballgruppe an ($Z = -3.2$, $P = 0.002$), was sich ebenfalls in der etwas niedrigeren Dosierung von Chlorpromazin-äquivalenten Dosen der antipsychotischen Medikamente sowohl täglich ($Z = -2.8$, $P = 0.004$) als auch in der kumulativen Gesamtdosis ($Z = -3.0$, $P = 0.002$) zeigte.

Bei Einschluss und vor Beginn der Studienintervention zeigten sich zwischen beiden schizophrenen Patientengruppen keine Differenzen im GAF-Wert. In der longitudinalen Analyse zeigten sich beim GAF-Wert signifikante Zeiteffekte ($F = 5.0$; $df = 2, 37$; $P = 0.012$) und signifikante Zeit x Gruppen-Effekte ($F = 3.7$; $df = 2, 37$; $P = 0.033$). Nach drei Monaten zeigten die schizophrenen Patienten, die ein aerobes Ausdauertraining absolviert hatten, einen signifikanten Anstieg des GAF-Werte im Vergleich zum Studienstart (+ 16.6%, $P = 0.001$, dieses Ergebnis blieb signifikant nach einer Bonferroni-Korrektur für die Anzahl der Subgruppenvergleiche) und gegenüber dem GAF-Wert nach sechs Wochen des Trainings (+ 9.1%, $P = 0.041$). Die schizophrenen Patienten, die Tischfußball spielten, zeigten keine Verbesserung des täglichen Funktionierens in der GAF-Skala.

Da die Werte der SAS-II signifikante Abweichung von der Normalverteilung zeigten, wurden für die Analyse non-parametrische Tests verwendet. Vor Beginn der Studienintervention unterschieden sich bereits die beiden Gruppen der

schizophrenen Patienten signifikant. Dabei zeigten die Patienten, die der Gruppe mit dem aeroben Ausdauertraining zugeteilt worden waren, einen höheren Score in der sozialen Adaptationsskala, generell ($Z = -2.6$, $P = 0.017$) und in den sozialen Aktivitäten/Freizeitaktivitäten-Scores ($Z = -2.1$, $P = 0.049$), was für eine schlechtere soziale Anpassung der Patienten spricht, die für das aerobe Ausdauertraining eingeteilt wurden. Der SAS-II-Score nahm in der Ausdauertrainings-Gruppe nach drei Monaten Training verglichen mit dem Studienstart signifikant ab ($Z = -3.0$, $P = 0.003$, Signifikanz blieb nach Bonferoni-Korrektur erhalten), was für eine Verbesserung der sozialen Anpassung und des sozialen Funktionierens spricht. In den Subscores zeichnete sich eine signifikante Verbesserung in den Subskalen soziale Aktivitäten / Freizeitaktivitäten ($Z = -2.5$, $P = 0.012$) und der Haushaltsführung ($Z = -2.1$, $P = 0.035$) ab. Die Gruppe der schizophrenen Patienten, die drei Monate lang Tischfußball gespielt hatte, zeigte keine Verbesserung der sozialen Adaptation über die Zeit der Intervention.

5. Effekte von aerobem Ausdauertraining auf die Neurokognition

Positive Effekte von aerobem Ausdauertraining auf die Kognition konnten bereits in mehreren Untersuchungen gezeigt werden (z.B. Gorczynski and Faulkner 2010, Pajonk et al. 2010, Scheewe et al. 2012a, Übersicht siehe Malchow et al. 2013). Die Sportinterventionen in diesen Studien waren sehr unterschiedlich und bestanden aus Yoga, einem Zirkeltraining bis hin zu dem Gebrauch von Fahrradergometern. Nicht nur der Trainingsstimulus war unterschiedlich, auch die Dauer und die Frequenz des Trainingsreizes und die Gesamtdauer der Intervention unterschieden sich stark, was den Vergleich der Ergebnisse erschwert. Die in diesem Habilitationsprojekt eingesetzten neuropsychologischen Tests waren so gewählt, dass die kognitiven Domänen ausgewählt wurden, die in der Literatur in einem Zusammenhang mit funktionellen, lebenspraktischen Tätigkeiten gesehen werden (Green et al. 2000). Hierbei kam für das verbale Arbeitsgedächtnis die deutsche Version des *Verbal learning memory test* (VLMT) (Müller et al. 1997) zum Einsatz. Die Zusammenführung einzelner Variablen des VLMT in einen Composite Score für Short-Term-Memory (STM) und Long-Term-Memory (LTM) basierten auf vorhergehenden Faktoranalysen dieses Testes (Müller et al. 1997). Hierbei wird eine Liste von 15 Wörtern den Probanden fünfmal vorgelesen. Nach jedem Mal wird die

Anzahl der Wörter gezählt, die der Proband erinnert. Eine Liste mit Distraktoren (intrusion list) von 15 verschiedenen Wörtern wird dann präsentiert und muss sofort erinnert werden. Die Anzahl der erinnerten Wörter von der Präsentation der ersten Wortliste und die Anzahl der Wörter, die von der Distraktionsliste erinnert werden, werden zu einem Index des verbalen Kurzzeitgedächtnisses (verbal STM) addiert. Nach der Erinnerung der intrusion list soll sich der Patient an die Wörter der ersten Liste erinnern, einmal sofort und noch einmal nach 30 Minuten. Die Summe der an diesen zwei Messpunkten erinnerten Wörter summierten wir zum Indexparameter für das verbale Langzeitgedächtnis (verbal LTM) (Pajonk et al. 2010). Die Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde mit dem *Trail making test* (TMT) Teil A (TMT-A) und B (TMT-B) gemessen (Reitan and Wolfson 1993). Der *Wisconsin card sorting test* (WCST, 64 Kartenversion) wurde zum Messen der kognitiven Flexibilität benutzt (Kongs et al. 1993). Alle Rater und die Personen, die die kognitive Testung vornahmen, waren bezüglich der Studienintervention verblindet.

5.1. Verbales Kurz- und Langzeitgedächtnis

Der STMS-Score des VLMT unterschied sich bei Studieneinschluss nicht zwischen den beiden Gruppen schizophrener Patienten. Der STM-Score zeigte signifikante Zeiteffekte ($F = 4.6$; $df = 2, 53$; $P = 0.015$) und Zeit-x-Gruppeninteraktionen ($F = 2.7$; $df = 4, 108$; $P = 0.034$). Die STM-Scores stiegen in der Gruppe der Patienten, die Ausdauertraining absolvierten, im Vergleich von drei Monaten vs. sechs Wochen um 10.2% ($P = 0.030$), in der Gruppe der Tischfußball spielenden schizophrenen Patienten im Vergleich von sechs Wochen vs. Studienbeginn um +17.7% ($P = 0.021$) und bei den gesunden Kontrollprobanden im Vergleich von drei Monaten vs. sechs Wochen +11% ($P = 0.022$) und im Vergleich von drei Monaten vs. Studienbeginn um +17.2% ($P = 0.013$). Auch der LTM-Score des VLMT unterschied sich bei Studienbeginn nicht zwischen den Gruppen. Es konnte somit ein signifikanter Zeiteffekt ($F = 11.0$; $df = 2, 53$; $P < 0.0005$) nachgewiesen werden. Die LTM-Scores erhöhten sich in der Ausdauertrainingsgruppe im Vergleich von drei Monaten vs. sechs Wochen um +12.7% ($P = 0.030$), nicht aber in der Gruppe der Tischfußball spielenden schizophrenen Patienten. In der gesunden Kontrollgruppe stieg der LTM-Score um 14.8% nach drei Monaten im Vergleich zu sechs Wochen und um +13.7% im Vergleich von drei Monaten vs. Studienbeginn ($P < 0.0005$).

5.2. Arbeitsgeschwindigkeit

Zu Studienbeginn zeigten sich keine Gruppenunterschiede für den TMT-A und TMT-B. Die Gruppe schizophrener Patienten, die Tischfußball spielte, brauchte länger als die gesunde Kontrollgruppe um den TMT-A ($P = 0.037$) und den TMT-B ($P = 0.039$) zu vervollständigen, was auf eine schlechtere visuelle Aufmerksamkeit und Schwierigkeiten beim Wechsel zwischen Aufgaben hinweist. Die Zeitdauer um den TMT-A zu vervollständigen zeigte signifikante Zeiteffekte ($F = 9.5$; $df = 2, 53$; $P < 0.0005$) und Zeit-x-Gruppeninteraktionen ($F = 2.5$; $df = 4, 108$; $P = 0.045$). Die Dauer den TMT-A zu vervollständigen sank in der Gruppe der Tischfußball-Patienten im Vergleich von drei Monaten vs. sechs Wochen um -15.8% ($P = 0.003$) und im Vergleich von drei Monaten vs. (zu) Studienbeginn um -18.1% ($P = 0.007$). Ebenso sank die Geschwindigkeit den TMT-A zu komplettieren in der Gruppe der Kontrollprobanden im Vergleich von drei Monaten vs. sechs Wochen um -20.3% ($P = 0.020$) und im Vergleich von drei Monaten vs. (zu) Studienbeginn um -15.7% ($P = 0.001$). Die Zeitdauer zur Komplettierung des TMT-B zeigte ebenfalls signifikante Zeiteffekte ($F = 20.1$; $df = 2, 53$; $P < 0.0005$). Die Zeitdauer sank in der Gruppe der Patienten, die Tischfußball spielte, um -27.4% im Vergleich von drei Monaten vs. sechs Wochen ($P = 0.001$) und im Vergleich von drei Monaten vs. Studienbeginn um -25.1% ($P = 0.035$). Ebenso verbesserten sich die gesunden Kontrollprobanden um -23.8% im Vergleich von drei Monaten vs. sechs Wochen ($P = 0.016$) und im Vergleich von drei Monaten vs. Studienbeginn um -22.0% ($P = 0.001$). Die Gruppe der schizophrenen Patienten, die ein Ausdauertraining erhielt, zeigte keine signifikanten Veränderungen im TMT-A oder TMT-B. Nach der Adjustierung der Daten zu Studienbeginn und den Werten nach sechs Wochen wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede für die Performanz im TMT-A oder TMT-B gefunden.

5.3. Kognitive Flexibilität

Die Gesamtsumme der korrekt erkannten Änderungen im WCST wich signifikant von der Normalverteilung ab, weshalb die statistische Analyse mit non-parametrischen Methoden erfolgte. Es gab keine Gruppenunterschiede zu Studienbeginn. Die schizophrenen Patienten, die ein Ausdauertraining erhielten, zeigten eine Verbesserung im WCST-Summenscore im Vergleich von drei Monaten vs. sechs

Wochen ($Z = -2.6$, $P = 0.008$), was auf eine verbesserte kognitive Flexibilität der schizophrenen Patienten nach dem Ausdauertraining hinweist. Die gesunden Kontrollen zeigten ebenfalls eine Verbesserung nach drei Monaten im Vergleich zu sechs Wochen ($Z = -2.5$, $P = 0.011$). Die Gruppe der schizophrenen Patienten, die Tischfußball spielten, zeigten über den Zeitraum keine signifikante Verbesserung im WCST.

5.4. Meta-Analyse und Meta-Regressions-Analyse der neurokognitiven Daten

Als nächsten Schritt habe ich die von mir in meinem Habilitationsprojekt erhobenen kognitiven Daten im Rahmen eines internationalen kollaborativen Projektes in eine umfangreiche Metaanalyse einfließen lassen. Die Daten dieser Metaanalyse wurden in dem renommierten Journal Schizophrenia Bulletin veröffentlicht (Firth et al. 2017) und haben gezeigt, dass trotz einer großen Heterogenität und Variabilität der eingeflossenen Studien dennoch positive Effekte von aerobem Ausdauertraining auf die kognitiven Outcome-Parameter bei Patienten mit einer Schizophrenie zu erheben sind. Kognitive Defizite gelten neben positiven und negativen Symptomen, wie bereits in der Einleitung erwähnt, als die dritte Symptomsäule der Schizophrenie und sind wesentliche Prädiktoren für eine lebenslange Behinderung und ein schlechtes Therapie-Outcome. Die Metaanalyse zeigte hierbei, dass durch aeroben Ausdauersport verschiedene kognitive Domänen wie Arbeitsgedächtnis, soziale Kognition und Aufmerksamkeit verbessert werden können. Dies ist umso wichtiger, da diese Parameter bei Patienten mit einer Schizophrenie gestört zu sein scheinen (Falkai et al. 2012). Dass es sich um keinen unspezifischen Effekt von Bewegung handelt, konnte in dieser Metaanalyse dadurch herausgearbeitet werden, dass diejenigen Interventionen, die sich durch ein professionelles Training auszeichneten, am effektivsten waren, während unspezifische Interventionen weniger Effektivität zeigten. Dies ist ein weiterer Beleg für die in meiner Habilitation aufgestellte Hypothese, dass Sportintervention bei Patienten mit einer Schizophrenie einen pathophysiologisch orientierten kausalen Therapieansatz ermöglichen.

6. Neurobiologische Korrelate von aerobem Ausdauertraining

Die Studie von Pajonk et al. (Pajonk et al. 2010) zeigte ein signifikant vergrößertes Hippocampus-Volumen sowohl in der Sportgruppe der schizophrenen Patienten als

auch in der gesunden Kontrollgruppe, ohne dass jedoch zwischen diesen Beiden Gruppenunterschiede gezeigt werden konnten. Betrachtet man ausschließlich die Patienten mit einer Schizophrenie, so resultierte das aerobe Ausdauertraining in einer signifikant stärkeren Hippocampus-Vergrößerung als in der Kontrollbedingung (Tischfußball). Dabei korrelierte die Zunahme des Hippocampus-Volumens positiv mit der aeroben Fitness sowie der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität der schizophrenen Patienten. Weiterhin konnte mittels der Magnetresonanztomographie ein erhöhter Quotient von N-Acetyl-Aspartat (NAA):Kreatinin im Hippocampus in der Gruppe schizophrener erkrankter Ausdauersportler gefunden werden, was für Veränderungen der neuronalen Funktion in dieser Hirnregion spricht (Pajonk et al. 2010). In einer weiteren Untersuchung derselben Stichprobe konnten Falkai et al. (2013) im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden bei schizophrenen Patienten in kortikalen Arealen keine Veränderungen der Architektur nach dem aeroben Ausdauertraining finden (Falkai et al. 2013). Diese ersten neurobiologischen Befunde bei schizophrenen Patienten konnte die Arbeitsgruppe um Scheewe nicht replizieren (Scheewe et al. 2013b). Scheewe und Kollegen fanden keine Veränderungen des Gesamthirnvolumens, des Hippocampusvolumens oder der kortikalen Dicke bei schizophrenen Patienten nach einem Ausdauertraining (Scheewe et al. 2013b). In beiden Studien hielten nur kleine Fallzahlen an schizophrenen Patienten Einzug in die magnetresonanztomographische Auswertung n=8 (Pajonk et al. 2010, Falkai et al. 2013) respektive n=18 (Scheewe et al. 2013b) hirnstruktureller Veränderungen durch aeroben Ausdauersport, sodass bisher keine definitiven Aussagen zu diesem Teilaspekt getroffen werden konnten. Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse der Effekte der Intervention auf die Hirnstruktur wurden in Malchow et al. (2016) veröffentlicht.

6.1. Stichprobenbeschreibung der Bildgebungskohorte

Aus der in Kapitel 2.1 beschriebenen Gesamtstichprobe erhielten insgesamt 20 schizophrene Patienten mit der Studienintervention, 19 Schizophrenie-Patienten, die Tischfußball spielten und 21 gesunde Kontrollen zu Beginn dieses Kapitels genannten Zeitpunkten eine strukturelle magnetresonanztomographische

Untersuchung des Gehirns. Die soziodemographischen und klinischen Charakteristika der Bildgebungsstichprobe finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Soziodemographische, klinische und Leistungsdaten der Stichprobe

	Schizophrenie Ausdauertraining (SE)			Gesunde Kontroll- probanden (HC)			Schizophrenie Tischfußball (ST)			Gruppenvergleich ANOVA*		
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd	F	df	p
Alter (Jahre)	20	36,3	11,7	21	37,4	11,5	19	35,3	14,5	0,1	2, 57	0,87
Körpergröße (cm)	20	178,8	10,4	21	175,5	9,9	19	176,2	8,6	0,6	2, 57	0,53
Körpergewicht (kg)	20	93,1	17,0	21	79,5	14,6	19	86,8	16,6	3,7	2, 57	0,032
Hüftumfang (cm)	20	101,1	12,4	21	89,1	12,8	19	92,4	18,7	3,6	2, 57	0,035
Schulbildung (Jahre)	20	11,8	1,6	21	11,9	1,4	19	11,4	1,9	0,6	2, 57	0,57
Schulbildung inkl. Berufsausbildung und Hochschulstudium (Jahre)	20	15,2	3,9	21	16,2	3,8	18	14,8	3,5	0,7	2, 56	0,50
Rauchen (Zigaretten/Tag)	20	7,7	10,7	21	2,5	6,5	19	4,1	6,6	Chi ² = 3,2	2	0,20
Systolischer Blutdruck (mmHG)	20	124,0	19,1	21	133,5	14,6	19	133,2	14,4	2,2	2, 57	0,118
Diastolischer Blutdruck (mmHG)	20	74,1	12,9	21	76,9	10,4	19	80,6	10,4	1,6	2, 57	0,20
Herzfrequenz in Ruhe (Schläge/Minute)	20	84,5	15,4	21	73,3	13,3	19	84,7	14,4	4,2	2, 57	0,020
Erkrankungsdauer (Jahre)	20	9,3	7,9				19	11,1	10,8	0,4	1, 37	0,54
Anzahl Krankenhausaufenthalte	20	4,2	3,4				19	4,9	6,7	0,2	1, 37	0,64
PANSS-positiv score Studienbeginn	20	13,8	7,6				19	13,8	4,9	0,0	1, 37	0,99
PANSS-positiv score nach 3 Monaten	20	12,6	5,6				19	12,5	4,2	0,0	1, 37	0,96
PANSS-negativ score Studienbeginn	20	19,3	8,8				19	19,6	8,8	0,0	1, 37	0,89
PANSS-negativ score nach 3 Monaten	20	16,2	6,3				19	18,3	8,5	0,8	1, 37	0,38
PANSS-allgemein score Studienbeginn	20	31,8	18,8				19	40,4	14,6	2,6	1, 37	0,12
PANSS-allgemein score nach 3 Monaten	20	29,8	14,3				19	37,0	13,6	2,6	1, 37	0,11
PANSS Gesamtscore Studienbeginn	20	64,8	32,9				19	73,8	26,6	0,9	1, 37	0,35
PANSS Gesamtscore nach 3 Monaten	20	58,5	24,6				19	67,8	25,1	1,4	1, 37	0,25
PWC 130 per kg Studienbeginn	18	1,1	0,3	21	1,3	0,4	18	1,1	0,3	3,4	2, 54	0,040
PWC 130 per kg nach 3 Monaten	18	1,2	0,4	21	1,5	0,4	17	1,1	0,3	4,9	2, 53	0,011
PWC 130 per kg nach 3 Monaten	19	1,1	0,4	21	1,4	0,3	19	1,0	0,4	6,6	2, 56	0,003
CPE Tagesdosis Studienbeginn	20	794	703				19	337	309	Z = -2,5	1	0,011
CPE Tagesdosis nach 3 Monaten	20	799	764				19	311	322	Z = -2,5	1	0,012
CPE Tagesdosis nach 6 Monaten	19	615	647				19	281	307	Z = -2,4	1	0,015
CPE Gesamtdosis		1347	118					5382	534			
Beobachtungszeitraum	20	62	816				19	4	04	Z = -2,8	1	0,005
										Likelihood ratio test		
										Chi²	df	p
Geschlecht (männlich/weiblich)		14 / 6			14 / 7			13 / 6		0,1	2	0,97
Händigkeit (rechts/links)		16 / 4			17 / 4			18 / 1		2,4	2	0,30
Partnerschaft (ja/nein)		1 / 18			9 / 12			5 / 14		8,5	2	0,014
Beschäftigung (Arbeit/keine Arbeit)		7 / 13			18 / 3			8 / 11		13,6	2	0,001
Wohnt alleine/andere Wohnform		15 / 5			19 / 2			13 / 6		3,3	2	0,19
Antidepressivum (ja/nein)		6 / 14						3 / 16		1,1	2	0,29

n = Gruppengröße; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; F = F-Statistik; Chi² = Chi-Quadrat-Test; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit Fehler 1. Art; PANSS: Positive- and Negative-Symptom-Scale; PWC: physical working capacity (getretene Kraft in Watt bei einer definierten Herzfrequenz, hier 130 bzw. 150 Schläge pro Minute); CPE = Chlorpromazinäquivalente; * = ANOVA soweit nicht anders gekennzeichnet; & = Resultate Kruskal-Wallis-Test; § = Resultate Mann-Whitney-U-Test;

6.2. Parameter der strukturellen Magnetresonanztomographie

Die strukturelle Magnetresonanztomographie des gesamten Gehirns wurde auf einem einzelnen 3-Tesla-Scanner (Magnetom TIM Trio, Siemens, Erlangen, Deutschland) akquiriert. Dabei kam eine Standard 8-Kanal-Kopfspule mit einem phasengesteuerten Feld zum Einsatz. Der Kopf der Probanden wurde mit einem Kissen stabilisiert um Bewegungen während des Akquisitionsvorgangs zu minimieren. Ein dreidimensionaler anatomischer T1-gewichteter Datensatz des gesamten Kopfes wurde mit der MP-RAGE-Sequenz (magnetization prepared rapid gradient echo) aufgenommen; 176 kontinuierliche sagittale Schnitte von 1 mm Dicke, echo time = 3.26 ms, repetition time = 2250 ms, inversion time = 900 ms, flip angle 9°, in-plane voxel size 1x1 mm². Alle Aufnahmen wurden von einem Facharzt für Neuroradiologie einer Qualitätskontrolle unterzogen, depersonalisiert und anonymisiert, um die Verblindung des Untersuchers bezüglich der Identität der Probanden zu gewährleisten.

6.3. Methodik der Postprozessierung und Auswertung der strukturellen Magnetresonanztomographie

Der hoch auflösende Datensatz wurde mittels AFNI präprozessiert. Alle Bilder wurden visuell inspiziert und bezüglich der Bewegungsartefakte einer Qualitätskontrolle unterzogen. Wir führten eine voxel-basierte morphometrische (VBM) Untersuchung der Daten mittels des Softwarepakets FSL Version 5.0.5 durch. Weiterhin wurde der Datensatz bezüglich der subkortikalen Volumina in einem automatisierten longitudinalen Analyseverfahren mittels FreeServer Version 5.3.0 untersucht. Darüber hinaus wurde der Hippocampus beidseitig im Sinne eines region of interest (ROI)-Ansatzes manuell nach einem manualisierten Vorgang ausgewertet. Dazu wurden die aus der FreeServer Software gewonnenen hippocampalen Grenzen manuell mittels der Software 3D-Slicer Version 4.3.1 editiert. Bei Unsicherheiten in der Festlegung der Grenzen des Hippocampus wurden diese mit einer erfahrenen Fachärztin für Neuroradiologie nachbesprochen, die ebenso bezüglich des Datensatzes verblindet war. Die finale Berechnung der ROI-Volumina wurde ebenfalls mit 3D-Slicer durchgeführt. Bezüglich der statistischen Analyse der erhaltenen Werte kam SPSS Statistics 21 zum Einsatz.

6.4. Longitudinale voxel-basierte morphometrische Analyse

Dieser hypothesenfreie Analyseansatz zeigte einen korrigierten Trend für ein voxel-Cluster im linken anterioren Temporallappen ($p < 0.1$ korrigiert; siehe Abbildung 1a). Die weitere Analyse mit einer Maske des anterioren medialen temporalen Gyrus aus dem Harvard-Oxford-cortical structural Atlas zeigte einen signifikanten Cluster von 462 Voxeln mit erhöhtem Volumen der grauen Substanz in dem linken anterioren Temporallappen bei den Schizophrenie-Patienten, die drei Monate Ausdauertraining absolviert hatten ($x = -48, y = 0, z = -26; p < 0.05$ korrigiert; siehe Abbildung 1b und Tabelle 4). Dieser Effekt korrelierte nicht mit demographischen Variablen wie Alter oder Geschlecht, auch nicht mit klinischen Variablen oder der Dosis der Medikation. Weiterhin verschwand dieser Effekt in den Follow up-Messungen nach weiteren drei Monaten ohne Sport (siehe Abbildung 2a). Dieser Effekt fand sich nicht in der Kontrollgruppe der gesunden Probanden, die ebenfalls über den gleichen Zeitraum ein Ausdauertraining absolviert hatten (siehe Abbildung 2b). In der Gruppe der Schizophrenie-Patienten, die Tischfußball spielten, fanden wir eine Erhöhung der grauen Substanz im anterioren cingulären Cortex und in den Arealen des Motor Cortex ($p < 0.05$ korrigiert, siehe Abbildung 2c). Auch diese Effekte korrelierten nicht mit klinischen Variablen wie Alter oder Geschlecht und ebenfalls nicht mit der Symptomschwere oder der antipsychotischen Medikation. Diese Effekte verschwanden ebenfalls nach weiteren drei Monaten, in denen die schizophrenen Patienten kein Tischfußball mehr spielten (Abbildung 2c). Die Relation zwischen den beobachteten Änderungen im Volumen der grauen Substanz und den zugrundeliegenden Veränderungen auf einer zellulären oder molekularen Ebene bei den Schizophrenie-Patienten bleibt unklar. Die Veränderungen müssen nicht zwangsweise mit strukturellen Gehirnveränderungen zusammenhängen, die spezifisch für das Krankheitsbild der Schizophrenie sind. Auch auf der mikroskopischen Ebene sind die Grundlagen dieser Veränderungen unklar. Mögliche Mechanismen, die diskutiert werden, gehen von einer gesteigerten Neurogenese, Synaptogenese, einem verlängerten Überleben von Nervenzellen und insbesondere von Veränderungen in der Vaskularisation aus. Diese Prozesse könnten die aktivitätsabhängige strukturelle Gehirnplastizität beeinflussen (May 2011, Johansen-Berg 2012). Die Befunde könnten auch für einen Ausgleich des Verlustes von grauer Substanz über die Zeit bei chronisch schizophrenen Patienten durch aeroben Ausdauersport sprechen.

Abbildung 1: Differenz der Dichte der grauen Substanz nach dreimonatiger Studienintervention im Vergleich zu Studienbeginn der Patienten mit Schizophrenie, (a) korrigierter Trend ($p < 0.1$) der Gesamthirn-Analyse, (b) Masken-basierter Analyse-Ansatz (korrigiert, $p < 0.05$) (aus Malchow et al. 2016)

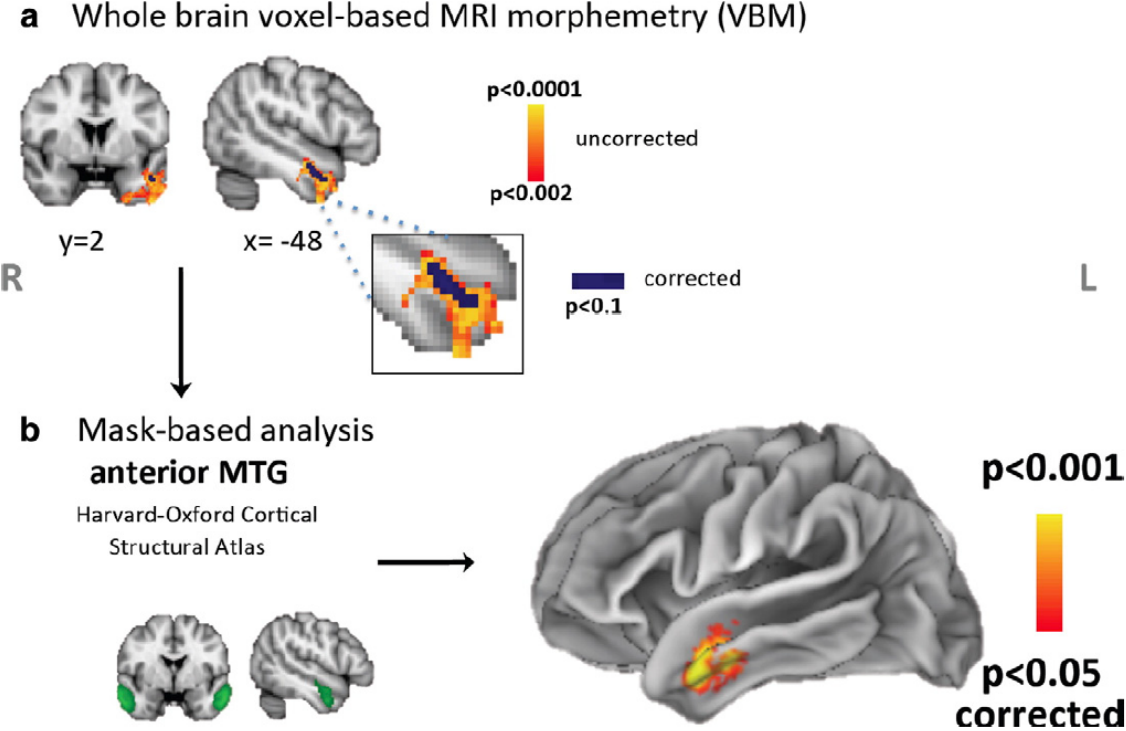


Abbildung 2: Differenzen der Dichte der grauen Substanz nach dreimonatiger Studienintervention im Vergleich zum Studienbeginn aller drei Gruppen (obere Reihe) sowie nach einer weiteren, direkt anschließenden dreimonatigen Trainingspause im Vergleich zum Ende der Studienintervention (untere Reihe) (aus Malchow et al. 2016)

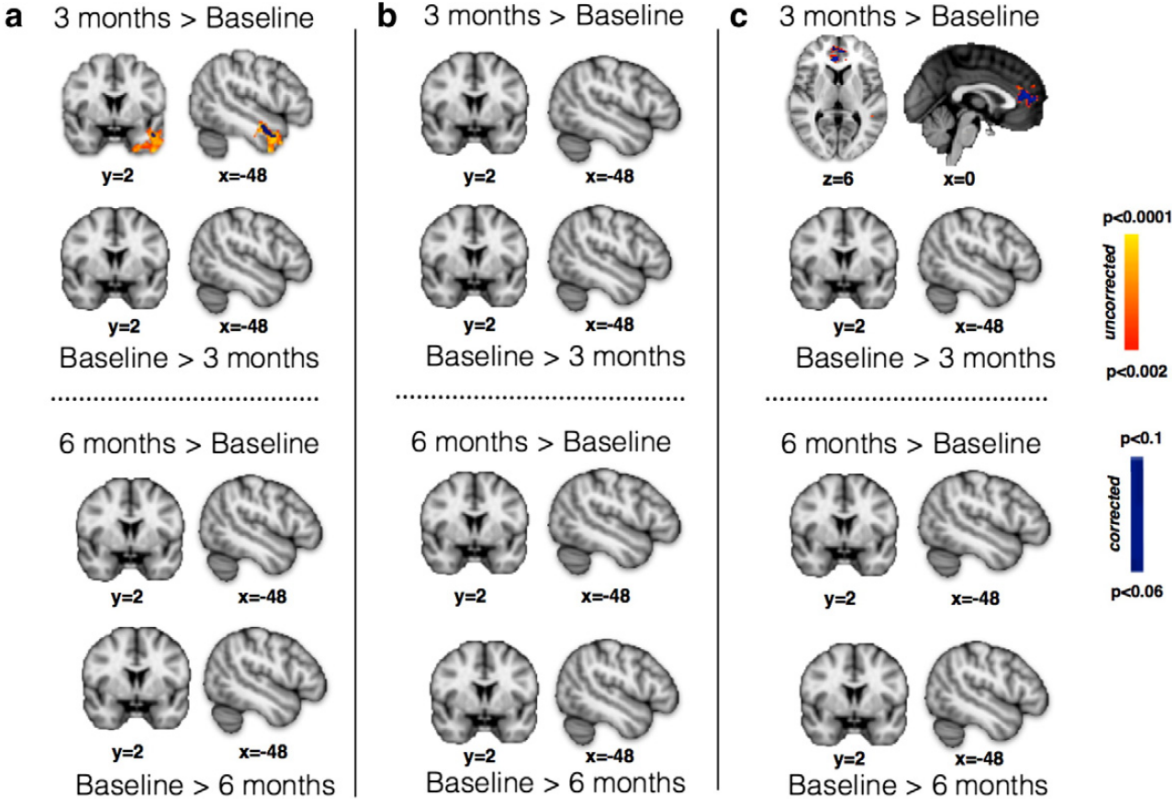


Tabelle 4: Strukturelle Gruppendifferenzen der Dichte der grauen Substanz

Cluster	Region	Hemi-sphäre	Anzahl der Voxel	p-Wert	Koordinaten ^a (X Y Z)		
	<i>Gesamthirn-Analyse</i> 3 Monate Training > baseline $p_{\text{corr}} \leq 0.1$						
1	MTG, STG (BA 21, 38)	L	54	0.083	-48	6	-30
	<i>Masken-basierte Analyse</i> 3 Monate Training > baseline $p_{\text{corr}} \leq 0.05$						
1	ITG, MTG, STG, FG (BA 20,21,22,38)	L	462	0.003	-50	6	-30
	3 Monate Tischfußball > baseline $p_{\text{corr}} \leq 0.1$						
1	ACC, MFG (BA 9, 24, 32)	L,R	364	0.052	-6	48	10

ACC=anteriöer cingulärer cortex, BA=Brodman Area, ITG=inferiöer temporaler gyrus, FG=Fusiföer Gyrus, MFG=medial frontaler Gyrus, MTG=mittlerer temporaler Gyrus, STG=superiöer temporaler Gyrus, STG=superiöer temporaler gyrus; ^aKoordinaten im MNI152 Standardraum

6.5. Hippocampale Volumina

Die hippocampalen Volumina, die wie beschrieben sowohl manuell als auch mit einem voll automatischen Softwareprogramm berechnet wurden, zeigten keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der dreimonatigen Periode des kontinuierlichen Ausdauertrainings. Dies galt sowohl für beide Hippocampi der schizophrenen Patienten, als auch für die gesunden Kontrollprobanden. Ebenso fanden wir keinen Effekt der Intervention auf die hippocampalen Volumina in der Gruppe der Schizophrenie-Patienten, die Tischfußball spielte. Die manuell eingezeichneten Hippocampus-Grenzen und die FreeServer-basierten hippocampalen Volumina korrelierten sowohl zum Zeitpunkt der Baseline als auch nach drei Monaten (Baseline linker Hippocampus: $r=.874$, Baseline rechter Hippocampus: $r=.884$; linker Hippocampus nach drei Monaten: $r=.854$, rechter Hippocampus nach drei Monaten: $r=.891$; alle Korrelationen signifikant auf dem 0.01-Level (2-tailed). Auch die longitudinale Analyse der Volumina anderer subcortikaler Strukturen, die von der FreeServer-Software segmentiert wurden, erbrachten keine signifikanten Veränderungen durch die Studieninterventionen. Da unsere Stichprobe sowohl aus männlichen als auch aus weiblichen Patienten mit einer Schizophrenie bestand, führten wir eine Subgruppenanalyse in einer Gruppe von rechtshändigen

männlichen Schizophrenie-Patienten durch, welche mit dem beschriebenen Sample des Papers von Pajonk und Kollegen (Pajonk et al. 2010) vergleichbar ist. Auch in dieser Subgruppen-Analyse hatte das Ausdauertraining keinen signifikanten Effekt auf das Hippocampus-Volumen oder die hippocampalen Subfield Volumina. Diese Ergebnisse sind denen unserer Vorstudie entgegengesetzt (Pajonk et al. 2010), bestätigen aber die Studie von Scheewe und Kollegen (Scheewe et al. 2013b). In der Studie von Scheewe und Kollegen (Scheewe et al. 2013a, Scheewe et al. 2013b) dauerte die Sportintervention zwar über sechs Monate an, das Ausdauertraining wurde nur an zwei Tagen der Woche durchgeführt, dauerte dafür aber etwas länger (40 Minuten) und wurde von 20 Minuten Krafttraining begleitet. Es wäre möglich, dass nicht die kumulative Gesamtdauer einer Intervention mittels Ausdauertraining sondern die Häufigkeit (Frequenz) und Intensität des Trainingsstimulus eine wichtige Rolle spielt, wenn man den Einfluss von Ausdauersport auf die hippocampale Struktur untersucht. Daher könnten diese Unterschiede der beiden Studien auch für die unterschiedlichen Resultate verantwortlich sein. Auch die Stichprobengröße muss hier mit ins Kalkül gezogen werden. Die in unserer Untersuchung herangezogene manuelle wie auch automatische Segmentierung und die daraus resultierende Volumenbestimmung des Hippocampus korrelierten stark und sollten daher nicht für die negativen Resultate verantwortlich sein.

6.6. Volumina der einzelnen Regionen des Hippocampus

Die dreimonatige Studienintervention hatte keinen Effekt auf die Volumina der einzelnen Unterstrukturen der Hippocampusformation.

6.7. Korrelation mit antipsychotischer Medikation

Abgesehen von signifikanten Korrelationen des absoluten und relativen Volumens des Nucleus caudatus mit den Chlorpromazin-Äquivalenten zu Studienbeginn und mit den Chlorpromazin-Äquivalenten in der kumulativen Dosis ($RHO > 0.41$, $p < 0.01$), hatte die antipsychotische Medikation keinen signifikanten Einfluss auf die Variablen.

7. Einfluss des individuellen genetischen Risikos für die Schizophrenie

Die Schizophrenie hat eine hohe erbliche Komponente von bis zu 80% (Cardno and Gottesman 2000, Sullivan et al. 2003, Lichtenstein et al. 2009). In der aktuellsten genomweiten Assoziationsstudie (*genome-wide association study* (GWAS)) wurden 108 mit der Erkrankung signifikant assoziierte, biologisch relevante Genorte (Loci) gefunden (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics 2014). Mithilfe eines polygenetischen Risikoscores (*polygenic risk score* (PRS)), welcher das Risiko der Effekte vieler Einzelnukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphisms* (SNPs)) gewichtet summiert, kann die Bestimmung eines individuellen Risikos für die Erkrankung an einer Schizophrenie replikabel bestimmt werden (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics 2014). Mehrere Studien haben eine Assoziation eines PRS für die Schizophrenie mit der individuellen Leistung in neuropsychologischen Tests, wie z.B. einer reduzierten Verarbeitungsgeschwindigkeit bei dem Erkennen von Emotionen und dem Arbeitsgedächtnis, gefunden (Hatzimanolis et al. 2015, Germine et al. 2016, Hagenaaars et al. 2016, Liebers et al. 2016). Auch in einer Stichprobe von gesunden, nicht an einer Schizophrenie oder einer anderen psychiatrischen Erkrankung leidenden Probanden ergab sich ein Zusammenhang von Mustern der Gehirnaktivierung bei bestimmten kognitiven Aufgaben und einem PRS für eine Schizophrenie (Erk et al. 2017). Das Volumen des Hippocampus wie auch das seiner Subregionen weist ebenfalls eine hohe erbliche Komponente auf (Whelan et al. 2016, Patel et al. 2017). Bei Patienten, die sich in einem Risikostadium für die Erkrankung einer Schizophrenie befanden und bei Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode war der PRS für Schizophrenie jeweils negativ mit dem Hippocampusvolumen assoziiert; je höher der PRS, also das genetische Risiko, desto kleiner war das Volumen des Hippocampus und seiner Subregionen (Harrisberger et al. 2016). Der PRS für Schizophrenie könnte somit die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der hippocampalen Volumenveränderungen nach Ausdauersport-Intervention zumindest teilweise erklären helfen. Wir stellten hierbei die Hypothese auf, dass ein höheres genetisches Risiko für die Schizophrenie mit einer geringeren Volumenzunahme des Hippocampus und seiner Subregionen, dargestellt als der Unterschied zwischen dem Volumen nach der Intervention zu dem Volumen vor der Intervention, assoziiert sein könnte. Weiterhin sollten basierend auf dem PRS die möglicherweise ursächlich beteiligten

biologischen Prozesse genauer beschrieben werden um so Informationen und Hypothesen für weiterführende Studien generieren zu können. Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse wurden in Papiol et al. (2017) veröffentlicht.

7.1. Genotypisierung und Qualitätskontrolle

Die DNA von allen Studienteilnehmern wurde mithilfe des Infinium PsychArray Chips (Illumina, San Diego, CA, USA) genotypisiert. Die schrittweise Qualitätskontrolle (Schwellenwerte für die Inklusion in der Analyse: SNP call rate 497%, subject call rate 495%, Hardy–Weinberg Equilibrium 410-6, heterozygosity rate within 3 s.d.'s) wurde mittels der frei verfügbaren Software PLINK in der Version 1.07 durchgeführt (Purcell et al. 2007). Die drei verschiedenen Interventionsgruppen waren voneinander unabhängig und nicht auf einander bezogen (*identity-by-state matrix*). Das EIGENSOFT Software-Paket wurde dazu benutzt um mittels einer Hauptkomponentenanalyse (*principal component analysis (PCA)*) Differenzen in der Herkunft der Studienteilnehmer zu analysieren (Price et al. 2006). Alle Studienteilnehmer wurden der kaukasischen Referenzgruppe zugewiesen (HapMap 3 Caucasian reference population) und somit wurde kein Teilnehmer aus der Analyse ausgeschlossen.

7.2. Polygener Risikoscore

Die Kalkulation des PRS in dieser Stichprobe basiert auf der aktuellsten GWAS im Bereich der Schizophrenie (36.989 Patienten mit einer Schizophrenie und 113.075 gesunde Kontrollprobanden (<https://www.med.unc.edu/pgc>) (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics 2014). Dabei wurden die jeweiligen Risikovarianten eines Gens, deren P-Werte und die assoziierten Quoten- oder Risikoverhältnisse (*odds-ratio*) in die Bewertung mit einbezogen. In der Studienpopulation wurde die Anzahl der vorhandenen Risiko-Allele (0, 1 oder 2) der vorliegenden Einzelnukleotidpolymorphismen mit dem Logarithmus des Risikoverhältnisses der speziellen Risikovariante multipliziert. Das endgültige Scoring wurde mittels der Software PRSice durchgeführt und basierte auf Reduktion (Standardeinstellung) und verschiedenen Schwellenwerten (verschiedene Gruppen von SNPs aufgrund von verschiedenen P-Werten zwischen 0.01 und 1, mit ansteigenden Schritten um 0.01) (Euesden et al. 2015).

7.3. Enrichment-Analyse

Die SNPs, die in der optimalen Spannweite der PRS mit hippocampalen Volumenveränderungen assoziiert waren wurden den entsprechenden Gen-Regionen zugeordnet (inklusive 35 Kilo-Basen stromaufwärts und 10 Kilo-Basen stromabwärts). Die daraus resultierende Liste von Genen wurde genutzt um genontologische Analysen und Analysen der Signalwege mittels des Enrichr-Softwaretools (<http://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr/>) durchzuführen (Chen et al. 2013, Kuleshov et al. 2016).

7.4. Einfluss des PRS auf die Zielparameter

Die Untersuchung konnte zum ersten Mal zeigen, dass ein PRS für die Schizophrenie einen Einfluss auf die Wirkung einer Intervention mittels aerobem Ausdauersport und kognitivem Training auf die Volumina der linken hippocampalen Formation hat, statistisch signifikant allerdings ausschließlich in der zytoarchitektonischen Unterregion Cornu Ammonis 4 (CA4)/Gyrus Dentatus (DG). Je höher dabei das individuelle genetische Risiko eines Studienteilnehmers war, desto weniger nahmen dabei die Volumina der hippocampalen Substrukturen unter der Intervention zu, beziehungsweise in einzelnen Fällen sogar ab (siehe Abbildung 3). Dieser Einfluss zeigte sich weder bei den schizophrenen Kontrollprobanden, die anstelle des Ausdauersports Tischfußball spielten, einem eher motorischen Training ohne Ausdauerkomponente, noch bei den gesunden Kontrollprobanden. Zudem könnten Umweltfaktoren, wie Stress und Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen, auch das Gesamtvolumen des Hippocampus beeinflussen (Haukvik et al. 2010b, Lodge and Grace 2011, Zorn et al. 2017).

Eventuell könnte der PRS die widersprüchlichen Studienergebnisse bezüglich des Einflusses von Ausdauersport auf Hirnvolumina teilweise erklären (Pajonk et al. 2010, Scheewe et al. 2012b, Malchow et al. 2016). Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Befunden, dass ein höherer individueller PRS ein kleineres Volumen des Hippocampus bedeutet (Harrisberger et al. 2016) und erweitert dieses Ergebnis um eine geringere plastische Reaktion auf den applizierten Umweltreiz Ausdauersport. Dieses Ergebnis ist insbesondere in der CA4/DG-Region zu finden, einer Region in der u.a., zumindest bei Nagetieren, die adulte hippocampale Neurogenese stattfindet und die in Tiermodellen nach freiwilligem Laufen vergrößert

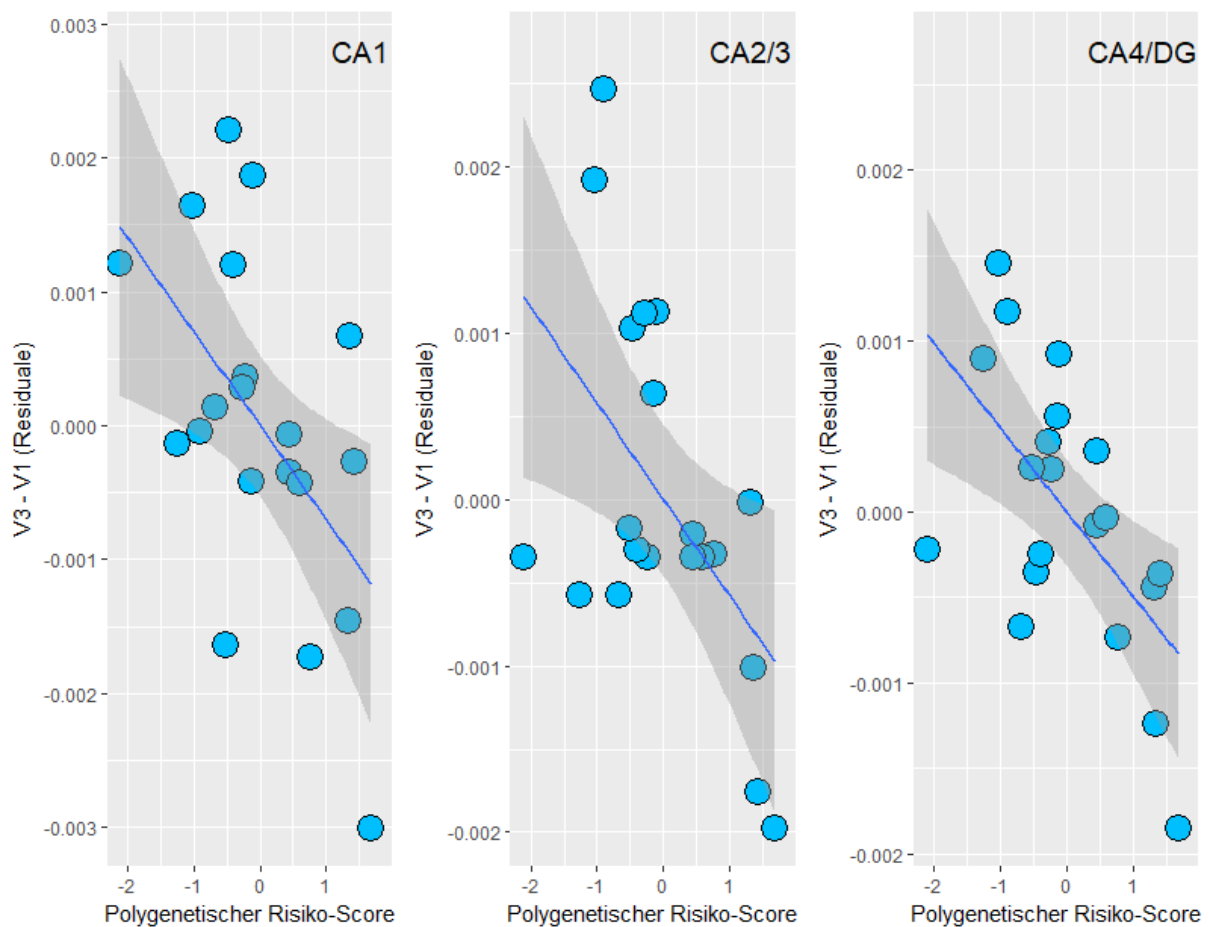
gefunden worden war (van Praag et al. 1999, Barr et al. 2013, Sack et al. 2016). Der PRS korrelierte signifikant mit dem Zuwachs an körperlicher Leistungsfähigkeit durch aeroben Ausdauersport (siehe Tabelle 5). Er korrelierte hingegen nicht mit den Veränderungen der übrigen klinischen und neuropsychologischen Variablen. In diese Überlegungen ist stets die relativ kleine Stichprobengröße mit einzubeziehen, da bisherige Studien gezeigt haben, dass für die Untersuchung des Einflusses vom PRS auf klinische Variablen eine große Stichprobe benötigt wird (Ruderfer et al. 2014, Sengupta et al. 2016, Erk et al. 2017). Zudem ist die hippocampale Formation sehr anfällig für andere Umwelteinflüsse wie Stress und Geburtskomplikationen (Haukvik et al. 2010a), welche in unserer Untersuchung nicht systematisch erhoben wurden. Eine durchgeführte explorative Analyse der beteiligten SNPs, die auf der Terminologie der Gene Ontology (GO) Datenbank beruht, deutete in die Richtung von neurobiologischen Vorgängen im Zusammenhang mit der Entwicklung und Differenzierung von Neuronen, Zellmigration und synaptischen Prozessen. Allerdings sind diese Ergebnisse aufgrund der kleinen Fallzahl als vorläufig zu betrachten, stellen aber Ansätze für das weitere wissenschaftliche Vorgehen dar.

Tabelle 5: Korrelationsanalyse zwischen dem optimalen polygenetischen Risikoscore für Schizophrenie und der Differenz der Zielvariablen nach 3 Monaten Ausdauertraining plus computergestütztem kognitiven Training und Studienbeginn

Optimaler polygenetischer Risikoscore für Schizophrenie p=0.017	Δ PWC130/kg	Δ GAF	Δ COMPOSITE	Δ DST	Δ RWT	Δ TMT	Δ VLMT	Δ WCST	Δ PANSS_pos	Δ PANSS_neg	Δ PANSS_gen	Δ PANSS_tot
Pearson Korrelation	-0.485	-0.101	-0.071	0.068	-0.096	0.193	-0.213	-0.074	-0.129	-0.127	-0.196	-0.204
Signifikanzniveau Zweiseitig (p-Wert)	0.035	0.655	0.760	0.763	0.671	0.390	0.342	0.751	0.566	0.573	0.383	0.363

Δ : Differenz Ende der Intervention zu Beginn der Intervention der Zielparameter; V3V1: PWC130/kg; GAF: Global Assessment of Functioning; COMPOSITE: globales Kognitionsniveau; DST: Digit Symbol Test; RWT: Regensburger Wordflüssigkeits-Test; TMT: Trail-Making Test; VLMT: Verbal Learning Memory Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; PANSS_pos: Positivskala der Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS_neg: Negativ-Skala der Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS_gen: Skala der generellen Psychopathologie der Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS_tot: Gesamtwert der Positive and Negative Syndrome Scale;

Abbildung 3: Streudiagramme, die die Beziehung zwischen dem schizophrenieassoziierten polygenetischen Risikofaktor und den Volumenänderungen der hippocampalen Subregionen von Studienbeginn (V1) zur Untersuchung nach 3-monatigem Ausdauertraining (V3) zeigen. Positive Werte in der y-Achse zeigen eine Volumenzunahme nach 3 Monaten, positive Werte in der x-Achse zeigen ein größeres genetisches Risiko (aus Schmitt et al. 2018, nach Papiol et al. 2017):



8. Limitierungen

Einige Limitierungen müssen bei der Interpretation der Ergebnisse dieser kumulativen Habilitationsleistung bedacht werden. Die Patienten mit einer Schizophrenie wurden der Interventions- oder Kontrollbedingung von der Studienleitung zugewiesen und nicht randomisiert. Dies könnte zu einem Selektionsbias geführt haben und die Differenzen in der kumulativen Dosis der antipsychotischen Medikation zu Studienbeginn erklären. Dies könnte zudem darauf hindeuten, dass die Patienten mit einer Schizophrenie schwerer erkrankt waren und somit eine höhere Medikation benötigten, allerdings spiegelt sich die nicht in einem

Unterschied in der Symptomschwere wieder. Die antipsychotische Medikation wurde über die Studiendauer stabil gehalten. Es ist allerdings bekannt, dass Antipsychotika die Gehirnstruktur von Patienten mit einer Schizophrenie beeinflussen können (Lieberman et al. 2005, Boonstra et al. 2011, Ho et al. 2011). In dieser Untersuchung korrelierte die Chlorpromazin-Äquivalenzdosis allerdings nicht mit dem Volumen der untersuchten Gehirnregionen. Trotzdem kann bei der für diese Prozesse relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse der Veränderungen der grauen Substanz nicht von der antipsychotischen Medikation beeinflusst wurden.

In der zweiten Studienhälfte von Woche 7 bis Woche 12 der Intervention wurde zusätzlich ein kognitives Training durchgeführt. Allerdings gab es keine Aufteilung der jeweiligen Studienarme in einen Arm mit jeweils Weiterführung des Ausdauersports oder Tischfußballs ohne zusätzliches kognitives Training weshalb letztlich der Effekt der Intervention auf Kognition oder Symptome nicht nur dem Ausdauersport zugeschrieben werden kann. Weiterhin ist es nicht möglich die Intervention oder Kontrollbedingung selbst zu verblinden, da der Patient oder Proband selbst weiß was für einen Umweltreiz er erhält und somit automatisch Erwartungen damit verknüpft. Dieses Problem wäre mittels eines cross-over Designs zu lösen gewesen, bei dem jeder Patient mit einer Schizophrenie seiner eigenen Kontrolle unterliegt und unterbrochen von einer wash-out Phase (kein Sport) jeweils beide Umweltreize sequentiell zugeführt bekommt. Das Problem hierbei stellt die Wahl der Länge der wash-out Phase dar, die eventuell bis zu 6 Monate nach dem Ausdauersport betragen sollte, um relativ sicher jegliche überdauernden Effekte zu vermeiden. Aus Sicht der Ergebnisse meines Habilitationsprojektes kann allerdings jetzt davon ausgegangen werden, dass drei Monate Pause reichen würden. Auch diese Phase der Pause ist bezüglich der Motivation von Patienten mit einer Schizophrenie als problematisch einzustufen und würde zu erhöhten drop-out Raten führen, könnte aber in das Design zukünftiger klinischer Studien einbezogen werden. Die gesunden Kontrollprobanden machten nur Ausdauersport, ein weiterer Studienarm, in dem gesunde Kontrollprobanden Tischfußball spielten, fehlt. Weiterhin wurde die Studie darauf ausgelegt einen Volumenunterschied im Hippocampus als primäre Zielgröße zu detektieren. Die klinischen und neuropsychologischen Parameter sind somit sekundäre Zielgrößen und bei der dargestellten Stichprobengröße zurückhaltend zu interpretieren.

Möglicherweise war die Frequenz und Dauer des Ausdauertrainings sowie die Gesamtlänge der Intervention jeweils zu niedrig bzw. zu kurz angesetzt. Da wir die Ergebnisse der ersten Machbarkeitsstudie (Pajonk et al. 2010) zu erhärten versuchten setzten wir die Parameter der Sportintervention gleich an. Das American College of Sports Medicine empfiehlt jedoch für Ausdauersport eine kumulative Dauer von 150 Minuten pro Woche in möglichst 3-5 Einheiten um die kardiorespiratorische Fitness zu erhöhen (Garber et al. 2011). Auch scheint eine Dauer der Intervention von 6 Monaten geeigneter um langfristige und zeitlich verlangsamte Adaptionen des kardiovaskulären Systems an den Interventionsreiz hin umsetzen und messen zu können.

9. Ausblick

Die Resultate meines Habilitationsprojektes führten zu dem erfolgreichen Einwerben von Drittmitteln seitens des Bundesministeriums für Bildung und Forschung für die Durchführung einer multi-zentrischen, randomisierten und kontrollierten klinischen Studie, welche die Effekte von aerobem Ausdauertraining zu einem früheren Zeitpunkt der Erkrankung (innerhalb der ersten fünf Erkrankungsjahre) untersucht (Forschungsverbund ESPRIT „Enhancing Schizophrenia Prevention and Recovery through Innovative Treatments“, Teilstudie C3 „Aerobic exercise for the improvement of cognition and enhancement of recovery in post-acute schizophrenia“, Förderkennzeichen 01EE1407E). Die Ergebnisse meines Habilitationsprojektes flossen dabei direkt in das Studiendesign ein. Es werden nur Patienten mit einer Schizophrenie eingeschlossen, die sich in einer deutlich früheren Phase der Erkrankung befinden als die in meinem Habilitationsprojekt gemessenen Patienten. Zusätzlich wird in der Folgestudie die Dauer der einzelnen Trainingseinheiten sukzessive auf 50 Minuten pro Einheit gesteigert und die Intervention für 26 Wochen durchgeführt (Schmitt et al. 2018). Um auch die aktive Kontrollintervention sportlicher zu gestalten entschieden wir uns für ein Beweglichkeits-, Kräftigungs- und Gleichgewichtstraining, welches nur mit dem eigenen Körpergewicht arbeitet. Dieses Programm hat wenig Einfluss auf das kardiovaskuläre System und wurde in Studien bereits erfolgreich als Kontrollintervention bei schizophrenen Patienten eingesetzt (Liu-Ambrose et al. 2010). Diese weltweit erste multi-zentrische, randomisierte und kontrollierte klinische Studie zu aerobem Ausdauersport bei Patienten mit einer

Schizophrenie wird außerdem eine Analyse der Kosteneffektivität beinhalten. Weiterhin scheint eine grundlagenwissenschaftliche Untersuchung der molekularen und zellulären Auswirkungen von Sport und Bewegung im Tiermodell unerlässlich. Insbesondere sind hierfür Tiermodelle der Schizophrenie geeignet, wie zum Beispiel transgene Mäuse, die TCF4 überexprimieren und verlässlich die kognitiven Teilaspekte dieser heterogenen Erkrankung abbilden (Quednow et al. 2014, Brzozka et al. 2016, Kennedy et al. 2016). Weiterhin ist die Beschäftigung mit der Frage sinnvoll, wie ein positiver Einfluss durch eine Sportintervention auch über deren Ende hinaus für den einzelnen Patienten aufrechtzuerhalten wäre, z.B. durch eine zusätzliche Medikation mit Spironolacton (Wehr et al. 2017).

10. Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte ich in meinem Habilitationsprojekt feststellen, dass bereits eine dreimonatige Intervention mittels aerobem Ausdauersport Effekte auf die körperliche Fitness, die klinischen Symptome, die kognitiven Defizite und die Gehirnstruktur bei schizophrenen Patienten hatte. Weiterhin zeigte sich ein Einfluss des individuellen genetischen Risikos für die Schizophrenie auf die neurobiologischen Effekte des aeroben Ausdauertrainings. Die Studienintervention erwies sich als gut durchführbar und wurde sowohl von den Patienten mit einer Schizophrenie als auch den gesunden Kontrollprobanden gut akzeptiert. Bei beiden Gruppen verbesserte sich durch das Training die aerobe Ausdauerkapazität und die Patienten mit einer Schizophrenie näherten sich dem Ausgangsniveau der nach Alter, Geschlecht und Händigkeit gematchten und gleichermaßen körperlich inaktiven gesunden Kontrollprobanden an. Auch bestätigte sich die Hypothese, dass eine Trainingskombination aus Ausdauersport und kognitiven Aufgaben das tägliche und kognitive Funktionsniveau von Patienten mit einer Schizophrenie signifikant verbessern kann. Das globale Funktionsniveau der Patienten verbesserte sich dabei um +16.6%; im Durchschnitt verbesserten sich die Patienten mit einer Schizophrenie durch aeroben Ausdauersport um eine Stufe (10 Punkte) im globalen Funktionsniveau. Dies entspricht einer Veränderung mäßig ausgeprägter Symptome (z. B. Affektverflachung, weitschweifige Sprache, gelegentliche Panikattacken) oder mäßig ausgeprägter Schwierigkeiten bezüglich der sozialen, beruflichen oder schulischen Leistungsfähigkeit (z. B. wenige Freunde, Konflikte mit Arbeitskollegen,

Schulkameraden oder Bezugspersonen) hin zu einer Stufe einiger leichter Symptome (z. B. depressive Stimmung oder leichte Schlaflosigkeit) oder einiger leichter Schwierigkeiten hinsichtlich der sozialen, beruflichen oder schulischen Leistungsfähigkeit, aber im Allgemeinen hin zu einer relativ guten Leistungsfähigkeit (z.B. das Vorhandensein von einigen wichtigen zwischenmenschlichen Beziehungen). Dieser Befund blieb auch nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen signifikant und ist von klinischer Bedeutung. Ein Schwellenwert von 65 oder mehr Punkten auf der GAF-Skala wird als „recovery“ diskutiert (Koutsouleris et al. 2016). Die reinen Symptome der Erkrankung indes verbesserten sich in dieser Untersuchung nicht signifikant.

Neurobiologisch konnten wir unsere Hypothese in Bezug auf ein vergrößertes Volumen des Hippocampus durch Ausdauersport nicht bestätigen. Auch weitere subkortikale Volumina blieben durch Ausdauersport unbeeinflusst. Wir konnten eine Zunahme der Dichte der grauen Substanz im linken Temporallappen, genauer im jeweils anterioren Teil des superioren, medialen und inferioren temporalen Gyrus, finden. Eventuell könnte diesem Befund Bedeutung zukommen als eine verminderte Abnahme der grauen Substanz durch Ausdauersport. Tischfußball wiederum zeigte einen regional gänzlich anderen Einfluss auf die Dichte der grauen Substanz. Beide Effekte bestanden in dieser Untersuchung lediglich während der jeweiligen Intervention. Um den Einfluss von aerobem Ausdauertraining auf das Volumen der hippocampalen Subregionen besser zu verstehen, gingen wir der Hypothese nach ob ein höherer polygenetischer Risikoscore für die Erkrankung Schizophrenie die Effekte der Intervention abschwächt. Die Bestätigung dieser Hypothese im Sinne einer verminderten Volumenzunahme oder teilweise sogar Volumenabnahme der CA4/DG-Region des linken Hippocampus ist durch die geringe Stichprobengröße als explorativ anzusehen und benötigt dementsprechend eine Replikation in größeren Stichproben.

11. Literaturverzeichnis

- Barr, A. M., C. H. Wu, C. Wong, C. Hercher, E. Topfer, H. N. Boyda, R. M. Procyshyn, W. G. Honer and C. L. Beasley (2013). "Effects of chronic exercise and treatment with the antipsychotic drug olanzapine on hippocampal volume in adult female rats." *Neuroscience* **255**: 147-157.
- Boonstra, G., N. E. van Haren, H. G. Schnack, W. Cahn, H. Burger, M. Boersma, B. de Koon, D. E. Grobbee, H. E. Hulshoff Pol and R. S. Kahn (2011). "Brain volume changes after withdrawal of atypical antipsychotics in patients with first-episode schizophrenia." *J Clin Psychopharmacol* **31**(2): 146-153.
- Borg, G. A. and B. J. Noble (1974). "Perceived exertion." *Exerc Sport Sci* **Rev 2**: 131–153.
- Brzozka, M. M., M. J. Rossner and L. de Hoz (2016). "Tcf4 transgenic female mice display delayed adaptation in an auditory latent inhibition paradigm." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **266**(6): 505-512.
- Cardno, A. G. and Gottesman, II (2000). "Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics." *Am J Med Genet* **97**(1): 12-17.
- Chen, E. Y., C. M. Tan, Y. Kou, Q. Duan, Z. Wang, G. V. Meirelles, N. R. Clark and A. Ma'ayan (2013). "Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool." *BMC Bioinformatics* **14**: 128.
- Eack, S. M., G. E. Hogarty, R. Y. Cho, K. M. Prasad, D. P. Greenwald, S. S. Hogarty and M. S. Keshavan (2010). "Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial." *Arch Gen Psychiatry* **67**(7): 674-682.
- Endicott, J., R. L. Spitzer, J. L. Fleiss and J. Cohen (1976). "The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance." *Arch Gen Psychiatry* **33**(6): 766-771.
- Erickson, K. I., M. W. Voss, R. S. Prakash, C. Basak, A. Szabo, L. Chaddock, J. S. Kim, S. Heo, H. Alves, S. M. White, T. R. Wojcicki, E. Mailey, V. J. Vieira, S. A. Martin, B. D. Pence, J. A. Woods, E. McAuley and A. F. Kramer (2011). "Exercise training increases size of hippocampus and improves memory." *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**(7): 3017-3022.

- Erk, S., S. Mohnke, S. Ripke, T. A. Lett, I. M. Veer, C. Wackerhagen, O. Grimm, N. Romanczuk-Seiferth, F. Degenhardt, H. Tost, M. Mattheisen, T. W. Muhleisen, K. Charlet, N. Skarabis, F. Kiefer, S. Cichon, S. H. Witt, M. M. Nothen, M. Rietschel, A. Heinz, A. Meyer-Lindenberg and H. Walter (2017). "Functional neuroimaging effects of recently discovered genetic risk loci for schizophrenia and polygenic risk profile in five RDoC subdomains." *Translational psychiatry* **7**(1): e997.
- Euesden, J., C. M. Lewis and P. F. O'Reilly (2015). "PRSice: Polygenic Risk Score software." *Bioinformatics* **31**(9): 1466-1468.
- Falkai, P., O. Gruber and A. Schmitt (2012). *Schizophrenia. The Clinical Neurobiology of the Hippocampus*. A. Bartsch. Oxford, Oxford University Press: 288-302.
- Falkai, P., B. Malchow, T. Wobrock, O. Gruber, A. Schmitt, W. G. Honer, F. G. Pajonk, F. Sun and T. D. Cannon (2013). "The effect of aerobic exercise on cortical architecture in patients with chronic schizophrenia: a randomized controlled MRI study." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **263**(6): 469-473.
- Firth, J., B. Stubbs, S. Rosenbaum, D. Vancampfort, B. Malchow, F. Schuch, R. Elliott, K. H. Nuechterlein and A. R. Yung (2017). "Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Schizophr Bull* **43**(3): 546-556.
- Garber, C. E., B. Blissmer, M. R. Deschenes, B. A. Franklin, M. J. Lamonte, I. M. Lee, D. C. Nieman and D. P. Swain (2011). "American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise." *Medicine and science in sports and exercise* **43**(7): 1334-1359.
- Germine, L., E. B. Robinson, J. W. Smoller, M. E. Calkins, T. M. Moore, H. Hakonarson, M. J. Daly, P. H. Lee, A. J. Holmes, R. L. Buckner, R. C. Gur and R. E. Gur (2016). "Association between polygenic risk for schizophrenia, neurocognition and social cognition across development." *Translational psychiatry* **6**(10): e924.
- Gorczynski, P. and G. Faulkner (2010). "Exercise therapy for schizophrenia." *Schizophr Bull* **36**(4): 665-666.

- Green, M. F., R. S. Kern, D. L. Braff and J. Mintz (2000). "Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?" *Schizophr Bull* **26**(1): 119-136.
- Grynszpan, O., S. Perbal, A. Pelissolo, P. Fossati, R. Jouvent, S. Dubal and F. Perez-Diaz (2011). "Efficacy and specificity of computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: a meta-analytical study." *Psychol Med* **41**(1): 163-173.
- Gustavsson, A., M. Svensson, F. Jacobi, C. Allgulander, J. Alonso, E. Beghi, R. Dodel, M. Ekman, C. Faravelli, L. Fratiglioni, B. Gannon, D. H. Jones, P. Jennum, A. Jordanova, L. Jonsson, K. Karampampa, M. Knapp, G. Kobelt, T. Kurth, R. Lieb, M. Linde, C. Ljungcrantz, A. Maercker, B. Melin, M. Moscarelli, A. Musayev, F. Norwood, M. Preisig, M. Pugliatti, J. Rehm, L. Salvador-Carulla, B. Schlehofer, R. Simon, H. C. Steinhausen, L. J. Stovner, J. M. Vallat, P. Van den Bergh, J. van Os, P. Vos, W. Xu, H. U. Wittchen, B. Jonsson, J. Olesen and C. D. Group (2011). "Cost of disorders of the brain in Europe 2010." *Eur Neuropsychopharmacol* **21**(10): 718-779.
- Guy, W. (1976). *Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD, National Institute for Mental Health: 218-222.
- Hagenaars, S. P., S. E. Harris, G. Davies, W. D. Hill, D. C. Liewald, S. J. Ritchie, R. E. Marioni, C. Fawns-Ritchie, B. Cullen, R. Malik, I. C. f. B. P. G. Metastroke Consortium, C. SpiroMeta, C. C. A. Charge Consortium Pulmonary Group, G. Longevity, B. B. Worrall, C. L. Sudlow, J. M. Wardlaw, J. Gallacher, J. Pell, A. M. McIntosh, D. J. Smith, C. R. Gale and I. J. Deary (2016). "Shared genetic aetiology between cognitive functions and physical and mental health in UK Biobank (N=112 151) and 24 GWAS consortia." *Mol Psychiatry* **21**(11): 1624-1632.
- Harrisberger, F., R. Smieskova, C. Vogler, T. Egli, A. Schmidt, C. Lenz, A. E. Simon, A. Riecher-Rossler, A. Papassotiropoulos and S. Borgwardt (2016). "Impact of polygenic schizophrenia-related risk and hippocampal volumes on the onset of psychosis." *Translational psychiatry* **6**(8): e868.
- Hasan, A., P. Falkai, T. Wobrock, J. Lieberman, B. Glenthøj, W. F. Gattaz, F. Thibaut and H. J. Møller (2012). "World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update

- 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance." *World J Biol Psychiatry* **13**(5): 318-378.
- Hatzimanolis, A., P. Bhatnagar, A. Moes, R. Wang, P. Roussos, P. Bitsios, C. N. Stefanis, A. E. Pulver, D. E. Arking, N. Smyrnis, N. C. Stefanis and D. Avramopoulos (2015). "Common genetic variation and schizophrenia polygenic risk influence neurocognitive performance in young adulthood." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **168B**(5): 392-401.
- Haukvik, U. K., T. McNeil, R. Nesvag, E. Soderman, E. Jonsson and I. Agartz (2010a). "No effect of obstetric complications on basal ganglia volumes in schizophrenia." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **34**(4): 619-623.
- Haukvik, U. K., P. Saetre, T. McNeil, P. S. Bjerkan, O. A. Andreassen, T. Werge, E. G. Jonsson and I. Agartz (2010b). "An exploratory model for G x E interaction on hippocampal volume in schizophrenia; obstetric complications and hypoxia-related genes." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **34**(7): 1259-1265.
- Ho, B. C., N. C. Andreasen, S. Ziebell, R. Pierson and V. Magnotta (2011). "Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* **68**(2): 128-137.
- Jablensky, A. (1995). "Schizophrenia: recent epidemiologic issues." *Epidemiologic reviews* **17**(1): 10-20.
- Johansen-Berg, H. (2012). "The future of functionally-related structural change assessment." *Neuroimage* **62**(2): 1293-1298.
- Kay, S. R., A. Fiszbein and L. A. Opler (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." *Schizophr Bull* **13**(2): 261-276.
- Keller-Varady, K., A. Hasan, T. Schneider-Axmann, U. Hillmer-Vogel, B. Adomssent, T. Wobrock, A. Schmitt, A. Niklas, P. Falkai and B. Malchow (2016). "Endurance training in patients with schizophrenia and healthy controls: differences and similarities." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **266**(5): 461-473.
- Kennedy, A. J., E. J. Rahn, B. S. Paulukaitis, K. E. Savell, H. B. Kordasiewicz, J. Wang, J. W. Lewis, J. Posey, S. K. Strange, M. C. Guzman-Karlsson, S. E. Phillips, K. Decker, S. T. Motley, E. E. Swayze, D. J. Ecker, T. P. Michael, J. J. Day and J. D. Sweatt (2016). "Tcf4 Regulates Synaptic Plasticity, DNA Methylation, and Memory Function." *Cell Rep* **16**(10): 2666-2685.

- Kongs, S. K., L. L. Thompson, G. L. Iverson and R. K. Heaton (1993). Wisconsin Card Sorting Test–64 card version professional manual. Odessa, FL, Psychological Assessment Resources.
- Koutsouleris, N., R. S. Kahn, A. M. Chekroud, S. Leucht, P. Falkai, T. Wobrock, E. M. Derks, W. W. Fleischhacker and A. Hasan (2016). "Multisite prediction of 4-week and 52-week treatment outcomes in patients with first-episode psychosis: a machine learning approach." *Lancet Psychiatry* **3**(10): 935-946.
- Kuleshov, M. V., M. R. Jones, A. D. Rouillard, N. F. Fernandez, Q. Duan, Z. Wang, S. Koplev, S. L. Jenkins, K. M. Jagodnik, A. Lachmann, M. G. McDermott, C. D. Monteiro, G. W. Gundersen and A. Ma'ayan (2016). "Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update." *Nucleic Acids Res* **44**(W1): W90-97.
- Lichtenstein, P., B. H. Yip, C. Bjork, Y. Pawitan, T. D. Cannon, P. F. Sullivan and C. M. Hultman (2009). "Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study." *Lancet* **373**(9659): 234-239.
- Lieberman, J. A., G. D. Tollefson, C. Charles, R. Zipursky, T. Sharma, R. S. Kahn, R. S. Keefe, A. I. Green, R. E. Gur, J. McEvoy, D. Perkins, R. M. Hamer, H. Gu and M. Tohen (2005). "Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis." *Arch Gen Psychiatry* **62**(4): 361-370.
- Liebers, D. T., M. Pirooznia, F. Seiffudin, K. L. Musliner, P. P. Zandi and F. S. Goes (2016). "Polygenic Risk of Schizophrenia and Cognition in a Population-Based Survey of Older Adults." *Schizophr Bull* **42**(4): 984-991.
- Liu-Ambrose, T., L. S. Nagamatsu, P. Graf, B. L. Beattie, M. C. Ashe and T. C. Handy (2010). "Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial." *Archives of internal medicine* **170**(2): 170-178.
- Lodge, D. J. and A. A. Grace (2011). "Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia." *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience* **29**(3): 207-213.
- Malchow, B., D. Keeser, K. Keller, A. Hasan, B. S. Rauchmann, H. Kimura, T. Schneider-Axmann, P. Dechent, O. Gruber, B. Ertl-Wagner, W. G. Honer, U. Hillmer-Vogel, A. Schmitt, T. Wobrock, A. Niklas and P. Falkai (2016). "Effects

- of endurance training on brain structures in chronic schizophrenia patients and healthy controls." *Schizophr Res* **173**(3): 182-191.
- Malchow, B., K. Keller, A. Hasan, S. Dorfler, T. Schneider-Axmann, U. Hillmer-Vogel, W. G. Honer, T. G. Schulze, A. Niklas, T. Wobrock, A. Schmitt and P. Falkai (2015). "Effects of Endurance Training Combined With Cognitive Remediation on Everyday Functioning, Symptoms, and Cognition in Multiepisode Schizophrenia Patients." *Schizophr Bull* **41**(4): 847-858.
- Malchow, B., D. Reich-Erkelenz, V. Oertel-Knochel, K. Keller, A. Hasan, A. Schmitt, T. W. Scheewe, W. Cahn, R. S. Kahn and P. Falkai (2013). "The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **263**(6): 451-467.
- May, A. (2011). "Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain." *Trends in cognitive sciences* **15**(10): 475-482.
- McGurk, S. R., E. W. Twamley, D. I. Sitzer, G. J. McHugo and K. T. Mueser (2007). "A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia." *Am J Psychiatry* **164**(12): 1791-1802.
- Müller, H., I. Hasse-Sander, R. Horn, C. Helmstaedter and C. E. Elger (1997). "Rey Auditory-Verbal Learning Test: structure of a modified German version." *Journal of clinical psychology* **53**(7): 663-671.
- Pajonk, F. G., T. Wobrock, O. Gruber, H. Scherk, D. Berner, I. Kaizl, A. Kierer, S. Muller, M. Oest, T. Meyer, M. Backens, T. Schneider-Axmann, A. E. Thornton, W. G. Honer and P. Falkai (2010). "Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* **67**(2): 133-143.
- Papiol, S., D. Popovic, D. Keeser, A. Hasan, T. Schneider-Axmann, F. Degenhardt, M. J. Rossner, H. Bickeboller, A. Schmitt, P. Falkai and B. Malchow (2017). "Polygenic risk has an impact on the structural plasticity of hippocampal subfields during aerobic exercise combined with cognitive remediation in multi-episode schizophrenia." *Translational psychiatry* **7**(6): e1159.
- Park, Y. U., J. Jeong, H. Lee, J. Y. Mun, J. H. Kim, J. S. Lee, M. D. Nguyen, S. S. Han, P. G. Suh and S. K. Park (2010). "Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) plays essential roles in mitochondria in collaboration with Mitofilin." *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**(41): 17785-17790.

- Patel, S., M. T. M. Park, G. A. Devenyi, R. Patel, M. Masellis, J. Knight and M. M. Chakravarty (2017). "Heritability of hippocampal subfield volumes using a twin and non-twin siblings design." *Hum Brain Mapp* **38**(9): 4337-4352.
- Pereira, A. C., D. E. Huddleston, A. M. Brickman, A. A. Sosunov, R. Hen, G. M. McKhann, R. Sloan, F. H. Gage, T. R. Brown and S. A. Small (2007). "An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus." *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**(13): 5638-5643.
- Price, A. L., N. J. Patterson, R. M. Plenge, M. E. Weinblatt, N. A. Shadick and D. Reich (2006). "Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies." *Nature genetics* **38**(8): 904-909.
- Purcell, S., B. Neale, K. Todd-Brown, L. Thomas, M. A. Ferreira, D. Bender, J. Maller, P. Sklar, P. I. de Bakker, M. J. Daly and P. C. Sham (2007). "PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses." *American journal of human genetics* **81**(3): 559-575.
- Quednow, B. B., M. M. Brzozka and M. J. Rossner (2014). "Transcription factor 4 (TCF4) and schizophrenia: integrating the animal and the human perspective." *Cell Mol Life Sci* **71**(15): 2815-2835.
- Regenold, W. T., P. Phatak, C. M. Marano, A. Sassan, R. R. Conley and M. A. Kling (2009). "Elevated cerebrospinal fluid lactate concentrations in patients with bipolar disorder and schizophrenia: implications for the mitochondrial dysfunction hypothesis." *Biol Psychiatry* **65**(6): 489-494.
- Reitan, R. M. and D. Wolfson (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation*. Tucson, AZ, Neuropsychology Press.
- Robergs, R. A., D. Dwyer and T. Astorino (2010). "Recommendations for improved data processing from expired gas analysis indirect calorimetry." *Sports medicine* **40**(2): 95-111.
- Ruderfer, D. M., A. H. Fanous, S. Ripke, A. McQuillin, R. L. Amdur, C. Schizophrenia Working Group of Psychiatric Genomics, C. Bipolar Disorder Working Group of Psychiatric Genomics, C. Cross-Disorder Working Group of Psychiatric Genomics, P. V. Gejman, M. C. O'Donovan, O. A. Andreassen, S. Djurovic, C. M. Hultman, J. R. Kelsoe, S. Jamain, M. Landen, M. Leboyer, V. Nimgaonkar, J. Nurnberger, J. W. Smoller, N. Craddock, A. Corvin, P. F. Sullivan, P. Holmans, P. Sklar and K. S. Kendler (2014). "Polygenic dissection of

- diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia." *Mol Psychiatry* **19**(9): 1017-1024.
- Sack, M., J. N. Lenz, M. Jakovcevski, S. V. Biedermann, C. Falfan-Melgoza, J. Deussing, M. Bielohuby, M. Bidlingmaier, F. Pfister, G. K. Stalla, A. Sartorius, P. Gass, W. Weber-Fahr, J. Fuss and M. K. Auer (2016). "Early effects of a high-caloric diet and physical exercise on brain volumetry and behavior: a combined MRI and histology study in mice." *Brain imaging and behavior*.
- Saha, S., D. Chant and J. McGrath (2007). "A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time?" *Arch Gen Psychiatry* **64**(10): 1123-1131.
- Scheewe, T. W., F. J. Backx, T. Takken, F. Jorg, A. C. van Strater, A. G. Kroes, R. S. Kahn and W. Cahn (2012a). "Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial." *Acta Psychiatr Scand*.
- Scheewe, T. W., F. J. Backx, T. Takken, F. Jorg, A. C. van Strater, A. G. Kroes, R. S. Kahn and W. Cahn (2013a). "Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial." *Acta Psychiatr Scand* **127**(6): 464-473.
- Scheewe, T. W., N. E. van Haren, G. Sarkisyan, H. G. Schnack, R. M. Brouwer, M. de Glint, H. E. Hulshoff Pol, F. J. Backx, R. S. Kahn and W. Cahn (2012b). "Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: A randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls." *Eur Neuropsychopharmacol*.
- Scheewe, T. W., N. E. van Haren, G. Sarkisyan, H. G. Schnack, R. M. Brouwer, M. de Glint, H. E. Hulshoff Pol, F. J. Backx, R. S. Kahn and W. Cahn (2013b). "Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls." *Eur Neuropsychopharmacol* **23**(7): 675-685.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C. (2014). "Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci." *Nature* **511**(7510): 421-427.
- Schmitt, A., B. Malchow, M. Lembeck, I. Maurus, A. Röh, S. Papiol, A. Hasan and P. Falkai (2018). "Aerobic exercise for the improvement of cognition and enhancement of recovery in postacute schizophrenia." *Nervenheilkunde* **in press**.

- Sengupta, S. M., K. MacDonald, F. Fathalli, A. Yim, M. Lepage, S. Iyer, A. Malla and R. Joober (2016). "Polygenic Risk Score associated with specific symptom dimensions in first-episode psychosis." *Schizophr Res*.
- Sheehan, D. V., Y. Lecrubier, K. H. Sheehan, P. Amorim, J. Janavs, E. Weiller, T. Hergueta, R. Baker and G. C. Dunbar (1998). "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10." *J Clin Psychiatry* **59 Suppl 20**: 22-33;quiz 34-57.
- Steinacker, J. M., Y. Liu and S. Reißnecker (2002). "[Stop criteria for ergometry]." *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* **53(7+8)**: 228-229.
- Sullivan, P. F., K. S. Kendler and M. C. Neale (2003). "Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies." *Arch Gen Psychiatry* **60(12)**: 1187-1192.
- van Praag, H., G. Kempermann and F. H. Gage (1999). "Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus." *Nat Neurosci* **2(3)**: 266-270.
- van Praag, H., T. Shubert, C. Zhao and F. H. Gage (2005). "Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice." *J Neurosci* **25(38)**: 8680-8685.
- Wehr, M. C., W. Hinrichs, M. M. Brzozka, T. Unterbarnscheidt, A. Herholt, J. P. Wintgens, S. Papiol, M. C. Soto-Bernardini, M. Kravchenko, M. Zhang, K. A. Nave, S. P. Wichert, P. Falkai, W. Zhang, M. H. Schwab and M. J. Rossner (2017). "Spironolactone is an antagonist of NRG1-ERBB4 signaling and schizophrenia-relevant endophenotypes in mice." *EMBO Mol Med* **9(10)**: 1448-1462.
- Weissman, M. M., B. A. Prusoff, W. D. Thompson, P. S. Harding and J. K. Myers (1978). "Social adjustment by self-report in a community sample and in psychiatric outpatients." *J Nerv Ment Dis* **166(5)**: 317-326.
- Whelan, C. D., D. P. Hibar, L. S. van Velzen, A. S. Zannas, T. Carrillo-Roa, K. McMahon, G. Prasad, S. Kelly, J. Faskowitz, G. deZubiracay, J. E. Iglesias, T. G. van Erp, T. Frodl, N. G. Martin, M. J. Wright, N. Jahanshad, L. Schmaal, P. G. Samann, P. M. Thompson and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2016). "Heritability and reliability of automatically segmented human hippocampal formation subregions." *Neuroimage* **128**: 125-137.

Wolf, S. A., A. Melnik and G. Kempermann (2011). "Physical exercise increases adult neurogenesis and telomerase activity, and improves behavioral deficits in a mouse model of schizophrenia." *Brain, behavior, and immunity* **25(5)**: 971-980.

Zorn, J. V., R. R. Schur, M. P. Boks, R. S. Kahn, M. Joels and C. H. Vinkers (2017). "Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis." *Psychoneuroendocrinology* **77**: 25-36.

12. Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. Roeh A*, **Malchow B***, Levold K, Labusga M, Keller-Varady K, Schneider-Axmann T, Wobrock T, Schmitt A, Falkai P, Hasan A (2018): Effects of Three Months of Aerobic Endurance Training on Motor Cortical Excitability in Schizophrenia Patients and Healthy Subjects. *Neuropsychobiology*, Jul 12:1-8, [Epub ahead of print], *geteilte Erstautorenschaft, *Impact factor (2017): 1.421*
2. Papiol S, Popovic D, Keeser D, Hasan A, Schneider-Axmann T, Degenhardt F, Rossner MJ, Bickeböllner H, Schmitt A, Falkai P, **Malchow B** (2017): Polygenic risk has an impact on the structural plasticity of hippocampal subfields during aerobic exercise combined with cognitive remediation in multi-episode schizophrenia. *Transl Psychiatry*, Jun 27;7(6), *Impact factor (2017): 4.691*
3. Keller-Varady K, Hasan A, Schneider-Axmann T, Hillmer-Vogel U, Adomßent B, Wobrock T, Schmitt A, Niklas A, Falkai P, **Malchow B** (2016): Endurance training in patients with schizophrenia and healthy controls: differences and similarities. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266(5):461-73, *Impact factor (2015): 4.113*
4. Kambeitz J, Kambeitz-Ilankovic L, Cabral C, Dwyer DB, Calhoun VD, van den Heuvel MP, Falkai P, Koutsouleris N, **Malchow B** (2016): Aberrant functional whole-brain network architecture in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(S1):13-21, *Impact factor (2015): 7.757*
5. Falkai P*, **Malchow B***, Wetzstein K, Nowastowski V, Bernstein HG, Steiner J, Schneider-Axmann T, Kraus T, Hasan A, Bogerts B, Schmitz C, Schmitt A (2016): Decreased oligodendrocyte and neuron number in anterior hippocampal areas and the entire hippocampus in schizophrenia: A stereological post-mortem study. *Schizophrenia Bulletin*, 42(S1):4-12, *Impact factor (2015): 7.757* *geteilte Erstautorenschaft
6. **Malchow B***, Keeser D*, Keller K, Hasan A, Rauchmann BS, Kimura H, Schneider-Axmann T, Dechent P, Gruber O, Ertl-Wagner B, Honer WG, Hillmer-Vogel U, Schmitt A, Wobrock T, Niklas A, Falkai P (2016). Effects of endurance training on brain structures in chronic schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 173(3):182-91, , *Impact factor (2015): 4.453*, *geteilte Erstautorenschaft

7. **Malchow B**, Keller K, Hasan A, Dörfler S, Schneider-Axmann T, Hillmer-Vogel U, Honer WG, Schmitt A, Schulze TGS, Niklas A, Wobrock T, Falkai P (2015): Effects of endurance training combined with cognitive remediation on everyday functioning, symptoms and cognition in multi-episode schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4):847-58, *Impact factor (2015): 7.757*
8. **Malchow B**, Hasan A, Meyer K, Schneider-Axmann T, Radenbach K, Gruber O, Reith W, McIntosh AM, Schmitt A, Falkai P, Wobrock T (2015): Family load impacts orbitofrontal volume in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 232(1):130-3, *Impact factor (2015): 2.477*
9. **Malchow B**, Strocka S, Frank, Bernstein HG, Steiner J, Schneider-Axmann T, Hasan A, Reich- Erkelenz D, Schmitz C, Bogerts B, Falkai P, Schmitt A (2015): Stereological investigation of the posterior hippocampus in affective disorders. *Journal of Neural Transmission* 122(7): 1019-1033, *Impact factor (2013): 2.587*
10. Falkai P*, **Malchow B***, Wobrock T, Gruber O, Schmitt A, Honer WG, Pajonk FG, Sun F and Cannon TD (2013): The effect of aerobic exercise on cortical architecture in patients with chronic schizophrenia: a randomized controlled MRI study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 263(6), 469-473, *geteilte Erstautorenschaft, *Impact factor (2013): 3.355*
11. **Malchow B**, Hasan A, Schneider-Axmann T, Jatzko A, Gruber O, Schmitt A, Falkai P, Wobrock T (2013): Effects of cannabis and familial loading on subcortical brain volumes in first-episode schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 263 Suppl 2, S155-168, *Impact factor (2013): 3.355*

Originalarbeiten als Koautor

1. Kamp D, Engelke C, Wobrock T, Wölwer W, Winterer G, Schmidt-Kraepelin C, Gaebel W, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, Hajak G, Ohmann C, Verde PE, Rietschel M, Raees A, Honer WG, **Malchow B**, Schneider-Axmann T, Falkai P, Hasan A, Cordes J (2018): Left prefrontal high-frequency rTMS may improve movement disorder in schizophrenia patients with predominant negative symptoms - A secondary analysis of a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Schizophr Res*, [Epub ahead of print], *Impact factor (2017): 3.958*
2. Buschert V, Prochazka D, Bartl H, Diemer J, **Malchow B**, Zwanzger P, Brunbauer A (2018): Effects of physical activity on cognitive performance: a controlled clinical

- study in depressive patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, [Epub ahead of print], *Impact factor (2017): 3.617*
3. Herbsleb M, Schumann A, **Malchow B**, Puta C, Schulze PC, Gabriel HW, Bär KJ (2018): Chronotropic incompetence of the heart is associated with exercise intolerance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, [Epub ahead of print], *Impact factor (2017): 3.958*
 4. Hansbauer M, Wobrock T, Kunze B, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, Hajak G, Ohmann C, Verde PE, Rietschel M, Ahmed R, Honer WG, **Malchow B**, Strube W, Schneider-Axmann T, Falkai P, Hasan A (2018): Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on PANSS factors in schizophrenia with predominant negative symptoms - Results from an exploratory re-analysis. *Psychiatry Res*, [Epub ahead of print], *Impact factor (2017): 2.223*
 5. Koutsouleris N, Wobrock T, Guse B, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, Cordes J, Wölwer W, Musso F, Winterer G, Gaebel W, Hajak G, Ohmann C, Verde PE, Rietschel M, Ahmed R, Honer WG, Dwyer D, Ghaseminejad F, Dechent P, **Malchow B**, Kreuzer PM, Poepl TB, Schneider-Axmann T, Falkai P, Hasan A (2018): Predicting Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Schizophrenia Using Structural Magnetic Resonance Imaging: A Multisite Machine Learning Analysis. *Schizophr Bull*, Aug 20;44(5):1021-1034, *Impact factor (2017): 6.944*
 6. Kamp D, Engelke C, Wobrock T, Kunze B, Wölwer W, Winterer G, Schmidt-Kraepelin C, Gaebel W, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, Hajak G, Ohmann C, Verde PE, Rietschel M, Raees A, Honer WG, **Malchow B**, Schneider-Axmann T, Falkai P, Hasan A, Cordes J (2018): Letter to the Editor: Influence of rTMS on smoking in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, Feb;192:481-484, *Impact factor (2017): 3.958*
 7. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, **Malchow B**, Schuch F, Elliott R, Nuechterlein KH, Yung AR (2016): Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, [Epub ahead of print], *Impact factor (2015): 7.757*
 8. Hasan A, Wobrock T, Guse B, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, Cordes J, Wölwer W, Musso F, Winterer G, Gaebel W, Hajak G, Ohmann C,

- Verde PE, Rietschel M, Ahmed R, Honer WG, Dechent P, **Malchow B**, Castro MF, Dwyer D, Cabral C, Kreuzer PM, Poepl TB, Schneider-Axmann T, Falkai P, Koutsouleris N (2016): Structural brain changes are associated with response of negative symptoms to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, [Epub ahead of print], *Impact factor (2015): 13.314*
9. Uhrig S, Hirth N, Broccoli L, von Wilmsdorff M, Bauer M, Sommer C, Zink M, Steiner J, Frodl T, **Malchow B**, Falkai P, Spanagel R, Hansson AC, Schmitt A (2016): Reduced oxytocin receptor gene expression and binding sites in different brain regions in schizophrenia: A post-mortem study. *Schizophrenia Research*, 177(1-3):59-66, *Impact factor (2015): 4.453*
 10. Falkai P, Steiner J, **Malchow B**, Shariati J, Knaus A, Bernstein HG, Schneider-Axmann T, Kraus T, Hasan A, Bogerts B, Schmitt A (2016): Oligodendrocyte and Interneuron Density in Hippocampal Subfields in Schizophrenia and Association of Oligodendrocyte Number with Cognitive Deficits. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10:78 eCollection 2016, *Impact factor (2014): 4.289*
 11. Hasan A, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, Hajak G, Ohmann C, Verde PE, Rietschel M, Ahmed R, Honer WG, **Malchow B**, Karch S, Schneider-Axmann T, Falkai P, Wobrock T (2016): Cognitive Effects of High-Frequency rTMS in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: Results From a Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial. *Schizophrenia Bulletin*, [Epub ahead of print], *Impact factor (2014): 8.450*
 12. Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, Langguth B, Landgrebe M, Peter Eichhammer, Frank E, Hajak G, Ohmann C, Verde PE, Rietschel M, Ahmed R, Honer WG, **Malchow B**, Schneider-Axmann T, Falkai P, Hasan A (2015): Left prefrontal high-frequency rTMS for the Treatment of Schizophrenia with Predominant Negative Symptoms – A Sham-controlled, Randomized Multicentre Trial. *Biological Psychiatry*, 77(11):979-88, *Impact factor (2013): 10.255*
 13. Hasan A, Wolff-Menzler C, Pfeiffer S, Falkai P, Weidinger E, Jobst A, Hoell I, **Malchow B**, Yeganeh-Doost P, Strube W, Quast S, Müller N, Wobrock T (2015): Transcutaneous noninvasive vagus nerve stimulation (tVNS) in the treatment of

- schizophrenia: a bicentric randomized controlled pilot study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 265(7):589-600, *Impact factor (2014): 3.525*
14. Strube W, Bunse T, **Malchow B**, Hasan A (2015): Efficacy and Interindividual Variability in Motor-Cortex Plasticity following Anodal tDCS and Paired Associative Stimulation. *Neural Plasticity*, 530423. doi: 10.1155/2015/530423, *Impact factor (2014): 3.582*
 15. Hasan A, Brinkmann C, Strube W, Palm U, **Malchow B**, Rothwell JC, Falkai P, Wobrock T (2015): Investigations of motor-cortex cortical plasticity following facilitatory and inhibitory transcranial theta-burst stimulation in schizophrenia: A proof-of-concept study. *Journal of Psychiatric Research*, 61:196-204, *Impact factor (2013): 4.092*
 16. Kambeitz J, Kambeitz-Illankovic L, Leucht S, Wood S, Davatzikos C, **Malchow B**, Falkai P, Koutsouleris N (2015): Detecting Neuroimaging Biomarkers for Schizophrenia: A Meta-Analysis of Multivariate Pattern Recognition Studies. *Neuropsychopharmacology*, 40(7):1742-51, *Impact factor (2014): 7.048*
 17. Kittel-Schneider S, Wobrock T, Scherk H, Schneider-Axmann T, Trost S, Zilles D, Wolf C, Schmitt A, **Malchow B**, Hasan A, Backens M, Reith W, Falkai P, Gruber O, Reif A (2015): Influence of DGKH variants on amygdala volume in patients with bipolar affective disorder and schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 262(5):415-23, *Impact factor (2013): 3.355*
 18. Oertel-Knöchel V, Mehler P, Thiel C, Steinbrecher K, **Malchow B**, Tesky V, Ademmer K, Prvulovic D, Banzer W, Zopf Y, Schmitt A, Hansel F (2014): Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 264(7): 589-604, *Impact factor (2013): 3.355*
 19. Strube W, Wobrock T, Bunse T, Palm U, Padberg F, **Malchow B**, Falkai P, Hasan A (2014): Impairments in motor-cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia: A cross-sectional TMS Study, *Behavioural Brain Research* (2014), 264:17-25, *Impact factor (2013): 3.391*
 20. Schmitt A, Turck CW, Pilz PK, **Malchow B**, von Wilmsdorff M, Falkai P, Martins-de-Souza D (2013): Proteomic Similarities Between Heterozygous Reeler Mice and Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 74(6):e5-e10, *Impact factor (2013): 9.472*

21. Jatzko A, Vogler C, Demirakca T, Ruf M, **Malchow B**, Falkai P, Braus DF, Ende G, Schmitt A. (2013): Pattern and volume of the anterior cingulate cortex in chronic posttraumatic stress disorder (PTSD). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(7), 585-592, *Impact factor (2013): 3.355*
22. Schmitt A, Schulenberg W, Bernstein HF, Steiner J, Schneider-Axmann T, Yeganeh-Doost **Malchow B**, Hasan A, Gruber O, Bogerts B, Falkai P (2011): Reduction of gyrification index in the cerebellar vermis in schizophrenia: A post-mortem study. *World J Biol Psychiatry Suppl* 1:99-103, *Impact factor (2011): 2.385*
23. Wedekind D, Neumann K, Falkai P, Malchow B, Engel KR, Jamrozinski K, Havemann-Reinecke U. (2011). S100B and homocysteine in the acute alcohol withdrawal syndrome. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(2), 133-138, *Impact factor (2011): 3.355*
24. Wedekind D, Herchenhein T, Kirchhainer J, Bandelow B, Falkai P, Engel K, **Malchow B**, Havemann-Reinecke U. (2010): Serotonergic function, substance craving, and psychopathology in detoxified alcohol-addicted males undergoing tryptophan depletion. *Journal of Psychiatric Research*, 44(16), 1163-1169. *Impact factor (2010): 4.092*
25. Wobrock T, Hasan A, **Malchow B**, Wolff-Menzler C, Guse B, Lang N, Schneider-Axmann T, Ecker UK, Falkai P (2010): Increased cortical inhibition deficits in first-episode schizophrenia with comorbid cannabis abuse. *Psychopharmacology* 208(3):353-63. *Impact factor (2010): 3.817*

Klinische Fallberichte (deutsch)

1. Behler N, Lehmann A, **Malchow B**, Palm U (2016): [Intravenous abuse of bupropione]. *Nervenarzt*, [Epub ahead of print], *Impact factor (2015): 0.806*
2. Degner D, Grohmann R, Schneider A, **Malchow B**, Ruether E (2008): Risiko einer Myokarditis unter Clozapin [A risk of Myocarditis among Clozapine]. *Psychopharmakotherapie* 15(6): 277-281

Übersichtsarbeiten (englisch)

1. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M, Brand S, Cordes J, **Malchow B**, Gerber M, Schmitt A, Correll CU, De Hert M, Gaughran F, Schneider F, Kinnafick F, Falkai P, Möller HJ, Kahl KG (2018): EPA guidance on

- physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry*, Oct;54:124-144, *Impact factor (2017): 4.129*
2. Keller-Varady K, Varady PA, Röh A, Schmitt A, Falkai P, Hasan A, **Malchow B** (2018): A systematic review of trials investigating strength training in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res.*, Feb;192:64-68, *Impact factor (2017): 3.958*
 3. Falkai P, **Malchow B**, Schmitt A (2017): Aerobic exercise and its effects on cognition in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, May;30(3):171-175, *Impact factor (2015): 3.789*
 4. Schmitt A, Martins-de-Souza D, Akbarian S, Cassoli JS, Ehrenreich H, Fischer A, Fonteh A, Gattaz WF, Gawlik M, Gerlach M, Grünblatt E, Halene T, Hasan A, Hashimoto K, Kim YK, Kirchner SK, Kornhuber J, Kraus T, **Malchow B**, Nascimento JM, Rossner M, Schwarz M, Steiner J, Talib L, Thibaut F, Riederer P, Peter Falkai P and the members of the WFSBP Task Force on Biological Markers (2016): Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia, part III – Epigenetics, molecular mechanisms, inflammation, and lipid metabolism. *World Journal of Biological Psychiatry*, [Epub ahead of print], *Impact factor (2015): 4.159*
 5. Schmitt A, Rujescu D, Gawlik M, Hasan A, Hashimoto K, Iceta S, Jarema M, Kambeitz J, Kasper S, Keeser D, Kornhuber J, Koutsouleris N, Lanzenberger R, **Malchow B**, Saoud M, Spies M, Stöber G, Thibaut F, Riederer P, Peter Falkai P and the members of the WFSBP Task Force on Biological Markers (2016): Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part II – Cognition, neuroimaging and genetics. *World Journal of Biological Psychiatry*, 17(6):406-28, *Impact factor (2015): 4.419*
 6. Falkai P, Rossner MJ, Schulze TG, Hasan A, Brzozka MM, **Malchow B**, Honer WG, Schmitt A (2015): Kraepelin revisited – schizophrenia from degeneration to

- failed regeneration. *Molecular Psychiatry*, 20(6):671-6, *Impact factor (2015): 13.314*
7. Cassoli JS, Guest PC, **Malchow B**, Schmitt A, Falkai P, Martins-de-Souza D (2015): Disturbed macro-connectivity in schizophrenia linked to oligodendrocyte dysfunction: from structural findings to molecules. *NPJ Schizophrenia*, 23(1):15034, doi: 10.1038/npjschz.2015.34.
 8. Schmitt A, **Malchow B**, Hasan A, Falkai P (2014): The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 8(19): 1-10, *Impact factor (2015): 3.398*
 9. **Malchow B**, Reich-Erkelenz D, Oertel-Knöchel V, Keller K, Hasan A, Schmitt A, Scheewe TW, Cahn W, Kahn RS, Falkai P (2013): The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263(6): 451-467, *Impact factor (2013): 3.355*
 10. **Malchow B**, Hasan A, Fusar-Poli P, Schmitt A, Falkai P, Wobrock T (2013): Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: a review of the available evidence. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263(1):3-13, *Impact factor (2013): 3.355*
 11. Hasan A, Wobrock T, Rajji T, **Malchow B**, Daskalakis ZJ. (2013): Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(8), 621-631, *Impact factor (2013): 3.355*
 12. Hashimoto K, **Malchow B**, Falkai P, Schmitt A. (2013). Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(5), 367-377, *Impact factor (2013): 3.355*
 13. Bechdolf A, Müller H, Stützer H, Wagner M, Maier W, Lautenschlager M, Heinz A, de Millas W, Janssen B, Gaebel W, Michel TM, Schneider F, Lambert M, Naber D, Brüne M, Krüger-Özgürdal S, Wobrock T, Riedel M, Klosterkötter J (2012) (**Malchow B** als Mitglied der PREVENT Study Group): Rationale and baseline characteristics of PREVENT: a second-generation intervention trial in subjects at-risk (prodromal) of developing first-episode psychosis evaluating

cognitive behavior therapy, aripiprazole, and placebo for the prevention of psychosis. *Schizophr Bulletin*, 37(S2):111-21, *Impact factor (2012): 8.486*

14. Wolff-Menzler C, Hasan A, **Malchow B**, Falkai P, Wobrock T (2010): Combination therapy in the treatment of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 43(4):122-9, *Impact factor (2010): 2.071*

Übersichtartikel (deutsch)

1. Keller-Varady K, Falkai P, **Malchow B** (2016): Sporttherapie bei Schizophrenie. *PSYCH up2date*.
2. Röh A, Keller-Varady K, Schmitt A, Hasan A, Falkai P, **Malchow B** (2016): Sport, Lifestyle und schwere psychische Erkrankungen. *Die Psychiatrie*.
3. Schmitt A, **Malchow B**, Keeser D, Falkai P, Hasan A (2015): Neurobiologie der Schizophrenie - Aktuelle Befunde von der Struktur zu den Molekülen [Neurobiology of schizophrenia New findings from the structure to molecules]. *Der Nervenarzt* 86(3): 324-331, *Impact factor (2013): 0.862*
4. **Malchow B**, Schmitt A, Falkai P. (2014): [Physical activity in mental disorders]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 156(1), 41-43.
5. Hasan A, **Malchow B**, Falkai P, Schmitt A (2014): Die Glutamathypothese der Schizophrenie [Glutamate-Hypothesis of Schizophrenia]. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 82(8):447-56, *Impact factor (2013): 0.762*
6. **Malchow B** (2013): [Generation Y: problematic consequences for psychiatry and psychotherapy - pro & contra]. *Psychiatrische Praxis*, 40(2), 63-64
7. Falkai P, Reich-Erkelenz D, **Malchow B**, Schmitt A, Majtenyi K (2013): Die Gehirnentwicklung vor der psychotischen Erstmanifestation und im weiteren Verlauf der Schizophrenie [Brain development before onset of the first psychotic episode and during outcome of schizophrenia]. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 81(5), 260-264, *Impact factor (2013): 0.762*
8. **Malchow B**, Falkai P, Wobrock T. (2010): Der sprachlose Patient [The speechless patient]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 152(38), 25-28.

9. **Malchow B**, Falkai P, Wobrock T. (2009). Zerebrale Bildgebung bei Cannabismissbrauch und Schizophrenie [MR volumetric abnormalities in schizophrenia with comorbid substance abuse]. Die Psychiatrie 11(3), 87-97

Buchkapitel (englisch)

1. **Malchow B**, Schmitt A, Falkai P (2016): Aerobic exercise for people with schizophrenic psychosis. In: Lam L, Riba M (Hrsg.): Physical Exercise Interventions for Mental Health. Cambridge University Press, ISBN: 978-1-107-09709-4
2. Schmitt A, **Malchow B**, Falkai P, Hasan A (2015): Cycloid psychoses. In: Bhugra D, Malhi GS: Troublesome Disguises: Managing Challenging Disorders in Psychiatry. 2nd Edition, Wiley-Blackwell, ISBN: 978-1-119-99314-8
3. Falkai P, **Malchow B**, Schmitt A (2013): Neurobiological Background of Affective Disorders. In: Schoepf D (Hrsg.) Psychiatric Disorders – new frontiers in affective disorders. inTech, Kroatien, ISBN 980-953-307-475-2
4. Wobrock T, Czesnik D, **Malchow B** (2009): Schizophrenia and Comorbid Substance Abuse – Pathophysiological and Therapeutic Approaches. In: Ritsner M (Hrsg.) Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume III, Springer.

Buchkapitel (deutsch)

1. **Malchow B**, Schmitt A, Falkai P (2015): Sporttherapie bei schizophrenen Psychosen. In: Markser V, Bär, KJ (Hrsg.) Sport- und Bewegungstherapie bei seelischen Erkrankungen: Forschungsstand und Praxisempfehlungen. Schattauer, ISBN 978-3-7945-2993-3