

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Veränderung der motorkortikalen
Exzitabilität durch eine kontrollierte
Sportintervention bei Menschen mit
einer Schizophrenie und gesunden
Teilnehmern**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Katrin Levold

aus

Göttingen

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. W. Brück
Referent: Prof. Dr. T. Wobrock
Ko-Referentin: Prof. Dr. A. Antal
Drittreferentin: PD Dr. S. Sennhenn-Kirchner

Datum der mündlichen Prüfung: 12.04.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Veränderung der motorischen Exzitabilität durch eine kontrollierte Sportintervention bei Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Teilnehmern" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 02.02.2021

.....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Roeh A, Malchow B, Levold K, Labusga M, Keller-Varady K, Schneider-Axmann T, Wobrock T, Schmitt A, Falkai P, Hasan A (2018): Effects of Three Months of Aerobic Endurance Training on Motor Cortical Excitability in Schizophrenia Patients and Healthy Subjects. *Neuropsychobiology* 12, 1-8

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Allgemein	1
1.2 Theoretischer Hintergrund	2
1.2.1 Definition und Pathologie der Schizophrenie	2
1.2.2 Epidemiologie	3
1.2.3 Umwelt und genetische Faktoren	3
1.2.4 Verschiedene Erklärungsmodelle und neurobiologische, Bildgebungs- und physiologische Befunde	4
1.3 Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	9
1.3.1 Das Prinzip der TMS-Parameter	9
1.3.2 TMS-Befunde im Bereich der Schizophrenie	10
1.4 Plastizitätsbefunde gemessen durch Methoden der Neurostimulation	11
1.4.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	11
1.4.2 Erfahrungsabhängige Plastizität, um die kortikale Reorganisation und neuronale Plastizität im Bereich der Schizophrenie und gesunden Teilnehmern zu untersuchen	13
1.4.3 Gepaarte-assoziative Stimulation (PAS)	13
1.4.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	14
1.4.5 Effekte von rTMS und tDCS auf die Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie	15
1.5 Mögliche neurobiologische Wirkmechanismen einer Sportintervention	15
1.6 Sport und Schizophrenie	16
1.6.1 Neurobiologische und klinische Befunde	16
1.7 Sport und TMS	23
1.8 Ziel meiner Dissertation	24
1.8.1 Fragestellungen und Ziele der Studie	25
2 Methodik	26
2.1 Arbeitsprogramm und Kollektive	26
2.2 Sportmedizinische Untersuchung	26
2.3 Probandenstichprobe	27
2.4 Medikation	29
2.5 Behandlung der Teilnehmer	29
2.6 Versuchsaufbau/Versuchsdurchführung (Untersuchung der motorkortikalen Erregbarkeit durch TMS)	30
2.6.1 Versuchsaufbau	30
2.6.2 Versuchsdurchführung	31
2.6.3 Messungen	31
2.6.4 Zusammenfassung der Versuchsprotokolle (Flow Chart)	33

2.7	Statistische Analyse	33
3	Ergebnisse	35
3.1	Baseline-Vergleiche	35
3.2	Veränderung der motorkortikalen Erregbarkeit über die Zeit.....	37
3.3	Korrelationsanalysen.....	38
3.4	Fehlende Werte.....	39
3.5	Überprüfung der Hypothesen	39
4	Diskussion	41
4.1	Höhere S1 mV	41
4.2	Anstieg der CSP 150 %	42
4.3	Limitation/Grenzen der Befunde.....	45
5	Zusammenfassung.....	48
6	Literaturverzeichnis	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Flow-Chart der Interventionen.....	27
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien	28
Tabelle 3: Ablauf der Untersuchung.....	33
Tabelle 4: Baseline-Werte.....	36
Tabelle 5: TMS Ergebnisse nach einer dreimonatigen Sportintervention.....	38

Abkürzungsverzeichnis

A tDCS	Anodale transkranielle Gleichstromstimulation
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i> (gehirnbezogener neurotropher Faktor)
BMI	Body-Mass-Index
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> (kurze psychiatrische Bewertungsskala)
CACR	<i>computer-assisted cognitive remediation</i> (computergestützte kognitive Korrektur)
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
c MRT	Craniale Magnetresonanztomographie
CogPack	Cognitives Training
Cr	Kreatin
CS	konditionierender Stimulus
CSP	kortikale Innervationsstille
CPZ	Chlorpromazin
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DSM- IV	5. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EE	<i>Enriched Environment</i> (angereicherte Umgebung)
EMG	Elektromyographische Aktivität
FDI	<i>First-dorsal interosseus; Musculus interosseus dorsalis I</i>
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GAF	<i>Global Assessment of Functioning</i>
H-MRS	Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie

1 Einleitung

1.1 Allgemein

Die Schizophrenie ist eine schwere psychiatrische Erkrankung, welche die betroffenen Menschen und ihr soziales Umfeld stark belasten kann. Als zugrunde liegende Pathophysiologie der Erkrankung wird unter anderem eine beeinträchtigte neuronale Plastizität angenommen. Ein Aspekt der beeinträchtigten neuronalen Plastizität ist eine veränderte Erregbarkeit des motorischen Kortex, insbesondere durch eine Beeinträchtigung der GABAergen Interneuronennetzwerke. Mit verschiedenen psychopharmakologischen, psychotherapeutischen, psychosozialen und ergänzenden neurobiologischen Therapieverfahren wird versucht, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Allerdings wirken diese Therapieverfahren vor allem auf die Positivsymptome der Erkrankung, wie z. B. Halluzinationen und Wahn, aber haben nur wenig Auswirkung auf die negativen und kognitiven Symptome. Letztere sind besonders entscheidend, da diese die Lebensführung und Lebensqualität deutlich beeinträchtigen. Seit einigen Jahren mehren sich die Hinweise, dass eine aerobe Sportintervention Gehirnplastizität induzieren und die kognitiven Funktionen gesunder Teilnehmer und Menschen mit neuropsychiatrischen Störungen verbessern kann. Dies ist neben anderen positiven Aspekten von sportlicher Betätigung der Grund dafür, dass in Leitlinien sport- und bewegungstherapeutische Elemente im Gesamtbehandlungsplan schwerer psychischer Erkrankungen empfohlen werden (World Health Organization 2010; Heran et al. 2011; DGPPN 2015). Eine wesentliche Studie zur Untersuchung der Auswirkungen einer Sportintervention auf schizophrene Erkrankte war die Pilotstudie „Exercise-I“ (Pajonk et al. 2010). Hintergrund dieser vorliegenden Untersuchung waren die Forschungsergebnisse aus Tierversuchen, die zeigen, dass körperliche Aktivität zu einer Veränderung der Plastizität im Hippokampus führen kann (van Praag et al. 1999a). Auch andere Studien konnten eine adulte Neurogenese im Bereich des Hippokampus bei älteren Menschen zeigen (Eriksson et al. 1998). Die Ergebnisse der Pilotstudie bestätigten und ergänzten diese Befunde. Im Rahmen der Folgestudie „Exercise-II“ sollte nun geklärt werden inwiefern schizophrene Erkrankte von einem sporttherapeutischen Konzept im Sinne einer aeroben Sportintervention profitieren und welche Wirkmechanismen dafür verantwortlich sind. Meine Untersuchung, welche der Dissertation zugrunde liegt, war Teil der Exercise-II-Studie und bezog sich auf die Auswirkungen eines aeroben Ausdauertrainings auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex.

In meiner Dissertation untersuche ich mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) die Auswirkung einer dreimonatigen Sportintervention auf die motorkortikale

Erregbarkeit bei Menschen, die an einer Schizophrenie erkrankt sind, im Vergleich zu gesunden Teilnehmern.

1.2 Theoretischer Hintergrund

1.2.1 Definition und Pathologie der Schizophrenie

Der Begriff Schizophrenie wurde von Eugen Bleuler geprägt und beschreibt eine schwere psychiatrische Erkrankung. Die Diagnose einer Schizophrenie wird nach dem diagnostischen Manual ICD-10 ("International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems") (Dilling 2005) gestellt. Die Kapitel F20-29 der ICD-10 befassen sich mit der Schizophrenie sowie schizotypen und wahnhaften Störungen. Pathophysiologisch wird von einer multifaktoriellen Genese der Erkrankung ausgegangen (Robert Koch Institut 2010; DGPPN 2015). Unterschieden werden positive, negative, katatone und affektive Symptome sowie Störungen der Kognition (Mäkinen et al. 2010; Chang et al. 2011; DGPPN 2015). Die Prognose der Erkrankung ist abhängig vom Ausprägungsgrad der Negativ- oder Positivsymptomatik sowie von kognitiven Defiziten. Ein hoher Anteil an Negativsymptomatik ist prognostisch ungünstig, unter anderem da diese häufig schleichend beginnt und länger unerkannt und unbehandelt bleibt (Kirkpatrick et al. 1989; Jablensky et al. 2000; Hasan et al. 2012b). Die Negativsymptomatik ist charakterisiert durch Affektverflachung, Antriebslosigkeit, Anhedonie, mangelnde Selbstfürsorge, Leistungsknick, sozialen Rückzug und Interessenverarmung. Die Negativsymptomatik hat im Verlauf der Erkrankung einen größeren Einfluss auf das psychosoziale Funktionsniveau des Individuums als die Positivsymptomatik (Rabinowitz et al. 2000; Fleischhacker et al. 2008; Hasan et al. 2012b). Insbesondere lassen sich eine Negativsymptomatik und kognitive Beeinträchtigungen nur unzureichend über die üblichen Therapieformen, wie pharmakologische, psychotherapeutische oder andere somatische Therapien verbessern (Hasan et al. 2012b), was häufig mit einer lebenslangen sozialen Beeinträchtigung und hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden ist (Salize und Rössler 1996; Saha et al. 2007).

Eine vielversprechende psychosoziale Intervention mit neurobiologischem Wirkmechanismus ist die sportliche Betätigung. Um sinnvolle Sportinterventionen in die Therapie miteinbinden zu können, ist es wichtig die Einflüsse der Pathophysiologie, Ausprägungsgrad der Symptome, Teilremissionen und Medikation zu berücksichtigen. Bedingt durch diese Komplexität der Erkrankung sollte das Sportprogramm individuell gestaltet und wegen des passiven Lebensstils, sozialen Rückzugs, möglichen Rezidiven und verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit gut begleitet, regelmäßig überprüft und angepasst werden. Um bessere Rückschlüsse auf die Wirkweise zu ziehen, ist eine Begleitforschung zu neuronalen Effekten der Sportinterventionen notwendig. Dabei bietet

sich die in meiner Arbeit verwendete und im Verlauf beschriebene transkranielle Magnetstimulation als Methode zur Evaluation der kortikalen Erregbarkeit an.

1.2.2 Epidemiologie

Weltweit gehört die Schizophrenie, auch wegen wiederkehrenden Rezidiven und chronischen Krankheitsverläufen, zu einer der zehn sozioökonomisch teuersten Erkrankungen (Gaebel et al. 2006; Gustavsson et al. 2011). Die Erkrankung ist geschlechterunspezifisch und betrifft Frauen und Männer etwa gleichermaßen (Crismon et al. 2014). In der Regel tritt diese zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auf, wobei Männer im Schnitt 3-4 Jahre früher erkranken d. h. zwischen dem 20. bis 24. Lebensjahr (DGPPN 2015). Statistisch gesehen werden bei Frauen zwei Erkrankungsgipfel unterschieden, der erste liegt zwischen dem 25. und 29. Lebensjahr, der zweite folgt nach der Menopause (Häfner 2003). Weltweit liegt die Lebenszeitprävalenz für eine Schizophrenie zwischen 0,5-1,6 %, wobei die Zahl neu auftretender Fälle jährlich bei etwa 0,01 % liegt (DGPPN 2015). Aufgrund vielfältiger Ursachen (z. B. somatische Komorbidität, Suizide) ist die Lebenserwartung bei Menschen mit einer Schizophrenie um 20 bis 30 Jahre im Vergleich zur Vergleichspopulation reduziert (De Hert et al. 2011).

1.2.3 Umwelt und genetische Faktoren

Umweltbedingte und genetische Faktoren spielen bei der Erkrankung der Schizophrenie eine wesentliche Rolle und sind für die gestörte Gehirnentwicklung während der prä- und postnatalen Periode mit verantwortlich (Schmitt et al. 2011). Eine große Bedeutung für die Hirnentwicklung hat dabei die frühe perinatale Phase (spätes erstes und zweites Trimester) (Fatemi und Folsom 2009). Auch Umweltfaktoren spielen für die Entwicklung mit etwa 60 % eine nicht unerhebliche Rolle (Benros et al. 2011). Zu den identifizierten Umweltfaktoren gehören u. a. eine vorgeburtliche mütterliche Virusinfektion, wie z. B. Influenza, Polio, Herpes (Hagberg et al. 2012), hypoxische Komplikationen bei der Geburt (Sommer et al. 2010), Drogenmissbrauch (z. B. Cannabisgebrauch), psychiatrische Komorbiditäten, psychosozialer Stress während der perinatalen Periode (Zornberg et al. 2000; Schmitt et al. 2007) und im Erwachsenenalter (Schmitt et al. 2011) oder Migration (McGrath et al. 2008) und Urbanizität (van Os et al. 2010). Individuen, die in einem höheren Grad der Urbanisierung leben, haben ein höheres Risiko zu erkranken, als Menschen aus ländlichen Gebieten (Pedersen und Mortensen 2001). Das Risiko, psychotische Symptome im Laufe des Lebens zu entwickeln ist bei Migranten der ersten und zweiten Generation und Minderheiten aller Kulturkreise erhöht (Rapoport et al. 2012). Auch zählt die Traumatisierung (körperliche, sexuelle und emotionale Misshandlung) zu den reproduzierten Risikofaktoren und traumatisierte Erkrankte zeigen prognostisch ein schlechteres Behandlungsergebnis (Teicher und Samson 2013). Epigenetische Mechanismen, welche die Chromatinstruktur verändern, wie die Histon-Acetylierung und DNA-Methylierung können Effekte von Umweltfaktoren auf die Transkriptionsregulation

spezifischer Gene vermitteln und ein wichtiger Faktor dieser Gen-Umwelt-Interaktion sein (Sun et al. 2013). Der genetische Einfluss auf die Pathogenese zeigt sich durch Zwillingsstudien (Sullivan et al. 2003) und durch genomweite Assoziationsstudien, die 168 Gene mit einer Risikoerhöhung identifiziert haben (Ripke et al. 2013).

1.2.4 Verschiedene Erklärungsmodelle und neurobiologische, Bildgebungs- und physiologische Befunde

Für die Erkrankung der Schizophrenie werden verschiedene neurobiologische Erklärungsmodelle auf der Basis unterschiedlicher Neurotransmittersysteme diskutiert. Als weitere Erklärungsmodelle dienen die Diskonnektivitätshypothese, die Disinhibitionshypothese und die Hypothese der gestörten neuronalen Plastizität. Allerdings ist zu betonen, dass die verschiedenen Theorien nicht als unabhängig voneinander zu verstehen sind, sondern miteinander interagieren (Woo et al. 1998; Coyle 2006; Beneyto et al. 2011; Krystal und Moghaddam 2011; Howes et al. 2015). In Bezug auf die neurochemischen Hypothesen gibt es Befunde für eine Störung des dopaminergen, glutamatergen und GABAergen Stoffwechsels (Snyder et al. 1976; Lewis et al. 2003; Coyle et al. 2006; Powell et al. 2012), wobei am ehesten von einer gestörten Interaktion dieser Transmittersysteme ausgegangen werden muss. In meiner Dissertation geht es um die Untersuchung der trainingsinduzierten Veränderung der kortikalen Erregbarkeit, die bei Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie die gestörte Plastizität kompensieren bzw. minimieren kann. Aus diesem Grund gehe ich primär auf die gestörte neuronale Plastizität ein und beschreibe nur im Ansatz die anderen Hypothesen um die Komplexität und das Zusammenspiel zu vermitteln.

1.2.4.1 Dopamin

Als erstes neurobiologisches Erklärungsmodell der Schizophrenie wurde von einer mesolimbischen Hyperaktivität des Neurotransmitters Dopamin ausgegangen (Snyder 1976). Mit Hilfe pharmakologischer Untersuchungen bei gesunden Teilnehmern konnte insbesondere der D2-Rezeptor mit der Pathophysiologie der Schizophrenie in einen Zusammenhang gebracht werden. Dopaminagonisten konnten bei diesen die typischen psychotischen Symptome der Schizophrenie induzieren (Matthysse 1973; Snyder 1976; Kapur 2003). Um die Erkrankung zu behandeln, werden heute Antipsychotika therapeutisch genutzt, die an D2-Rezeptoren antagonistisch wirken und diese blockieren (Seeman und Lee 1975). Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) konnte bei Menschen mit einer Schizophrenie ein Ungleichgewicht des Neurotransmitters Dopamin festgestellt werden, der in den verschiedenen Regionen des Gehirns in unterschiedlichen

Konzentrationen vorkommt und die Theorie der regionalen Spezifität des Neurotransmitters Dopamin unterstützt (Davis et al. 1991; Howes und Kapur 2009). Carlsson, Howes und Kapur beschrieben, dass die bekannten Positivsymptome wie eine psychotische Realitätsverkenning (Wahn) oder Halluzinationen durch eine Überaktivität dieses Neurotransmitters im mesolimbischen System und die Negativsymptome und kognitiven Defizite durch eine Unterfunktion im frontalen Kortex (v. a. links) ausgelöst werden können (Carlsson 1978; Howes und Kapur 2009). Auch unter Einbeziehung genetischer und umweltbedingter Komponenten kann allerdings die Dopaminhypothese nur unzureichend alle Aspekte der schizophrenen Pathologie erfassen (Howes et al. 2012). Weder mit typischen (Antipsychotika der ersten Generation), noch atypischen Antipsychotika (Antipsychotika der zweiten Generation), die beide in den Dopaminstoffwechsel eingreifen, können die gesamte Symptomatik, insbesondere kaum die Negativsymptome und kognitiven Defizite, behandelt werden (Hasan et al. 2012b). Auf der anderen Seite wurde in neueren Übersichten hergeleitet, dass die dopaminerge Störung bei der Schizophrenie auch einen Teil der kognitiven Defizite erklären kann (Dienel und Lewis 2019). Insgesamt deuten diese Befunde jedoch auf eine komplexe Netzwerkstörung bei der Schizophrenie hin (siehe unten).

1.2.4.2 Glutamat und GABA

Ein weiteres Erklärungsmodell der Erkrankung ist ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung, vereinfacht dargestellt durch das Glutamat/GABA Verhältnis (Howes et al. 2015; Stan et al. 2015). Aus pharmakologischen Beobachtungen mit gesunden Teilnehmern, die unter der Einnahme von Glutamatantagonisten wie Ketamin oder Phencyclidin ähnliche Positiv- und Negativsymptome und kognitive Defizite entwickelten wie bei der Schizophrenie, konnte sich die Glutamathypothese als ein weiteres Erklärungsmodell etablieren (Coyle 2006; Howes et al. 2015). Glutamat ist einer der wichtigsten Neurotransmitter, wirkt exzitatorisch, depolarisiert die Membran der innervierten Nervenzelle und ist ein Antagonist des Neurotransmitters GABA (Coyle et al. 2006; Benes et al. 2007; Gallinat et al. 2007; Paz et al. 2008; Ishikawa und Hashimoto 2011; Krystal und Moghaddam 2011). Die beiden Transmittersysteme Glutamat und GABA sind eng miteinander verknüpft und beeinflussen sich gegenseitig (Coyle et al. 2006; Howes et al. 2015). In einer einfachen Unterteilung können die glutamatergen Neurotransmitter in ionotrope und metabotrope unterteilt werden. Die ionotropen NMDA-Rezeptoren (N-methyl-D-Aspartat) sind wichtige Mediatoren der synaptischen Plastizität, sind im Gehirn weit verbreitet und weisen im Vergleich zu den Dopaminrezeptoren, die vor allem fronto-

striatal lokalisiert sind, eine höhere Dichte in kortikalen und subkortikalen Arealen (auch in assoziativen Kortices) auf (Javitt et al. 2012). Die Glutamathypothese postuliert ein Ungleichgewicht, bestehend aus einer dysfunktionalen glutamatergen Transmission mit einer regionalen erhöhten Glutamatkonzentration (Tebartz van Elst et al. 2005; Gallinat 2007) und eine Hypofunktion des NMDA-Rezeptors (Coyle 2006; Paz et al. 2008). Der prinzipielle Gegenspieler in diesem Modell GABA ist für die Inhibition verantwortlich. Eine präfrontale Veränderung der Synthese und Wiederaufnahme des Neurotransmitter GABA konnte anhand postmortaler Untersuchungen am Gehirn von verstorbenen Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie festgestellt werden (Yurgelun-Todd et al. 2005). Diese Veränderung wird für eine präfrontale Dysfunktion der Erkrankung mitverantwortlich gemacht (Yurgelun-Todd et al. 2005). Zusätzlich konnte eine reduzierte Anzahl der GABAergen Zellen ermittelt werden, die durch eine verringerte Expression des GABA-synthetisierenden Enzyms Glutaminsäure Decarboxylase (GAD67) verursacht wird (Guidotti et al. 2000). Die dadurch verursachte reduzierte Inhibition resultiert aus einem Summationseffekt der strukturellen Veränderung der GABAergen Interneurone, des Enzyms Glutaminsäure Decarboxylase und der GABA-vermittelten Genexpression in den verschiedenen Arealen des Gehirns (frontal, okzipital und den basalen Ganglien, einschließlich des primären motorischen Kortex (M1) (Benes 1998; Benes et al. 1991; Woo et al. 2004; Benes et al. 2007; Hashimoto et al. 2008a,b; Dienel und Lewis 2019). Magnetresonanzspektroskopische Studien (Studien mit der Magnetfeldtherapie) mit Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie kamen allerdings zu unterschiedlichen Ergebnissen (Chiapponi et al. 2016). In Studien, welche die Erkrankung je nach Region, Krankheitsphase oder Behandlung untersuchten, konnten erhöhte, verminderte oder unveränderte GABA-Werte gemessen werden. Biochemische multimodale Studien konnten in vitro bei Menschen mit einer Schizophrenie einen reduzierten Glutamatgehalt (hippokampale Reduktion der Glutamat-Signalisierung) feststellen, der GABA-Wert war, wie bei gesunden Menschen im Normalbereich. Diese Studien konnten keinen Hinweis auf ein Defizit in der GABA-Synthese feststellen (Chiapponi et al. 2016).

1.2.4.3 Diskonnektivität, Befunde und Symptomatologie

Die Diskonnektivität ist eine neurofunktionelle Störung und wird als zusätzliche Hypothese für die Genese der Schizophrenie herangezogen. Sie resultiert aus einer veränderten Aktivität und Funktion der drei vorher genannten Neurotransmitter Dopamin, Glutamat und GABA (Stephan et al. 2009; Dienel und Lewis 2019). Es wird von einer gestörten neuronalen Kommunikation ausgegangen, die auf Mikro- (Zell-Zell-Kommunikation) und

Makroebene stattfindet (Kommunikation verschiedener Hirnarealen) (Stephan et al. 2009). Diese Hypothese wurde über die Jahre weiterentwickelt und erlaubt eine gute Integration von biologischen Befunden und der Symptomatologie der Schizophrenie (Stephan et al. 2009). In einer Übersichtsarbeit fassten Schmitt et al. 2011 dazu verschiedene Befunde zusammen, die Grundlagen zur Entwicklung neuer therapeutischer Interventionen bilden können. Anhand von Tierstudien Neugeborener mit einer Hippokampusläsion konnten im frühen Erwachsenenalter die gleichen Verhaltens- und neurobiologischen Defizite im präfrontalen Kortex aufgezeigt werden, wie sie dem Krankheitsbild der Schizophrenie zugeordnet werden können (Tseng et al. 2008; Gruber et al. 2010). Das Muster der allgemeinen Volumenatrophie bei der Magnetresonanztomographie (MRT) kann bei der Erkrankung ein Hinweis auf eine Störung der Neuroplastizität und des Volumenverlustes der Regionen sein, die mit einer Störung der Konnektivität zusammenhängen. Anhand einer groß angelegten longitudinalen Studie, die den fortschreitenden Krankheitsverlauf der Schizophrenie umfasst, konnten Meta-Analysen struktureller Magnetresonanztomographien (sMRT) in Bezug auf eine gestörte Makrokonnektivität ein Volumendefizit, das besonders im Anfangsstadium ausgeprägt ist (Andreasen et al. 2011) von 5-10 % der grauen Substanz besonders im medialen Temporallappen, einschließlich des Hippokampus, im heteromodalen Assoziationskortex und im präfrontalen, anterioren, cingulären, oberen temporalen und parietalen Kortex und dem Thalamus offenbaren (Ellison-Wright et al. 2008; Glahn et al. 2008; Fornito et al. 2009; Ellison-Wright und Bullmore 2010; De Peri et al. 2012; Haijma et al. 2013). Weitere Meta-Analysen deuten in mehreren Phasen der Schizophrenie auf eine bilaterale Volumenreduktion des Hippokampus (der linke ist dabei mehr betroffen) hin (Adriano et al. 2012; Shepherd et al. 2012). Allerdings konnte in den verschiedenen Studien weder ein Neuronenverlust im Hippokampus festgestellt werden noch ließ sich eindeutig klären ob das Volumen des Hippokampus im Laufe der Erkrankung eher statisch ist oder dieser tatsächlich überdurchschnittlich kleiner wird (Pajonk et al. 2010). Zusammenfassend zeigen die verschiedenen Studien, dass die Temporallappenstrukturen Hippokampus und Amygdala unter allen Hirnstrukturen diejenigen sind, die bei der Erkrankung am meisten beteiligt sind und Grundlage neuer therapeutischer Interventionen sein können. Postmortale Studien unterstützen dieses Ergebnis (Bogerts et al. 1985; Bogerts et al. 1990) und konnten zusätzlich eine Reduktion des Neuropils und der Synapsen (Kempermann et al. 1997; Schmitt et al. 2009; Pajonk et al. 2010) sowie eine verminderte Oligodendrozytenzahl und Expression in den präfrontalen und hippokampalen Subregionen (speziell Gyrus dentatus (CA4-Region)) aufzeigen (Schmitt et al. 2009). Dies spiegelt sich in einer Beeinträchtigung

der Nervenzellbildung wieder und führt zu einer gestörten Mikro- und Makroverschaltung (Hof et al. 2003; Schmitt et al. 2009). Im ausgedünnte Gyrus dentatus konnte auch eine reduzierte Anzahl der Körnerzellen nachgewiesen werden (Falkai und Bogerts 1986), was zum Teil mit einem gestörten neuroregenerativen Mechanismus im menschlichen Gehirn zusammenhängen könnte (Falkai et al. 2015). Studien unter Verwendung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS-Studien), die am motorischen Kortex, dem Gyrus praecentralis, im Bereich des Frontallappens durchgeführt werden, deuten auf eine veränderte motorkortikale Erregbarkeit und Plastizität (reduzierte Langzeit-Potenzierung (LTP) und gestörte Langzeit-Depression (LTD)) hin (Hasan et al. 2013a). Auf die Befunde gehe ich im Detail im gleichnamigen Kapitel ein.

1.2.4.4 Neuronale Plastizität und Schizophrenie – Definition

Wie zuvor bereits beschrieben, sind die Transmitter GABA und Glutamat wichtige Mediatoren der neuronalen Plastizität. Plastizität beschreibt dabei eine strukturelle und funktionelle Reaktionsfähigkeit eines Organismus auf externe Reize, individuelle Erfahrungen und Umwelteinflüsse (Massey und Bashir 2007; Lewis 2009; Caroni et al. 2010; Kullmann und Lamsa 2011; Lee et al. 2012). Die Neuordnung der synaptischen Verbindungen und damit die Fähigkeit des Gehirns auf Herausforderungen und individuelle Erfahrungen zu reagieren und sich diesen anzupassen, wird aus Sicht der systematischen Neurowissenschaften unter dem Begriff „neuronale Plastizität“ zusammengefasst. Diese ist von den Veränderungen der synaptischen Aktivität und der neuronalen Mikro- und Makrokonnektivität abhängig und ist eng mit der Modulation der dendritischen Länge, neuronalen Verästelung und der dazugehörigen Neurogenese assoziiert (Massey und Bashir 2007; Caroni et al. 2010; Kullmann und Lamsa 2011; Lee et al. 2012).

1.2.4.5 Beeinträchtigte neuronale Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie – Stand der Forschung

In den letzten Jahren wurden einige Studien zur Pathogenese der Schizophrenie durchgeführt die sich bei Verwendungen von Methoden der klinisch-experimentellen Neurophysiologie primär auf den Befund einer beeinträchtigten bzw. mangelhaften Plastizität beziehen (z. B. Strube et al. 2016; Ribolsi et al. 2017; Mehta et al. 2019). Auf molekularer Ebene existieren Mechanismen, die eine verminderte Erregbarkeit und eine rezidivierende Hemmung, wie z. B. über die NMDA-Rezeptoren (Coyle 2006; Balu und Coyle 2011) oder glutamaterge, dopaminerge und GABA-erge Mechanismen vermitteln und eine Unterdrückung der Eingangssignale verursachen (Abbott und Regehr 2004; Deng und Klyachko 2011; Granger und Nicoll 2014; Dienel und Lewis 2019). NMDA-

Rezeptoren sind wichtige Vermittler der Plastizität und stellen unter anderem die molekulare Basis für die Lernprozesse der Langzeit-Potenzierung (englisch long-term potentiation, LTP) und der Langzeit-Depression dar (englisch long-term depression, LTD) (Miyamoto 2006; Zorumski und Izumi 2012). Mittels nicht-invasiver Hirnstimulationen können sowohl die Erregbarkeit (Exzitabilität) des motorischen Kortex untersucht werden (siehe Methodikteil), als auch langfristige Änderungen der Erregbarkeit des motorischen Kortex (Plastizität) induziert werden. Verfügbare nicht-invasive Stimulationsverfahren umfassen beispielsweise die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) oder die gepaarte assoziative Stimulation (PAS). Für die Untersuchung der Erregbarkeit und die Quantifizierung der Erregbarkeitsveränderungen über die Zeit wird am häufigsten die diagnostische TMS verwendet. Auch in meiner Arbeit verwende ich die verschiedenen TMS-Paradigmen zur Evaluation der Erregbarkeitsveränderungen im motorischen System vor und nach der Sportintervention über die Zeit (siehe unten). Im weiteren Verlauf beschreibe ich zunächst Studien die nicht-invasive Stimulationsverfahren verwendet haben, um a) Unterschiede in der Erregbarkeit zwischen Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Teilnehmern und b) um die motorkortikale Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Teilnehmern zu untersuchen. Insgesamt zeigt sich, dass bei diesen Messungen der neuronalen Erregbarkeit und Plastizität Menschen mit einer Schizophrenie eine Disinhibition und ein reduziertes Ansprechen auf den plastischen Stimulus zeigen. Dieses wird im Folgenden detailliert dargestellt.

1.3 Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.3.1 Das Prinzip der TMS-Parameter

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) erlaubt eine schmerzlose und nichtinvasive Stimulation kortikaler Areale und ist bei physiologischen und pathophysiologischen Fragestellungen, wie der Untersuchung der kortikalen Erregbarkeit, Konnektivität und Plastizität in den kognitiven Neurowissenschaften seit Jahren etabliert (Fitzgerald et al. 2004; Siebner und Ziemann 2007; Valero-Cabré et al. 2017). Die TMS ist eine geeignete Methode, um eine Veränderung der neuronalen Plastizität des primären motorischen Kortex (M1) nach einer Intervention, wie hier eine dreimonatige Sportintervention zu untersuchen und zu quantifizieren (Maeda et al. 2003; Paulus et al. 2008; Valero-Cabré et al. 2017). Basierend auf dem physikalischen Grundprinzip der TMS, der elektromagnetischen Induktion, wird in einer Spule mittels der schnellen und kurzen Entladungszeit eines Kondensators, ein zeitlich wechselndes Magnetfeld induziert (Barker et al. 1985). Dieses durchdringt die Schädelkalotte und induziert durch den schnellen zeitlichen Richtungswechsel (Faraday-Prinzip) in elektrisch leitenden Strukturen einen Stromfluss, der entgegengesetzt zur Richtung des Magnetfeldes fließt (Maeda et al. 2003; Siebner und

Ziemann 2007). Die elektrisch leitenden biologischen Strukturen sind dabei die im rechten Winkel zum durch die Spule applizierten Magnetfeld liegenden horizontalen kortikalen Axone der Interneurone. Diese modulieren die Erregbarkeit der Pyramidenneurone (Siebner und Ziemann 2007). Die Eindringtiefe bei der TMS beträgt circa 2 cm, so dass subkortikale Areale nur indirekt beeinflusst werden können (Epstein et al. 1990).

1.3.2 TMS-Befunde im Bereich der Schizophrenie

Durch Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation konnten in den letzten Jahren wichtige Hinweise bezüglich der Pathogenese der Schizophrenie zusammengetragen werden. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Bunse et al. 2014 wurden 24 Studien bezüglich TMS und kortikaler Erregbarkeit bei Menschen mit einer Schizophrenie zusammengefasst. Die meisten Studien zeigten eine kortikale Desinhibition, die durch eine reduzierte intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulationsintervallen (SICI) reflektiert wird und die Theorie einer gestörten GABAergen Transmission unterstreicht (Lewis et al. 2005; Benes et al. 2007). In Bezug auf eine veränderte kortikale Innervationsstille (CSP) waren in dem Bereich der Schizophrenie die Ergebnisse inkonsistent, was zum Teil mit den unterschiedlichen Krankheitszuständen (erste Episode, chronisch Erkrankte, unterschiedliche Antipsychotika) zusammenhängen könnte. Angenommen wird, dass auch die antipsychotische Behandlung die kortikale Erregbarkeit beeinflusst. Eine Behandlung mit Clozapin, Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon zeigt unterschiedliche Effekte auf die kortikale Erregbarkeit bei Menschen mit einer Schizophrenie. Beispielsweise ist eine Behandlung mit Clozapin mit einem Anstieg der CSP assoziiert (Daskalakis et al. 2008b; Liu et al. 2009; Übersicht: Bunse et al. 2014). Im Gegensatz dazu führte die Einnahme von Olanzapin, Quetiapin und Risperidon zu einer reduzierten CSP. Andere Studien konnten diesen Befund wiederum nicht bestätigen (Daskalakis et al. 2008b; Liu et al. 2009). Eine Wirkung der Antipsychotika auf die intrakortikale Fazilitation (ICF) konnte nicht beobachtet werden. Untersuchungen mit dem Medikament Olanzapin konnten mit einer reduzierten motorische Ruheschwelle (RMT) und einer erhöhten transkallosalen Inhibition in Verbindung gebracht werden (Fitzgerald et al. 2002). Zusätzlich zu diesen Erkenntnissen belegen TMS-Studien eine beeinträchtigte interkortikale Konnektivität, die durch veränderte motorische Schwellen reflektiert werden (Pascual-Leone et al. 2002), oder durch eine Beeinträchtigung der transkallosalen Hemmung und ipsilateralen Silent Period (ISP) (Oxley et al. 2004). Analysen der RMT zeigen inkonsistente Ergebnisse, die wahrscheinlich ebenfalls auf die Wirkung der Antipsychotika zurückzuführen sind (Pascual-Leone et al. 2002). Pascual-Leone et al. 2002 verglichen 14 Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie, wobei nur sieben Menschen Antipsychotika einnahmen mit sieben gesunden Teilnehmern. Die Menschen mit einer Schizophrenie unter Antipsychotika zeigten eine verminderte SICI und eine um etwa 5% erhöhte RMT, bei den Menschen mit einer Schizophrenie, die keine Antipsychotika einnahmen und den gesunden Teilnehmern wurden keine Unterschiede

festgestellt. Normalerweise haben die gesunden Teilnehmer eine um 10 % höhere RMT auf der linken, als auf der rechten Hemisphäre. Das Gegenteil traf bei den unter Antipsychotika stehenden Menschen mit einer Schizophrenie zu. Die motorische Ruheschwelle auf der rechten Seite war im Vergleich zur linken Seite um 5-10 % erhöht. Auch zeigten die Menschen mit einer Schizophrenie unter Antipsychotika eine signifikant verminderte intrakortikale Hemmung gegenüber den anderen Teilnehmern. Dieser Unterschied war auf der rechten Hemisphäre stärker ausgeprägt. Aus dieser Studie geht hervor, dass Menschen mit einer Schizophrenie unter der Einnahme von Antipsychotika eine erhöhte RMT und eine verminderte intrakortikale Hemmung aufweisen. Zusammenfassend belegen TMS-Studien bei der Erkrankung eine motorische kortikale Desinhibition, wobei die meisten Übereinstimmungen in einer reduzierten SICI bestanden (Bunse et al. 2014). Im Allgemeinen kann die reduzierte SICI mit einer Veränderung der GABAergen Interneurone verknüpft werden (Ziemann et al. 2015). Dieser Befund wird auch durch die zuvor zitierten neuropathologischen Studien unterstützt, die eine Reduktion der GABAergen Interneurone oder eine Reduktion der GAD67 gezeigt haben. In meiner Dissertation verwende ich die TMS zur Überprüfung der verschiedenen Parameter der kortikalen Erregbarkeit und gehe davon aus, ähnliche Anfangswerte in der Patientengruppe zu messen die sich durch die dreimonatige Sportintervention verbessern und sich den gesunden Teilnehmern angleichen.

1.4 Plastizitätsbefunde gemessen durch Methoden der Neurostimulation

1.4.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Eine repetitive Anwendung magnetischer Impulse auf das Gehirn durch die Schädelkalotte kann zu langanhaltenden Erregbarkeitsverschiebungen im Kortex führen. Abhängig vom angewendeten Stimulationsprotokoll kann rTMS eine langanhaltende oder abnehmende kortikale Erregbarkeit induzieren. Studien mit gesunden Teilnehmern haben gezeigt, dass niederfrequente rTMS (1 Hz) die kortikale Erregbarkeit reduzieren und hochfrequente rTMS (5 Hz) diese verstärken kann (Hallett 2007; Übersicht bei: Ziemann et al. 2015). Eine Sonderform der rTMS ist die Theta-Burst-Stimulation (TBS). Die TBS ist durch eine musterabhängige Erregbarkeitsmodulation charakterisiert: Die intermittierende Anwendung der Impulse führt zu einem fazilatorischen Effekt, während eine kontinuierliche Anwendung die kortikale Erregbarkeit reduziert (Huang et al. 2005). Anhand von Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass repetitive magnetische Stimulationsprotokolle (rTMS und TBS) unterschiedliche Effekte auf die Genexpression, eine Abnahme der GAD67-, Parvalbumin- und Calcium-bindenden Protein-Konzentration sowie eine Modulation der Hemmfunktion und der synaptischen Plastizität bewirken können (Funke und Benali 2011). Zwei wichtige Studien haben die Wirkung der rTMS bei

Menschen mit einer Schizophrenie untersucht (Fitzgerald et al. 2004; Oxley et al. 2004). Eine Studie in diesem Bereich verwendete eine hemmende Stimulation mit 1 Hz-rTMS über dem linken primär motorischen Kortex bei 16 Menschen mit einer Schizophrenie unter Antipsychotika, zehn Menschen mit einer Schizophrenie ohne Antipsychotika und 18 gesunden Teilnehmern. Eine Reduktion in der Erregbarkeit des stimulierten motorischen Kortex wurde wie erwartet in der gesunden Kontrollgruppe festgestellt. Unabhängig von der Medikation veränderte sich die Erregbarkeit des stimulierten motorischen Kortex dagegen in der Patientengruppe nicht. Dieses Defizit in der kortikalen Hemmung stellt ein Aspekt des Erkrankungsbild der Schizophrenie dar und wurde als Störung der LTP-artigen Plastizität diskutiert (Fitzgerald et al. 2004). In dieser rTMS-Studie wurde die These aufgestellt, dass die Pathophysiologie der Schizophrenie und damit die abnormale Gehirnplastizität möglicherweise mit einer abnormalen reduzierten kortikalen Hemmung (CI) zusammenhängt. Die Messungen der motorischen kortikalen Erregbarkeit und der kortikalen Hemmung wurden vor und nach einer 15 minütigen 1 Hz-rTMS durchgeführt. Als Probanden standen medikamentös, nicht-medikamentös erkrankte Menschen mit einer Schizophrenie und gesunde Probanden zur Verfügung. Alle drei Gruppen wiesen vor der rTMS die gleiche motorische kortikale Erregbarkeit auf, beide Patientengruppen zeigten im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine kürzere CSP und eine geringere kortikale Hemmung. Die kortikale Erregbarkeit, gemessen an den motorischen Schwellenwerten, verringerte sich nur in der Kontrollgruppe, allerdings nicht in beiden Patientengruppen. Signifikante Unterschiede wurden auch zwischen den Gruppen als Reaktion auf das rTMS für die Größe des motorisch evozierten Potentials (MEP) und die Dauer der CSP festgestellt. Schlussfolgernd konnte in beiden Patientengruppen eine verringerte Gehirnreaktion auf rTMS und Defizite bei der kortikalen Hemmung gezeigt werden. In einer weiteren Studie führte eine rTMS bei den gesunden Teilnehmern zu einer Zunahme der motorischen Ruheschwelle als Parameter der allgemeinen Erregbarkeit, aber nicht im Bereich der Patientengruppe (Siebner et al. 1998). Bei den gesunden Teilnehmern verringerte die 1 Hz-rTMS die CSP-Dauer als Parameter für die GABA-B vermittelte Hemmung (Siebner et al. 1998). Die Ergebnisse dieser Studien weisen auf eine reduzierte LTD-ähnliche Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie und auf eine gestörte NMDA- und GABA-Rezeptor vermittelte Neurotransmission hin. In einer anderen Studie mit den gleichen Stimulationsparametern wurden die Auswirkungen von rTMS auf den ipsilateralen prämotorischen Kortex untersucht (Oxley et al. 2004). Dabei wurde die Erregbarkeit des assoziierten primär motorischen Kortex von zwölf Menschen mit einer Schizophrenie mit zwölf gesunden Teilnehmern verglichen. Die gemessenen MEPs (ipsilateraler primär-motorischer Kortex) waren bei der Kontrollgruppe nach der Stimulation reduziert. Die Menschen mit einer Schizophrenie jedoch zeigten eine gegensätzliche Reaktion und reagierten mit Exzitation.

1.4.2 Erfahrungsabhängige Plastizität, um die kortikale Reorganisation und neuronale Plastizität im Bereich der Schizophrenie und gesunden Teilnehmern zu untersuchen

Studien mit gesunden Teilnehmern zeigen, dass eine willkürliche Daumenbewegung zu einer vorübergehenden Veränderung der TMS-evozierten Potentiale führen kann (Classen et al. 1998). In diesem Kontext ist es interessant, dass bereits eine sehr kurze Trainingsperiode zu einer nachweisbaren Veränderung in der Bewegungsorientierungsreaktion führt, was für eine kortikale Reorganisation und neuronale Plastizität spricht (Classen et al. 1998). Dieser Lerneffekt scheint mit dem Erwerb der motorischen Fähigkeiten verbunden zu sein und wird als eine Form des prozeduralen Erinnerungsvermögens betrachtet. Pharmakologische Untersuchungen zur aktivitätsabhängigen Plastizität mit Dextromethorphen und Lorazepam bei gesunden Teilnehmern zeigen, dass die NMDA-Rezeptoren und die GABAerge Inhibition dabei eine entscheidende Rolle spielen (Bütefisch et al. 2000). Daskalakis et al. 2008a untersuchte die aktivitätsinduzierte Plastizität von 14 mit und 6 ohne Antipsychotika behandelten Menschen mit einer Schizophrenie und 20 gesunden Teilnehmern. Dabei wurde die spontane Richtung, in die sich der Daumen durch die Stimulation mittels TMS bewegt, gemessen. Die Probanden absolvierten Bewegungsübungen mit ihrem Daumen in die gegensätzliche Richtung. Nach den Trainingseinheiten wurde erneut die spontane Richtung gemessen. Sowohl die medikamentösen als auch die nicht-medikamentösen behandelten Menschen mit einer Schizophrenie zeigten im Vergleich zu den gesunden Teilnehmern eine signifikant verringerte motorische Reorganisation. Dieses kann als Hinweis für eine Störung der erfahrungsabhängigen neuronalen Plastizität verstanden werden, die auf den Defiziten der Gamma-Aminobuttersäure, der N-Methyl-D-Aspartat- Neurotransmission oder des Dopaminstoffwechsels beruhen. Basierend auf der engen Assoziation zwischen der erfahrungsabhängigen Plastizität und den Veränderungen in den NMDA- und GABA-ergen Mechanismus wird vermutet, dass dieser Mechanismus zum Teil für das beobachtete Plastizitätsdefizit der Erkrankung verantwortlich ist (Daskalakis et al. 2008a).

1.4.3 Gepaarte-assoziative Stimulation (PAS)

Die TMS kombiniert mit einer peripheren Nervenstimulation wird als PAS bezeichnet und misst die assoziative LTP (Stefan et al. 2000). In der Praxis besteht dieses Protokoll aus einer repetitiven Paarung einer elektrischen peripheren Nervenstimulation (periphere Nerven oder Gesichtsnerven) mit einem zentralen TMS-Impuls, der auf den primären motorischen Kortex appliziert wird (Stefan et al. 2000; Pilurzi et al. 2013). Wenn der elektrische Stimulus 25 ms vor der TMS induziert wird, kommt es zu einer LTP, während eine Verkürzung dieser Zeit auf 10 ms eine LTD hervorruft. Bei den Untersuchungen von gesunden Teilnehmern wurde gezeigt, dass PAS eine langanhaltende Zunahme der M1-Erregbarkeit bewirkt und eng mit den NMDA-Rezeptoren assoziiert ist (Stefan et al. 2002; Stern et al. 2008). Bisher haben zwei Studien das Protokoll verwendet, um die assoziative

Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie zu überprüfen. Dabei wurden 15 antipsychotisch behandelte Menschen mit einer Schizophrenie mit 15 gesunden Teilnehmern in Bezug auf das PAS-Protokoll verglichen (Frantseva et al. 2008). Im Einklang mit der Hypothese der gestörten Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie fehlte nach PAS bei der Patientengruppe die LTP-assoziierte Plastizität und es wurde keine Erhöhung der MEP-Amplitude gemessen. (Frantseva et al. 2008). Es konnte darüberhinaus gezeigt werden, dass Menschen mit einer Schizophrenie zwar auf eine anodale tDCS (siehe unten) mit einer Steigerung der Erregbarkeit reagieren, jedoch nicht bei einer Stimulation mittels PAS (Strube et al. 2016). Auch waren inhibitorische Funktionen bei Menschen mit einer Schizophrenie gestört. Diese Studie weist daher auf ein fokales Defizit der motorkortikalen Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie hin (Strube et al. 2016).

1.4.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Eine andere Möglichkeit Plastizität zu induzieren, ist die konstante Applikation von schwachem Gleichstrom durch die Schädelkalotte (tDCS). Die tDCS kann die neuronale Aktivität entweder durch eine tonische Depolarisation (anodale tDCS) oder durch eine Hyperpolarisation (kathodale tDCS) modulieren (Übersicht bei: Nitsche et al. 2008). Während anodale Stimulation also die Erregbarkeit der Neurone erhöht, führt kathodale Stimulation zu einer Inhibition (Liebetanz et al. 2002; Nitsche et al. 2003a,b; 2004; 2008). Anodale tDCS erhöht und kathodale tDCS reduziert dabei im Gruppenvergleich die motorkortikale Erregbarkeit bei gesunden Teilnehmern (Dissanayaka et al. 2017). Die anodale und kathodische tDCS findet auch bei der Untersuchung einer nicht-fokalen kortikalen Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie Anwendung. Eine Querschnittsstudie mit neun an einer Schizophrenie Ersterkrankten, 13 chronisch Erkrankten und 22 gesunden Teilnehmer zeigte nach einer anodalen tDCS bei den chronisch Erkrankten keine LTP-ähnliche Antwort im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen (Hasan et al. 2011). Bei dieser chronischen Patientengruppe konnte die tDCS keine fazitätierenden Prozesse induzieren, was für eine beeinträchtigte Plastizität spricht. Drei aufeinanderfolgende Studien zu LTD-ähnlicher Plastizität, induziert durch kathodale tDCS replizieren die Ergebnisse einer beeinträchtigten kortikalen Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie und erweitern das Wissen in Bezug auf die Beteiligung von inhibitorischen intrakortikalen Netzwerken und der Verbindung einer beeinträchtigten Plastizität und interhemisphärischen Konnektivität (Hasan et al. 2012a,c; 2013a). Schließlich konnte eine Studie bei gesunden erstgradigen Angehörigen von Menschen mit einer Schizophrenie eine verminderte LTD-artige Plastizität auf der stimulierten Hemisphäre und eine überschießende Modulation auf der nicht stimulierten Hemisphäre zeigen (Hasan et al. 2013a). Diese Erkenntnisse heben die Rolle von hereditären Veränderungen hervor, die zu kortikalen Plastizitätsdefiziten bei Menschen mit einer Schizophrenie führen und lassen vermuten, dass eine reduzierte Plastizität zwar kein spezifischer, jedoch ein typischer Befund bei dieser Erkrankung ist. Mit dem Augenmerk

auf die LTD-ähnliche Plastizität ist es wichtig zu betonen, dass LTD nicht das Gegenteil von LTP ist, sondern eine spezifische Funktion im neuronalen Plastizitätsregulationsnetzwerk, in den Erinnerungsprozessen und in der Regulierung des Signal-Rausch-Verhältnis darstellt (Kemp und Manahan-Vaughan 2007; Gladding et al. 2009).

1.4.5 Effekte von rTMS und tDCS auf die Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie

Aktuelle Daten zeigen, wie zuvor dargestellt eine abweichende synaptische Plastizität als potenzielles pathophysiologisches Merkmal im Bereich der Schizophrenie. Eine neuere Meta-Analyse fasste die wesentlichen Studien bis Ende 2017 zusammen (Mehta et al. 2019). Als primärer Outcome wurde von den Autoren die standardisierte mittlere Differenz für die Differenzänderung der Amplitude des MEPs, gemessen mit einer Einzelpuls-TMS im Vergleich von Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Teilnehmern, festgelegt. Die Ergebnisse der insgesamt 16 Studien mit 189 Menschen mit einer Schizophrenie und 187 gesunden Teilnehmern zeigten, dass Menschen mit einer Schizophrenie eine verringerte Plastizität, ausgedrückt als MEP-Veränderungen, mit einer Effektgröße zwischen 0,66 (LTP) und 0,68 (LTD) aufwiesen. Heterosynaptische Plastizitätsstudien zeigten eine höhere Effektgröße (0,79) im Vergleich zu den homosynaptischen Plastizitätsstudien (0,62). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Insgesamt ergab die Meta-Analyse eine verminderte LTP- und LTD-ähnliche motorkortikale Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie und verdeutlichte, dass diese Effekte mit den Methoden der klinisch-experimentellen Neurophysiologie darstellbar sind (Mehta et al. 2019).

1.5 Mögliche neurobiologische Wirkmechanismen einer Sportintervention

Die biologischen Wirkmechanismen von Sport auf Funktionen des zentralen Nervensystems sind bereits mehrfach untersucht worden. Die meisten Daten wurden anhand von Tiermodellen erhoben (Pereira et al. 2007; Voss et al. 2013) und lassen nur indirekt Rückschlüsse auf den menschlichen Organismus zu. Viele Studien zeigen einen Einfluss auf die Neuro- und Angiogenese. Auf der hirnstrukturellen Ebene fördert eine Sportintervention die Neurogenese, im speziellen die Neubildung der Nervenzellen in den subventrikulären Zonen der Seitenventrikel und in der Subgranularzone des Gyrus dentatus im Hippokampus. Des Weiteren gibt es Hinweise auf einen positiven Einfluss auf die Bildung von Dendriten und Synapsen neuronaler Zellen. Zusätzlich erhöht sich die Vaskularisation, die Gefäßneubildung, Angiogenese und die Neubildung glialer Zellen (Astrozyten, Oligodendrozyten) wird gefördert (Pereira et al. 2007). Daneben wird ein Einfluss auf die Neurotransmitter gesehen. Die meisten Neurotransmittersysteme werden je nach Hirnregion und Rezeptorexpression beeinflusst und führen zu

Verhaltensänderungen (Vivar und van Praag 2013; Voss et al. 2013). Auch wird das Immunsystem positiv beeinflusst. Regelmäßige körperliche Aktivität fördert das Immunsystem und reduziert proinflammatorische Moleküle (De Hert et al. 2011; Schüle et al. 2012; Pedersen et al. 2015).

1.6 Sport und Schizophrenie

In der Literatur werden konsistente humane (Pereira et al. 2007) und tierexperimentelle Befunde zum Einfluss von Sport auf die Pathophysiologie der Schizophrenie angeführt (van Praag et al. 1999a,b; Vaynman et al. 2003). Wie im oberen Abschnitt beschrieben geht die Erkrankung mit einer Volumenreduktion primär im frontalen und temporalen Kortex einher. Diese impliziert in allen Stadien der Erkrankung metaanalytisch eine bilaterale Volumenreduktion des Hippokampus, die mit den Defiziten im Verbalgedächtnis korreliert (Seidman et al. 2002; Steen et al. 2006). Anhand postmortaler Studien konnte gezeigt werden, dass die hippokampale Volumenreduktion durch eine Reduktion des Neuropils und insbesondere der Synapsen und nicht durch einen Neuronenverlust bedingt ist (Harrison und Weinberger 2005; Schmitt et al. 2009). Da die Negativsymptomatik und kognitiven Defizite durch eine Psychotherapie oder medikamentöse Therapie häufig nicht ausreichend behandelt werden können, werden neue therapeutische Ansätze gesucht. Eine Idee ist es mittels neuer Interventionen die gestörte Plastizität (siehe oben) zu modulieren, um damit neue pathophysiologisch-orientierte Therapien zu etablieren. Seit einigen Jahren werden hier Sportinterventionen als eine Möglichkeit für diesen Ansatz diskutiert. Im weiteren Verlauf werde ich dazu einige neurobiologische und klinische Befunde anführen, die in Tier- und Humanstudien, Gehirnstruktur und -funktion und Wachstumsfaktoren unterteilt sind.

1.6.1 Neurobiologische und klinische Befunde

Die meisten Daten zu den neurobiologischen Wirkmechanismen von Sportinterventionen stammen aus Tiermodellen und lassen sich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen (Voss et al. 2013). Für den Menschen stehen häufig nur indirekte Messparameter, wie die funktionelle und strukturelle Magnetresonanztomografie oder eine Bestimmung der Wachstumsfaktoren (z. B. BDNF, VEGF) und Entzündungsparameter (z. B. Interleukine) im peripheren Blut zur Verfügung. Eine klassische Studie mit gesunden Nagetieren in einem großen Käfig mit einer angereicherten Umgebung (EE = eng.: „Enriched Environment“ = komplexe Kombination aus sozialer, kognitiver und körperlicher Stimulation) mit Bällen, Tunneln und Leitern konnte durch diese Intervention eine Verbesserung des Lernens und des Gedächtnisses zeigen (Hebb 1947). Es existieren viele Studien, die über einen positiven Effekt von EE auf das Verhalten und die Gehirnfunktion (räumliche Gedächtnis-, neuroanatomische, zelluläre und molekulare Tests) von Nagetieren berichten (Greenough et al. 1973; Rosenzweig und Bennett 1996).

Insbesondere wurden Veränderungen wie erhöhtes Gewicht des Gehirns, Neurotransmittergehalt, Gliogenese, synaptische Plastizität, dendritisches Wirbelsäulenwachstum, Hochregulierung neuronaler Signalmoleküle, Neurotrophinspiegel und adulte Hippokampusneurogenese beschrieben, die mit einer kognitiven Verbesserung assoziiert ist (van Praag et al. 2000; Nithianantharajah und Hannan 2006). Interessanterweise zeigte die Evaluierung der verschiedenen Aspekte von EE in den Tierversuchen, dass allein durch Bewegung viele der beobachteten Veränderungen hervorgerufen werden können. In einer Studie mit Mäusen wurde der Effekt körperlichen Trainings auf das Risiko eine Schizophrenie zu entwickeln untersucht. In dieser Studie wurde die These aufgestellt, dass Individuen, die einer mütterlichen antiviralen Immunantwort ausgesetzt sind, später aufgrund verminderter adulter Neurogenese für psychiatrische Pathologien anfällig sein könnten. Die Autoren verwendeten die Injektion von doppelsträngiger RNA (Polyriboinosinpolyribocytidylsäure; PIC) bei schwangeren Mäusen, um eine mütterliche viral-ähnliche Infektion und Schizophrenie-ähnliches Verhalten bei den Nachkommen zu induzieren. Bei der Nachkommenschaft wurden Beeinträchtigungen im Freilandtest und in der sensomotorischen Reizverarbeitung mit der Methode der Vorimpuls-Hemmung (prepulse inhibition, abgekürzt PPI) der Schreckreaktion gemessen. Die Verhaltensdefizite wurden von einer reduzierten adulten Hippokampus-Neurogenese begleitet. Die Telomerase-Aktivität in neuronalen Vorläuferzellen war bei diesen Tieren von Geburt an reduziert und diese Telomerverkürzung wurde in den gleichen Zellen im Erwachsenenalter gefunden. Wenn die Nachkommen viral-ähnlich infizierter Muttertiere einer sportlichen Betätigung, einem bekannten Stimulus der adulten Hippokampus-Neurogenese, ausgesetzt wurden, blieb der Phänotyp im Verhalten, in der adulten Neurogenese und in der zellulären Seneszenz erhalten. Zusammenfassend reduzierte die mütterliche viral-ähnliche Immunantwort die Telomerase-Aktivität und führte zu einer Verkürzung der Telomere in den neuronalen Vorläuferzellen. Wolf et al. 2011 konnte in dieser Studie demonstrieren, dass die positiven Verhaltens- und zellulären Effekte, die durch Sport induziert werden, in einem Mausmodell der Schizophrenie untersucht werden können. Weitere Mausmodelle konnten Sport einen neuroprotektiven Effekt für pränatalen Stress zusprechen, der ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer Schizophrenie ist (Mabandla et al. 2009; Wolf et al. 2011; Baek et al. 2012). Sportinterventionen könnten somit begleitend neben der medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlung der Schizophrenie eine interessante Möglichkeit darstellen, Plastizität in die gestörten neuronalen Netzwerken zu induzieren, wie es in den zitierten Tierarbeiten gelungen ist. Eine weitere wichtige theoretische Formulierung von EE für den Menschen ist die Hypothese des intellektuellen Engagements (Schooler 1987; Hertzog et al. 2008). Diese Hypothese schlägt vor, dass eine größere Komplexität der Umwelt, die durch unterschiedliche Stimuli, wie die Nachfrage nach komplexen Entscheidungen und soziale und physische Stimuli gekennzeichnet ist, mit einer verbesserten kognitiven Entwicklung über die Lebensspanne zusammenhängt (Hultsch et

al. 1999; Karp et al. 2006; Diamond et al. 2007; Hertzog et al. 2008; Carlson et al. 2009; Carlson et al. 2011). Ein gemeinsames Fazit aus diesen Studien ist, dass die Teilnahme an einer Vielzahl von Aktivitäten, die neuartig, kognitiv herausfordernd und multimodal sind (z. B. körperliche und geistige Stimulation kombinieren), mit mehr Schutz gegen altersbedingten kognitiven Verfall und Demenz verbunden sein kann als die Konzentration auf irgendeine Art von Aktivität (Hultsch et al. 1999; Karp et al. 2006; Carlson et al. 2011; Anderson-Hanley et al. 2012). Wie bereits erwähnt, ist es schwierig, die einzelnen Komponenten der Anreicherung, wie etwa körperliche Aktivität beim Menschen isoliert zu untersuchen. Eine Studie mit 15-18-jährigen Gesunden fand einen positiven Zusammenhang zwischen Fitness und räumlichem Lernen bei einer virtuellen Morris-Wasserlabyrinth-Aufgabe, aber keine Korrelation mit dem mündlichen Listenlernen (Herting und Nagel 2012). Zwei Studien fanden eine positive Assoziation zwischen assoziativem Gedächtnis und dem Volumen im Hippokampus (Chaddock et al. 2010; Herting und Nagel 2012). Aerobes Training ist mit einer Verbesserung bei Gedächtnisaufgaben assoziiert, die den Bereich des Hippokampus betreffen, wie beispielsweise solche, welche die relationale Bindung (Monti et al. 2012) und das visuell-räumliche Gedächtnis für Beziehungen zwischen Landmarken auf einer Karte benötigen (Stroth et al. 2009). Eine Ausdauersport-Studie mit gesunden Probanden von Erickson und Kollegen konnte eine Volumenzunahme nur im vorderen Abschnitt des Hippokampus und eine Zunahme der Wachstumsfaktoren (BDNF), die wie bereits erwähnt als Mediatoren der synaptischen Plastizität und Neurogenese agieren, aufzeigen (Erickson et al. 2011). Auch wurde nachgewiesen, dass Ausdauersport das Immunsystem positiv beeinflussen und eine Reduktion proinflammatorischer Moleküle bewirken kann (De Hert et al. 2011; Schüle et al. 2012; Pedersen et al. 2015). Wie im oberen Abschnitt beschrieben, konnte auch die Vorläuferstudie meiner Studie „Exercise-I“, bei Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie eine positive Wirkung auf das Hippokampusvolumen und den neuronalen Stoffwechsel zeigen (Pajonk et al. 2010), was die Hypothese, dass Ausdauersport neuroplastisch wirken kann, unterstützt. Derzeit gibt es nur drei randomisierte bildgebende Studien, die eine Wirkung von Ausdauersport auf das Gehirnvolumen bei Menschen mit einer Schizophrenie (SZ) unterstützen. Eine der ersten Ausdauersport-Pilotstudien (2 x 30 min./Woche über drei Monate) war die von Pajonk und Kollegen, die demonstrieren konnte, dass es durch die Intervention zu einer Zunahme des Hippokampusvolumen um 12 % in der Trainingsgruppe (SZ) und um 16 % in der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich zu der Gruppe, die keinen Ausdauersport ausübte, kam (Pajonk et al. 2010). Zusätzlich zeigten die Patienten in der Ausdauersportgruppe bei der Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) einen statistisch signifikanten Anstieg des N-Acetyl-Aspartat/Kreatin-Verhältnis (NAA/Cr-Verhältnis) um 35 %, während die Patienten-Kontrollgruppe einen Rückgang um 16 % verzeichnete (Pajonk et al. 2010). Eine Reduktion des neuronalen Markers NAA, insbesondere in temporalen und frontalen Arealen, ist ein oft replizierter Befund von H-MRS-Studien im Bereich der Schizophrenie

und wird als Ausdruck gestörter neuronaler Integrität interpretiert, der wiederum mit der Krankheitsprogression korreliert. Da es methodisch schwierig ist, eine absolute Konzentration anzugeben, werden MRS-Ergebnisse in Form von Quotienten, wie NAA/Cr ausgedrückt. In der beschriebenen Vorläuferstudie („Exercise-I“) konnte eine Zunahme des Hippokampusvolumens, der grauen Substanz, des allgemeinen Hirnvolumens und der kortikalen Dicke ermittelt werden. Zusammenfassend haben umfangreiche Studien mit gesunden Tieren gezeigt, dass das ZNS auf äußere Reize wie Sport reagieren und molekulare, zelluläre und strukturelle Veränderungen hervorrufen kann, die für die funktionelle Plastizität verantwortlich sind. Die Vorreiterstudie „Exercise-I“ hat wichtige zusätzliche Befunde zu den Auswirkungen von Sport bei schizophrenen Erkrankten und gesunden Probanden ergeben. Mit meiner Studie, die Teil der Studie „Exercise-II“ ist, möchte ich mittels der diagnostischen TMS die Auswirkungen einer kontrollierten Ausdauerintervention auf die motorkortikale Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie und gesunden Teilnehmern untersuchen und so das Wissen über die Erkrankung und deren Therapiemöglichkeiten mit zusätzlichen Befunden erweitern. Mit den Ergebnissen meiner Untersuchungen setze ich mich dann in der Diskussion näher auseinander.

1.6.1.1 Auswirkung von körperlicher Aktivität auf die Hirnstruktur und Hirnfunktion (fMRT und Verhaltenstest)

Allgemein löst körperliche Aktivität funktionelle und strukturelle Veränderungen im gesamten Gehirn aus. Von besonderem Interesse sind bei der Schizophrenie die Auswirkungen auf den Hippokampus, da es ein für die Gedächtnisbildung (Scoville und Milner 1957) und die räumliche Navigation essenzieller Hirnbereich ist, der bei der Erkrankung beeinträchtigt ist (O’Keefe et al. 1975). Obwohl diese Struktur besonders anfällig für Alterung und neurodegenerative krankheitsbedingte Atrophie und Dysfunktion ist (Fox et al. 1996), reagiert sie, wie oben beschrieben auch neuroplastisch (Neeper et al. 1995; Erickson et al. 2011). Der Hippokampus umfasst drei Hauptunterfelder- den Gyrus dentatus (DG), den Bereich CA1 und den Bereich CA3. Jede dieser Regionen trägt zu Lern- und Gedächtnisprozessen bei (Nakazawa et al. 2002; Nakazawa et al. 2004; Gold und Kesner 2005; Kesner 2007) und kann auf unterschiedliche Weise auf die Auswirkungen von körperlicher Betätigung reagieren. Ähnliche Aufgaben wie in Nagetierstudien (Morton et al. 2006), die eine Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen sehr ähnlichen Stimuli bewerten wurden verwendet um die Gedächtnisfunktion beim Menschen zu testen. In Bildgebungsstudien wurde zunächst gezeigt, dass eine Aktivität im funktionellen MRT (fMRT) im Bereich CA3 und DG mit der Mustertrennung zusammenhängen könnte (Bakker et al. 2008). In einer Studie hatten junge Erwachsene, die an einem Langzeit-Aerobic-Trainingsprogramm teilnahmen, eine gesteigerte Leistungsfähigkeit bei einer visuellen Mustertrennung, insbesondere bei Personen, die eine proportional große Veränderung der Fitness erlebten gezeigt (Déry et al. 2013). Umgekehrt zeigten Personen

mit einer hohen Punktzahl im Beck-Depression-Index (BDI, ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Schwere der depressiven Symptomatik) eine schlechte Leistung (Déry et al. 2013). Dieser Befund passt zu der Hypothese, dass Stress und Depression die adulte Neurogenese reduzieren kann (Jacobs et al. 2000). Eine andere MRT-Studie an Menschen (21-45 Jahre alt) zeigte eine Korrelation eines erhöhten zerebralen Blutflusses (CBF) mit einer verbesserten kognitiven Funktion. Dabei wurde der erhöhte CBF als ein indirektes Maß für eine erhöhte Neurogenese beim Menschen gewertet (Palmer et al. 2000; Pereira et al. 2007). Die direkte in-vivo-Bildgebung neu gebildeter Neurone ist beim Menschen noch nicht abbildbar. Es gibt viele technische Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der benötigten Bildauflösung für die Darstellung einer kleinen Gruppe von Zellen die sich über eine relativ lange Zeit (Wochen und Monate) in Neurone entwickeln (Ho et al. 2013). Erickson und Kollegen konnten u. a. zeigen, dass die kardiovaskuläre Fitness bei 165 gesunden älteren Erwachsenen mit einer Steigerung der Geschwindigkeit und der Genauigkeit der räumlichen Kurzzeitgedächtnisleistung in Verbindung stehen könnte (Erickson et al. 2009; Erickson et al. 2011). Mit Hilfe der fMRT konnte eine Studie bei der Patientensportgruppe, im Vergleich zu den Patienten mit einer Schizophrenie, die keinen Sport machten, eine erhöhte Aktivität der extrastriären temporo-occipitalen Rinde nachweisen, die mit einer verbesserten allgemeinen Psychopathologie (nach PANSS gemessen) in Zusammenhang gebracht wird (Takahashi et al. 2012). Das Sportprogramm umfasste Aerobic-Übungen, Muskelstreckübungen und Basketball. Das Trainingsmodul war jeweils 30-60 Minuten lang und fand zweimal täglich an sechs Tagen pro Woche statt. Die Studie hatte sich zum Ziel gesetzt, die Auswirkungen von Sport auf die Gewichtszunahme, psychiatrische Symptome und die Gehirnaktivität bei Patienten mit einer Schizophrenie zu untersuchen. An der Studie nahmen 13 Patienten an einem dreimonatigen Sport-Programm teil und zehn Patienten mit einer Schizophrenie wurden als Kontrolle herangezogen. In beiden Gruppen wurde vor und nach dem dreimonatigen Sportprogramm der Body-Maß-Index (BMI), die Positiv- und Negativsyndromskala (PANSS) und die Gehirnaktivität während der Sportaktivität mittels der fMRT gemessen. Der BMI und die PANSS-Werte waren in der Sportgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant zurückgegangen. Im Vergleich zu dem Ausgangswert war in der Sportgruppe die Aktivität im posterioren temporo-occipitalen Kortex während des Trainings erhöht, was mit einer Verbesserung der Allgemeinen Psychopathologie in der Subskala der PANSS assoziiert war. Der Ausdauersport wirkte sich also nicht nur positiv auf das Gewicht, sondern auch auf die psychiatrischen Symptome der Patienten aus. Diese Studie ist keine randomisierte und verblindete Untersuchung (RCT) (Takahashi et al. 2012) und daher in den allgemeinen Schlussfolgerungen begrenzt. In einer aktuellen Metaanalyse konnte ein Effekt von Ausdauersport auf spezifische kognitive Funktionen von Patienten mit einer Schizophrenie festgestellt werden (Firth et al. 2016). So konnte gezeigt werden, dass aerober Ausdauersport das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit und die soziale Kognition bei den Patienten verbesserte (Firth et al. 2016). Keine signifikanten Effekte

konnten bei der Verarbeitungsgeschwindigkeit, dem verbalen oder figuralen Gedächtnis oder den exekutiven Funktionen festgestellt werden. In der weiterführenden Regressions-Analyse konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Minuten des aeroben Ausdauertrainings pro Woche mit einer Verbesserung der globalen Kognition korreliert. Eine weitere Metaanalyse konnte Sportinterventionen einen positiven Effekt auf die psychopathologischen Befunde zuschreiben (Dauwan et al. 2016). Mit Hilfe verschiedener psychopathologischer Skalen, wie PANSS, BPRS, SAPS und SANS konnte eine Reduktion des Schweregrades der Symptome sowie der Positiv- und Negativsymptome festgestellt werden (Beebe et al. 2005; Gorczynski und Faulkner 2010). Allerdings wurde bei den Sportinterventionen zwischen den verschiedenen Sportarten nicht unterschieden, so dass unklar blieb, ob Yoga und aerobem Ausdauersport im gleichen Ausmaß ein positiver Effekt zugesprochen werden kann.

1.6.1.2 Gefäßbildung

Hirngefäße sind in der Lage, auf spezifische Reize wie Verletzungen oder körperliche Aktivität zu reagieren (Bloor 2005; van Praag et al. 2005; Bednarczyk et al. 2009; van Praag 2009). Körperliche Aktivität erhöht die Proliferation von Hirnendothelzellen (Lopez-Lopez et al. 2004) und die Angiogenese (Kleim et al. 2002; Swain et al. 2003) im gesamten Kortex einschließlich der motorischen Bereiche der Großhirnrinde als robuste Anpassung an lang anhaltende körperliche Aktivität (Swain et al. 2003). Einige Gefäßveränderungen, die mit körperlicher Aktivität im adulten Gehirn einhergehen können durch IGF-1 und VEGF vermittelt werden (Fabel et al. 2003; Lopez-Lopez et al. 2004). Es wurde gezeigt, dass Laufen die IGF-Genexpression (Ding et al. 2006a) und den Proteinspiegel im Hippokampus (Carro et al. 2000) erhöht. Angiogenese, die durch Bewegung induziert wird, ist auch mit einem kortikalen Anstieg von VEGF-mRNA und dem dazugehörigen Protein assoziiert (Ding et al. 2006b). Unter Verwendung der arteriellen Spinmarkierung (ASL) mit der MRT, fand eine Studie bei sechs gesunden älteren Erwachsenen, die an einem viermonatigen aeroben Übungsprogramm teilnahmen, einen höheren zerebralen Blutfluss (CBF) im Hippokampus im Vergleich zu fünf hinsichtlich der soziobiografischen Merkmale gematchten Teilnehmern einer Gesundheitserziehungsgruppe als Kontrollbedingung (Burdette et al. 2010). In dieser Studie wurde allerdings kein Prä-Post-Vergleich vorgenommen, was die Effizienz der Intervention besser herausgearbeitet hätte. Eine weitere Studie quantifizierte das zerebrale Blutvolumen (CBV) des Hippokampus in verschiedenen Teilbereichen vor und nach einem dreimonatigen aeroben Trainingsprogramm bei elf Teilnehmern im Alter von 21 bis 45 Jahren (Pereira et al. 2007). Dabei nahm das CBV im Hippokampus insbesondere im Gyrus dentatus (DG) nach der Trainingsintervention zu. Darüber hinaus korrelierte das erhöhte CBV positiv mit einem Anstieg der aeroben Fitness und der kognitiven Funktion. Aus beiden Studien kann jedoch nicht geschlossen werden, dass Bewegung die Angiogenese im menschlichen Hippokampus induziert, da nicht die Gefäßneubildung, sondern nur der zerebrale Blutfluss bestimmt

wurde. Eine Methode, die Gefäße selbst darzustellen, ist die Magnetresonanztomographie (MRA). Unter Verwendung der MRA (ohne Gadoliniuminjektion) segmentierten und verfolgten Bullitt und Kollegen (Bullitt et al. 2009) Blutgefäße der vorderen Hirndurchblutung (ACA), der hinteren Zirkulation (PCA) und der linken und rechten mittleren Hirnarterie (MCA). Sie verglichen sieben körperlich hochaktive ältere Erwachsene im Alter zwischen 60 und 74 Jahren mit demografisch gematchten Erwachsenen mit geringer körperlicher Aktivität. Sie fanden heraus, dass eine größere Fitness spezifisch mit einer größeren Anzahl von Gefäßen mit kleinem Radius ($<0,5$ mm) in allen Regionen assoziiert ist, fanden aber keinen Unterschied im Bereich der größeren Gefäße. Damit liefern diese Ergebnisse Hinweise, dass Sportinterventionen eine Auswirkung auf die Anzahl kleiner Gefäße haben kann. Dieses Ergebnis ist interessant, weil eine größere mikrovaskuläre Dichte vor einer Atrophie der grauen Substanz und kognitiven Beeinträchtigungen schützen kann und einen Mechanismus darstellt, wie Bewegung dem alternden Gehirn und Geist zugutekommen kann (Bullitt et al. 2010). Insgesamt bieten perfusionsbasierte Bildgebung und MRA komplementäre Techniken zur Messung der Auswirkungen von Ausdauersport auf die zerebralen Blutgefäße.

1.6.1.3 Wachstumsfaktoren

Der positive Einfluss von Sport auf die Dendriten und die Synapsen gesunder neuronaler Zellen wird auf molekularer Ebene mit dem Wachstumsfaktor BDNF (brain-derived neurotrophic factor), IGF-1 (insulin-like growth factor) und VEGF (vascular endothelial growth factor) in Verbindung gebracht (Pereira et al. 2007). Der Wachstumsfaktor BDNF ist für das Überleben, das Wachstum und die synaptische Plastizität der Nervenzellen wichtig (Dishman et al. 2006; Hunsberger et al. 2007; Übersicht bei: Moraes et al. 2007; Flöel et al. 2010; Kempermann et al. 2010; Morrioni 2011; Biedermann et al. 2012). Eine neuere RCT, die über 20 Wochen Krafttraining als Intervention beinhaltete, zeigte bei den Patienten mit einer Schizophrenie allerdings keine signifikante Steigerung der BDNF-Expression (Silva et al. 2015). Übersichten wie die von der Arbeitsgruppe um Malchow und Kollegen (Malchow et al. 2013, Keller-Varady et al. 2018) und die Meta-Analyse für die Kognition von Firth und Ko-Autoren (Firth et al. 2017) fassen den positiven Effekt von Sportinterventionen auf verschiedene Parameter, auch der Expression von Wachstumsfaktoren, zusammen. Auf dieser Grundlage können Schlussfolgerungen in Bezug auf Empfehlungen für zukünftige Forschungsstrategien gezogen werden und auch körperliche Bewegung als Teil eines multimodalen Interventionsprogramms zur Verbesserung der Psychopathologie und der kognitiven Symptome bei Schizophrenie und affektiven Störungen nahelegen.

1.7 Sport und TMS

TMS-Studien zur Charakterisierung der motorkortikalen Erregbarkeit bei einer Sportintervention zeigen bei gesunden Teilnehmern eine belastungsinduzierte Veränderung der kortikalen Erregbarkeit. Eine dieser TMS-Studien verglich 14 körperlich aktive mit 14 sitzenden Teilnehmern und zeigte bei den aktiven Probanden eine steilere Rekrutierungskurve, die auf eine erhöhte kortikale Erregbarkeit zurückgeführt werden kann (Cirillo et al. 2009). Der Zweck dieser Studie war die Untersuchung der motorischen Kortextplastizität für den Musculus abductor pollicis brevis bei hochaktiven und sitzenden Personen. Das Ausmaß der körperlichen Aktivität wurde anhand eines Fragebogens bewertet, bei dem die körperlich aktiven Probanden an mindestens fünf Tagen pro Woche eine mittlere bis starke aerobe Aktivität von > 150 min pro Tag ausübten, während die sitzende Gruppe an höchstens drei Tagen pro Woche < 20 min pro Tag körperliche Aktivität ausübte. Die TMS der rechten Hemisphäre wurde verwendet, um die Änderungen der MEPs, der Input-Output-Kurve (IO-Kurve), der SICI und der CSP zu bewerten. Neuroplastische Veränderungen wurden unter Verwendung einer PAS induziert, die aus 90 paarweisen Stimuli (0,05 Hz für 30 min), einer mittleren elektrischen Nervenstimulation am Handgelenk bestand, gefolgt von einer TMS zum Handbereich des motorischen Kortex 25 ms später. Die Steigung der IO-Kurve war bei Personen mit erhöhter körperlicher Aktivität (kombiniert vor und nach PAS, $P < 0,05$) um 35 % steiler, was auf eine erhöhte Erregbarkeit des motorischen Kortex hinweist, obwohl zwischen den Gruppen kein Unterschied in SICI oder CSP bestand. PAS induzierte eine Zunahme der MEP-Amplitude bei den körperlich aktiven Personen (54 % Zunahme im Vergleich zu zuvor $P < 0,01$), jedoch keine signifikante Erleichterung bei den sitzenden Personen. Aus dieser Studie kann man schließen, dass die Teilnahme an regelmäßiger körperlicher Aktivität der motorischen Kortextfunktion globale Vorteile bieten kann, die die Neuroplastizität erhöhen und das motorische Lernen und die Neurorehabilitation bei körperlich aktiven Personen verbessern könnten. Allerdings ergab sie keine Unterschiede in der GABA-A bedingten SICI und der GABA-B assoziierten CSP. Darüber hinaus konnte eine vermehrte motorische kortikale Plastizität mittels PAS bei körperlich aktiven Teilnehmern induziert werden (Cirillo et al. 2009). Eine andere Studie zeigte bei 15 Badminton-Spielern im Vergleich zu den 15 Kontrollen eine erhöhte SICI und LICI (intrakortikale Inhibition bei langen Interstimulus-Intervallen) sowie eine steilere Rekrutierungskurve, was für eine durch Sport induzierte Neuroplastizität spricht (Dai et al. 2016). Eine Studie mit 13 Karate-Athleten zeigte eine reduzierte RMT und eine höhere MEP-Amplitude im Vergleich zu den 13 Kontrollpersonen, was wiederum als Auswirkung der körperlichen Betätigung auf das Erregungs-Inhibitions-Gleichgewicht im Sinne einer erhöhten motorkortikalen Erregbarkeit aufgefasst werden kann (Moscatelli et al. 2016).

1.8 Ziel meiner Dissertation

Das Ziel meiner Dissertation ist festzustellen, ob sich die motorkortikale Exzitabilität mit über dem linken und rechten primär motorischen Kortex gemessen mit Paradigmen der diagnostischen transkraniellen Magnetstimulation durch eine dreimonatige plastizitätsinduzierende Sportintervention bei Menschen mit einer Schizophrenie und einer gesunden Teilnehmergruppe signifikant verändert und ob sich zwischen den Gruppen hierbei signifikante Unterschiede ergeben. Weiter gefasst, möchte ich also mit dieser Studie den neuroplastischen Effekt von Sport im motorischen System untersuchen und in Erfahrung bringen, ob neben der Induktion von struktureller Plastizität im Sinne einer messbaren Volumenzunahme in der cranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) (Pajonk et al. 2010; Malchow et al. 2016), auch funktionelle Plastizität im Sinne einer Normalisierung der pathologischen reduzierten motorkortikalen Inhibition durch eine aerobe Sportintervention bei Menschen mit einer Schizophrenie induziert werden kann. Da in früheren TMS-Studien einige Unterschiede von Parametern der kortikalen Erregbarkeit (siehe vorangehender Abschnitt der Dissertation) und zwischen gesunden Teilnehmern und Menschen mit einer Schizophrenie festgestellt werden konnten, habe ich die Hypothesen aufgestellt, dass es zu Beginn der Studie (Baseline) Unterschiede in der kortikalen Erregbarkeit gibt, und dass sich diese Unterschiede durch die Intervention im Sinne einer Normalisierung der gestörten kortikalen Erregbarkeit bei der Schizophrenie reduzieren.

Ferner stelle ich die Hypothese auf, dass eine Sportintervention am Modellsystem des motorischen Kortex bei beiden Gruppen eine adaptive Veränderung im Prä-Post-Vergleich bewirken kann. Insgesamt möchte ich schlussendlich damit aufzeigen, dass eine Sportintervention eine zusätzliche Option bei der Therapie von Menschen mit einer Schizophrenie darstellen könnte.

Der Hintergrund der vorliegenden Untersuchung war eine von Pajonk veröffentlichte Studie im Jahre 2010 aus der hervorgeht, dass sich eine dreimonatige Sportintervention bei Menschen mit einer Schizophrenie das Hippokampusvolumen vergrößern und sich positiv auf das episodische Gedächtnis und die Negativsymptomatik auswirken kann (Pajonk et al. 2010). Ein motorisch-kortikales Hemmdefizit ist ein Aspekt der beeinträchtigten neuronalen Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie und beruht insbesondere auf einer Beeinträchtigung im GABAergen interneuronalen Netzwerk. Es wurde bisher noch nicht evaluiert, ob dieses Defizit durch belastungsinduzierte Neuroplastizität wiederhergestellt werden kann. Eine über die Zeit von drei Monaten begleitende Untersuchung der Veränderung der motorkortikalen Exzitabilität durch eine Sportintervention mittels der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) wurde noch nicht durchgeführt.

1.8.1 Fragestellungen und Ziele der Studie

1. Wie unterscheiden sich gesunde Kontrollen und Menschen mit einer Schizophrenie in Bezug auf verschiedene Parameter der motorkortikalen Erregbarkeit?

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass Menschen mit einer Schizophrenie ein inhibitorisches Defizit im Modellsystem des Motorkortex aufweisen. Dieses Defizit zeigt sich vor allem in der SICI.

2. Welchen Einfluss hat eine dreimonatige aerobe Sportintervention auf die motorisch-kortikale Erregbarkeit bei Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Teilnehmern?

a. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass durch die Sportintervention das inhibitorische Defizit bei Menschen mit einer Schizophrenie reduziert wird und das Erregbarkeitsniveau sich dem von gesunden Teilnehmern angleicht.

b. Es wird ferner die weitere Hypothese aufgestellt, dass eine Sportintervention auch bei gesunden Teilnehmern eine Veränderung der motorkortikalen Erregbarkeit wie eine Zunahme der M1 Erregbarkeit bewirkt.

3. Korrelieren die postulierten Veränderungen der motor-kortikalen Erregbarkeit bei Menschen mit einer Schizophrenie mit Veränderungen in der körperlichen Leistungsfähigkeit und verschiedenen Parametern der Symptomschwere und Psychopathologie?

Hier wird die Hypothese aufgestellt, dass Veränderungen der motor-kortikalen Erregbarkeit wie eine Erhöhung der reduzierten SICI mit den genannten Parametern korrelieren bzw. mit einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Psychopathologie einhergehen.

2 Methodik

2.1 Arbeitsprogramm und Kollektive

Im Rahmen der Hauptstudie „Exercise-II“, welche von 2010 bis 2013 an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt wurde, rekrutierte ich für meine Doktorarbeit Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie, welche stationär oder ambulant in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden und gesunde Teilnehmer aus den Ergometriegruppen der Hauptstudie (nicht aus der Tischfußballgruppe).

Beide Gruppen erhielten ein Fahrradergometertraining (dreimal in der Woche, siehe unten) als studienspezifische Intervention (Malchow et al. 2016). Nach sechs Wochen erhielten alle Probanden zweimal die Woche ein zusätzliches kognitives Training (CogPack). Die Erregbarkeit der motorischen Kortices wurde vor und nach diesem drei Monate andauernden Programm mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation gemessen. Alle Probanden wurden demzufolge mittels der TMS zu den Zeitpunkten der Visite 1 (Tag 0) und 3 (Tag 84) untersucht.

2.2 Sportmedizinische Untersuchung

Die Sportintervention erfolgte dreimal pro Woche für je 30 min auf dem Fahrradergometer (Ergoselect 200 K, Fa. Ergoline). Nach sechs Wochen wurde ein zusätzliches kognitives Training am PC (CogPack) durchgeführt (Geibel-Jakobs Olbrich 1998; Sartory et al. 2005). Das sechswöchige kognitive Training beinhaltet Übungen für die Reaktionsschnelligkeit, Konzentration, Auffassungsgabe, sowie räumliches und visuelles Arbeitsgedächtnis und fand für je 45 min zweimal pro Woche statt. Nur den entblindeten Personen, welche die Intervention durchführten, wurde die Zuordnung der Gruppe des jeweiligen Probanden mitgeteilt. Die Studie war für die Rater verblindet und somit einfachblind. Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit der Sportmedizin der Universität Göttingen durchgeführt. Die Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie wurden aus dem stationären und ambulanten Bereich der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen und die gesunden Teilnehmer per Aushang rekrutiert.

Tabelle 1: Flow-Chart der Interventionen

Timeline	Screening	Baseline	Follow-up	
Visiten-Nummer	Visite 0	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Zeitpunkt	Dauer	Tag	Tag	Tag
	14 Tage	0 +/- 2	42 +/- 7	84 +/- 7
Gruppe 1 (SZ)		Fahrradergometer Training	CogPack	
Gruppe 2 (Gesunde)		Fahrradergometer Training	CogPack	

2.3 Probandenstichprobe

Die Teilnehmer meiner Doktorarbeit nahmen an einer Studie von Malchow und Kollegen an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Göttingen (Exercise-II) 2013 teil, Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie wurden anhand eines ausführlichen Gespräches diagnostisch untersucht (Mini-Plus) (Sheehan et al. 1998). Die Händigkeit (Oldfield 1971) und psychopathologisch die Rating-Skalen PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, Psychopathologie), CGI (Clinical Global Impression Score, Schweregrad der Krankheit) und GAF (Global Assessment of Functioning, Funktionsniveau) kamen dabei zur Anwendung. Die Rekrutierung der gesunden Teilnehmer wurde auf das Alter, Geschlecht und Händigkeit der Menschen mit einer Schizophrenie abgestimmt. Anhand des Mini-Plus-Interviews konnten akute psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Insgesamt wurden 33 Teilnehmer, die sich auf zwei Gruppen (17 Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie und 16 gesunde Teilnehmer) verteilten, in meiner Doktorarbeit untersucht. Pro Teilnehmer umfasste die Studiendauer ein zweiwöchiges Screening sowie eine zwölfwöchige Intervention.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien der Patientengruppe	Ausschlusskriterien der Patientengruppe	Einschlusskriterien der gesunden Teilnehmer	Ausschlusskriterien der gesunden Teilnehmer
Weibliche und männliche Probanden mit der Diagnose einer Schizophrenie basierend auf Kriterien der ICD-10	Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie, die nicht Willens oder in der Lage sind an dem Sportprogramm und/oder dem kognitiven Training teilzunehmen	Weibliche und männliche Probanden zwischen 18 und 60 Jahren	Menschen, die nicht Willens oder in der Lage sind an dem Sportprogramm und/oder dem kognitiven Training teilzunehmen
Alter zwischen 18 und 60 Jahren	Signifikante Verschlechterung des psychopathologischen Befundes im Screening-Zeitraum (2 Wochen; Verschlechterung > 20 % im PANSS Positive Summenscore)	Verbaler IQ \geq 85 nach WST (Wortschatztest)	Vorhandene psychische Erkrankung nach ICD-10 oder DSM-IV
Verbaler IQ \geq 85 nach WST (Wortschatztest)	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)	Schriftliches Einverständnis	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)
Seit zwei Wochen stabile Psychopathologie und konstante Medikation	Aktueller Substanzmissbrauch		Aktueller Substanzmissbrauch oder Konsum illegaler Substanzen
Schriftliches Einverständnis	Bedingungen, bei denen eine TMS nicht zur Anwendung kommen darf wie z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw. oder Metallteile (z. B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper tragen Bestehende Schwangerschaft (Schwangerschaftstest) oder gewünschte Schwangerschaft innerhalb des Studienzeitraums, oder Frauen, die sich in der Stillzeit befinden		Bedingungen, bei denen eine TMS nicht zur Anwendung kommen darf wie z. B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw. oder Metallteile (z. B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper tragen Bestehende Schwangerschaft (Schwangerschaftstest) oder gewünschte Schwangerschaft innerhalb des Studienzeitraums, oder Frauen, die sich in der Stillzeit befinden

2.4 Medikation

Während der Interventionszeit der Studie von drei Monaten wurde die antipsychotische Medikation weitgehend konstant gehalten. Eine Veränderung der antipsychotischen Medikation und die Gründe hierfür wurden dokumentiert. Die Menge der antipsychotischen Medikation wurde als CPZ-Äquivalente vor und nach der Intervention berechnet. Die Äquivalenzdosis ist ein Maß für die antipsychotische Wirksamkeit einer Substanz und wird mit der Einheit Chlorpromazin-Äquivalent (CPZ) angegeben.

2.5 Behandlung der Teilnehmer

Die Teilnehmer wurden von 2010 bis 2013 rekrutiert und die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission genehmigt (Antragsnummer 20/2/09) und bei www.clinicaltrials.gov unter der Nummer NCT01776112 registriert. Die klinische Studie bestand aus drei Armen ([1] Menschen mit Schizophrenie: Sportintervention; [2] Menschen mit Schizophrenie: Kontrollgruppe-Tischfußball; [3] Gesunde Kontrollgruppe: Sportintervention). Um den Effekt einer langfristigen Sportintervention auf die motorkortikale Erregbarkeit von gesunden Teilnehmern und Menschen mit einer Schizophrenie zu prüfen, habe ich die Teilnehmer der Gruppen [1] (17 Menschen mit einer Schizophrenie) und [3] (16 gesunde Teilnehmer) untersucht. Die in die Studie eingeschlossenen Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie erhielten zusätzlich zur Studienintervention die übliche Medikation und falls notwendig eine Psychoedukation und supportive Gespräche entsprechend der in Deutschland üblichen Behandlungspraxis. Die eigentliche Studienintervention bestand aus einer aeroben Sportintervention auf dem Fahrradergometer (Ergobike Premium 8, Daum electronic GmbH, Fürth, Deutschland), gefolgt von einer Kombination der Sportintervention mit einem kognitiven Training. Die Details der Sportintervention und der Trainingsmethodik sind in der Publikation „Endurance Training in patients with schizophrenia and healthy controls: Differences and similarities“ von Katriona Keller-Varady et al. 2016 dargestellt.

Die Teilnehmer absolvierten dabei eine individuell nach der vorhandenen Ausdauerleistung intensitätsgesteuerte aerobe Sportintervention auf dem Fahrradergometer über einen Zeitraum von zwölf Wochen mit drei Trainingseinheiten von je 30 Minuten Dauer pro Woche. Während des gesamten Trainings wurde die Herzfrequenz (Accurex Plus und T31, Polar Electro Oy, Kempele, Finnland) kontinuierlich überprüft. Darüber hinaus wurde die wahrgenommene Anstrengung der Intervention auf einer visuellen Analogskala gemäß

Borg und Noble (Borg und Noble 1974) während drei Perioden aufgenommen: 8-10 Minuten, 18-20 Minuten und 28-30 Minuten. Beim Auftreten von relativen bzw. absoluten Kontraindikationen bzw. von Abbruchkriterien (Steinacker et al. 2002) wurde die Sportintervention unterbrochen bzw. beendet. Um einen additiven plastischen Effekt zu erhalten, wurde nach sechs Wochen eine weitere Studienintervention zugeschaltet, die aus einem computerunterstützte kognitivem Leistungstraining (computer assisted cognitive remediation (CACR)) mittels einer kommerziellen Software (CogPack, Software-Version 8.19 D / 8.30 DE; Markierung Software Ladenburg, Deutschland, <http://www.cogpack.de/>) bestand, für welches die Teilnehmer zuvor eine Anleitung erhielten. Dabei absolvierten sie Übungen zur Reaktionsschnelligkeit, Konzentration, Auffassungsgabe sowie für das räumliche und visuelle Arbeitsgedächtnis über einen Zeitraum von etwa 45 Minuten pro Sitzung, zweimal die Woche über einen Zeitraum von sechs Wochen (Malchow et al. 2016). Die Physical Working Capacity-Werte (PWC) wurden mittels linearer Interpolation zwischen den berechneten Mittelwerten bestimmt. Unter PWC versteht man die mechanische Leistung eines Menschen bei einer definierten Herzfrequenz, die in Watt angegeben wird.

2.6 Versuchsaufbau/Versuchsdurchführung (Untersuchung der motorkortikalen Erregbarkeit durch TMS)

2.6.1 Versuchsaufbau

Die Messung mittels TMS wurde in einem gepolsterten Stuhl mit Kopf- und Armlehnen mit einer Neigung von etwa 45° Grad vorgenommen. Um eine Entspannung der Muskulatur zu erzielen, wurde unter dem jeweiligen untersuchten Arm ein Kissen platziert. Die Teilnehmer sollten entspannt sein, die Augen offen haben und nicht sprechen. Für die Messungen der elektromyographischen Aktivität (EMG) wurden Oberflächenelektroden an der jeweiligen Hand fixiert. An dem Zielmuskel, dem Musculus interosseus dorsalis I (first-dorsal interosseus, FDI), wurde die differente Elektrode am Punktum Maximum und die indifferente Elektrode auf dem Sehnenansatzpunkt mit Leukoplast fixiert. Die Erdung erfolgte über den jeweils anderen Arm. Die Rohsignale wurden mit einem handelsüblichen Verstärker (Keypoint portable, Medtronic Co., Dänemark) bandpassgefiltert (2-10 kHz) und digitalisiert. Jede EMG-Aufzeichnung wurde manuell analysiert und ausgewertet. Die Stimulation erfolgte mittels eines MagPro X 100 Stimulators (Medtronic Co., Dänemark).

2.6.2 Versuchsdurchführung

Bei der Messung erfolgte die Stimulation über eine standardmäßige Schmetterlings-TMS-Spule ("figure of eight coil") (Spule CB60, Fa. Medtronic, Dänemark). Bei den Messungen wurde als Zielmuskel der FDI der rechten und linken Hand ausgewählt. Die Erregbarkeit der motorischen Kortices (links und rechts) wurde mittels einer EMG-Ableitung an dem jeweiligen Zielmuskel gemessen, was die Exzitabilität des motorischen Kortex und des motorischen Systems reflektiert. Um das kortikale Areal des Zielmuskels der jeweiligen Hand zu stimulieren, wurde die Spule manuell auf dem Kopf des Teilnehmers im Bereich des linken und rechten motorischen Kortex fixiert. Der Schaft der Schmetterlingsspule wurde tangential in einer 45° Neigung angelegt und in postero-lateraler Richtung zur Sagittalebene ausgerichtet. Die Spule wurde so lange an der Schädeloberfläche im Bereich der motorischen Kortices unter Beobachtung der induzierten MEPs bewegt, bis eine überschwellige Stimulation erzielt wurde, welches sich in einem großen und stabilem MEP (motorisch evoziertes Potential, engl.: "Motor hotspot") abgeleitet vom Zielmuskel äußert. Die Spule wurde nun in kleinen Abständen ($< 0,5$ cm) über dem Gebiet des jeweiligen motorischen Kortex verschoben, bis die Position ermittelt wurde, in der im Mittel die stabilste MEP-Antwort erzielt wurde. Um die Spule für die einzelnen Messungen repositionieren zu können, wurde die Stelle auf der Kopfhaut mit einem wasserlöslichen Filzschreiber markiert.

2.6.3 Messungen

Diese Studie umfasste sowohl Einfach-Puls-TMS- (single-pulse-TMS), als auch Doppel-Puls-TMS- (paired-pulse-TMS) Messungen.

2.6.3.1 Einfach-Puls-TMS (single-pulse-TMS)

Es wurden insgesamt drei Einfach-Puls-TMS Messungen durchgeführt. Die Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (RMT), die Bestimmung der Intensität zur Auslösung eines MEPs von 1 mV (S1 mV) und die Messung der MEP Amplituden mit der S1 mV.

2.6.3.2 Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (englisch: resting motor threshold, RMT)

Die motorische Ruheschwelle ist die geringste elektromagnetische Intensität, die benötigt wird, um ein MEP $\geq 50 \mu\text{V}$ auszulösen (Übersicht bei Ziemann 2004a,b). Wenn fünf von zehn aufeinander folgende MEPs in dem EMG eine Amplitude von $\geq 50 \mu\text{V}$ erreichen, ist die Ruheschwelle ermittelt. Für eine genaue Bestimmung der RMT sollte der Zielmuskel maximal entspannt sein. Zuerst wurde der Muskel überschwellig gereizt, danach wurde in 1 % Schritten die Intensität reduziert, bis die oben genannten Kriterien erfüllt waren. Um diesen Wert zu verifizieren, wurde im nächsten Schritt die motorische Ruheschwelle kontrolliert, indem man den Zielmuskel unterschwellig reizt bis eine Annäherung an die zuvor bestimmte Schwelle erzielt wurde (Rothwell et al. 1997). Hier wurden daher

mindestens zehn Pulse zur Bestimmung der RMT appliziert. Die Angaben der RMT erfolgten in Prozent; maximal konnte theoretisch 100 % Stimulatoroutput erzielt werden.

2.6.3.3 Bestimmung der Intensität zur Auslösung eines MEPs von 1 mV (S1 mV)

Hier wurde ein analoges Vorgehen wie in dem Absatz zuvor für die RMT beschrieben gewählt. Allerdings wurde dabei die Intensität bestimmt, die MEPs einer Größe von 1 mV ($\pm 0,3$ mV) ausgelöst hat (S1 mV). Hier wurden auch mindestens zehn Pulse zur Bestimmung der S1 mV appliziert. Die Angaben der S1 mV erfolgten ebenfalls in Prozent des maximalen Stimulatoroutputs.

2.6.3.4 Bestimmung des Testpulses

Anschließend wurde die S1 mV verwendet, um eine Baseline von unkonditionierten MEPs aufzuzeichnen (Bestimmung des Testpulses). Hier wurden mindestens 30 MEPs mit der Stimulationsintensität S1 mV aufgezeichnet.

2.6.3.5 TMS-Doppelpulsmessungen

Bei den TMS-Doppelpulsmessungen wurden mittels Schmetterlingsspule (Figure-of-Eight-Coil) zwei aufeinander folgende Pulse in drei unterschiedlichen Interstimulationsintervallen (ISI) appliziert. Auf den ersten konditionierten Reiz (konditionierender Stimulus, CS) folgte ein Testreiz (Teststimulus, TS). Die Intensität und Interstimulationsintervall ist dabei für den jeweiligen Effekt entscheidend (Kujirai et al. 1993). Es wurden drei Messungen mit einem Interstimulationsintervall von 3, 7 und 15 ms vorgenommen, wobei der erste unter-schwellige Reiz eine Intensität von 80 % der RMT und der zweite überschwellige Reiz die S1 mV aufweist. Je nach Intervall wird ein exzitatorischer oder inhibitorischer Effekt erwartet, der auf einer GABAergen und glutamatergen Aktivität des motorischen Kortex beruht (Ziemann et al. 2015). Bei einem Interstimulationsintervall (ISI) von 3 ms erwarten wir einen inhibitorischen Effekt, der als kortikale Hemmung SICI (engl.: short-interval intracortical inhibition) bezeichnet wird und bei einem ISI von 15 ms einen exzitatorischen Effekt, der als eine intrakortikale Bahnung (engl.: intra cortical facilitation, ICF) zu einer Zunahme der MEP-Amplitude führt. Bei einem ISI von 7 ms wird eine neutrale bis leicht fazilitatorische Antwort erwartet. Es wurden pro ISI 20 Pulse appliziert und dann in Beziehung zum oben beschriebenen Testpuls gesetzt (relative Werte: konditionierte Puls/Testpuls).

2.6.3.6 Kortikale Innervationsstille (cortical silent period: CSP)

Die kortikale Silent Period (CSP) beschreibt eine vorübergehende Innervationspause des tonisch aktivierten Zielmuskels nach Applikation eines überschwelligen kortikalen Reizes (MEP) und dient als Messparameter für die kortikale Inhibition (Claus et al. 1992; Daskalakis et al. 2003). Für die Messung der CSP muss der Zielmuskel tonisch voraktiviert sein (etwa 30-50 % der Maximalkraft). Die CSP meiner Studie beschränkt sich auf die

kontralaterale Durchführung, die eine Unterbrechung der Willküraktivität auf der Gegenseite beschreibt. Die Messung wurde mit 120 % und 150 % der RMT als Stimulationsintensität durchgeführt und um Ermüdungserscheinungen vorzubeugen, wurden je zehn Einfachpulse appliziert. Die CSP wurde immer am Ende der Messreihe über der jeweiligen Hemisphäre erhoben um störende Effekte der motorischen Voraktivierung auf die anderen Parameter auszuschließen.

2.6.4 Zusammenfassung der Versuchsprotokolle (Flow Chart)

Die Aufklärung des jeweiligen Teilnehmers, Einverständniserklärung und der Händigkeitstest nach Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) wurde vorab im Rahmen der Gesamtstudie vorgenommen. In der Sitzung wurde dann die Messung mit Anschluss der Elektroden, EMG des rechten und linken FDI, Bestimmung des Hot Spots (linke und rechte Hemisphäre M1) und die eigentliche nachfolgend beschriebene Untersuchung vorgenommen. Die Messung umfasste etwa einen Zeitraum von 1,5 Stunden.

Tabelle 3: Ablauf der Untersuchung

Abfolge	Beschreibung
1	Bestimmung der RMT, S1 mV und 1 mV MEP Amplitude der linken Hemisphäre
2	TMS- Doppelmessung (SICI, ICF) linke Hemisphäre
3	Messung der CSP mit zwei Intensitäten linke Hemisphäre
4	Kurze Pause
5	Wiederholung von der Abfolge1-3 auf der rechten Hemisphäre
6	Abkabeln des Teilnehmers
7	Ende

2.7 Statistische Analyse

Für alle Analysen in SPSS23 (IBM, Armonk, NY, USA) wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verwendet. Aufgrund fehlender Daten und der daraus resultierenden Unterschiede in den Stichprobengrößen wurde zur Prüfung der Normalverteilung der Kolmogorov-Smirnov-Test für jede Variable separat berechnet. Es konnte dabei keine signifikanten Abweichungen von der Normalitätsannahme festgestellt werden, so dass parametrische Tests zur Anwendung kamen. Demographische Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit unabhängigen t-Tests mit Welch-Korrektur im Falle fehlender Varianzhomogenität (erfasst durch Levene's Test; kontinuierliche Variablen) und Likelihood-Quotienten- χ^2 -Tests (dichotome Variablen) untersucht. Um einen Effekt der

Sportintervention innerhalb und zwischen beiden Gruppen für die abhängigen Variablen (RMT, S1 mV, MEP Amplitude bei S1 mV, gepaarte Impulse 3 ms, 7 ms, 15 ms, CSP bei 120 % und 150 %) zu bestimmen, wurden Messwiederholungs-Varianzanalysen (RM-ANOVAs) mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ und dem Innersubjektfaktor „Zeit“ (vor und nach der Sportintervention) durchgeführt. Die Analysen wurden für die linke und rechte Hemisphäre getrennt durchgeführt. Nur vollständige Datensätze für die jeweilige abhängige Variable wurden untersucht (siehe auch Tabelle 5 für die jeweiligen Stichprobenumfänge). In Fall signifikanter Interaktionen oder Haupteffekte wurde mittels des Post-Hoc Tests die beobachtete Leistung berechnet und das partielle η^2 als Effektgröße spezifiziert. Schließlich wurden für die abhängigen Variablen, bei dem ein Effekt auf die „Zeit“ gezeigt werden konnte, Korrelationen zwischen den Quotienten (post/prä) dieser abhängigen Variablen und den relativen Veränderungen verschiedener klinischer und sportphysiologischer Variablen berechnet. Die Tabellen zeigen die jeweiligen Mittelwerte \pm Standardabweichung. Eine statistische Mitbetreuung erfolgte durch den Biometriker der Abteilung, Herrn M.Sc. Thomas-Schneider Axmann (aktuell: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München).

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Vergleiche

Tabelle 4 zeigt den Vergleich der Gruppen zum Zeitpunkt der Baseline. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Menschen mit einer Schizophrenie (SZ) und den gesunden Teilnehmern (HC) hinsichtlich der demographischen Daten, Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildungsniveau festgestellt werden. Die TMS-Messungen der Baseline-Visite zwischen den beiden Gruppen zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Zu Beginn der Studie wiesen die Menschen, die an einer Schizophrenie erkrankten, eine moderate Psychopathologie mit einem PANSS positiv Subscore von $11,35 \pm 4,96$, einem PANSS negativ Subscore von $18,00 \pm 6,36$ und einem PANSS allgemein Subscore von $26,00 \pm 10,54$ Punkten auf. Der CGI-Wert betrug $4,59 \pm 0,80$ (mäßig bis deutlich krank) und der mittlere GAF-Wert betrug $59,53 \pm 13,76$, was einer deutlich ausgeprägten psychosozialen Funktionsbeeinträchtigung entspricht. Alle Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie wurden mit Antipsychotika behandelt und die mittleren CPZ-Äquivalenz-Dosierungen betrugen $860,80 \pm 887,65$ CPZ-Äquivalente bei Studienbeginn und $860,00 \pm 853,81$ CPZ-Äquivalente am Ende der Intervention ($t(16) = -0,002$, $p = 0,998$). Die gesunde Teilnehmergruppe zeigte im Vergleich zu der Patientengruppe zu Studienbeginn (siehe Tabelle 4) höhere Werte von PWC 130 und 150 (Watt/KG) vor und nach der Sportintervention (PWC 130: Patientengruppe: $1,20 \pm 0,46$, gesunde Teilnehmer: $1,58 \pm 0,27$, $t(20,7) = 2,715$, $p = 0,013$; PWC 150: Menschen mit einer Schizophrenie: $1,64 \pm 0,50$, gesunde Teilnehmer: $2,09 \pm 0,32$, $t(22,1) = 2,824$, $p = 0,01$). Beide Gruppen zeigten eine Zunahme von PWC 130 ($F(1,26) = 11,319$, $p = 0,002$) und PWC 150 ($F(1,26) = 27,404$, $p < 0,001$) über die Zeit. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Leistungsdaten aus der Hauptstudie die von Keller-Varady et al. 2016 publiziert wurde.

Tabelle 4: Baseline-Werte

	N (SZ/HC)	Menschen mit einer Schizophrenie (SZ)		Gesunde Kontrollgruppe (HC)		SZ vs. HC		
						LR	df	p
<i>Demografie</i>								
	33 (17/16)							
Geschlecht (männlich : weiblich)		12:05		13:03		0,515	1	0,473
Händigkeit (rechts : links)		16:01		16:00		1,356	1	0,244
Raucher (ja : nein)		06:11		06:10		0,017	1	0,895
		Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	t	df	p
Alter (in Jahren)	33 (17/16)	36,82	12,14	37,25	11,83	0,102	31	0,919
Bildung (in Jahren)	33 (17/16)	15,56	4,13	16,31	4,44	0,505	31	0,617
BMI (kg/m ²)	33 (17/16)	26,06	5,67	23,29	3,49	1,681	31	0,103
Teilnahme am Training (%)	33 (17/16)	88,23	11,00	91,32	7,09	0,951	27,52	0,344
PWC 130 (W/kg)	32 (16/16)	1,04	0,33	1,41	0,33	3,142	30	0,004
PWC 150 (W/kg)	32 (16/16)	1,41	0,38	1,84	0,35	3,362	30	0,002
<i>TMS Messungen der linken Hemisphäre</i>								
S1 mV (%)	31 (15/16)	62,27	11,50	60,75	14,91	0,316	29	0,755
RMT (%)	31 (15/16)	52,87	8,86	51,31	11,16	0,427	29	0,672
1 mV MEP (mV)	33 (17/16)	0,99	0,53	1,05	0,61	0,293	31	0,771
Rel 3 ms	33 (17/16)	0,44	0,29	0,43	0,48	0,027	31	0,979
Rel 7 ms	33 (17/16)	1,38	0,83	1,20	0,66	0,665	31	0,511
Rel 15 ms	33 (17/16)	1,67	0,83	1,60	0,90	0,227	31	0,822
CSP 120 % (ms)	33 (17/16)	150,33	48,03	148,38	34,11	0,134	31	0,894
CSP 150 % (ms)	27 (14/13)	176,66	49,11	197,19	44,99	1,130	25	0,269
<i>TMS Messungen der rechten Hemisphäre</i>								
S1 mV (%)	31 (15/16)	62,53	9,11	64,44	16,06	0,402	29	0,691
RMT (%)	32 (16/16)	51,75	7,69	54,38	12,34	0,476	30	0,476
1 mV MEP (mV)	32 (16/16)	1,02	0,55	0,80	0,35	1,39	30	0,175
Rel 3 ms	32 (16/16)	0,79	0,77	0,48	0,32	1,497	20	0,15
Rel 7 ms	31 (15/16)	1,36	0,73	1,24	0,63	0,494	29	0,625
Rel 15 ms	32 (16/16)	1,65	0,79	1,54	0,58	0,465	30	0,645
CSP 120 % (ms)	28 (12/16)	138,14	35,21	148,63	35,93	0,711	26	0,448
CSP 150 % (ms)	23 (10/13)	200,27	32,55	196,75	53,66	0,183	21	0,857

SZ = Menschen mit einer Schizophrenie, HC = gesunde Teilnehmer, SD = Standardabweichung, BMI = Body-Mass-Index, PWC = körperliche Arbeitsfähigkeit, S1 mV = Prozent der maximalen Stimulatorleistung bei einem MEP von ~ 1 mV (gemessen von Spitze zu Spitze der Amplitude), RMT = motorische Ruheschwelle in Prozent der maximalen Stimulatorleistung, MEP = motorisch- evoziertes Potential, Rel 3/7/15 ms = konditioniertes/nichtkonditioniertes Verhältnis der Differenz der ISIs (Details im Haupttext), CSP = kortikale Innervationsstille, LR = Likelihood-Verhältnis, df = Freiheitsgrade, SD = Standardabweichung

3.2 Veränderung der motorkortikalen Erregbarkeit über die Zeit

Wie in Tabelle 5 dargestellt, ergaben die RM-ANOVAs keine signifikanten „Zeit x Gruppe“-Interaktionen. Für S1 mV über der linken Hemisphäre zeigten die Analysen einen Effekt der Innersubjektvariable „Zeit“ ($F(1,17) = 5,334$, $p = 0,034$; Trennschärfe (observed power) = 0,586, $\eta^2 = 0,239$), aber kein Effekt für die Gruppe ($F(1,17) = 0,374$, $p = 0,549$). Die deskriptive Statistik zeigt nach der Interventionsperiode in beiden Gruppen höhere S1 mV-Werte (wie in Tabelle 5 dargestellt). Für die CSP 150 über der linken Hemisphäre ergab sich ein signifikanter Effekt über die Zeit ($F(1,19) = 8,795$, $p = 0,008$; Trennschärfe (observed power) = 0,803, $\eta^2 = 0,316$). Keine signifikante Wirkung zeigte sich in der Gruppe ($F(1,19) = 0,791$, $p = 0,385$). Wie in Tabelle 5 gezeigt, nahm die CSP 150-Dauer in beiden Gruppen im Laufe der Zeit zu. Alle anderen Analysen zeigten keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen (siehe Tabelle 5). In Bezug auf die berichteten signifikanten Haupteffekte ist eine vorsichtige Interpretation berechtigt, da die Ergebnisse nach einer Korrektur für multiples Testen nicht mehr signifikant wären.

Tabelle 5: TMS Ergebnisse nach einer dreimonatigen Sportintervention

Parameter	N (SZ/HC)	Patienten mit einer Schizophrenie				Gesunde Kontrollgruppe				Gruppe x Zeit Wechselwirkung		
		T0		T1		T0		T1		F	df	p
<i>Linke Hemisphäre</i>												
S1 mV (%)	19 (7/12)	63,86	9,04	69,14	10,45	61,92	12,89	64,92	11,02	0.406	1, 17	0.533
RMT (%)	19 (7/12)	54,00	9,13	57,29	8,28	52,58	11,00	54,67	9,60	0.123	1, 17	0.730
1 mV MEP (mV)	27 (15/12)	0,92	0,51	1,17	0,51	1,06	0,67	0,90	0,39	3.001	1, 25	0.096
Rel 3 ms	27 (15/12)	0,46	0,31	0,52	0,43	0,40	0,51	0,40	0,27	0.193	1, 25	0.664
Rel 7 ms	27 (15/12)	1,25	0,65	1,27	0,38	1,15	0,70	1,32	0,85	0.185	1, 25	0.671
Rel 15 ms	27 (15/12)	1,70	0,88	1,69	0,87	1,48	0,98	2,21	1,37	1.608	1, 25	0.216
CSP 120 % (ms)	26 (14/12)	145,16	46,33	139,53	41,8	143,08	36,35	158,36	48,32	1.148	1, 24	0.295
CSP 150 % (ms)	21 (10/11)	167,21	51,30	203,16	39,52	195,67	49,12	209,40	52,79	1.358	1, 19	0.200
<i>Rechte Hemisphäre</i>												
S1 mV (%)	19 (7/12)	61,57	10,21	65,71	11,97	66,17	14,9	68,83	15,64	0.201	1, 17	0.660
RMT (%)	19 (7/12)	53,43	8,32	56,71	11,71	55,33	12,11	58	12,81	0.028	1, 17	0.869
1 mV MEP (mV)	26 (14/12)	0,95	0,54	1,14	0,70	0,76	0,34	0,96	0,54	<0.001	1, 24	0.989
Rel 3 ms	26 (14/12)	0,88	0,80	0,61	0,47	0,37	0,25	0,44	0,35	1.351	1, 24	0.257
Rel 7 ms	24 (12/12)	1,53	0,69	1,32	0,66	1,20	0,68	1,48	0,47	1.895	1, 22	0.183
Rel 15 ms	25 (13/12)	1,73	0,79	1,69	0,62	1,54	0,66	1,96	1,30	0.863	1, 23	0.363
CSP 120 % (ms)	21 (9/12)	142,72	29,34	150,98	57,40	143,35	38,48	151,11	35,95	0.001	1, 19	0.978
CSP 150 % (ms)	17 (7/10)	202,79	14,85	203,71	50,21	195,6	59,62	206,45	41,72	0.206	1, 15	0.656

SZ = Menschen mit einer Schizophrenie, HC = gesunde Teilnehmer, SD = Standardabweichung, BMI = Body-Mass-Index, PWC = körperliche Arbeitsfähigkeit, S1 mV = Prozent der maximalen Stimulatorleistung bei einem stimulations-evoziertes Potential MEP von ~ 1 mV (gemessen von Spitze zu Spitze der Amplitude), RMT = motorische Ruheschwelle in Prozent der maximalen Stimulatorleistungspotential, MEP = motorisch- evoziertes Potential, Rel 3/7/15 ms = konditioniertes/nicht-konditioniertes Verhältnis der Differenz der ISIs (Details im Haupttext), CSP = kortikale Innervationsstille Silentperiod, LR = Likelihood-Verhältnis, df = Freiheitsgrade, SD = Standardabweichung

3.3 Korrelationsanalysen

Da sowohl die S1 mV als auch CSP 150 % über der linken Hemisphäre eine gruppen-unabhängige Zunahme über die Zeit aufwies, wurden die Post/Prä-Quotienten beider Variablen berichtet und Korrelationen mit den klinischen Variablen und untereinander untersucht. Diese Analyse zeigte keine signifikante Korrelation für alle Teilnehmer mit verfügbaren Datensätzen (N = 17 Überlappung zwischen beiden Variablen, $r = 0,002$, $p = 0,994$). Darüber hinaus wurden die Korrelationen zwischen den Post/Prä-Quotienten S1 mV (N = 7) und CSP 150 % (N = 10) über der linken Hemisphäre und die Post/Prä-Quotienten aller PANSS-Subskalen, GAF- und CGI-Werte und CPZ-Äquivalente in der Patientengruppe miteinander korreliert, wobei keine signifikanten Korrelationen (alle $p \geq 0,127$) festgestellt werden konnte. Schließlich wurde analysiert, ob die PWC-130- und PWC-150-Quotienten mit den S1 mV- und CSP 150 %-Quotienten der linken Hemisphäre

korrelieren. Es konnten keine signifikanten Korrelationen für die gesamte Studiengruppe gezeigt werden ($N = 18$ für S1 mV und $N = 20$ für CSP, alle $p \geq 0,249$).

3.4 Fehlende Werte

Die Studie wurde von insgesamt sechs Teilnehmern vorzeitig abgebrochen, dabei ergaben sich zwei Drop-outs in der Schizophrenie-Gruppe und vier Drop-outs in der Kontrollgruppe im TMS-Teil der Studie. Einer der Teilnehmer mit einer Schizophrenie beendete die komplette Studie aufgrund einer hohen Arbeitsbelastung. Ein anderer Proband dieser Gruppe beendete die Hauptstudie, schloss allerdings die TMS-Experimente nicht ab (Malchow et al. 2016). Diese beiden Teilnehmer hatten eine moderate Schwere der Erkrankung und ein deutlich reduziertes Funktionsniveau mit CGI = 4 sowie GAF = 60 (Proband 1) und CGI = 4 sowie GAF = 71 (Proband 2). Eine Teilnehmerin der gesunden Kontrollgruppe wurde schwanger und beendete die gesamte Studie, eine weitere Person beendete aus anderen Gründen die Studie und die zwei verbleibenden Personen schlossen die Hauptstudie, aber nicht den TMS-Teil ab. Aufgrund fehlender Einträge in der Datenbank für S1 mV und RMT zu T1 sind die Stichprobengrößen hier niedriger als für andere Variablen. Die Stichprobengrößen für die rechte Hemisphäre waren niedriger als für die linke Hemisphäre, da die TMS-Messung zuerst auf der linken und dann auf der rechten Hemisphäre durchgeführt wurden und einige Teilnehmer nicht in der Lage waren, das gesamte Protokoll zu durchlaufen. Fehlende Daten für CSP 150 % können möglicherweise durch das Unbehagen im Zusammenhang mit der hohen Stimulationsintensität erklärt werden. Die genaue Stichprobengröße für jede untersuchte Variable bei T0 und T1 ist in den Tabellen 4 und 5 angegeben.

3.5 Überprüfung der Hypothesen

1. Wie unterscheiden sich gesunde Teilnehmer und Menschen mit einer Schizophrenie in Bezug auf verschiedene Parameter der motor-kortikalen Erregbarkeit?

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Menschen mit einer Schizophrenie ein inhibitorisches Defizit aufweisen.

Die TMS-Messungen der Baseline-Visite zwischen den beiden Gruppen ergaben keine signifikanten Unterschiede. Die Ausgangswerte für RMT, CSP, SICI und ICF der Menschen mit einer Schizophrenie gleichen denen der gesunden Teilnehmer. Obwohl sich numerische Unterschiede im Sinne der Hypothese zeigen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Dieses Ergebnis könnte durch die hohe Streuung der Daten und die zu kleine Stichprobe erklärt werden.

2. Welchen Einfluss hat eine dreimonatige aerobe Sportintervention auf die motorisch-kortikale Erregbarkeit bei Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Teilnehmern.

a. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch die Sportintervention das inhibitorische Defizit bei Menschen mit einer Schizophrenie reduziert wird und das Erregbarkeitsniveau sich dem von gesunden Teilnehmern angleicht.

Es konnte keine gruppenspezifische Wirkung einer Sportintervention auf die motor-kortikale Exzitabilität festgestellt werden. Es ergab sich lediglich eine gruppenunabhängige Zunahme über die Zeit von S1 mV und CSP 150 % über der linken Hemisphäre. Alle anderen Analysen zeigten keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen.

b. Eine weitere Hypothese war, dass eine Sportintervention SICI und die intrakortikale Inhibition erhöhen und so die Plastizität fördert.

Auch diese Hypothese konnte ich nicht bestätigen. Ich konnte keinen nennenswerten Effekt auf die SICI und ICF feststellen.

3. Korrelieren die postulierten Veränderungen der motor-kortikalen Erregbarkeit bei Menschen mit einer Schizophrenie mit Veränderungen in der körperlichen Leistungsfähigkeit und verschiedenen Parametern der Symptomschwere und Psychopathologie?

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Veränderungen der motor-kortikalen Erregbarkeit mit den genannten Parametern korrelieren.

Eine Korrelation zwischen PWC-130 und PWC-150 Quotient mit dem S1 mV- und CSP 150 %-Quotienten der linken Hemisphäre konnte nicht bestätigt werden. Die fehlende Korrelation zwischen der Sportintervention (PWC-130/-150) und der Veränderung der kortikalen Erregbarkeit weisen auf die möglichen verschiedenen Anpassungsmechanismen des Herz-Kreislaufs- und des neurologischen Systems hin. Allerdings muss aufgrund der kleinen Stichprobengröße dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden.

4 Diskussion

Diese Studie ist die erste, die den Einfluss einer dreimonatigen Sportintervention auf die motor-kortikale Erregbarkeit bei Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Teilnehmern untersucht. Frühere Studien haben lediglich trainierende mit nicht-trainierenden gesunden Teilnehmern verglichen (Cirillo et al. 2009; Dai et al. 2016; Moscatelli et al. 2016). Wie aus einer Vielzahl an Tierversuchen und Studien mit gesunden Menschen hervorgeht, ist körperliches Training ein effizienter Stimulus für die Induktion von neuronaler Plastizität (Voss et al. 2013). Prinzipiell stimmen die Befunde der humanen Studien mit denen in der präklinischen Forschung überein, was nahelegt, dass körperliche Aktivität im Sinne einer aeroben Sportintervention einen dauerhaften Nutzen für die Struktur und Funktion des adulten Gehirns bieten kann (Hertzog et al. 2008; Middleton et al. 2011; Anderson-Hanley et al. 2012; Buchman et al. 2012). Meine Ergebnisse stehen dazu im Einklang. Zwar konnte ich keine gruppenspezifische Auswirkung auf die motor-kortikale Exzitabilität zeigen, aber eine Zunahme der motorischen Hemmung, über die Zeit, welche sich in dem Anstieg der S1 mV und der CSP 150 % über der linken Hemisphäre widerspiegelt. In meiner Studie konnte ich zeigen, dass eine aerobe Sportintervention einen guten Plastizitätsreiz darstellt und sich das motorische System beider Gruppen anpassen kann und zusätzlich die TMS eine geeignete Methode zur Darstellung bietet. Allerdings konnte ich eben keine Gruppenunterschiede in Bezug auf die Veränderung dieser Parameter feststellen.

4.1 Höhere S1 mV

Die höhere S1 mV nach der Sportintervention könnte darauf hindeuten, dass die verschiedenen neuronalen Transmittersysteme aktiviert und so eine erhöhte inhibitorische oder eine verminderte fazilitatorische Funktion in den beteiligten Interneuronen-Netzwerken stattfindet. Auch das steht im Einklang mit den zuvor zitierten Tierstudien wie z. B. die Studien von Vivar und van Praag 2013, die aufzeigen, dass eine aerobe Sportintervention jedes Neurotransmittersystem beeinflussen kann. Die S1 mV kann als ein Parameter interpretiert werden, welcher eine komplexe transsynaptische Netzwerkaktivierung von kortikospinalen Neuronen widerspiegelt. Auch sind daran mehrere Neurotransmitter wie Glutamat, GABA und Serotonin beteiligt (Ziemann et al. 2015). Die in meiner Studie beobachtete höhere S1 mV könnte auf eine erhöhte inhibitorische Funktion in den jeweils beteiligten Interneuron-Netzwerken hinweisen, aber leider wurden keine Input-Output Kurven aufgezeichnet. Dennoch könnte der Anstieg von S1 mV als eine Verschiebung der Input-Output-Kurve nach rechts interpretiert werden. Die Studie von Moscatelli et al. 2016 hingegen, die mittels der TMS die Beteiligung des primären motorischen Kortex (M1) an der Koordinationsleistung von Karate-Athleten zu

Nicht-Athleten untersuchte, kam bei den Sportlern zu dem Ergebnis einer höheren MEP Amplitude, was auf eine höhere kortiko-spinale Erregbarkeit und somit auf das Vorhandensein einer aktivitätsabhängigen Veränderung des Gleichgewichts und auf eine umgekehrte Wechselwirkung zwischen der hemmenden und erregenden Funktionen hindeutet. In dieser Studie wurde bei den ausgewählten Sportlern darauf geachtet, dass sie in den letzten zehn Jahren mindestens fünfmal die Woche ein zweistündiges Sportprogramm absolvierten. Die bei den Sportlern festgestellte bessere kortikale Konnektivität lässt den Rückschluss zu, dass Sport durch physiologische Mechanismen, wie die Wiederholung einfacherer oder komplexer Bewegungen einen positiven Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit des adulten Gehirns und speziell auf die Plastizität hat (Pearce et al. 2000). Eine erhöhte MEP-Amplitude spielt bei der Plastizitätsreaktion eine Rolle und geht mit dem Erlernen motorischer Fähigkeiten einher (Cirillo et al. 2011).

4.2 Anstieg der CSP 150 %

Der Anstieg der CSP 150 % der linken Hemisphäre, also eine Verlängerung der kortikalen Innervationsstille, kann als ein Anstieg des inhibitorischen Mechanismus und insbesondere als ein Anstieg der GABAergen Aktivität (insbesondere GABA-B) (Ziemann et al. 2015) interpretiert werden. Dieser Befund deutet auf einen erhöhten inhibitorischen Mechanismus nach der Sportintervention hin. Die CSP wird zusätzlich als ein Parameter angesehen, der die inhibitorischen motorischen kortikalen postsynaptischen Mechanismen innerhalb der kortikal-striatal-pallidal-thalamus-kortikalen Gyri (Moll et al. 2001; Ziemann et al. 2015) widerspiegelt, ein Netzwerk, welches bei Menschen mit einer Schizophrenie mangelhaft ausgebildet ist und das für das sensorische System und die Informationsverarbeitung als bedeutend erachtet wird (Sarter et al. 2005; Wobrock et al. 2009). Der Anstieg der CSP kann daher vorsichtig als eine Verbesserung dieses defizitären Netzwerks interpretiert werden. Es wurde festgestellt, dass die CSP bei Menschen mit einer Schizophrenie in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium, den Behandlungsaspekten und der Stimulations-Intensität (Wobrock et al. 2009; Übersicht bei: Bunse et al. 2014) unverändert, erhöht oder erniedrigt ist und mein Befund fügt neue Informationen zu dieser Variabilität hinzu. Ich konnte keinen Effekt der Sportintervention auf die CSP 120 % feststellen, nur eine numerische Steigerung in der gesunden Teilnehmergruppe. Es ist bekannt, dass die Dauer der CSP entscheidend von der TMS-Intensität abhängt (Orth et al. 2004; Kojima et al. 2013) und man könnte diskutieren, dass der hier gezeigte Effekt auf die CSP 150 % aufgrund der ausgeprägteren Hemmung bei höherer Stimulusintensität erst zum Tragen kommt. Eine Verlängerung der CSP könnte auch ein sekundärer Effekt der erhöhten S1 mV sein. Um dieses zu überprüfen, habe ich die Post-/Prä-Verhältnisse der beiden Variablen korrelativ miteinander in Beziehung gesetzt. Allerdings konnte ich keine signifikante Korrelation finden, was zu der Annahme führt, dass zwei verschiedene Anpassungsmechanismen durch die Sportintervention induziert wurden. Darüber hinaus

kann vermutet werden, dass die höhere Stimulationsintensität die festgestellten intersubjektspezifischen Unterschiede in der CSP-Dauer reduziert und zu stabileren Aufzeichnungen geführt hat, insbesondere bei diesem langfristigen longitudinalen Design mit Messungen im Abstand von drei Monaten.

Eine strukturelle Plastizität des Gehirns wurde nach verschiedenen Trainingsmaßnahmen bei Menschen mit einer Schizophrenie festgestellt (Übersicht bei: Firth et al. 2017) und meine Ergebnisse können als plastische Reaktion auf die Sportintervention im longitudinalen Design bei Menschen mit einer Schizophrenie interpretiert werden. Firth et al. nahm im Jahre 2017 eine Metaanalyse aller kontrollierten Studien vor, um die kognitiven Ergebnisse von Bewegungsinterventionen bei Menschen mit einer Schizophrenie zu bewerten. Eine systematische Suche fand in den wichtigsten elektronischen Datenbanken von Anfang an bis April 2016 statt. Es wurden zehn in Frage kommende Studien mit kognitiven Ergebnissen für 385 Menschen mit einer Schizophrenie identifiziert. Das Ergebnis war, dass das Training die globale Kognition signifikant verbesserte ($g = 0,33$, 95 % CI = 0,13-0,53, $P = 0,001$). Die Effektstärke in den sieben randomisierten kontrollierten Studien betrug $g = 0,43$ ($P < 0,001$). Meta-Regressionsanalysen zeigten, dass eine größere sportliche Belastung mit einer größeren Verbesserung der globalen Kognition korreliert ($\beta = 0,005$, $P = 0,065$). Interventionen, die von Fachleuten für körperlicher Aktivität überwacht wurden, waren dabei effizienter ($g = 0,47$, $P < 0,001$). Das Training verbesserte die kognitiven Domänen des Arbeitsgedächtnisses ($g = 0,39$, $P = 0,024$, $N = 7$, $n = 282$), soziale Kognition ($g = 0,71$, $P = 0,002$, $N = 3$, $n = 81$) und Aufmerksamkeit/Wachsamkeit ($g = 0,66$, $P = 0,005$, $N = 3$, $n = 104$) signifikant. Keine signifikanten Auswirkungen zeigten sich auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit, das verbale Gedächtnis, das visuelle Gedächtnis und Denken sowie das Lösen von Problemen. Diese Metaanalyse liefert damit Hinweise darauf, dass körperliche Betätigung die kognitiven Funktionen von Menschen mit einer Schizophrenie verbessern kann, insbesondere durch Interventionen mit einem höheren körperlichen Trainingseffekt.

Auch die dieser Arbeit vorangegangene Studie konnte nach der Sportintervention eine signifikante Volumenzunahme des Hippokampus in beiden Gruppen verzeichnen (Schizophrene Patienten +12 %; gesunde Gruppe +16 %). Die möglichen Wirkmechanismen sind komplex und bestehen aus hämodynamischen, neurohumoralen und neurometabolischen Veränderungen, welche die neuronale Plastizität, Adaptation und Gedächtnisfunktion fördern (Erickson et al. 2011). Diesen neuroplastischen und prokognitiven Effekt konnte ich in sehr reduzierter Form auch in meiner TMS-Studie verzeichnen. Eine Erhöhung der motorischen Hemmung, angezeigt durch die erhöhten Parameter S1 mV und CSP 150 % nach der Sportintervention, deutet auf eine transsynaptische Netzwerkaktivierung der kortikospinalen Neuronen und der Neurotransmitter Glutamat, GABA, Serotonin hin (Ziemann et al. 2015). Wie oben beschrieben, zeigt speziell die Erhöhung der CSP 150 % eine GABA-B-induzierte

verbesserte Inhibition in der kortikal-striatal-pallidal-thalamischen Schleife an (Moll et al. 2001; Ziemann et al. 2015). Diese inhibitorischen Mechanismen sind bei Menschen mit einer Schizophrenie beeinträchtigt. Die Verbesserung dieser Parameter mittels der Sportintervention kann auch als Hinweis für eine Verbesserung des sensorischen Gatings und der Informationsverarbeitung interpretiert werden (Sarter et al. 2005; Wobrock et al. 2012).

Die Sportintervention zeigt einen generellen positiven Einfluss auf den Stoffwechsel des Gehirns von Menschen mit einer Schizophrenie und den gesunden Teilnehmer. Die Sportintervention kann als neurobiologischer Effekt einen unspezifischen Proliferationsreiz für eine gesteigerte Neurogenese über eine erhöhte Freisetzung von BDNF liefern. BDNF stimuliert und fördert die neuronale Proliferation, das Wachstum, die Differenzierung und die Protektion neuronaler Zellen und ist an den Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt (van Praag et al. 2005). Diese erhöhte adulte Neurogenese könnte auf einen regenerativen Anpassungsmechanismus hindeuten, der neue Reize verarbeiten und in das bestehende Netzwerk integrieren kann. Viele Studien deuten auf eine Störung des dopaminergen, glutamergen und GABAergen Stoffwechsels und auf eine gestörte Interaktion dieser Transmittersysteme hin. Eine Störung der Transmittersysteme Dopamin (Dienel und Lewis 2019) und Glutamat kann einen Teil der kognitiven Defizite erklären. Auch konnte bei Menschen mit einer Schizophrenie eine geringere GABA-Konzentration festgestellt werden. Diese niedrige Konzentration führt zu einer niedrigen GAD67-Expression, was wiederum zu der reduzierten Inhibition bei der schizophrenen Erkrankung führt. Die Sportintervention könnte den Hemmmechanismus erhöhen bzw. kompensieren und die Informationsverarbeitung der Eingangssignale verbessern. TMS-Studien im Bereich der Schizophrenie deuten auf eine reduzierte Langzeitpotenzierung (LTP) und eine reduzierte langfristige depressionsähnliche Plastizität (LTD) hin. Meine Studie konnte zeigen, dass eine Sportintervention ein geeigneter neuroplastischer Stimulus zur Verbesserung der defizitären Inhibition vermutlich durch eine verbesserte LTD ist. In beiden Gruppen können die Befunde dahingehend interpretiert werden, dass es zu einer Verbesserung der inhibitorischen synaptischen Verbindungen kommt, auch das erkrankte adulte Gehirn also die Fähigkeit besitzt, auf Reize zu reagieren und sich anzupassen. Dieser Vorgang kann Ausdruck einer kortikalen Reorganisation sowie neuronalen Plastizität sein. Dieser Effekt scheint mit den motorischen Fähigkeiten zu korrelieren und stellt am ehesten eine Form des prozeduralen Erinnerungsvermögens dar, an dem NMDA-Rezeptoren und die GABAerge Inhibition eine entscheidende Rolle spielen. Diese Plastizität repräsentiert eine bestimmte Form des kurzfristigen motorischen Lernens und der neuronalen Reorganisation innerhalb des motorischen Kortex.

Die LTP-assoziierte Plastizität ist bei Schizophrenie Erkrankten reduziert, wobei auch hier mittels Sportintervention die M1-Erregbarkeit erhöht werden kann. Dieser Befund hebt die Bedeutung einer beeinträchtigten kortikalen Plastizität, aber auch deren Beeinflussbarkeit hervor und unterstreicht die Verbindung zwischen beeinträchtigter Plastizität und

Gedächtnisdefiziten (Frantseva et al. 2008). Die LTD hat eine wichtige Funktion im neuronalen Plastizitäts-Regulationsnetzwerk, bei Erinnerungsprozessen und der Regulierung des Signal-Rausch-Verhältnis. Eine kognitive Verbesserung mittels der Sportintervention wird mit einer Gewichtszunahme des Gehirns, einer Veränderung der Neurotransmitter, Gliogenese, synaptischer Plastizität, dendritischem Wachstum, Hochregulierung neuronaler Signalmoleküle, erhöhtem Neurotrophinspiegel und adulter Hippokampusneurogenese in Verbindung gebracht. Durch die Blutvolumenerhöhung im Gyrus dentatus kommt es vermutlich zu einer zusätzlichen Verbesserung der kognitiven Funktionen. Dies kann aber auch ein Maß für die Neurogenese und die Anzahl neugebildeter Neurone darstellen. Die Steigerung des Blutflusses dort steht in Verbindung mit der Verbesserung der räumlichen Kurzzeitgedächtnisleistung. Ferner findet dort eine Proliferation der Hirnendothelzellen und der Angiogenese statt. Dies wird durch IGF-1 und VEGF vermittelt. Vermutlich führt die Sportintervention zu einer Erhöhung der IGF-Genexpression im Hippokampus mit Erhöhung der mikrovaskulären Dichte. Der positive Einfluss auf die Wachstumsfaktoren BDNF, IGF-1 und VEGF fördert die Überlebensrate, das Wachstum und die synaptische Plastizität der Nervenzellen. Auch bei den gesunden Teilnehmern konnte mittels der Sportintervention eine Veränderung der kortikalen Erregbarkeit demonstriert werden. Die S1 mV konnte mittels der Sportintervention erhöht werden, was für eine Änderung des Erregungs-Inhibitions-Gleichgewichts sprechen könnte. Bei Menschen mit einer Schizophrenie fand in Ansätzen eine Normalisierung der pathologisch reduzierten motorischen kortikalen Inhibition statt, welches sich durch die erhöhte CSP 150 % widerspiegelt.

4.3 Limitation/Grenzen der Befunde

Bei der Interpretation dieser Befunde sollte dem Leser bewusst sein, dass in meiner Arbeit keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden konnte und die Befunde auf die linke Hemisphäre beschränkt waren, und dass keine Wirkung der Sportintervention auf die Doppelpulsparameter gefunden werden konnten.

Darüber hinaus könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass die höhere Stimulationsintensität die festgestellten intersubjektspezifischen Unterschiede in der CSP-Dauer reduziert und zu stabileren Aufzeichnungen geführt hat, insbesondere in diesem langfristigen longitudinalen Design. Die fehlenden signifikanten Baseline-Unterschiede sind überraschend, da eine reduzierte SICI bei Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie in einer Meta-Analyse festgestellt wurde (Radhu et al. 2013) und weil inhibitorische Defizite im Motorkortex ein Hauptmerkmal der Pathophysiologie bei dieser Erkrankung ist (Hasan et al. 2013a). Wie in dem Review von Bunse et al. 2014 beschrieben, fanden sich in nicht allen Studien zum Vergleich der motorischen Erregbarkeit zwischen gesunden Teilnehmern und Menschen mit einer Schizophrenie Unterschiede zwischen den Gruppen. Gründe dafür können Unterschiede in Zielvariablen, Stimulationsparametern, Medikationsmustern

und Komorbiditätsmissbrauch und Krankheitsstadien sein. Bei einer Betrachtung meiner deskriptiven Daten scheinen die ICF beider Hemisphären und die SICI der rechten Hemisphäre bei gesunden Teilnehmern geringer zu sein, ohne sich signifikant zwischen den Gruppen zu unterscheiden. Dieses Muster könnte als motorisch-kortikale Disinhibition bei den Patienten verstanden werden und die fehlenden signifikanten Unterschiede auf die zu geringe Stichprobengröße unserer Studie zurückzuführen sein. Darüber hinaus wählte ich einen relativ hohen Konditionierungspuls von 80 % der RMT für gepaarte Pulsmessungen, um im Zeitverlauf stabile Messungen zu ermöglichen, die allerdings zu Boden- und Deckeneffekten führen und so die Gruppenunterschiede aufheben könnten. Eine weitere Einschränkung hängt mit dem longitudinalen Design im Rahmen einer kontrollierten Studie zusammen, die einerseits ein Vorteil ist, da der Einfluss eines langfristigen plastischen Reizes auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex bei Menschen mit einer Schizophrenie untersucht werden kann. Andererseits bergen longitudinale TMS-Messungen das Risiko einer höheren Variabilität der Ergebnisse als Querschnittsstudien und andere Einflussgrößen in den drei Monaten zwischen Baseline und Follow-up könnten teilweise die Ergebnisse (insbesondere die Zunahme von S1 mV) erklären. Aufgrund der langen Nachbeobachtungszeit haben mehrere Teilnehmer aus unterschiedlichen Gründen die Studie abgebrochen, was zu einer reduzierten Stichprobengröße in den linearen Modellen führte (siehe Tabelle 4). Diese reduzierte Stichprobengröße begrenzt also die Aussagekraft meiner Analysen und kann Teile der negativen Befunde erklären. Darüber hinaus basieren meine berichteten signifikanten Veränderungen von S1 mV und CSP bei 150 % RMT auf der linken Hemisphäre auch auf der reduzierten Anzahl von Teilnehmern im longitudinalen Design. Insgesamt müssen daher diese Effekte mit Vorsicht interpretiert werden. Auch handelt es sich bei meiner Arbeit um die Erhebung und Analyse von sekundären Ergebnisparametern im Rahmen einer klinischen Studie. Meine Ergebnisse sollten als explorativ und vorläufig betrachtet werden.

Da die Sportintervention von Woche sechs bis zwölf mit einer kognitiven Intervention kombiniert wurde und ich die Erregbarkeit der motorische Kortex erst in der zwölften Woche untersucht habe, kann ich deswegen nicht unterscheiden, ob die hier beobachteten Befunde allein der Sportintervention zugeordnet werden können oder eine Kombination beider Interventionen zu einer Veränderung führte.

Auch konnten aufgrund der klinischen Versuchsanordnung einige Variablen nicht vollständig erhoben werden, was zu einer kleinen Stichprobengröße von 17 bis 31 in Abhängigkeit von der jeweiligen Variablen führte. Ich habe nur die Effektstärken für meine beiden signifikanten Befunde getestet, die eine ausreichende Stichprobengröße für die hier präsentierten Analysen zeigen.

Schließlich sollte man beachten, dass die Ergebnisse einer Korrektur auf multiples Testen für die Anzahl der hier durchgeführten RM-ANOVAs nicht standhalten würden.

Abschließend wurde mit dieser Studie zum ersten Mal gezeigt, dass eine Sportintervention über drei Monate adaptive Veränderungen im motorischen Kortex von gesunden Teilnehmern und Menschen mit Schizophrenie induzieren kann. Der letztgenannte Effekt ist bemerkenswert, da Einzelsitzungsstudien, die eine plastizitätsinduzierende nichtinvasive Hirnstimulation verwenden, bei Menschen mit einer Schizophrenie keinen solchen Anpassungsprozess zeigen konnten (Hasan et al. 2013c).

5 Zusammenfassung

Menschen mit Schizophrenie weisen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine beeinträchtigte Neuroplastizität auf. So konnte in vielen Untersuchungen mit Hilfe der TMS bei schizophren Erkrankten eine verringerte motorkortikale Inhibition gezeigt werden. Für Sportinterventionen, insbesondere aerobes Ausdauertraining, ergaben sich in mehreren Studien positive Effekte auf die Kognition und Neuroplastizität bei Gesunden und bei Menschen mit Schizophrenie.

In meiner Dissertation wurde nun erstmals untersucht, ob sich die motorkortikale Exzitabilität über dem linken und rechten primärmotorischen Kortex, gemessen mit Paradigmen der diagnostischen TMS, durch eine dreimonatige plastizitätsinduzierende Sportintervention bei Menschen mit einer Schizophrenie und einer gesunden Teilnehmergruppe signifikant verändert und ob sich zwischen den Gruppen hierbei signifikante Unterschiede ergeben.

Die Probanden für diese Untersuchung wurden im Rahmen der Hauptstudie „Exercise-II“, welche von 2010 bis 2013 an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt wurde, rekrutiert. Dabei wurden für meine Doktorarbeit Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie, welche stationär oder ambulant in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden, und gesunde Teilnehmer aus den Ergometriegruppen der Hauptstudie (nicht aus der Tischfußballgruppe), rekrutiert. In meine Studie konnten 17 Menschen mit Schizophrenie und 16 gematchte Kontrollpersonen eingeschlossen werden, die ein dreimonatiges aerobes Ausdauertraining (Fahrradergometrie über 30 Minuten, dreimal pro Woche) und nach sechs Wochen ein zusätzliches computerbasiertes kognitives Training (CogPack über 30 Minuten, zweimal pro Woche) erhielten. Die Erregbarkeit der motorischen Kortices wurde vor (Visite 1, Tag 0) und nach diesem drei Monate andauernden Programm (Visite 3, Tag 84) mit Hilfe der TMS gemessen und dabei die Intensität, mit der ein motorisch evoziertes Potential (MEP) von 1 mV hervorgerufen wird (S1 mV), die motorische Reizschwelle in Ruhe (RMT), die kontralaterale kortikale Innervationsstille (CSP) bei einer Reizintensität von 120 % und 150 % der RMT, die Short-latency Interval Intracortical Inhibition (SICI bei 3 ms Interstimulusintervall) und die intrakortikale Fazilitation (ICF bei 7 ms und 15 ms Interstimulusintervall) bestimmt. Je nach Paradigma und Hemisphäre konnten die Messwerte nach drei Monaten bei 7-15 Menschen mit Schizophrenie und 10-12 gesunden Kontrollen erhoben werden.

Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Effekte zwischen den Gruppen (Zeit x Gruppe Interaktion in der Messwiederholungs-Varianzanalysen), aber es zeigte sich in beiden Gruppen ein Anstieg der S1 mV ($F(1,17) = 5,334$, $p = 0,034$) und der CSP 150 % ($F(1,19) = 8,795$, $p = 0,008$) über der linken Hemisphäre.

Damit konnte erstmals an einer kleinen Stichprobe im Sinne einer longitudinalen Proof-of-concept-Studie nachgewiesen werden, dass aerober Ausdauersport (Ergometertraining) über drei Monate zu einer verbesserten motorkortikalen Inhibition nicht in allen (wie beispielsweise der SICI), aber in einigen Paradigmen (S1 mV, CSP) führen kann.

Diese Hinweise müssen allerdings erst in einer weiteren Studie mit höherer Probandenzahl und ausschließlicher Sportintervention (ohne kognitives Training) repliziert werden, um einen anzunehmenden Effekt auf inhibitorische, GABAerge, motorkortikale Netzwerke im Sinne einer durch Sport verbesserten Neuroplastizität bei Gesunden und schizophren Erkrankten annehmen zu können.

Als Ausblick ist hervorzuheben, dass nicht nur bei Gesunden, sondern auch bei Menschen mit einer Schizophrenie und inhibitorischen Defiziten in diesem Bereich, neuroplastische Veränderungen durch Sport induziert werden und therapeutisch weiter genutzt werden könnten.

6 Literaturverzeichnis

- Abbott LF, Regehr WG (2004): Synaptic computation, *Nature* 431, 796-803
- Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G (2012): Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: A review and meta-analysis. *Neuroscientist* 18, 180-200
- Anderson-Hanley C, Arciero PJ, Brickman AM, Nimon JP, Okuma N, Westen SC, Merz ME, Pence BD, Woods JA, Kramer AF et al. (2012): Exergaming and older adult cognition: A cluster randomized clinical trial. *Am J Prev Med* 42, 109-119
- Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC (2011): Progressive brain change in schizophrenia: A prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70, 672-679
- 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, 45-56
- Bakker A, Kirwan CB, Miller M, Stark CE (2008): Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science* 319, 1640-1642
- Balu DT, Coyle JT (2011): Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 848-870
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1, 1106-1107
- Bednarczyk MR, Aumont A, Décary S, Bergeron R, Fernandes KJ (2009): Prolonged voluntary wheel-running stimulates neural precursors in the hippocampus and forebrain of adult CD1 mice. *Hippocampus* 19, 913-927
- Beebe LH, Tian L, Morris N, Goodwin A, Allen SS, Kuldau J (2005): Effects of exercise on mental and physical health parameters of persons with schizophrenia. *Issues Mental Health Nurs* 26, 661-676
- Benes FM (1998): Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. *Schizophr Bull* 24, 219-230
- Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL (1991): Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 48, 996-1001
- Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Walsh JP, Subburaju S, Minns M (2007): Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 10164-10169
- Beneyto M, Abbott A, Hashimoto T, Lewis DA (2011): Lamina-specific alterations in cortical GABA (A) receptor subunit expression in schizophrenia. *Cereb Cortex* 21, 999-1011

- Benros ME, Nielson PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB (2011): Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: A 30 year population-based register study. *AM J Psychiatry* 168, 1303-1310
- Biedermann S, Fuss J, Zheng L, Sartorius A, Falfán-Melgoza C, Demirakca T, Gass P, Ende G, Weber-Fahr W (2012): In vivo voxel based morphometry: detection of increased hippocampal volume and decreased glutamate levels in exercising mice. *Neuroimage* 61, 1206-1212
- Bloor CM (2005): Angiogenesis during exercise and training. *Angiogenesis* 8, 263-271
- Bogerts B, Meertz E, Schönfeldt-Bausch R (1985): Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry* 42, 784-791
- Bogerts B, Falkai P, Haupts M, Greve B, Ernst S, Tapernon-Franz U, Heinzmann U (1990): Postmortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. Initial results from a new brain collection. *Schizophr Res* 3, 295-301
- Borg GAV, Noble BJ (1974): Perceived Exertion. *Exerc Sport Sci Rev* 2, 131-153
- Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA (2012): Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* 78, 1323-1329
- Bullitt E, Rahman FN, Smith JK, Kim E, Zeng D, Katz LM, Marks BL (2009): The effect of exercise on the cerebral vasculature of healthy aged subjects as visualized by MR angiography *AJNR. Am J Neuroradiol* 30, 1857-1863
- Bullitt E, Zeng D, Mortamet B, Gosh A, Aylward SR, Lin W, Marks BL, Smith K (2010): The effect of healthy aging on intracerebral blood vessels visualized by magnetic resonance angiography. *Neurobiol Aging* 31, 290-300
- Bunse T, Wobrock T, Strube W, Padberg F, Palm U, Falkai P, Hasan A (2014): Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: A systematic review. *Brain Stimul* 7, 158-169
- Burdette JH, Laurienti PJ, Espeland MA, Morgan A, Telesford Q, Vechlekar CD, Hayasaka S, Jennings JM, Katula JA, Kraft RA, Rejeski WJ (2010): Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Front Aging Neurosci* 2, 23
- Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J, Cohen LG (2000): Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 97, 3661-3665
- Carlsson A (1978): Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 135, 165-173
- Carlson MC, Erickson KL, Kramer AF, Voss MW, Bolea N, Mielke M, McGill S, Rebok GW, Seeman T, Fried LP (2009): Evidence for neurocognitive plasticity in at-risk older adults: the experience corps program. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64, 1275-1282
- Carlson MC, Paris JM, Xia J, Xue QL, Rebok GW, Bandeen-Roche K, Fried LP (2011): Lifestyle activities and memory: Variety may be the spice of life. The women's health and aging study II. *J Int Neuropsychol Soc* 18, 286-294

- Carro E, Nuñez A, Busiguina S, Torres-Aleman I (2000): Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 20, 2926-2933
- Caroni P, Donato F, Muller D (2010): Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nat Rev Neurosci* 13, 478-490
- Chaddock L, Erickson KI, Prakash RS, Kim JS, Voss MW, VanPatter M, Pontifex MB, Raine LB, Konkel A, Hillman CH, Cohen NJ, Kramer AF (2010): A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. *Brain Res* 28, 172-183
- Chang WC, Hui CL, Tang JY, Wong GH, Lam MM, Chan SK, Chen EY (2011): Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: A prospective three-year follow-up study. *Schizophr Res* 133, 22-28
- Chiapponi C, Piras FE, Piras FA, Caltagirone C, Spalletta G. *Front Psychiatry*. (2016): GABA system in schizophrenia and mood disorders: A mini review on third-generation imaging studies. *Front Psychiatry* 7, 61
- Cirillo J, Lavender AP, Ridding MC, Semmler JG (2009): Motor cortex plasticity induced by paired-associative stimulation is enhanced in physically active individuals. *J Physiol* 587, 5831-5842
- Cirillo J, Todd G, Semmler JG (2011): Corticomotor excitability and plasticity following complex visuomotor training in young and old adults. *Eur J Neurosci* 34, 1847-1856
- Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG (1998): Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 79, 1117-1123
- Claus D, Weis M, Jahnke U, Plewe A, Brunholzl C (1992): Corticospinal conduction studied with magnetic double stimulation in the intact human. *J Neurol Sci* 111, 180-188
- Coyle JT (2006): Glutamate and schizophrenia: Beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* 26, 365-384
- Crismon L, Argo TR, Buckley PF: Schizophrenia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. (Hrsg.): *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 9. Auflage; McGraw-Hill, New York 2014, 1019-1046
- Dai W, Pi Y-L, Ni Z, Tan X-Y, Zhang J, Wu Y (2016): Maintenance of balance between motor cortical excitation and inhibition after long-term training. *Neuroscience* 336, 114-122
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S (2003): Effect of antipsychotics on cortical inhibition using transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (berl)* 170, 255-262
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Chen R (2008a): Dysfunctional neural plasticity in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 65, 378-385
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Moller B, Fountain SI, Chen R. (2008b): Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. *J Psychopharmacol* 22, 203-209

- Dauwan, M, Begemann MJ, Heringa SM, Sommer IE (2016): Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 42, 588-599
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991): Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148, 1474-1486
- De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, Detraux J, Gautam S, Möller HJ, Ndeti DM et al. (2011): Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 10, 52-77
- Deng PY und Klyachko VA (2011): The diverse functions of short-term plasticity components in synaptic computations, *Commun Integr Biol* 4, 543-548
- De Peri L, Crescini A, Deste G, Fusar-Poli P, Sacchetti E, Vita A (2012): Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Curr Pharm Des* 18, 486-494
- Déry N, Pilgrim M, Gibala M, Gillen J, Wojtowicz JM, Macqueen G, Becker S (2013): Adult hippocampal neurogenesis reduces memory interference in humans: Opposing effects of aerobic exercise and depression. *Front Neurosci* 7, 66
- DGPPN (2015): S3- Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, 2. Auflage; <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/depression-2aufl-vers5-lang.pdf>; abgerufen am 09.06.2020
- Diamond A, Barnett WS, Thomas J, Munro S (2007): Preschool program improves cognitive control. *Science* 318, 1387-1388
- Dienel SJ, Lewis DA (2019): Alteration in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol* 131, 104208
- Dilling (Hrsg.): Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien). 5. Auflage; Hans Huber, Bern 2005
- Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F (2006a): Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience* 140, 823-833
- Ding YH, Li J, Zhou Y, Rafols JA, Clark JK, Ding Y (2006b): Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. *Curr Neurovasc Res* 3, 15-23
- 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* 14, 345-356
- Dissanayaka T, Zoghi M, Farrell M, Egan GF, Jaberzadeh S (2017): Does transcranial electrical stimulation enhance corticospinal excitability of the motor cortex in healthy individuals? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurosci* 46, 1968-1990
- Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E (2008): The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: An anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 165, 1015-1023

- Ellison-Wright I, Bullmore E (2010): Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res* 117, 1-12
- Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB (1990): Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 40, 666-670
- Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wójcicki TR, McAuley E, Kramer AF (2009): Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 19, 1030-1039
- 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, 3017-3022
- Eriksson PS, Perfilieva E, Nirdborg C, Björk-Eriksson T, Peterson DA, Alborn A-M, Gage FH (1998): Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4, 1313-1317
- Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, Kuo CJ, Plamer TD (2003): VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 18, 2803-2812
- Falkai P, Bogerts B (1986): Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 236, 154-161
- Falkai P, Rossner MJ, Schulze TG, Hasan A, Brzózka MM, Malchow B, Honer WG, Schmitt A (2015): Kraepelin revisited: Schizophrenia from degeneration to failed regeneration. *Mol Psychiatry* 20, 671-676
- Fatemi SH, Folsom TD (2009): The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 35, 528-548
- Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, Elliott R, Nuechterlein KH, Yung AR (2017): Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: A systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull* 43, 546-556
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2002): A transcranial magnetic stimulation study of the effects of olanzapine and risperidone on motor cortical excitability in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 162, 74-81
- Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Oxley T, De Castella A, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2004): Reduced plastic brain responses in schizophrenia: A transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Res* 71, 17-26
- Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, Maj M, McIntyre RS, Naber D, Newcomer JW et al. (2008): Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: Clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 69, 514-519
- Flöel 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, 2756-2763

- Fox NC, Warrington EK, Stevens JM, Rossor MN (1996): Atrophy of the hippocampal formation in early familial Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study of at-risk members of a family with an amyloid precursor protein 717 Val-Gly mutation. *Ann N Y Acad Sci* 777, 226-232
- Fornito A, Yucel M, Patti J, Wood SJ, Pantelis C (2009): Mapping grey matter reductions in schizophrenia: An anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr Res* 108, 104-113
- Frantseva MV, Fitzgerald PB, Chen R, Möller B, Daigle M, Daskalakis ZJ (2008): Evidence for impaired long-term potentiation in schizophrenia and its relationship to motor skill learning. *Cereb Cortex* 18, 990-996
- Funke K, Benali A (2011): Modulation of cortical inhibition by rTMS-findings obtained from animal models. *J Physiol* 589, 4423-4435
- Gaebel W, Falkai P, Weimann S, Wobrock T (Hrsg.): S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1- Behandlungsleitlinie Schizophrenie; Steinkopff, Darmstadt 2006
- Gallinat J, Götz T, Kalus P, Bajbouj M, Sander T, Winterer G (2007): Genetic variations of the NR3A subunit of the NMDA receptor modulate prefrontal cerebral activity in humans. *J Cogn Neurosci* 19, 59-68
- Geibel-Jakobs M, Olbrich R (1998): Computer-assisted cognitive training of schizophrenic patients. Use of evaluation outcome for developing an individualized training method. *Psychiatr Prax* 25, 111-116
- Gladding CM, Fitzjohn SM, Molnár E (2009): Metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression: Molecular mechanisms. *Pharmacol Rev* 61, 395-412
- Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, Bullmore E, Fox PT (2008): Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: Application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry* 64, 774-781
- Gold AE, Kesner RP (2005): The role of the CA3 subregion of the dorsal hippocampus in spatial pattern completion in the rat. *Hippocampus* 15, 808-814
- Gorczyński P, Faulkner G (2010): Exercise therapy for schizophrenia. *Schizophr Bull* 36, 665-666
- Granger AJ, Nicoll RA (2014): Expression mechanisms underlying long-term potentiation: A postsynaptic view, 10 years on. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369, 1633
- Greenough WT, Volkmar FR, Juraska JM (1973): Effects of rearing complexity on dendritic branching in frontolateral and temporal cortex of the rat. *Exp Neurol* 41, 371-378
- Gruber AJ, Calhoun GG, Shusterman I, Schoenbaum G, Roesch MR, O'Donnell P (2010): More is less: A disinhibited prefrontal cortex impairs cognitive flexibility. *J Neurosci* 30, 17102-17110
- Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, Impagnatiello F, Pandey G, Pesold C, Sharma R et al. (2000): Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: A postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry* 57, 1061-1069

- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L et al. (2011): Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21, 718-779
- Häfner H (2003): Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 28, 17-54
- Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2013): Brain volumes in schizophrenia: A meta-analysis in over 18000 subjects. *Schizophr Bull* 39, 1129-1138
- Hagberg H, Gressens P, Mallard C (2012): Inflammation during fetal and neonatal life: Implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol* 71, 444-457
- Hallett M (2007) Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron* 55, 187-199
- Harrison PJ, Weinberger DR (2005): Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: On the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 10, 40-68
- Hasan A, Nitsche MA, Rein B, Schneider-Axmann T, Guse B, Gruber O, Falkai P, Wobrock T (2011): Dysfunctional long-term potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation. *Behav Brain Res* 224, 15-22
- Hasan A, Aborowa R, Nitsche MA, Marshall L, Schmitt A, Gruber O, Falkai P, Wobrock T (2012a): Abnormal bihemispheric responses in schizophrenia patients following cathodal transcranial direct stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262, 415-423
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ (2012b): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 13, 318-378
- Hasan A, Hamada M, Nitsche MA, Ruge D, Galea JM, Wobrock T, Rothwell JC (2012c): Direct-current-dependent shift of theta-burst-induced plasticity in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 217, 15-23
- Hasan A, Nitsche MA, Herrmann M, Schneider-Axmann T, Marshall L, Gruber O, Falkai P, Wobrock T (2012d): Impaired long-term depression in schizophrenia: A cathodal tDCS pilot study. *Brain Stimul* 5, 475-483
- Hasan A, Wobrock T, Grefkes C, Labusga M, Levold K, Schneider-Axmann T, Falkai P, Müller H, Kloserkötter J, Bechdolf A (2012e): Deficient inhibitory cortical networks in antipsychotic-naïve subjects at risk of developing first-episode psychosis and first-episode schizophrenia patients: A cross-sectional study. *Biol Psychiatry* 72, 744-751
- Hasan A, Misewitsch K, Nitsche MA, Gruber O, Padberg F, Falkai P, Wobrock T (2013a): Impaired motor cortex responses in non-psychotic first-degree relatives of schizophrenia patients: a cathodal tDCS pilot study. *Brain Stimuli* 6, 821-829
- Hasan A, Schneider M, Schneider-Axmann T, Ruge D, Retz W, Rösler M, Falkai P, Wobrock T (2013b): A similar but distinctive pattern of impaired cortical excitability in first-episode schizophrenia and ADHD. *Neuropsychobiology* 67, 74-83

- Hasan A, Wobrock T, Rajji T, Malchow B, Daskalakis ZJ (2013c): Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci* 263, 621-631
- Hashimoto T, Arion D, Unger T, Maldonado-Aviles JG, Morris HM, Volk DW, Mirnics K, Lewis DA (2008a): Alterations in GABA-related transcriptome in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 13, 147-161
- Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA (2008b): Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165, 479-489
- Hebb DO (1947): The effects of early experience on problem solving at maturity. *Am Psychol* 2, 306-307
- Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS (2011): Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 7
- Herting MM, Nagel BJ (2012): Aerobic fitness relates to learning on a virtual Morris Water Task and hippocampal volume in adolescents. *Behav Brain Res* 233, 517-525
- Hertzog C, Kramer AF, Wilson RS, Lindenberger U (2008): Enrichment effects on adult cognitive development: Can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? *Psychol Sci Public Interest* 9, 1-65
- Ho NF, Hooker JM, Sahay A, Holt DJ, Roffman JL (2013): In vivo imaging of adult human hippocampal neurogenesis: Progress, pitfalls and promise. *Mol Psychiatry* 18, 404-416
- Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL Jr, Byne W, Buitron C, Perl DP, Davis KL (2003): Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53, 1075-1085
- Howes OD, Kapur S (2009): The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III- the final common pathway. *Schizophrenia bulletin* 35, 549-562
- Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S (2012): The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 69, 776-786
- Howes O, McCutcheon R, Stone J (2015): Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *J Psychopharmacol* 29, 97-115
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005): Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201-206
- Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ, Dixon RA (1999): Use it or lose it: Engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychol Aging* 14, 245-263
- 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, 1476-1482

- Ishikawa M, Hashimoto K (2011): Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor as a potential therapeutic target for schizophrenia. *Curr Pharm Des* 17, 121-129
- Jablensky A (2000): Epidemiology of schizophrenia: The global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250, 274-285
- Jacobs BL, van Praag H, Gage FH (2000): Adult brain neurogenesis and psychiatry: A novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 5, 262-269
- Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U, Umbricht D (2012): Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Schizophrenia bull* 38, 958-966
- Kapur S (2003): Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160, 13-23
- Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX, Silverstein M, Winblad B, Fratiglioni L (2006): Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21, 65-73
- 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 Psychiatry Clin Neurosci* 266, 461-473
- Keller-Varady K, Varady PA, Röh A, Schmitt A, Falkai P, Hasan A, Malchow B (2018): A systematic review of trials investigating strength training in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 192, 64-68
- Kemp A, Manahan-Vaughan D (2007): Hippocampal long-term depression: Master or minion in declarative memory processes? *Trends Neurosci* 30, 111-118
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH (1997): Genetic influence on neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 94, 10409-10414
- Kempermann G, Fabel K, Ehninger D, Babu H, Leal-Galicia P, Garthe A, Wolf SA (2010): Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. *Front Neurosci* 4, 189
- Kesner RP (2007): Behavioral functions of the CA3 subregion of the hippocampus. *Learn Mem* 14, 771-781
- Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphs LD, Carpenter WT Jr (1989): The Schedule for the Deficit syndrome: An instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 30, 119-123
- Kleim JA, Cooper NR, VandenBerg PM (2002): Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex. *Brain Res* 934, 1-6
- Krystal JH, Moghaddam B: Contributions of glutamate and GABA systems to the neurobiology and treatment of schizophrenia. In: Weinberger DR, Harrison PJ (Hrsg.): *Schizophrenia*. Wiley-Blackwell, Chichester 2011, 433-461

- Kojima S, Onishi H, Sugawara K, Kirimoto H, Suzuki M, Tamaki H (2013): Modulation of the cortical silent period elicited by single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *BMC Neurosci* 14, 43
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993): Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471, 501-519
- Kullmann DM, Lamsa KP (2011): LTP and LTD in cortical GABAergic interneurons: Emerging rules and roles. *Neuropharmacology* 60, 712-719
- Lee SH, DeCandia TR, Ripke S, Yang J, Sullivan PF, Goddard ME, Keller MC, Visscher PM, Wray NR (2012): Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. *Nat Genet* 44, 247-250
- Lewis DA, Glantz LA, Pierri JN, Sweet RA (2003): Altered cortical glutamate neurotransmission in schizophrenia: Evidence from morphological studies of pyramidal neurons. *Ann NY Acad Sci* 1003, 102-112
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW (2005): Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 6, 312-324
- Lewis, DA (2009): Neuroplasticity of excitatory and inhibitory cortical circuits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 11, 269-280
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002): Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation- induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125, 2238-2247
- Liu SK, Fitzgerald PB, Daigle M, Chen R, Daskalakis ZJ (2009): The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 65, 503-509
- Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I (2004): Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 9833-9838
- Mabandla MV, Kellaway LA, Daniels WM, Russell VA (2009): Effect of exercise on dopamine neuron survival in prenatally stressed rats. *Metab Brain Dis* 24, 525-539
- Maeda F, Pascual-Leone A (2003): Transcranial magnetic stimulation: Studying motor neurophysiology of psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 168, 359-376
- Mäkinen J, Miettunen J, Jääskeläinen E, Veijola J, Isohanni M, Koponen H (2010): Negative symptoms and their predictors in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Psychiatry Res* 178, 121-125
- Malchow B, Reich-Erkelenz D, Oertel-Knöchel V, Keller K, Hasan A, Schmitt A, Scheewe TW, Cahn W, Kahn RS, Falkai P (2013): The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263, 451-467
- Malchow B, Keller K, Hasan A, Dörfler S, Schneider-Axmann T, Hillmer-Vogel U, Honer WG, Schulze TG, Niklas A, Wobrock T, et al. (2015): Effects of Endurance Training Combined With Cognitive Remediation on Everyday Functioning, Symptoms, and Cognition in Multipisode Schizophrenia Patients. *Schizophr Bull* 41, 847-58

- Malchow B, Keeser D, Keller K, Hasan A, Rauchmann B-S, Kimura H, Schneider-Axmann T, Dechent P, Gruber O, Ertl-Wagner B, et al. (2016): Effects of endurance training on brain structures in chronic schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res* 173, 182-191
- Massey PV, Bashir ZI (2007): Long-term depression: Multiple forms and implications for brain function. *Trends Neurosci* 30, 176-184
- Matthysse S (1973): Antipsychotic drug actions: A clue to the neuropathology of schizophrenia? *Fed Proc* 32, 200-205
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J (2008): Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 30, 67-76
- Mehta UM, Thanki MV, Padmanabhan J, Pascual-Leone A, Keshavan MS (2019): Motor cortical plasticity in schizophrenia: A meta-analysis of Transcranial Magnetic Stimulation Electromyography studies. *Schizophr Res* 207, 37-47
- Middleton LE, Manini TM, Simonsick EM, Harris TB, Barnes DE, Tylavsky F, Brach JS, Everhart JE, Yaffe K (2011): Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults. *Arch Intern Med* 171, 1251-1257
- Miyamoto E (2006): Molecular mechanism of neuronal plasticity: Induction and maintenance of long-term potentiation in the hippocampus. *J Pharmacol Sci* 100, 433-442
- Moll GH, Heinrich H, Trott GE, Wirth S, Bock N, Rothenberger A (2001): Children with comorbid attention-deficit-hyperactivity disorder and tic disorder: Evidence for additive inhibitory deficits within the motor system. *Ann Neurol* 49, 393-396
- Monti JM, Hillman CH, Cohen NJ (2012): Aerobic fitness enhances relational memory in preadolescent children: The FITTKids randomized control trial. *Hippocampus* 22, 1876-1882
- 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 R Gd Sul* 29, 79
- Morrone F (2011): Repeated physical training and environmental enrichment induce neurogenesis and synaptogenesis following neuronal injury in an inducible mouse model. *J Behav Brain Sci* 01, 199-209
- Morton JA, Skillings E, Bussey TJ, Saksida LM (2006): Measuring cognitive deficits in disabled mice using an automated interactive touchscreen system. *Nat Methods* 3, 767
- Moscatelli F, Messina G, Valenzano A, Monda V, Viggiano A, Messina A, Petito A, Triggiani AI, Ciliberti MAP, Monda M et al. (2016): Functional Assessment of Corticospinal System Excitability in Karate Athletes. *PloS One* 11, e0155998
- Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA, Watanabe M, Yeckel MF, Sun LD, Kato A, Carr CA, Johnston D, Wilson MA, Tonegawa S (2002): Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 297, 211-218
- Nakazawa K, McHugh TJ, Wilson MA, Tonegawa S (2004): NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nat Rev Neurosci* 5, 361-372

- Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman C (1995): Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 373, 109
- Nithianantharajah J, Hannan AJ (2006): Enriches environments, experience- dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 7, 697-709
- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003a): Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553, 293-301
- Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W (2003b): Level of action of cathodal DC polarization induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114, 600-604
- Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004): Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* 29, 1573-1578
- Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual- Leone A (2008): Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 1, 206-223
- O'Keefe J, Nadel L, Keightley S, Kill D (1975): Fornix lesions selectively abolish place learning in the rat. *Exp Neurol* 48, 152-166
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113
- Orth M, Rothwell JC (2004): The cortical silent period: Intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol* 115, 1076-1082
- Oxley T, Fitzgerald PB, Brown TL, de Castella A, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2004): Repetitive transcranial magnetic stimulation reveals abnormal plastic response to premotor cortex stimulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 56, 628-633
- Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, Kierer A, Müller S, Oest M, Meyer T, Backens M, Schneider-Axmann T, Thornton AE, Honer WG, Falkai P (2010): Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67, 133-143
- Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH (2000): Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 425, 479-494
- Pascual-Leone A, Manoach DS, Birnbaum R, Goff DC (2002): Motor cortical excitability in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 52, 24-31
- Paulus W, Classen J, Cohen LG, Large CH, Di Lazzaro V, Nitsche M, Pascual-Leone A, Rosenow F, Rothwell JC, Ziemann U (2008): State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 1, 151-163
- Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY (2008): Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: From basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol* 18, 773-786

- Pearce AJ, Thickbroom GW, Byrnes ML, Mastaglia FL (2000): Functional reorganisation of the corticomotor projection to the hand in skilled racquet players. *Exp Brain Res* 130, 238-243
- Pedersen CB, Mortensen PB (2001): Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry* 58, 1039-1046
- Pedersen LR, Olsen RH, Jürs A, Snoer M, Haugaard SB, Prescott E (2015): A randomized trial comparing the effect of weight loss and exercise training on insulin sensitivity and glucose metabolism in coronary artery disease. *Metabolism* 64, 1298-1307
- 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, 5638-5643
- Pilurzi G, Hasan A, Saifee TA, Tolu E, Rothwell JC, Deriu F (2013): Intracortical circuits, sensorimotor integration and plasticity in human motor cortical projections to muscles of the lower face. *J Physiol* 591, 1889-1906
- Powell SB, Sejnowski TJ, Behrens MM (2012): Behavioral and neurochemical consequences of cortical oxidative stress on parvalbumin-interneuron maturation in rodent models of schizophrenia. *Neuropharmacology* 62, 1322-1331
- Rabinowitz JA, Reichenberg A, Weiser M, Mark M, Kaplan Z, Davidson M (2000): Cognitive and behavioural functioning in men with schizophrenia both before and shortly after first admission to hospital: Cross-sectional analysis. *Br J Psychiatry* 177, 26-32
- Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ (2013): A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* 124, 1309-1320
- Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N (2012): Neurodevelopmental model of schizophrenia: Update 2012. *Mol Psychiatry* 17, 1228-1238
- Ribolsi M, Lisi G, Ponzo V, Siracusano A, Caltagirone C, Niolu C, Koch G (2017): Left hemispheric breakdown of LTP-like cortical-plasticity in schizophrenic patients. *Clin Neurophysiol* 128, 2037-2042
- Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, Bergen SE, Collins A, Crowley JJ, Fromer M et al. (2013): Genom-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 45, 1150-1159
- Robert Koch Institut (2010): Schizophrenie: Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Bd. 50); https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?__blob=publicationFile; abgerufen am 20.12.2020
- Rosenzweig MR, Bennett EL (1996): Psychobiology of plasticity: Effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res* 78, 57-65
- Rothwell JC (1997): Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 74, 113-122
- Saha S, Chant D, McGrath J (2007): A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 64, 1123-1131

- Salize HJ, Rössler W (1996): The cost of comprehensive care of people with schizophrenia living in the community. A cost evaluation from a German catchment area. *Br J Psychiatry* 169: 42-48
- Sarter M, Nelson CL, Bruno JP (2005): Cortical cholinergic transmission and cortical information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 31, 117-138
- Sartory G, Zorn C, Groetzinger G, Windgassen K (2005): Computerized cognitive remediation improves verbal learning and processing speed in schizophrenia. *Schizophr Res* 75, 219-223
- Schmitt A, Fendt M, Zink M, Ebert U, Starke M, Berthold M, Herb A, Petroianu G, Falkai P, Henn FA (2007): Altered NMDA receptor expression and behavior following postnatal hypoxia: Potential relevance to schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)* 114, 239-248
- Schmitt A, Steyskal C, Bernstein HG, Schneider-Axmann T, Parlapani E, Schaeffer EL, Gattaz WF, Bogerts B, Schmitz C, Falkai P (2009): Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol* 117, 395-407
- Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P (2011): Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261, 150-154
- Schooler C (1987): Cognitive effects of complex environments during the lifespan: a review and theory. In: Schooler, C.; Schaie, KW, editors. *Cognitive Functioning and Social Structure Over the Life Course*. Ablex Publishing, 24-49
- Schüle K, Huber G (Hrsg.): *Grundlagen der Sport- und Bewegungstherapie. Prävention, ambulante und stationäre Rehabilitation*. 3. Auflage; Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2012
- Scoville WB, Milner B (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20, 11-21
- Seeman P, Lee T (1975): Antipsychotic drugs: Direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 188, 1217-1219
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Kremen WS, Horton NJ, Makris N, Toomey R, Kennedy D, Caviness VS, Tsuang MT (2002): Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: A magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry* 59, 839-49
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59, 22-33
- Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ (2012): Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 36, 1342-1356
- Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B (1998): Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21, 1209-1212
- Siebner HR, Ziemann U (Hrsg.): *Das TMS-Buch- Handbuch der transkranielle Magnetstimulation*. 1. Auflage; Springer, Heidelberg 2007

- Silva BA, Cassilhas RC, Attux C, Cordeiro Q, Gadelha AL, Telles BA, Bressan RA, Ferreira FN, Rodstein PH, Daltio CS et al. (2015): A 20-week program of resistance or concurrent exercise improves symptoms of schizophrenia: Results of a blind, randomized controlled trial. *Braz J Psychiatry* 37, 271-279
- Snyder SH (1976): The dopamine hypothesis of schizophrenia: Focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry* 133, 197-202
- Stan AD, Ghose S, Zhao C, Hulsey K, Mihalakos P, Yanagi M, Morris SU, Bartko JJ, Choi C, Tamminga CA (2015): Magnetic resonance spectroscopy and tissue protein concentrations together suggest lower glutamate signaling in dentate gyrus in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 20, 433-439
- 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 Psychiatry* 188, 510-518
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J (2000): Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123, 572-584
- Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J (2002): Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 543, 699-708
- Steinacker JM, Liu Y, Reißnecker S (2002): Abbruchkriterien bei der Ergometrie, Standards der Sportmedizin. *Dtsch Z Sportmed* 53, 228-229
- Stephan KE, Friston KJ, Frith CD (2009): Dysconnection in schizophrenia: From abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 35, 509-527
- Stern AJ, Savostyanova AA, Goldman A, Barnett AS, van der Veen JW, Callicott JH, Mattay VS, Weinberger DR, Marenco S (2008): Impact of the brain-derived neurotrophic factor Val66-Met polymorphism on levels of hippocampal N-acetyl-aspartate assessed by magnetic resonance spectroscopic imaging at 3 Tesla. *Biol Psychiatry* 64, 856-862
- Stroth S, Hille K, Spitzer M, Reinhardt R (2009): Aerobic endurance exercise benefits memory and affect in young adults. *Neuropsychol Rehabil* 19, 223-243
- Strube W, Bunse T, Nitsche MA, Palm U, Falkai P, Hasan A (2016): Differential response to anodal tDCS and PAS is indicative of impaired focal LTP-like plasticity in schizophrenia. *Behav Brain Res* 311, 46-53
- Sommer JU, Schmitt A, Heck M, Schaeffer EL, Fendt M, Zink M, Nieselt K, Symons S, Petroianu G, Lex A, Herrera-Marschitz M, Spanagel R, Falkai P, Gebicke-Haerter PJ (2010): Differential expression of presynaptic genes in a rat model of postnatal hypoxia: relevance to schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260, 81-89
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003): Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a Meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1187-1192
- Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ (2013): Epigenetics of the depressed brain: Role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology* 38, 124-137

- Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, Konda S, Engberg K, Lauterbur PC, Greenough WT (2003): Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience* 117, 1037-1046
- Takahashi H, Sassa T, Shibuya T, Kato M, Koeda M, Murai T, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y (2012): Effects of sports participation on psychiatric symptoms and brain activations during sports observation in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2, 96
- Tebartz van Elst L, Valerius G, Büchert M, Thiel T, Rüscher N, Bubl E, Henning J, Ebert D, Olbrich HM (2005): Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: Evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 58, 724-730
- Teicher MH, Samson JA (2013): Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 170, 1114-1133
- Tseng KY, Lewis BL, Hashimoto T, Sesack SR, Kloc M, Lewis DA, O'Donnell P (2008): A neonatal ventral hippocampal lesion causes functional deficits in adult prefrontal cortical interneurons. *J Neurosci* 28, 12691-12699
- Valero-Cabré A, Amengual JL, Stengel C, Pascual-Leone A, Coubard OA (2017): Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev* 83, 381-404
- Van OS J, Kenis G, Rutten BP (2010): The environment and schizophrenia. *Nature* 468, 203-212
- Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH (1999a): Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 13427-13431
- Van Praag H, Kempermann G, Gage FH (1999b): Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 2, 266-270
- Van Praag H, Kempermann G, Gage FH (2000): Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci* 1, 191-198
- Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH (2005): Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 25, 8680-8685
- Van Praag H (2009): Exercise and the brain: Something to chew on. *Trends Neurosci* 32, 283-290
- Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F (2003): Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience* 122, 647-657
- Vivar C, van Praag H (2013): Functional circuits of new neurons in the dentate gyrus. *Front Neural Circuits* 7, 15
- Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H (2013): Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cognitive Sci* 17, 525-544
- Wobrock T, Schneider-Axmann T, Retz W, Rösler M, Kadovic D, Falkai P, Schneider M (2009): Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation. *Pharmacopsychiatry* 42, 194-201

- Wobrock T, Hasan A, Falkai P (2012): Innovative treatment approaches in schizophrenia enhancing neuroplasticity: Aerobic exercise, erythropoietin and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Curr Pharm Biotechnol* 13, 1595-1605
- 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, 971-980
- World Health Organization: Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization; Geneva 2010
- Woo TU, Whitehead RE, Melchitzky DS, Lewis DA (1998): A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 5341-5346
- Woo TU, Walsh JP, Benes FM (2004): Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61, 649-657
- Yurgelun-Todd, DA, Coyle JT, Gruber SA, Renshaw PF, Silveri MM, Amico E, Cohen B, Goff DC (2005): Functional magnetic resonance imaging studies of schizophrenic patients during word production: Effects of D-cycloserine. *Psychiatry Res* 138, 23-31
- Ziemann U (2004a): TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 115, 1717-1729
- Ziemann U, Ilić TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D (2004b): Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 24, 1666-1672
- Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, Badawy R, Müller-Dahlhaus F (2015): TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol* 126, 1847-1868
- Zornberg GL, Buka SL, Tsuang MT (2000): Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: A 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 157, 196-202
- Zorumski CF, Izumi Y (2012): NMDA receptors and metaplasticity: Mechanisms and possible roles in neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 36, 989-1000