

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

Veränderung der kognitiven Funktionen  
durch körperliches Training bei Schizophrenie

Eine kontrollierte Studie

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sebastian Dörfler

aus

Nordhausen

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in: Prof. Dr. med. Thomas Wobrock

Ko-Referent/in: Prof. Dr. rer. nat. Melanie Wilke

Datum der mündlichen Prüfung: 17.04.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Veränderung der kognitiven Funktionen durch körperliches Training bei Schizophrenie – Eine kontrollierte Studie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 28.08.2017

.....

(Unterschrift)

# Inhaltverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Diagnosestellung und Symptome der Schizophrenie	2
1.2	Epidemiologie	4
1.3	Ätiopathogenese	6
1.4	Kognitive Störungen bei schizophrenen Patienten	7
1.4.1	Aufmerksamkeitsstörungen	9
1.4.2	Gedächtnisstörungen	11
1.4.3	Störungen der Exekutivfunktionen	13
1.4.4	Störung des Arbeitsgedächtnisses	14
1.5	Hirnstrukturelle Veränderungen als Basis kognitiver Defizite	15
1.6	Behandlung	17
1.6.1	Neurokognition unter Neuroleptika-Einfluss	20
1.6.2	Kognitive Remediation	22
1.7	Ausdauertraining und neurobiologische Korrelate	23
1.8	Ausdauertraining und Symptomatik der Schizophrenie	25
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>27</b>
2.1	Studiendesign	27
2.2	Patienten- und Probandenkollektiv	29
2.3	Intervention	31
2.3.1	Ausdauertraining	32
2.3.2	Tischfußballtraining	33
2.3.3	Kognitives Training (COGPACK)	35
2.4	Untersuchungs- und Auswertungsverfahren	38
2.4.1	Screening	39
2.4.2	Arztgespräch	39
2.4.3	Allgemeine Untersuchung	40
2.4.4	Bewegungsanamnese und Belastungstest	42
2.5	Kognitive Testung	42
2.5.1	Digit Span Test, Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts (DST)	44
2.5.2	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	44

2.5.3	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT).....	45
2.5.4	Trail Making Test, Version A und B (TMT) .....	47
2.5.5	Wisconsin Card Sorting Test (WCST).....	47
<b>2.6</b>	<b>MRT und Hippocampusvolumetrie</b> .....	<b>49</b>
<b>2.7</b>	<b>Statistik</b> .....	<b>50</b>
2.7.1	Berechnung des Neuropsychologie-Gesamtscores .....	50
2.7.2	Statistische Methoden .....	51
2.7.3	Poweranalyse.....	53
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>54</b>
<b>3.1</b>	<b>Demographische Daten</b> .....	<b>54</b>
<b>3.2</b>	<b>Schwere der Erkrankung und Medikamenteneinfluss</b> .....	<b>55</b>
<b>3.3</b>	<b>Tests auf Normalverteilung</b> .....	<b>56</b>
<b>3.4</b>	<b>Korrelationen mit Alter, Bildung, CGI, Medikation</b> .....	<b>56</b>
<b>3.5</b>	<b>Geschlechtseinflüsse</b> .....	<b>59</b>
<b>3.6</b>	<b>Gruppendifferenzen zum Basiszeitpunkt</b> .....	<b>60</b>
3.6.1	Neuropsychologie-Gesamtscore .....	60
3.6.2	Digit Span Test (DST).....	60
3.6.3	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT).....	61
3.6.4	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT).....	61
3.6.5	Trail Making Test (TMT).....	61
3.6.6	Wisconsin Card Sorting Test (WCST).....	62
<b>3.7</b>	<b>Deskriptive Statistik der Neuropsychologie-Scores</b> .....	<b>62</b>
<b>3.8</b>	<b>Entwicklung der neuropsychologischen Ergebnisse im Zeitverlauf</b> .....	<b>66</b>
3.8.1	Neuropsychologie-Gesamtscore .....	66
3.8.2	Digit Span Test (DST).....	67
3.8.3	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT).....	69
3.8.4	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT).....	71
3.8.5	Trail Making Test (TMT).....	72
3.8.6	Wisconsin Card Sorting Test (WCST).....	74
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>79</b>
<b>4.1</b>	<b>Interpretation der Ergebnisse im Literaturvergleich</b> .....	<b>79</b>
<b>4.2</b>	<b>Limitationen der Studie</b> .....	<b>86</b>
<b>5</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>88</b>

<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>90</b>
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	90
6.2	Tabellenverzeichnis.....	91
<b>7</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>92</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BMI	body mass index
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
cCT	kranielle Computertomographie
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
CGI	Clinical Global Impression
CPZ	Chlorpromazin
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CRT	Cognitive Remediation Therapy
dF	Freiheitsgrad
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
DTI	diffusion tensor imaging
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GAF	Global Assessment of Functioning
HF	Herzfrequenz
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
IGF-1	insulin-like growth factor
K At	Kranke Ausdauergruppe
KW	Kalenderwoche

MATRICS	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MCCB	MATRICS Consensus Cognitive Battery
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTA	Medizinisch-technische/r Assistent/in
n	Kollektivgröße
NAA	N-Acetylaspartat
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positronenemissionstomographie
POMC	Proopiomelanocortin (Gen)
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SANS	Scale for Assessment of Negative Symptoms
SAS II	Social Adjustment Scale
SD	Standardabweichung
Sz At	Schizophrene Ausdauergruppe
Sz Tf	Schizophrene Tischfußballgruppe
TMT	Trail Making Test
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
V	Visite
VEGF	vascular endothelial growth factor
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

Unter dem Begriff „Krankheitsbild Schizophrenie“ wird eine psychische Erkrankung verstanden, welche durch Symptome wie inhaltliche Denkstörungen, Störungen des Ich-Erlebens und der Wahrnehmung, in Verknüpfung mit Beeinträchtigungen von Affektivität, Antrieb und Kognition charakterisiert ist. Die heute als Schizophrenie bezeichnete Erkrankung wurde zum Ende des 19. Jahrhunderts von Emil Kraepelin (Kraepelin 1896) als *Dementia praecox* beschrieben. Der Begriff *Dementia praecox* leitete er von dem im frühen Alter beginnenden chronischen Verlauf dieser Krankheitsgruppe mit sich zunehmend entwickelnden schweren kognitiven Defiziten und ungünstiger Prognose ab. Er stellte zudem die *Dementia praecox* dem manisch-depressiven Irresein gegenüber. Eugen Bleuler (Bleuler 1911) erkannte Anfang des 20. Jahrhunderts bei allen Formen der Kraepelinschen *Dementia praecox* eine gemeinsame Grundsymptomatik, aus der er sogenannte akzessorische, zeitweilig auftretende Symptome wie Wahn, Halluzinationen und Störungen des Ich-Erlebens ableitete. Die Grundsymptome wie Störungen des Affektes (Affektverflachung, Parathymie), Assoziation (Störung des Gedankenganges, assoziative Lockerung), Ambivalenz (im Fühlen, Handeln, Wollen) und Autismus (Loslösung von Wirklichkeit), welche Bleuler als die 4 großen „A“s bezeichnete, waren für ihn Ausdruck einer Desintegration der sonst harmonisierenden psychischen Funktionen des Ichs. Auf Grund dieser Spaltung prägte Bleuler erstmals den heutigen Begriff der Schizophrenie, wobei er gleichzeitig Kraepelins Begriff der *Dementia praecox* ablehnte, da diese Krankheitsbilder seiner Ansicht nach nicht zwangsläufig zu einer schlechteren Prognose mit „Verblödung“ führen (Ebert 2011). Kurt Schneider (Schneider 1938) überarbeitete und ergänzte die vorher genannten Symptome und teilte diese in die Kategorie 1. und 2. Ranges. Zu den Symptomen 1. Ranges zählte er dialogische und kommentierende Stimmen, Gedankenlautwerden, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankeneingebung, -entzug, -ausbreitung, Willensbeeinflussung und Wahnwahr-

nehmung. Symptome 2. Ranges stellten für ihn sonstige akustische, optische, olfaktorische und gustatorische Halluzinationen sowie Wahneinfall und Wahngedanke dar. Die aktuelle Definition der Schizophrenie nach ICD-10 lehnt sich an das Konzept und die Symptome Kurt Schneiders an (Ebert 2011).

Peter Liddle unterteilte 1987 die Schizophreniesymptome in eine Positiv-Symptomatik (Halluzinationen, inhaltliche Denkstörungen), Negativ-Symptomatik (psychomotorische Verarmung, fehlende affektive Auslenkung, verminderte Spontanbewegungen, starrer Gesichtsausdruck, Verarmung der Sprechweise) und Desorganisation (formale Denkstörungen, unangemessener Affekt) (Liddle 1987). Tim Crow unternahm indessen eine Unterteilung nach ätiopathogenetischen und prognostischen Aspekten. Er unterteilte dabei eine Typ-1-Schizophrenie mit vornehmlicher Positiv-Symptomatik, guter Response auf Neuroleptika, Nicht-Vorhandensein intellektueller Beeinträchtigungen sowie reversiblen Verlauf und eine Typ-2-Schizophrenie mit überwiegender Negativ-Symptomatik, hirmorphologischen Veränderungen, möglicherweise intellektuellen Beeinträchtigungen sowie irreversiblen Verlaufs mit schlechter Prognose (Crow 1985). Als Ergebnis dieser Vorreiter der Psychiatrie stehen heute die international etablierten Klassifikationen der Schizophrenie durch die Diagnosesysteme ICD-10 und DSM-IV.

## **1.1 Diagnosestellung und Symptome der Schizophrenie**

Die Diagnostik richtet sich heutzutage in Deutschland verbindlich und international nach ICD-10 (International Classification of Diseases, World Health Organization, 2006) oder national in Amerika nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, American Psychiatric Association 2007). Die diagnostische Leitlinie der Schizophrenie nach ICD-10 zeigt Tabelle 1.1:

Table 1.1 Diagnostische Leitlinien der Schizophrenie, modifiziert nach ICD-10 (nach Ebert 2011, S. 172)

Mindestens ein eindeutiges Symptom (oder zwei, wenn weniger eindeutig) der Gruppe A:	
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedanken- ausbreitung</li> <li>- Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezo- gen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätig- keiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen</li> <li>- Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten sprechen (oft auch imperativ), oder Stimmen, die aus einem Körperteil kommen (meist Gedankenlautwerden)</li> <li>- Anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn wie der, das Wetter zu kontrollieren oder Kontakt zu Außerirdischen zu haben (Abgrenzung zur wahnhaften Störung)</li> </ul>
Oder mindestens zwei Symptome der Gruppe B:	
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich über Wochen und Monate auftretend, begleitet von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung oder begleitet von anhal- tenden überwertigen Ideen</li> <li>- Zerfahrenheit oder Danebenreden (Neologismen, Gedankenabreißen, Faseln, Gleiten)</li> <li>- Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien, Flexibilitas cerea, Negativismus, Mutismus, Stupor</li> <li>- Negativsymptome (= Minussymptome) wie auffällige Apathie, Sprachverar- mung, Affektverarmung-, Affektverflachung oder inadäquate Affekte (es muss gesichert sein, dass die Negativsymptome nicht durch affektive Störung oder Neuroleptika verursacht sind)</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Symptome sollen mindestens für 4 Wochen die meiste Zeit bestehen, an- sonsten Diagnose einer akuten schizophreniformen Störung</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Symptome können durch keine organische Störung erklärt werden.</li> </ul>

Essentiell bei der Diagnosestellung einer Schizophrenie ist immer der Ausschluss einer primären Gehirnerkrankung (tumoröse Veränderung, Blutung, Entzündung), akuten Intoxikation oder Entzugssymptomatik. Die Zuordnung bzw. Einteilung in die einzelnen Unterformen hängt von der Kombination des Auftretens verschiedener Symptome ab. Im Verlauf kann es, wenn auch nur vereinzelt beobachtet, zu einem Übergang in eine andere Unterform kommen. Die Tabelle 1.2 zeigt die möglichen Unterformen nach ICD-10:

*Tabelle 1.2 Unterformen der Schizophrenie nach ICD-10  
(International Classification of Diseases, World Health Organization, 2006)*

<i>F 20.0 paranoide Schizophrenie</i>
<i>F 20.1 hebephrene Schizophrenie</i>
<i>F 20.2 katatone Schizophrenie</i>
<i>F 20.3 undifferenzierte Schizophrenie</i>
<i>F 20.4 postschizophrene Depression</i>
<i>F 20.5 schizophrenes Residuum</i>
<i>F 20.6 Schizophrenia simplex</i>
<i>F 20.8 Sonstige Schizophrenie</i>
<i>F 20.9 Schizophrenie, nicht näher bezeichnet</i>

## **1.2 Epidemiologie**

Durch die zumeist sehr variationsreich auftretende Symptomatik der Schizophrenie ist es oft schwierig, ein vollständiges, plausibles Patientenprofil zu erstellen und die Erkrankung als solche auch eindeutig zu diagnostizieren (Eaton et al. 2007).

Die weltweite Lebenszeitprävalenz, d. h. die Wahrscheinlichkeit, während des gesamten Lebens mindestens einmal eine schizophrene Episode zu erleiden, liegt bei ca. 1%. Die Punktprävalenz, d. h. Erkrankte einer bestimmten Population definierter Größe zu einem bestimmten Zeitpunkt, variiert zwischen 1,4 und 4,6 pro 1000 Ein-

wohner. Der Anteil der Personen, die in einem bestimmten Zeitraum erstmals erkranken, bezogen auf die Population, die dem Erkrankungsrisiko ausgesetzt ist (Inzidenzrate), liegt zwischen 0,16 und 0,42 pro 1000 Einwohner (Jablensky 2000).

In der bisher veröffentlichten Literatur der letzten zwei Jahrzehnte wurde von keinem signifikanten Geschlechtsunterschied für die Wahrscheinlichkeit, an Schizophrenie zu erkranken, berichtet. Neuste Metaanalysen hingegen gehen von einem ca. 1,4 fach erhöhten Erkrankungsrisiko für Männer aus (Aleman et al. 2003; McGrath et al. 2004). Allgemein tritt die Erkrankung zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auf, wobei Männer (15 – 25, mittleres Erkrankungsalter 22 Jahre) einen 3 – 4 Jahre früheren Erkrankungsbeginn als Frauen (25 – 35, mittleres Erkrankungsalter 26) haben. Als Ursache werden psychosoziale, aber auch neurohumorale Faktoren, wie eine protektive Wirkung des Östrogens, diskutiert (Häfner et al. 2003). An Schizophrenie Erkrankte finden sich gehäuft in der unteren sozialen Schicht (45% aller schizophren Erkrankten). Außerdem leben Schizophrenieerkrankte zahlreicher in Großstädten und sind alleinstehend. Hier steht die Selektionshypothese = Drifthypothese, die davon ausgeht, dass die Erkrankung selbst bereits früh zu einer Beeinträchtigung der sozialen Entwicklung und damit später zu einem sozialen und beruflichen Abstieg führt, der konkurrierenden Milieuhypothese gegenüber, nach der das Aufwachsen in einer unteren sozialen Schicht ein vulnerabilitätserhöhender Faktor ist (Ebert 2011). Die Schizophrenie gilt als eine der kostenintensivsten psychiatrischen Erkrankungen, da sie bereits im frühen Erwachsenenalter beginnt und zu erheblichen Einschränkungen führen kann. Um Kosten zu verringern, ist es daher essentiell, frühzeitig zu intervenieren und somit die Chancen auf Heilung oder Linderung zu erhöhen bzw. die Langzeitprognose zu verbessern. In Deutschland liegen die direkten Behandlungskosten eines an Schizophrenie Erkrankten durchschnittlich bei ca. 14 204 Euro, bei Schlaganfallpatienten im Vergleich bei 11 415 Euro und beim Typ-2-Diabetiker durchschnittlich bei 3 576 Euro. Hinzu kommt die Besonderheit, dass etliche der Betroffenen sowohl ambulant fachärztlich als auch stationär langfristig in Spezialeinrichtungen des betreuten Wohnens, in Heimen und in Pflegeeinrichtungen betreut

werden müssen. Dies belastet zusätzlich zur gesetzlichen Krankenversicherung auch die gesetzliche Renten- und Pflegeversicherung, wobei man zusätzlich die indirekten Kosten, d. h. den durch Krankheit, Invalidität oder vorzeitigem Tod entstandenen Verlust an Wertschöpfungspotential incl. Steuerausfällen von ca. 2 Milliarden Euro pro Jahr, hinzuaddieren muss. In Deutschland kommt es bei 14,7 % aller schizophran Erkrankten unter vierzig Jahren zu einer Frühberentung. Auf Grund dieses weltweit zu beobachteten Trend, ist es zwingend erforderlich, den Krankheitsverlauf durch kontinuierliche Arzneimittel- und Therapieinnovationen zu verbessern, um einer Frühberentung sowie Erwerbs- und Berufsunfähigkeit entgegenzuwirken (Clade 2003).

### 1.3 Ätiopathogenese

Sehr lange hat man in der Erforschung der Schizophrenie versucht, eine einzige Ursache für das Auftreten der Erkrankung zu finden. Alle aktuellen Publikationen beschreiben einheitlich, dass es sich nicht um eine Störung nur eines Systems handelt, sondern mehrere verschiedene und voneinander unabhängige Faktoren in der Entstehung zusammenspielen. Ätiologisch geht man daher am wahrscheinlichsten von einer multifaktoriellen Genese aus. Am ehesten lässt sich dies von dem von Zubin und Spring im Jahre 1977 entwickelten Vulnerabilitäts-Stress-Modell erklären, welches auch als *two-hit*-Hypothese verstanden werden kann (Zubin und Spring 1977; Maynard et al. 2001). Das von Nuechterlein und Dawson (Nuechterlein und Dawson 1984; Nuechterlein et al. 1994) später weiterentwickelte Modell geht hierbei von einer grundlegenden Vulnerabilität im Sinne einer Disposition für die Manifestation einer Schizophrenie, beeinflusst durch genetische und nicht-genetische biologische Einflussfaktoren, aus (*first-hit*). Aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien wird abgeleitet, dass bis zu etwa 50% die genetische Veranlagung für die Ausbildung eines gestörten neuronalen Netzwerks verantwortlich sein kann. Jeder zusätzliche nicht-genetische Faktor, wie z. B. Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen,

kann das Risiko hierfür um weitere 1 – 2% erhöhen. Als Konsequenz daraus resultiert eine erhöhte Vulnerabilität des vorbelasteten neuronalen Netzwerks für biologische oder psychosoziale Stressoren (*second-hit*), welche letztendlich zu einem Ausbruch der Erkrankung führen kann. Als weitere Umweltrisikofaktoren wurden u. a. prä- und perinatale Virusinfektionen der Mutter (Brown 2011; Markham und Koenig 2011), Urbanität (Mortensen 2001; Pedersen und Mortensen 2001; March et al. 2008; van Winkel et al. 2008; Kirkbride et al. 2012), Migration (McDonald und Murray 2000; Cantor-Graae und Selten 2005; Bourque et al. 2012), Geburt in den Wintermonaten (Davies et al. 2003) sowie Drogenkonsum (Moore et al. 2007; Henquet et al. 2008) ausgemacht. Stressoren können u. a. akute belastende Lebensereignisse, soziale Isolation aber auch ein kritik- oder gefühlsbetont überladenes familiäres Umfeld sein (Nuechterlein et al. 1994). Während für die weltweite Bevölkerung, wie oben erwähnt, die Lebenszeitprävalenz bei 1% liegt, steigt diese bei Angehörigen ersten Grades auf ca. 10% an (McGue und Gottesman 1991; Ebert 2011). Zwillingsstudien mit dem Ergebnis einer Konkordanzrate monozygoter Zwillinge im Mittel von nur 50% (Ebert 2011), stärken die These einer multifaktoriellen Genese der Schizophrenie (Gottesman et al. 1987; Sullivan et al. 2003).

#### **1.4 Kognitive Störungen bei schizophrenen Patienten**

Unter kognitiven Funktionen versteht man die Verarbeitung interner und externer Informationen, die bewusst oder unbewusst ablaufen können. Diese Vorgänge umfassen u. a. Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Handlungsplanung und Kommunikation. In der Folge einer Störung kann es zu einer Beeinträchtigung der psychosozialen Funktionsleistung mit Auswirkungen auf das Alltags- und Berufsleben kommen (Volz 2000; Jaeger et al. 2006). Kognitive Funktionsstörungen sind bei schizophrenen Erkrankungen sehr häufig. Jedoch zeigen sich hier auffällige interindividuelle Unterschiede. Bei einem Teil der Patienten können schwere kognitive Defizite auftreten, bei einem anderen Teil bleiben die neurokognitiven Leistungen im

Normbereich (Kuperberg und Heckers 2000; Snitz und Daum 2001). Je nach analysierter Kognition sind ca. 60 – 80% der Erkrankten betroffen (Heinrichs und Zakzanis 1998; Rund und Borg 1999). Etwa 20 – 25% zeigen keine kognitiven Einschränkungen, wobei unklar ist, ob es sich hier wirklich um eine kognitiv unbeeinträchtigte Gruppe handelt oder um Personen mit einem eigentlich überdurchschnittlichen Ausgangs- oder Erwartungsniveau. Die zahlreichen existierenden Metaanalysen zeigen trotz Heterogenität der methodischen Zugänge der einzelnen Studien und Art und Ausmaß kognitiver Störungen ein insgesamt konsistentes Bild (Exner und Lincoln 2011). Im Mittel liegen die Leistungen der Patienten über alle Funktionsbereiche und verschiedenen Messinstrumente hinweg nahezu eine Standardabweichung unter derjenigen gesunder Kontrollgruppen (Heinrichs und Zakzanis 1998; Fioravanti et al. 2005; Dickinson et al. 2007; Mesholam-Gately et al. 2009). Insgesamt herrschte in der Vergangenheit große Einigkeit darüber, dass die Funktionsbereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen (logisches Denken und Problemlösen) am meisten gestört sind. Nach Auswertung zahlreicher evidenzbasierter Studien ist man jedoch eher der Auffassung, dass die einzelnen Funktionsbereiche eher gleichmäßig betroffen sind. Es wird dabei von einem generellen neuropsychologischen Defizit mit Akzentuierungen in bestimmten kognitiven Domänen ausgegangen (Lautenbacher und Gauggel 2010). Im Rahmen des MATRICS-Projekts (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) des National Institute of Mental Health wurde die MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) erstellt (Nuechterlein et al. 2008), welche jene kognitiven Bereiche betrachtet, die bei schizophrenen Patienten am häufigsten betroffen sind. Sie ist ein sensibles Instrument zur Erfassung kognitiver Leistungsfähigkeitsveränderungen und kann somit in klinischen Studien die Wirksamkeit neuer Arzneimittel oder Effekte kognitiver Remediation überprüfen. Bei den differenzierten kognitiven Domänen handelt es sich um: Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen, visuelles Lernen, exekutive Funktionen (logisches Denken und Problemlösen) und soziale Kognitionen. Diese unterschiedlichen Bereiche der

kognitiven Leistungsfähigkeit können innerhalb der MCCB durch 10 Untertests erfasst werden. Die Batterie verfügt über eine hohe Retest - Reliabilität und kann auch als Verlaufskontrolle eingesetzt werden, da es von einigen Untertests auch Parallelversionen gibt, welche separat und zur Erfassung nur einzelner Domänen durchgeführt werden können (Nuechterlein und Green 2006). Inwieweit nun die festgestellten kognitiven Defizite eine Bedeutung für den Erkrankten darstellen, hängt auch von ihrer Stabilität und Progredienz im Krankheitsverlauf ab (Lautenbacher und Gauggel 2010). Der genaue Zeitpunkt eines Erstauftretens solcher Störungen ist weiterhin unklar, wobei bereits Patienten mit Prodromalsymptomen, als auch Ersterkrankte kognitive Beeinträchtigungen aufweisen können (Hambrecht et al. 2002). Ferner proklamieren einige Autoren ein Fortschreiten der neuropsychologischen Defizitbildung (Cuesta et al. 1998), andere sprechen von einer Stabilität der Funktionseinschränkungen im Krankheitsverlauf (Aleman et al. 1999; Möller 2000). Als Konsequenz der Bedeutung kognitiver Defizite für die Schizophrenie wird schon seit längerer Zeit diskutiert, neuropsychologische Beeinträchtigungen als Diagnosekriterium der Schizophrenie zu berücksichtigen (Lewis 2004). Derzeit herrscht aber der Konsens, dieses auf Grund der mangelnden Spezifität neurokognitiver Beeinträchtigungen für die Schizophrenie nicht zu tun (Exner und Lincoln 2011).

#### **1.4.1 Aufmerksamkeitsstörungen**

Unter Aufmerksamkeit versteht man die Zuordnung limitierter Bewusstseinsressourcen auf Bewusstseinsinhalte, wie z. B. Wahrnehmung der Umwelt, Gedanken, Gefühle oder eigene Handlungs- und Verhaltensweisen. Als Maßeinheit von Dauer und Intensität der Aufmerksamkeit gilt die Konzentration (Sturm und Zimmermann 2000). Störungen in der Aufrechterhaltung und Zuwendung der Aufmerksamkeit bei schizophrenen Patienten wurden schon von Kraepelin und Bleuler beschrieben und finden seither Beachtung. Bei Risikogruppen wurden bereits im Kindesalter Defizite nachgewiesen und tragen zu einer speziellen Vulnerabilität (Anfälligkeit) zur Ent-

wicklung einer Schizophrenie mit bei (Erlenmeyer-Kimling et al. 2000; Gooding et al. 2013). Aufmerksamkeitsstörungen sind somit bei Risikopopulationen bereits lange vor Ausbruch von manifesten psychotischen Symptomen eruierbar und bleiben auch in symptomfreien Krankheitsintervallen bestehen (Exner und Lincoln 2011).

Man teilt die Aufmerksamkeit in die Einzelkomponenten: Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, Selektive Aufmerksamkeit, Geteilte Aufmerksamkeit und Daueraufmerksamkeit/Vigilanz. Eine Abnahme der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, sprich der Geschwindigkeit, mit der mentale Prozesse durchgeführt werden können, ist ein wesentliches und häufiges Merkmal der Schizophrenie, welches Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses, von Exekutivfunktionen und anderen Fähigkeiten zu Grunde liegt (Ojeda et al. 2012). Eine herabgesetzte Verarbeitungsgeschwindigkeit zeigt sich an reduzierten Leistungen in standardisierten Tests, die automatisierte Kodierungs- und Reaktionsanforderungen stellen. Beispiele dafür sind Defizite im Zahlen-Symbol-Test aus dem Wechsler-Intelligenztest (Tewes 1991), im Trail Making Test Teil A (Reitan 1992) und in der Bedingung Farbwortlesen aus dem Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop (Bäumler 1985). Defizite im Zahlen-Symbol-Test werden in den aufgeführten Testbeispielen bei Schizophrenie-Erkrankten am deutlichsten, zeigen sich stabil über verschiedene Erkrankungsphasen und sind relativ unbeeinflusst von Medikamenten (Exner und Lincoln 2011). Eine weitere betroffene Komponente der Aufmerksamkeit ist die Daueraufmerksamkeit/Vigilanz, d. h. eine längerfristige Aufmerksamkeitszuwendung mit der erfordernten Fähigkeit zur raschen und korrekten Verhaltensantwort auf seltene, unvorhersehbare oder schwellennahe Zielreize. Zahlreiche Untersuchungen in unterschiedlichen Erkrankungsphasen der Schizophrenie-Erkrankten und auch bei Hochrisikopopulationen erbrachten eine reduzierte Gesamtleistung in Vigilanztestungen (Exner und Lincoln 2011). Untersucht wurde dies mit verschiedenen Varianten des Continuous Performance Test (CPT), der als Standardparadigma der Vigilanzprüfung bei Schizophrenie gilt. Trotzdem herrscht hier immer noch ein erheblicher Forschungsbedarf über die Bedeutung von Vigilanzdefiziten für Manifestation, Verlauf und Behandlung der

Erkrankung (Mass 2002). Als letzte Aufmerksamkeitsdefizitskomponente wird die selektive Aufmerksamkeit benannt, sprich die Fähigkeit unter konkurrierenden Stimuli die geeigneten auszuwählen, aber auch die aufgabenbezogene Steuerung verschieden möglicher Verarbeitungsprozesse oder Reaktionen. Aktuell gibt es Hinweise darauf, dass Schizophrenie-Patienten Beeinträchtigungen bei der Kontrolle der Auswahl, aber wenig oder gar keine Beeinträchtigung bei der Durchführung der Auswahl zeigen (Luck und Gold 2008). Abbildbar ist das z. B. in der Bedingung Druckfarbe aus dem Farbe-Wort-Interferenz-Test nach Stroop (Bäumler 1985). Insgesamt betrachtet, finden sich demnach Defizite in der Aufmerksamkeitsleistung durch eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit, verringerte Daueraufmerksamkeit/Vigilanz unter komplexen Reizbedingungen sowie Probleme in der aufgabenbezogenen Kontrolle von Selektionsprozessen während der Reizaufnahme oder Reaktionsauswahl (Exner und Lincoln 2011).

## **1.4.2 Gedächtnisstörungen**

Als Gedächtnis bezeichnet man die Leistung des Gehirns, Sinneswahrnehmungen, Informationen oder Erfahrungen zu verarbeiten, zu ordnen, kurz oder lang zu speichern und bei Erfordernis wieder abzurufen. Am weitesten verbreitet sind heutzutage die Gedächtnismodelle von Squire (Squire 1987) und Tulving (Tulving 1992), die von der Organisation unterschiedlicher Langzeitgedächtnisspeicher, mit verschiedenen Inhalten und lokalisierten Hirnarealen, ausgeht. Je nach Dauer der Speicherung unterscheiden diese Modelle ein Kurz- und ein Langzeitgedächtnis. Das Langzeitgedächtnis splittet sich in ein deklaratives (explizites) und in ein non-deklaratives (implizites) Gedächtnis auf. Zu den non-deklarativen prozeduralen Gedächtnisleistungen gehören z. B. motorische oder kognitive Fertigkeiten, aber auch Konditionierungsvorgänge, die eher unbewusst ablaufen. Das deklarative Gedächtnis hingegen umfasst zum einen das episodische Gedächtnis mit der Speicherung autobiographischer, örtlicher und zeitlicher Inhalte und zum anderen das semantische Gedächtnis,

indem Weltwissensinhalte hinterlegt werden. Gedächtnisstörungen bei Schizophrenie-Patienten wurden lange Zeit als eher unbedeutend eingestuft. In der heutigen Zeit weist man diesen aber einen deutlichen Schwerpunkt der kognitiven Beeinträchtigung zu, wobei sie im Vergleich zu neurologischen Erkrankungen wie Schlaganfall oder Schädelhirntrauma eher milde, gegenüber Depressionspatienten aber stärker ausgeprägt sind (Aleman et al. 1999; Snitz und Daum 2001). Gegenüber Gesunden sind Gedächtnisleistungen Schizophrener durchschnittlich um 1,2 bis 1,5 Standardabweichungen reduziert. Die unterschiedlichen Langzeitgedächtnisspeicher sind hierbei aber nicht vom gleichen Ausmaß betroffen (Exner und Lincoln 2011). Größte Beeinträchtigungen finden sich demnach im episodischen Gedächtnis, als Teil des auch am meisten untersuchten deklarativen Gedächtnisses. Schizophrene fielen in Metaanalysen durch Defizite im Wiedererinnern, Wiedererkennen und Enkodieren (Verschlüsseln) auf (Aleman et al. 1999; Perry et al. 2000; Lautenbacher und Gauggel 2010; Exner und Lincoln 2011). In diversen Aufgabenstellungen bedeutet das z. B. eine Leistungsminderung gegenüber gesunden Kontrollbanden bei verbalen Gedächtnisanforderungen, wie Behalten von Wortlisten, Wortpaaren, kurzen Geschichten und non-verbalen Anforderungen wie Behalten von Bildmotiven oder -paaren. Das verbale deklarative Gedächtnis scheint dabei mehr als das Non-verbale beeinträchtigt (Heinrichs und Zakzanis 1998; Aleman et al. 1999; Cirillo und Seidman 2003; Dickinson et al. 2007; Mesholam-Gately et al. 2009) Zur Erfassung verbaler deklarativer Gedächtnisleistungen kann der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter et al. 2001) herangezogen werden. Semantische Gedächtnisleistungen als weiterer Teil des deklarativen Gedächtnisses sind bei schizophrenen Patienten ebenfalls beeinträchtigt. Abbildbar ist das u. a. durch Wissenstests, Wortschatztests oder Wortproduktionsaufgaben (Rossell und David 2006). Eine Mischung aus episodischen und semantischen Gedächtnisleistungen stellt das autobiographische Gedächtnis dar. Hier bilden sich Defizite aus der Summe beider Bereiche, in Form von verbaler Wiedergabe nur sehr allgemeiner, wenig spezifischer und unpersönlicher vergangener Erlebnisse schizophrener Patienten, ab (Exner und Lincoln

2011). Diesen ganzen expliziten Gedächtnisleistungen stehen aber auch die impliziert oder prozedural erworbenen Erfahrungen und Fähigkeiten, das non-deklarative Gedächtnis, gegenüber. Dieser Bereich ist aber bislang in der Forschung eher vernachlässigt worden. Es gibt dennoch Hinweise darauf, dass Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu Gesunden, vergleichbare Lernraten beim Erwerb von Fertigkeiten, die durch impliziert erlerntes regelmäßiges Wiederholen angeeignet werden, erzielen. Das bedeutet somit, dass das implizite Gedächtnis hier weitestgehend erhalten bleibt (Perry et al. 2000; Lussier und Stip 2001; Exner und Lincoln 2011).

### **1.4.3 Störungen der Exekutivfunktionen**

Komplexe Prozesse der Handlungsvorbereitung, -planung und -steuerung, die grundlegendere kognitive Prozesse integrieren und regulieren, werden als Exekutivfunktionen bezeichnet. Bei Schizophrenie-Patienten werden immer wieder das Misslingen von Handlungen und deren Kontrolle aufwendigerer Planungen sowie ein defizitäres Erfassen abstrakter Problemstellungen beschrieben. Störungen der Exekutivfunktionen betreffen 45 – 95% der Erkrankten, treten im Erkrankungsverlauf früh auf und bleiben stabil persistent (Hutton et al. 1998; Velligan und Bow-Thomas 1999). Neuere Studien belegen zudem, dass in der Adoleszenz erkrankte Schizophrenie gleiche exekutive Dysfunktionen zeigen wie Ersterkrankte im Erwachsenenalter (Holmen et al. 2012). Früher stellten diese Dysfunktionen ein sehr zentrales und spezifisches Merkmal der Schizophrenie dar. Heute geht man, wie bereits im Kapitel 1.4 beschrieben, davon aus, dass exekutive Funktionsstörungen gegenüber anderen kognitiven Defiziten nicht wesentlich stärker ausgeprägt sind (Heinrichs und Zakzanis 1998; Dickinson et al. 2007). Herleiten kann man sich diesen Aspekt daher, dass exekutive Funktionen basale Leistungen aus genauso betroffenen Funktionsbereichen wie Aufmerksamkeit, Arbeits- und Langzeitgedächtnis mit einschließen (Exner und Lincoln 2011). Am Patienten zeigt sich dies testpsychologisch mit Problemen beim antizipatorischen Planen, Zielsetzen, Unterdrücken von Reaktionen auf

besonders starke Reize, Fehlerkorrigieren nach Rückmeldung, Initiieren von Handlungen und Konzeptbilden und -anpassen. Klinisch gelten u. a. desorganisiertes Verhalten, mangelnde Krankheitseinsicht und die daraus resultierende negative Compliance als Folgen dieser Schwierigkeiten. Die neuropsychologischen Testergebnisse können dabei in die soziale und berufliche Prognose der Patienten miteinfließen, eine genaue Vorhersage ist dadurch aber nicht möglich (Lautenbacher und Gauggel 2010). Ein grundlegender Test zur Überprüfung der Konzeptbildung auf Basis von Rückmeldungen und kognitiver Flexibilität ist der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton 1981). Hier vervollständigen Schizophrene weniger Kategorien und machen mehr perseverative Fehler als Gesunde. Da auch hier Patienten nach frontalen Hirnschädigungen reduzierte Testleistungen zeigten, ist auch bei der Schizophrenie von einer dort lokalisierten Dysfunktion auszugehen, entsprechend dem Konzept der Hypofrontalität bei der Schizophrenie. Studien dazu von Laws (Laws 1999), Rushe (Rushe et al. 1999) und Li (Li 2004) zeigen allerdings keine gute Übereinstimmung spezifischer Exekutivstörungen bei beiden Krankheitsbildern (Schizophrenie vs. organische Frontalhirnschädigung). Ein weiterer Test zur Prüfung der kognitiven Umschaltfähigkeit und Flexibilität als exekutiver Aspekt der Aufmerksamkeitssteuerung ist der Teil B des Trail Making Tests (Reitan 1992). Abschließend zur Überprüfung exekutiver kognitiver Leistungen sind Flüssigkeitsaufgaben zu nennen. Hierbei wird eine möglichst große Anzahl an Wörtern innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums als Antwort auf einen vorgegebenen Buchstaben (lexikalische Wortflüssigkeit) oder einen Kategorieoberbegriff (semantische Wortflüssigkeit) generiert. Hierzu eignet sich der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) (Aschenbrenner et al. 2000).

#### **1.4.4 Störung des Arbeitsgedächtnisses**

Zum Arbeitsgedächtnis gehören Bereiche des Kurzzeitgedächtnisses mit der Speicherkapazität für das Behalten von Gedächtnismaterial (sogenannte Spannenmaße)

sowie Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen, die dieses Material manipulieren und strategisch bearbeiten können (Baddeley 2003; Baddeley 2010). Bezüglich der Defizite im Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenie-Patienten gibt es auch hier unterschiedliche Forschungsergebnisse. Eine Serie von Experimenten zu Störungen des Arbeitsgedächtnisses (Perry et al. 2001) ergab wider Erwarten, dass hier die Defizite bei den Erkrankten weder dramatisch noch spezifisch sind, sondern sich eher zu einer Reihe anderer kognitiver Funktionsstörungen hinzugesellen (Lautenbacher und Gauggel 2010). Andere Studien mit verschiedenen Versionen von Arbeitsgedächtnistests bei schizophrenen Patienten ergaben moderate bis deutliche Leistungsbeeinträchtigungen im Vergleich zu gesunden Kontrollbanden (Lee und Park 2005; Forbes et al. 2009). Bis heute werden Arbeitsgedächtnisstörungen als Schlüssel zum Verständnis aller kognitiven Funktionsstörungen der Schizophrenie diskutiert (Silver et al. 2003). Aktuell lässt sich dies nach Datenlage zwar vermuten, aber nicht beweisen (Lautenbacher und Gauggel 2010). Arbeitsgedächtnisfunktionen lassen sich zum Beispiel durch den Digit Span Test, Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) erfassen (Tewes 1991).

## **1.5 Hirnstrukturelle Veränderungen als Basis kognitiver Defizite**

Erst die Entwicklung und Einführung bildgebender Verfahren ermöglichte eine methodisch bessere Erforschung der Lokalisation kognitiver Prozesse. Bereits seit den 70er Jahren gibt es zahlreiche computertomographische (CT) Studien zu Veränderungen des Gehirnvolumens schizophrener Patienten. In der heutigen Zeit sind diese CT-Untersuchungen von den magnetresonanztomographischen (MRT) Gehirnaufnahmen abgelöst worden. Metaanalysen diverser Einzelstudien (Davidson und Heinrichs 2003; Steen et al. 2006; Olabi et al. 2011; Haijma et al. 2013) kommen zu dem Ergebnis einer geringgradigen Gesamthirnvolumenminderung von ca. 2 – 3% sowie zu regional betonten Volumenreduzierungen, insbesondere der grauen Sub-

stanz im medialen Temporallappen (v. a. im Hippocampus-Amygdala-Komplex mit ca. -8%), Thalamus (zumindest in gewissen Kernen), superioren temporalen Kortex und frontalen Kortex (insbesondere der dorsolateralen präfrontalen Areale). Die Volumenminderung in Bereichen des medialen Temporallappens könnte dabei mit der 25 – 30%igen Vergrößerung der benachbarten mit Liquor (Hirnwasser) gefüllten Hohlräume, sprich der Seitenventrikel und des 3. Ventrikels, in Verbindung stehen (Exner und Lincoln 2011). Die Volumenreduktion der grauen Substanz (Sullivan et al. 1996; Gur et al. 1999; Guo et al. 2014) und die Vergrößerung des 3. Ventrikels (Bornstein et al. 1992) wird mit Störungen kognitiver Funktionen in Zusammenhang gebracht. Als ein weiteres Ergebnis der Metaanalysen ergaben sich Hinweise auf eine veränderte Lateralisierung des Gehirns. Das Gehirn ist normalerweise asymmetrisch gegliedert, wobei präfrontale, prämotorische und temporale Areale rechtsseitig größer als linksseitig und umgekehrt linksseitig größer als rechtsseitig bei sensomotorischen und occipitoparietalen Arealen sind. Bei schizophren Erkrankten wurde im Mittel eine verminderte, z. T. aufgehobene oder invertierte Asymmetrie gefunden (Bilder et al. 1994). Weiterhin unklar sind die hirnstrukturellen Veränderungen auf subkortikaler Ebene wie z. B. den Basalganglien. Bei medikamentös nicht behandelten Patienten waren Volumenminderungen, bei mit Neuroleptika behandelten Patienten Volumenzunahmen zu beobachten (Exner und Lincoln 2011). Insgesamt gesehen, sind der zeitliche Verlauf und die Mechanismen dieser hirnstrukturellen Veränderungen bis heute nicht eindeutig geklärt (Wood et al. 2008). Trotzdem konnte man bereits bei einem großen Teil schizophren Ersterkrankter die vorbeschriebenen Volumenänderungen abbilden (Steen et al. 2006) und eine Progredienz im Verlauf feststellen. Stark ausgeprägte Hirnsubstanzverluste mit Fortschreiten der Erkrankung, welche bei Schizophreniekranken über 20 Jahre betrachtet etwa doppelt so hoch gegenüber altersgematchten gesunden Personen (altersbedingt) sein können, werden in verschiedenen Studien mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit in Zusammenhang gebracht (Hulshoff Pol und Kahn 2008; Guo et al. 2014). Andere Studien postulieren eine signifikante Korrelation zwischen veränderter Hippocam-

pusmorphologie und/oder präfrontalen Hirnveränderungen und kognitiven Funktionsauffälligkeiten, die sich u. a. in exekutiven sowie verbalen Lern- und Gedächtnistests aufzeigen lassen (Szeszko et al. 2000; Szeszko et al. 2002; Exner et al. 2008; Guo et al. 2014). Dennoch wird eine eindeutige Kausalität zwischen Veränderungen in der Gehirnmorphologie und kognitiven Leistungsparametern weiterhin kontrovers diskutiert (DeLisi 2008). Nicht nur, dass zum Teil Überlappungen der Hirnvolumenverteilungen zwischen schizophren Erkrankten und Gesunden sehr groß sind, sondern auch beispielsweise Hippocampusvolumenreduktionen bei anderen affektiven psychiatrischen Erkrankungen mit Kognitionsstörungen wie z. B. Depression und Bipolarer Störung auftreten, sind Anlass zum Diskurs (Bremner et al. 2000; Konarski et al. 2008; Arnone et al. 2009; Frodl et al. 2010).

## **1.6 Behandlung**

Die Behandlung dieser Erkrankung erfolgt heutzutage mit multimodalen Therapieansätzen. Die durchgeführten Behandlungsstrategien müssen dabei auf die jeweiligen Erkrankungsphasen (Akut-, Stabilisierungs- und Remissionsphase) gut abgestimmt werden. Inhaltlich gehören zur Pharmakotherapie mit Antipsychotika (früher als Neuroleptika bezeichnet), welche grundlegend in allen Phasen der Erkrankung ist, die psychologische und die psychosoziale Betreuung. Der Erkrankte selbst und sein soziales Umfeld sollte dabei möglichst immer mit einbezogen werden (Exner und Lincoln 2011). Das ein einziges Behandlungsverfahren nicht ausreichend ist, wird durch die im Jahre 2006 herausgegebenen Behandlungsleitlinien der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde) für die Schizophrenie (Gaebel und Falkai 2006) untermauert.

In der Akutphase der an Schizophrenie erkrankten Patienten steht an erster Stelle der Behandlung, die Gabe einer adäquaten antipsychotischen neuroleptischen Medikation, welche individuell nach Verträglichkeit und Phasenmerkmalen abgestimmt sein sollte. Hierzu stehen seit den 50er Jahren, mit der Einführung von Chlorpromazin

durch Delay und Deniker (Deniker 1983), Antipsychotika der ersten Generation, sogenannte „typische“ Neuroleptika zur Verfügung. In der Weiterentwicklung dieser ersten Generation folgten z. B. Haloperidol (Haldol®) (Joy et al. 2006) und Trifluoperazin (Jatroneural®) (Marques et al. 2004). Diese Medikamentengruppe blockiert hauptsächlich postsynaptisch Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren und verhindert dadurch eine Übertragung des Neurotransmitters Dopamin, welches vorrangig einen Einfluss auf die Positivsymptomatik des Patienten hat. Basis dieses Therapieansatzes bildet die von Rossum (van Rossum 1966) sowie Carlsson und Lindqvist (Carlsson und Lindqvist 1963), als pathophysiologische Modell der Schizophrenie formulierte Dopamin-Hypothese, die von einer Überaktivität des dopaminergen mesolimbischen Systems als Ursache für eine produktive Symptomatik ausgeht. Da es bei der Gabe von „Typika“ gleichzeitig aber auch zu einer Blockade nigrostriatater Dopaminbahnen kommt, welche Bewegungssteuerungsfunktionen haben, treten hierunter zu meist extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, wie z. B. Bewegungsstörungen des Gesichts oder der Extremitäten, sogenannte Dyskinesien, aber auch parkinson-ähnliche Symptome oder eine quälende Bewegungsunruhe (Akathisie) auf. Prekär sind dabei nach längerer Einnahme dieser Neuroleptika sich entwickelnde Spätdyskinesien, die auch nach Absetzung weiter Bestand haben können. Diese gravierenden Nebenwirkungen führten zur Entwicklung der Antipsychotika der zweiten Generation. Diese sogenannten „atypischen“ Neuroleptika haben nicht nur eine nachgewiesene zusätzliche Wirksamkeit auf die Negativsymptomatik des Patienten sondern rufen auch bei vergleichbarer antipsychotischer Wirkung kaum bis keine extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen hervor. Als klassischer Vertreter ist hierbei das in Deutschland in den 70er Jahren eingeführte Clozapin (Leponex®) zu nennen. Dieses atypische Neuroleptikum und auch andere neuere Vertreter dieser Medikamentengruppe haben eine wesentlich höhere Affinität zu serotonergen 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren als für D<sub>2</sub>-Rezeptoren, aber auch Affinitäten zu Acetylcholin- und muskarinergen Rezeptoren. Das Fehlen von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen, ist durch die vermehrte Einflussnahme auf mesolimbische statt nigrostriata-

le Neurone zu erklären (Barbato 1998; Ichikawa und Meltzer 1999; Kretzschmar und Stille 1999). Trotz der guten allgemeinen Verträglichkeit wird auch bei den atypischen Neuroleptika die Compliance durch andere unerwünschte Nebenwirkungen wie Libidoverlust oder Gewichtszunahme, gerade bei jüngeren Patienten vermindert. Durch das Wirken auf andere Transmittersysteme können z. B. dazu noch Allergien, Blutbildveränderungen oder hormonelle Störungen hinzukommen (Exner und Lincoln 2011). Grundsätzlich wird eine Monotherapie mit einem typischen oder atypischen Neuroleptikum, bis zur Symptomremission der Akutphase empfohlen. Bei Nichtansprechen der primären Medikation innerhalb von 2 – 4 Wochen wird die Umstellung auf ein anderes atypisches Neuroleptikum oder Clozapin (Leponex®) angeraten. Die anschließende Langzeitbehandlung sollte, wenn realisierbar, mit dem gleichen Wirkstoff in verminderter Dosierung erfolgen. Bei Rezidiven wird eine Langzeitbehandlung von 2 – 5 Jahren oder darüber hinaus angeregt (Ebert 2011). Welcher Wirkstoff nun für welchen Erkrankten am besten geeignet ist, wird dabei nicht nur vom Kriterium bestimmt, welche Nebenwirkungen u. a. vermeidbar sind, sondern auch von der bevorzugten Applikationsform, Kostengesichtspunkten sowie Präferenzen des Patienten selbst durch z. B. Vorerfahrungen (Exner und Lincoln 2011).

Wie bereits beschrieben, gehört zu einer erfolgversprechenden Basistherapie der Schizophrenie nicht nur die optimale pharmakologische Einstellung des Patienten, sondern auch die psychologische Behandlung, bei der die Patienten ihre Krankheit verstehen und geeignete Bewältigungsstrategien im Alltag erlernen sollen. Gute Wirksamkeitsnachweise liegen hierbei zum einen für kognitiv-behaviorale Ansätze (Lincoln 2006), deren zentrales Element kognitive Interventionen zur Umstrukturierung negativer Selbstkonzepte, wahnhaften Überzeugungen und dysfunktionale Bewertungen von Krankheitssymptomen sind, und zum anderen für familientherapeutische Ansätze (Pitschel-Walz et al. 2006; Lincoln et al. 2007), mit Abzielen auf Veränderung ungünstiger Kommunikationsmuster sowie psychoedukativ ausgerichteten Familieninterventionen zum Krankheitsverständnis und zur Krankheitsbewäl-

tigung. Zusätzlich haben sich bislang Sozio-, Arbeits- und Ergotherapie als empfehlenswerte Therapieergänzungen zur Entwicklung einer psychisch stabilisierenden Tagesstruktur schizophrener Patienten bewährt gemacht.

### **1.6.1 Neurokognition unter Neuroleptika-Einfluss**

Die weit verbreitete Meinung, dass der Einfluss von Neuroleptika bzw. die Gabe dieser Medikamente zu kognitiven Einbußen bei Schizophrenen Patienten führe, kann schon historisch widerlegt werden. Bereits vor der Einführung von Psychopharmaka in die Behandlung der Schizophrenie wurden kognitive Funktionsstörungen bei dieser Patientengruppe beschrieben (Lautenbacher und Gauggel 2010). Zudem zeigten Studienergebnisse die gleichen defizitären Kognitionsprofile bei medikamentös un- behandelten Ersterkrankten und langjährig neuroleptisch behandelten Schizophrenen (Bilder et al. 2000). Bezüglich der Behandlung mit Neuroleptika ist allgemein zu sagen, dass sich kognitive Leistungsstörungen oder auch Negativsymptomatik nicht im gleichen Verhältnis verbessern wie die Positivsymptomatik. Typische Neuroleptika zeigen in bisherigen Studien kaum einen positiven Effekt auf das kognitive Leistungsvermögen (Peuskens et al. 2005; Bowie und Harvey 2006; Roesch-Ely et al. 2010). Lediglich Goldberg und Mishara (Mishara und Goldberg 2004) konnten in einer Metaanalyse leichte bis moderate Effekte der Typika auf Aufmerksamkeit, Sprachfunktionen, intellektuelle Kapazitäten und Gedächtnisfunktionen darlegen. Über eine Überlegenheit der Atypika gegenüber den Typika hinsichtlich einer besseren Wirksamkeit auf die kognitive Leistungsfähigkeit, gibt es bislang unterschiedliche Überzeugungen. Mehrere Publikationen postulieren, dass eine Behandlung mit atypischen Neuroleptika wie z. B. Risperidon, Olanzapin oder Clozapin kognitive Defizite besser beheben als die klassischen Antipsychotika der ersten Generation (Kuperberg und Heckers 2000; Woodward et al. 2005). Die großangelegte CATIE-Studie (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) mit mehr als 800 Schizophrenie-Patienten hingegen ergab jeweils bei der Behandlung von atypischen

und auch typischen Neuroleptika innerhalb der ersten zwei Monate geringe Kognitionsverbesserungen, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Medikamentengruppen. Es zeigte sich sogar langfristig nach 18 Monaten eine größere Leistungssteigerung unter Behandlung mit dem Typikum Perphenazin (Dezentan®) (Keefe et al. 2007). Eine andere Studie, die als einzige auch gesunde Kontrollen einschloss, konnte kaum einen spezifischen Medikationseffekt festmachen und wies auch bei den Nichterkrankten kognitive Leistungssteigerungen nach, wahrscheinlich auf Grund von Lerneffekten (Goldberg et al. 2007).

Insgesamt betrachtet muss man zu dem Schluss kommen, dass mit den in der heutigen Zeit verfügbaren Antipsychotika keine bahnbrechenden Kognitionsverbesserungen bei Schizophrenen erzielt werden können (Green 2007). Vielversprechend zur Behandlung kognitiver Defizite sind dagegen eher neueste Erkenntnisse über pharmakologische adjuvante Therapien mit Substanzen, welche auf mutmaßliche molekulare Ziele im Gehirn Einfluss nehmen. Zu diesen Zielen zählt man Dopamin-D<sub>1</sub>-Rezeptoren vor allem im präfrontalen Cortex, Serotonin-5HT<sub>1A</sub>-, 5HT<sub>2A</sub>- und 5HT<sub>6</sub>-Rezeptoren im präfrontalen Cortex und anterioren Cingulum, excitatorische Glutaminsynapsen, nikotinerge und muskarinerge Acetylcholinrezeptoren im Hippocampus sowie GABA-Rezeptoren des zentralen Nervensystems (Tamminga 2006). Welche Erfolge auf diese Domäne wirkende Substanzen (sogenannte "Cognitive Enhancer") bringen werden, ist bislang noch nicht vorherzusagen (Gallety 2009), zumal auch als problematisch zu betrachten ist, dass kognitive Defizite bei Schizophrenen bereits im Kinder- und Jugendalter bestehen können und dadurch einen Wissenszuwachs oder das Erlernen von lebenspraktischen und interpersonellen Alltagsfähigkeiten deutlich behindern, und eher durch psychosoziale Therapieansätze modifiziert werden können (Exner und Lincoln 2011). Zusammenfassend unterstreichen diese unbefriedigenden Ergebnisse pharmakologischer Interventionen die Bedeutung und Notwendigkeit anderer Therapieverfahren zur Reduktion kognitiver Beeinträchtigungen, auf welche im Folgenden eingegangen werden soll.

## 1.6.2 Kognitive Remediation

Psychologische Ansätze zur Behandlung kognitiver Defizite bei der Schizophrenie unterliegen begrifflich wie auch methodisch einer großen Vielfalt. Direkte Therapieansätze zielen durch Übung oder Vermittlung von Kompensationsstrategien auf die Verbesserung kognitiver Leistungen ab und werden zumeist synonym als kognitive Remediation, neuropsychologische Therapie oder kognitives Training bezeichnet. Dem gegenüber stehen indirekte Behandlungsansätze, die auf eine Verbesserung der Strukturierung und Gestaltung der Umwelt bzw. Umgebung des Erkrankten hinarbeiten, um Kognitionsstörungen optimaler kompensieren zu können (Vita et al. 2014). Im Gegensatz zur anfänglichen Erwartung durch Reduzierung kognitiver Leistungsstörungen die Vulnerabilität (Anfälligkeit) und Rezidivrate psychotischer Episoden minimieren zu können, was sich jedoch nicht nachweisen ließ, arbeiten die genannten psychologischen Ansätze heutzutage auf eine Verbesserung sozialer Integrität und Lebensqualität im Alltagsleben des Erkrankten hin (Exner und Lincoln 2011). Kognitive Trainingsprogramme im Rahmen des direkten Therapieansatzes beinhalten das wiederholte Üben und Trainieren spezieller kognitiver Funktionen entweder am PC oder in Form von Papier und Bleistift. Mit Unterstützung des Therapeuten durch Unterweisungen und Hilfestellungen können Lernstrategien vermittelt und Kompensationsstrategien aufgebaut werden. Allerdings besteht hier trotz Trainings einzelner Funktionsleistungen die ungenügende Übertragbarkeit auf spezifische Alltagsanforderungen (Silverstein et al. 2001; Bender und Dittmann-Balcar 2008; McGurk et al. 2009). Eine bessere Wirksamkeit wird sogenannten strategie- und kompensationsorientierten Programmen, wie die Cognitive Remediation Therapy (CRT) von Wykes (Wykes et al. 2008) oder dem NEAR-Programm (Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Rehabilitation) von Medalia (Medalia und Choi 2009) zugeschrieben, die intensivere individualisierte Kognitionsstrategien mit Integration und Erprobung im Alltag verfolgen. Laut neusten Studien lassen sich aber die besten Effekte auf kognitive Einschränkungen durch indirekte Behandlungsansätze, wie Modifikationen der Umwelt des Patienten, erreichen. Das

CAT-Programm von Velligan (Velligan et al. 2008) setzt hier vorwiegend auf individuell zugeschnittene externe Hilfestellungen, wie z. B. Visiten von Trainern in der Alltagsumgebung des Patienten zum lösungsorientierten Austausch. Im Rahmen verschiedener komplexer Rehabilitationsmaßnahmen für Schizophrene gibt es natürlich noch andere zahlreiche Remediationsprogramme, die hier aber auf Grund der großen Breite nicht weiter aufgeführt werden sollen.

Als Fazit ist festzuhalten, dass bezüglich kognitiver Trainingsangebote eine weitläufige positive Resonanz bei Schizophrenie-Patienten besteht und als sehr hilfreich erlebt werden (Bender et al. 2004). Gewinnbringende Effekte auf mehrere kognitive Funktionsbereiche durch kognitive Remediation wurden in vielen Studien bislang nachgewiesen, sind aber hinsichtlich Stabilität und Nachhaltigkeit sehr abhängig von Art und Umfang der Intervention. Die psychopathologische Symptomatik der Erkrankung scheint davon aber, wie bereits erwähnt, unbeeinflusst zu sein (McGurk et al. 2007) Das zentrale Bestreben aller Remediationsprogramme ist dennoch nicht die vorrangige Verbesserung bestimmter neuropsychologischer Testleistungen, sondern die Erhöhung sozialer und beruflicher Kompetenzen von Schizophrenie-Patienten im Lebensalltag (Bender und Dittmann-Balcar 2008).

## **1.7 Ausdauertraining und neurobiologische Korrelate**

In den 90er Jahren kam man entgegen der zuvor klassischen Lehrmeinung mehr und mehr zu der Erkenntnis, dass die Neurogenese des Gehirns nicht mit der Entwicklung abgeschlossen ist, sondern auch ein Charakteristikum des adulten menschlichen Gehirns, insbesondere des Hippocampus im Bereich des Gyrus dentatus, darstellt (Ernst et al. 2006). Wegweisend dazu waren tierexperimentelle Ergebnisse, die Zusammenhänge zwischen kognitiver Leistungssteigerung und Neuroneogenese (Kempermann et al. 1997) sowie den Einfluss körperlicher Aktivität auf Neuroneogenese, synaptische Plastizität und Lernprozesse (van Praag et al. 1999) erbrachten. Ebenso durch die auch am Menschen nachgewiesene adulte hippocampale Neurone-

ogenese (Eriksson et al. 1998) kam es in der Folge zu zahlreichen Nachforschungen bezüglich Wirkmechanismen dieses neuen Gesichtspunktes. Mehrere Erhebungen an Gesunden wiesen dabei körperlichem Training, in Form von aerobem Ausdauersport, positive Effekte auf neuronale Plastizität und kognitive Leistungsfähigkeit zu. Außerdem wurden in experimentellen Studien mit Tieren und Menschen positive Wirkungen durch Konzentrationsanstiege verschiedener gehirnmodulierender Hormone wie Glukokortikoide, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) und Vascular endothelial growth factor (VEGF) beschrieben (Voss et al. 2013). Eine Zunahme dieser Hormone durch körperliches Training korreliert mit erhöhter Produktion und Aktivität von Neurotransmittern wie Serotonin, Noradrenalin oder Dopamin, die im engen Zusammenhang mit verschiedenen psychiatrischer Störungen stehen (Oliff et al. 1998; Dishman et al. 2006; Moraes et al. 2007). Auch scheint es Zusammenhänge zwischen sportlicher Aktivität und der vermehrten Expression des Peptids VGF (VGF nerve growth factor inducible protein) (Hunsberger et al. 2007), u. a. auch von BDNF induziert, oder der Modulation von 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren (Greenwood et al. 2003) zu geben, welches antidepressiven Effekten zugeschrieben wird. Ein großer Fokus der Forschung liegt in diesem Kontext auf der Rolle des Hippocampus, dem wichtigsten Ort kognitiver Funktionen. Unterschiedliche Studien sehen eine Verbindung zwischen sportlichem Training und der Zunahme hippocampaler Plastizität sowie Hippocampusvolumen mit der Folge verbesserter kognitiver Funktionen, induziert u. a. durch Neutrophine wie BDNF oder Glukokortikoide (Cotman et al. 2007; Floel et al. 2010; Whiteman et al. 2014). Ferner werden durch Sport angiogene Effekte wie Steigerung der kapillaren Durchblutung des Cortex (Colcombe et al. 2004) oder dem zerebralen Blutvolumen (CBV) im Gyrus dentatus des Hippocampus (Pereira et al. 2007) beschrieben und mit neuronaler Plastizität verknüpft. Andere Forschungsergebnisse stellten zudem Beziehungen zwischen berichteter hoher körperlicher Aktivität oder Leistungsfähigkeit im Alltag mit Hippocampusvolumenzunahmen, Hippocampusvolumenerhalt im

Alter und verbesserten bzw. erhalten gebliebenen kognitiven Leistungen her (Erickson et al. 2009; Szabo et al. 2011; Killgore et al. 2013).

Als Fazit bleiben weiterhin viele Unklarheiten bezüglich Wirkung sportlicher Interventionen auf das menschliche Gehirn und inwiefern auf dieses tierexperimentelle Ergebnisse übertragbar sind. Angesichts der limitierten Pharmakotherapie, in Bezug auf Restsymptome oder kognitive Defizite schwerer psychiatrischer Erkrankungen, könnte die Entschlüsselung neurobiologischer Auswirkungen körperlicher Bewegung, neue Behandlungsstrategien auf diesem Gebiet ermöglichen.

## **1.8 Ausdauertraining und Symptomatik der Schizophrenie**

In der Therapie der Schizophrenie ist man auf Grund des heutzutage immer noch unbefriedigendem Outcomes Erkrankter, welches vor allem auf die für Verlauf und Prognose der Erkrankung wegweisenden, aber bislang nur gering beeinflussbaren Negativsymptome und Kognitionsdefizite zurückzuführen ist, weiterhin auf der Suche nach neuen therapeutischen Ansätzen zur Verbesserung des Gesamtergebnisses. Erst Ende der 90er Jahre gewann körperliches Training als zusätzliche Therapieoption bei verschiedenen psychiatrischen Störungen durch u. a. neue Erkenntnisse neurobiologischer Effekte (siehe Kapitel 1.7) mehr und mehr an Bedeutung (Callaghan 2004; Roine et al. 2009). In den Anfängen der Forschung zum Einfluss körperlichen Trainings auf Schizophrenie wurden neurobiologische Veränderungen völlig vernachlässigt und Wirkungen auf Symptome und Verlauf der Erkrankung eher physiologischen Veränderungen wie z. B. metabolischem Syndrom oder Fettleibigkeit zugeschrieben (Malchow et al. 2013). Darüber hinaus gab es gerade zu Beginn diverse methodische Einschränkungen, mitunter hauptsächlich durch fehlende Kontrollgruppen Gesunder und/oder Patienten, nicht-randomisierte oder nicht-kontrollierte Studiendesigns sowie zu kleine Stichprobengrößen (Acil et al. 2008; Dodd et al. 2011; Vancampfort et al. 2012). Auch in der heutigen Zeit konzentrieren sich viele Studien auf das Körpergewicht als alleinigen Zielparameter oder messen nur weitgehend

unspezifische Outcomes, ohne die durch Sport möglicherweise beeinflussten psychopathologischen Veränderungen zu betrachten (Ball et al. 2001; Ellis et al. 2007; Marzolini et al. 2009; Methapatara und Srisurapanont 2011; Strassnig et al. 2012; Wang et al. 2012). Eine 2010 erhobene Metaanalyse von Gorczynski und Faulkner (Gorczynski und Faulkner 2010) bestätigt bei Schizophrenen die in mehreren Studien durch aerobes Ausdauertraining aufgezeigten Zunahmen der Bereiche Wohlbefinden wie auch körperliche und psychische Gesundheit. Zahlreiche Forschungsergebnisse der letzten Jahre von Interventionen mit Ausdauerbestandteil bei Schizophrenie-Patienten präsentieren ferner eine Reduktion von Positiv- und Negativsymptomatik oder depressiver Symptome (Behere et al. 2011; Visceglia und Lewis 2011; Gholipour et al. 2012; Bredin et al. 2013; Scheewe et al. 2013; Chen et al. 2014). Andere Studien (Dodd et al. 2011; Heggelund et al. 2011) widerlegen jedoch diese Resultate. Ein weiterer Forschungsfokus in der Anwendung aeroben Ausdauertrainings bei Schizophrenen konzentriert sich auf dessen möglichen positiven Einfluss kognitiver Leistungsdefizite. Einen Therapieansatz liefert hier die in verschiedenen Studien u. a. auf Sport zurückgeführte Volumenzunahme des Hippocampus bei gesunden Probanden (siehe Kapitel 1.7). Dieser Effekt könnte möglicherweise der bei Schizophrenen häufig nachgewiesenen hippocampalen Atrophie (siehe Kapitel 1.5) entgegenwirken und hippocampusabhängige kognitive Defizite verbessern. So ergab die Studie von Pajonk (Pajonk et al. 2010), die Auswirkungen eines 12-wöchigen aeroben Ausdauertrainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit Schizophrener untersuchte, eine Steigerung von 34% bei Leistungsparametern des Kurzzeitgedächtnisses, erhoben mit dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Das Langzeitgedächtnis blieb allerdings unbeeinflusst. Darüber hinaus wies die Forschungsgruppe um Oertel-Knöchel (Oertel-Knöchel et al. 2014) Verbesserungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des Arbeitsgedächtnisses und des visuellen Lernens als Folge 4-wöchiger körperlicher Aktivität oder Entspannung in Kombination mit kognitivem Training bei Schizophrenie-Patienten nach.

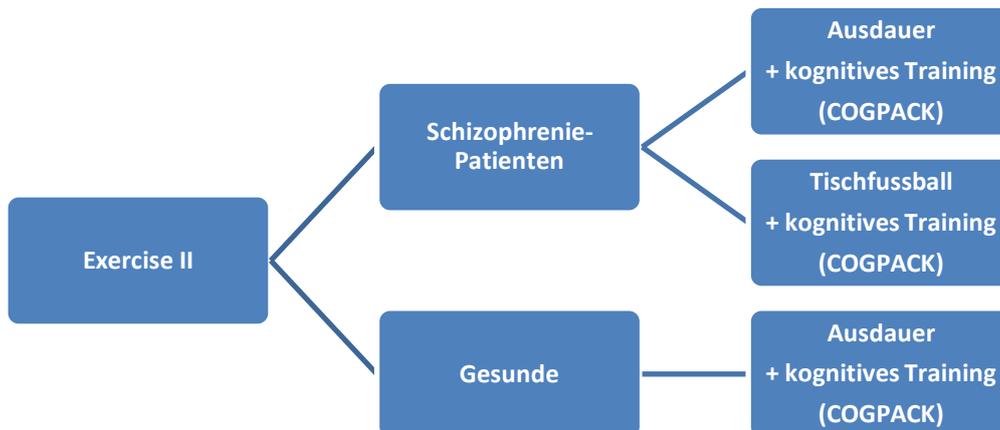
Insgesamt sind die existierenden kontrollierten-randomisierten Studien, die strukturiert Einflüsse körperlichen Ausdauertrainings auf kognitive Defizite und/oder klinische Symptome bei Schizophrenie-Patienten untersuchen, äußerst beschränkt und einfließende Effektstärken noch weitestgehend unbekannt. Dennoch geht man davon aus, Wirkungen etablierter Trainingsprogramme für Schizophrene durch die Kombination mit aerobem Ausdauertraining bedeutend steigern zu können (Oertel-Knöchel et al. 2014). Daneben können auch diese Patienten durch die bei anderen psychiatrischen Störungen bislang besser erforschten Effekte körperlichen Trainings, wie Angstreduktion oder Depressionsminderung, durchaus profitieren (Stathopoulou et al. 2006; Knöchel et al. 2012; Josefsson et al. 2014). Als nötige Konsequenz dieser mangelhaften Datenlage sollten weitere umfassende Studien auf diesem Gebiet folgen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Das Studiendesign der Exercise II-Studie stellt sich kurz zusammengefasst als kontrollierte Studie mit dreiarbigem Aufbau dar. Ein Arm bildet die Versuchsgruppe („Schizophrenie Ausdauer“), zwei weitere („Schizophrenie Tischfußball“ und „Gesunde Ausdauer“) die Kontrollbedingungen. Die Abbildung 2.1 stellt die Gruppen mit je 21 – 23 abgeschlossenen Teilnehmern graphisch dar.

Abb. 2.1 Gruppenübersicht „Exercise II“



Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Göttingen gab dem Antrag der Studie (Antragsnummer 20/2/09) statt.

Die Studie war für jeden Teilnehmer auf eine Dauer von ca. einem Jahr ausgelegt worden. Der Screening-Phase zu Beginn (Visite 0) und dem Einschluss der Probanden folgten mehrere Untersuchungsphasen. Die Voruntersuchung (Visite 1) wurde vor Beginn der 12-wöchigen Interventionsphase durchgeführt. Visite 2 wurde nach der Hälfte der Interventionsphase, d. h. nach ca. 6 Wochen durchgeführt. Die Nachuntersuchungen (Follow-up) fanden einmal direkt nach 12-wöchiger Interventionsphase (Visite 3) sowie nach 6 Monaten (Visite 4) und 12 Monaten (Visite 5) seit Studienbeginn statt (siehe Abb. 2.2).

Abb. 2.2 Zeitlicher Gesamtverlauf „Exercise II“

	Screening	Intervention		Follow-up		
Visite	Visite 0	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
Zeitpunkt (Tag)	-14	0 ± 2	42 ± 7	84 ± 7	182 ± 14	365 ± 14
Gruppe 1 (Patienten)		Fahrradfahren COGPACK				
Gruppe 2 (Patienten)		Tischfußball COGPACK				
Gruppe 3 (Gesunde)		Fahrradfahren COGPACK				

## 2.2 Patienten- und Probandenkollektiv

In die Sportstudie „Exercise II“ wurden 64 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie (F20) nach Erfüllung der ICD-10 Kriterien eingeschlossen. Das Patientenkollektiv war zum Einschlusszeitpunkt in Göttingen oder der näheren Umgebung wohnhaft. Eingeschlossen wurden Schizophrene, die in der Screening-Phase eine stabile Psychopathologie und konstante Medikation aufwiesen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien zeigt die Abbildung 2.3 .

Abb. 2.3 Ein- und Ausschlusskriterien „Exercise II“

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weibliche und männliche Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie basierend auf Kriterien der ICD-10 und DSM-IV</li> <li>• Alter zwischen 18 und 55 Jahren</li> <li>• Verbaler IQ <math>\geq</math> 85</li> <li>• Stabile Psychopathologie und konstante Medikation seit zwei Wochen</li> <li>• Schriftliches Einverständnis</li> </ul>	<p>Patienten, die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht Willens oder in der Lage sind, an dem sportlichen Programm und/oder dem kognitiven Training teilzunehmen</li> <li>• eine signifikante Verschlechterung des psychopathologischen Befundes im Screening-Zeitraum (2 Wochen) zeigen (Verschlechterung &gt; 20% im PANSS Positiv Summenscore)</li> <li>• eine schwere oder instabile körperliche Erkrankung (z. B. Asthma, Erkrankung der Herzkranzgefäße) oder eine organische ZNS-Erkrankung (z. B. Hydrozephalus, Hirntumor) oder eine schwere Kopfverletzung (Schädel-Hirn-Trauma) haben</li> <li>• einen aktuellen Substanzmissbrauch betreiben</li> <li>• die Bedingungen, bei denen eine (f)MRT nicht zur Anwendung kommen darf, wie z. B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw. oder Metallteile (z. B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper tragen</li> <li>• schwanger sind (Schwangerschaftstest) oder innerhalb des Studienzeitraums werden wollen oder sich in der Stillzeit befinden</li> </ul>

Nach der Screening-Phase verblieben 52 Patienten, die in eine Ausdauergruppe (n = 25) und in eine Tischfußballgruppe (n = 27) eingeteilt worden. Die zweite Ausdauergruppe wurde mit gesunden passenden Kontrollprobanden gebildet, welche über diverse Medien im Raum Göttingen auf die Studie aufmerksam wurden und freiwillig

lig daran teilnahmen. Ausgewählt wurden sie zu den jeweiligen Patienten der Ausdauergruppe hinsichtlich Geschlechts, Alter und Händigkeit. Abweichungen von mehr als 5% des Alters, körperliche- und psychische Erkrankungen sowie systematisches Ausdauertraining in jüngster Vergangenheit bildeten Ausschlusskriterien für die „gesunde Ausdauergruppe“. Hier entstand nach dem Matching eine Gruppengröße von n = 27.

### 2.3 Intervention

Für jeden Probanden der Studie dauerte die Interventionsphase 12 Wochen. Je nach Gruppenzugehörigkeit vollzogen die Teilnehmer in der Zeit entweder Ausdauer- oder Tischfußballtraining je 36 Einheiten. Darüber hinaus absolvierten alle Probanden von Woche 7 – 12 zwölf Einheiten kognitives Training. Die Leitung und Durchführung wurde von Frau Dr. K. Keller übernommen. Für alle drei Gruppen galten die gleichen Interventionsparameter (Dauer: 12 Wochen, Häufigkeit: 3 Einheiten pro Woche, Umfang pro Einheit: 30 Minuten). Abbildung 2.4 gibt den zeitlichen Interventionsablauf aller drei Gruppen wieder.

Abb. 2.4 Zeitlicher Interventionsablauf

Gruppe	Woche 1-6	Woche 7-12
Ausdauergruppe Kranke (n=25)	Ausdauer	Ausdauer + kognitives Training
Ausdauergruppe Gesunde (n=27)	Ausdauer	Ausdauer + kognitives Training
Tischfußballgruppe Kranke (n=27)	Tischfußball	Tischfußball + kognitives Training

### 2.3.1 Ausdauertraining

Wie im Kapitel 2.3 beschrieben, führten die „kranke“ und die „gesunde“ Ausdauergruppe 12 Wochen lang, dreimal wöchentlich Ausdauertraining durch. Trainiert wurde dabei mit drehzahlunabhängigen Fahrradergometern der Marke Daum Ergo Bike Premium 8. Gefahren wurden in den jeweiligen 30 Minuten, manuell erfasst durch Stoppuhren, mit 50 – 80 Umdrehungen pro Minute und konstantem Pedalwiderstand. Im Rahmen der Dissertation von Frau Dr. K. Keller im Fachgebiet Sportwissenschaft, erfasste diese zudem u. a. elektronisch per personenbezogener SD-Speicherkarte die Herz- und Trittfrequenz, das subjektive Anstrengungsempfinden, Laktatwerte im Blut oder z. B. Temperatur des Trainingsraumes.

Frau Dr. K. Keller verfolgte mit ihrer wissenschaftlichen Teilnahme und Arbeit an der Exercise II-Studie das Ziel, durch Fahrradfahren als Ausdauersport die allgemeine aerobe und dynamische Ausdauer zu verbessern. Die ausführlichen Inhalte der sportrelevanten spezifischen Methodik sowie Ergebnisse werden in ihrer Dissertation: „Ausdauertraining bei Schizophreniepatienten: Eine kontrollierte Studie zu den Wirkungen von Ausdauertraining in der Kombination mit kognitivem Training auf Ausdauerleistungsfähigkeit, Funktionsniveau und Hippocampusvolumen“ (Keller 2014) ausführlich dargestellt.

Bei der Durchführung des Ausdauertrainings wurde gezielt auf gleiche Trainingsbedingungen geachtet. Die Trainingseinheiten bezüglich Fahrradfahrens wurden alle in einem ca. 18 m<sup>2</sup> großen Erdgeschossraum der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Göttingen durchgeführt. Dieser blieb fortwährend von äußeren Umwelteinflüssen unbeeinflusst. Künstliches Licht war, trotz vorhandenen Fensters, immer notwendig. Durch das Existieren von 4 Ergometern, konnten bis zu 4 Teilnehmer gleichzeitig ihr Trainingsprogramm absolvieren. Einzeltraining war ebenso möglich. Ferner wurde versucht, die Bedingungen für die Probanden mit dem Ziel der Compliance-Erhöhung durch z. B. Anreichen von Handtüchern oder Getränken sowie soziale Interaktionen zum Studienpersonal während des Sports zu optimieren. Die Ausführung des Trainings fand je nach Kompatibilität, zu unterschiedlichen Tageszeiten

und Wochentagen unter kontinuierlicher Aufsicht des Studienpersonals, wie z. B. Frau Dr. K. Keller, dem Autor oder Studenten der Sportwissenschaften Göttingen, statt. Trainingsabbrüche oder -unterbrechungen waren stets möglich und wurden protokolliert. Als erfolgreich abgeschlossene Trainings- bzw. Interventionsphase wurde eine mindestens 75%ige Erfüllung der 36 möglichen Ausdauereinheiten gewertet. Eine Nichterfüllung zog einen Dropout des Teilnehmers nach sich, inklusive Nichtberücksichtigung in der späteren statistischen Auswertung.

Abb. 2.5 Trainingsraum mit Ergometern



### 2.3.2 Tischfußballtraining

In Anlehnung zu den beiden Ausdauergruppen wurde eine Tischfußballgruppe, bestehend aus 27 „Kranken“, gebildet. Bezüglich dieser Gruppe wurde versucht, exakt die gleichen Interventionsbedingungen wie für die beiden Ausdauergruppen einzurichten. Auch hier fanden 12 Wochen lang 3 Trainingseinheiten zu jeweils 30 Minuten pro Woche (manuell erfasst durch Stoppuhren) statt. Bis zu 4 Teilnehmer pro Einheit konnten gleichzeitig teilnehmen. Frau Dr. K. Keller und ihr Team, bestehend aus Sportwissenschaftlern, erhoben in dieser Gruppe, gleichermaßen zu den

„Ausdauergruppen“, Herzfrequenz, das subjektive Anstrengungsempfinden, Laktatwerte im Blut, die Temperatur des Trainingsraumes und Teilnehmerzahl pro Trainingseinheit. Trainingsabbrüche oder -unterbrechungen waren äquivalent zu den „Ausdauergruppen“ möglich, wobei hier ebenso eine mindestens 75%ige Trainingseinheitenerfüllung Bedingung zum erfolgreichem Abschluss der Interventionsphase darstellte. Durchgeführt wurden die Tischfußballeinheiten mit zwei handelsüblichen Spielgeräten der Marke Leonhart Soccer (Leonhart Betriebs GmbH, Pilsting/Harburg, Deutschland) und Löwen Soccer von Lehmacher (Billardbau Lehmacher, Tecball.com GmbH, Neuwied, Deutschland). Beide Tische, welche sich in einem öffentlichen Raum der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Göttingen befanden, waren neuwertig und voll funktionsfähig (siehe Abb. 2.6).

Kickertische sind Fußballfeldern im Aufbau nachgebildet. Die 11 Fußballer eines Teams sind als künstliche Spielfiguren an insgesamt 4 Stangen befestigt, wobei 2 Stangen zum einen die Abwehrreihe und die 2 anderen die Sturmreihe bilden. Somit ist es möglich im Einzel (1 gegen 1) oder Doppel (2 gegen 2) gegeneinander anzutreten. Die Spielfiguren werden durch Drehen der Stangen, mit dem Ziel einen kleinen Ball (zumeist aus Kunststoff) ins gegnerische Tor zu schießen, bewegt. Welches Team zuerst 10 Tore erzielt hat, gewinnt ein Spiel, oder der Spielstand nach Ablauf einer vorgegebenen Zeit entscheidet.

Die Tischfußballeinheiten fanden vorzugsweise in Vierergruppen statt, Nachholtermine konnten auch in Zweiergruppen oder einzeln mit einer Person des Studienpersonals durchgeführt werden. Trainiert wurde an unterschiedlichen Werktagen zu verschiedenen Trainingszeiten, je nach Zeitplan der jeweiligen Probandengruppen bzw. Probanden. Im Durchschnitt dauerte eine Trainingseinheit ca. 45 Minuten und somit ca. 135 Minuten für jeden Probanden pro Woche. Während des Trainings war der Einsatz von künstlichem Licht zumeist nur in den Abendstunden notwendig. Erlaubt war das Tragen von Alltagsbekleidung, Handtücher oder Getränke standen analog zum Ausdauertraining bezüglich Compliance-Förderung gleichermaßen zur Verfügung. Kommunikation während der Einheiten war erlaubt, trat aber auf Grund

der deutlichen negativen Auswirkung auf die Konzentrationsleistung während des „Kickerns“ eher in den Hintergrund. Zusätzlich wurde versucht, den Wettkampfcharakter, eigentlich wesentlicher Bestandteil des Spiels, auszublenden.

Tischfußball als Vergleichsintervention zum Fahrradfahren, wurde auf Grund des hier fehlenden Ausdauertrainingsstimulus gewählt. Mit Nicht-Vorhandensein dieses Reizes werden beim „Kickern“ hauptsächlich koordinative körperliche Fertigkeiten in Form von Bewegungssteuerungs- und regelungsabläufen in Gang gesetzt, welches den Hauptunterschied zum Ausdauersport darstellt, in dem erstrangig energetische Prozesse als Ausdruck konditioneller körperlicher Fertigkeiten angeregt werden (Gundlach 1968).

*Abb. 2.6 Verwendetes Spielgerät der Marke Leonhart Soccer*



### **2.3.3 Kognitives Training (COGPACK)**

In der zweiten Hälfte der Intervention, d. h. in der Woche 7 – 12, wurde für alle drei Interventionsgruppen zusätzlich ein computergestütztes kognitives Training (COGPACK) durchgeführt. Dieses erfolgte direkt zweimal wöchentlich ca. 10 – 30 Minuten im Anschluss der Trainingseinheiten. Die Probanden führten dies selbstständig, ohne

Eingreifen des beaufsichtigenden Studienpersonals, in bereitgestellten Räumen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Göttingen, an Computern (Dell, Optiplex 760/780, Round Rock, Texas, Vereinigte Staaten) mit der Software COGPACK (Version 8.19 D/8.30 DE, marker software, Ladenburg, Deutschland) durch. Hierzu wurden wechselweise verschiedene Übungsaufgaben mit teilweise Unteraufgaben durchgeführt. Im Folgenden werden alphabetisch die Themeninhalte der Aufgaben mit ihren jeweiligen spezifischen Trainingseffekten auf die Kognition dargestellt:

- **Augenzeuge:** Dem Probanden werden kurze Straßenszenen ohne Geräusche gezeigt. Im Anschluss erfolgt eine Abfrage per *multiple choice* über die Inhalte der Darstellung. (*Merkfähigkeit, Kurz- und Langzeitgedächtnis*)
- **Bildarchiv:** Die Probanden müssen hier hintereinander gezeigten, sich bewegend Mustern, sogenannten Chaosbildern, individuelle Namen geben. Später müssen sie diese per *multiple choice* den Bildern wieder richtig zuordnen. (*Kurzzeitgedächtnis, Training der Wahrnehmung und Farberkennung*)
- **Folge:** Hier werden, im Abstand von 3 Sekunden, aufeinanderfolgende Monatsnamen gezeigt. Der Proband entscheidet nun, ob der gezeigte Monat dem Jahresablauf entsprechend, direkt auf den vorherigen folgen würde oder nicht. Bei vorhandener direkter Folge drückt der Proband eine bestimmte Taste der Tastatur oder Maus. (*Sprache, Daueraufmerksamkeit und selektive Aufmerksamkeit*)
- **Labyrinth:** Hierbei muss der Proband per Richtungstasten so schnell wie möglich durch ein Labyrinth zum Ausgang finden. Der Schwierigkeitsgrad variiert je nach absolvierter Leistung. (*Räumliche Orientierung, Visuomotorik, Visuospatiales Arbeitsgedächtnisses, Planen und Problemlösen*)
- **Merken:** In dieser Aufgabe soll der Proband dargebotene Begriffe einer Einkaufsliste, Vornamensliste oder Formen wiedergeben. Die Begriffe können vom Programm entweder gleichzeitig oder in 5 Sekunden Abständen nacheinander gezeigt werden. Im Anschluss nach ca. 10 Sekunden sollen die Begriffe

durch den Probanden entweder frei oder als Variante in 3er- oder 4er-Packs aus einer 12er Begriffsauswahlliste wiedergegeben werden. (*Merkfähigkeit, Kurz- und Langzeitgedächtnis*)

- **Neu oder nicht:** Der Proband entscheidet bei jeweils 5 Sekunden vorgeführten Kunstbildern, ob es erstmals oder wiederholt gezeigt wurde. Eine vermeintliche Wiederholung soll durch Klicken einer Tastatur- oder Maustaste angezeigt werden. (*Merkfähigkeit, Daueraufmerksamkeit, Selektive Aufmerksamkeit, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, Formwahrnehmung und Gegenstandserkennung*)
- **Route:** Hier wird mittels einer sich bewegenden Markierung über eine schematisierte Karte dem Probanden eine bestimmte Route angezeigt. Mit der Maus muss nun im Anschluss diese Route nachgefahren werden. (*Räumliche Orientierung, Kurzzeitgedächtnis, Visuomotorische Koordination, Visuospatiales Arbeitsgedächtnis und die Okulomotorik*)
- **Schilderwald:** Bei dieser Aufgabe wird dem Probanden eine Fahrt im Auto auf einer Verkehrsstraße inklusive Verkehrsschildern- und teilnehmern simuliert. Im Anschluss erfolgen per multiple-choice, Fragen z. B. zur Vorfahrtregelung, Geschwindigkeitsbegrenzung oder Überholverbot. (*Daueraufmerksamkeit, Kurzzeit- und Visuospatiales Arbeitsgedächtnis*)

Direkt nach Ausführung jeder Aufgabe wird dem Probanden das Ergebnis sowie Vergleichswerte anderer Computernutzer, als eine Art Highscore-Tabelle, angezeigt. Bei der Durchführung sind zudem Probedurchgänge oder Hilfestellungen der Software integriert, wobei der Umfang der Hilfestellung in die Ergebnisberechnung mit einbezogen wird. Bei den ersten Benutzungen der COCKPAG-Software erfolgten durch das beaufsichtigende Studienpersonal lediglich Hilfestellungen in der Programm Benutzung, nicht aber für das Lösen der jeweiligen Aufgaben. Eine vollständige COCKPAG-Einheit absolvierten die Probanden durchschnittlich in einem Zeitfenster von ca. 30 – 45 Minuten.

## 2.4 Untersuchungs- und Auswertungsverfahren

Die einzelnen Untersuchungen der Probanden wurden blockförmig durchgeführt und als Visiten (V) deklariert. Die Visite 0 (V<sub>0</sub>) beinhaltete das Einschlussverfahren, das sogenannte Screening. Die Visite 1 (V<sub>1</sub>) enthielt die Voruntersuchungen, Visite 2 (V<sub>2</sub>) und Visite 3 (V<sub>3</sub>) die Untersuchungen während der Intervention, Visite 4 (V<sub>4</sub>) und Visite 5 (V<sub>5</sub>) die Nachuntersuchungen (Follow-up). Die Untersuchungen bestanden aus der Allgemeinen Untersuchung, dem Arztgespräch, der Bewegungsanamnese, dem Belastungstest, der Kognitiven Testung und aus der Durchführung eines kraniellen MRTs (cMRT), wobei nicht alle Elemente zu jeder Visite vorgesehen waren. Ziel dabei war es, mehrere Funktionsbereiche und deren Veränderungen im Verlauf der Studie zu erfassen. Hierzu zählten die körperliche und kognitive Leistungsfähigkeit, Schweregrad der Schizophreniesymptome, Medikation, Hirnstruktur- und -funktion, Körpermasse, Bewegungsgewohnheiten und Nikotinkonsum. Die nachfolgende Abbildung 2.7 gibt einen Überblick über den zeitlichen Ablauf und Typ der Untersuchung zu den Visiten 0 – 5.

Abb. 2.7 Zeitlicher Ablauf und Typ der Untersuchung Visite V<sub>1</sub>–V<sub>5</sub>

(✓ = stattgefundenе Untersuchung; (✓) = gekürzte Untersuchung (siehe Abschnitt 2.4.3)

	Screening	Intervention			Follow-up	
	Visite V <sub>0</sub>	Visite V <sub>1</sub>	Visite V <sub>2</sub>	Visite V <sub>3</sub>	Visite V <sub>4</sub>	Visite V <sub>5</sub>
Zeitpunkt (Woche)	-2	0	6	12±1	26±2	50±2
<b>Untersuchungstyp</b>						
Arztgespräch	✓	✓	✓	✓		
Allg. Untersuchung	✓	✓	✓	✓	✓	(✓)
Belastungstest		✓		✓	✓	✓
Bewegungsanamnese		✓		✓	✓	✓
Kognitive Testung		✓	✓	✓	✓	✓
cMRT		✓	✓	✓	✓	

### **2.4.1 Screening**

Zu Beginn der Visite 0 wurden alle Interessenten über das Konzept der Studie aufgeklärt. Zur Teilnahmevoraussetzung gehörte die Unterzeichnung einer freiwilligen schriftlichen Einverständniserklärung. Über das Screeningverfahren der Visite 0 erfolgte der Einschluss, für die Studie in Frage kommender, kranker oder gesunder Probanden. Die dafür notwendige Basisdatenerhebung erfolgte mittels ausführlichem Arztgespräch und der Allgemeinen Untersuchung. Die Studienärzte verwendeten dabei im Gespräch das strukturierte diagnostische Interview M.I.N.I. Plus (Mini-International Neuropsychiatric Interview Plus) sowie die Rating-Skalen PANSS (Positiv and Negative Syndrome Scale), SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms), CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia), SAS II (Social Adjustment Scale), CGI (Clinical Global Impression) und GAF (Global Assessment of Functioning). Komplettiert wurde das Interview durch die Erfassung soziodemographischer Daten, der Händigkeit und somatischer Vorerkrankungen. Im Rahmen der Allgemeinen Untersuchung wurden Vitalparameter, aktuelle Medikation, Laborwerte per Blutentnahme, Körpergröße und -masse, Taillenumfang und Urinprobenwerte dokumentiert. Zudem wurden ein Elektrokardiogramm (EKG) und Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet und befundet.

### **2.4.2 Arztgespräch**

Wie bereits im Abschnitt 2.4.1 erörtert, wurden durch die Studienärzte (J. H., H. F. und dem Autor) innerhalb der Visiten 0 – 3, spezifische Rating-Skalen zur Beurteilung des Erkrankungsschweregrads der Schizophrenie angewendet.

Durch die Skalen PANSS (Positiv and Negative Syndrome Scale) und SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms) lassen sich vergleichbare Bewertungen zur psychopathologischen Ausprägung schizophrener Positiv- und Negativsymptome bei kranken Probanden ableiten (Kay et al. 1987; Andreasen 1989; Guelfi 1997; Lyne et al. 2013). Über die CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia) werden de-

pressive Symptome Schizophrener erfasst (Addington et al. 1993). CGI (Clinical Global Impression) und GAF (Global Assessment of Functioning) hingegen geben Einsicht über Erkrankungsschweregrad und Alltagsfunktionsniveau des schizophrenen Probanden (Hall 1995; Meins et al. 1995; Haro et al. 2003). Die SAS II (Social Adjustment Scale) dient ferner zur Erfassung der sozialen Integration innerhalb diverser Lebensbereiche (Weissman und Bothwell 1976; Weissman et al. 1981; Mundt et al. 2002). Die einzelnen Skalen wurden durch den jeweiligen Studienarzt entsprechend dem Manuskript hintereinander abgefragt, wobei vereinzelte Skalen Selbstbewertungsbögen enthielten, die der Proband selbst ausfüllte. Das Arztgespräch hatte, hinzukommend zur Funktion der Datenerhebung, auch eine Kontrollfunktion zur Einschätzung einer ausreichend stabilen Psychopathologie bezüglich der weiteren Studienteilnahmefähigkeit des Probanden. Zu einem Studienausschlusskriterium (siehe Abb. 2.3) gehörte, wie bereits beschrieben, eine signifikante Verschlechterung des psychopathologischen Befundes im Screening-Zeitraum (Woche -2 bis 0). Eine Verschlechterung von > 20% im Positiven Summenscore der PANSS hatte somit einen Studienausschluss (Drop-out) zur Folge.

### 2.4.3 Allgemeine Untersuchung

Innerhalb der Visitenblöcke V<sub>1</sub> – V<sub>4</sub> führte die Studien Assistentin (R. B.) die Allgemeine Untersuchung in einem dafür bereitgestellten Raum der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Göttingen durch. Darin waren folgende Messwerterhebungen enthalten:

- Laborparameter durch Blutentnahme  
(*UMG-Labor Klinische Chemie*),
- Körpergewicht mit Bekleidung (kg)  
(*Personenwaage Modell 920, Seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland*),
- Blutdruck im Sitzen und Stehen (mmHg)  
(*aut. Gerät: bosomedicus, Bosch + Sohn GmbH & Co. KG, Jungingen, Deutschland*),

- Herzfrequenz im Sitzen und Stehen (Schläge/min)  
(aut. Gerät: boso-medicus, Bosch + Sohn GmbH & Co. KG, Jungingen, Deutschland),
- Medikation (Medikamentenname und Dosierung; µg/mg),
- Rauchgewohnheiten (Zigaretten pro Tag).

Zur Visite V<sub>5</sub> fand eine gekürzte Version statt, welche lediglich Körpergewicht, Medikation und Rauchgewohnheiten erfasste. Letztere werden im Ergebnisteil der wissenschaftlichen Arbeit von Frau Dr. K. Keller bezüglich Einfluss auf andere Hauptparameter dargestellt (Keller 2014). In der Erhebung der Medikation wurden mögliche Effekte auf die Leistungsfähigkeit, unter Hilfenahme der Roten Liste (Rote-Liste-Service 2013), berücksichtigt. Zur besseren vergleichswisen Beurteilung, wurden jeweilige Dosen der Neuroleptika, entsprechend der Literaturangaben, in eine Chlorpromazin-Äquivalenzdosis (CPZ-Dosis) umgerechnet (Möller et al. 2001; Benkert und Hippus 2013). Die folgende Abbildung 2.8 zeigt eine Übersicht der äquivalenten Dosen.

Abb. 2.8 Chlorpromazin-Äquivalenzdosis und Umrechnungsfaktor

Wirkstoff	Äquivalenzdosis [mg]	Umrechnungsfaktor
Amisulprid	50	2
Aripiprazol	7,5	13,3
<b>Chlorpromazin</b>	<b>100</b>	<b>1</b>
Clozapin	100	1
Flupentixol	2	50
Haloperidol	2	50
Melperon	100	1
Olanzapin	5	20
Perphenazin	6,7	15
Pimozid	2	50
Pipamperon	170	0,6
Promethazin	200	0,5
Prothipendyl	200	0,5
Quetiapin	75	1,3
Risperidon	2	50
Ziprasidon	60	1,7

#### **2.4.4 Bewegungsanamnese und Belastungstest**

An Hand eines detaillierten Fragebogens wurde von Fr. Dr. K. Keller eine umfangreiche Bewegungsanamnese durchgeführt. Die zu den Visiten V<sub>1</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub> und V<sub>5</sub> erhobenen Daten wurden zur Analyse der Bewegungsgewohnheiten und des Aktivitätsniveaus der Teilnehmer genutzt. Gleichzeitig konnte hierdurch die Anfangsstufe des Belastungstests ermittelt werden. Das Anamnesegespräch gab des Weiteren Aufschluss über das Aktivitätsprofil (Art, Dauer, Intensität und Häufigkeit) in Beruf und Freizeit des Probanden. Die Erfassung dieser Werte diente u. a. der Kontrolle von Einflussfaktoren auf Veränderungen der körperlichen Aktivität fernab der Studienintervention. In den Visiten unmittelbar vor und nach der Intervention (V<sub>1</sub> und V<sub>3</sub>) sowie in den Nachuntersuchungen (V<sub>4</sub> und V<sub>5</sub>) erfolgten darüber hinaus im Institut für Sportwissenschaft Göttingen von Fr. Dr. Keller und ihrem Team stufenförmige spirometrische Belastungstests auf einem Fahrradergometer (ergoselect 200 K, ergoline GmbH, Bitz, Deutschland). Im Rahmen der Visite V<sub>1</sub> war zudem mindestens ein Studienarzt zur medizinischen Überwachung vor Ort. Vor und während der spirometrischen Messung unter Belastung ermittelte das Team u. a. Blutdruck, Herzfrequenz, Laktatwert oder Trittfrequenz.

Die genaue Protokollierung, Auswertung und Publikation von Bewegungsanamnese und Belastungstest erfolgten durch Fr. Dr. K. Keller innerhalb ihrer Dissertation (Keller 2014) und findet daher im Ergebnisteil keine Darstellung.

#### **2.5 Kognitive Testung**

Innerhalb dieser Untersuchung wurde eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie, deren Inhalte sich bereits in der Schizophrenieforschung als sehr sensitiv bewährt haben, erstellt. Die folgende Abbildung 2.9 gibt einen Überblick der Reihenfolge der verwendeten Testverfahren und die dadurch jeweils erfassten kognitiven Funktionen.

Abb. 2.9 Reihenfolge der neuropsychologischen Testverfahren und erfasste kognitive Funktionen

Testverfahren	Kognitive Funktion
1. <b>Digit Span Test</b> (DST)	Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentration, Arbeitsgedächtnisfunktionen
2. <b>Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest</b> (VLMT)	deklaratives Verbalgedächtnis, Rekognition, Enkodierungs- bzw. Abrufleistung, Lernleistung, verbale Gedächtnisleistungen
3. <b>Regensburger Wortflüssigkeitstest</b> (RWT)	Arbeitsgedächtnis, Kurzzeitgedächtnis, sprachliche Flexibilität
4. <b>Trail Making Test</b> (TMT A/B)	kognitive Leistungsgeschwindigkeit, visuomotorische Grundgeschwindigkeit, Koordination, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit
5. <b>Wisconsin Card Sorting Test</b> (WCST)	abstrakte Denkfähigkeit, kognitive Flexibilität, Exekutivfunktionen

Die kognitive Testung wurde durch den Autor bei allen Visiten ( $V_1 - V_5$ ) in einem dafür vorgesehenen Raum der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte immer werktags, zumeist in der Zeit zwischen 16 – 20 Uhr, in Ausnahmefällen bei kurzfristigen Terminänderungen auch zwischen 9 – 16 Uhr. Da je nach individuellem Studienplan die Probanden zuvor unterschiedliche Studieneinheiten belegt haben konnten, wurde vor Beginn immer auf eine ausreichende Pause, zur optimalen Konzentrationsfähigkeitsbildung, geachtet. Gleichzeitig wurde versucht, für alle Teilnehmer gleiche Studienbedingungen (Beseitigung akustischer Störquellen, gleiche Lichtverhältnisse, einheitliche Schreibmaterialien, analoges Sprechtempo des Autors, strikte Einhaltung der Testungsabfolge) zu schaffen. Die durchschnittliche Untersuchungsdauer betrug ca. 60 Minuten.

Im Ergebnisteil werden die Veränderungen innerhalb der einzelnen Tests durch die Intervention der jeweiligen Gruppe im Verlauf der Visiten  $V_1 - V_3$  präsentiert. Im Folgenden werden diese separat erörtert.

### **2.5.1 Digit Span Test, Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts (DST) (HAWIE-R, (Tewes 1991))**

Der Digit Span Test (Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts) wurde dem HAWIE-R für Erwachsene (Tewes 1991) entnommen. Der Proband wurde aufgefordert, sich im Vorwärtsteil drei bis acht Ziffern und im Rückwärtsteil zwei bis sieben Ziffern lange Zahlenfolgen zu merken und nachzusprechen. Pro Ziffer der langen Zahlenfolge wurden jeweils zwei Versuche gemacht. Abbruchkriterium dabei waren zwei fehlerhafte Versuche in einer Ziffer der langen Zahlenfolge. Erfasst werden Komponenten des Kurzzeitgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und Konzentration, im Rückwärtsteil zusätzlich Arbeitsgedächtnisfunktionen (Goldman-Rakic 1994).

### **2.5.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter et al. 2001)**

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) ist ein Test zum seriellen Listenlernen mit nachfolgender Interferenzliste zur Distraction, Abruf nach Distraction und halbstündiger Verzögerung sowie einem Wiedererkennungsdurchgang. Beim VLMT handelt es sich um Wortlisten mit jeweils 15 semantisch unabhängigen Wörtern. Zunächst wird dem Probanden maximal fünfmal eine Lernliste standardisiert vorgetragen (15 Wörter in 30 Sekunden), bis der Proband zweimal hintereinander alle 15 Wörter nennt. Danach folgt das einmalige Vorlesen einer Interferenzliste mit weiteren 15 Wörtern. Nach Wiedergabe der Interferenzliste wird wiederum die Lernliste abgefragt, ohne sie noch einmal vorzulesen. Somit wird das Kurzzeitgedächtnis, deklariert als Short Term Memory Score (STM-Score), geprüft. Das Langzeitgedäch-

nis wurde in dieser Studie nicht wie üblich nach genau 30 Minuten geprüft, sondern nach Durchführung des Regensburger Flüssigkeitstests, indem die Probanden wiederum aufgefordert wurden, die 15 Wörter der Lernliste wiederzugeben. Hierbei lagen ca. 15 – 20 Minuten dazwischen. Dieser Testabschnitt wird auch als Long Term Memory Score (LTM-Score) bezeichnet. Abschließend wurde zwischen Trail Making Test und Wisconsin Card Sorting Test den Probanden eine Wiedererkennungsliste vorgelesen, die die 30 Wörter der Lern- und Interferenzliste sowie 20 weitere semantisch bzw. phonetisch ähnliche Distraktionswörter enthält. Es existieren bei diesem Test zwei Paralleltestformen für Wiederholungsuntersuchungen.

Mit dem VLMT können verschiedene Parameter des deklarativen Verbalgedächtnis wie die Lernleistung, die langfristige Enkodierungs- bzw. Abrufleistung, die Rekognition und die Interferenz, bei verbalen Gedächtnisleistungen erfasst werden (Helmstaedter et al. 2001; Mattheas 2008).

### **2.5.3 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) (Aschenbrenner et al. 2000)**

Dieser Test gehört in die Kategorie der Problemlösetests, bei dem divergentes Denken gefordert ist. Der Test gliedert sich in zwei Aufgabenbereiche, die jeweils nacheinander geprüft werden, einen formallexikalischen und einen semantischen. Im ersten formallexikalischen Teil wird der Proband zuerst aufgefordert, innerhalb von 2 Minuten nach bestimmten formalen Regeln (u. a. keine Repetitionen, keine Eigennamen), möglichst viele Wörter mit bestimmten Anfangsbuchstaben zu nennen. Im zweiten Teil wird die formallexikalische Wortflüssigkeit anhand von 2 Buchstaben geprüft, die der Proband jeweils abwechselnd zur Wortfindung nutzen soll. Dieser Buchstabenwechsel stellt zusätzliche Anforderungen an die kognitive Flexibilität (Rosen 1980). Die semantische Überprüfung erfolgt analog. Hier muss der Proband Wörter zu bestimmten Kategorien (z. B. Vornamen, Kleidungsstücke, Früchte etc.) finden, in einem ersten Testteil nur mit einer Kategorie, danach alternierend mit zwei vorgegebenen Kategorien (Aschenbrenner et al. 2000).

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest wurde zu den Visiten  $V_1 - V_5$  durchgeführt. Um Trainingseffekte zu vermeiden, wurden zwei verschiedene Untertests bei gleicher Aufgabenstellung gewählt:

Visite 1/3/5: S-Wörter, Wechsel G-Wörter/R-Wörter, Vornamen, Wechsel Kleidungsstücke/Blumen.

Visite 2/4: S-Wörter, Wechsel H-Wörter/T-Wörter, Vornamen, Wechsel Sportarten/Früchte.

Messparameter: Anzahl der korrekten Wörter 1. + 2. Minute.

Um divergentes Denken beurteilen zu können, haben sich in der neuropsychologischen Testung Wortflüssigkeitstests, wie oben beschrieben, bewährt. Bei divergenten Aufgabenstrukturen ist weder das Ziel noch der Lösungsweg definiert. Sie stellen deshalb offene Probleme dar. Im Gegensatz dazu steht hier das konvergente Denken, welches logisch und schlussfolgernd ist und bei dem ein spezifischer Lösungsweg gesucht wird (König 1986). Dem Lösungswegprozess liegen verschiedene kognitive Leistungen (z. B. Arbeitsgedächtnis, Kurzzeitgedächtnis, Motivation, Vigilanz etc.) zu Grunde. Dies trifft für fast alle Problemlöseaufgaben zu. Durch Wortflüssigkeitstests gelingt es somit Defizite im kognitiven Bereich, wie es bei der Schizophrenie aber auch anderen Multisystemerkrankungen wie Depression und Alkoholabhängigkeit der Fall ist, aufzuzeigen. Validierungsstichproben und Korrelation mit anderen anerkannten Testverfahren weisen die Validität des Tests ausreichend nach. Herausgegeben wurden Normwerte für 5 Altersgruppen. Hierzu wurden nur geringe Bildungsunterschiede und keine Geschlechtsunterschiede festgestellt (Aschenbrenner et al. 2000).

#### **2.5.4 Trail Making Test, Version A und B (TMT) (Reitan 1992)**

Der Trail Making Test dient zur Erfassung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Hierbei muss der Proband so schnell wie möglich 25 Zahlen, die über ein DIN-A4-Blatt verteilt sind, in einer numerisch aufsteigenden Reihenfolge von 1 – 25 nacheinander mit einem Stift verbinden. In einem zweiten Teil muss der Proband abwechselnd zuerst eine Zahl und dann einen Buchstaben verbinden. Die Zahlenspanne geht von 1 – 13, die Buchstabenspanne von A – L. Gemessen wird hierbei der Zeitaufwand zur Bewältigung der Aufgabe (Reitan und Wolfson 1995). Der Messparameter ist die Bearbeitungszeit von Test A bzw. B. Durch den Teil A (TMT-A) des Trail Making Tests werden die kognitive Leistungsgeschwindigkeit, die visuomotorische Grundgeschwindigkeit, die Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen und die Koordination des Probanden erfasst (Gass und Daniel 1990). Der Teil B des Trail Making Tests erfordert obendrein vielschichtige exekutive Funktionen, wie z. B. die kognitive Umschaltfähigkeit und Flexibilität (Bradford 1992), Symbolmanipulation im Arbeitsgedächtnis und die Unterdrückung präpotenter Handlungsimpulse (Montag 2000). Testergebnisse bei Teil A von über 39 Sekunden und bei Teil B von 89 Sekunden bei jungen, erwachsenen Probanden lassen Hinweise auf eine kortikale Schädigung vermuten. Bei Erkrankungen wie der Schizophrenie oder Depression, die bei den Patienten zu Defiziten im Bereich der Informationsverarbeitung führen, finden sich ebenfalls erhöhte Bearbeitungszeiten (Shimizu et al. 2007).

#### **2.5.5 Wisconsin Card Sorting Test, Computer-Version 2, WCST-64, (Heaton 1981)**

Der Wisconsin Card Sorting Test ist ein Verfahren, das zur Erfassung der abstrakten Denkfähigkeit, der kognitiven Flexibilität und Komponenten der Exekutivfunktionen entwickelt wurde. Mit diesem am PC durchgeführten Kartensortierverfahren sollen

die Unfähigkeit ein Konzept aufrechtzuerhalten, eine eingeschränkte Umstellungsfähigkeit, mangelndes Lernen aus Rückmeldung und Perseverationstendenzen erfasst werden. Bei der Standardversion des WCST (Heaton 1981) wird der zu Untersuchende beauftragt, Reaktionskarten mit vier verschiedenen geometrischen Figuren (Dreieck, Stern, Kreuz, Kreis) in variierender Farbe (rot, grün, gelb, blau) und Anzahl (1 – 4) einzeln jeweils einer von vier vor ihm aufgereihten Zielkarten zuzuordnen. Die Zielkarten zeigen ein rotes Dreieck, zwei grüne Sterne, drei gelbe Kreuze und vier blaue Kreise. Ein Reaktionskarten-Stapel des WCST umfasst alle möglichen, also  $4^3 = 64$  Karten. Während die Originalversion noch zwei identische Stapel umfasste mit insgesamt 128 Karten (Heaton et al. 1993), besteht die Kurzform nur noch aus einem Stapel mit 64 Karten (Kongs et al. 2000). Der zu Untersuchende wird dabei nicht über die zu identifizierenden Kategorien (d. h. Farbe, Form, Anzahl) informiert. Der PC zeigt die Änderung der Kategorie mit der Information „Die Regel hat sich geändert“ an. Die Sequenz der für die Sortierung jeweils korrekten Kategorien beginnt mit Farbe, gefolgt von Form und dann Anzahl, bevor wiederum mit Farbe begonnen wird. Nach jeder gelegten Karte erhält der Proband die Rückmeldung über die Korrektheit der Sortierung mit einem positiven Smiley bei Richtigkeit und einem negativen bei falscher Zuordnung.

Wobei die Originalform des Tests (WCST-128) mit einem Abbruchkriterium versehen ist (Beendigung wenn der zu Untersuchende sechs 10er-Serien komplettiert hat, bevor die 128 Reaktionskarten verbraucht sind), wird der WCST-64 (Kongs et al. 2000) stets komplett durchgeführt. Für die Langform erschwert dieser Umstand die Einschätzung psychometrischer Charakteristika, da die Testlänge stichprobenabhängig bzw. interindividuell stark variiert.

Bei der Auswertung werden zu den Richtigen (Total korrekt) und Fehlern (totale Fehler) auch die wiederholten Fehler gezählt (perseverative Fehler), also diejenigen Karten, die fälschlicherweise nach den alten Regeln zugeordnet wurden, obwohl das Feedback schon die neue nahelegte. Für die totalen und perseverativen Fehler gilt: Je höher der Wert, desto schlechter das Ergebnis.

## 2.6 MRT und Hippocampusvolumetrie

Innerhalb der Visiten  $V_1 - V_4$  fanden im Forschungs-MRT der Universitätsmedizin Göttingen, magnetresonanztomographische Bildgebungen, mit Hilfe eines MR-Tomographen (MAGNETOM Trio, Siemens Healthcare Sector, Erlangen), mit jeweils zwei unterschiedlichen Darstellungs- und Durchführungsweisen statt. Die längere Version nahm dabei für jeden Probanden ca. 90 Minuten in Anspruch und beinhaltete strukturelle gehirnanatomische Aufnahmen. Zusätzlich wurde währenddessen zum einen per Magnetresonanzspektroskopie (MRS), eine In-vivo-Methode zur Messung von Metaboliten-Konzentrationen in verschiedenen Geweben (Porter und Smith 1988), Gehirnstoffwechselfvorgänge erfasst und zum anderen per Diffusion Tensor Imaging (DTI), die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen in Körpergewebe misst und räumlich abzeichnet (Basser und Jones 2002), explizit weiße Hirnsubstanz dargestellt. In dem zweiten ca. nur 30 Minuten dauernden Bildgebungsverfahren fand ein funktionelles MRT (fMRT), welches aktivierte Hirnareale vorrangig basierend auf der Blutoxygenierung mit hoher räumlicher Auflösung darstellt (Ogawa et al. 1990), statt. Zur Hirnarealaktivierung mussten die Probanden zeitgleich rechnergestützte *n-back*-Aufgaben, erfüllen. Hierbei handelt es sich um einen psychologischen, schwierigkeitsgradzunehmenden, dreiteilig aufgebauten Belastungstest, bei dem diverse Reizabfolgen präsentiert werden (Kirchner 1958). Die Durchführung beider Bildgebungsverfahren diente der Messung von Gehirn- und Hippocampusvolumen, Hirnaktivität- und stoffwechsel sowie Charakterisierung der weißen Hirnsubstanz. Alle unter Betrachtung statistisch signifikanten Veränderungen, durch den Einfluss von Ausdauertraining.

Die genaue Protokollierung, Auswertung und Publikation dieser Daten erfolgten ebenfalls durch Fr. Dr. K. Keller innerhalb ihrer Dissertation (Keller 2014) und einen Studienarzt (T. F.) und findet daher im Ergebnisteil keine Darstellung.

## 2.7 Statistik

### 2.7.1 Berechnung des Neuropsychologie-Gesamtscores

Ziel der Konstruktion des Neuropsychologie-Gesamtscores ist es, die neurokognitive Leistung und deren Entwicklung anhand einer einzigen Variablen beurteilen zu können. Dabei wurde wie im Folgenden beschrieben weitestgehend analog zu einer abgeschlossenen Studie (Hasan et al. 2016) vorgegangen.

Im ersten Schritt wurden die Variablen, bei denen höhere Werte in den Test-Scores schlechtere Ergebnisse implizieren (z. B. benötigte Zeiten im TMT, totale Fehlerzahl im WCST, VLMT Differenz Durchgang 5 – Durchgang 7) mit  $-1$  multipliziert, sodass für alle Variablen, die in den Neuropsychologie-Gesamtscore eingehen, höhere Werte bessere Testergebnisse bedeuten.

Im zweiten Schritt wurden für diese Variablen (DST: Zahlen vorwärts, Zahlen rückwärts, VLMT: Summe Durchgang 1 – Durchgang 5, Durchgang 7, Differenz Durchgang 5 – Durchgang 7, Differenz Durchgang 5 – Durchgang 1, RWT: S-Wörter (1. + 2. Min.), Vornamen (1. + 2. Min.), TMT: Zeiten für TMT-A und TMT-B, Differenz der Zeiten TMT-B – TMT-A, WCST: Total korrekt, totale Fehler, perseverative Fehler) z-Transformationen bezogen auf den Baseline-Zeitpunkt ( $V_1$ ) durchgeführt, d. h. für die gesamte Stichprobe ergeben sich für  $V_1$  z-transformierte Variablen mit Mittelwert 0 und Standardabweichung 1. Die deskriptiven Statistiken der z-transformierten Variablen zu den Folgezeitpunkten können davon abweichen, da sich hier die Transformationen ebenfalls auf die Mittelwerte und Standardabweichungen zum Baseline-Zeitpunkt beziehen.

Im dritten Schritt wurden die Test-Scores DST, VLMT, RWT, TMT und WCST berechnet, indem die im zweiten Schritt berechneten z-Scores der jeweiligen Tests aufsummiert wurden und für diese Summen erneut z-Transformationen durchgeführt wurden.

Im vierten Schritt ergab sich schließlich der Neuropsychologie-Gesamtscore als Summe der im dritten Schritt berechneten Test-Scores und anschließender z-Transformation.

## 2.7.2 Statistische Methoden

Das Signifikanzniveau war  $\alpha = 0,05$ . Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 22 (IBM Corp. 2013) durchgeführt. Primäre Zielvariable war der im Abschnitt 2.4.7.1 beschriebene Neuropsychologie-Gesamtscore. Weitere abhängige Variablen, deren Auswertung jedoch nur explorativ durchgeführt werden konnten, waren die Test-Scores DST, VLMT, RWT, TMT, WCST und einzelne Ergebnisse dieser Tests.

Für die abhängigen Variablen wurden Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung durchgeführt. Wenn sich dabei signifikante Abweichungen von der Normalverteilungsannahme ergaben, wurden die Auswertungen mit nicht-parametrischen Verfahren durchgeführt.

Für die demographischen Variablen (Alter, Schul- bzw. Ausbildungsdauer, Geschlecht, Händigkeit, Berufs-, Beziehungs- und Wohnstatus) und die klinischen Variablen Rauchen, Krankheitsdauer, Anzahl Klinikaufenthalte, Schwere der Erkrankung (CGI), Psychopharmaka (CPZ-Äquivalente) und sonstige Medikation wurde untersucht, ob sich zum Basiszeitpunkt Unterschiede zwischen den drei Gruppen fanden. Bei intervallskalierten Einflussvariablen wurden dabei einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) – bzw. bei nicht-normalverteilten Einflussvariablen (Rauchen, CGI, CPZ-Äquivalente) nicht-parametrische Testverfahren (Kruskal-Wallis bei drei Gruppen, Mann-Whitney-U bei Variablen, die nur für die beiden Patientengruppen vorlagen) – durchgeführt. Bei kategoriellen Einflussvariablen wurden die Häufigkeiten der Ausprägungen zwischen den Gruppen mit  $\chi^2$ -Tests auf Verteilungsunterschiede untersucht.

Die primäre und die sekundären abhängigen Variablen zum Basiszeitpunkt wurden mit den Einflussvariablen Alter, Bildungsdauer, CGI und CZP-Äquivalente korreliert. Da bei einigen Variablen die Normalverteilungsannahme verletzt war und da sich Anzeichen auf nicht-lineare Zusammenhänge zeigten, wurden dabei generell bivariate Rang-Korrelationen nach Spearman berechnet. Ob zwischen den abhängigen Variablen zum Zeitpunkt  $V_1$  Geschlechtsdifferenzen vorlagen, wurde mittels

ANOVA bzw. bei verletzter Normalverteilungsannahme mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht.

Es wurde untersucht, ob es für die primäre und die sekundären neuropsychologischen Zielvariablen zum Zeitpunkt  $V_1$  Gruppendifferenzen zwischen den drei Gruppen (schizophrene Patienten mit Ausdauertraining (Sz At), gesunde Kontrollen mit Ausdauertraining (K At) und schizophrene Patienten Tischfußball (Sz Tf)) ergaben. Für die Zielvariablen, bei denen sich keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilungsannahme ergaben, wurden dabei einfaktorielle Kovarianzanalysen (ANCOVA, Faktor Gruppe, adjustiert für die Einflussvariablen Geschlecht, Alter, Bildungsdauer) gerechnet. Im Fall signifikanter Gruppen-Haupteffekte wurden Subgruppenanalysen zwischen je zwei der drei Gruppen (d. h. Sz At vs. K At, Sz At vs. Sz Tf, K At vs. Sz Tf) gerechnet, wobei beim Vergleich Sz At vs. Sz Tf zusätzlich für CGI und CPZ adjustiert wurde, da diese sich zwischen den beiden Gruppen schizophrener Patienten unterschieden. Für die sekundären Zielvariablen, bei denen die Normalverteilungsannahme verworfen wurde, wurden für den Gruppenvergleich zum Zeitpunkt  $V_1$  nicht-parametrische Tests verwendet.

Als Hauptanalysen wurden für die primäre und die sekundären Zielvariablen ANCOVAs mit Messwiederholungen (Innersubjektfaktor Zeit ( $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ ), Zwischensubjektfaktor Gruppe (Sz At, K At, Sz Tf), Einflussvariablen Geschlecht, Alter, Bildungsdauer) durchgeführt. Im Fall von signifikanten Gruppen-Effekten wurden für den Zeitpunkt  $V_3$  Subgruppenanalysen zwischen je zwei der drei Gruppen (d. h. Sz At vs. K At, Sz At vs. Sz Tf, K At vs. Sz Tf) gerechnet, für den Vergleich Sz At vs. Sz Tf zusätzlich adjustiert für CGI und CPZ. Im Fall von signifikanten Zeiteffekten aus der Hauptanalyse wurden separat für die Gruppen Sz At, K At und Sz Tf Post-hoc-Analysen zwischen  $V_3$  und  $V_1$  gerechnet (K At: adjustiert für Geschlecht, Alter, Bildungsdauer, Sz At, Sz Tf: zusätzlich adjustiert für CGI und CPZ). Bei nicht normalverteilten Zielvariablen (WCST) wurden für die Gruppenvergleiche zum Zeitpunkt  $V_3$  Kruskal-Wallis-Tests und Mann-Whitney-U-Tests, für den Zeit-Vergleich  $V_3$  vs.  $V_1$  Wilcoxon-Tests durchgeführt.

### 2.7.3 Poweranalyse

In die Analyse wurden 66 Probanden (22 Sz At, 23 K At, 21 Sz Tf) einbezogen. Setzt man für die primäre Zielvariable ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ , eine Power von  $1 - \beta = 0,8$ , drei Untersuchungsgruppen, drei Messzeitpunkte (Baseline,  $V_2$ ,  $V_3$ ) und eine Korrelation zwischen den Messwerten zu den verschiedenen Zeitpunkten von  $r = 0,4$  voraus, können mittlere Effekte von  $f > 0,31$  für den Zwischensubjektfaktor Gruppe, den Innersubjektfaktor Zeit und den Interaktionen zwischen Zeit und Gruppe festgestellt werden. Diese Sensitivitätsanalyse wurde mit G\*Power 3.1.3 (Faul et al. 2007) durchgeführt.

Mit dieser Poweranalyse können ausdrücklich nur die Effekte für die primäre Zielvariable, also dem neuropsychologischen Gesamtscore, kontrolliert werden. Die Auswertungen für die sekundären Zielvariablen, also die Test-Scores DST, VLMT, RWT, TMT und WCST und die für diese Scores verwendeten neuropsychologischen Ergebnisse sind explorativ. Die Größenordnung der Effekte, die damit nachgewiesen werden sollen, ist nicht quantifiziert worden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 22 Schizophrenie-Patienten der Ausdauertrainingsgruppe ausgewertet, sowie 21 Schizophrenie-Patienten der Tischfußballgruppe und 23 gesunde Kontrollen. Die Tabelle 3.1 zeigt die Gesamtübersicht der erhobenen demographischen Daten.

Tabelle 3.1 Demographische Daten

	Schizophrene Ausdauer			Gesunde Ausdauer			Schizophrene Tischfußball			Gruppen im Vergleich		
	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>SD</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Alter (Jahre)	22	37,3	11,7	23	37,7	11,1	21	35,8	14,4	0,1	2, 63	0,87
Schuldauer (Jahre)	22	11,9	1,6	23	12,0	1,4	21	11,6	2,0	0,4	2, 63	0,69
Gesamte Ausbildungsdauer (Jahre)	22	15,4	3,7	23	16,6	3,9	20	15,0	3,6	1,1	2, 62	0,34
Rauchen (Zigaretten pro Tag)	22	7,0	10,4	23	3,2	7,3	21	4,9	7,8	$\chi^2=1,8$	2	0,42 <sup>a</sup>
										<b>Chi-Quadrat-Test</b>		
	<i>n</i>			<i>n</i>			<i>n</i>			$\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>
Geschlecht (Männer/Frauen)	16/6			16/7			15/6			0,1	2	0,97
Händigkeit (Rechts/Links)	18/4			19/4			20/1			2,1	2	0,36

Legende: *n* = Anzahl, *m* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *F* = F-Wert, *df* = Freiheitsgrade,  $\chi^2$  = Chi-Quadrat-Wert, *p* = Signifikanz-Wert, <sup>a</sup> = Ergebnisse aus Kruskal-Wallis-Test

In der statistischen Analyse der demographischen Daten zeigten sich zwischen den drei Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Schuljahren, Ausbildungsjahren, Geschlecht, Händigkeit und Wohnstatus. Im Vergleich der beiden Ausdauergruppen mit den Variablen Alter und Händigkeit sieht man als Ausdruck eines erfolgreichen Matchings nur kleine Abweichungen. Der Zigarettenkonsum pro Tag in allen Kollektiven war, dem Ergebnis des Kruskal-Wallis-Tests zu Folge, nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.2 Schwere der Erkrankung und Medikamenteneinfluss

Die folgend dargestellte Tabelle 3.2 zeigt, dass sich die beiden Schizophrenie-Gruppen in Bezug auf Krankheitsdauer und Klinikaufenthalte voneinander nicht unterscheiden. Schaut man sich den klinischen Gesamteindruck anhand der CGI-Skala beider Kollektive zu Beginn der Studie an, wirkten die Schizophrenen der Ausdauergruppe signifikant schwerer krank als die Schizophrenen der Tischfußballgruppe ( $p = 0,002$ ).

Tabelle 3.2 Schwere der Erkrankung und Medikamenteneinfluss

	Schizophrene Ausdauer			Gesunde Ausdauer			Schizophrene Tischfußball			Gruppen im Vergleich		
	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>SD</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Krankheitsdauer (Jahre)	22	10,2	8,1				21	11,7	10,6	0,3	1, 41	0,61
Anzahl Klinikaufenthalte	22	4,2	3,3				20	4,8	6,5	0,1	1, 41	0,72
CGI-Skala (Ausgangswert)	22	4,7	0,8				21	3,8	0,8	Z=-3,2	1	<b>0,002<sup>a</sup></b>
CPZ-Dosis (Ausgangswert)	22	912,8	791,6				21	351,9	322,6	Z=-2,8	1	<b>0,004<sup>a</sup></b>
CPZ-Dosis (kumulativ nach 3 Monaten)	22	76130,6	63347				21	29066,4	27611	Z=-3,0	1	<b>0,002<sup>a</sup></b>
										<b>Chi-Quadrat-Test</b>		
	<i>n</i>			<i>n</i>			<i>n</i>			$\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>
Antidepressiva (mit/ohne) (zu Beginn)	7/15						3/18			1,9	1	0,17
Antidepressiva (mit/ohne) (nach 3 Monaten)	8/14						5/16			0,8	1	0,37
Benzodiazepin (mit/ohne) (zu Beginn)	1/21						3/18			1,2	1	0,27
Benzodiazepin (mit/ohne) (Gesamtverlauf)	2/20						3/18			0,3	1	0,59

Legende: *n* = Anzahl, *m* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *F* = F-Wert, *df* = Freiheitsgrade,  $\chi^2$  = Chi-Quadrat-Wert, *p* = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art (p-Wert), <sup>a</sup> = Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (signifikante p-Werte sind fettgedruckt)

Gestützt wird diese Erhebung durch die vergleichsweise deutlich niedrigerer eingenommenen Neuroleptika-Dosen (CPZ-Dosis) zu Beginn ( $p = 0,004$ ) und kumulativ nach drei Monaten ( $p = 0,002$ ) in der Tischfußballgruppe. Die Zahl der eingenommenen Antidepressiva sowie Benzodiazepine unterschieden sich zwischen den Gruppen dagegen nicht, wodurch der Einfluss dieser auf Ausdauerleistungsfähigkeit, Krankheitssymptome, Kognition oder Alltagsfunktionen vernachlässigt werden konnte.

### **3.3 Tests auf Normalverteilung**

Mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests wurde untersucht, ob sich in der untersuchten Stichprobe für die Zielvariablen zum Basiszeitpunkt signifikante Abweichungen von der Normalverteilungsannahme ergaben. Dies war nur für den Test-Score WCST ( $Z = 1,59$ ,  $p = 0,012$ ) und für die drei WCST-Rohwerte (Total korrekt:  $Z = 2,25$ ,  $p < 0,0005$ , totale Fehler:  $Z = 1,57$ ,  $p = 0,015$ , perseverative Fehler  $Z = 1,91$ ,  $p = 0,001$ ) der Fall. Auch zu den Folgezeitpunkten  $V_2$ ,  $V_3$  ergaben sich für die WCST-Variablen signifikante Abweichungen von der Normalverteilungsannahme. Für den WCST wurden daher im Folgenden nicht-parametrische Tests verwendet.

### **3.4 Korrelationen mit Alter, Bildung, CGI, Medikation**

Die nachfolgende Tabelle 3.3 zeigt für die gesamte Stichprobe die Korrelationen der neuropsychologischen Variablen mit Alter, Bildungsdauer, CGI und Medikation zum Basiszeitpunkt (CPZ-Äquivalente) sowie zu den kumulierten Medikationswerten (CPZ-Äquivalente,  $V_1$  bis  $V_3$ ).

Zum Basiszeitpunkt ergaben sich im Gesamtsample signifikante Korrelationen zwischen dem Neuropsychologie-Gesamtscore und der Bildungsdauer ( $\rho = 0,303$ ,  $p = 0,014$ ). Diese Korrelation war ebenfalls signifikant in der Gruppe Sz At ( $\rho = 0,47$ ,  $p = 0,026$ ). Außerdem korrelierte die Bildungsdauer signifikant mit dem Test-Score

VLMT ( $\rho = 0,297$ ,  $p = 0,016$ ) und RWT ( $\rho = 0,494$ ,  $p < 0,0005$ , signifikant auch in den Subgruppen Sz At ( $\rho = 0,664$ ,  $p = 0,001$ ) und Sz Tf ( $\rho = 0,735$ ,  $p < 0,0005$ ). Alter korrelierte mit dem Test-Score WCST ( $\rho = -0,330$ ,  $p = 0,007$ ). Der Test-Score RWT korrelierte mit dem CGI ( $\rho = -0,305$ ,  $p = 0,047$ ).

Tabelle 3.3 Korrelation der Test-Scores mit demographischen und klinischen Variablen  
zum Basiszeitpunkt für die Gesamt-Stichprobe

		Alter (Jahre)	Bildungsdauer (Jahre)	CGI	CPZ (tägliche Dosis)	CPZ (kumulative Dosis)
Neuropsych. Gesamtscore	<i>rho</i>	-0,159	<b>0,303*</b>	-0,154	0,117	0,098
	<i>p</i>	0,202	<b>0,014</b>	0,326	0,456	0,530
	<i>n</i>	66	65	43	43	43
Test-Score DST	<i>rho</i>	-0,019	-0,089	0,003	-0,014	-0,033
	<i>p</i>	0,877	0,481	0,986	0,931	0,835
	<i>n</i>	66	65	43	43	43
Test-Score VLMT	<i>rho</i>	-0,242	<b>0,297*</b>	-0,144	0,030	0,010
	<i>p</i>	0,050	<b>0,016</b>	0,355	0,850	0,951
	<i>n</i>	66	65	43	43	43
Test-Score RWT	<i>rho</i>	0,191	<b>0,494**</b>	<b>-0,305*</b>	-0,021	-0,033
	<i>p</i>	0,124	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,047</b>	0,893	0,832
	<i>n</i>	66	65	43	43	43
Test-Score TMT	<i>rho</i>	-0,172	0,126	0,003	0,285	0,288
	<i>p</i>	0,166	0,317	0,985	0,064	0,061
	<i>n</i>	66	65	43	43	43
Test-Score WCST	<i>rho</i>	<b>-0,330**</b>	0,017	-0,056	0,103	0,104
	<i>p</i>	<b>0,007</b>	0,891	0,720	0,512	0,505
	<i>n</i>	66	65	43	43	43

Legende: *rho* = Spearman Rang-Korrelationskoeffizient, *p* = Fehlerwahrscheinlichkeit für fälschliches Ablehnen der Nullhypothese ( $H_0: \rho = 0$ ), \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ , signifikante *p*-Werte sind fett gedruckt, *n* = Fallzahl

Auf Grund dieser Ergebnisse wurden die nachfolgenden Analysen für Alter, Bildungsdauer und Schwere der Erkrankung (CGI) angepasst. Da sich zwischen den Gruppen Unterschiede in der Medikation (CPZ-Äquivalente) fanden, wurden die

Auswertungen außerdem für die CPZ-Äquivalente zum Basiszeitpunkt (tägliche Dosis) angepasst.

Die folgenden Abbildungen 3.1 – 3.5 zeigen für die signifikanten Korrelationen zwischen dem Neuropsychologie-Gesamtscore bzw. den Test-Scores und den Einflussvariablen zum Zeitpunkt V<sub>1</sub> Streudiagramme mit getrennten Markierungen für die Gruppen Sz At, K At und Sz Tf.

Abbildung 3.1

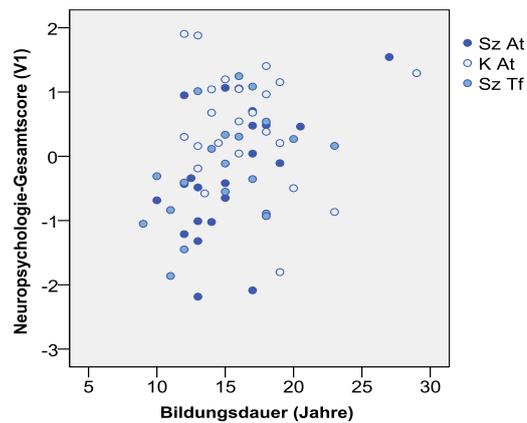


Abbildung 3.2

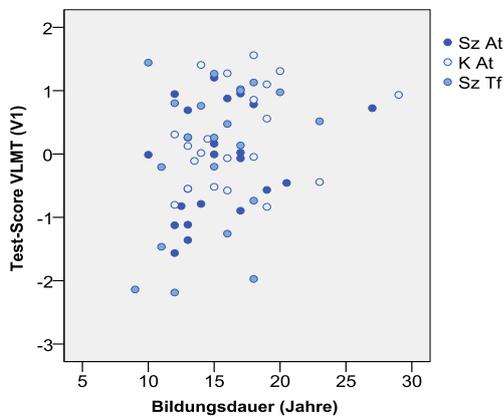


Abbildung 3.3

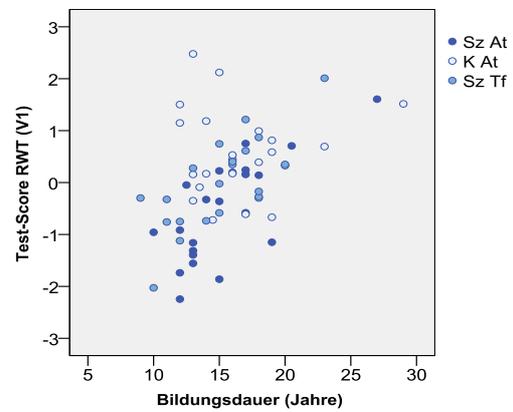


Abbildung 3.4

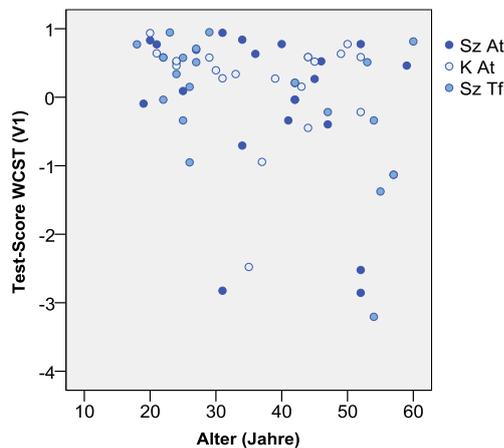
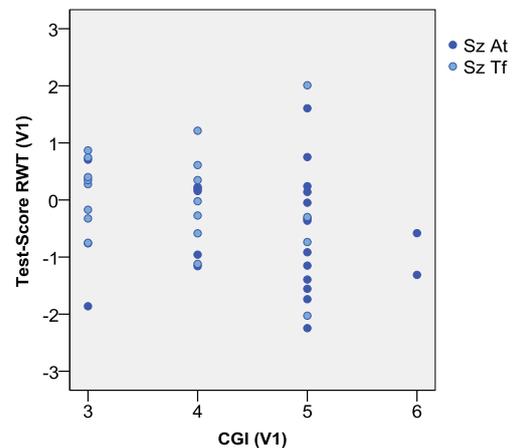


Abbildung 3.5



### 3.5 Geschlechtseinflüsse

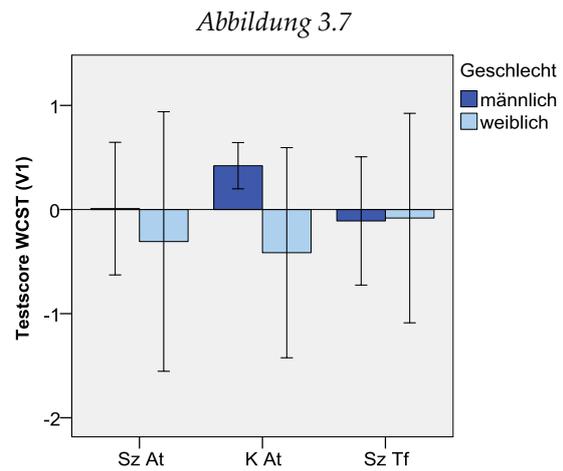
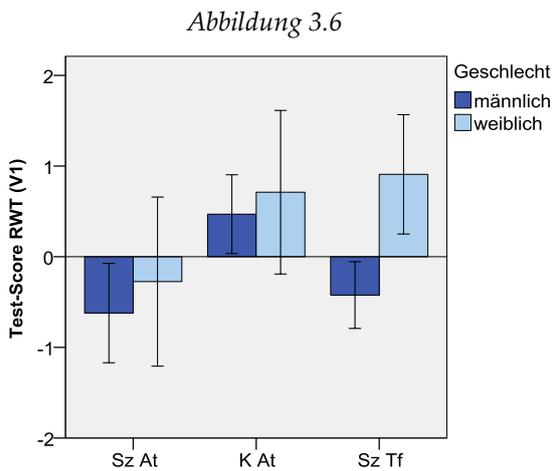
In der Tabelle 3.4 sind für männliche und weibliche Probanden im gesamten Sample die deskriptiven Statistiken und die statistischen Geschlechtsvergleiche für den Neuropsychologie-Gesamtscore und für die einzelnen Test-Scores zum Basiszeitpunkt zusammengefasst. Dabei ergaben sich für den Test-Score RWT signifikant bessere Leistungen bei weiblichen ( $m = 0,462$ ,  $SD = 0,96$ ) im Vergleich zu männlichen Probanden ( $m = -0,187$ ,  $SD = 0,96$ ) bessere Werte für den RWT-Test-Score ( $F = 6,16$ ,  $df = 1, 64$ ,  $p = 0,016$ ), wohingegen im WCST die männlichen Probanden ( $m = 0,111$ ,  $sd = 0,98$ ) einen Trend zu besseren Leistungen als die weiblichen Probanden ( $m = -0,276$ ,  $sd = 1,03$ ) aufwiesen ( $Z = -1,89$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,059$ ).

Tabelle 3.4 Testergebnisse für weibliche und männliche Probanden zum Basiszeitpunkt ( $V_1$ )

	männlich			weiblich					
	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>SD</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>P</i>
Neuropsychologie-Gesamtscore	47	-0,013	1,08	19	0,033	0,81	0,03	1, 64	0,87
Test-Score DST	47	0,069	1,05	19	-0,171	0,86	0,78	1, 64	0,38
Test-Score VLMT	47	-0,004	1,06	19	0,009	0,87	0,00	1, 64	0,96
Test-Score RWT	47	-0,187	0,96	19	0,462	0,96	6,16	1, 64	<b>0,016</b>
Test-Score TMT	47	-0,024	1,07	19	0,059	0,82	0,09	1, 64	0,76
Test-Score WCST *	47	0,111	0,98	19	-0,276	1,03	Z=-1,89	1	<b>0,059</b>

Legende: *n* = Fallzahl, *m* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *F* = F-Wert, *df* = Freiheitsgrade, *p* = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art (p-Wert), *Z* = Z-Wert, \* = Statistische Analysen mittels Mann-Whitney-U-Test, da Abweichungen von der Normalverteilungsannahme. Signifikante p-Werte fett gedruckt.

Die folgenden Abbildungen 3.6 und 3.7 zeigen für die signifikanten Geschlechtsdifferenzen die Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen getrennt für die Gruppen Sz At, K At und Sz Tf.



### 3.6 Gruppendifferenzen zum Basiszeitpunkt

#### 3.6.1 Neuropsychologie-Gesamtscore

Zum Zeitpunkt  $V_1$  zeigten sich signifikante Gruppeneffekte ( $F = 3,5$ ,  $df = 2, 57$ ,  $p = 0,038$ ). Die gesunden Kontrollprobanden ( $m = 0,48$ ,  $SD = 0,9$ ) zeigten höhere Werte als die schizophrenen Patienten, die Ausdauertraining betrieben ( $m = -0,23$ ,  $SD = 1,0$ ,  $p = 0,030$ ) und als die schizophrenen Patienten aus der Tischfußballgruppe ( $m = -0,29$ ,  $SD = 0,9$ ,  $p = 0,020$ ). Die beiden Gruppen der schizophrenen Patienten unterschieden sich nicht signifikant.

Die Übersicht zu den Ergebnissen für den Neuropsychologie-Gesamtscore und für die weiteren neuropsychologischen Testergebnisse zum Basiszeitpunkt finden sich in Tabelle 3.5.

#### 3.6.2 Digit Span Test (DST)

Im Digit Span Test ergaben sich zum Basiszeitpunkt keine Gruppenunterschiede ( $F = 0,75$ ,  $df = 2, 57$ ,  $p = 0,48$ ).

### **3.6.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)**

Auch für den Test-Score VLMT ergaben sich zum Zeitpunkt  $V_1$  keine Gruppenunterschiede ( $F = 1,0$ ,  $df = 2$ ,  $57$ ,  $p = 0,37$ ). Bei den Analysen für die einzelnen VLMT-Variablen ergaben sich Gruppeneffekte nur für die VLMT-Differenzen zwischen Durchgang 5 und Durchgang 1 ( $F = 5,1$ ,  $df = 2$ ,  $57$ ,  $p = 0,009$ ). Dabei zeigten die K At ( $m = 6,04$ ,  $SD = 1,8$ ) höhere Werte als die Sz At ( $m = 4,27$ ,  $SD = 2,0$ ,  $p = 0,003$ ).

### **3.6.4 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)**

Für den RWT Test-Score ergaben sich bereits zum Basiszeitpunkt signifikante Gruppenunterschiede ( $F = 8,0$ ,  $df = 2$ ,  $57$ ,  $p = 0,001$ ). Die Werte waren bei den Sz At ( $m = -0,53$ ,  $SD = 1,0$ ) im Vergleich zu den K At ( $m = 0,54$ ,  $SD = 0,85$ ,  $p = 0,001$ ) reduziert, aber auch im Vergleich zu den Sz Tf ( $m = -0,04$ ,  $SD = 0,9$ ,  $p = 0,021$ ). Auch für die einzelnen RWT-Variablen zeigten sich Gruppendifferenzen. Die S-Wörter in den ersten beiden Minuten ( $F = 7,6$ ,  $df = 2$ ,  $57$ ,  $p = 0,001$ ) waren ebenfalls bei den Sz At ( $m = 21,2$ ,  $SD = 7,1$ ) im Vergleich zu den K At ( $m = 29,35$ ,  $SD = 7,1$ ,  $p = 0,001$ ) und im Vergleich zu den Sz Tf ( $m = 26,6$ ,  $SD = 7,2$ ,  $p = 0,012$ ) reduziert. Die Vornamen waren dagegen bei den Sz At ( $m = 31,8$ ,  $SD = 10,7$ ) im Vergleich zu den K At ( $m = 41,1$ ,  $SD = 7,8$ ,  $p = 0,003$ ) reduziert, die gesunden Kontrollen wiesen hier aber auch erhöhte Werte im Vergleich zu den Sz Tf ( $m = 33,9$ ,  $SD = 7,95$ ,  $p = 0,013$ ) auf.

### **3.6.5 Trail Making Test (TMT)**

Zwischen den Verarbeitungsgeschwindigkeiten im TMT ergab sich nur ein Trend zu Gruppendifferenzen zum Basiszeitpunkt ( $F = 2,6$ ,  $df = 2$ ,  $57$ ,  $p = 0,082$ ) mit den höchsten Werten für K At ( $m = 0,29$ ,  $SD = 0,9$ ), gefolgt von Sz At ( $m = 0,10$ ,  $SD = 1,1$ ) und Sz Tf ( $m = -0,42$ ,  $SD = 0,9$ ).

### **3.6.6 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)**

Für den WCST Test-Score zeigten sich zum Basiszeitpunkt keine signifikanten Gruppenunterschiede ( $\chi^2 = 0,52$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,77$ ).

### **3.7 Deskriptive Statistik der Neuropsychologie-Scores zu V<sub>1</sub> und V<sub>3</sub>**

Die nachfolgenden Tabellen geben eine Übersicht zu den deskriptiven Statistiken zum Basiszeitpunkt (V<sub>1</sub>) inklusive statistischer Auswertung (Tabelle 3.5) und zum Zeitpunkt V<sub>3</sub> (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.5 Neuropsychologische Testergebnisse in den drei Gruppen zum Basiszeitpunkt (V<sub>1</sub>) mit Gruppenvergleichen

	Schizophrene Ausdauertraining (Sz At)			Kontrollen Ausdauertraining (K At)			Schizophrene Tischfußball (Sz Tf)			3-Gruppenvergleich (ANCOVA) adjustiert f. Kovar. <sup>1)</sup>			Subgruppenanalysen		
	n	m	SD	n	m	SD	n	m	SD	F	df	p	Sz At vs. K At <sup>1)</sup>	Sz At vs. Sz Tf <sup>2)</sup>	K At vs. Sz Tf <sup>1)</sup>
													p	p	p
<b>Neuropsychologie-Gesamtscore</b>	22	-0,23	1,01	23	0,48	0,89	21	-0,29	0,94	3,46	2, 57	<b>0,038</b>	<b>0,030</b>	0,62	<b>0,020</b>
<b>Test-Score DST</b>	22	-0,07	1,02	23	0,21	1,06	21	-0,16	0,92	0,75	2, 57	0,48			
Zahlen vorwärts (ZV)	22	8,96	1,76	23	9,26	1,79	21	8,86	1,98	0,29	2, 57	0,75			
Zahlen rückwärts (ZR)	22	6,86	2,71	23	7,44	2,11	21	6,62	1,63	0,60	2, 57	0,55			
Summe (ZV + ZR)	22	15,82	3,71	23	17,13	4,72	21	15,48	3,27	1,04	2, 57	0,36			
<b>Test-Score VLMT</b>	22	-0,13	0,85	23	0,31	0,75	21	-0,19	1,31	1,01	2, 57	0,37			
VLMT Durchgang 1	22	7,55	2,06	23	7,04	1,49	21	6,43	2,01	1,9	2, 57	0,16			
VLMT Durchgang 5	22	11,82	2,42	23	13,09	1,73	21	12,05	2,64	1,34	2, 57	0,27			
VLMT Summe DG1 - DG5	22	51,64	10,6	23	53,96	7,71	21	49,95	11,6	0,22	2, 57	0,81			
VLMT Durchgang 7	22	11,00	2,79	23	12,00	2,34	21	10,38	4,06	0,75	2, 57	0,48			
VLMT Differenz DG5 - DG7	22	0,82	2,26	23	1,09	1,56	21	1,71	2,12	1,14	2, 57	0,33			
VLMT Differenz DG5 - DG1	22	4,27	2,00	23	6,04	1,82	21	5,62	2,11	5,12	2, 57	<b>0,009</b>	<b>0,003</b>	0,13	0,90
VLMT Short Term Memory (STM)	22	13,32	3,98	23	13,74	2,88	21	11,95	2,99	1,03	2, 57	0,36			
VLMT Long Term Memory (LTM)	22	21,86	5,56	23	23,78	4,49	21	20,86	7,75	0,67	2, 57	0,52			
<b>Test-Score RWT</b>	22	-0,53	0,98	23	0,54	0,85	21	-0,04	0,89	8,00	2, 57	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,021</b>	0,10
RWT S-Wörter (1.+ 2. Min.)	22	21,18	7,10	23	29,35	7,08	21	26,62	7,24	7,62	2, 57	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,012</b>	0,49
RWT Vornamen (1. + 2. Min.)	22	31,82	10,7	23	41,09	7,76	21	33,86	7,95	6,26	2, 57	<b>0,003</b>	<b>0,003</b>	0,17	<b>0,013</b>

Tabelle 3.5 Neuropsychologische Testergebnisse in den drei Gruppen zum Basiszeitpunkt (V<sub>1</sub>) mit Gruppenvergleichen (Fortsetzung)

	Schizophrene Ausdauertraining (Sz At)			Kontrollen Ausdauertraining (K At)			Schizophrene Tischfußball (Sz Tf)			3-Gruppenvergleich (ANCOVA) adjustiert f. Kovar. <sup>1)</sup>			Subgruppenanalysen		
	n	m	SD	n	m	SD	n	m	SD	F	df	p	Sz At vs. K At <sup>1)</sup>	Sz At vs. Sz Tf <sup>2)</sup>	K At vs. Sz Tf <sup>1)</sup>
													p	p	p
<b>Test-Score TMT</b>	22	0,10	1,08	23	0,29	0,93	21	-0,42	0,88	2,61	2, 57	0,082			
TMT-A (Zeit, s)	22	30,64	13,1	23	28,83	6,23	21	34,14	8,62	1,23	2, 57	0,30			
TMT-B (Zeit, s)	22	66,27	27,1	23	61,57	28,2	21	81,14	27,1	2,51	2, 57	0,091			
Differenz TMT-B - TMT-A (Zeit, s)	22	35,64	18,7	23	32,30	25,7	21	46,52	27,1	1,75	2, 57	0,18			
<b>Test-Score WCST <sup>#</sup></b>	22	-0,08	1,17	23	0,17	0,77	21	-0,10	1,05	$\chi^2=0,52$	2	0,77			
WCST Total Korrekt <sup>#</sup>	22	34,50	6,78	23	35,70	5,09	21	34,67	7,11	$\chi^2=0,13$	2	0,94			
WCST Totale Fehler <sup>#</sup>	22	7,68	5,58	23	7,26	5,40	21	9,33	6,67	$\chi^2=1,80$	2	0,41			
WCST Perseverative Fehler <sup>#</sup>	22	2,82	4,52	23	1,61	1,88	21	2,24	2,10	$\chi^2=1,28$	2	0,53			

Legende: Sz At = schizophrene Patienten Ausdauertraining, K At = gesunde Kontrollen, Sz Tf = schizophrene Patienten Tischfußball, n = Fallzahl, m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art (p-Wert), DST = Digit Span Test, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, DG = Durchgang, RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest, Min. = Minuten, TMT = Trail Making Test, s = Sekunden, WCST = Wisconsin Card Sorting Test,  $\chi^2$  = Chi<sup>2</sup>-Wert, <sup>#</sup> nicht-parametrische Tests (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney-U), da Abweichungen von der Normalverteilungsannahme, 1) adjustiert für Alter, Geschlecht, Bildungsdauer, 2) adjustiert für Alter, Geschlecht, Bildungsdauer, CGI und CPZ-Dosis zum Baseline-Zeitpunkt. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

Tabelle 3.6 Neuropsychologische Testergebnisse zum Zeitpunkt (V<sub>3</sub>)

	Schizophrene Ausdauertraining (Sz At)			Kontrollen Ausdauertraining (K At)			Schizophrene Tischfußball (Sz Tf)		
	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>SD</i>
<b>Neuropsychologie- Gesamtscore</b>	21	0,10	1,01	22	1,10	0,65	21	0,20	1,11
<b>Test-Score DST</b>	22	0,20	1,02	22	0,43	1,02	21	0,19	1,04
Zahlen vorwärts (ZV)	22	9,59	2,04	22	9,73	1,88	21	9,38	2,04
Zahlen rückwärts (ZR)	22	7,18	2,20	22	7,91	2,11	21	7,38	2,29
Summe (ZV + ZR)	22	16,77	3,68	22	17,64	3,66	21	16,76	3,73
<b>Test-Score VLMT</b>	22	-0,11	1,02	22	0,73	0,45	21	-0,26	1,38
VLMT Durchgang 1	22	8,23	2,56	22	8,59	2,70	21	7,71	2,72
VLMT Durchgang 5	22	12,09	2,58	22	13,68	1,36	21	12,19	2,98
VLMT Summe DG1 - DG5	22	52,23	11,5	22	59,96	7,19	21	53,24	14,2
VLMT Durchgang 7	22	11,41	3,14	22	13,68	1,52	21	10,48	4,39
VLMT Differenz DG5 - DG7	22	0,68	1,86	22	0,00	1,38	21	1,71	2,15
VLMT Differenz DG5 - DG1	22	3,86	2,77	22	5,09	2,41	21	4,48	2,09
VLMT Short Term Memory (STM)	22	13,73	3,94	22	15,91	3,89	21	13,62	4,21
VLMT Long Term Memory (LTM)	22	23,00	5,85	22	27,09	2,94	21	21,57	8,19
<b>Test-Score RWT</b>	22	-0,16	1,05	22	0,72	0,81	21	0,24	0,90
RWT S-Wörter (1. + 2. Min.)	22	26,09	8,71	22	29,91	6,49	21	28,33	7,92
RWT Vornamen (1. + 2. Min.)	22	32,36	9,79	22	43,64	8,99	21	36,81	8,54
<b>Test-Score TMT</b>	22	0,16	0,77	22	0,79	0,79	21	0,19	0,94
TMT-A (Zeit, s)	22	31,14	12,4	22	24,32	9,36	21	28,05	8,39
TMT-B (Zeit, s)	22	63,73	17,6	22	48,36	19,7	21	65,20	29,1
Differenz TMT-B - TMT-A (Zeit, s)	22	32,59	12,5	22	23,59	13,4	21	37,15	28,1
<b>Test-Score WCST</b>	21	0,27	1,07	22	0,81	0,16	21	0,33	0,56
WCST Total Korrekt	21	36,91	7,37	22	38,36	2,68	21	36,48	3,14
WCST Totale Fehler	21	6,76	6,14	22	2,36	2,19	21	6,05	3,93
WCST Perseverative Fehler	21	1,62	2,52	22	0,18	0,66	21	1,29	1,93

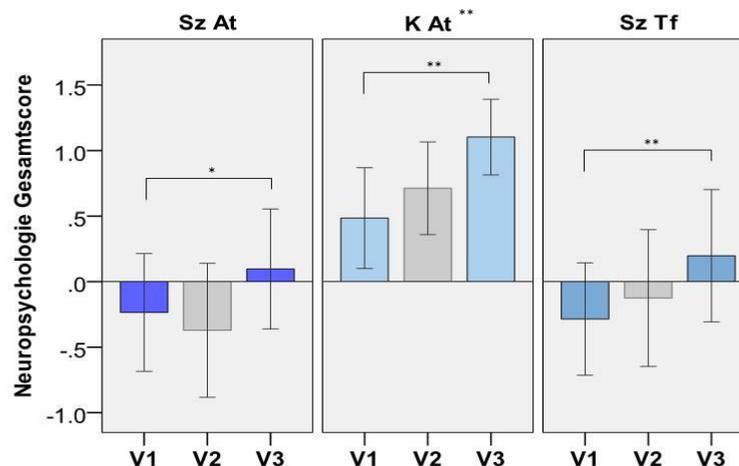
Legende: Sz At = schizophrene Patienten Ausdauertraining, K At = gesunde Kontrollen, Sz Tf = schizophrene Patienten Tischfußball, *n* = Fallzahl, *m* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, DST = Digit Span Test, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest, Min. = Minuten, TMT = Trail Making Test, s = Sekunden, WCST = Wisconsin Card Sorting Test

### 3.8 Entwicklung der neuropsychologischen Ergebnisse im Zeitverlauf (V<sub>1</sub> – V<sub>3</sub>)

#### 3.8.1 Neuropsychologie-Gesamtscore

Die Abbildung 3.8 zeigt die Entwicklung des Neuropsychologie-Gesamtscores von V<sub>1</sub> bis V<sub>3</sub> in den Gruppen Schizophrene Patienten Ausdauertraining (*Sz At*), Gesunde Kontrollen Ausdauertraining (*K At*) und Schizophrene Patienten Tischfußball (*Sz Tf*). Aus den statistischen Analysen ergaben sich signifikante Einflüsse des Faktors Zeit ( $F = 34,5$ ,  $df = 2, 53$ ,  $p < 0,0005$ ), in den Subanalysen ergaben sich signifikante Verbesserungen V<sub>3</sub> vs. V<sub>1</sub> in allen drei Gruppen (*Sz At*:  $p = 0,012$ , *K At*:  $p < 0,0005$ , *Sz Tf*:  $p = 0,001$ ).

Abbildung 3.8



Legende für Abbildungen 3.8 – 3.28: *Sz At* = schizophrene Patienten Ausdauertraining, *K At* = gesunde Kontrollen Ausdauertraining, *Sz Tf* = schizophrene Patienten Tischfußball, die Fehlerbalken repräsentieren 95%-Konfidenzintervalle. Zeiteffekte (V<sub>3</sub> vs. V<sub>1</sub>) innerhalb der Gruppen sind mit \* ( $p < 0,05$ ) bzw. \*\* ( $p < 0,01$ ) markiert. Signifikanzmarkierungen in der Gruppenzeile (bei *K At* oder *Sz Tf*) zeigen Gruppendifferenzen zum Zeitpunkt V<sub>3</sub> im Vergleich zu *Sz At* an.

Ebenso ergaben sich signifikante Gruppendifferenzen ( $F = 7,4$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p = 0,001$ ), in den Subgruppenanalysen zeigte sich, dass zum Zeitpunkt V<sub>3</sub> die Werte der Kontrollprobanden höher als bei den *Sz At* ( $p < 0,0005$ ) und bei den *Sz Tf* ( $p = 0,002$ ) waren,

während sich zwischen den beiden Gruppen der schizophrenen Patienten keine signifikanten Unterschiede ergaben ( $p = 0,97$ ). Die Interaktionen zwischen Zeit und Gruppe waren nicht signifikant ( $F = 1,1$ ,  $df = 4$ ,  $108$ ,  $p = 0,35$ ), da sich eine Verbesserung der neuropsychologischen Testresultate in allen drei Untersuchungsgruppen zeigte.

Tabelle 3.7 zeigt eine Übersicht zu den statistischen Analysen der neuropsychologischen Tests im Zeitverlauf für den neuropsychologischen Gesamtscore und die parametrischen Auswertungen für die Variablen des DST, VLMT, RWT und des TMT.

### **3.8.2 Digit Span Test (DST)**

Für den Test-Score DST ergab sich aus der Messwiederholungs-ANCOVA eine signifikante Verbesserungen im Zeitverlauf ( $F = 3,6$ ,  $df = 2$ ,  $54$ ,  $p = 0,034$ ). Aus den Subanalysen für den Faktor Zeit ergaben sich aber für keine der drei Gruppen signifikante Effekte (Abbildung 3.9). Außerdem ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede ( $F = 1,0$ ,  $df = 2$ ,  $55$ ,  $p = 0,36$ ) und keine signifikanten Interaktionen zwischen Zeit und Gruppe ( $F = 0,6$ ,  $df = 4$ ,  $110$ ,  $p = 0,67$ ). Bei den Analysen für die einzelnen Variablen des DST zeigten sich signifikante Zeiteffekte für die Bedingungen Zahlen vorwärts ( $F = 4,5$ ,  $df = 2$ ,  $54$ ,  $p = 0,015$ ) mit signifikanten Verbesserungen in der schizophrenen Ausdauertrainingsgruppe Sz At ( $p = 0,039$ , Abbildung 3.10) und Zahlen rückwärts ( $F = 3,5$ ,  $df = 2$ ,  $54$ ,  $p = 0,036$ ) mit signifikanten Verbesserungen in der schizophrenen Tischfußballgruppe Sz Tf ( $p = 0,048$ , Abbildung 3.11).

Abbildung 3.9

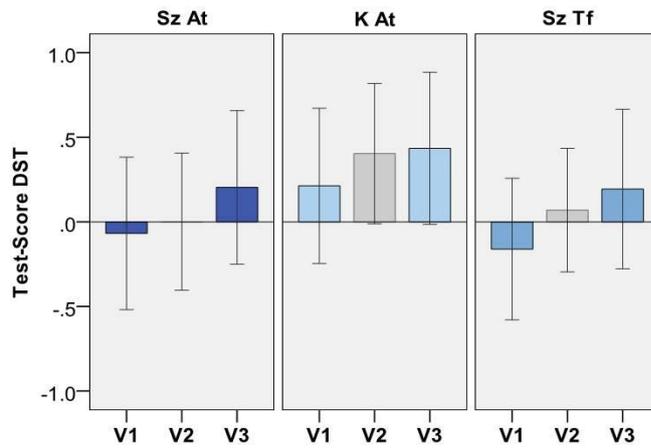


Abbildung 3.10

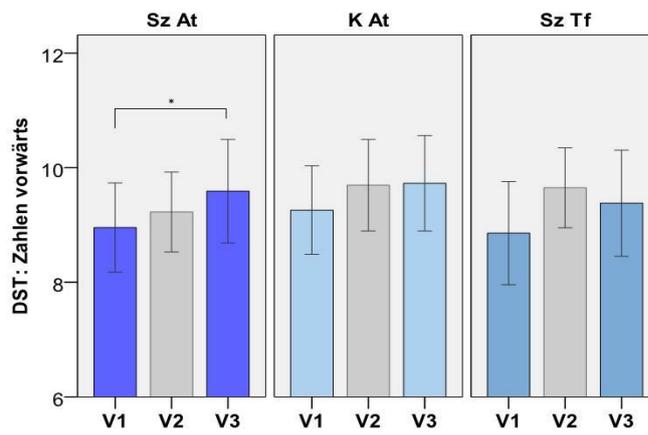
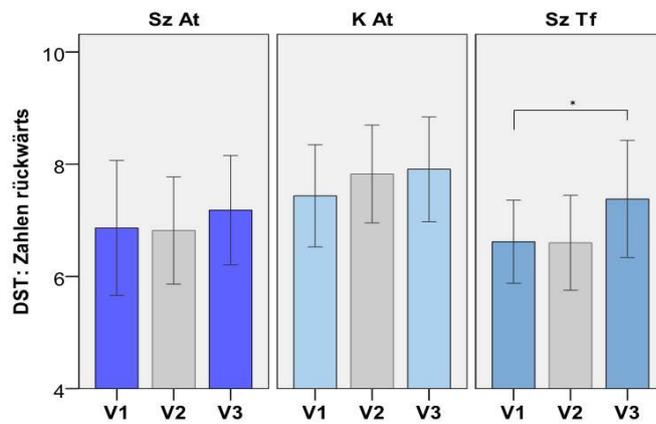


Abbildung 3.11



### 3.8.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Auch für den Test-Score VLMT zeigte sich in der Messwiederholungs-ANCOVA eine signifikante Verbesserung im Zeitverlauf ( $F = 3,8$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p = 0,028$ ), wobei sich bei der Post-hoc-Analyse für den Faktor Zeit nur die Gruppe K At signifikant verbesserte ( $p = 0,015$ , Abbildung 3.12).

Aus den Analysen für die einzelnen Variablen ergaben sich Zeiteffekte für VLMT Durchgang 1 ( $F = 8,0$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p = 0,001$ ;  $V_3$  vs.  $V_1$  erhöht für K At ( $p = 0,002$ ) und Sz Tf ( $p = 0,044$ )), Summe Durchgänge 1 bis 5 ( $F = 4,8$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p = 0,012$ ;  $V_3$  vs.  $V_1$  erhöht für K At ( $p < 0,0005$ ) und Sz Tf ( $p = 0,021$ ), Abbildung 3.13), Durchgang 7 ( $F = 9,6$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p < 0,0005$ ;  $V_3$  vs.  $V_1$  erhöht für K At ( $p < 0,0005$ ), Abbildung 3.14), Differenz zwischen den Durchgängen 5 und 7 ( $F = 5,4$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p = 0,007$ ;  $V_3$  vs.  $V_1$  verbessert für K At ( $p = 0,005$ ), Abbildung 3.15), Kurzzeitgedächtnis (STM;  $F = 4,5$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p = 0,015$ ;  $V_3$  vs.  $V_1$  verbessert für K At ( $p = 0,013$ ), Abbildung 3.16) und Langzeitgedächtnis (LTM;  $F = 11,2$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p < 0,0005$ ;  $V_3$  vs.  $V_1$  verbessert für K At ( $p < 0,0005$ ), Abbildung 3.17).

Abbildung 3.12

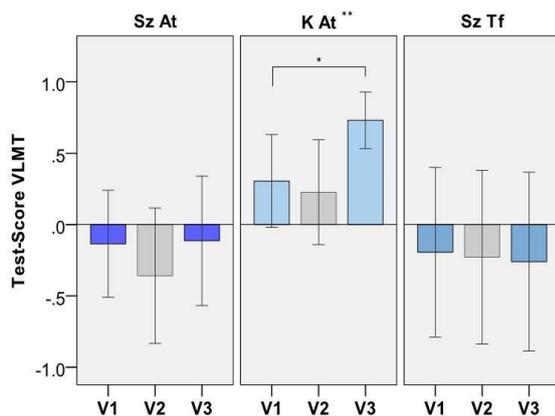


Abbildung 3.13

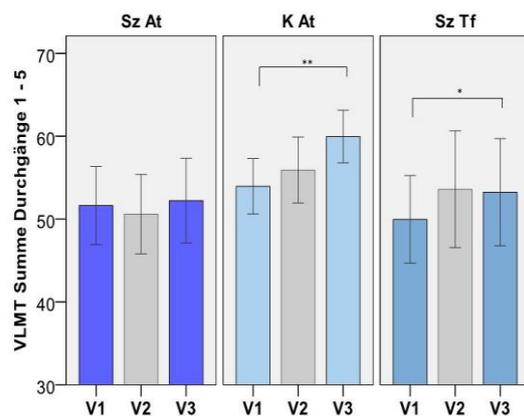


Abbildung 3.14

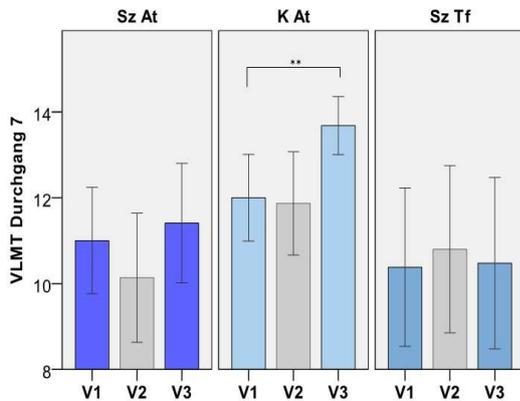


Abbildung 3.15

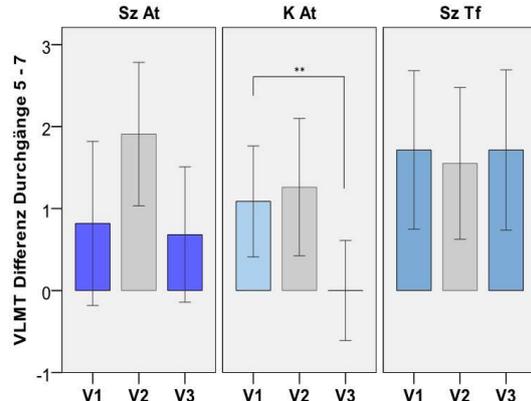


Abbildung 3.16

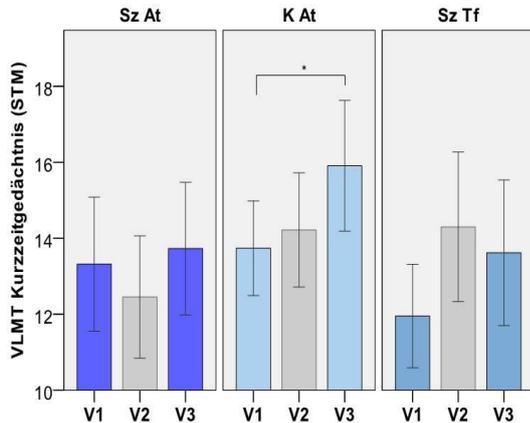
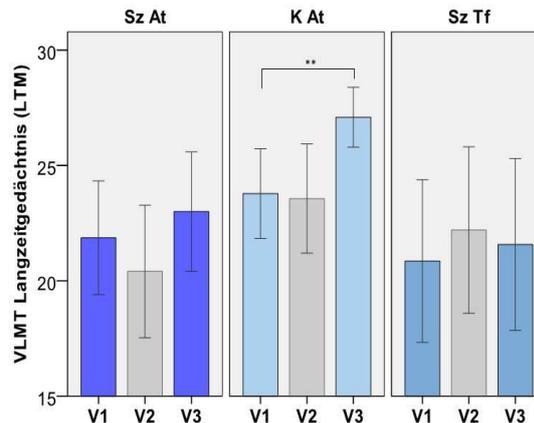


Abbildung 3.17



Signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich für den Test-Score VLMT ( $F = 3,5$ ,  $df = 2, 55$ ,  $p = 0,039$ , zum Zeitpunkt  $V_3$  waren hier die Werte der K At erhöht im Vergleich zu den Sz At ( $p = 0,002$ ) und zu den Sz Tf ( $p = 0,002$ ), während sich für die einzelnen VLMT-Variablen im Vergleich aller drei Gruppen keine signifikanten Effekte zeigten.

Dahingegen zeigten sich für den Test-Score VLMT keine signifikanten Interaktionen zwischen Zeit und Gruppe, wohl aber für die Variablen VLMT Durchgang 1 ( $F = 2,5$ ,  $df = 4, 110$ ,  $p = 0,046$ ), Durchgang 7 ( $F = 2,8$ ,  $df = 4, 110$ ,  $p = 0,029$ ), Kurzzeitgedächtnis ( $F = 3,2$ ,  $df = 4, 110$ ,  $p = 0,016$ ) und Langzeitgedächtnis ( $F = 2,9$ ,  $df = 4, 110$ ,  $p = 0,026$ ). Die Interaktionen lassen sich dadurch erklären, dass sich bei den Sz At beim Ver-

gleich  $V_2$  vs.  $V_1$  zunächst eine Verschlechterung, dann aber bei  $V_3$  vs.  $V_2$  eine deutliche Verbesserung zeigte, während sich bei den Sz Tf eher eine sofortige Verbesserung ( $V_2$  vs.  $V_1$ ) bei geringfügig verschlechterten Werten im Vergleich  $V_3$  vs.  $V_2$  und bei den K At eine Verbesserung insbesondere von  $V_2$  bis  $V_3$  zeigte (vgl. Abbildungen 3.14, 3.16 und 3.17).

### 3.8.4 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Für den Test-Score RWT ergab sich eine signifikante Verbesserung im Zeitverlauf ( $F = 8,7$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p = 0,001$ ). In der Post-hoc-Analyse fand sich, dass sich die Gruppen Sz At ( $p = 0,003$ ) und Sz Tf ( $p = 0,028$ ) signifikant verbesserten (Abbildung 3.18).

Bei der Analyse der einzelnen Variablen ergaben sich signifikante Zeiteffekte für die S-Wörter ( $F = 5,6$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p = 0,006$ )  $V_3$  vs.  $V_1$  erhöht für Sz At ( $p < 0,0005$ ), Abbildung 3.19) und für die Vornamen ( $F = 4,2$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p = 0,021$ ,  $V_3$  vs.  $V_1$  erhöht für Sz Tf ( $p = 0,039$ ), Abbildung 3.20).

Signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich für den Test-Score RWT ( $F = 7,1$ ,  $df = 2, 55$ ,  $p = 0,002$ , zum Zeitpunkt  $V_3$  waren hier die Werte der K At erhöht im Vergleich zu den Sz At ( $p = 0,004$ ). Während sich für die Anzahl der S-Wörter nur ein Trend zu Gruppenunterschieden ergab ( $p = 0,057$ ), waren diese für die Anzahl der Vornamen signifikant ( $F = 9,9$ ,  $df = 2, 55$ ,  $p < 0,0005$ , zum Zeitpunkt  $V_3$  signifikant erhöht bei K At im Vergleich zu Sz At ( $p < 0,0005$ ) und zu Sz Tf ( $p = 0,036$ ). Die Interaktionen zwischen Zeit und Gruppe waren für die RWT-Variablen nicht signifikant.

Abbildung 3.18

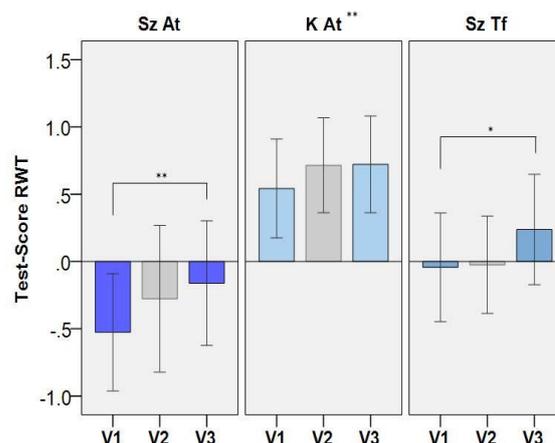


Abbildung 3.19

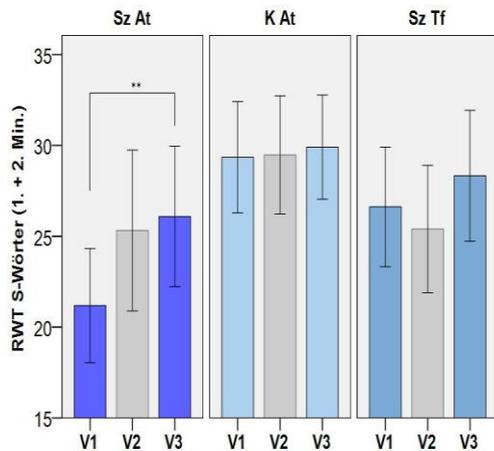
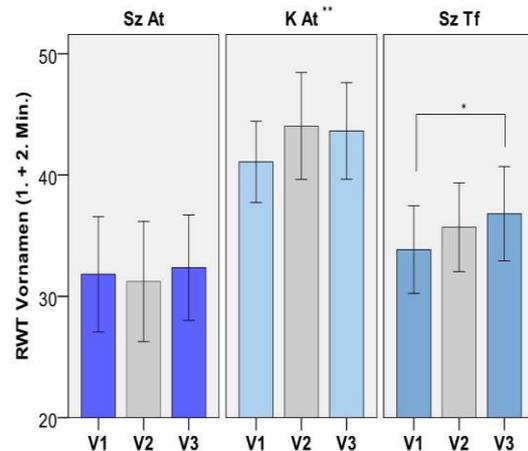


Abbildung 3.20



### 3.8.5 Trail Making Test (TMT)

Signifikante Zeiteffekte zeigten sich auch für den Test-Score TMT ( $F = 26,7$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p < 0,0005$ ). In der Post-hoc-Analyse fand sich für den Vergleich  $V_3$  vs.  $V_1$ , dass sich nur die Gruppen K At ( $p < 0,0005$ ) und Sz Tf signifikant verbesserten ( $p = 0,012$ , Abbildung 3.21). Das gleiche Bild zeigte sich für die benötigte Zeiten im TMT-A ( $F = 9,6$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p < 0,0005$ ,  $V_3$  vs.  $V_1$  reduziert für K At ( $p = 0,006$ ) und Sz Tf ( $p = 0,001$ ), Abbildung 3.22) und im TMT-B ( $F = 20,4$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p < 0,0005$ ,  $V_3$  vs.  $V_1$  reduziert für K At ( $p = 0,001$ ) und Sz Tf ( $p = 0,033$ ), Abbildung 3.23). Auch für die Differenz zwischen den benötigten Zeiten für den TMT-B und den TMT-A zeigte sich ein signifikanter Zeiteffekt ( $F = 9,1$ ,  $df = 2, 54$ ,  $p < 0,0005$ ). Im Vergleich  $V_3$  vs.  $V_1$  ergaben sich jedoch in keiner der drei Gruppen signifikante Unterschiede. Aus Abbildung 3.24 erkennt man, dass sich der Zeiteffekt hier im Wesentlichen durch eine Verschlechterung der Werte zwischen  $V_1$  und  $V_2$  in den Gruppen Sz At und Sz Tf erklärt.

Für den Test-Score TMT ergab sich ein Trend für den Faktor Gruppe ( $F = 3,1$ ,  $df = 2, 55$ ,  $p = 0,053$ ), in den Subgruppenanalysen für den Faktor Gruppe ergaben sich signifikant bessere Werte für K At im Vergleich zu Sz At ( $p = 0,011$ ) und Sz Tf ( $p = 0,008$ ). Entsprechende Gruppeneffekte ließen sich auch für die TMT-B Zeit ( $F = 3,5$ ,  $df = 2,$

55,  $p = 0,036$ , bessere Werte zum Zeitpunkt  $V_3$  für K At im Vergleich zu Sz At ( $p = 0,009$ ) und Sz Tf ( $p = 0,011$ ) und für die Differenz zwischen TMT-B und TMT-A ( $F = 3,7$ ,  $df = 2$ ,  $55$ ,  $p = 0,030$ , bessere Werte zum Zeitpunkt  $V_3$  für K At im Vergleich zu Sz At ( $p = 0,023$ ) und Sz Tf ( $p = 0,026$ ) beobachten.

Signifikante Interaktionen zwischen den Faktoren Zeit und Gruppe ergaben sich für den Test-Score TMT ( $F = 3,7$ ,  $df = 4$ ,  $110$ ,  $p = 0,008$ ) sowie für die Zeiten, die für den TMT-A ( $F = 2,6$ ,  $df = 4$ ,  $110$ ,  $p = 0,039$ ) und für den TMT-B ( $F = 2,8$ ,  $df = 4$ ,  $110$ ,  $p = 0,031$ ) benötigt wurden (siehe Abbildungen 3.21 – 3.24).

Abbildung 3.21

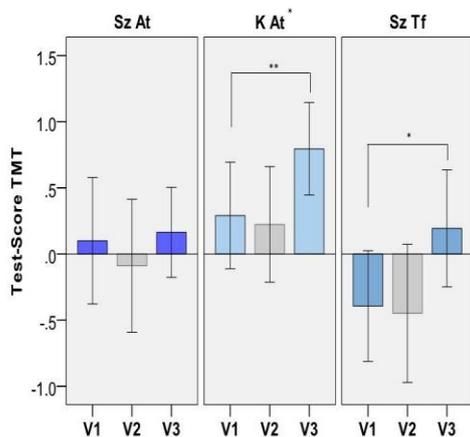


Abbildung 3.22

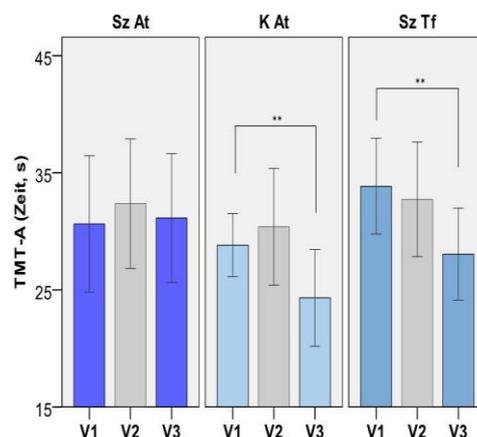


Abbildung 3.23

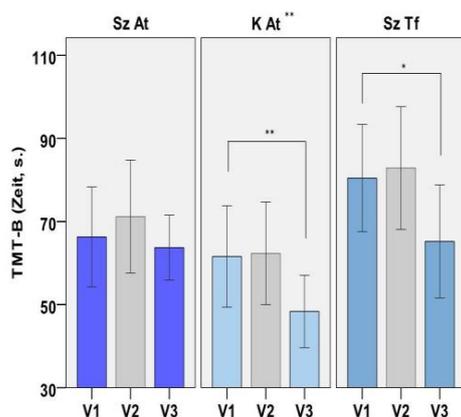
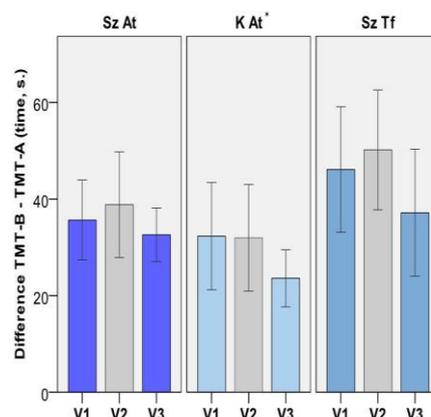


Abbildung 3.24



### 3.8.6 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Tabelle 3.8 zeigt eine Übersicht zu den nicht-parametrischen Auswertungen für den WCST.

Für den Test-Score WCST ergaben sich aus den Wilcoxon Tests signifikante Verbesserungen im Vergleich  $V_3$  vs.  $V_1$  ( $Z = 4,1$ ,  $p < 0,0005$ , Abbildung 3.25). Post-hoc Vergleiche mit Wilcoxon Tests zeigten Effekte in den Gruppen K At ( $Z = -3,9$ ,  $p < 0,0005$ ) und Sz Tf ( $p = 0,033$ ). Auch für die einzelnen Scores WCST Total korrekt ( $Z = -2,6$ ,  $p = 0,010$ , K At:  $p = 0,011$ , Abbildung 3.26), Totale Fehler ( $Z = -3,8$ ,  $p < 0,0005$ , K At:  $p < 0,0005$ , Sz Tf:  $p = 0,031$ , Abbildung 3.27) und Perseverative Fehler ( $Z = -2,8$ ,  $p = 0,005$ , K At:  $p = 0,007$ , Abbildung 3.28) ergaben sich im Vergleich  $V_3$  vs.  $V_1$  signifikante Verbesserungen.

Im Kruskal-Wallis-Test zeigten sich zum Zeitpunkt  $V_3$  Gruppendifferenzen für den Test-Score WCST ( $\chi^2 = 17,0$ ,  $p < 0,0005$ ). Die K At zeigten bessere Werte als die Sz At ( $p = 0,001$ ) und die Sz Tf ( $p < 0,0005$ ). Auch die Gesamtzahl der Fehler im WCST ( $\chi^2 = 15,0$ ,  $p = 0,001$ , K At vs. Sz At:  $p = 0,001$ , K At vs. Sz Tf:  $p = 0,001$ ), und die Anzahl der perseverativen Fehler ( $\chi^2 = 11,8$ ,  $p = 0,003$ , K At vs. Sz At:  $p = 0,001$ , K At vs. Sz Tf:  $p = 0,003$ ) war bei den gesunden Kontrollen kleiner als in den beiden Gruppen schizophrener Patienten.

Abbildung 3.25

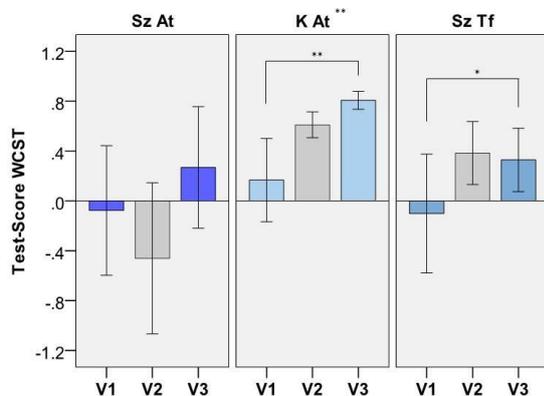


Abbildung 3.26

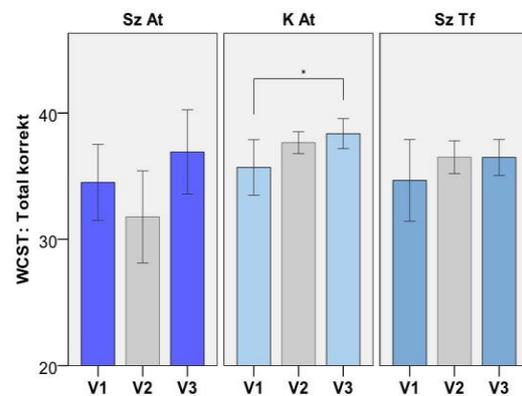


Abbildung 3.27

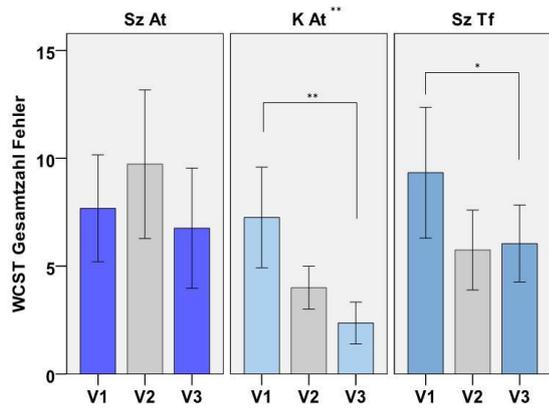


Abbildung 3.28

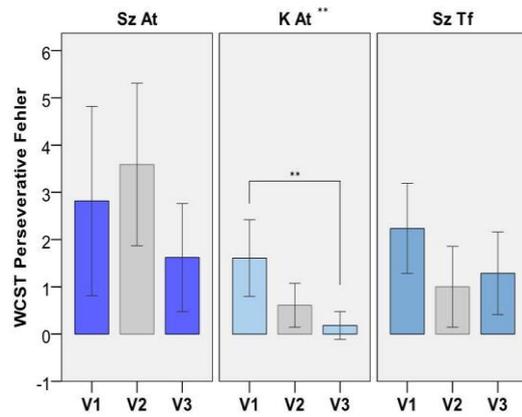


Tabelle 3.7 Statistische Auswertungen der neuropsychologischen Tests im Zeitverlauf

	Faktor Zeit			Interaktion Zeit x Gruppe			Faktor Gruppe			Subgruppenanalysen			Subanalysen Zeit		
										Sz At vs. K At (V3) <sup>1)</sup>	Sz At vs. Sz Tf (V3) <sup>2)</sup>	Sz Tf vs. K At (V3) <sup>1)</sup>	Sz At (V3 vs. V1) <sup>2)</sup>	K At (V3 vs. V1) <sup>1)</sup>	Sz Tf (V3 vs. V1) <sup>2)</sup>
	F	df	p	F	df	p	F	df	P	p	p	p	p	p	P
<b>Neuropsychologie- Gesamtscore</b>	34,5	2, 53	<b>&lt;0,0005</b>	1,1	4, 108	0,35	7,4	2, 54	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,97	<b>0,002</b>	<b>0,012</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,001</b>
<b>Test-Score DST</b>	3,6	2, 54	<b>0,034</b>	0,6	4, 110	0,67	1,0	2, 55	0,36				0,20	0,27	0,087
Zahlen vorwärts (ZV)	4,5	2, 54	<b>0,015</b>	0,6	4, 110	0,69	0,3	2, 55	0,71				<b>0,039</b>	0,13	0,33
Zahlen rückwärts (ZR)	3,5	2, 54	<b>0,036</b>	1,4	4, 110	0,23	1,4	2, 55	0,25				0,63	0,36	<b>0,048</b>
Summe (ZV + ZR)	2,8	2, 54	0,072	0,7	4, 110	0,58	1,2	2, 55	0,30						
<b>Test-Score VLMT</b>	3,8	2, 54	<b>0,028</b>	1,2	4, 110	0,30	3,5	2, 55	<b>0,039</b>	<b>0,002</b>	0,23	<b>0,002</b>	0,91	<b>0,015</b>	0,90
VLMT Durchgang 1	8,0	2, 54	<b>0,001</b>	2,5	4, 110	<b>0,046</b>	0,0	2, 55	0,99				0,23	<b>0,002</b>	<b>0,044</b>
VLMT Durchgang 5	1,0	2, 54	0,39	0,3	4, 110	0,86	2,4	2, 55	0,10						
VLMT Summe DG1 - DG5	4,8	2, 54	<b>0,012</b>	1,7	4, 110	0,16	1,7	2, 55	0,20				0,83	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,021</b>
VLMT Durchgang 7	9,6	2, 54	<b>&lt;0,0005</b>	2,8	4, 110	<b>0,029</b>	2,3	2, 55	0,11				0,47	<b>&lt;0,0005</b>	0,68
VLMT Differenz DG5 - DG7	5,4	2, 54	<b>0,007</b>	1,8	4, 110	0,14	1,0	2, 55	0,37				0,84	<b>0,005</b>	0,88
VLMT Differenz DG5 - DG1	2,7	2, 54	0,078	1,7	4, 110	0,15	3,0	2, 55	0,060						
VLMT Short Term Memory	4,5	2, 54	<b>0,015</b>	3,2	4, 110	<b>0,016</b>	1,1	2, 55	0,34				0,62	<b>0,013</b>	0,062
VLMT Long Term Memory	11,2	2, 54	<b>&lt;0,0005</b>	2,9	4, 110	<b>0,026</b>	1,9	2, 55	0,16				0,28	<b>&lt;0,0005</b>	0,35

Tabelle 3.7 Statistische Auswertungen der neuropsychologischen Tests im Zeitverlauf (Fortsetzung)

	Faktor Zeit			Interaktion Zeit x Gruppe			Faktor Gruppe			Subgruppenanalysen			Subanalysen Zeit		
										Sz At vs. K At (V3) <sup>1)</sup>	Sz At vs. Sz Tf (V3) <sup>2)</sup>	Sz Tf vs. K At (V3) <sup>1)</sup>	Sz At (V3 vs. V1) <sup>2)</sup>	K At (V3 vs. V1) <sup>1)</sup>	Sz Tf (V3 vs. V1) <sup>2)</sup>
	F	df	p	F	df	p	F	df	P	p	p	p	p	P	P
<b>Test-Score RWT</b>	8,7	2, 54	<b>0,001</b>	0,7	4, 110	0,59	7,1	2, 55	<b>0,002</b>	<b>0,004</b>	0,25	0,12	<b>0,003</b>	0,19	<b>0,028</b>
RWT S-Wörter (1.+2. Min.)	5,6	2, 54	<b>0,006</b>	2,0	4, 110	0,099	3,0	2, 55	0,057				<b>&lt;0,0005</b>	0,70	0,19
RWT Vornamen (1.+ 2. Min.)	4,2	2, 54	<b>0,021</b>	1,5	4, 110	0,20	9,9	2, 55	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,24	<b>0,036</b>	0,60	0,061	<b>0,039</b>
<b>Test-Score TMT</b>	26,7	2, 54	<b>&lt;0,0005</b>	3,7	4, 110	<b>0,008</b>	3,1	2, 55	0,053	<b>0,011</b>	0,90	<b>0,008</b>	0,66	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,012</b>
TMT-A (Zeit, s)	9,6	2, 54	<b>&lt;0,0005</b>	2,6	4, 110	<b>0,039</b>	1,1	2, 55	0,36				0,75	<b>0,006</b>	<b>0,001</b>
TMT-B (Zeit, s)	20,4	2, 54	<b>&lt;0,0005</b>	2,8	4, 110	<b>0,031</b>	3,5	2, 55	<b>0,036</b>	<b>0,009</b>	0,81	<b>0,011</b>	0,57	<b>0,001</b>	<b>0,033</b>
Differenz TMT-B - TMT-A (Zeit, s)	9,1	2, 54	<b>&lt;0,0005</b>	1,2	4, 110	0,31	3,7	2, 55	<b>0,030</b>	<b>0,023</b>	0,70	<b>0,026</b>	0,49	0,065	0,19

Legende: Sz At = schizophrene Patienten Ausdauertraining, Sz Tf = schizophrene Patienten Tischfußball, K At = gesunde Kontrollen, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art (p-Wert), DST = Digit Span Test, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, DG = Durchgang, RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest, Min. = Minuten, TMT = Trail Making Test, s = Sekunden, da Abweichungen von der Normalverteilungsannahme, 1) adjustiert für Alter, Geschlecht, Bildungsdauer, 2) adjustiert für Alter, Geschlecht, Bildungsdauer, CGI und CPZ-Dosis zum Baseline-Zeitpunkt. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

Tabelle 3.8 Nicht-parametrische statistische Auswertungen der neuropsychologischen Tests im Zeitverlauf (WCST)

	Gruppenvergleiche (V3)								Zeitvergleiche (V3 vs. V1)							
	3 Gruppen Vergleich (V3)		Sz At vs. K At (V3)		Sz At vs. Sz Tf (V3)		Sz Tf vs. K At (V3)		Gesamtsample (V3 vs. V1)		Sz At (V3 vs. V1)		K At (V3 vs. V1)		Sz Tf (V3 vs. V1)	
	X <sup>2</sup>	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
<b>Test-Score WCST</b>	17,0	<b>&lt;0,0005</b>	-3,3	<b>0,001</b>	-0,7	0,48	-3,7	<b>&lt;0,0005</b>	-4,1	<b>&lt;0,0005</b>	-1,2	0,22	-3,9	<b>&lt;0,0005</b>	<b>-2,1</b>	<b>0,033</b>
WCST Total Korrekt	3,8	0,15							-2,6	<b>0,010</b>	-1,2	0,22	-2,6	<b>0,011</b>	-1,2	0,24
WCST Totale Fehler	15,0	<b>0,001</b>	-3,3	<b>0,001</b>	-0,2	0,82	-3,4	<b>0,001</b>	<b>-3,8</b>	<b>&lt;0,0005</b>	-0,8	0,43	-3,7	<b>&lt;0,0005</b>	-2,2	<b>0,031</b>
WCST Perseverative Fehler	11,8	<b>0,003</b>	-3,3	<b>0,001</b>	-0,3	0,75	-3,0	<b>0,003</b>	<b>-2,8</b>	<b>0,005</b>	-0,6	0,53	-2,7	<b>0,007</b>	-1,9	0,051

Legende: Sz At = schizophrene Patienten Ausdauertraining, Sz Tf = schizophrene Patienten Tischfußball, K At = gesunde Kontrollen,  $\chi^2$  = Chi-Quadrat-Wert, Z = Z-Wert, p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art (p-Wert), die Gruppenvergleiche wurden mit Kruskal-Wallis-Tests (3-Gruppenvergleich) und Mann-Whitney U-Tests durchgeführt, bei den Zeitvergleichen wurden Wilcoxon-Tests angewandt. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

## 4 Diskussion

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse im Literaturvergleich

In vielen wissenschaftlichen Untersuchungen somatischer Erkrankungen konnte bislang der Nachweis erbracht werden, dass regelmäßiger Ausdauersport die Inzidenzrate von z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen positiv beeinflusst. Auch zur Behandlung psychischer Erkrankungen wird das Ausüben von Sport als Teil des Behandlungskonzepts begleitend empfohlen. Bisher gibt es jedoch nur wenige Studien, die sich mit signifikanten Effekten von körperlichem Training auf die bestehende Symptomatik, speziell innerhalb der Therapie der Schizophrenie, beschäftigen. Herkömmliche Therapieansätze zeigten hier bislang nur eine geringe Rekonvaleszenz bezüglich Negativsymptomatik und kognitiver Defizite (Hasan et al. 2015), obwohl diese mitunter als Kernmerkmale der Schizophrenie (Heinrichs und Zakzanis 1998; Hoff et al. 1999; Gold et al. 2002; Dickinson et al. 2007) definiert werden. Eine kognitive Dysfunktion ist darüber hinaus bereits häufig vor Erstmanifestation einer ersten psychotischen Episode zu beobachten. Die hier wesentlichen Hauptmerkmale, wie Einbußen des Verbalgedächtnisses, der Exekutivfunktionen und kognitiven Flexibilität (Heinrichs und Zakzanis 1998), bleiben zumeist über den gesamten Erkrankungsverlauf konstant (Hoff et al. 1999). Bei den wenigen vorliegenden Studien u. a. an Affen (Rhyu et al. 2010), Mäusen (van Praag et al. 1999; Pereira et al. 2007; Fabel und Kempermann 2008; Wolf et al. 2011; Baek et al. 2012) und gesunden Menschen (Colcombe et al. 2004; Pereira et al. 2007; Erickson et al. 2011; Hopkins et al. 2012) zeigten sich positive Effekte körperlichen Trainings auf kognitive Funktionen. Dennoch blieb in der Erforschung diverser Therapieansätze der Schizophrenie dieser Aspekt bis dato eher unberücksichtigt. In einem 2007 veröffentlichten Review (Ellis et al. 2007) wurden retrospektiv 10 Studien betrachtet, in denen Schizophrene während eines Zeitabschnitts von 10 – 12 Wochen zusätzlich zur Therapie ein Sportpro-

gramm durchliefen. Darin zeigten sich positive Tendenzen in Bezug auf körperliche Leistungsfähigkeit und Gesundheit, aber auch bezüglich aktiverer sozialer Interaktion und Freizeitgestaltung. Unserer Kenntnis nach gibt es bislang lediglich zwei relevante kontrollierte randomisierte Studien, die sich mit dem Einfluss aeroben Ausdauertrainings auf kognitive Funktionsstörungen bei chronisch-kranken Schizophrenen beschäftigt haben.

Die dieser Studie vorangegangene, randomisierte und kontrollierte Pilotstudie (Pajonk et al. 2010) der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität des Saarlandes Homburg / Saar befasste sich erstmals unter Einbeziehung einer gesunden Kontrollgruppe spezifisch mit den Effekten von Ausdauersport auf schizophrene Patienten. Zur Messung von Änderungen des Hippokampusvolumen mittels struktureller Magnetresonanztomographie (sMRT) und der neuronalen Integrität mittels Protonen-Magnetresonanztomographie (1H-MRS) durch die Sportintervention wurden zudem kognitive und klinische Verlaufparameter eruiert. Das Probandenkollektiv bestand hier aus insgesamt 24 Teilnehmern, unterteilt in 8 Sportpatienten, 8 Kickerpatienten und 8 sportausübende gesunde Kontrollen. Das Studiendesign der Homburg-Studie war grundlegend für unsere Studie, indem genauso für alle drei Gruppen die gleichen Interventionsparameter (Dauer: 12 Wochen, Häufigkeit: 3 Einheiten pro Woche, Umfang pro Einheit: 30 Minuten), Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie Abbruch- oder Komplettierungsbedingungen galten. Im Gegensatz zu unserer Studie, mit ausgewerteten 22 Sportpatienten (davon 6 weibliche), 21 Kickerpatienten (davon 6 weibliche) und 23 sportausübenden gesunden Kontrollen (davon 7 weibliche), waren hier alle 24 Teilnehmer männlichen Geschlechts. Einen Geschlechtseinfluss wie in unserer Studie (siehe Abschnitt 3.5), wobei sich zum Basiszeitpunkt für den Test-Score RWT signifikant bessere Leistungen bei weiblichen und im WCST bei männlichen Probanden herausstellten, gab es bei Pajonk et al. folglich nicht. Im Vergleich der statistischen Analyse der demographischen Daten aller drei Gruppen zeigten sich dort wie auch bei uns keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Schuljahren und Ausbildungsjahren. Ebenso in Betrachtung der Er-

krankungsdauer der schizophren erkrankten Tischfußballer mit der der schizophren erkrankten Ausdauersportler, zeigten sich innerhalb beider Studien keine signifikanten Unterschiede. Im Vergleich der Schwere der Erkrankung anhand der CGI-Skala, waren jedoch im Gegensatz zu Pajonk et al. ohne signifikanten Unterschied zwischen Sport- und Kickergruppe, unsere schizophren erkrankten Patienten der Ausdauergruppe zu Beginn der Studie signifikant schwerer krank, als die schizophrenen Patienten der Tischfußballgruppe. Dieses spiegelte sich auch in der vergleichsweise deutlich geringer eingenommenen Neuroleptika-Dosis (CPZ-Dosis) zu Beginn und am Ende der Studie innerhalb der Tischfußballgruppe wider. Da sich bei Pajonk et al. die Gesamtmedikamentendosis sowie bei uns die Zahl der eingenommenen Antidepressiva sowie Benzodiazepine zwischen den Gruppen der schizophren Erkrankten nicht signifikant unterschieden, konnte der Einfluss der Medikation auf Ausdauerleistungsfähigkeit, Krankheitssymptome, Kognition oder Alltagsfunktionen bei beiden Untersuchungen vernachlässigt werden.

In der Homburger Pilotstudie wurden, im Gegensatz zu unserer hierauf aufbauenden Studie, eine vergleichbar geringe Anzahl kognitiver Verlaufsparemeter gemessen. Kurzzeitgedächtnisfunktionen wurden anhand des STM-Score (Short Term Memory - Score) und Langzeitgedächtnisfunktionen anhand des LTM-Score (Long Term Memory - Score) als Teile des VMLT (Verbaler Merk- und Lernfähigkeitstest) erfasst. Hinzukommend wurden hier Veränderungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses bzw. der Aufmerksamkeitsspanne per Block-Tapping-Test (Kessels et al. 2000) geprüft. Bedeutsam war hier die 34%ige Verbesserung des STM-Scores innerhalb der Ausdauergruppe der Patienten nach drei Monaten, wohingegen dieser bei den gesunden Kontrollen um 17% abnahm. Um nicht-spezifische Einflussfaktoren dieses Wertanstiegs auszuschließen, wurde bei Pajonk et al. die Ausdauergruppe mit der Kickergruppe innerhalb der Patienten verglichen, wonach der STM-Score bei letzterer, sogar 6% niedriger zum Ausgangswert ausfiel. Der LTM-Score und der Wert des Block-Tapping-Tests verbesserten sich demgegenüber bei beiden Schizophreniegruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nicht signifikant.

In unserer deutlich größeren Stichprobe schizophrener erkrankter Ausdauersportler (Sz At) fanden wir im Gegensatz zu Pajonk et. al bezüglich STM-Score nach drei Monaten, verglichen zur Baseline, keine signifikante Verbesserung. Dieses galt auch für den VLMT Test-Score (Gesamt-Score), inklusive Langzeitgedächtniswert (LTM-Score) sowie aller weiteren erhobenen Untervariablen des VLMT. Signifikante Verbesserungen im Zeitverlauf waren lediglich bei der gesunden Kontrollgruppe (K At) im VLMT Test-Score und auch allen Untervariablen des VLMT zu beobachten, mit Ausnahme einer Untervariable (Summe Durchgänge 1 bis 5), die auch bei der schizophrener Kickergruppe (Sz Tf) signifikant anstieg.

Ein ähnliches Resultat erbrachten im Übrigen die Ergebnisse des Wisconsin Card Sorting Tests (WCST), als Messparameter der kognitiven Flexibilität, und des Trail Making Tests (TMT), als Messparameter der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Auch hier zeigten sich in unserer Stichprobe der ausdauersporttreibenden schizophrener Patienten keine signifikanten Verbesserungen innerhalb des dreimonatigen Studienverlaufs, jedoch erneut für die gesunden Kontrollen und obendrein teilweise innerhalb der nicht-sporttreibenden schizophrener erkrankten Kickergruppe.

Die Erhebungen des Gesamtscores des Digit Span Tests (DST) im Studienverlauf, anhand der Subanalysen für den Faktor Zeit ergaben sogar für keine der drei Gruppen signifikante Effekte. Einzig in der isolierten Analyse des DST-Untertests „Zahlen vorwärts“ ließen sich signifikante Verbesserungen in der Ausdauertrainingsgruppe der Schizophrenie-Patienten abbilden. Dieser Wert widerspräche allerdings dem Ergebnis des isoliert betrachteten STM-Scores, mit hier fehlender Signifikanz für die Sportgruppe der Schizophrenie-Patienten, wobei laut Literatur durch den DST nur anteilig Kurzzeitgedächtnisleistungen erfasst werden und der DST demgemäß gegenüber dem STM-Score weniger aussagekräftig bzw. gewichtet erscheint.

Auch die signifikante Verbesserung im Zeitverlauf des Regensburger Wortflüssigkeitstests, als Abbildung divergenten Denkens bzw. Problemlösungsdenken, innerhalb der Sportgruppe der schizophrener erkrankten Patienten, lässt sich bei ebenfalls

signifikantem Effekt in der schizophrenen Kickergruppe nicht auf die Sportintervention zurückführen.

In der expliziten Einzelbetrachtung der erhobenen kognitiven Leistungstests, im Vergleich Visite 3 zur Baseline, ließ sich zusammengefasst im Gegensatz zur Hamburger Pilotstudie von Pajonk et al. demnach kein signifikanter Effekt aeroben Ausdauersports auf spezifische kognitive Defizite bzw. Funktionsstörungen bei schizophrenen Patienten nachweisen. Ein ausschlaggebender Grund dafür könnte die, im Vergleich zu Pajonk et al., breitere klinische Heterogenität unseres deutlich größeren chronisch kranken Patientenkollektivs sein.

In der zweiten relevanten kontrollierten randomisierten Studie neben Pajonk et al. befasste sich die Untersuchung von Oertel-Knöchel (Oertel-Knöchel et al. 2014) an der Goethe-Universität Frankfurt ebenfalls mit dem Einfluss aeroben Ausdauertrainings auf kognitive Funktionsstörungen bei Schizophrenie-Patienten. Hier erhielt jeweils eine Gruppe schizophren und depressiv erkrankter Patienten für vier Wochen eine Sporttherapie, danach wurden die Gruppen miteinander verglichen. In dieser Zeit erhielten die Teilnehmer dreimal pro Woche ein Ausdauertraining von je 45 Minuten. Bestandteil dieses Trainings war eine 10-minütige Aufwärmphase, ein 25-minütiges Zirkeltraining und zum Abschluss eine 10-minütige Entspannungsphase. Insgesamt nahmen 29 chronisch kranke Schizophrenie-Patienten teil. 8 Patienten erhielten das Sporttraining. 11 absolvierten als Kontrollbedingung zu gleichen Zeitintervallen ein Entspannungstraining. Die restlichen 10 fungierten als Kontrollgruppe auf einer imaginären Warteliste. Zusätzlich erhielt jedes Patientenkollektiv im Gegensatz zu Pajonk et al. bei allen Interventionsterminen ein kognitives Training (COGPACK), ähnlich zu unserer Studie, wobei unsere Teilnehmer erst nach 6 Wochen, also in der 2. Hälfte der Sportintervention, dieses absolvierten. Im Resultat der neuropsychologischen Testungen zeigten sich in der Studie von Oertel-Knöchel et al. nach 4 Wochen signifikante Effekte innerhalb der schizophrenen Ausdauergruppe bezüglich Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis und visuel-

lem Lernen. Einzig ein positiver Effekt auf das verbale Lernen konnte hier nicht reproduziert werden.

Die bei Oertel-Knöchel et al. gemessenen signifikanten Effekte auf mehrere kognitive Domänen im Gegensatz zu unserer Studie, lassen hypothetisch die Frage aufkommen, ob während einer Sportintervention bei schizophren erkrankten Patienten diese zwangsläufig schon zu Beginn mit kognitivem Training kombiniert werden sollte, um entsprechende positive Veränderungen zu erzielen. Die Hypothese dazu stellte sich, als in unserer Studie der positive Effekt von Ausdauersport auf den STM-Score innerhalb der Sportgruppe der Schizophrenie-Patienten, im Vergleich zu der Intervention nach 3 Monaten zu 6 Wochen, erst gesehen wurde, nachdem die Gruppe auch das kognitive Training durchführt hatte. Interessanterweise stieg der STM-Score bei der erkrankten Tischfußballgruppe im Vergleich der Intervention nach 6 Wochen zur Baseline, jedoch nicht in den darauffolgenden 6 Wochen, als der durchgeführte Tischfußball mit COGPACK kombiniert wurde. Somit kann ein zusätzlicher Effekt von kognitivem Training auf die Kurzzeitgedächtnisleistung in Kombination mit Ausdauersport vermutet werden. Da in unserer schizophren erkrankten Tischfußballgruppe eine Verbesserung durch isoliertes kognitives Training nicht beobachtet wurde, lässt sich vermuten, dass die zusätzliche Verwendung von Ausdauertraining erforderlich ist. Damit wirkt sich ein multimodales Training als Kombination von Ausdauersport und Übung der Kognition vermutlich positiv auf kognitive Parameter aus. Dass der durch die beiden Vorgängerstudien beschriebene positive Effekt von Ausdauersport auf Kurzzeitgedächtnisleistungen, gemessen anhand des STM-Scores, in unserer Studie lediglich innerhalb der gesunden Kontrollgruppe zu beobachten war, spricht am ehesten für eine intaktere neuroplastische Kapazität des gesunden Gehirns. Wie bereits angeschnitten, zeigte sich ein ähnliches Bild in unseren Berechnungen des Langzeitgedächtnisses mit Hilfe des LTM-Scores des VLMTs. Hier sahen wir eine signifikante Verbesserung innerhalb der Ausdauergruppe der Schizophrenie-Patienten sowie eine Verschlechterung innerhalb der Tischfußballgruppe im Vergleich der 3-monatigen zur 6-wöchigen Intervention, spricht mit Hin-

zufügung des kognitiven Trainings. Gleichwohl sahen wir keine Verbesserung im Vergleich zur Baseline in den beiden Gruppen, welches sich auch mit den Ergebnissen von Pajonk et al. und Oertel-Knöchel et al. deckt, die ebenfalls keine Effekte auf die Langzeitgedächtnisleistung durch Ausdauersport nachweisen konnten.

Zusammengefasst konnten unsere Untersuchungen die Ergebnisse von Pajonk et al. und Oertel-Knöchel et al., in denen eindeutige Effekte von Ausdauersport auf kognitive Leistungsparameter bei Schizophrenie gezeigt wurden, im Einzelnen nicht reproduzieren. Um einen Einfluss aeroben Ausdauersports auf die kognitive Gesamtleistung zu überprüfen, erhoben wir zusätzlich einen Neuropsychologie-Gesamtscore, zusammengesetzt aus allen Untertests, für alle drei untersuchten Gruppen und verglichen diese miteinander. Hierbei verbesserten sich alle drei Kollektive innerhalb von 3 Monaten signifikant. Die gesunde Kontrollgruppe erzielte dabei insgesamt signifikant höhere Verbesserungen im Zeitverlauf von 3 Monaten zu den beiden kranken Gruppen. Dieses untermauert die These der vermuteten intakteren neuroplastischen Kapazität bei Gesunden. Da die beiden erkrankten Probandenkollektive sich in den Wertverbesserungen nicht voneinander unterschieden, ist zu vermuten, dass bei reduzierter Neuroplastizität entweder die Menge und Zeitdauer des gewählten Ausdauersports zur Induktion neuroplastischer Veränderungen nicht ausreicht, oder das Kollektiv zu schwer erkrankt war.

Durch die signifikante Verbesserung des neuropsychologischen Gesamt-Testresultats in allen drei Untersuchungsgruppen kann auch in unserer Studie eine insgesamt positive Wirkung eines multimodalen Trainings, unter Einbeziehung von Ausdauersport oder Geschicklichkeitstraining (Tischfußball) und kognitivem Training, sowohl auf gesunde Personen als auch auf chronisch erkrankte Schizophrenie-Patienten angenommen werden. Es ist in unserer Studie unklar geblieben, ob die Verbesserung in der Tischfußballgruppe auf diese Intervention (Training der Aufmerksamkeit, Geschicklichkeit, des Reaktionsvermögens etc.) oder eher auf unspezifische Effekte wie Motivation, sozialer Kontakt, bessere Tagesstruktur durch die Einbindung der Patienten in eine solche Studie zurückzuführen ist.

## 4.2 Limitationen der Studie

Für eine umfassende Interpretation und Schlussfolgerung unserer Ergebnisse müssen dennoch einige wichtige Limitierungsfaktoren berücksichtigt werden. Die zu meist intensiven Anstrengungen, chronisch kranke schizophrene Patienten an der Teilnahme einer Studie dieser Art zu motivieren, ließ eine rein zufällige Verteilung auf die Ausdauer-Trainingsgruppe oder die Tischfußball-Gruppe nicht zu. Gerade chronisch erkrankte Schizophrenie-Patienten zeigen sich größtenteils überaus misstrauisch, wenn es um die Randomisierung innerhalb solcher Studien geht, wobei streng genommen eigentlich die Erfassung explizit dieses Patientenkollektivs angestrebt und dafür entsprechende Untersuchungen designt werden. Unterschiede zwischen den beiden erkrankten Kollektiven sind durch die fehlende wirkliche Randomisierung (zuerst wurde blockweise die Ausdauergruppe und dann die Tischfußballgruppe aufgefüllt), nicht auszuschließen. Aus Mangel an angestrebten rekrutierten Patienten nach einem längeren Zeitraum wurden zudem die Rekrutierungsstrategien, wie z. B. Erhöhung der Aufwandsentschädigung, im Verlauf der Studie ausgeweitet, welches einen Selektions-Bias zur Folge gehabt haben könnte. Ein weiterer limitierender Faktor der Studie war die nicht mögliche Verblindung der jeweiligen Behandlungsintervention Ausdauersport vs. Tischfußball für den Teilnehmer. Auch die Durchführung eines Cross-Over-Designs und Einhaltung einer Wash-Out-Phase mit anschließender Umkehrung der Tischfußball- bzw. Sportintervention innerhalb beider kranken Gruppen, war auf Grund erwarteter potenziell länger anhaltender Effekte aeroben Ausdauersports, nicht realisierbar. Darüber hinaus kann ein isolierter Einfluss der neuroleptischen Behandlung nicht ausgeschlossen werden. Diese unterschied sich zwischen den beiden Gruppen mit den im Vergleich zur Ausdauergruppe deutlich niedrigeren eingenommenen Neuroleptika-Dosen, zu Beginn und kumulativ nach 3 Monaten, in der Tischfußballgruppe. Überdies unterliegen kognitive Leistungsparameter Schwankungen im Tagesverlauf oder in der Tag-zu-Tag Betrachtung (Schmidt et al. 2007). Tagesverlaufsschwankungen können zwar durch ungefähr gleiche Untersuchungszeiten (immer die gleiche Tageszeit) minimiert wer-

den, aber eine Möglichkeit, wie der Einfluss von Tag-zu-Tag Schwankungen begrenzt werden kann, ist bislang nicht wirklich bekannt, außer durch Randomisierung einer entsprechend großen Studienpopulation. Der Einfluss von Jahreszeitwechseln, der sich durch den langwierigen Rekrutierungsprozess und damit unterschiedliche Startzeitpunkte der Gruppe nicht vermeiden ließ, könnte die Ergebnisse ebenfalls beeinflusst haben. Ferner ist nicht auszuschließen, dass die gesunden Kontrollen, trotz des Ausschlusskriteriums im Vorfeld kein systematisches Ausdauertraining absolviert zu haben, einen besseren Trainingszustand aufwiesen, zumal man auf die Richtigkeit der persönlichen Angaben angewiesen war. Im statistischen Vergleich der Ausdauer- und Patientengruppen miteinander (Keller 2014; Keller-Varady et al. 2016), ließen sich zwar keine signifikanten Unterschiede bezüglich Sport- und Bewegungsaktivität feststellen, jedoch im Vergleich der beiden Ausdauergruppen fiel bei den Schizophrenen eine signifikant höhere Körpermasse sowie BMI auf, welches den Trainingszustand und späteren Trainingsverlauf dieses Kollektivs evtl. negativ beeinträchtigt haben könnte. Auch das Fehlen von Regeln die Ernährung betreffend könnte u. a. kognitive Leistungstest durch z. B. etwaige latente Hypoglykämien vor einer Untersuchung mit daraus resultierenden Konzentrationsschwächen determiniert haben.

## 5 Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten die Hypothese, dass ein gezieltes aerobes Ausdauertraining gegenüber der zumeist durch unspezifischen Sport versuchten Aktivierung schizophrener Patienten in psychiatrischen Kliniken (in unserer Studie durch Tischfußball simuliert) eine überlegene positive Wirkung auf spezielle kognitive Parameter und somit einen überlegenen modulierenden Einfluss auf das krankheitsspezifische kognitive Defizit hat, nicht belegen. Die durchweg signifikanten Verbesserungen in den kognitiven Leistungstest der gesunden Kontrollgruppe weisen auf eine stärkere Neuroplastizität intakter zerebraler Strukturen im Vergleich zu einer alterierten zerebralen Struktur und Funktion hin, wie sie bei chronisch erkrankten Schizophrenie-Patienten anzunehmen ist. Die Schizophrenie ist im klinischen Alltag ein sehr heterogenes Krankheitsbild mit unterschiedlichen Ausprägungsgraden im Bereich der Symptome sowie der Gehirnmorphologie, welches sich auch in divergenten Kognitionseinbußen widerspiegelt. In der Gesamtbetrachtung der Veränderungen kognitiver Leistungsparameter durch 3-monatigen aeroben Ausdauersport ergeben sich aus unserer Studie Hinweise, dass erst die adjuvante Kombination mit einem speziellen kognitiven Training, wie es in den letzten 6 Wochen der jeweiligen Intervention praktiziert wurde, eine Verbesserung von Gedächtnisleistungen herbeiführen kann. Es ist dementsprechend anzunehmen, dass sich ein auf das Erkrankungsbild zugeschnittenes kognitives Training, kombiniert mit aerobem Ausdauertraining, als mögliche effiziente Add-on-Therapie bei chronischer Schizophrenie etablieren kann. Folglich sollten unsere Ergebnisse mit größeren Kohorten in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien validiert werden. Trotz des diffizilen Interventionsaufbaus unserer Studie zeigte sich eine vergleichbar niedrige Dropout-Rate, sodass die Replizierbarkeit und Weiterführung einer derartigen Intervention bei Schizophrenie-Patienten eindeutig gegeben ist. Derzeit lässt sich feststellen, dass in der Therapie chronisch kranker Schizophrenie-Patienten kontinu-

ierlicher Ausdauersport oder ein spezifisches kognitives Training bislang keine relevante Rolle an deutschen psychiatrischen Kliniken spielten. Den Patienten gegenüber werden aktuell zumeist nur pauschale Empfehlungen zu niedrigschwelliger Gruppengymnastik oder Krafttraining ausgesprochen (Malchow et al. 2010). Die Ergebnisse unserer Studie, Vorgängerstudien und tierexperimentelle Untersuchungen lassen hingegen dazu appellieren, diese Elemente als grundlegende Therapieeinheiten in die globale Behandlung schizophren erkrankter Patienten zu integrieren (Malchow et al. 2013).

## 6 Anhang

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1	Gruppenübersicht „Exercise II“ .....	28
Abbildung 2.2	Zeitlicher Gesamtverlauf „Exercise II“ .....	29
Abbildung 2.3	Ein- und Ausschlusskriterien „Exercise II“ .....	30
Abbildung 2.4	Zeitlicher Interventionsablauf.....	31
Abbildung 2.5	Trainingsraum mit Ergometern.....	33
Abbildung 2.6	Verwendetes Spielgerät der Marke Leonhart Soccer.....	35
Abbildung 2.7	Zeitlicher Ablauf und Typ der Untersuchung.....	38
Abbildung 2.8	Chlorpromazin-Äquivalenzdosis und Umrechnungsfaktor.....	41
Abbildung 2.9	Reihenfolge der neuropsychologischen Testverfahren und erfasste kognitive Funktionen.....	43
Abbildung 3.1 - 3.5	Streudiagramme signifikanter Korrelationen zwischen Neuropsychologie-Gesamtscore bzw. Test-Scores und Einflussvariablen zum Zeitpunkt ( $V_1$ ) .....	58
Abbildung 3.6 - 3.7	Mittelwerte signifikanter Geschlechtsdifferenzen.....	60
Abbildung 3.8	Entwicklung Neuropsychologie-Gesamtscore von $V_1$ bis $V_3$ .....	66
Abbildung 3.9 - 3.11	Statistische Analysen für Test-Score DST.....	68
Abbildung 3.12 - 3.17	Statistische Analysen für Test-Score VLMT.....	69
Abbildung 3.18 - 3.20	Statistische Analysen für Test-Score RWT.....	71
Abbildung 3.21 - 3.24	Statistische Analysen für Test-Score TMT.....	73
Abbildung 3.25 - 3.28	Statistische Analysen für Test-Score WCST.....	74

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Diagnostische Leitlinien der Schizophrenie nach ICD-10.....	3
Tabelle 1.2	Unterformen der Schizophrenie nach ICD-10.....	4
Tabelle 3.1	Demographische Daten.....	54
Tabelle 3.2	Schwere der Erkrankung und Medikamenteneinfluss.....	55
Tabelle 3.3	Korrelation der Test-Scores mit demographischen und klinischen Variablen zum Basiszeitpunkt für die Gesamt-Stichprobe.....	57
Tabelle 3.4	Testergebnisse für weibliche und männliche Probanden zum Basiszeitpunkt (V <sub>1</sub> ).....	59
Tabelle 3.5	Neuropsychologische Testergebnisse in den drei Gruppen zum Basiszeitpunkt (V <sub>1</sub> ) mit Gruppenvergleichen.....	63
Tabelle 3.6	Neuropsychologische Testergebnisse zum Zeitpunkt (V <sub>3</sub> ).....	65
Tabelle 3.7	Statistische Auswertungen der neuropsychologischen Tests im Zeitverlauf.....	76
Tabelle 3.8	Nicht-parametrische statistische Auswertungen der neuropsychologischen Tests im Zeitverlauf (WCST).....	78

## 7 Literatur

- Acil AA, Dogan S, Dogan O (2008): The effects of physical exercises to mental state and quality of life in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 15 (10), 808-15
- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E (1993): Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatr Suppl* (22), 39-44
- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS (1999): Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatr* 156 (9), 1358-66
- Aleman A, Kahn RS, Selten JP (2003): Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatr* 60 (6), 565-71
- Andreasen NC (1989): The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatr Suppl* (7), 49-58
- Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM (2009): Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatr* 195 (3), 194-201
- Aschenbrenner A, Tucha O, Lange KW: RWT Regensburger Wortflüssigkeitstest, Testmanual. Hogrefe, Göttingen u. a. 2000
- Baddeley A (2003): Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4 (10), 829-39
- Baddeley A (2010): Working memory. *Curr Biol* 20 (4), R136-40
- Baek SS, Jun TW, Kim KJ, Shin MS, Kang SY, Kim CJ (2012): Effects of postnatal treadmill exercise on apoptotic neuronal cell death and cell proliferation of maternal-separated rat pups. *Brain Dev* 34 (1), 45-56
- Ball MP, Coons VB, Buchanan RW (2001): A program for treating olanzapine-related weight gain. *Psychiatr Serv* 52 (7), 967-9
- Barbato A: Schizophrenia and public health. World Health Organization, Geneva 1998
- Basser PJ, Jones DK (2002): Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed* 15 (7-8), 456-67

- Bäumler G: Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop JR (FWIT). Hogrefe, Göttingen 1985
- Behere RV, Arasappa R, Jagannathan A, Varambally S, Venkatasubramanian G, Thirthalli J, Subbakrishna DK, Nagendra HR, Gangadhar BN (2011): Effect of yoga therapy on facial emotion recognition deficits, symptoms and functioning in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 123 (2), 147-53
- Bender S, Dittmann-Balcar A (2008): Kognitives Training bei Schizophrenie. In: Kircher T, Gauggel S: *Neuropsychologie der Schizophrenie*. Springer, Heidelberg 2008, 589-598
- Bender S, Dittmann-Balcar A, Prehn G, Thienel R, Peters S, Gastpar M (2004): Subjective experience of a computer-assisted cognitive training by patients with schizophrenia. *Nervenarzt* 75 (1), 44-50
- Benkert O, Hippus H: *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 9., vollst. überarb. u. aktual. Auflage; Springer, Berlin Heidelberg 2013
- Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, et al. (2000): Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatr* 157 (4), 549-59
- Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Degreef G, Ashtari M, Alvir JM, Snyder PJ, Lieberman JA (1994): Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatr* 151 (10), 1437-47
- Bleuler E: *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. In: *Handbuch der Psychiatrie*. Deuticke, Leipzig 1911, 1-8
- Bornstein RA, Schwarzkopf SB, Olson SC, Nasrallah HA (1992): Third-ventricle enlargement and neuropsychological deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatr* 31 (9), 954-61
- Bourque F, van der Ven E, Fusar-Poli P, Malla A (2012): Immigration, social environment and onset of psychotic disorders. *Curr Pharm Des* 18 (4), 518-26
- Bowie CR, Harvey PD (2006): Treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs* 7 (7), 608-13
- Bradford DT: *Interpretive Reasoning and the Halstead-Reitan Tests*. US Clinical Psychology Publishing Co Inc, Brandon VT 1992
- Bredin SS, Warburton DE, Lang DJ (2013): The health benefits and challenges of exercise training in persons living with schizophrenia: a pilot study. *Brain Sci* 3 (2), 821-48

- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS (2000): Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatr* 157 (1), 115-8
- Brown AS (2011): Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. *Front Psychiatr* 2, 63
- Callaghan P (2004): Exercise: a neglected intervention in mental health care? *J Psychiatr Ment Health Nurs* 11 (4), 476-83
- Cantor-Graae E, Selten JP (2005): Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatr* 162 (1), 12-24
- Carlsson A, Lindqvist M (1963): Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 20, 140-4
- Chen EYH, Lin J, Lee EHM, Chang WC, Chan SKW, Hui CLM (2014): Yoga Exercise for Cognitive Impairment in Psychotic Disorders. *Schizophr Res* 153, 26
- Cirillo MA, Seidman LJ (2003): Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsych Rev* 13 (2), 43-77
- Clade H (2003): Versorgungsforschung: Fallbeispiel Schizophrenie. Hohe soziale Kosten. Günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis innovativer Medikamente der neuen Generation. *Dtsch Arztebl Int* 2003 (8), 353
- Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, Webb A, Jerome GJ, Marquez DX, Elavsky S (2004): Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 (9), 3316-21
- Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA (2007): Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 30 (9), 464-72
- Crow TJ (1985): The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 11 (3), 471-86
- Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A (1998): Illness duration and neuropsychological impairments in schizophrenia. *Schizophr Res* 33 (3), 141-50
- Davidson LL, Heinrichs RW (2003): Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatr Res* 122 (2), 69-87

- Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J (2003): A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 29 (3), 587-93
- DeLisi LE (2008): The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* 34 (2), 312-21
- Deniker P (1983): Psychopharmacology and biologic psychiatry. Historical review. *Soins Psychiatr* (37), 5-6
- Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM (2007): Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 64 (5), 532-42
- Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, Cotman CW, Edgerton VR, Fleshner MR, Gandevia SC, Gomez-Pinilla F, Greenwood BN, Hillman CH, et al. (2006): Neurobiology of exercise. *Obesity (Silver Spring)* 14 (3), 345-56
- Dodd KJ, Duffy S, Stewart JA, Impey J, Taylor N (2011): A small group aerobic exercise programme that reduces body weight is feasible in adults with severe chronic schizophrenia: a pilot study. *Disabil Rehabil* 33 (13-14), 1222-9
- Eaton WW, Hall AL, Macdonald R, McKibben J (2007): Case identification in psychiatric epidemiology: a review. *Int Rev Psychiatr* 19 (5), 497-507
- Ebert D: *Psychiatrie systematisch*/Dieter Ebert, 8. Auflage; UNI-MED, Bremen 2011, 158-160
- Ellis N, Crone D, Davey R, Grogan S (2007): Exercise interventions as an adjunct therapy for psychosis: a critical review. *Br J Clin Psychol* 46 (Pt 1), 95-111
- Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wojcicki TR, McAuley E, Kramer AF (2009): Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 19 (10), 1030-9
- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, et al. (2011): Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 108 (7), 3017-22
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH (1998): Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4 (11), 1313-7
- Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, Adamo UH, Gottesman II (2000): Attention, memory, and motor skills as childhood

- predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatr* 157 (9), 1416-22
- Ernst C, Olson AK, Pinel JP, Lam RW, Christie BR (2006): Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis? *J Psychiatr Neurosci* 31 (2), 84-92
- Exner C, Lincoln T: *Neuropsychologie schizophrener Störungen*, Hogrefe, Göttingen 2011, 7-86
- Exner C, Nehr Korn B, Martin V, Huber M, Shiratori K, Rief W (2008): Sex-dependent hippocampal volume reductions in schizophrenia relate to episodic memory deficits. *J Psychiatr Clin Neurosci* 20 (2), 227-30
- Fabel K, Kempermann G (2008): Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. *Neuromol Med* 10 (2), 59-66
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A (2007): G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Beh Res Methods* 39 (2), 175-91
- Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L (2005): A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 15 (2), 73-95
- Floel A, Ruscheweyh R, Kruger K, Willemer C, Winter B, Volker K, Lohmann H, Zitzmann M, Mooren F, Breitenstein C, et al. (2010): Physical activity and memory functions: are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link? *NeuroImage* 49 (3), 2756-63
- Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM (2009): Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 39 (6), 889-905
- Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Reiser M, Meisenzahl EM (2010): Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression. *J Psychiatr Res* 44 (13), 799-807
- Gaebel W, Falkai P: *Behandlungsleitlinie Schizophrenie. S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie (DGPPN)*. Steinkopf Verlag, Darmstadt 2006
- Gallety C (2009): Recent advances in treating cognitive impairment in Schizophrenia. *Psychopharmacol* 202, 259-273
- Gass CS, Daniel SK (1990): Emotional impact on trail making test performance. *Psychol Rep* 67 (2), 435-8

- Gholipour A, Abolghasemi S, Gholinia K, Taheri S (2012): Token Reinforcement Therapeutic Approach is More Effective than Exercise for Controlling Negative Symptoms of Schizophrenic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Int J Prev Med* 3 (7), 466-70
- Gold JM, Goldberg RW, McNary SW, Dixon LB, Lehman AF (2002): Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am J Psychiatr* 159 (8), 1395-402
- Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, Woerner MG, Schooler NR, Kane JM, Robinson DG (2007): Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatr* 64 (10), 1115-22
- Goldman-Rakic PS (1994): Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Psychiatr Clin Neurosci* 6 (4), 348-57
- Gooding DC, Ott SL, Roberts SA, Erlenmeyer-Kimling L (2013): Thought disorder in mid-childhood as a predictor of adulthood diagnostic outcome: findings from the New York High-Risk Project. *Psychol Med* 43 (5), 1003-12
- Gorczyński P, Faulkner G (2010): Exercise therapy for schizophrenia. *Schizophr Bull* 36 (4), 665-6
- Gottesman, II, McGuffin P, Farmer AE (1987): Clinical genetics as clues to the "real" genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time). *Schizophr Bull* 13 (1), 23-47
- Green MF (2007): Cognition, drug treatment, and functional outcome in schizophrenia: a tale of two transitions. *Am J Psychiatr* 164 (7), 992-4
- Greenwood BN, Foley TE, Day HE, Campisi J, Hammack SH, Campeau S, Maier SF, Fleshner M (2003): Freewheel running prevents learned helplessness/behavioral depression: role of dorsal raphe serotonergic neurons. *J Neurosci* 23 (7), 2889-98
- Guelfi JD (1997): [The PANSS (Positive And Negative Symptom) Scale]. *L'Encephale* 23 Spec No 2, 35-8
- Gundlach H: Systembeziehungen körperlicher Fähigkeiten und Fertigkeiten. Theorie und Praxis der Körperkultur, 17 (Beiheft: Sozialismus und Körperkultur, Teil II). Rowohlt, Hamburg 1968, 198-205
- Guo X, Li J, Wang J, Fan X, Hu M, Shen Y, Chen H, Zhao J (2014): Hippocampal and orbital inferior frontal gray matter volume abnormalities and cognitive deficit in treatment-naive, first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 152 (2-3), 339-43

- Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB, Gur RC (1999): Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 56 (10), 905-11
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Hambrecht M, Schultze-Lutter F (2003): Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 29 (2), 325-40
- Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2013): Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 39 (5), 1129-38
- Hall RC (1995): Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomat* 36 (3), 267-75
- Hambrecht M, Lammertink M, Klosterkötter J, Matuschek E, Pukrop R (2002): Subjective and objective neuropsychological abnormalities in a psychosis prodrome clinic. *Br J Psychiatr Suppl* 43, 30-7
- Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, Rodriguez MJ, Rele R, Orta J, Kharbeng A, et al. (2003): The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* (416), 16-23
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Møller HJ (2015): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatr* 16 (3), 142-70
- Hasan A, Guse B, Cordes J, Wolwer W, Winterer G, Gaebel W, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, et al. (2016): Cognitive Effects of High-Frequency rTMS in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: Results From a Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial. *Schizophr Bull* 42 (3), 608-18
- Heaton RK: Wisconsin Card Sorting Test manual. Psychological Assessment Resources Inc, Odessa FL 1981
- Heaton SK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G: Wisconsin Card Sorting Test manual: Revised and expanded. Psychological Assessment Resources Inc, Odessa FL 1993
- Heggelund J, Nilsberg GE, Hoff J, Mørken G, Helgerud J (2011): Effects of high aerobic intensity training in patients with schizophrenia: a controlled trial. *Nord J Psychiatr* 65 (4), 269-75

- Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychol* 12 (3), 426-45
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S: *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Beltz Test GmbH, Göttingen 2001
- Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM (2008): Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull* 34 (6), 1111-21
- Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE (1999): Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatr* 156 (9), 1336-41
- Holmen A, Juuhl-Langseth M, Thormodsen R, Ueland T, Agartz I, Sundet K, Andreassen OA, Rund BR, Melle I (2012): Executive function in early- and adult onset schizophrenia. *Schizophr Res* 142 (1-3), 177-82
- Hopkins ME, Davis FC, Vantighem MR, Whalen PJ, Bucci DJ (2012): Differential effects of acute and regular physical exercise on cognition and affect. *Neurosci* 215, 59-68
- Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2008): What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 34 (2), 354-66
- Hunsberger JG, Newton SS, Bennett AH, Duman CH, Russell DS, Salton SR, Duman RS (2007): Antidepressant actions of the exercise-regulated gene VGF. *Nat Med* 13 (12), 1476-82
- Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TR, Joyce EM (1998): Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 28 (2), 463-73
- IBM Corp.: *IBM SPSS Statistics for Windows*, IBM Corp, Armonk NY 2013
- Ichikawa J, Meltzer HY (1999): Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 249 Suppl 4, 90-8
- Jablensky A (2000): Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. *Aust N Z J Psychiatr* 34 Suppl, 26-34, discussion 35-8
- Jaeger J, Tatsuoka C, Berns S, Varadi F, Czobor P, Uzelac S (2006): Associating functional recovery with neurocognitive profiles identified using partially ordered classification models. *Schizophr Res* 85 (1-3), 40-8

- Josefsson T, Lindwall M, Archer T (2014): Physical exercise intervention in depressive disorders: meta-analysis and systematic review. *Scand J Med Sci Sports* 24 (2), 259-72
- Joy CB, Adams CE, Lawrie SM (2006): Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane DB Syst Rev* (4), CD003082
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 (2), 261-76
- Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, et al. (2007): Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatr* 64 (6), 633-47
- Keller K: Ausdauertraining bei Schizophreniepatienten: Eine kontrollierte Studie zu den Wirkungen von Ausdauertraining in der Kombination mit kognitivem Training auf Ausdauerleistungsfähigkeit, Funktionsniveau und Hippocampusvolumen. *Sozialwiss. Diss. Göttingen 2014*
- 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. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 266 (5), 461-73
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH (1997): More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386 (6624), 493-5
- Kessels RP, van Zandvoort MJ, Postma A, Kappelle LJ, de Haan EH (2000): The Corsi Block-Tapping Task: standardization and normative data. *Appl Neuropsychol* 7 (4), 252-8
- Killgore WD, Olson EA, Weber M (2013): Physical exercise habits correlate with gray matter volume of the hippocampus in healthy adult humans. *Sci Rep* 3, 3457
- Kirchner WK (1958): Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol* 55 (4), 352-8
- Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, Murray RM, Jones PB (2012): Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PloS one* 7 (3), e31660
- Knöchel C, Oertel-Knöchel V, O'Dwyer L, Prvulovic D, Alves G, Kollmann B, Hampel H (2012): Cognitive and behavioural effects of physical exercise in psychiatric patients. *Prog Neurobiol* 96 (1), 46-68

- Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA (2008): Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord* 10 (1), 1-37
- Kongs SK, Thompson LL, Iverson GL, Heaton RK: Wisconsin Card Sorting Test - 64 card version: Professional manual. Psychological Assessment Resources Inc, Odessa FL 2000
- König F (1986): Kreativitätsdiagnostik als essentieller Bestandteil der Intelligenzdiagnostik. *Diagnostica* 4, 345-357
- Kraepelin E: Lehrbuch der Psychiatrie. 5. Auflage; Barth, Leipzig 1896
- Kretschmar R, Stille G: Psychopharmaka. In: Estler CJ: Pharmakologie und Toxikologie. Schattauer Verlag, Stuttgart 1999, 216-235
- Kuperberg G, Heckers S (2000): Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 10 (2), 205-10
- Lautenbacher S, Gauggel G (2010): Neuropsychologie der Schizophrenie. In: Lautenbacher S, Gauggel G: Neuropsychologie psychischer Störungen, 2. Auflage; Springer-Verlag, Heidelberg 2010, 331-346
- Laws KR (1999): A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: general intellectual deficit in disguise? *Cogn Neuropsychiatr* 4 (1), 1-30; discussion 31-5
- Lee J, Park S (2005): Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol* 114 (4), 599-611
- Lewis R (2004): Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *J Psychiatr Neurosci* 29 (2), 102-13
- Li CS (2004): Do schizophrenia patients make more perseverative than non-perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Test? A meta-analytic study. *Psychiatr Res* 129 (2), 179-90
- Liddle PF (1987): The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatr* 151, 145-51
- Lincoln T: Kognitive Verhaltenstherapie der Schizophrenie. Ein individuenzentrierter Ansatz zur Veränderung von Wahn, Halluzinationen und Negativsymptomatik. Hogrefe, Göttingen 2006

- Lincoln TM, Wilhelm K, Nestoriuc Y (2007): Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 96 (1-3), 232-45
- Luck SJ, Gold JM (2008): The construct of attention in schizophrenia. *Biol Psychiatr* 64 (1), 34-9
- Lussier I, Stip E (2001): Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 48 (1), 45-55
- Lyne J, Renwick L, Grant T, Kinsella A, McCarthy P, Malone K, Turner N, O'Callaghan E, Clarke M (2013): Scale for the Assessment of Negative Symptoms structure in first episode psychosis. *Psychiatr Res* 210 (3), 1191-7
- 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 Psychiatr Clin Neurosci* 263 (6), 451-67
- Malchow B, Wobrock T, Falkai P (2010): Sport als Therapieoption bei Schizophrenie. *Psychiatrie - Grundl. u. Perspekt.* 7 (Heft 1, 2010), 25-31
- March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, Susser E (2008): Psychosis and place. *Epidemiol Rev* 30, 84-100
- Markham JA, Koenig JI (2011): Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacol* 214 (1), 89-106
- Marques LO, Lima MS, Soares BG (2004): Trifluoperazine for schizophrenia. *Cochrane DB Syst Rev* (1), CD003545
- Marzolini S, Jensen B, Melville P (2009): Feasibility and effects of a group-based resistance and aerobic exercise program for individuals with severe schizophrenia: A multidisciplinary approach. *Ment Health Phys Act* 2 (1), 29-36
- Mass R (2002): The vigilance paradigm in schizophrenia research - studies on the Continuous Performance Test (CPT). *Fortschr. d. Neurol.-Psych.* 70 (1), 34-9
- Matthaeas N: Der Einfluss von partiellem Schlafentzug auf kognitive Funktionen und Schlafparameter bei Jugendlichen: Eine kontrollierte Studie. Diss. Freiburg 2008
- Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS (2001): Neural development, cell-cell signaling, and the "two-hit" hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 27 (3), 457-76

- McDonald C, Murray RM (2000): Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Res Rev* 31 (2-3), 130-7
- McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D (2004): A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC med* 2, 13
- McGue M, Gottesman, II (1991): The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 240 (3), 174-81
- McGurk SR, Mueser KT, DeRosa TJ, Wolfe R (2009): Work, recovery, and comorbidity in schizophrenia: a randomized controlled trial of cognitive remediation. *Schizophr Bull* 35 (2), 319-35
- McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT (2007): A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatr* 164 (12), 1791-802
- Medalia A, Choi J (2009): Cognitive remediation in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 19 (3), 353-64
- Meins W, Jacobsen G, Stratmann C (1995): Social adjustment of psychiatric patients: evaluation of a modified version of the GAF (Global Assessment of Functioning) Scale. *Psychiatr. Praxis* 22 (5), 206-8
- Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ (2009): Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychol* 23 (3), 315-36
- Methapatara W, Srisurapanont M (2011): Pedometer walking plus motivational interviewing program for Thai schizophrenic patients with obesity or overweight: a 12-week, randomized, controlled trial. *Psychiatr Clin Neurosci* 65 (4), 374-80
- Mishara AL, Goldberg TE (2004): A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatr* 55 (10), 1013-22
- Möller HJ: Folgen der Kognitionsstörungen. In: Volz HP, Kasper S, Möller HJ, Sachs G, Höse A: *Die Rolle der Kognition in der Therapie schizophrener Störungen*. Deutscher Universitäts-Verlag, Wiesbaden 2000, 145-172
- Möller HJ, Müller WE, Bandelow B: *Neuroleptika - Pharmakologische Grundlagen, klinisches Wissen und therapeutisches Vorgehen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001

- Montag C: Psychomotorische Umstellfähigkeit, Perseveration und psychomotorisches Tempo bei Depressionen. Med. Diss. Berlin 2000
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G (2007): Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370 (9584), 319-28
- Moraes H, Deslandes A, Ferreira C, Pompeu FAMS, Ribeiro P, Laks J (2007): Physical exercise in the treatment of depression in the elderly: a systematic review. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul* 29, 70-79
- Mortensen PB (2001): Why is the risk of schizophrenia greater in cities than in the country?. *Ugeskr Laeger* 163 (35), 4717-20
- Mundt JC, Marks IM, Shear MK, Greist JH (2002): The Work and Social Adjustment Scale: a simple measure of impairment in functioning. *Br J Psychiatr* 180, 461-4
- Nuechterlein KH, Dawson ME (1984): A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* 10 (2), 300-12
- Nuechterlein KH, Green MF: MCCB. MATRICS Consensus Cognitive Battery. Manual. MATRICS Assessment Inc, Los Angeles CA 2006
- Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G (1994): The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 382, 58-64
- Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, Essock S, Fenton WS, Frese FJ 3rd, Gold JM, et al. (2008): The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatr* 165 (2), 203-13
- Oertel-Knöchel V, Mehler P, Thiel C, Steinbrecher K, Malchow B, Tesky V, Ademmer K, Prvulovic D, Banzer W, Zopf Y, et al. (2014): Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 264 (7), 589-604
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 (24), 9868-72
- Ojeda N, Pena J, Schretlen DJ, Sanchez P, Aretouli E, Elizagarate E, Ezcurra J, Gutierrez M (2012): Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: the fundamental role of processing speed. *Schizophr Res* 135 (1-3), 72-8

- Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM (2011): Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatr* 70 (1), 88-96
- Oloff HS, Berchtold NC, Isackson P, Cotman CW (1998): Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 61 (1-2), 147-53
- Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, Kierer A, Muller S, Oest M, Meyer T, et al. (2010): Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 67 (2), 133-43
- Pedersen CB, Mortensen PB (2001): Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatr* 58 (11), 1039-46
- Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small SA (2007): An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 (13), 5638-43
- Perry W, Light GA, Davis H, Braff DL (2000): Schizophrenia patients demonstrate a dissociation on declarative and non-declarative memory tests. *Schizophr Res* 46 (2-3), 167-74
- Perry W, Potterat EG, Braff DL (2001): Self-monitoring enhances Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia: performance is improved by simply asking patients to verbalize their sorting strategy. *J Int Neuropsychol Soc* 7 (3), 344-52
- Peuskens J, Demily C, Thibaut F (2005): Treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Clin Therapeut* 27 Suppl A, 25-37
- Pitschel-Walz G, Bauml J, Bender W, Engel RR, Wagner M, Kissling W (2006): Psychoeducation and compliance in the treatment of schizophrenia: results of the Munich Psychosis Information Project Study. *Am J Psychiatr* 67 (3), 443-52
- Porter DA, Smith MA (1988): Magnetic resonance spectroscopy in vivo. *J Biomed Eng* 10 (6), 562-8
- Reitan RM: Trail Making Test. Manual for Administration and Scoring. Reitan Neuropsychology Laboratory, South Tucson AZ 1992
- Reitan RM, Wolfson D (1995): Category Test and trail making test as measures of frontal lobe functions. *J Clin Neuropsych* 9, 50-56

- Rhyu IJ, Bytheway JA, Kohler SJ, Lange H, Lee KJ, Boklewski J, McCormick K, Williams NI, Stanton GB, Greenough WT, et al. (2010): Effects of aerobic exercise training on cognitive function and cortical vascularity in monkeys. *Neurosci* 167 (4), 1239-48
- Roesch-Ely D, Pfueller U, Mundt C, Muller U, Weisbrod M (2010): Treatment of cognitive deficits in schizophrenia. Part 2: Pharmacological strategies. *Nervenarzt* 81 (5), 564-76
- Roine E, Roine RP, Rasanen P, Vuori I, Sintonen H, Saarto T (2009): Cost-effectiveness of interventions based on physical exercise in the treatment of various diseases: a systematic literature review. *Int J Technol Assess Health Care* 25 (4), 427-54
- Rosen WG (1980): Verbal Fluency in Aging and Dementia. *J Clin Neuropsych* 2, 135-146
- Rossell SL, David AS (2006): Are semantic deficits in schizophrenia due to problems with access or storage? *Schizophr Res* 82 (2-3), 121-34
- Rote-Liste-Service: Rote Liste 2013: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschliesslich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte), 53. Auflage; Rote Liste Service, Frankfurt/Main 2013
- Rund BR, Borg NE (1999): Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatr Scand* 100 (2), 85-95
- Rushe TM, Morris RG, Miotto EC, Feigenbaum JD, Woodruff PW, Murray RM (1999): Problem-solving and spatial working memory in patients with schizophrenia and with focal frontal and temporal lobe lesions. *Schizophr Res* 37 (1), 21-33
- Scheewe TW, Backx FJ, Takken T, Jorg F, van Strater AC, Kroes AG, Kahn RS, Cahn W (2013): Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 127 (6), 464-73
- Schmidt C, Collette F, Cajochen C, Peigneux P (2007): A time to think: circadian rhythms in human cognition. *Cogn Neuropsychol* 24 (7), 755-89
- Schneider K, (1938): 25 Jahre Allgemeine Psychopathologie von Karl Jaspers. *Nervenarzt* 11, 281-3
- Shimizu E, Hashimoto K, Ochi S, Fukami G, Fujisaki M, Koike K, Okamura N, Ohgake S, Koizumi H, Matsuzawa D, et al. (2007): Posterior cingulate gyrus metabolic changes in chronic schizophrenia with generalized cognitive deficits. *J Psychiatr Res* 41 (1-2), 49-56
- Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC (2003): Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatr* 160 (10), 1809-16

- Silverstein SM, Menditto AA, Stuve P (2001): Shaping attention span: an operant conditioning procedure to improve neurocognition and functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 27 (2), 247-57
- Snitz B, Daum I (2001): The Neuropsychology of Schizophrenia: A Selective Review. *Neuropsychol* 12 (1), 3-7
- Squire LR (1987): The organization and neural substrates of human memory. *Int J Neurol* 21-22, 218-22
- Stathopoulou G, Powers MB, Berry AC, Smits JAJ, Otto MW (2006): Exercise Interventions for Mental Health: A Quantitative and Qualitative Review. *Clin Psychol Sci Pr* 13 (2), 179-193
- Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA (2006): Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatr* 188, 510-8
- Strassnig MT, Newcomer JW, Harvey PD (2012): Exercise improves physical capacity in obese patients with schizophrenia: pilot study. *Schizophr Res* 141 (2-3), 284-5
- Sturm W, Zimmermann P (2000): Aufmerksamkeitsstörungen. In: Sturm W, Herrmann M, Wallesch CW: *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen-Methoden-Diagnostik-Therapie*. Swets & Zeitlinger, Lisse 2000, 345-365
- Sullivan EV, Shear PK, Lim KO, Zipursky RB, Pfefferbaum A (1996): Cognitive and motor impairments are related to gray matter volume deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatr* 39 (4), 234-40
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003): Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatr* 60 (12), 1187-92
- Szabo AN, McAuley E, Erickson KI, Voss M, Prakash RS, Mailey EL, Wojcicki TR, White SM, Gothe N, Olson EA, et al. (2011): Cardiorespiratory fitness, hippocampal volume, and frequency of forgetting in older adults. *Neuropsychol* 25 (5), 545-53
- Szeszko PR, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Goldman RS, Reiter G, Wu H, Lieberman JA (2000): Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 43 (2-3), 97-108
- Szeszko PR, Strous RD, Goldman RS, Ashtari M, Knuth KH, Lieberman JA, Bilder RM (2002): Neuropsychological correlates of hippocampal volumes in patients experiencing a first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatr* 159 (2), 217-26

- Tamminga CA (2006): The neurobiology of cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatr* 67 Suppl 9, 9-13; discussion 36-42
- Tewes U: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Rev. 1991. Handbuch und Testanweisung. Verlag Hans Huber, Bern 1991
- Tulving E (1992): Memory systems and the brain. *Clin Neuropharmacol* 15 Suppl 1 Pt A, 327A-328A
- van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH (1999): Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (23), 13427-31
- van Rossum JM (1966): The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 160 (2), 492-4
- van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I (2008): Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull* 34 (6), 1095-105
- Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, Knapen J, De Herdt A, De Hert M (2012): The functional exercise capacity is correlated with global functioning in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 125 (5), 382-7
- Velligan DI, Bow-Thomas CC (1999): Executive function in schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatr* 4 (1), 24-33
- Velligan DI, Diamond PM, Mintz J, Maples N, Li X, Zeber J, Ereshefsky L, Lam YW, Castillo D, Miller AL (2008): The use of individually tailored environmental supports to improve medication adherence and outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull* 34 (3), 483-93
- Visciglia E, Lewis S (2011): Yoga therapy as an adjunctive treatment for schizophrenia: a randomized, controlled pilot study. *J Altern Complem Med* 17 (7), 601-7
- Vita A, Barlati S, Bellani M, Brambilla P (2014): Cognitive remediation in schizophrenia: background, techniques, evidence of efficacy and perspectives. *Epidemiol Psychiatr Sci* 23 (1), 21-5
- Volz HP: Kognitive Prozesse - eine Einführung. In: Volz HP, Kasper S, Möller HJ, Sachs G, Höse A: Die Rolle der Kognition in der Therapie schizophrener Störungen. Deutscher Universitäts-Verlag, Wiesbaden 2000, 9-49

- Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H (2013): Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci* 17 (10), 525-44
- Wang J, Fan X, Liu D, Yi Z, Freudenreich O, Goff D, Henderson DC (2012): Both physical activity and food intake are associated with metabolic risks in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 140 (1-3), 260-1
- Weissman MM, Bothwell S (1976): Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatr* 33 (9), 1111-5
- Weissman MM, Sholomskas D, John K (1981): The assessment of social adjustment. An update. *Arch Gen Psychiatr* 38 (11), 1250-8
- Whiteman AS, Young DE, He X, Chen TC, Wagenaar RC, Stern CE, Schon K (2014): Interaction between serum BDNF and aerobic fitness predicts recognition memory in healthy young adults. *Behav Brain Res* 259, 302-12
- Wolf SA, Melnik A, Kempermann G (2011): Physical exercise increases adult neurogenesis and telomerase activity, and improves behavioral deficits in a mouse model of schizophrenia. *Brain Behav Immun* 25 (5), 971-80
- Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Yucel M, Fornito A, McGorry PD (2008): Progressive changes in the development toward schizophrenia: studies in subjects at increased symptomatic risk. *Schizophr Bull* 34 (2), 322-9
- Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH (2005): A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8 (3), 457-72
- Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N (2008): Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull* 34 (3), 523-37
- Zubin J, Spring B (1977): Vulnerability - a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86 (2), 103-26

## Danksagung

Mein erster Dank gilt Prof. Dr. T. Wobrock, der mich in seine Arbeitsgruppe aufnahm und es mir ermöglichte, hier in einem angenehmen und animierenden Umfeld meine Forschungsarbeit durchzuführen und meine Dissertation zu verfassen. Während des Verfassens meiner Dissertation konnte er mir, trotz späterer örtlicher Entfernung und Eingebundenheit in seiner neuen Arbeit als Chefarzt des Kreisklinikums Darmstadt-Dieburg, stets schnell Klarheit verschaffen und neue Denkanstöße für das weitere Vorgehen geben. Ganz besonders möchte ich mich für die Unterstützung meines Betreuers Dr. B. Malchow bedanken, der mich für die Arbeitsgruppe und eine Dissertation in diesem Forschungsgebiet begeistern konnte und mir später stets mit viel Optimismus und Durchhalteparolen während der Durchführung und erfolgreichen Beendigung der Sportstudie zur Seite stand. Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. K. Keller, Leiterin des sportlichen Teils der Studie, sowie bei der unterstützenden Study-Nurse Frau R. Bianco bedanken. Ohne ihren unermüdlichen Einsatzwillen und hervorragende Organisation wäre ein erfolgreiches Gelingen der Studie eventuell deutlich verzögert worden oder vielleicht sogar gescheitert. Zuletzt gilt mein Dank allen Probanden, die für uns sehr viele Termine mit entsprechender Geduld und außerordentlichem Aufwand ableisten mussten und ohne deren Mithilfe diese Studie unmöglich gewesen wäre.

## Lebenslauf

Am 01.05.1981 wurde ich in Thüringen in der Stadt Nordhausen geboren. Nach dem Abitur im Mai 1999 am Wilhelm-Humboldt-Gymnasium Nordhausen, leistete ich meinen Grundwehrdienst von November 1999 bis Juli 2000 am Fernmelderegiment Frankenberg/Eder. Nach zwei abgebrochenen Studiengängen (Medientechnik an der FH Ilmenau und Sozialwissenschaften an der Universität Göttingen) im Zeitraum 2001 bis 2002 bewarb ich mich bei der ZVS für den Studiengang Humanmedizin. Zur Überbrückung der Wartezeit begann ich 2002 eine Ausbildung zum biologisch-technischen Assistenten, welche ich 2004 erfolgreich beendete. Im selben Jahr begann ich dann nach Zulassung der Universität Göttingen den Studiengang Humanmedizin. Im November 2011 schloss ich das Studium der Humanmedizin mit der Ärztlichen Prüfung ab und erhielt am 18.11.2011 die Approbation als Arzt. Am 01.01.2012 wurde ich von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen als Assistenzarzt eingestellt. Bereits im ersten Ausbildungsjahr stellte ich Kontakt zu Prof. Dr. T. Wobrock und Herrn Dr. B. Malchow von der „Arbeitsgruppe Schizophrenie“ innerhalb der Abteilung her und einigte mich mit beiden auf den Rahmen für eine medizinische Doktorarbeit. Aktuell bin ich im 6. Jahr als Assistenzarzt der UMG beschäftigt und absolviere gerade im Rahmen einer Rotation zum Erlangen der Facharztstufe Psychiatrie und Psychotherapie mein neurologisches Jahr in der Abteilung Neurologie. Nach Beendigung der Rotation im Oktober 2017 strebe ich zeitnah die Facharztprüfung als Psychiater und Psychotherapeut an.