

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes  
2010

**Wirkung von Ausdauerleistungstraining auf Amygdala und  
Vermis cerebelli bei Patienten mit Schizophrenie und gesunden  
Kontrollprobanden**

vorgelegt von: Martin Schnur  
geb. am: 23.01.1985 in Berlin

---

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Universität des Saarlandes in Homburg / Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Riemenschneider



# Inhaltsverzeichnis

<b>0</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>8</b>
<b>1</b>	<b>Zusammenfassung/Abstract</b>	<b>10</b>
1.1	Zusammenfassung	10
1.2	Abstract	11
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>13</b>
2.1	Schizophrenie	13
2.1.1	Morphologie	13
2.2	Amygdala	14
2.2.1	Amygdala - Anatomie	14
2.2.2	Amygdala - Funktion	16
2.2.3	Amygdala und Schizophrenie	18
2.2.4	Amygdala und Depression	19
2.3	Vermis cerebelli	19
2.3.1	Vermis cerebelli – Anatomie	19
2.3.2	Vermis cerebelli – Funktion	21
2.3.3	Vermis cerebelli und Schizophrenie	23
2.4	Nervenzellproliferation	23
2.4.1	Ausdauersport und Neurogenese	24
2.5	Fragestellung und Zielsetzung	25
2.5.1	Defizite in der Therapie der Schizophrenie	25
2.5.2	Inhalt der Studie	25
<b>3</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>28</b>
3.1	Kurzdarstellung Studiendesign	28
3.2	Patienten und Probanden	29

3.2.1	Allgemeine Aufnahmebedingungen	29
3.2.2	Einschlusskriterien der schizophrenen Patientengruppe	29
3.2.3	Ausschlusskriterien	30
3.2.4	Kriterien zur Auswahl gesunder Kontrollprobanden	31
3.2.5	Abbruchkriterien für den einzelnen Patienten	32
3.2.6	Patientenaufklärung und –einverständniserklärung	32
3.2.7	Randomisierung	33
3.2.8	Zeitpunkte der Kontrolluntersuchungen	34
3.2.9	Anthropometrische Daten und körperliche Untersuchung	34
3.2.10	Medikation	34
3.2.10.1	Nicht zugelassene Medikation	35
3.2.10.2	Vergleichbarkeit der Medikation	36
3.3	Sicherheit	36
3.3.1	Unerwünschtes Ereignis (UE)	36
3.3.2	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)	36
3.3.3	Unerwartetes unerwünschtes Ereignis (UUE)	37
3.3.4	Lebensbedrohliches Ereignis	37
3.3.5	Beurteilung des möglichen Zusammenhanges mit der Anwendung studienspezifischer Maßnahmen	38
3.3.6	Dokumentation und Meldung unerwünschter Ereignisse	39
3.3.7	Kriterien für den Abbruch der Studie	40
3.3.8	Studiendokumente	41
3.3.9	Patientendokumentationsbögen (CRF)	41
3.3.10	Datenschutz	42
3.3.11	Qualitätssicherung/Monitoring	43
3.4	Ethische Aspekte und gesetzliche Grundlagen	43
3.4.1	Ethikkommission	43
3.4.2	ICH-GCP-Richtlinien	44
3.4.3	Gesetzliche Voraussetzungen	45
3.4.4	Patientenversicherung	45

3.5	Studienmaterialien	46
3.6	Studienbeschreibung	46
3.6.1	Fahrradergometrie als Ausdauertraining	46
3.6.2	Interventionen in der Kontrollgruppe	47
3.7	Methodik zur Prüfung der Ausdauerleistung (Fahrradergometrie)	48
3.8	Psychopathologische Skalen	49
3.8.1	PANSS-Gesamtscore und -Subscores	49
3.8.2	Clinical Global Impression Score (CGI)	50
3.9	Kognitive Testverfahren (Wortschatztest)	50
3.10	Kernspintomographie	51
3.11	MR-Volumetrie	51
3.11.1	Allgemeine Grundlagen	51
3.11.2	Einzelheiten zur Durchführung der MR-Volumetrie	52
3.11.3	Ergebnisse der Retestmessungen	53
3.11.3.1	Ergebnisse Intrarater-Reliabilität	53
3.11.3.2	Ergebnisse Interrater-Reliabilität	53
3.11.4	Bestimmung des Gesamthirnvolumens	53
3.11.5	MR-volumetrische Bestimmung der Amygdalae	54
3.11.6	MR-volumetrische Bestimmung des Vermis cerebelli	55
3.12	Angaben zur Statistik	56
3.12.1	Statistische Analyse	57
3.12.2	Unerwünschte Ereignisse	57
3.12.3	Andere Sicherheitsparameter	57
3.12.4	Statistische Auswertung	57
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>60</b>
4.1	Demographische Ergebnisse	60
4.2	Krankheitsverlauf im Gruppenvergleich	62
4.3	Antipsychotikamedikation im Gruppenvergleich	62
4.4	Begleitmedikation im Gruppenvergleich	62

4.5	Teilnahme am Training	63
4.6	MR-volumetrische Ergebnisse zu Studienbeginn	64
4.6.1	Untersuchung auf Einflussvariablen zu Studienbeginn	66
4.6.1.1	Einfluss demographischer Daten auf das Gesamthirnvolumen	66
4.6.1.2	Einfluss der Medikation auf das Gesamthirnvolumen	66
4.6.1.3	Einfluss von Krankheitsverlauf auf das Gesamthirnvolumen	66
4.6.1.4	Einfluss demographischer Daten auf das Volumen der Amygdalae	67
4.6.1.5	Einfluss von Medikation und Krankheitsverlauf auf das Volumen der Amygdalae	67
4.6.1.6	Einfluss demographischer Daten auf des Volumen des Vermis cerebelli	67
4.6.1.7	Einfluss von Medikation und Krankheitsverlauf auf das Volumen des Vermis cerebelli	68
4.6.2	Zusammenfassung	68
4.7	MR-volumetrische Ergebnisse am Studienende	77
4.7.1	Gesamthirnvolumen	77
4.7.2	Volumen der Amygdalae	77
4.7.3	Volumen des Vermis cerebelli	77
4.7.4	Korrelation Leistungsparameter mit Volumendifferenzen	81
4.7.4.1	Gesamthirn	81
4.7.4.2	Amygdalae	82
4.7.4.3	Vermis cerebelli	82
4.7.4.4	Zusammenfassung	82
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>84</b>
5.1	Kritische Anmerkungen zur Methodik	85
5.1.1	Anmerkungen zum Studiendesign	85
5.1.1.1	Trainingsintensität	85
5.1.1.2	Stichprobenumfang	86
5.1.2	Anmerkungen zu Studieneinschlusskriterien	87

5.1.2.1	Erkrankungsstadium und Progredienz der Volumenreduktion	87
5.1.2.2	Medikation	87
5.1.3	Anmerkungen zur MR-Volumetrie	88
5.2	Kritische Diskussion der Ergebnisse	88
5.3	Zusammenfassung	90
5.4	Bedeutung der Ergebnisse	91
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>93</b>
6.1	Bilderverzeichnis	93
6.1.1	Amygdala	93
6.1.2	Vermis cerebelli	93
6.2	Literaturverzeichnis in alphabetischer Reihenfolge	94
<b>7</b>	<b>Eigene Publikationen</b>	<b>102</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>103</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>104</b>

## 0 Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AMG	Arzneimittelgesetz
ANOVA	analysis of variance
BDNF	brain derived neurotropic factor
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	body mass index
CGI	clinical global impression
Chi <sup>2</sup>	Chi <sup>2</sup> -Test
CPMP	good clinical practice for trials or medicinal products in the European Community
CRF	case record form
DDD	defined daily doses
Df	Anzahl der Freiheitsgrade
Diff	Differenz
DSM	diagnostic and statistical manual
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
F	F-Statistik
fMRT	Funktions-Magnetresonanztomographie
ges	gesamt
HF	Herzfrequenz
ICD	international classification of diseases
ICH-GCP	international conference on harmonisation of requirements for registration of pharmaceuticals for human use-good clinical practice
max	maximal
m	Mittelwert

M3	Monat 3
MEG	Magnetoenzephalographie
MPRAGE-Sequenz	magnetization prepared rapid gradient echo Sequenz
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Stichprobenumfang
NGF	nerve growth factor
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NYHA	New York Heart Assoziation
p	p-Wert
PANSS	positive and negative syndrom scale
PET	Positronenemissionstomographie
PWC	physical work capacity
ROI	region of interest
r	r-Statistik
SERT	Serotonintransporter
sd	standard deviation
SPM	statistical parametric mapping
SPSS	statistical package for the social sciences
TE	Echo-Time
TI	Inversion-Time
TR	Repetition-Time
VEGF	vascular endothelial growth factor
Vol	Volumen
VO2max	maximale Sauerstoffaufnahme
vs	versus
W	Leistung
WHO	world health organization
WST	Wortschatztest

# **1 Zusammenfassung/Abstract**

## **1.1 Zusammenfassung**

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung des Gehirns. Wiederholt und replizierbar konnten bei Schizophrenen hirnstrukturelle Veränderungen und verringerte Volumina unterschiedlicher Hirnareale festgestellt werden, wobei es unklar ist, ob es sich hierbei um irreparable Defizite handelt. Für die Corpora amygdaloidea und das Cerebellum wurden diskrepante Befunde gefunden. In Tierstudien und Studien am gesunden Menschen zeigte sich körperliches Training als effektiver Stimulus für Neurogenese und neuronale Plastizität. Körperliches Training führte bei gesunden Kontrollprobanden und Menschen mit Schizophrenie zu einer deutlichen Volumenzunahme des Hippocampus. Im Rahmen dieser Untersuchung sollte der Effekt von körperlichem Training auf Amygdala und Vermis cerebelli untersucht werden.

In einer randomisierten Studie absolvierten acht schizophrene Patienten sowie acht gematchte gesunde Kontrollprobanden über einen Zeitraum von drei Monaten dreimal wöchentlich ein dreißig minütiges körperliches Ausdauertraining auf einem Fahrradergometer. Acht weitere schizophrene Patienten spielten, als Kontrollintervention, ebenfalls für die Dauer von drei Monaten dreimal wöchentlich für eine Dauer von 30 Minuten Tischfußball. Alle Teilnehmer der Studie unterzogen sich jeweils zu Beginn und Ende der Studie einer Kernspintomographie zur volumetrischen Größenbestimmung des Gesamthirns, der Amygdalae und des Vermis cerebelli. Parallel hierzu erfolgte die Erhebung maximaler und submaximaler Leistungsparameter, wie z.B. maximale Sauerstoffaufnahme und Leistung, PWC130 und 3mmol-Laktat-Schwelle.

Die Ergebnisse zeigten weder bei den beiden Sportgruppen, noch bei den Kickerpatienten signifikante Volumenveränderungen der Zielstrukturen. Entsprechend ergaben sich keine Korrelationen zwischen der Zunahme der

spiroergometrischen Leistungsparameter ( $W_{max}$ ,  $VO_{2max}$ ) und den Volumendifferenzen von Amygdalae und Vermis cerebelli. Die Volumina von schizophrenen Patienten und gesunden Probanden zu Beginn der Studie unterschieden sich nicht. Obwohl das Training einen effektiven Stimulus für einen deutlichen Volumenanstieg des Hippocampus darstellte, veränderten sich die Volumina von Amygdalae und Vermis cerebelli nicht. Dies lässt vermuten, dass die Effekte körperlichen Trainings auf das Gehirn nicht global sind. Es werden spezifische neuronale Veränderungen durch körperliches Training postuliert, die im Hippocampus, nicht aber in Amygdala oder Cerebellum auftreten.

## **1.2 Abstract**

Schizophrenia is a brain disease. Repeatedly structural alterations and reduced volumes of certain areas were found. It is still unclear, however, whether these deficits are fixed or may recover. For the amygdalae and the cerebellum results are inconclusive. In animal studies and studies in healthy humans it was revealed that exercise training is an effective stimulus for the enhancement of neurogenesis and neuroplasticity. Exercise training was found to increase substantially the hippocampal volume in healthy humans and patients with schizophrenia. In this investigation the effects of exercise training on the volume of amygdala and vermis cerebelli were to be studied.

In a randomised study eight patients with schizophrenia and eight well-matched healthy subjects performed ergometric cycling three times a week in 30 minutes sessions for a duration of three months. Another eight patients with schizophrenia played table football to the same extent and in a similar environment. At baseline and endpoint MRT scanning for volumetric assessment of amygdalae and vermis cerebelli were performed. In addition the aerobic fitness was investigated at both time points, and the peak oxygen

consumption, the peak power output, the power output corresponding to a heart rate of 130 beats/minute and the power output corresponding to a blood lactate of 3 mmol/l were determined.

There were no changes in the volumes, both for the amygdalae and the vermis cerebelli before and after exercise training and no difference between patients performing exercise or playing table football. Accordingly, there were no significant correlations between changes in parameters assessing the aerobic fitness and volume changes. The volumes of amygdalae and vermis cerebelli at baseline did not differ between healthy subjects and schizophrenic patients.

Although the exercise intervention proved to have a substantial impact on the growth of the hippocampus, the volumes of amygdala and vermis cerebelli did not change. This indicates that exercise training is not a stimulus for global brain development. We postulate specific neuronal changes in particular brain regions subsequent to physical exercise training that occur in the hippocampus but not in the amygdala or the vermis cerebelli.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Schizophrenie**

Die Schizophrenie ist eine tiefgreifende, psychiatrische Erkrankung, die Veränderungen der Gedanken, der Wahrnehmung und des Verhaltens auslöst. Die Erkrankung tritt erstmals im jungen Erwachsenenalter (18. – 35. Lebensjahr) auf, wobei Männer etwas früher, aber gleich häufig betroffen sind. Die Prävalenz für die Schizophrenie beträgt 0,7 – 1 % und führt bei einem nicht geringen Anteil der Betroffenen zu einer dauerhaften Erkrankung bzw. Behinderung. Dies führt dazu, dass die Schizophrenie eine der zehn weltweit teuersten Erkrankungen darstellt (Murray CJ et al., 1996).

Die Behinderungen sind vorwiegend Folge der so genannten Minussymptomatik, welche sich durch Affektverflachung, dynamische Entleerung und sowohl kognitive als auch motorische Störungen auszeichnet. Die kognitiven Dysfunktionen können bereits Jahre vor der Erstmanifestation der Schizophrenie bestehen und bleiben in der Regel stabil im Verlauf der Erkrankung (Hoff AL et al., 1999). Die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, der Exekutivfunktionen und des Gedächtnisses, insbesondere des Verbalgedächtnisses, stellen den zentralen Anteil der kognitiven Störungen dar (Rund BR et al., 2002).

#### **2.1.1 Morphologie**

Schizophrene Erkrankungen sind Erkrankungen des Gehirns. Wiederholt und replizierbar konnten, auch bereits im Prodromalstadium und bei Ersterkrankten (Steen R et al., 1999), diskrete aber signifikante Volumenreduktionen des Gesamthirns und fokaler Hirnregionen festgestellt werden, die im frontalen und temporalen Cortex am ausgeprägtesten waren (Schmitt A et al., 2001, Vogeley K et al., 2000). Unter anderem betroffen sind das Corpus callosum

(Venkatasubramian G et al., 2002), der Thalamus (Andreasen NC et al., 1997), der Hippocampus und die Amygdala (Gur RE et al., 2000). Für die Amygdala im Speziellen konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen des Volumens erst im Verlauf der Erkrankung erworben werden und somit als Folge der Erkrankung einzustufen sind (Mendes U, 2007). Weiterhin konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen Amygdalavolumen und einzelnen PANSS-Items nachgewiesen werden, welche die affektiven Veränderungen im Rahmen einer schizophrenen Erkrankung abbilden.

Des Weiteren lässt sich bei Schizophrenen neben dem reduzierten Gesamthirnvolumen eine Erweiterung der Ventrikel nachweisen, was in verschiedenen Studien gezeigt wurde (Steen R et al., 1999) und eine Progredienz mit zunehmender Erkrankungsdauer zeigt (Okubo Y et al., 2001, Steen R et al., 1999).

## **2.2 Amygdala**

### **2.2.1 Amygdala - Anatomie**

Die Amygdala befindet sich im anteromedialen Teil des Temporallappens, direkt unter dem Gyrus ambiens und dem Gyrus semilunaris, sowie ventrolateral des Thalamus und lateral des Hypothalamus. Sie wird in verschiedene Unterkerne eingeteilt, welche jeweils über eine spezifische Zytoarchitektur, Verschaltung und Funktion verfügen. Dabei kann man von einer kleinen cortikomedialen und einer größeren basolateralen Zellgruppe sprechen, welche den Nucleus centralis umschließen.

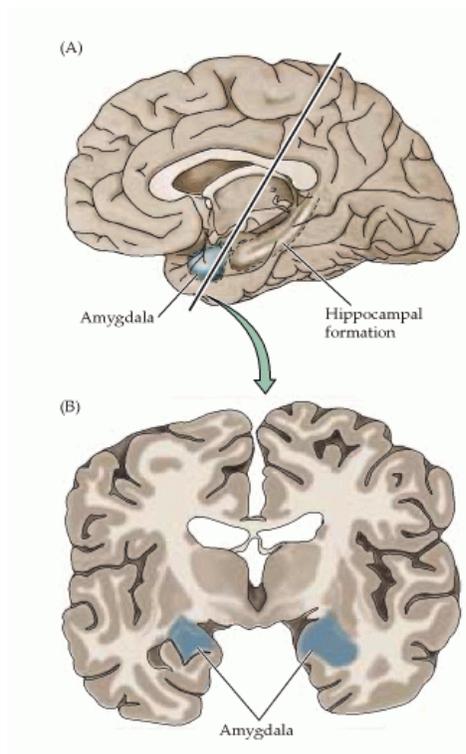


Bild 1: (A) Sagittalschnitt durch das Gehirn, welcher die Position der Amygdala im Temporallappen darstellt. (B) Coronarschnitt durch das Gehirn im Bereich der beiden Amygdalae.

Afferenzen erhält die Amygdala vornehmlich über den basolateralen Anteil. Sie wurden größtenteils schon in sensorischen, auditorischen oder visuellen Gebieten des Cortex verarbeitet bzw. thalamisch verschaltet. Dies geschieht über Verschaltungen mit dem Nucleus dorsomedialis thalami und im Falle des frontalen Cortex cerebri über den Fasciculus uncinatus. Des Weiteren besitzt diese Kerngruppe eine Verbindung zum ventralen Striatum. Eine Ausnahme bildet die Afferenz des Geruchssinns; er erreicht die cortikomediale Amygdala direkt ohne thalamische Umschaltung über Kollateralen des Bulbus olfactorius.

Die Efferenzen des basolateralen Anteils enden im Nucleus centralis, welcher seinerseits Efferenzen an unterschiedliche Regionen des Gehirns sendet. Hierzu zählen der mittlere Hypothalamus, die Formatio reticularis, die motorischen Kerne des Nervus trigeminus und des Nervus facialis, der Nucleus dorsalis des Nervus vagus, der Locus caeruleus, den Nucleus tegmentalis lateralis dorsalis und die Area tegmentalis ventralis, sowie die Hippocampusformation und die Nuclei septales.

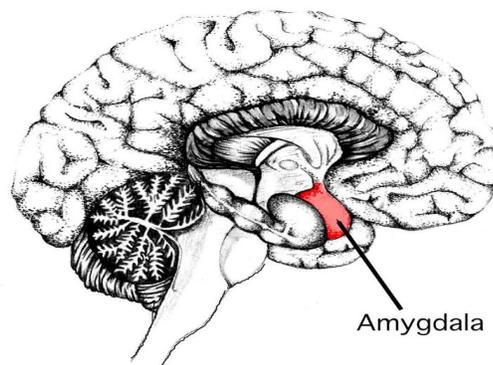


Bild 2: Ansicht der Amygdala von sagittal

### **2.2.2 Amygdala - Funktion**

Die Amygdala, auch Corpus amygdaloideum oder Mandelkerngebiet genannt, ist Teil des limbischen Systems. Sie ist wesentlich an der Entstehung der Angst, der emotionalen Bewertung und Wiedererkennung von Situationen, an der Analyse eventueller Gefahren, an der Emotionsbildung und an komplexen Hirnfunktionen wie der Gedächtnisbildung (Killgore WD et al., 2009, Chavez CM et al., 2009, McGaugh JL, 2004) oder Lernprozessen beteiligt. Sie ermöglicht auch die Perzeption von Emotionen, also beispielsweise das Erkennen der Emotionen anderer (Shaw P et al., 2004), aber auch das Zeigen eigener Emotionen und ist somit von großer Wichtigkeit für Verhalten des Menschen in seinem sozialen Umfeld (Winston JS et al., 2002). Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die Amygdala an der Wahrnehmung diverser

Erregungszustände, also affekt- und lustbetonter Empfindungen Anteil hat. Eine Entfernung der Amygdala führt zum Verlust von Furcht- und Aggressionsempfinden was Heinrich Klüver und Paul Bucy 1937 erstmals an Primaten feststellen konnten (Klüver H, Bucy PC, 1937). Ebenfalls konnte durch Joseph LeDoux gezeigt werden, dass sie an der Konditionierung von Tieren auf Angstreize erheblichen Anteil hat (Blair HA et al., 2001).

Der Ablauf in der Amygdala stellt sich wie folgt dar: zunächst erreichen die Signale diverser sensorischer Gebiete den basolateralen Anteil, wo sie verglichen, bewertet und verarbeitet werden. Lokale Filtermechanismen bestimmen nun, ob eine Antwort generiert werden soll. Ist dies der Fall, so werden die Informationen an den Nucleus centralis der Amygdala weitergegeben, welcher seinerseits die eingehenden Informationen verarbeitet und über seine Verschaltungen mit Hirnstamm und Hypothalamus eine Verhaltensantwort erwirkt. Somit hat die Amygdala einen nicht unerheblichen Einfluss auf vegetative Funktionen (Aktivierung Sympathikus/Parasympathikus), Herz-Kreislauf, Atmung, Magen-Darm-Trakt, Gesichtsmimik, Verteidigungs- und Fluchtreaktion, Vigilanz (über die Produktion von Neurotransmittern wie Dopamin, Adrenalin, Acetylcholin) und die Ausschüttung von ACTH in der Hypophyse (Stressantwort). Die Amygdala stellt zugleich das Verbindungszentrum zwischen konditionierter und angeborener Furcht einerseits und den damit verbundenen autonom-vegetativen Reaktionen andererseits dar. Dies geschieht, indem in ihr sensorische Informationen und kontextuelle Gedächtnisinhalte (über die Hippocampusformation) über bestimmte negative Ereignisse mit den genannten angeborenen, vegetativen und affektiven Furchtreaktionen verbunden werden.

Die Amygdala spielt eine Rolle bei verschiedenen psychiatrischen und neurologischen Krankheitsbildern, wie z.B. der Schizophrenie, der Temporallappenepilepsie, der Alzheimer Erkrankung, dem Urbach-Wiethe-Syndrom und dem Klüver-Bucy-Syndrom.

### **2.2.3 Amygdala und Schizophrenie**

Mehrere auf MRT-Volumetrie basierende Studien fanden keine signifikanten Volumenunterschiede im Vergleich zwischen Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung und gesunden Probanden (Velakoulis D et al., 2006, Tanskanen P et al., 2005, Szeszko PR et al., 2003, Niemann K et al., 2000).

Der überwiegende Teil der Studien (Metaanalyse von Aleman et al., 2005) berichten jedoch von einer bilateralen, aber vor allem linkseitig auftretenden Volumenreduktion (z.B. Exner C et al., 2004, Yoshida T et al., 2009, Joyal CC et al., 2003), welche sich jedoch erst im Verlauf der Erkrankung manifestiert (Mendes U, 2007). Diesbezüglich ist die Studienlage damit sehr heterogen.

Die Amygdala gilt als „Schlüsselregion des emotionalen Gehirns“ und wird somit mit den emotionalen Veränderungen im Verlauf der Schizophrenie in Verbindung gebracht (Aleman et al., 2005). Mit Hilfe funktioneller MRT-Untersuchungen konnte eine gestörte Funktion der Amygdalae auf verschiedene emotionale Reize bei Schizophrenie-Patienten gezeigt werden (Paradiso et al., 2003), was neben der gestörten emotionalen Expression sowie den Defiziten im sozialen Erleben und der emotionalen Perzeption die Beteiligung der Amygdala am Krankheitsprozess verdeutlicht. Manches deutet darauf hin, dass sich diese Veränderungen im Bereich der Amygdala erst im Laufe der Erkrankung entwickeln bzw. verstärken, wobei sich dann ein Zusammenhang zwischen morphologischer Veränderung und den Defiziten im Bereich des emotionalen Erlebens nach Ausbruch der produktiv psychotischen Symptomatik vermuten ließe (Mendes U, 2007).

## **2.2.4 Amygdala und Depression**

Wie oben dargestellt ist die Amygdala wesentlich in die Verarbeitung emotionaler Prozesse involviert. Daher wäre eine strukturelle Veränderung der Amygdala bei affektiven Störungen zu erwarten. Die Studienlage bezüglich des Amygdalavolumens depressiver Patienten stellt sich aber inhomogen dar. Diverse Studien postulieren ein reduziertes Amygdalavolumen im Rahmen depressiver Erkrankungen (Gilbert et al., 2010, Kronenberg G et al., 2009, Tang et al., 2007). Jedoch wurden auch unveränderte (Munn MA et al., 2007, Tamburo RJ et al., 2009), sowie erhöhte Volumina festgestellt (Lorenzetti V et al., 2010, Frodi T et al., 2002). Weiterhin konnte ein größeres Volumen der Amygdala bei akut depressiven Patienten im Vergleich zu remittierten depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden gezeigt werden (van Eijndhoven P et al., 2009).

## **2.3 Vermis cerebelli**

### **2.3.1 Vermis cerebelli - Anatomie**

Der Vermis cerebelli ist ein unpaarer Wulst, der das Kleinhirn umgreift und wegen seiner Segmentierung an das Bild einer gekrümmten Raupe erinnert, weshalb er Wurm genannt wird. Er bildet das Verbindungsstück zwischen den beiden Kleinhirnhemisphären. Das Kleinhirn und somit auch der Wurm wird durch querverlaufende und tief einschneidende Primärfurchen transversal gegliedert, welche ohne Unterbrechung vom Wurm auf die Hemisphären übergehen, so dass sich eine gewisse Korrespondenz von Lobuli des Wurms und denen der Hemisphäre ergibt.

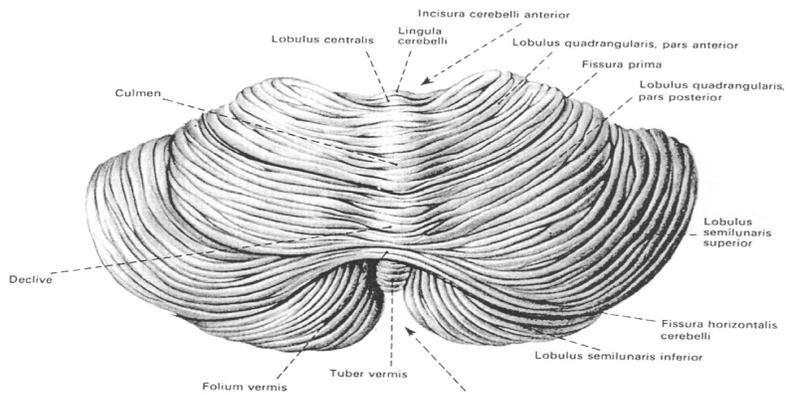
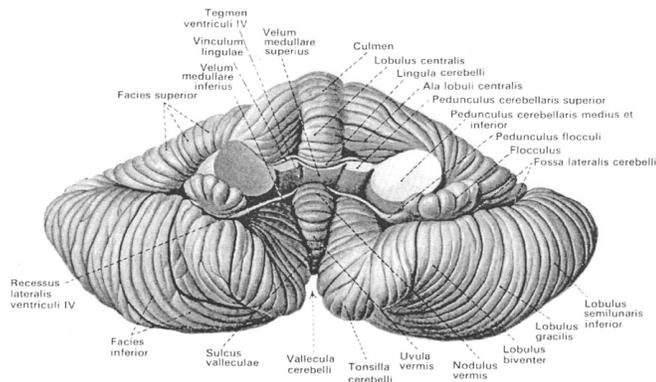
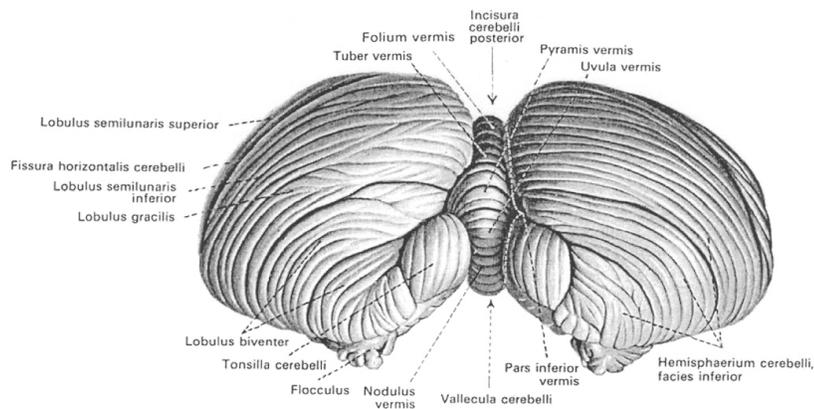


Bild 3: a) Kleinhirn in der Ansicht von oben und hinten (Facies superior cerebelli)



b) Kleinhirn von vorn. Schnittflächen der Kleinhirnstiele und des Velum medullare superius. (vordere Anteile von Facies superior und inferior cerebelli)



c) Kleinhirn von unten mit Ansicht des hinteren Anteils der stark vorgewölbten Facies inferior cerebelli

Der Vermis gliedert sich wie folgt: Auf der oberen Kleinhirnfläche befinden sich Lingula, Lobulus centralis und Culmen, welche durch die Fissura prima (auch Fissura superior anterior oder Sulcus praecivalis) von Declive und Folium vermis getrennt werden. Die Fissura horizontalis cerebelli trennt nun obere und untere Kleinhirnfläche. Diese wiederum besteht aus Tuber, Pyramis und Uvula vermis, welche durch die Fissura posterolateralis von dem Nodulus getrennt werden.

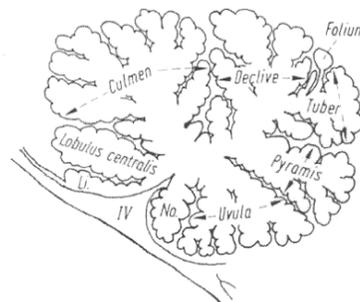
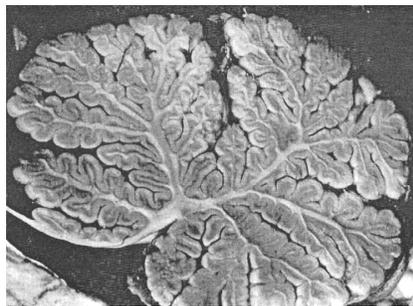


Bild 4: Kleinhirn sagittal a) makroskopisch

b) schematisch

### 2.3.2 Vermis cerebelli – Funktion

Das Cerebellum erhält seine Afferenzen über die Kleinhirnstiele (Pedunculi cerebellares superior, medius und inferior). Die Informationsverarbeitung findet in der Kleinhirnrinde statt, die dann die Kleinhirnkerne ansteuert. Von hier gehen nun alle Efferenzen aus, die das Kleinhirn über den oberen und unteren Kleinhirnstiel verlassen und motorische Zentren in Hirnstamm und Diencephalon erreichen. Die Informationsverarbeitung in der Kleinhirnrinde wird abhängig von der geleiteten Information in verschiedenen Abschnitten durchgeführt, wobei sich eine funktionelle Dreiteilung bewährt hat. Hierbei sind die anatomischen Grenzen der entsprechenden Anteile jedoch nicht ausgesprochen scharf. Zu unterscheiden sind:

- das Vestibulocerebellum, verantwortlich für die Abstimmung der Motorik auf Information des Vestibularorgans und wird daher zum statisch-vestibulären motorischen System gezählt. Es besteht im Wesentlichen aus dem Nodulus und Flocculus und wird zum Lobus flocculonodularis zusammengefasst.
- das Pontocerebellum, bestehend aus den beiden Hemisphären, enthält überwiegend Afferenzen von den Brückenkernen (Ncll. pontis) und steht über den Pons funktionell in enger Verbindung zum Großhirn. Dieser Teil des Kleinhirns ist für das Erlernen, die Feinabstimmung und den glatten Ablauf von willkürlichen Zielbewegungen verantwortlich.
- Das Spinocerebellum, welches seine Afferenzen überwiegend aus dem Rückenmark erhält, von dem es ständig Informationen über die Stellung der Extremitäten und des Rumpfes sowie den Tonus der Muskeln bekommt. Diese Informationen werden nun verarbeitet und über die Efferenzen hauptsächlich zum Nucleus ruber und zur Formatio reticularis geleitet. Diese beiden Zentren projizieren nun mit koordinierenden und gegebenenfalls mit korrigierenden Impulsen wieder zurück ins Rückenmark, wo sie den Tonus und die Bewegung der vor allem proximalen Extremitätenmuskeln beeinflussen. Es ermöglicht somit einen reibungslosen Ablauf von Stand- und Gangmotorik. Einige spinozerebelläre Efferenzen erreichen den motorischen Kortex auch über den Thalamus, wobei die Areale für Rumpf- und proximale Extremitätenmuskeln angesteuert werden. Das Spinocerebellum setzt sich aus dem Vermis cerebelli und der paravermalen Zone zusammen.

### **2.3.3 Vermis cerebelli und Schizophrenie**

Aufgrund der Verknüpfungen sowohl mit corticalen als auch limbischen Strukturen und der damit verbundenen wichtigen Rolle beim Ablauf diverser höherer Funktionen spricht einiges für eine Beteiligung des Cerebellums im neuropathologischen Prozess der schizophrenen Erkrankungen (Wassink et al., 1999). Verschiedene Untersuchungen zeigen eine Volumenzunahme der weißen Substanz des Cerebellums (Levitt et al., 1999) und auch speziell des Vermis cerebelli (Kwang-Hyuk Lee et al., 2005), diverse andere auch eine Reduktion des Gesamtvolumens des Vermis cerebelli (Loeber RT et al., 2001, Joyal C et al., 2004, Okugawa G et al., 2003).

## **2.4 Nervenzellproliferation**

In den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass auch noch im hohen Lebensalter Neurogenese im menschlichen Gehirn stattfindet. Ein Beispiel hierfür ist der Gyrus dentatus hippocampi (Eriksson PS et al., 1998) und auch die Amygdala sowie andere limbische Strukturen (Shapiro LA et al., 2009). Aus dem Tierversuch ist bekannt, dass die Proliferationsrate dieser neuronalen Stammzellen durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden können, welche im Folgenden aufgeführt sind. Am Besten belegt sind:

- die Unterdrückung der Neurogenese durch Aktivierung adrenerger und glutamaterger Neurone bedingt durch psychosozialen Stress (Gould E et al., 1997, Chen H et al., 2006)
- die Blockade von NMDA-Rezeptoren erhöht im Tierversuch die Neuroneogenese, die Stimulierung dieser Rezeptoren führt hingegen zu einem Rückgang der Proliferation (Cameron HA et al., 1995).
- Abwechslungsreiche Umweltbedingungen konnten die Neurogenese im Tierversuch deutlich steigern (Van Praag H et al., 1999, Ernst C et al., 2006, Okuda H et al., 2009).

Sowohl beim Tier, als auch beim Menschen konnte die Zunahme grauer Substanz durch geeignetes Training beobachtet werden (May et al., 2006, Draganski B et al., 2004, Gaser C, 2003, Jones TA et al., 1999).

Diese und diverse weitere Untersuchungen veranlassen entgegen klassischer Lehrmeinung anzunehmen, dass die Neurogenese nicht mit dem Wachstum und der Entwicklung des Gehirns abgeschlossen ist, sondern ein permanenter Prozess des adulten menschlichen Gehirns darstellt, insbesondere der Amygdala und des Hippocampus (Ernst C et al., 2006, Gheusi G, 2002, Okuda H et al., 2009)

### **2.4.1 Ausdauersport und Neurogenese**

Obwohl es nur spärliche Literatur, zum Teil in Form von Falldarstellungen, über den Einfluss von Sport auf den Verlauf einer schizophrenen Erkrankung gibt, weisen mehrere Untersuchungen darauf hin, dass körperliches Training die neuronale Plastizität und die kognitive Leistungsfähigkeit bei gesunden Probanden verstärkt (Cotman CW et al., 2002, Draganski B et al., 2004, Pereira et al., 2007). Neuroneogenese fördernde Moleküle (Endorphine, Vascular endothelial growth factor [VEGF] und der Brain derived neurotrophic factor [BDNF]) spielen in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle. Eine durch Ausdauertraining induzierte erhöhte Ausschüttung dieser Substanzen erwies sich im Hinblick auf die Behandlung einer Depression als vielversprechender therapeutischer Ansatz (Ernst C et al., 2006).

Ausdauertraining und eine damit verbundene erhöhte Proliferationsrate neuronaler Stammzellen sowie eine erhöhte synaptische Plastizität könnte somit besonders geeignet sein, Minussymptome und kognitive Störungen positiv zu beeinflussen (Adams L, 1995, Dannhorn R, 1985, Deimel H et al., 1983, Hollmann W et al., 2000/ 2003, Längle G et al., 2000).

## **2.5 Fragestellung und Zielsetzung**

### **2.5.1 Defizite in der Therapie der Schizophrenie**

Die Therapie der Positiv-Symptomatik der Schizophrenie konnte durch die Einführung von Antipsychotika wesentlich verbessert werden. Trotz gesicherter pharmakologischer Therapie beträgt die Rezidivrate im Einjahreszeitraum jedoch 25-35 % (Schooler NR, 2003). Abgesehen davon sind die Minussymptomatik und die kognitiven Störungen der Schizophrenie unter derzeitigen Behandlungsoptionen nur unbefriedigend therapierbar (Möller HJ, 2006). Da es jedoch gerade die Minussymptome sind, welche die Schizophrenie sowohl in Prognose als auch in Verlauf beeinflussen und in nicht seltenen Fällen zur lebenslangen Arbeitsunfähigkeit und/oder Behinderung der Patienten führen, ist es sowohl medizinisch als auch ökonomisch von enormer Wichtigkeit adäquate und zielführende Behandlungsmöglichkeiten aufzutun (Falkai P et al., 2006).

Gesucht werden daher therapeutische Ansätze, die eine allgemeine Verbesserung im Sinne einer Reduktion der Rezidivrate oder aber auch spezifisch eine Verbesserung hinsichtlich der Minussymptomatik und der kognitiven Störungen ermöglicht. Die Regenerierung gestörter Zellverbindungen und die Erhöhung synaptischer Plastizität spielen hierbei möglicherweise eine entscheidende Rolle.

### **2.5.2 Inhalt der Studie**

An der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes wurde unter Beteiligung des Institutes für Sport- und Präventivmedizin, Saarbrücken, eine randomisierte offene Pilotstudie zur Untersuchung der Effekte körperlichen Trainings bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden sowie schizophrenen Kontrollpatienten

durchgeführt. Dabei wurden zu Beginn und im Verlauf folgende Parameter erhoben:

- die körperliche Leistungsfähigkeit (insbesondere Ausdauerleistungsfähigkeit)
- die Ergebnisse kognitiver Leistungstests
- demographische Einflussfaktoren
- die Ergebnisse psychopathologischer Skalen (PANSS, CGI)
- die Gesamthirn- sowie die Amygdalae- und Vermisvolumina

Zielführend für die Wahl des Tischfußballspiels als Kontrollintervention war der Wunsch nach einer nahezu ausschließlich koordinativen Aktivität mit einer Steigerung der Konzentration und der allgemeinen sozialen Aktivität im Gruppenrahmen, jedoch ohne einen relevanten Effekt auf das Herz-Kreislauf-System auszuüben. Somit erhoffte man sich eventuelle neuroproliferative Effekte aufgrund von der Erhöhung des subjektiven Wohlbefindens bzw. der Steigerung der sozialen Aktivität und der Konzentration von den durch sportliche Aktivität hervorgerufenen Effekten differenzieren zu können.

Der Vermis cerebelli eignete sich als Teil des Spinocerebellums, welches maßgeblich den Tonus und die Bewegung der vor allem proximalen Extremitätenmuskeln beeinflusst, sowie einen reibungslosen Ablauf von Stand- und Gangmotorik ermöglicht, bestens als morphologische Kontrollstruktur. Dies war einerseits begründet durch seine gute Abgrenzbarkeit gegenüber den umliegenden Strukturen. Andererseits bot er die Möglichkeit eventuelle strukturelle Veränderungen in den Amygdalae bei den Sportgruppen besser einordnen zu können, indem er die Theorie einer generalisierten Neuroproliferation unter Ausdauertraining bestätigen oder widerlegen könnte. Des Weiteren war es möglich einen eventuellen neuroproliferativen Effekt auf das Kleinhirn hervorgerufen durch koordinative Aktivitäten festzustellen.

Bislang galten Therapieerfolge bei psychiatrischen Krankheitsbildern durch Ausdauersport eher als unspezifische, möglicherweise durch die Ausschüttung

von Neurotransmittern hervorgerufene, jedoch strukturell nicht messbare Effekte. Neueste Untersuchungen zeigen jedoch, dass Sport einen spezifischen Effekt auf die Morphologie gewisser Hirnstrukturen (vor allem den Hippocampus) besitzt und sich sowohl auf die Psychopathologie als auch auf die kognitiven Leistungen schizophrener Patienten auswirkt (Pajonk et al., 2010). Körperliches Training weist des Weiteren in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen und affektive Störungen eine stabilisierende Wirkung auf (Beebe LH et al., 2005, Alsuwaidan MT et al., 2009, Nabkasorn C et al., 2006, Ströhle A, 2008). Nun stellt sich die Frage ob es sich hierbei um unspezifische oder morphologisch nachweisbare Effekte handelt. Da Ausdauersport gerade bei Patienten mit Angst-, und affektiven Störungen eine affektstabilisierende Wirkung besitzt, liegt es nahe, dass es hierdurch zu messbaren strukturellen Veränderungen im Bereich der Amygdalae kommt.

Folgende Hypothese sollte nun im Rahmen dieser Dissertation geprüft werden:

Körperliches Training führt unabhängig von demographischen und krankheitsbezogenen Einflussfaktoren zu einem Volumenanstieg der Amygdalae bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Gleichmaßen wird der Effekt des Tischfußballtrainings auf eventuelle neuroproliferative Prozesse im Bereich des Vermis cerebelli geprüft.

## **3 Material und Methodik**

### **3.1 Kurzdarstellung Studiendesign**

Im Rahmen einer randomisierten offenen Pilotstudie sollten acht schizophrene Patienten (Sportgruppe 1) und acht gesunde Kontrollprobanden (Sportgruppe 2) über einen Zeitraum von drei Monaten dreimal wöchentlich ein körperliches Training im Sinne eines dreißig minütigen Trainings auf dem Fahrradergometer absolvieren. Des Weiteren sollten acht weitere schizophrene Kontrollprobanden ebenfalls für die Dauer von drei Monaten dreimal wöchentlich eine dreißig minütige Einheit Tischfußball spielen (Kontrollgruppe).

Zu Studienbeginn und -ende wurde bei allen Teilnehmern der Studie je eine Kernspintomographie zwecks volumetrischer Bestimmung sowohl der Amygdalae und des Vermis Cerebelli als auch des Gesamthirns durchgeführt. Parallel hierzu erfolgte die Erfassung spiroergometrischer Leistungsparameter wie maximale Leistung, maximale Sauerstoffaufnahme, Physical Work Capacity sowie die Bestimmung der Wattzahl bei Überschreiten der 3mmol/l Laktatkonzentration.

Bei den schizophrenen Patienten (Sportgruppe 1 und Kontrollgruppe) wurde während der Studie zu Beginn und zum Studienende die Psychopathologie mittels der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) und Clinical Global Impression Score (CGI) erhoben.

## **3.2 Patienten und Probanden**

### **3.2.1 Allgemeine Aufnahmebedingungen**

In die Studie wurden ausschließlich männliche Probanden zwischen 20 und 50 Jahren eingeschlossen. Die Patienten befanden sich in ambulanter, stationärer oder teilstationärer Behandlung und wohnten entweder selbstständig oder in betreuten Einrichtungen.

### **3.2.2 Einschlusskriterien der schizophrenen Patientengruppe**

Folgende Kriterien wurden vorausgesetzt um in die Studie aufgenommen werden zu können:

- Alter zwischen 20 und 50 Jahren.
- Männliches Geschlecht.
- Vorliegen einer Schizophrenie nach ICD-10 und DSM IV.
- Stationäre oder teilstationäre Behandlung.
- PANSS-positiv Subscore  $\leq 20$  Punkte.
- PANSS-negativ Subscore  $\geq 15$  Punkte.
- Der Patient hat nach detaillierter Aufklärung sein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben.
- Der Patient weist keine schwere oder instabile somatische Erkrankung (z.B. maligne Tumorerkrankung, schwere Herz-Kreislaufkrankungen etc.) auf.

Im Falle des Auftretens medizinisch relevanter Befunde bei der Untersuchung lag es im Ermessen des Arztes, weiterführende Untersuchungen, z.B. bildgebende Verfahren, Laboruntersuchungen oder EKG einzuleiten. Wenn medizinisch indizierte Untersuchungen bereits durchgeführt wurden, so durften die Ergebnisse zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs nicht älter als zwei Wochen sein. Um in die Studie aufgenommen werden zu können mussten alle

Untersuchungsergebnisse unauffällig sein oder der Prüfer eventuelle Abweichungen als klinisch nicht relevant einstufen. Dieses sollte explizit im Patientenbogen (CRF) dokumentiert werden.

### **3.2.3 Ausschlusskriterien**

Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutraf, konnten nicht eingeschlossen werden:

- Beeinträchtigung der Krankheitseinsicht und somit fehlende Voraussetzung, rechtskräftig in die Teilnahme an der Untersuchung einzuwilligen.
- Mangelhafte Beherrschung der deutschen Sprache.
- regelmäßiges Ausdauerleistungstraining innerhalb der vergangenen drei Monate und während der Dauer der Studie, wobei spielerisch-sportliche Betätigung z.B. Kegeln, Tanzen oder auch Schwimmen ohne Leistungsgedanken bis zu zweimal wöchentlich gestattet waren.
- Komorbide organische oder psychiatrische Erkrankung, welche mit einer klinisch erkennbaren Reduktion des Antriebsniveaus oder kognitiver Leistungen einhergehen, so z.B. fortgeschrittene Malignomerkrankung oder Demenzerkrankung.
- Erkrankungen des kardio-zirkulatorischen Systems, die die Durchführung eines fahrradergometrischen Ausdauertrainings ausschließen, z.B. schwere, therapeutische nicht einstellbare arterielle Hypertonie oder Herzinsuffizienz (NYHA III/IV).
- schwere somatische Erkrankungen mit hoher Mortalität z.B. Leber- oder Niereninsuffizienz.
- klinisch relevante kardiale, vaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologische, metabolische oder psychiatrische Erkrankungen.
- Erkrankung des muskulo-skeletalen Systems, die die Durchführung eines

fahrradergometrischen Ausdauertrainings ausschließen, z.B. symptomatische Gonarthrose oder Polyarthrit.

- Einnahme nicht zugelassener Medikamente.
- Teilnahme an einer klinischen Prüfung mit einer nicht zugelassenen Substanz innerhalb der letzten dreißig Tage vor Studieneinschluss.

### **3.2.4 Kriterien zur Auswahl gesunder Kontrollprobanden**

Die Kontrollprobanden wurden über eine Zeitungsanzeige geworben, nachdem die Patienten ihr Training beendet hatten. Die Probanden mussten sowohl körperlich als auch psychisch gesund sein. Zur Verifizierung wurde das Diagnostische Kurz-Interview bei psychischen Störungen (Mini-DIPS) durchgeführt (Margraf J, 1994). Mittels strukturiertem Interview ermöglichte es einen Überblick über bestehende relevante psychische Störungen nach den Kriterien des ICD-10 und DSM-IV. Aus den Bewerbern wurde eine Auswahl von acht Teilnehmern getroffen. Diese sollten hinsichtlich der folgenden Kriterien zu den schizophrenen Patienten der Sportgruppe gematched werden (matched-pairs Technik):

- Alter.
- Intelligenzquotient, gemessen mit dem Wortschatztest.
- Sozioökonomischer Status (Familienstand, Arbeitsstatus, Einkommen, Wohnsituation).
- Body-Mass-Index (BMI).
- Ausdauerleistungsfähigkeit, operationalisiert als VO<sup>2</sup>-peak.

Die Probanden wurden ebenso wie die Patienten voruntersucht, wobei die unter 3.2.3 aufgeführten Krankheiten gleichermaßen als Ausschlusskriterium galten. Gegebenenfalls wurden in Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt oder Internisten weitere Einschätzungen eingeholt. Nach stattgefundenem Aufklärungsgespräch und unterschriebener Einverständniserklärung konnte der Proband endgültig in die Studie aufgenommen werden.

### **3.2.5 Abbruchkriterien für den einzelnen Patienten**

Die Studie konnte beim einzelnen Patienten abgebrochen werden, wenn:

- ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat.
- es nach Auffassung des Prüfarztes aus Gründen der Sicherheit im Interesse des Patienten lag, die Studie abubrechen.
- wenn der Patient oder Proband während der Dauer der Studie zusätzlich mit einem Ausdauerleistungstraining begann.
- wenn der Patient oder Proband während der Dauer der Studie eine für die Studie nicht zugelassene Medikation einnahm.

Die Studie musste beim einzelnen Patienten abgebrochen werden, wenn:

- der Patient sein Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung zurückgezogen hatte.

Die Studie konnte individuell zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden. Datum und Grund des Abbruchs mussten im CRF dokumentiert werden. Bei allen Probanden, die die Studie abbrachen, wurden die Gründe für den Abbruch auf dem Formblatt der jeweils folgenden Visite und im Formblatt „Beendigung der Studie“ aufgeführt.

### **3.2.6 Patientenaufklärung und -einverständniserklärung**

Vor Beginn der Studie wurden sowohl Patienten als auch Probanden auf das Vorhandensein der Einschlusskriterien und die Abwesenheit von Ausschlusskriterien geprüft. Der Prüfarzt klärte den Teilnehmer beim Screening und vor Aufnahme in die Studie, d.h. vor jeglicher speziell für die Studie vorgesehenen Maßnahme, über die durchzuführenden Untersuchungen und die Interventionen auf, informierte ihn über Ziele, angewandte Methoden, Bedeutung, den zu erwartenden Nutzen und das Risiko der klinischen Prüfung. Gleichzeitig zeigte der Prüfarzt alternative Behandlungsmöglichkeiten auf und

erklärte, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und der Teilnehmer jederzeit und ohne Angabe von Gründen eine Teilnahme ablehnen oder auch nach zuvor gegebenem Einverständnis aus der Studie ausscheiden konnte, ohne dass ihm dadurch Nachteile entstünden. Ebenso wurden dem Teilnehmer Informationen bezüglich des Datenschutzes und die Bestimmungen der Probandenversicherung erläutert.

Der Teilnehmer hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen. Nach der Aufklärung des Teilnehmers und vor Einschluss in die Studie war das schriftliche Einverständnis des Teilnehmers oder seines gesetzlichen Vertreters mit Datum und Unterschrift erforderlich. Der Patient erhielt eine Kopie der Patientenaufklärung und der Einverständniserklärung.

Zu Beginn des Screenings wurden die demographischen Daten wie z.B. Patienteninitialen, Geburtsdatum und Geschlecht und die Diagnose nach ICD-10 dokumentiert, sowie anamnestische Daten wie Alter bei Ersterkrankung, Begleiterkrankungen, Dosierung und Dauer der bisherigen Medikationen, soziale Situation und kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben. Ebenso wurden die aktuelle Symptomatik, die Körpergröße und das aktuelle Gewicht notiert.

### **3.2.7 Randomisierung**

Nach Erfolgen der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme, wurden die Patienten in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung der schizophrenen Patienten in die Sportgruppe bzw. die Kontrollgruppe erfolgte über eine Blockrandomisierung zu je vier Patienten. Sowohl das Ausdauertraining als auch das Tischfußball fand innerhalb eines Blocks als Gruppenveranstaltung zu je vier Patienten statt.

### **3.2.8 Zeitpunkte der Kontrolluntersuchungen**

Zwischen Screening- und Baselinevisite fand eine körperliche Leistungsprüfung mittels Ergometrie statt. Zu Studienbeginn erfolgte eine erste Untersuchung (Baseline-Visite). Im Anschluss begann für die beiden Sportgruppen das körperliche Training bzw. für die Kontrollprobanden das Tischfußballtraining. Sowohl nach einem als auch nach zwei Monaten fanden erneut kognitive Tests und psychopathologische Ratings statt. Die Untersuchung endete nach drei Monaten. Sollte ein Patient vorzeitig die Studie beendet haben, so musste eine abschließende Visite durchgeführt werden. Diese entsprach der zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt durchzuführenden Visite.

### **3.2.9 Anthropometrische Daten und körperliche Untersuchung**

Die Körpergröße wurde zu Beginn der Studie bestimmt. Das Körpergewicht wurde zur Baseline und bei allen weiteren Studienvisiten gemessen. Patienten und Probanden wurden mit leichter Bekleidung gewogen. Bei allen Gewichtskontrollen war darauf zu achten, dass das gleiche Ausmaß an Bekleidung getragen wurde. Systolischer und diastolischer Blutdruck wurden zu Beginn der Prüfung, sowie vor und nach jedem körperlichen Training bzw. Tischfußballspiel nach fünf Minuten Ruhepause in sitzender Position gemessen. Die Herzfrequenz wurde ebenfalls festgehalten. Alle weiteren Maßnahmen zur Sicherheit der Patienten und Probanden wurden während des körperlichen Trainings und im Anschluss vom Prüfarzt in Abhängigkeit vom individuellen Zustand des Teilnehmers getroffen.

### **3.2.10 Medikation**

Die Patienten erhielten nach ärztlicher Absprache die für sie notwendigen Medikamente in der erforderlichen Dosierung. Sowohl konventionelle als auch

atypische Neuroleptika waren zugelassen. Folgende psychotrope Medikationen waren während der Studie gestattet:

- Bedarfsmedikation mit Benzodiazepinen
- Bedarfsmedikation mit niedrigpotenten Neuroleptika
- Sedativa
- Antidepressiva

Es war jedoch auf eine Kontinuität der Dosierung zu achten. Im Falle einer notwendigen Umstellung bzw. Neuverordnung entschied der Studienleiter über die Fortsetzung oder, falls notwendig, über den Abbruch der Studie.

### **3.2.10.1 Nicht zugelassene Medikation**

Folgende Medikamente durften aufgrund ihres Einflusses auf die Herzfrequenz, im Verlauf der Studie nicht neu angeordnet werden:

- Schilddrüsenhormone
- Beta-Blocker
- Calcium-Antagonisten

Sollten solche Medikamente bereits vor Studienbeginn eingenommen worden sein, so durften im Sinne einer limitierten Medikation die Dosis, die Tageszeit und die Frequenz der Einnahme im Wesentlichen nicht verändert werden. Falls eine Verordnung nicht zugelassener Medikamente bzw. die Veränderung einer limitierten Medikation notwendig war entschied der Studienleiter, ob die Studie für den betreffenden Patienten abgebrochen wurde. Jegliche kontinuierlich eingenommenen Medikamente, ob vor oder im Verlauf der Studie angeordnet, waren zu dokumentieren.

### **3.2.10.2 Vergleichbarkeit der Medikation**

Um die Medikamente und die entsprechenden Dosierungen der einzelnen Teilnehmer vergleichen zu können, erfolgte eine Umrechnung der Antipsychotika-Medikation in Chlorpromazinäquivalente. Grundlage dieser Umrechnung waren die nach der WHO herausgegebenen „defined daily doses“ (DDD) (Rijcken C et al., 2003).

## **3.3 Sicherheit**

### **3.3.1 Unerwünschtes Ereignis (UE)**

Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder Probanden einer klinischen Prüfung nach einer studienbezogenen Maßnahme auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Unerwünschte Ereignisse sind jede unbeabsichtigte Reaktion, einschließlich eines anormalen Laborbefundes, jedes Symptom oder jede vorübergehend mit der Verabreichung der Prüfmedikation einhergehende Erkrankung. Ob dieses Ereignis im Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfsubstanz steht oder nicht findet hierbei keine Berücksichtigung.

### **3.3.2 Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)**

Hiermit ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis gemeint, das unabhängig von der Dosis:

- lebensbedrohlich ist
- zum Tode führt
- eine Verlängerung einer stationären Behandlung zur Folge hat bzw. eine solche erst erforderlich macht

- zu bleibenden oder signifikanten Schäden bzw. Behinderungen führt
- eine angeborene Missbildung oder einen Geburtsfehler nach sich zieht

Bei medizinisch Ereignissen, die eine bedeutsame Gefahr für den Teilnehmer darstellen oder die eine Intervention erforderlich machen, um eine der oben genannten Folgen zu verhindern, sollte aufgrund des medizinischen und wissenschaftlichen Sachverhalts entschieden werden, ob diese wie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet werden.

Krankenhauseinweisungen aufgrund folgender medizinischer Maßnahmen müssen nicht als SUE gemeldet werden:

- Applikationen von Arzneimitteln (z.B. Chemotherapie)
- Testverfahren, die nach Protokoll gefordert sind
- Operationen oder andere Maßnahmen, die vor Eintritt in die Studie geplant waren
- Stationärer Kuraufenthalt

### **3.3.3 Unerwartetes unerwünschtes Ereignis (UUE)**

Ein Unerwünschtes Ereignis, das nach Art und Schweregrad, aufgrund des bisherigen Kenntnisstandes in der vorliegenden Produktinformation noch nicht beschrieben ist.

### **3.3.4 Lebensbedrohliches Ereignis**

Jedes Ereignis, währenddessen der Teilnehmer zu irgendeiner Zeit dem Risiko des Todes ausgesetzt war, wobei die Definition sich nicht auf Ereignisse bezieht, die hypothetisch zum Tode führen könnten, wenn sie schwerer ausgeprägt wären.

### 3.3.5 Beurteilung des möglichen Zusammenhangs mit der Anwendung studienspezifischer Maßnahmen

Folgende Kategorien eines Zusammenhangs des unerwünschten Ereignisses mit der Gabe der Prüfmedikation oder einer studienspezifischen Maßnahme sind möglich und müssen entsprechend vom Prüfarzt beurteilt und eingestuft werden:

- *Kein Kausalzusammenhang (not related)*: Ein Ereignis, das nach Einschätzung des Prüfarztes nicht im kausalen Zusammenhang mit dem Gebrauch der Prüfmedikation oder einer studienspezifischen Maßnahme steht.
- *Unwahrscheinlich (doubtful)*: Ein Ereignis, für das eine andere Ursache wahrscheinlicher ist, z. B. eine Begleitmedikation, Begleiterkrankung und/oder der Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses lässt einen Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation oder einer studienspezifischen Maßnahme als unwahrscheinlich erscheinen.
- *Möglich (possible)*: Ein Ereignis, das durch den Gebrauch der Prüfmedikation oder einer studienspezifischen Maßnahme verursacht sein könnte. Andere Erklärungen, z. B. Begleitmedikation oder Begleiterkrankungen, sind nicht schlüssig. Der zeitliche Zusammenhang ist angemessen, daher kann ein Kausalzusammenhang nicht ausgeschlossen werden.
- *Wahrscheinlich (probable)*: Ein Ereignis, das durch den Gebrauch der Prüfmedikation oder einer studienspezifischen Maßnahme verursacht sein könnte. Der zeitliche Zusammenhang deutet auf einen Kausalzusammenhang hin, z.B. bestätigt durch einen Absetzversuch. Alternative Erklärungen wie Begleitmedikation oder Begleiterkrankungen sind weniger wahrscheinlich.

- *Sehr wahrscheinlich (very likely)*: Ein Ereignis, das als mögliche unerwünschte Nebenwirkung (unerwünschte Arzneimittel-Wirkung UAW) aufgeführt wird und nicht schlüssig anderweitig begründet werden kann. Der zeitliche Zusammenhang mit der Anwendung der Prüfmedikation oder einer studienspezifischen Maßnahme ist sehr nahe liegend, z.B. bestätigt durch einen Absetzversuch und Reexposition.

### **3.3.6 Dokumentation und Meldung unerwünschter Ereignisse**

Alle unerwünschten Ereignisse, ohne Berücksichtigung ihres Schweregrades, die zwischen der ersten studienspezifischen Handlung und/oder studienspezifischen Maßnahme und dem studienspezifisch festgelegten Ende der Berichtsperiode auftraten, mussten auf der Seite „Unerwünschte Ereignisse“ im CRF dokumentiert werden. Todesfälle mussten grundsätzlich unter der Angabe der Todesursache, unabhängig davon, ob das Ereignis erwartet war oder ein Zusammenhang mit der Prüfsubstanz vermutet wird, als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet werden.

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mussten innerhalb eines Tages nach Bekanntwerden an die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, vorzugsweise per Fax an die Studienleitung gemeldet werden. Für die Meldung wurde das zweiseitige Berichtsformular „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zur Verfügung gestellt. Es war vollständig auszufüllen, einschließlich einer Bewertung des Kausalzusammenhangs. Eine telefonisch erfolgte Erstmeldung musste immer durch einen schriftlichen Bericht bestätigt werden.

Sofern weitere Informationen zur Klärung des unerwünschten Ereignisses erforderlich waren, war die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg mit dem Prüfarzt in Verbindung getreten. Der Leiter der klinischen Prüfung bewertete alle Meldungen über

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus allen derzeit laufenden Studien und entschied, ob diese Informationen gemäß Arzneimittelgesetz § 40 an die Zentrale Ethikkommission sowie an alle Prüfärzte weitergeleitet wurden

Die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, nahm die Anzeigepflichten gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM) über Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen gemäß § 29 Arzneimittelgesetz wahr. Nähere Erläuterungen zu Meldungen von Schwangerschaften entfielen, da nur männliche Teilnehmer in die Studie aufgenommen wurden. Da im Verlauf der Studie keine unerwünschten Ereignisse auftraten, kam es nicht zu entsprechenden Meldungen und Folgemaßnahmen.

### **3.3.7 Kriterien für den Abbruch der Studie**

Die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg behielt sich das Recht vor, die Studie vorzeitig abzubrechen. Die Studie wurde erfolgreich abgeschlossen, nachdem die 24 Patienten und Probanden das vorgegebene Programm getreu den Teilnahmebedingungen durchlaufen hatten. Andere mögliche Abbruchkriterien wären gewesen:

- eindeutige Überlegenheit einer Behandlungsform gegenüber der Vergleichsbehandlung, sodass die Fortführung der Studie ethisch nicht vertretbar gewesen wäre.
- der Prüfarzt wäre nicht den Vorgaben des Prüfplans gefolgt bzw. hätte sich nicht an die Good Clinical Practice (GCP-Guidelines) oder die von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes vorgegebenen Anforderungen gehalten.
- Bedenken in Fragen der Sicherheit.

- neue Erkenntnisse, die auf eine nicht ausreichende Wirksamkeit der Verfahren hindeuten.
- zu geringe Patientenrekrutierung.

### **3.3.8 Studiendokumente**

Der Prüfarzt archivierte folgende Unterlagen:

- Unterzeichnetes Protokoll, gegebenenfalls unterzeichnete Zusätze über die Durchführung der Studie.
- Eine datierte und unterschriebene Zustimmung der lokalen Ethikkommission zu der Prüfung, die den Studientitel und die Studiennummer im Votum nennt, sowie eine Patientenaufklärung und Einverständniserklärung, die von der Ethikkommission akzeptiert wurde.
- Wissenschaftlicher Lebenslauf des Prüfarztes sowie aller ärztlicher und nichtärztlicher Mitarbeiter, die vom Prüfarzt autorisiert wurden, Eintragungen in Patientendokumentationsbögen vorzunehmen.
- Eine Liste mit Unterschriftsproben und den entsprechenden Kürzeln von allen an der Prüfung beteiligten ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeitern.
- die Namen der Mitglieder der Ethikkommission, die an der Beratung über die Studie teilgenommen haben, sowie deren Qualifikation.

### **3.3.9 Patientendokumentationsbögen (CRF)**

Die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes stellte für jeden Patienten ein CRF (Case Record Form = Patientendokumentationsbogen) zur Verfügung. Alle studienbezogenen Daten wurden auf den CRFs während des Patientenbesuchs dokumentiert. Ergebnisse

von Untersuchungen, die außerhalb des Prüfzentrums durchgeführt wurden, waren dann entsprechend nachzutragen. Alle Eintragungen, Korrekturen oder Änderungen wurden vom Prüfarzt oder einem von ihm autorisierten Mitprüfer durchgeführt. Die CRFs mussten stets auf aktuellem Stand gehalten werden. Alle Bewertungen sollten nach Möglichkeit von derselben Person vorgenommen werden. Wenn bestimmte Informationen nicht ermittelt werden konnten oder nicht anwendbar waren, musste dies im CRF folgendermaßen dokumentiert werden:

- N.D. für nicht durchgeführt
- N.V. für nicht verfügbar
- N.Z. für nicht zutreffend

Der Prüfarzt war verantwortlich, dass die CRFs korrekt, vollständig und leserlich ausgefüllt wurden. Er trug ferner dafür Sorge, dass die im CRF eingetragenen Daten mit den Daten aus der Krankenakte des Patienten übereinstimmten. Gegebenenfalls auftretende Abweichungen mussten im CRF kommentiert werden. Korrekturen wurden datiert und mit Kürzel versehen, der Originaleintrag musste lesbar bleiben.

Falls Korrekturen der im CRF dokumentierten Daten erforderlich waren, nachdem die Original-Seiten vom Prüfzentrum abgeholt wurden, wurde ein Formblatt für Datenkorrekturen benutzt. Korrekturen, die zu einer Änderung von Eingaben in der Datenbank führten, mussten vom Prüfarzt oder einem autorisierten Mitprüfer auf dem Formblatt bestätigt, datiert und gegengezeichnet werden. Falls keine Änderung der Datenbank erforderlich war, konnte der Monitor Korrekturen vornehmen, ohne den Prüfarzt vorher befragt zu haben.

### **3.3.10 Datenschutz**

Die Durchführung der Studie unterlag den Richtlinien zum Datenschutz und der ärztlichen Schweigepflicht. Es handelte sich um Patienten der jeweiligen Klinik

bzw. Abteilung. Für die Datenauswertung wurden von der jeweiligen Klinik oder Abteilung nach Einverständnis des einzelnen Patienten alle für die Studie erforderlichen Daten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes zur Verfügung gestellt.

### **3.3.11 Qualitätssicherung/Monitoring**

Das Monitoring erfolgte durch medizinische Doktoranden der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes die vor dem Beginn der Studie durch den Leiter der klinischen Prüfung instruiert wurden. Der Prüfarzt gestattete dem Monitor die Überprüfung des Studienverlaufs im Zentrum so häufig wie erforderlich. Der Prüfarzt stellte bei dieser Gelegenheit die CRFs und gegebenenfalls weitere benötigte Originaldaten zur Einsicht zur Verfügung. Der Monitor prüfte die CRFs auf Vollständigkeit, der Prüfarzt ergänzte fehlende oder korrigierte falsche Daten und unterschrieb die CRFs. Die Eintragung von Schlüsseldaten im CRF wie Geschlecht des Patienten, Geburtsdatum, Wirksamkeitsdaten, Ergebnisse von Tests etc. wurden gegen Quelldokumente verglichen. Personen gebundene Informationen wurden als streng vertraulich gehandhabt.

## **3.4 Ethische Aspekte und gesetzliche Grundlagen**

### **3.4.1 Ethikkommission**

Die klinische Prüfung wurde erst begonnen, nachdem sie zuvor von der nach Landesrecht gebildeten unabhängigen Ethikkommission des Leiters der Klinischen Prüfung zustimmend bewertet worden war. Bevor die Studie begonnen werden konnte, musste der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, ein positives Votum vorgelegt werden. Das Dokument musste eine eindeutige Identifikation des vorgelegten

Protokolls, gegebenenfalls von Zusätzen und von Kompensationsleistungen an den Patienten enthalten und datiert sein.

Während der Studie erhielt die Ethikkommission folgende Informationen:

- Änderungen in der Investigator's Brochure bzw. in der Fachinformation
- während der Studie aufgetretene schwere oder unerwartete unerwünschte Ereignisse, welche die Sicherheit der Teilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen (§ 40 Arzneimittelgesetz)
- alle Zusätze/Änderungen des Protokolls bzw. der Patientenaufklärung und der Patienteneinverständniserklärung

Für alle Zusätze des Protokolls, die das Patientenrisiko erhöhten, musste -vor Implementierung- die Zustimmung der Ethikkommission für jene Zusätze und gegebenenfalls geänderte Patienteninformation eingeholt werden. Die involvierte Ethikkommission wurde entsprechend ihren Wünschen über den Verlauf der Studie von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes, unterrichtet. Am Ende der Studie wurde die Ethikkommission über das Ende der Studie informiert. Die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes erteilte am 10.01.2005 unter der Studiennummer 168/04 ihr Einverständnis zu dieser Studie.

### **3.4.2 ICH-GCP-Richtlinien**

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den aktuellen ICH-Good-Clinical-Practice-Guidelines durchgeführt. Good Clinical Practice (GCP) ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsstandard zur Planung, Durchführung und Dokumentation von klinischen Prüfungen am Menschen. Studien, die in Übereinstimmung mit den Standards durchgeführt werden, schützen Rechte, Sicherheit und Wohlergehen der Studienpatienten in

Übereinstimmung mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki und gewährleisten, dass die in der klinischen Prüfung erhobenen Daten glaubwürdig sind.

### **3.4.3 Gesetzliche Voraussetzungen**

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) und entsprechend den Empfehlungen der Europäischen Gemeinschaft (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP: Note for Guidance „Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community“, Juli 1990) durchgeführt. Sie wurde vor Beginn bei den zuständigen Überwachungsbehörden angemeldet.

### **3.4.4 Patientenversicherung**

Der Prüfarzt musste in Übereinstimmung mit den im Arzneimittelgesetz begründeten Informationspflichten und den Bedingungen für die Patientenversicherung die in die klinische Prüfung einbezogenen Patienten darüber informieren, dass:

- für sie Versicherungsschutz besteht.
- sie den Versicherungsschutz gefährden, wenn sie sich einer anderen medizinischen Behandlung außerhalb des Rahmens dieser klinischen Prüfung ohne Einverständnis mit dem behandelnden Arzt unterziehen.
- sie im Falle einer Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung aufgetreten sein könnte, diese unverzüglich über den behandelnden Arzt oder direkt dem Versicherer anzuzeigen haben.

## **3.5 Studienmaterialien**

Verwendet wurden handelsübliche Fahrradergometer (sog. „Heimtrainer“; medizinisch zugelassene Geräte mit drehzahlunabhängiger, stufenloser Einstellung der Leistung) und Tischfußballgeräte („Kicker“) die in jeglicher Form allen Sicherheitsansprüchen genügten. Die Medikation war kein Teil der Studienmaterialien. Bei verordneter Medikation handelte es sich um verordnungspflichtige Handelsware in üblicher Stärke und Verpackung, die gemäß der Fachinformation gelagert werden musste. Es kam keine Prüfmedikation, die vom Hersteller speziell zur Verfügung gestellt wurde, zur Anwendung. Die Verordnung einer Medikation in Art und Dosis wurde nach sorgfältiger ärztlicher Indikationsstellung durchgeführt.

## **3.6 Studienbeschreibung**

### **3.6.1 Fahrradergometrie als Ausdauertraining**

Das Ausdauertraining wurde als Fahrradergometrie in einem Fitnessstudio durchgeführt, wo sich vier gleichwertige Ergometer befanden, die hierfür genutzt wurden. Die Patienten oder Probanden der Sportgruppen absolvierten dort ein individuell in Abhängigkeit von der jeweiligen Leistungsfähigkeit bzw. dem Leistungszuwachs dosiertes Ausdauertraining.

Die Dauer der Trainingseinheiten betrug jeweils 30 Minuten und erfolgte an drei gleichmäßig über die Woche verteilten Tagen möglichst zur selben Tageszeit. Um eine interindividuell homogene Beanspruchung zu gewährleisten, war das Ausdauertraining pulsorientiert, d.h. es wurde ein Herzfrequenzkorridor von etwa zehn Schlägen pro Minute Breite vorgegeben, beispielsweise 130-140/min. Der Tretwiderstand, und somit die zu erbringende Leistung, wurde entsprechend manuell angepasst. Wegen des bekannten sogenannten „Herzfrequenzdrifts“ wurde in den letzten fünfzehn Trainingsminuten ein Überschreiten des oberen

Grenzwertes um bis zu zehn Schläge pro Minute gestattet, sofern die erbrachte Leistung konstant blieb. Die individuelle Herzfrequenzvorgabe wurde aus der während des fahrradergometrischen Eingangstests ermittelten Laktatleistungskurve abgeleitet. Während des Trainings war es den Teilnehmern möglich Fernzusehen, Musik zu hören oder sich zu unterhalten. Die korrekte Durchführung des Versuchs wurde von Doktoranden überwacht. Im Falle eines medizinischen Notfalls befand sich ein Arzt in Rufweite. Für besondere Leistungsbereitschaft bzw. Durchhaltevermögen wurde den Teilnehmern Belohnungen in Form sozialer Aktivitäten angeboten. Zur Überprüfung des Trainings wurde für jeden Teilnehmer ein Protokoll angelegt, in welchem für jede Trainingseinheit in regelmäßigem Abstand der Puls und die entsprechende Wattzahl sowie vorgenommene Änderungen eingetragen wurden. Dies machte es auch möglich zu prüfen, ob die Teilnehmer die Mindestanzahl an Trainingseinheiten absolviert hatten. Nach 4 Wochen wurden diese addiert und auf Abweichung vom Mindestwert hin überprüft. Dieser betrug 75% der Gesamtzahl, entsprechend durchschnittlich 9 von 12 Trainingseinheiten in jeweils 4 Wochen. Im Falle von Krankheit oder anderen Hinderungsgründen war eine baldige Wiederholung des Trainings innerhalb der darauf folgenden Tage bis zum nächsten offiziellen Termin möglich.

### **3.6.2 Interventionen in der Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe traf sich ebenfalls dreimal wöchentlich für je dreißig Minuten an geeigneter Stelle in einer Billardhalle zum Tischfußball. Die Durchführung wurde von Doktoranden kontrolliert. Ähnlich wie in der Sportgruppe wurden Preise und Belohnungen für gewonnene Spiele oder Turniere ausgelobt. Die Kontrollgruppe musste folgende Faktoren, die Einfluss auf das Ergebnis haben könnten, kontrollieren:

- regelmäßiger therapeutischer Kontakt
- Gruppengefühl zur Verstärkung der Motivation

- keine sportliche Aktivität aber Erhöhung der allgemeinen sozialen Aktivität und Konzentration
- Willen zur Leistungsfähigkeit

Über jeden Patienten wurde auch hier ein Studienprotokoll geführt um die Teilnahme zu dokumentieren. Der vorgegebene Mindestteilnahmewert betrug auch hier 75% (entsprechend 27/36 Terminen).

### **3.7 Methodik zur Prüfung der Ausdauerleistung (Fahrradergometrie)**

Die fahrradergometrische Testung erfolgte vor Studienbeginn und nach Abschluss der Trainings- bzw. Kontrollphase im Institut für Sport- und Präventivmedizin der Universität des Saarlandes in Saarbrücken. Alle Studienteilnehmer absolvierten nach der Registrierung eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs und Messung des Ruheblutdrucks im Liegen jeweils eine stufenweise ansteigende Belastung in sitzender Körperposition (Ergometer: "Excalibur Supersport", Firma Lode, Groningen, Niederlande) zu vergleichbaren Tageszeiten (maximale Abweichung zwischen Eingangs- und Abschlusstest: zwei Stunden).

Die auf der Basis von Alter, Geschlecht und anamnestisch abgeschätzter Leistungsfähigkeit auszuwählenden Belastungsprotokolle blieben intraindividuell identisch. Die Eingangsstufe lag bei 25 oder 50 Watt, die Stufenhöhe bei 25 oder 50 Watt, die Stufendauer betrug jeweils 3 Minuten. Der Belastungsabbruch erfolgte bei subjektiver Erschöpfung oder bei Auftreten folgender Abbruchkriterien (Kindermann W, 1987):

- zunehmende Angina Pectoris
- zunehmende Dyspnoe
- ST-Senkungen > 2mV

In Ruhe und auf sämtlichen Belastungsstufen wurden folgende Parameter bestimmt:

- Herzfrequenz, jeweils in den letzten 15 s jeder Stufe aus dem mitgeschriebenen EKG.
- arterieller Blutdruck, RR, am Ende der zweiten Minute jeder Stufe manuell-sphygmomanometrisch.
- Blutlaktatkonzentration aus dem Kapillarblut des Ohrläppchens, in den letzten 15 Sekunden jeder Belastungsstufe und zusätzlich in der 1., 3., 5., und 10. Minute nach Ende der Belastung.
- kontinuierliche Aufzeichnung der Atemgase (jeweils Durchschnittswerte über zehn Sekunden) einschließlich Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{peak}$ ) mittels Spiroergometrie (MetaMax I, Cortex Biophysik Leipzig).

Die Trainingsherzfrequenzen wurden anhand der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) ermittelt (Stegmann H, 1981), indem eine Herzfrequenz entsprechend 85% dieses Kennwertes vorgegeben wurde. Diese Dosierung ist jener bei Gesunden entlehnt, da keine spezifischeren Empfehlungen vorliegen (Coen B et al., 1991). Zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit dienten neben der IAS und der maximalen Sauerstoffaufnahme (primäre Kriterien) auch die gesamte Herzfrequenz- und Laktat-Leistungskurve (sekundäre Kriterien). Weiterhin wurden die Submaximalwerte PWC130, d.h. die Leistung bei einer Herzfrequenz von 130, und die 3mmol/l Laktatschwelle bestimmt.

## **3.8 Psychopathologische Skalen**

### **3.8.1 PANSS-Gesamtscore und -Subscores**

Die PANSS ist ein standardisiertes und weltweit etabliertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und somit der Krankheitsschwere bei Schizophrenie. Hierbei werden 30 Symptome von eins (nicht vorhanden) bis

sieben (extrem stark) beurteilt. Diese werden drei Skalen zugeordnet: der Positivskala, zu der z.B. formale Denkstörungen, Halluzinationen und Größenwahn gehören, der Negativskala, die z.B. Affektverarmung und emotionale Isolation umfasst, sowie der psychopathologischen Globalskala, welche z.B. Angst, Schuldgefühle sowie Depressionen enthält. Durch Addition der Punktwerte der Einzelitems werden der Gesamt- und die Subscores berechnet. In einer späteren Faktorenanalyse der PANSS-Skala wurden fünf Subskalen identifiziert: Positivsymptome, Negativsymptome, Depressivität, Erregung und Kognition (Lancon C et al., 2000).

### **3.8.2 Clinical Global Impression Score (CGI)**

Hierunter versteht man eine international in der Psychiatrie verwendete Skala zur allgemeinen und diagnoseübergreifenden Bestimmung des aktuellen Schweregrads und der Veränderung einer psychischen Erkrankung. Mit der CGI wird der globale Eindruck von einem Patienten beurteilt, weswegen klinische Erfahrung mit dem zu beurteilenden Syndrom erforderlich ist. Das Konzept der Verbesserung bezieht sich auf den klinischen Unterschied zwischen dem aktuellen Zustand des Patienten und dessen Zustand vor Behandlungsbeginn. Der Schweregrad wird mit sieben Scores von "nicht krank" bis "schwer krank" beurteilt.

### **3.9 Kognitive Testverfahren (Wortschatztest)**

Der Wortschatztest misst die Intelligenz, also den alters- und krankheitsstabilen Anteil an intellektuellen Fähigkeiten und ermöglicht eine Schätzung der prämorbid Intelligenz. Er besteht aus 40 Aufgaben zur Wiedererkennung von Wörtern. Der Proband hat die Aufgabe aus einem Pool von sechs Wörtern ein syntaktisch korrektes Zielwort zu identifizieren, wobei die Lösung nicht zeitgebunden ist.

## **3.10 Kernspintomographie**

Die kernspintomographischen Daten wurden an einem Sonata-Magnetom der Firma Siemens mit 1,5 Tesla Feldstärke gemessen. In Zusammenarbeit mit der Radiologischen Klinik der Universitätskliniken des Saarlandes wurde ein standardisiertes Set von Sequenzen für die wissenschaftliche Untersuchung psychiatrischer Erkrankungen festgelegt, aus dem hier folgende Auswahl verwendet wurde:

Um die Orientierung der folgenden Aufnahmen festzulegen, wurden zunächst mit einer FLASH-Sequenz drei orthogonale Schichten gemessen. Die Messzeit betrug etwa zwei Minuten. Für anatomische Analysen wurde eine T1-gewichtete MPRAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) mit 176 sagittalen Schichten und Matrixgröße 256 x 256 gemessen. Die MPRAGE-Sequenz ist eine schnelle hochauflösende dreidimensionale Gradientenecho-Sequenz mit Präparationspuls. Mit Inversionspuls ergibt sich eine T1-Gewichtung. Die Voxelgröße war 1 mm isotrop. Die Schichten wurden parallel zum Interhemisphärenspalt ausgerichtet, wobei nur die Anteile des Interhemisphärenspaltes berücksichtigt wurden, die in ihrer Ausrichtung nicht deutlich vom Rest abwichen. Die TR (Repetition-Time) betrug 1900 msec, die TE (Echo-Time) 4 msec, die TI (Inversion-Time) 700 msec und der Flip-Winkel 15°. Es wurde mit einer 0,75-fachen Fouriermatrize und 50% Phasen-Oversampling gemessen. Die Messzeit belief sich auf etwa 9 Minuten.

## **3.11 MR-Volumetrie**

### **3.11.1 Allgemeine Grundlagen**

Die auf MRT basierende Volumetrie ist ein seit Jahren etablierter Bestandteil in der Forschung der Neurologie und Psychiatrie. Das Prinzip hierbei beruht auf dem Erkennen und nachfolgendem Markieren zu messender anatomischer

Areale in den verschiedenen Schichten. Das betreffende Areal wird auch als „Region of Interest“ (ROI) bezeichnet. Die Begrenzung des zu messenden Areals wird manuell festgelegt und das Berechnen der Volumina erfolgt mithilfe des Computers. Folgende Punkte wurden berücksichtigt, um eine möglichst hohe Aussagekraft der so erhobenen Daten zu erzielen (Watson C et al., 1992):

- da die Auflösung der MRT-Bilder von der Schichtdicke abhängt, wurden die Voxel-Einheiten der Volumenanalyse möglichst klein gewählt um eine gute Präzision der Messung zu erreichen.
- kontinuierliche Erfassung der Volumina.
- zur Vermeidung von Bewegungsartefakten betrug die Akquisitionszeit nicht mehr als zehn Minuten.
- es wurde bei der Darstellung der Konturen entlang der Grau-Weiß-Grenze auf ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis (contrast-to-noise) geachtet, um eine verlässliche Ermittlung anatomischer Grenzen zu gewährleisten.

### **3.11.2 Einzelheiten zur Durchführung der MR-Volumetrie**

Um eventuellen Verzerrungen der Messergebnisse vorzubeugen wurde den 24 Datensätzen zu je zwei MRTs mit Hilfe eines Computerprogramms jeweils eine beliebige Zahl zwischen 1 und 48 zugeteilt. Somit wurde sichergestellt, dass der Vermesser bei jeglichen Messungen verblindet war. Das manuelle Markieren der betreffenden ROIs ist aufgrund mannigfaltiger Faktoren störanfällig. Aufgrund dessen ist es von enormer Wichtigkeit die Reproduzierbarkeit und somit die Aussagekraft der Daten durch wiederholtes Messen und geeignete statistische Tests zu belegen. Dies erfolgte durch einen Retest in dem Sinne, dass sowohl die Intra-, als auch die Interrater-Reliabilität überprüft werden konnte. Hierfür wurden 6 der Ursprungsdatensätze zu je zwei MRTs zufällig ausgewählt und ebenfalls mit einer beliebigen Nummer von 1 bis 6 benannt, sodass der Vermesser auch hierbei verblindet wurde. Im Anschluss wurden

diese zweiten Daten mit der Ursprungsmessung verglichen (Intrarater-Reliabilität). Die Datensätze wurden des Weiteren zur Auswertung einem ebenfalls auf diesem Gebiet forschenden Doktoranden zur Auswertung gegeben, dessen Ergebnisse wiederum mit den Retest-Ergebnissen des Vermessers verglichen wurden (Interrater-Reliabilität). Der Korrelationskoeffizient zwischen Messung und Retest musste hierbei einen Mindestwert von 0,8 betragen.

### **3.11.3 Ergebnisse der Retestmessungen**

#### **3.11.3.1 Ergebnisse Intrarater-Reliabilität**

Es fanden sich folgende Korrelationskoeffizienten: für die linke Amygdala 0,85 ( $p < 0,05$ ), für die rechte Amygdala 0,94 ( $p < 0,01$ ) und für den Vermis cerebelli 0,90 ( $p < 0,05$ ).

#### **3.11.3.2 Ergebnisse Interrater-Reliabilität**

Hierbei ergaben sich folgende Korrelationskoeffizienten: für die linke Amygdala 0,91 ( $p < 0,05$ ), für die rechte Amygdala 0,94 ( $p < 0,05$ ) und für den Vermis cerebelli 0,93 ( $p < 0,05$ ).

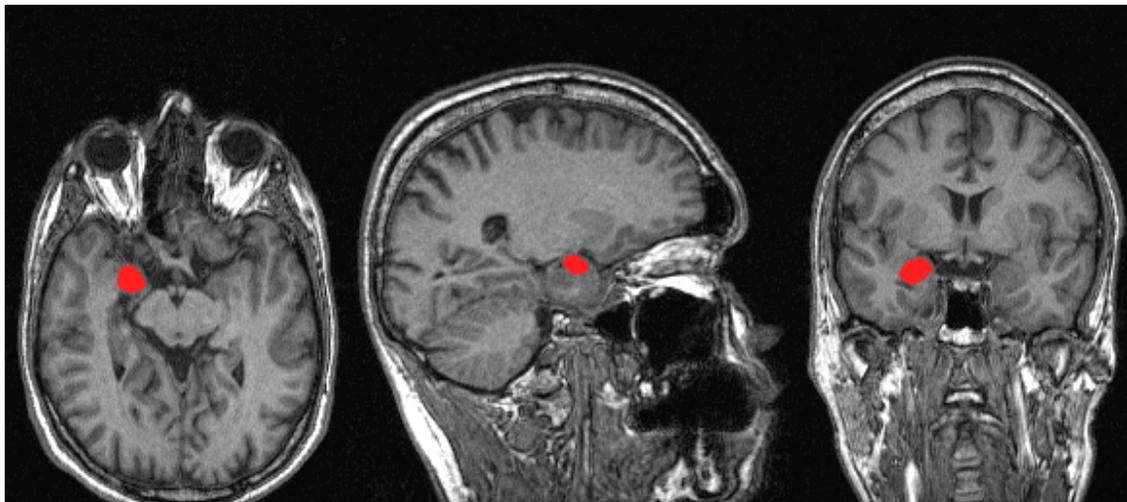
### **3.11.4 Bestimmung des Gesamthirnvolumens**

Unter Verwendung der SPM-Software (statistical parametric mapping) (SPM Menu, 2007) konnte das Gesamthirnvolumen ermittelt werden. SPM bietet basierend auf Voxeln die Möglichkeit der Analyse von fMRT-, PET-, SPECT-, EEG- und MEG-Bildern. Es ist das am weitesten verbreitete Programm, um die Gehirnanatomie unter funktionellen Gesichtspunkten zu erfassen und Aussagen über krankheitsinduzierte Veränderungen im Gehirngewebe zu treffen (SPM Menu, 2007). Hierbei findet eine jeweils gesonderte Messung von grauer und

weißer Substanz und von Liquor statt. In die Messung mit aufgenommen wurden Cerebrum und Cerebellum. Der kaudal des Pons gelegene Teil des Hirnstammes wurde von der Messung ausgeschlossen.

### **3.11.5 MR-volumetrische Bestimmung der Amygdalae**

Die Markierung der Amygdalae erfolgte separat als so genannte „region of interest“ (ROI) mit Hilfe des Programms MRlcro, welches unter Anderem die Bearbeitung kernspintomographischer Bilder ermöglicht. Zunächst wurde sie vom Untersucher im transversalen Schnittbild identifiziert und markiert. Anschließend wurden auch in coronarer und sagittaler Orientierung weitere Markierungen und gegebenenfalls Korrekturen vorgenommen. Hierbei wurden Bildkontrast und -helligkeit, falls notwendig für jede Schicht optimiert. Durch das Programm konnte nun dreidimensional die Voxelzahl der jeweiligen Amygdala und somit deren Volumengröße bestimmt werden. Die Abgrenzung der Amygdala zum Hippocampus erfolgte über folgende Substrukturen: Sie wird durch den Alveus (Substruktur des Ammonshorns), einer dünnen signalintensiven Linie, von dem darunter liegenden anterioren Anteil des Hippocampus getrennt. Im Zweifel diente die Hilfslinie vom Sulcus semianularis zum Unterhorn des Seitenventrikels als amygdalohippocampale Begrenzung



1a)

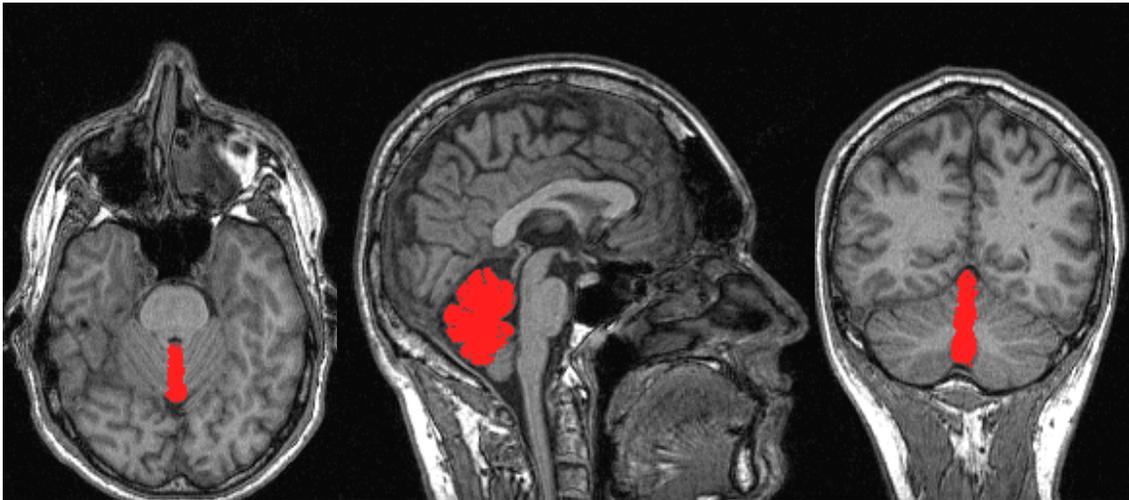
1b)

1c)

Bilder 1a)-c): Darstellung einer ausgemessenen Amygdala in 1a) transversaler, 1b) sagittaler und 1c) coronarer Orientierung

### 3.11.6 MR-volumetrische Bestimmung des Vermis cerebelli

Die Markierung des Vermis cerebelli erfolgte, entsprechend der der Amygdalae, mit Hilfe des Programms MRlcro. Der Untersucher begann ebenfalls mit der Identifizierung und Markierung am kaudalen Ende des Vermis cerebelli in transversaler Orientierung und kontrollierte anschließend sowohl in coronarer als auch in sagittaler Orientierung die Markierungen und passte sie gegebenenfalls an. Hierbei wurde auf die Optimierung von Bildkontrast und Helligkeit der einzelnen Schichten geachtet. Anschließend berechnete das Programm anhand der dreidimensional bestimmten Voxel wiederum das Volumen des Vermis cerebelli. Bei den Bestimmungen konnte zusätzlich jederzeit ein Anatomieatlas zu Rate gezogen werden (Benninghoff).



2a)

2b)

2c)

Bilder 2 a)-c): Darstellung eines ausgemessenen Vermis cerebelli in 2a) transversaler, 2b) sagittaler und 2c) coronarer Orientierung

### 3.12 Angaben zur Statistik

Die Auswertung erfolgte durch die Universitätsklinik des Saarlandes für Psychiatrie und Psychotherapie in Homburg. Die statistische Analyse erfolgte mit Methoden der deskriptiven und explorativen Statistik. Eine Berechnung der benötigten Stichprobenumfänge pro Behandlungsgruppe wurde nicht durchgeführt, da keine Effektstärken für ein körperliches Training bekannt sind und das Ziel der Studie zunächst nur die Deskription der Effekte eines körperlichen Trainings war.

### **3.12.1 Statistische Analyse**

Es wurde eine Intent-to-Treat-Analyse durchgeführt, d.h. alle randomisierten Patienten wurden unabhängig von der prüfprotokollgemäßen Behandlung in die statistische Analyse einbezogen (eine Ausnahme bilden die Patienten, die keinerlei studienspezifische Maßnahmen durchlaufen hatten). Alle statistischen Tests wurden auf dem 5%igen Signifikanzniveau (zweiseitig) interpretiert.

### **3.12.2 Unerwünschte Ereignisse**

Art und Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse wurden pro Behandlungsgruppe tabellarisch aufgelistet. Besonders analysiert wurden Patienten, die die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses beendet hatten bzw. jene, die ein schweres unerwünschtes Ereignis hatten.

### **3.12.3 Andere Sicherheitsparameter**

Intragruppenveränderungen vom Ausgangswert und Intergruppendifferenzen bezüglich Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz der Patienten wurden am Ende der Studie mit geeigneten Tests untersucht.

### **3.12.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Softwarepaketes Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, Version 14.0). Die Ergebnisse kamen tabellarisch zur Darstellung.

Für die intervallskalierten (kontinuierlichen) Variablen wie Alter, Größe, Gewicht, BMI, Wortschatztest, Erkrankungsdauer und Antipsychotikadosis wurde mit einfaktorierter Varianzanalyse überprüft, ob sich die Mittelwerte zwischen den 3 Gruppen unterschieden. Bei den nominalen Variablen wie Wohnsituation,

Schulabschluss, Ausbildung, Familienstand, Nikotinkonsum, Verlaufsbild und der Antipsychotikamedikation wurde mit dem Chi<sup>2</sup>-Test getestet, ob ein Unterschied in der Häufigkeit der jeweiligen Kategorien zwischen den Gruppen vorlag. Aufgrund der kleinen Stichprobe wurden bei einigen Variablen mehrere Kategorien zusammengefasst: Schulabschluss (höchstens Hauptschule / Realschulabschluss oder höher), Ausbildung (keine Berufsausbildung / Lehre oder Studium), Familienstand (ledig / verheiratet oder geschieden). Des Weiteren wurde mittels einfaktorieller Varianzanalyse überprüft, ob sich die Mittelwerte der beiden Patientengruppen hinsichtlich der Krankheitsschwere (gemessen mit den PANSS-Subscores und dem CGI-Score) unterschieden.

Anschließend erfolgte der Vergleich der relevanten MR-Volumina zwischen den drei Gruppen zum Screeningzeitpunkt ebenfalls mit einfaktorieller Varianzanalyse.

Der Einfluss demographischer (nominaler) Variablen wie Wohnsituation, weiterführende Ausbildung, Schulabschluss, Familienstand, Nikotinkonsum, klinisches Verlaufsbild und Art der Antipsychotika auf die relevanten Teilvolumina zum Screeningzeitpunkt wurde mittels einfaktorieller ANOVA und, aufgrund der kleinen Fallzahl, gepoolt für das Gesamtsample überprüft.

Zwischen dem Gesamthirnvolumen bzw. den absoluten Amygdalae- und Vermisvolumina und den kontinuierlichen Variablen wie Alter, Größe, Gewicht, BMI, Wortschatztest, Erkrankungsdauer, Antipsychotikadosis, PANSS-Scores und CGI-Score wurden bivariate Produktmomentkorrelationen nach Pearson berechnet. Dies erfolgte zunächst für das Gesamtsample und anschließend getrennt für die Kontrollen sowie die Kicker- und Sportpatienten. Gleichermaßen wurden die Differenzen (post-prä) der erhobenen Leistungsparameter (maximale Leistung, maximale Sauerstoffaufnahme, Wattzahl bei 3mmol Laktatschwelle, PWC130) mit den Differenzen (post-prä) der gemessenen MR-Volumina (Gesamthirn, Amygdala links und rechts, Vermis cerebelli) korreliert. Auch dies erfolgte zunächst für das Gesamtsample und im Anschluss für die

drei Gruppen getrennt.

Bivariate Produktmomentkorrelationen nach Pearson wurden ebenfalls angewendet hinsichtlich der Retestmessungen sowohl zur Beurteilung der Interals auch der Intraraterreliabilität.

Die Analyse der MR-Volumenänderungen der relevanten Strukturen nach Studienende (Vergleich prä/Screening mit post/M3) erfolgte getrennt für die drei Gruppen mittels T-Test für verbundene (abhängige) Stichproben.

## **4 Ergebnisse**

Die Stichprobe erreichte wie vorgesehen einen Umfang von 24 ausschließlich männlichen Teilnehmern, aufgeteilt in 3 gleichgroße, je 8 Personen umfassende, Gruppen. Das Durchschnittsalter betrug in der Patientensportgruppe 32,9 Jahre, in der Kontrollsportgruppe 34,7 Jahre sowie 37,4 Jahre in der Patiententischfußballgruppe (s. Tabelle 1).

### **4.1 Demographische Ergebnisse**

Sowohl in Bezug auf Alter, Gewicht und BMI als auch auf die Ergebnisse im Wortschatztest waren zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Lediglich hinsichtlich der Körpergröße zeigte sich ein Trend ( $p=0.08$ ) zu einer höheren Körpergröße der Kontrollprobanden verglichen mit den Patientengruppen (s. Tabelle 1).

Der Familienstand wies im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede auf. Sowohl bei den Sport- als auch bei den Kickerpatienten waren im Vergleich zur Kontrollgruppe ein höherer Anteil lediger Patienten feststellbar ( $p=0.009$ ). Auch in Bezug auf die Wohnsituation gab es signifikante Unterschiede ( $p<0.0005$ ). 81% der Patienten wohnten in klinischen Einrichtungen, sodass der Anteil derer, die in einer eigenen Wohnung lebten, deutlich kleiner war als in der Kontrollgruppe.

Trotz des in beiden Patientengruppen höheren Anteils an niedrigen Schulabschlüssen (höchstens Hauptschule) handelte es sich lediglich um einen Trend ( $p=0.068$ ) bezüglich unterschiedlicher Schulabschlüsse. Ähnliches zeigte sich bei der Berufsausbildung der Teilnehmer: beide Patientengruppen zeigten eine hohe Zahl an Probanden ohne Berufsausbildung (Sportgruppe: 25 %, Kickergruppe: 50 %) was sich beim Chi<sup>2</sup>-Test im 3-Gruppenvergleich jedoch ebenfalls nur als Trend darstellte ( $p=0.069$ ). Des Weiteren war der Anteil an

Rauchern unter den Patienten signifikant höher im Vergleich zu den Kontrollprobanden (p=0.002).

Tabelle 1: Demographie, Verlauf, Medikation

	Kontrollen n=8		Kickerpatienten n=8		Sportpatienten n=8		3-Gruppenvergleich		
	m	sd	m	sd	m	sd	F	df	P
Alter (Jahre)	34,75	10,21	37,38	8,12	32,88	10,63	0,4	2, 21	0,65
Größe (cm)	182,88	7,06	175,63	6,39	175,69	7,26	2,9	2, 21	0,08
Gewicht (kg)	92,63	16,54	89,71	16,00	86,05	17,21	0,3	2, 21	0,73
BMI	27,70	3,59	29,25	4,18	27,98	5,91	0,3	2, 21	0,78
Wortschatztest	103,63	6,39	106,75	20,57	102,38	12,25	0,2	2, 21	0,82
Erkrankungsdauer (Jahre)	.	.	12,50	4,50	8,38	8,35	1,5	1, 14	0,24
Antipsychotikadosis DDD (defined daily dosis)	.	.	769,19	502,95	733,13	320,89	0,0	1, 14	0,87
			<b>Kontrollen: Anzahl pro Item</b>	<b>Kickerpatienten: Anzahl pro Item</b>	<b>Sportpatienten: Anzahl pro Item</b>		<b>Chi<sup>2</sup></b>	<b>df</b>	<b>p</b>
Wohnsituation (# eigene / # bei Eltern / # betreut)	8 / 0 / 0		1 / 0 / 7		2 / 3 / 3		21,2	4	<b>&lt;0.0005</b>
Schulabschluss (# kein / # Haupt / # Real / # Abitur)	0 / 1 / 4 / 3		1 / 4 / 0 / 3		0 / 5 / 2 / 1		9,7	6	0,14
Schulabschluss (# höchstens Haupt / # mindest. Real)	1 / 7		5 / 3		5 / 3		5,4	2	0,07
Ausbildung (# keine / # Lehre / # Studium)	0 / 5 / 3		4 / 3 / 1		2 / 6 / 0		8,5	4	0,08
Ausbildung (# keine / # Lehre o. Studium)	0 / 8		4 / 4		2 / 6		5,3	2	0,07
Familienstand (# ledig / # verheiratet / # geschieden)	3 / 4 / 1		8 / 0 / 0		7 / 1 / 0		9,6	4	<b>0,049</b>
Familienstand (# ledig / # verheiratet o. geschieden)	3 / 5		8 / 0		7 / 1		9,3	2	<b>0,009</b>
Nikotinkonsum (# ja / # nein)	0 / 8		6 / 2		6 / 2		12,0	2	<b>0,002</b>
Verlaufsbild (# kontin. / # episodisch zunehm. Res. / # epis. stabil. Resid.)	-		1 / 5 / 2		4 / 1 / 3		4,7	2	0,10
Medikamente (# keine Typika / # Typika)	-		2 / 6		2 / 6		0,0	2	1,00

## **4.2 Krankheitsverlauf im Gruppenvergleich**

Zwischen den Kicker- und den Sportpatienten ergaben sich keine signifikanten Mittelwertdifferenzen für die Erkrankungsdauer und das Verlaufsbild (siehe Tabelle 1). Hinsichtlich der Schwere der Erkrankung zu Beginn gab es weder im PANSS-Gesamtscore und den Subscores (siehe Tabelle 2), noch im CGI (siehe Tabelle 3) signifikante Unterschiede. In beiden Patientengruppen fand sich jedoch ein hoher Score bezüglich der Minussymptomatik.

## **4.3 Antipsychotikamedikation im Gruppenvergleich**

Der Gruppenvergleich der Patientengruppen zeigte bezüglich der Medikamentendosis (DDD) keine signifikanten Unterschiede, auch hinsichtlich jener Patienten, die typische Antipsychotika erhielten. 25 % der Patienten wurden mit einer Antipsychotika-Monotherapie versorgt, die übrigen 75 % entsprechend mit einer Polytherapie. Das mit 62,5 % der Fälle (10 von 16) am häufigsten eingesetzte Antipsychotikum war Clozapin.

## **4.4 Begleitmedikation im Gruppenvergleich**

Fünf Patienten, davon vier in der Sportgruppe und einer in der Kickergruppe, nahmen eine Begleitmedikation ein. Jener aus der Kickergruppe nahm Mirtazepin in stabiler Dosis ein. Ein Patient der Sportgruppe nahm zu Beginn der Studie das Sedativum Trimipamin ein, setzte es jedoch im Verlauf ab. Ein Weiterer begann die Studie mit einer Amitriptylin-Medikation, was im Verlauf auf Venlafaxin umgestellt wurde. Zwei weiteren Teilnehmern wurde eine kontinuierliche Dosierung von Venlafaxin und Paroxetin verabreicht.

## 4.5 Teilnahme am Training

An dem vorgeschriebenen regelmäßigen Training nahmen die gesunden Sportler zu 97,9 % (35 von 36 Einheiten), die Sportpatienten zu 85 % (30,75 von 36 Einheiten) und die Kickerpatienten zu 78,5% (28,25 von 36 Einheiten) teil.

Tabelle 2: Krankheitsschwere zu Studienbeginn: PANSS-Gesamt und -Subscores und PANSS-Subscores nach Marder

Subscores	Kickerpatienten (KP); n=8		Sportpatienten (SP); n=8		Differenz in %	Faktor Gruppe df=1,14	
	m	sd	m	sd		F	p
<b>Total</b>	65,9	13,9	68,1	17,6	3,4	0,08	0,78
<b>Positiv</b>	13,5	3,5	13,6	3,4	0,9	0,01	0,94
<b>Negativ</b>	22,0	7,8	22,1	5,7	0,6	0,00	0,97
<b>Allgemein</b>	31,8	7,1	33,6	7,6	5,9	0,26	0,62
<b>Marder positiv</b>	16,0	3,5	14,6	3,6	-8,6	0,60	0,45
<b>Marder negativ</b>	21,3	9,1	21,5	5,3	1,2	0,00	0,95
<b>Marder Kognition</b>	16,1	4,8	17,8	5,0	10,1	0,44	0,52
<b>Marder Erregung</b>	5,9	2,4	5,1	0,8	-12,8	0,72	0,41
<b>Marder Angst</b>	8,0	3,7	10,5	3,4	31,3	1,94	0,18

Tabelle 3: Krankheitsschwere zu Studienbeginn (CGI – Score)

<b>Kickerpatienten (KP)</b>	<b>Sportpatienten (SP)</b>	<b>Differenz in % (SP/KP)</b>	<b>Faktor Gruppe df=1,14</b>	
m/sd n=8	m/sd n=8		F	p
4,9/1,0	5,1/1,0	5,1	0,25	0,62

## 4.6 MR-volumetrische Ergebnisse zu Studienbeginn

Die statistische Analyse der Daten mittels ANOVA ergab keine signifikanten Unterschiede im Gesamthirnvolumen ( $F=0,14$ ,  $df=2,21$ ,  $p=0,87$ ), sowie in der grauen ( $F=0,37$ ,  $df=2,21$ ,  $p=0,7$ ) und weißen Substanz ( $F=0,02$ ,  $df=2,21$ ,  $p=0,98$ ) im Vergleich zwischen den Sport- und Kickerpatienten sowie den gesunden Kontrollprobanden. Ebenso ergab die Analyse im Gruppenvergleich keine signifikanten Mittelwertdifferenzen für die absoluten Volumina der linken ( $F=0,56$ ,  $df=2,21$ ,  $p=0,58$ ), der rechten Amygdala ( $F=0,13$ ,  $df=2,21$ ,  $p=0,87$ ) und des Vermis cerebelli ( $F=0,25$ ,  $df=2,21$ ,  $p=0,78$ ). Entsprechendes galt für die relativen Volumina der genannten Strukturen: Linke ( $F=0,56$ ,  $df=2,21$ ,  $p=0,58$ ), rechte Amygdala ( $F=0,82$ ,  $df=2,21$ ,  $p=0,45$ ) und Vermis cerebelli ( $F=0,01$ ,  $df=2,21$ ,  $p=0,99$ ). Es zeigte sich jedoch ein Trend hinsichtlich einer initial kleineren linken Amygdala der Sportpatienten im Vergleich mit den Kickerpatienten und den Kontrollen. Auch im Vergleich der gesunden Kontrollprobanden mit der Gesamtheit aller schizophrener Patienten (Kicker- und Sportpatienten) zeigen sich keine signifikanten Mittelwertdifferenzen. Weitere Details sind den Tabelle 4.1 und 4.2 zu entnehmen.

Tabelle 4: MR-volumetrische Messungen zu Studienbeginn

Tabelle 4.1: Vergleich der drei Gruppen

Volumen (mm <sup>3</sup> )	Kontrollen (K)		Sportpatienten (SP)		Kickerpatienten (KP)		Diff. SP/K	Diff. SP/KP	Faktor Gruppe df=2,21	
	m	sd	m	sd	m	sd			F	p
<b>Volumen gesamt</b>	1276576	131497	1275835	181858	1243268	104226	-0,1	2,6	0,14	0,87
<b>Graue Substanz</b>	796261	76247	789057	111537	761078	111537	-0,9	3,7	0,37	0,70
<b>Weiße Substanz</b>	480315	68630	486778	73130	486778	73130	1,3	1,0	0,02	0,98
<b>Amygdala links</b>	1327	78	1263	199	1344	178	-4,8	-6,0	0,56	0,58
<b>Amygdala rechts</b>	1456	161	1421	204	1461	132	-2,4	-2,7	0,13	0,87
<b>Vermis cerebelli</b>	8264	819	8142	1629	7852	987	-1,5	3,7	0,25	0,78

Tabelle 4.2: Vergleich Kontrollen vs. Schizophrene Patienten Gesamt

Volumen (mm <sup>3</sup> )	Kontrollen (K)		Schizophrene Patienten (KP + SP)		Differenz K/KP+SP	Faktor Gruppe df=1,22	
	m	sd	m	sd		F	p
<b>Volumen gesamt</b>	1276576	131497	1259550	144174	1,3	0,08	0,78
<b>Graue Substanz</b>	796261	76247	775067	89491	2,7	0,33	0,57
<b>Weiße Substanz</b>	480315	68630	484484	61766	-0,01	0,02	0,88
<b>Amygdala links</b>	1327	78	1303	187	1,8	0,12	0,74
<b>Amygdala rechts</b>	1456	161	1441	168	1,0	0,05	0,83
<b>Vermis cerebelli</b>	8264	819	7997	1310	3,3	0,27	0,60

## **4.6.1 Untersuchung auf Einflussvariablen zu Studienbeginn**

### **4.6.1.1 Einfluss demographischer Daten auf das Gesamthirnvolumen**

Es waren im Gesamtsample ( $p=0.01$ ) und in der Kontrollgruppe ( $p=0.02$ ) signifikant positive Korrelationen zwischen der Körpergröße und dem Gesamthirnvolumen nachweisbar. Gleiches galt für das Körpergewicht bezogen auf das Gesamtsample ( $p=0.04$ ). Keine signifikanten Mittelwertdifferenzen ergaben sich für die weiteren demographischen Variablen wie Alter, BMI, Wortschatztest, Wohnsituation, Schulbildung, Ausbildung, Familienstand und Rauchen.

### **4.6.1.2 Einfluss der Medikation auf das Gesamthirnvolumen**

Für die Dosis (gemessen in DDD) und Art der Antipsychotika (atypische vs typische Substanzen) konnten keine signifikanten Mittelwertdifferenzen in Bezug auf das Gesamthirnvolumen festgestellt werden.

### **4.6.1.3 Einfluss von Krankheitsverlauf auf das Gesamthirnvolumen**

Für die Gesamtheit der Patienten ergaben sich signifikant positive Korrelationen zwischen Gesamthirnvolumen und Marder PANSS Subscore Angst ( $p=0,03$ ). Die Korrelation zwischen Gesamthirnvolumen und Krankheitsdauer war signifikant negativ für die Gesamtheit der Patienten ( $p=0.01$ ) und für die Kickerpatienten ( $p=0.01$ ). Für die Patienten der Sportgruppe allein ergab sich nur ein Trend zur negativen Korrelation ( $p=0.15$ ).

#### **4.6.1.4 Einfluss demographischer Daten auf das Volumen der Amygdalae**

Für das Volumen der Amygdalae ergab sich in Abhängigkeit von den Variablen Wohnsituation, weiterführende Ausbildung, Wortschatztest, Familienstand und Nikotinkonsum keine signifikanten Mittelwertdifferenzen. Lediglich erschien die rechte Amygdala bei höherem Schulabschluss größer zu sein ( $p=0,04$ ).

#### **4.6.1.5 Einfluss von Medikation und Krankheitsverlauf auf das Volumen der Amygdalae**

Für die Dosis (gemessen in DDD) und Art der Antipsychotika (atypische vs typische Substanzen) sowie für den Krankheitsverlauf, die Krankheitsschwere (PANSS-Gesamtscore, PANSS-Subscores, CGI) und die Erkrankungsdauer konnten keine signifikanten Mittelwertdifferenzen in Bezug auf das Volumen der Amygdalae festgestellt werden.

#### **4.6.1.6 Einfluss demographischer Daten auf des Volumen des Vermis cerebelli**

Für das Volumen des Vermis cerebelli ergab sich in Abhängigkeit von den Variablen Wohnsituation, weiterführende Ausbildung, Wortschatztest, Schulabschluss, Familienstand und Nikotinkonsum keine signifikanten Mittelwertdifferenzen. Jedoch zeigten sich signifikant negative Korrelationen der Gesamtheit ( $p=0,000$ ), der Kontrollprobanden ( $p=0,004$ ) und der Sportpatienten ( $p=0,02$ ) mit dem Alter. Des Weiteren zeigte sich eine für die Gesamtheit ( $p=0,02$ ) signifikant positive Korrelation mit der Größe.

#### **4.6.1.7 Einfluss von Medikation und Krankheitsverlauf auf das Volumen des Vermis cerebelli**

Für die Dosis (gemessen in DDD) und Art der Antipsychotika (atypische vs typische Substanzen), sowie für den Krankheitsverlauf und die PANSS-Scores (Gesamt- und Subscores) konnten keine signifikanten Mittelwertdifferenzen in Bezug auf das Volumen des Vermis cerebelli festgestellt werden. Die Erkrankungsdauer hingegen korreliert in der Gesamtheit signifikant negativ mit besagtem Volumen ( $p=0,04$ ). Ebenfalls nachweisbar war eine signifikant positive Korrelation des Vermisvolumens mit dem CGI-Score im Gesamtsample ( $p=0,02$ ) und bei den Kickerpatienten ( $p=0,02$ ).

#### **4.6.2 Zusammenfassung**

Auf das Gesamtsample bezogen konnten somit keine signifikanten Einflüsse demographischer oder krankheitsbezogener Variablen auf das Volumen der Amygdala festgestellt werden. Das Volumen des Vermis cerebelli zeigte hingegen im Bezug auf das Gesamtsample negative Korrelationen mit dem Alter ( $p=0,000$ ) und der Erkrankungsdauer ( $p=0,04$ ) sowie positive Korrelationen mit der Größe ( $p=0,02$ ) und dem CGI-Score ( $p=0,02$ ). Weitere Details hierzu können den Tabellen 5 – 7 entnommen werden.