

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität des Saarlandes
Homburg / Saar
Komm. Direktor Priv.-Doz. Dr. med. G. Heinz

**Wirkung von Ausdauerleistungstraining auf gehirnvolumetrische
Prozesse bei Patienten mit Schizophrenie und gesunden
Kontrollprobanden**

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

2008

vorgelegt von
Dorothea Berner
geboren am 07.02.1983
in Göttingen

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

0	Abkürzungen.....	6
1	Zusammenfassung/Abstract.....	8
1.1	Zusammenfassung.....	8
1.2	Abstract.....	9
2	Einleitung.....	10
2.1	Die Schizophrenie.....	10
2.1.1	Morphologie.....	10
2.2	Der Hippokampus.....	11
2.2.1	Anatomie des Hippokampus.....	11
2.2.2	Funktionen des Hippokampus.....	12
2.3	Schizophrenie und Hippokampus.....	12
2.4	Nervenzellproliferation: neue Erkenntnisse.....	13
2.5	Fragestellung und Zielsetzung.....	14
2.5.1	Defizite in der Therapie der Schizophrenie.....	14
2.5.2	Ausdauersport und Neuroneogenese.....	14
2.6	Inhalt der Studie.....	15
3	Material und Methodik.....	16
3.1	Studiendesign in Kürze.....	16
3.2	Patienten und Probanden.....	16
3.2.1	Allgemeine Aufnahmebedingungen.....	16
3.2.2	Einschlusskriterien.....	17
3.2.3	Ausschlusskriterien.....	18
3.2.4	Medikation.....	19
3.2.4.1	Nicht zugelassene Medikation.....	19
3.2.4.2	Vergleichbarkeit der Medikation.....	19
3.2.5	Patientenaufklärung und Einverständniserklärung.....	20
3.2.6	Randomisierung.....	20

3.2.7	Zeitpunkte der Kontrolluntersuchungen.....	21
3.2.8	Kriterien zur Auswahl der Kontrollprobanden.....	21
3.2.9	Abbruchkriterien.....	22
3.3	Sicherheit.....	23
3.3.1	Definitionen.....	23
3.3.1.1	Unerwünschtes Ereignis.....	23
3.3.1.2	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.....	23
3.3.1.3	Unerwartetes unerwünschtes Ereignis.....	24
3.3.1.4	Lebensbedrohlich.....	24
3.3.2	Beurteilung des möglichen Zusammenhanges mit der Anwendung studienspezifischer Maßnahmen.....	24
3.3.3	Dokumentation und Meldung von unerwünschten Ereignissen.....	25
3.3.4	Studienabbruchkriterien.....	27
3.3.5	Anthropometrische Daten und körperliche Untersuchung.....	27
3.4	Material.....	28
3.4.1	Fahrradheimtrainer, Tischfußballgerät, Medikation.....	28
3.4.2	Studiendokumente.....	28
3.4.3	Patientendokumentationsbögen (CRF).....	29
3.4.4	Patientenidentifikation.....	30
3.5	Qualitätssicherung.....	30
3.5.1	Monitoring.....	30
3.5.2	Ethische Aspekte.....	30
3.5.2.1	Ethikkommission.....	30
3.5.3	ICH-GCP-Richtlinien.....	31
3.5.4	Gesetzliche Voraussetzungen.....	32
3.5.5	Patientenversicherung.....	32
3.6	Studienbeschreibung.....	33

3.6.1	Ausdauertraining als Fahrradergometrie.....	33
3.6.2	Interventionen in der Kontrollgruppe.....	34
3.7	Messmethoden.....	35
3.7.1	Prüfung der Ausdauerleistungsfähigkeit (Fahrradergometrie).....	35
3.7.2	Kernspintomographie.....	36
3.7.3	MR-Volumetrie.....	37
3.7.3.1	Allgemeine Grundlagen.....	37
3.7.3.2	Vermessen von Referenzbildern.....	37
3.7.3.3	Ergebnisse Testmessung 1.....	38
3.7.3.4	Ergebnisse Testmessung 2 (Retest).....	38
3.7.3.5	Angaben zur Durchführung der MR-volumetrischen Messungen.....	38
3.7.3.6	MR-volumetrische Größenbestimmung des Hippokampus.....	39
3.7.4	Bestimmung des Gesamthirnvolumens.....	41
3.8	Angaben zur Statistik.....	41
3.8.1	Statistische Analyse.....	41
3.8.2	Unerwünschte Ereignisse.....	42
3.8.3	Andere Sicherheitsparameter.....	42
3.8.4	SPSS.....	42
4	Ergebnisse.....	44
4.1	Demographische Ergebnisse.....	44
4.2	Krankheitsverlauf im Gruppenvergleich.....	45
4.3	Antipsychotikamedikation im Gruppenvergleich.....	45
4.4	Begleitmedikation im Gruppenvergleich.....	45
4.5	Teilnahme am Training.....	45
4.6	MR-volumetrische Ergebnisse zu Studienbeginn im Gruppenvergleich.....	48

4.6.1	Untersuchung auf Einflussvariablen zu Studienbeginn.	48
4.6.1.1	Einfluss demographischer Daten auf das Gesamthirnvolumen.....	48
4.6.1.2	Einfluss von Medikation auf das Gesamthirnvolumen..	48
4.6.1.3	Einfluss von Krankheitsverlauf auf das Gesamthirnvolumen.....	48
4.6.1.4	Einfluss demographischer Daten auf das Hippokampusvolumen.....	49
4.6.1.5	Einfluss von Medikation und Krankheitsverlauf auf das Hippokampusvolumen.....	49
4.6.2	Zusammenfassung.....	49
4.6.3	Berücksichtigung von intervenierenden Variablen bei der MRI-Untersuchung (prä-post).....	49
4.7	MR-volumetrische Ergebnisse am Studienende.....	57
4.7.1	Gesamthirnvolumen.....	57
4.7.2	Hippokampusvolumen.....	57
4.7.2.1	Hippokampusvolumen und Antidepressiva.....	61
4.7.3	Korrelation der Leistungsparameter mit den Volumendifferenzen des Gesamthirns und des Hippokampus.....	62
4.7.3.1	Gesamthirn.....	62
4.7.3.2	Hippokampus.....	62
5	Diskussion.....	64
5.1	Kritische Anmerkungen zur Methodik.....	65
5.1.1	Anmerkungen zum Studiendesign.....	65
5.1.1.1	Intensität des Trainings.....	65
5.1.1.2	Stichprobenumfang.....	66
5.1.2	Anmerkungen zu Studieneinschlusskriterien.....	66
5.1.2.1	Erkrankungsstadium.....	66
5.1.2.2	Medikation.....	66

5.1.2.3	MR-Volumetrie.....	67
5.2	Kritische Anmerkungen zu den Ergebnissen.....	68
5.2.1	Korrelation von Ausdauerzuwachs und vergrößertem Hippokampusvolumen.....	69
5.2.2	Einordnung der Ergebnisse im Hinblick auf andere Studienlagen zum Thema Sport und Neuroneogenese..	69
5.2.3	Mögliche Wirkmechanismen des Ausdauersports auf molekularer Ebene.....	70
5.2.4	Bedeutung der Neuroneogenese für den klinischen Verlauf der Schizophrenie.....	71
5.3	Bedeutung der Ergebnisse und Ausblick.....	71
6	Literaturverzeichnis.....	72
7	Eigene Publikationen.....	77
8	Danksagung.....	78
9	Lebenslauf.....	79

0 Abkürzungen

abs	absolut
AMG	Arzneimittelgesetz
ANOVA	analysis of variance
Bcl-2	B-zell lymphoma 2
BDNF	brain derived neurotropic factor
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	body mass index
CGI	clinical global impression
Chi2	Chi2-Test
CPMP	good clinical practice for trials or medicinal products in the European Community
CRF	case record form
DDD	defined daily doses
Diff	Differenz
DSM	diagnostic and statistical manual
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ERK	extracellular signal related kinase
F	F-Statistik
FMRI	functional magnetic resonance imaging
ges	gesamt
HF	Herzfrequenz
Hip	Hippokampus
IAS	individuelle anaerobe Schwelle
ICD	international classification of diseases
ICH-GCP	international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use-good clinical practice
MANOVA	multivariate analysis of variance
MAPK	Mitogen-activates protein kinase
max	maximal
m	Mittelwert
M3	Monat 3

MEG	Magnetoenzephalographie
MPRAGE-Sequenz	magnetization prepared rapid gradient echo-Sequenz
MRI	magnetic resonance imaging
n	Stichprobenumfang
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
SPECT	single photon emission computed tomographie
SPM	statistical parametric mapping
SPSS	statistical package for the social sciences
TE	Echo-Time
TI	Inversion-Time
TR	Repetition-Time
Vol	Volumen
VO2max	maximale Sauerstoffaufnahme
vs	versus
VEGF	vascular endothelial growth factor
W	Leistung
WHO	world health organization

1 Zusammenfassung/Abstract

1.1 Zusammenfassung

Schizophrene Erkrankungen sind Hirnerkrankungen. Wiederholt und replizierbar konnte bei Patienten mit Schizophrenie ein reduziertes Hippokampusvolumen festgestellt werden. Ob es sich hierbei um ein irreparables Defizit handelt, ist unklar. In den letzten Jahren wurde eine Neurogenese im Hippokampus bei Menschen auch noch im hohen Lebensalter nachgewiesen. Ein effizienter Stimulus für derartige Neurogenesevorgänge ist, wie aus Tierversuchen und Studien am gesunden Menschen hervorgeht, körperliches Training. Daher wurde im Rahmen dieser Studie folgende Hypothese überprüft:

Körperliches Training führt zu einem Volumenanstieg der Hippokampusformation bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

8 schizophrene Patienten und 8 gesunde Kontrollprobanden absolvierten über einen Zeitraum von 3 Monaten dreimal wöchentlich ein 30minütiges körperliches Training auf einem Fahrradergometer. 8 weitere schizophrene Patienten spielten ebenfalls für die Dauer von 3 Monaten dreimal wöchentlich 30minütig Tischfußball. Zu Studienbeginn und -ende wurde bei allen Studienteilnehmern eine Kernspintomographie zur volumetrischen Größenbestimmung des Hippokampus und zur Bestimmung des Gesamthirnvolumens durchgeführt. Parallel dazu wurden die spiroergometrischen Leistungsparameter (maximale Leistung, maximale Sauerstoffaufnahme, PWC, 3mmol-Schwelle) erhoben.

Die Ergebnisse zeigen bei beiden Sportgruppen eine signifikante Größenzunahme im Bereich des Hippokampus von durchschnittlich 16,5% ($p < 0,005$) bei den gesunden Kontrollprobanden und 12,1% ($p = 0,003$) bei den Sportpatienten. Bei den Kickerpatienten hingegen veränderte sich das Hippokampusvolumen nicht.

Für das Gesamtsample (alle 3 Gruppen zusammen) ergaben sich signifikant positive Korrelationen zwischen der Zunahme der spiroergometrischen Leistungsparameter (W_{max} , VO_{2max}) und den Volumendifferenzen beim absoluten Hippokampusvolumen (W_{max} : $r = 0,61$, $p = 0,00$, VO_{2max} : $r = 0,46$, $p = 0,03$).

Die Studienergebnisse bestätigen demnach die initiale Hypothese, dass Ausdauersport bei Patienten mit Schizophrenie und bei Gesunden zu einem Volumenanstieg der Hippokampusformation führt. Ob eine Zunahme des Hippokampusvolumens Einfluss auf den Verlauf schizophrener Erkrankungen hat, und welche, muss zukünftig untersucht werden.

1.2 Abstract

Schizophrenic diseases are diseases of the brain. A reduced volume of the hippocampus has been repeatedly found in patients with schizophrenia. Whether or not this represents a fixed deficit is uncertain. In recent years, neurogenesis in the hippocampus has been detected in human beings even at old age. As animal experiments show, physical training is an effective stimulus. Therefore, the following hypothesis should be verified in the context of this study:

Physical training results in an increase in the volume of the hippocampus formation in schizophrenic patients and healthy control subjects.

We studied the hippocampus before and after exercise. Magnetic resonance imaging were used in male subjects with schizophrenia and controls, before and after a three month period of aerobic exercise training (cycling). Parallel assessments were carried out in an additional group of patients with schizophrenia who participated in sessions playing table football. Following exercise training, hippocampal volume increased in patients (12,1%) and in healthy subjects (16,5%), with no changes in the non-exercise group. Changes in hippocampal volume in the exercise group were correlated with improvements in aerobic fitness measured by change in maximum oxygen consumption and maximal power (VO₂max: $r=0,46$, $p=0,03$, Wmax: $r=0,61$, $p=0,00$).

The results of the study confirm the initial hypothesis suggesting that endurance sports lead to an increase in the volume of the hippocampus formation in patients with schizophrenia as well as in healthy persons. Current studies need to confirm these results and have to investigate their impact on the clinical course of schizophrenia.

2 Einleitung

2.1 Die Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung, die besonders junge Menschen betrifft und die bei der Hälfte der Betroffenen zu lebenslangen Behinderungen führt. Deshalb ist die Schizophrenie auch eine der zehn teuersten Erkrankungen weltweit (Murray CJ et al., 1996). Mit einer weltweiten Prävalenz von ca.1% ist die Schizophrenie eine der am meisten verbreiteten Erkrankungen.

Die Behinderungen sind vorwiegend Folge der sogenannten Minussymptomatik und besonders von kognitiven Störungen. Kognitive Dysfunktionen bestehen bereits Jahre vor einer Erstmanifestation der Schizophrenie und bleiben in der Regel stabil im Verlauf der Erkrankung (Hoff AL et al., 1999). Zentraler Anteil kognitiver Störungen sind Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen und des Gedächtnisses, insbesondere des Verbalgedächtnisses (Heinrichs RW et al., 1998).

2.1.1 Morphologie

Schizophrene Erkrankungen sind Hirnerkrankungen. Wiederholt und replizierbar konnten, auch bereits im Prodromalstadium und bei Ersterkrankten (Steen R et al., 1999), diskrete aber signifikante Volumenreduktionen des Gesamthirnes und fokaler Hirnregionen festgestellt werden, die im frontalen und temporalen Kortex am ausgeprägtesten waren (Schmitt A et al., 2001, Vogeley K et al., 2000).

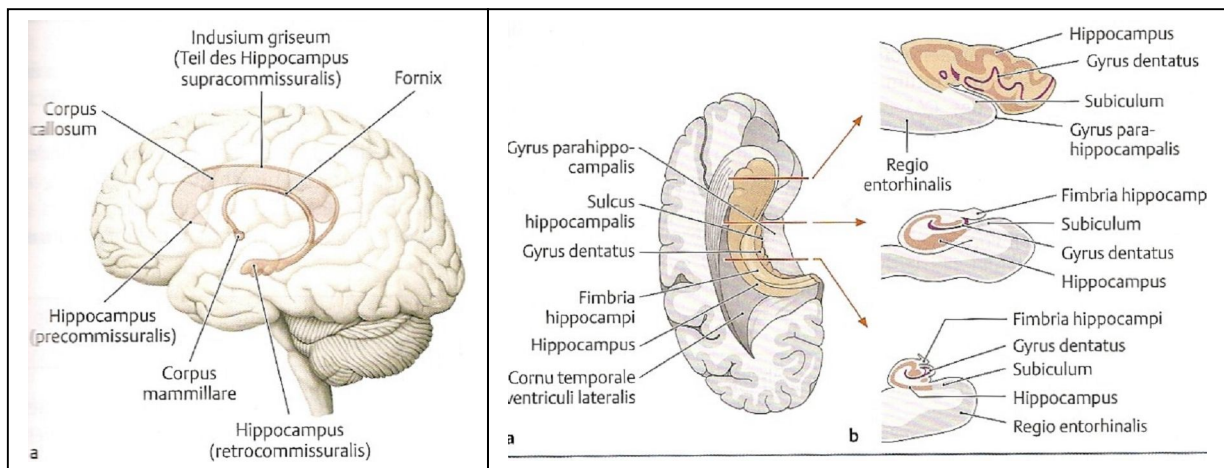
Betroffen sind unter anderem das Corpus callosum (Venkatasubramian G et al., 2002), der Thalamus (Andreasen NC et al., 1997) und der dorsolaterale präfrontale Kortex (Torrey EF, 2002). Neben einem reduzierten Gesamthirnvolumen lässt sich eine Ventrikelerweiterung bei Schizophrenen nachweisen. Die Ventrikelerweiterung wurde in verschiedenen Studien repliziert (Steen R et al., 1999) und zeigt eine Progredienz mit zunehmender Erkrankungsdauer (Okubo Y et al., 2001, Steen R et al., 1999). Eine Struktur, die ebenso von einem fortschreitenden pathophysiologischen Prozess betroffen ist und die eine wichtige Rolle für das Verständnis des Krankheitsbildes spielt, ist der Hippokampus (Steen R et al., 1999), auf den im Folgenden näher eingegangen wird.

2.2 Der Hippokampus

2.2.1 Anatomie des Hippokampus

Der Hippokampus, differenzierbar in anterioren, mittleren und posterioren Anteil, ist als paarig angelegte Struktur anatomisch dem medialen Temporallappen zuzuordnen. Etwa die Form eines Kommas beschreibend (Duvernoy H, 2004) besitzt er eine ungefähre Länge von 4 cm und eine maximale Breite von 2 cm. Der Hippokampus befindet sich medial vom Unterhorn des Seitenventrikels und des Gyrus parahippocampalis, lateral von Mesenzephalon und Crus cerebri sowie postero-caudal von der Amygdala. Cranio-dorsal reicht er in einem Bogen bis zum kaudalen Ende des Balkens. Dort bildet dann unterhalb des Balkens der Fornix die Fortsetzung. Der Hippokampus setzt sich aus Ammonshorn (Hippocampus proper) und Gyrus dentatus zusammen, zwei U-förmig ineinander greifenden Strukturen (Duvernoy H, 2004). Unter funktionellen Gesichtspunkten werden zusätzlich Subiculum und Area entorhinalis zur Hippokampusformation gerechnet, Substrukturen des Gyrus parahippocampalis (Duvernoy H, 2004).

Abbildung 1: Anatomie des Hippokampus



2.2.2 Funktionen des Hippokampus

Der Hippokampus spielt neben dem Mitwirken an endokrinen und emotionalen Vorgängen eine zentrale Rolle in neuropsychologischen Funktionen, vor allem auf der Ebene des Lernens und des Gedächtnisses (Duvernoy H, 2004). Die aus Gebieten des Assoziationskortex stammenden somatosensiblen, visuellen, auditorischen und olfaktorischen Afferenzen gelangen über die Area entorhinalis in den Hippokampus. Dann verlassen die Efferenzen den Hippokampus entweder unter Einbeziehung aller Einheiten der Hippokampusformation oder direkt über die Region CA1 des Ammonshornes. Über Subiculum, Alveus, Fimbriae und im Weiteren über den Fornix gelangen sie in die übergeordneten kortikalen Zentren (Duvernoy H, 2004). Bei der Überführung deklarativer Gedächtnisinhalte vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis hat der Hippokampus demnach eine Art Filterfunktion (Duvernoy H, 2004).

2.3 Schizophrenie und Hippokampus

Neben den bereits unter 2.1.1 erwähnten Strukturen weist auch und insbesondere der Hippokampus bei schizophrenen Patienten morphologische Veränderungen auf.

Eine bilaterale Volumenreduktion des Hippokampus, die mit zunehmender Erkrankungsdauer fortschreitet (Steen R et al., 2006), ist gut belegt und in allen Stadien der Erkrankung vorhanden und scheint mit Defiziten im Verbalgedächtnis zu korrelieren (Seidman LJ et al., 2002). Detaillierte post-mortem Studien des Hippokampus konnten zwar keinen Zellverlust zeigen, es ist jedoch von einer Verminderung des Neuropils, insbesondere von Synapsen, auszugehen (Harrison P et al., 2002). Auf zellulärer Ebene fanden sich Veränderungen am Hippokampus hinsichtlich zahlreicher Moleküle, die als wesentliche Mediatoren bei der Entstehung neuronaler Plastizität und damit für Entwicklung und Lernen angesehen werden (z.B. PSA-NCAN, BDNF, LAMP, weitere Proteine im synaptischen Austausch (Pezawas L et al., 2004, Weinberger DR, 1999)).

2.4 Nervenzellproliferation: neue Erkenntnisse

In den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass es eine Neurogenese im Gyrus dentatus des Hippokampus bei Menschen auch noch im hohen Lebensalter gibt (Eriksson PS et al., 1998). Aus dem Tierversuch ist bekannt, dass die Proliferationsrate dieser neuronalen Stammzellen durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden kann. Die am besten belegten Zusammenhänge sind:

- Psychosozialer Stress unterdrückt im Tierversuch die Neuroneogenese über eine Aktivierung adrenerger und glutamaterger Neurone (Gould E et al., 1997, Chen H et al., 2006)
- Die Antidepressiva Fluoxetin und Desipramin können im Tierversuch Nervenzellproliferation induzieren, insbesondere im Hippokampus (Chen H et al., 2006)
- Eine Blockade von NMDA-Rezeptoren erhöht im Tierversuch die Neuroneogenese, eine Stimulierung dieser Rezeptoren führt hingegen zu einem Rückgang der Proliferation (Cameron HA et al., 1995).
- Abwechslungsreiche Umgebungsbedingungen und die Benutzung eines Laufrades können im Tierversuch die Neurogenese um ca. 50 % steigern (Van Praag H et al., 1999, Ernst C et al., 2006).
- sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen konnte eine Zunahme der grauen Substanz durch geeignetes Training innerhalb kurzer Zeit beobachtet werden (May et al., 2006, Draganski B et al., 2004, Gaser and Schlaug, 2003, Jones TA et al., 1999).
- Ausdauersport beeinflusst am Menschen ebenso wie im Tierversuch die Durchblutung des Gyrus dentatus, was als bildliches Korrelat von Neuroneogenese Prozessen angesehen werden kann (Pereira et al., 2007)

Aufgrund dieser und zahlreicher weiterer Untersuchungen ist entgegen klassischer Lehrmeinung anzunehmen, dass die Neuroneogenese nicht mit der Entwicklung des Gehirnes abgeschlossen, sondern vielmehr ein Charakteristikum des adulten, menschlichen Gehirns, insbesondere des Hippokampus, ist (Ernst C et al., 2006).

2.5 Fragestellung und Zielsetzung

2.5.1 Defizite in der Therapie der Schizophrenie

Die Einführung von Antipsychotika in die Behandlung der Schizophrenie hat die Therapie positiver Symptome wesentlich verbessert. Dennoch beträgt die Rezidivrate im Einjahreszeitraum trotz gesicherter pharmakologischer Therapie noch 25-35% (Schooler NR, 2003). Demgegenüber können Minussymptome und kognitive Störungen unter bisherigen Behandlungsoptionen allenfalls nur gering therapeutisch beeinflusst werden (Möller HJ, 2006). Da gerade diese beiden Symptombereiche als die Folgenreichsten für Verlauf und Prognose einer schizophrenen Erkrankung angesehen werden müssen, nimmt die Frage nach einer adäquaten Behandlung von Minussymptomen und kognitiven Defiziten stetig an Wichtigkeit zu (Falkai P et al., 2006).

Gesucht werden therapeutische Strategien, die allgemein eine Verbesserung des Gesamtergebnisses, z.B. Reduktion der Rezidivrate, als auch spezifisch eine Verbesserung hinsichtlich der Minussymptome und kognitiver Störungen versprechen. Verfahren, die gestörte Zellverbindungen regenerieren und die synaptische Plastizität erhöhen, könnten möglicherweise das Behandlungsergebnis für schizophrene Patienten wesentlich verbessern.

2.5.2 Ausdauersport und Neuroneogenese

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 und neuronale Plastizität fördernde Moleküle (β -Endorphine, VEGF, BDNF und 5-HAT) spielen in diesem Kontext eine entscheidende Rolle. Eine durch Ausdauertraining induzierte erhöhte Expression dieser Substanzen erwies sich im Hinblick auf die Behandlung einer Depression als vielversprechender therapeutischer Ansatz (Ernst C et al., 2006).

Eine so erhöhte Proliferationsrate neuronaler Stammzellen und/oder eine gesteigerte synaptische Plastizität könnte auch für schizophrene Erkrankungen ein mögliches Therapiekonzept sein: bei verbesserter hippocampaler und frontaler Konnektivität könnten Minussymptome und kognitive Störungen möglicherweise gemindert werden (Adams L, 1995, Dannhorn R, 1985, Deimel H et al., 1983, Hollmann W et al., 2000/ 2003, Längle G et al., 2000).

2.6 Inhalt der Studie

An der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, unter Mitbeteiligung des Institutes für Sport- und Präventivmedizin, Saarbrücken, wurde 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
- volumetrische Gesamthirn- und Hippokampusvolumina (gemessen mittels MR-Volumetrie)
- neuronale Regenerationsprozesse (gemessen mittels MR-Spektroskopie)

Folgende Hypothese wurde im Rahmen dieser Dissertation geprüft:

Körperliches Training führt zu einem Volumenanstieg der Hippokampusformation bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign in Kürze

Im Rahmen einer randomisierten, offenen Pilotstudie absolvierten 8 schizophrene Patienten (Sportgruppe 1) und 8 gesunde Kontrollprobanden (Sportgruppe 2) über einen Zeitraum von 3 Monaten dreimal wöchentlich ein körperliches Training auf einem Fahrradergometer von 30 Minuten Dauer. 8 weitere schizophrene Patienten spielten ebenfalls für die Dauer von 3 Monaten dreimal wöchentlich Tischfußball für 30 Minuten (Kontrollgruppe). Zu Studienbeginn und -ende wurde bei allen Studienteilnehmern eine Kernspintomographie zur volumetrischen Größenbestimmung des Hippokampus und zur Bestimmung des Gesamthirnvolumens durchgeführt. Parallel dazu wurden die spiroergometrischen Leistungsparameter (maximale Leistung, maximale Sauerstoffaufnahme, PWC, 3mmol-Schwelle) erhoben.

3.2 Patienten und Probanden

3.2.1 Allgemeine Aufnahmebedingungen

In die Studie wurden ausschließlich männliche Probanden im Alter von 20 bis 50 Jahren eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der 24 Teilnehmer betrug 35 Jahre (Patientensportgruppe 32,9 Jahre, Gesundensportgruppe 34,7 Jahre, Kontrollpatientengruppe 37,4 Jahre). Die Teilnehmer befanden sich in ambulanter, stationärer oder teilstationärer Behandlung und wohnten selbstständig oder in betreuten Wohngruppen oder Einrichtungen.

3.2.2 Einschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

- Alter zwischen 20 und 50 Jahren
- Männliche Patienten
- Stationäre und teilstationäre Patienten
- Vorliegen einer Schizophrenie nach (ICD-10) und (DSM-IV)
- PANSS-positiv Subscore ≤ 20 Punkte
- PANSS-negativ Subscore ≥ 15 Punkte
- keine schwere oder somatisch instabile Begleiterkrankung (z.B. maligne Tumorerkrankung, schwere Herz-Kreislaufkrankung usw.)
- der Patient hat nach detaillierter Aufklärung sein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben

Im Falle eines Erhebens von medizinisch relevanten Befunden bei der Untersuchung, wurden nach Ermessen des Arztes weitere Untersuchungen (z.B. Laboruntersuchungen, EKG) eingeleitet. Bei bereits medizinisch indizierten durchgeführten Untersuchungen durften die Ergebnisse zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs nicht älter als zwei Wochen sein. Der Patient wurde nur in die Studie aufgenommen, wenn alle Untersuchungsergebnisse unauffällig waren oder der Prüfer Abweichungen als klinisch nicht relevant betrachtete. Dieses wurde eindeutig im Patientenbogen (CRF) dokumentiert.

3.2.3 Ausschlusskriterien

Patienten, auf die eines der folgenden Ausschlusskriterien zutrafen, konnten nicht eingeschlossen werden:

- Beeinträchtigung der Krankheitseinsicht und damit fehlende Voraussetzung, rechtskräftig in die Teilnahme an der Untersuchung einzuwilligen
- mangelhafte Beherrschung der deutschen Sprache
- regelmäßiges Ausdauerleistungstraining innerhalb der vergangenen 3 Monate und während der Dauer der Studie (spielerische sportliche Betätigung z.B. durch Kegeln, Tanzen, Schwimmen ohne Leistungsgedanke war bis zu zweimal pro Woche gestattet)
- komorbide organische oder psychiatrische Erkrankungen, die mit einer klinisch erkennbaren Reduktion des Antriebesniveaus oder kognitiver Leistungen einhergehen, z.B. fortgeschrittene Malignomerkrankung, Demenzerkrankung
- Erkrankungen des kardio-zirkulatorischen Systems, die die Durchführung eines fahrradergometrischen Ausdauertrainings ausschließen, z. B. schwere, therapeutisch nicht einzustellende arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)
- Erkrankungen des muskulo-skeletalen Systems, die die Durchführung eines fahrradergometrischen Trainings ausschließen, z.B. symptomatische Gonarthrose, Polyarthrit
- schwere somatische Erkrankungen mit hoher Mortalität: Leber- oder Niereninsuffizienz, klinisch relevante kardiale, vaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologische, psychiatrische oder metabolische Erkrankungen
- Einnahme nicht zugelassener Medikation
- Teilnahme an einer klinischen Prüfung mit einer nicht zugelassenen Substanz innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss

3.2.4 Medikation

Die Patienten erhielten die nach ärztlicher Absprache indizierte Medikation in der für sie notwendigen Dosierung. Es waren sowohl konventionelle als auch atypische Neuroleptika zugelassen. Eine Aufrechterhaltung psychotroper Begleitmedikation mit Benzodiazepinen, Stimmungsstabilisatoren, niedrigpotenten Neuroleptika, Antidepressiva und/oder Sedativa war während der Studie erlaubt. Es war aber auf eine kontinuierliche Dosierung zu achten. Im Falle von höchst notwendigen Änderungen oder Neuordnungen entschied der Studienleiter über eine Fortsetzung oder einen Abbruch der Studie.

3.2.4.1 Nicht zugelassene Medikation

Folgende Medikation durfte im Verlauf der Studie nicht neu eingenommen werden:

Medikamente, die die Herzfrequenz wesentlich beeinträchtigen, z.B. Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, Schilddrüsenhormone.

Sollten solche Medikamente bereits zu Studienbeginn eingenommen werden, durften die Dosis, die Frequenz und der tageszeitliche Rhythmus der Einnahme nicht verändert werden (limitierte Medikation). Im Falle einer Erfordernis der Verordnung von nicht-zugelassener Medikation oder einer Veränderung limitierter Medikation war in Rücksprache mit dem Studienleiter zu entscheiden, ob die Studie für den betreffenden Patienten abgebrochen wurde. Jede kontinuierlich eingenommene Medikation, die entweder vor Studienbeginn angesetzt wurde und deren Gebrauch während der klinischen Prüfung fortgesetzt wurde, oder Medikation, deren Gabe während der Prüfung begonnen wurde und die zusätzlich zur Medikation bei Studienbeginn appliziert wurde, war zu dokumentieren.

3.2.4.2 Vergleichbarkeit der Medikation

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Medikamenten und Dosierungen der Teilnehmer zu erzielen, erfolgte eine Umrechnung der Antipsychotikamedikation in Chlorpromazinäquivalente. Grundlage dieser Umrechnung waren die nach der WHO herausgegebenen „defined daily doses“ (DDD) (Rijcken C et al., 2003).

3.2.5 Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Vor Einschluß in die Studie wurde jeder mögliche Teilnehmer auf das Vorliegen der Einschlusskriterien bzw. das Nicht-Vorliegen der Ausschlusskriterien untersucht.

Der Prüfarztklärte den Patienten beim Screening und vor Aufnahme in die Studie, d. h. vor jeglicher speziell für die Studie vorgesehenen Untersuchung, über die durchzuführenden Untersuchungen und die Interventionen auf. Gleichzeitig informierte er ihn über Ziele, Bedeutung, angewandte Methoden, den erwarteten Nutzen und das Risiko der klinischen Prüfung. Der Prüfarzt zeigte alternative Behandlungsmöglichkeiten auf und erklärte, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig war und der Patient jederzeit ohne Angabe von Gründen eine Teilnahme ablehnen oder auch nach zuvor gegebenem Einverständnis aus der Studie ausscheiden konnte, ohne dass ihm dadurch Nachteile entstünden. Informationen zum Datenschutz wurden dem Patienten ebenso erläutert, wie die Bestimmungen der Probandenversicherung (siehe hierzu Abschnitt 3.5.5).

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

Zu Beginn des Screenings wurden die demographischen Daten (Patienteninitialen, Geburtsdatum, Geschlecht) und die Diagnose nach ICD 10 dokumentiert sowie anamnestische Daten (Alter bei Ersterkrankung, Begleiterkrankungen, Dosierung und Dauer der bisherigen Medikation, soziale Situation, kardio-vaskuläre Risikofaktoren) erhoben sowie die aktuelle Symptomatik, Körpergewicht und Körpergröße dokumentiert.

3.2.6 Randomisierung

Nach erfolgter schriftlicher Zustimmung zur Teilnahme, wurden die Patienten in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung der schizophrenen Patienten in die Sportgruppe 1 bzw. die Kontrollgruppe erfolgte über eine Blockrandomisierung zu je 4 Patienten. Sowohl das körperliche Training wie auch das Tischfußballspiel fand innerhalb eines Blocks als Gruppenveranstaltung zu je 4 Personen statt.

3.2.7 Zeitpunkte der Kontrolluntersuchungen

Zwischen Screening- und Baseline-Visite fand die körperliche Leistungsprüfung mittels Ergometrie statt. Zu Studienbeginn erfolgte eine erste Untersuchung (Baseline-Visite). Danach begann für die Sportgruppen 1 und 2 das körperliche Training bzw. für die Kontrollgruppe das Tischfußballtraining. Nach Monat 1 wurden erneut kognitive Testungen und psychopathologische Ratings durchgeführt.

Die Untersuchung endete nach 3 Monaten. Sollte ein Patient vorzeitig aus der Studie ausscheiden, so musste eine Abschlussvisite durchgeführt werden. Diese entsprach der zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt durchzuführenden Visite.

3.2.8 Kriterien zur Auswahl der Kontrollprobanden

Die Kontrollprobanden wurden durch eine Zeitungsanzeige geworben, nachdem die Patienten ihr Training beendet hatten. Die Probanden mussten körperlich und 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 DSM-IV und ICD-10. Die Testdurchführung war nicht zeitgebunden.

Aus allen Bewerbern wurde eine Endauswahl von 8 Teilnehmern getroffen: Diese wurden hinsichtlich der folgenden Kriterien zu den schizophrenen Patienten der Sportgruppe gematched:

- Alter
- Intelligenzquotient, gemessen mit dem Wortschatztest (WST)
- Sozioökonomischer Status (Familienstand, Arbeitstatus, Einkommen, Wohnsituation)
- Body-Mass Index (BMI)
- Ausdauerleistungsfähigkeit, operationalisiert als VO₂peak

Ebenso wie die Patienten wurden auch die Kontrollprobanden voruntersucht. Auch hier galten die unter 3.2.3 angeführten Krankheiten als Ausschlusskriterien. Gegebenenfalls erfolgte eine weitere Einschätzung durch den behandelnden Hausarzt oder Internisten.

Nach stattgefundenem Aufklärungsgespräch und unterschriebener Einverständniserklärung konnte der Teilnehmer endgültig in die Studie aufgenommen werden (siehe Abschnitt 3.2.6).

3.2.9 Abbruchkriterien

Die Studie wurde beim einzelnen Probanden abgebrochen, wenn

- ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten war
- es nach Auffassung des Prüfarztes aus Gründen der Sicherheit im Interesse des Patienten lag, die Studie abubrechen.
- wenn Patient oder Proband während der Dauer der Studie zusätzlich mit einem Ausdauerleistungstraining begann
- wenn 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 jederzeit 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.

3.3 Sicherheit

3.3.1 Definitionen

3.3.1.1 Unerwünschtes Ereignis (UE)

Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung einer studienspezifischen Maßnahme auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jede unbeabsichtigte Reaktion (einschließlich eines anormalen Laborbefundes), jedes Symptom oder jede vorübergehend mit der Anwendung der studienspezifischen Maßnahme einhergehende Erkrankung. Ob dieses Ereignis im Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfsubstanz steht oder nicht, bleibt hierbei unberücksichtigt.

3.3.1.2 Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das unabhängig von der Dosis

- zum Tode führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung des Patienten/Probanden oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt, oder
- eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler zur Folge hat.

Anmerkung: Bei medizinisch bedeutsamen Ereignissen, die eine erhebliche Gefahr für den Patienten darstellen oder die eine Intervention erforderlich machen, um zu verhindern, dass es zu einer der oben genannten Folgen kommt, sollte aufgrund des medizinischen und wissenschaftlichen Sachverhalts entschieden werden, ob diese wie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet werden. Krankenhauseinweisungen aufgrund folgender Ursache müssen nicht als SUE gemeldet werden:

- Arzneimittelapplikation (z. B. Chemotherapie)
- Testverfahren, das nach Protokoll gefordert ist
- OP oder andere Maßnahme, die vor Eintritt in die Studie geplant war
- Stationärer Kuraufenthalt

3.3.1.3 Unerwartetes unerwünschtes Ereignis

Ein unerwünschtes Ereignis, das nach Art und Schweregrad aufgrund des bisherigen Kenntnisstandes in einer vorliegenden Investigator's Brochure/Produktinformation noch nicht beschrieben ist.

3.3.1.4 Lebensbedrohlich

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

3.3.2 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 waren vom Prüfarzt zu beurteilen bzw. einzustufen:

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, Begleiterkrankungen und/oder der Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses lässt einen Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation oder einer studienspezifischen Maßnahme unwahrscheinlich erscheinen.

Möglich (possible)

Ein Ereignis, das durch den Gebrauch der Prüfmedikation oder einer studienspezifischen Maßnahme verursacht sein könnte. Eine andere Erklärung, z. B. Begleitmedikation, Begleiterkrankungen, ist 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 Absetzversuch). Eine alternative Erklärung (z.B. Begleitmedikation, Begleiterkrankungen) ist weniger wahrscheinlich.

Sehr wahrscheinlich (very likely)

Ein Ereignis, das als mögliche unerwünschte Nebenwirkung aufgeführt wird und nicht schlüssig (z.B. Begleitmedikation, Begleiterkrankungen) anderweitig begründet werden kann. Der zeitliche Zusammenhang (mit der Medikationsanwendung oder einer studienspezifischen Maßnahme) ist sehr naheliegend (z.B. bestätigt durch Absetzversuch und Reexposition).

3.3.3 Dokumentation und Meldung von unerwünschten Ereignissen

Alle unerwünschten Ereignisse (nicht schwerwiegende und schwerwiegende), die zwischen der ersten studienspezifischen Handlung (z.B. Ausschleichen von Medikation, studienspezifische Beurteilung) und/oder studienspezifischen Maßnahmen (Labor, Röntgen, physikalische Untersuchungen) und dem studienspezifisch festgelegten Ende der Berichtsperiode auftraten, mussten auf der Seite "Unerwünschte Ereignisse" im CRF dokumentiert werden. Todesfälle waren grundsätzlich unter Angabe der Todesursache, unabhängig davon, ob das Ereignis erwartet war oder ein Zusammenhang mit der Prüfsubstanz vermutet wurde oder nicht (z.B. bei Progression der Grunderkrankung), als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu melden.

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) mussten innerhalb von 24 Stunden 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 Prüfarzte weitergeleitet wurde (siehe auch 3.5.2).

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 entfallen, da nur männliche Teilnehmer in die Studie aufgenommen wurden.

Da in der Studie keine unerwünschten Ereignisse auftraten, kam es nicht zu Meldungen und den ausführlich beschriebenen Folgemaßnahmen.

3.3.4 Studienabbruchkriterien

Die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, behielt sich das Recht vor, die Studie vorzeitig abzubrechen.

Die Studie wurde beendet, nachdem sie erfolgreich abgeschlossen war. Die 24 rekrutierten Patienten und Probanden hatten das vorgegebene Programm den Teilnahmebedingungen getreu erfüllt. Andere mögliche Studienabbruchkriterien wären gewesen:

- Eindeutige Überlegenheit einer Behandlungsform gegenüber der Vergleichsbehandlung, so dass die Fortführung der Prüfung ethisch nicht vertretbar gewesen wäre
- Der Prüfarzt wäre nicht den Vorgaben des Prüfplans gefolgt oder hätte sich nicht an die Good Clinical Practice (GCP-Guidelines) oder die von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, vorgegebenen Anforderungen gehalten
- Sicherheitsbedenken
- Neue Erkenntnisse, die auf eine nicht ausreichende Wirksamkeit der Verfahren hingedeutet hätten
- Zu geringe Patientenrekrutierung im Prüfzentrum.

3.3.5 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 und vor und nach jedem körperlichen Training bzw. Tischfußballspiel nach 5 Minuten Ruhepause in sitzender Position gemessen. Die Herzfrequenz wurde ebenfalls in 10minütigem Abstand gemessen. Alle weiteren Massnahmen zur Sicherheit der Patienten und Probanden wurden während des körperlichen Trainings und danach vom Prüfarzt in Abhängigkeit vom individuellen Zustand des Patienten bzw. Probanden getroffen.

3.4 Material

3.4.1 Fahrradheimtrainer, Tischfußballgerät, Medikation

Verwendet wurden handelsübliche Fahrradergometer (sog. „Heimtrainer“; medizinisch zugelassene Geräte, die eine drehzahlunabhängige, stufenlose Einstellung der Leistung ermöglichen) und Tischfußballgeräte („Kicker“), die in jeglicher Form allen Sicherheitsansprüchen genügten.

Die Medikation war nicht 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 (Art, Dosis) wurde nach sorgfältiger ärztlicher Indikationsstellung durchgeführt.

3.4.2 Studiendokumente

Der Prüfarzt archivierte folgende Unterlagen:

- Unterzeichnetes Protokoll, gegebenenfalls unterzeichnete Amendments 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 ärztlichen und nichtärztlichen 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.

3.4.3 Patientendokumentationsbögen (CRF)

Die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, stellte für jeden Patienten ein CRF (CRF = Case Record Form = Patientendokumentationsbogen) zur Verfügung. Alle CRFs mussten mit schwarzem oder blauem Kugelschreiber ausgefüllt werden.

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 an entsprechender Stelle 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, die Originaleintragung 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 befragt zu haben.

3.4.4 Patientenidentifikation

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, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, zur Verfügung gestellt.

3.5 Qualitätssicherung

3.5.1 Monitoring

Das Monitoring erfolgte durch medizinische Doktoranden der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, die vor dem Studienstart 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. Personengebundene Informationen wurden als streng vertraulich gehandhabt.

3.5.2 Ethische Aspekte

3.5.2.1 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 Amendments 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.
- entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen (§ 40 Arzneimittelgesetz) während der Studie aufgetretene schwere oder unerwartete unerwünschte Ereignisse, die die Sicherheit der Patienten/Probanden oder die Durchführung der Studie hätten beeinträchtigen können.
- alle Protokollamendments oder Änderungen der Patientenaufklärung und -einverständniserklärung.

Für alle Amendments des Protokolls, die das Patientenrisiko erhöhten, musste - vor Implementierung - die Zustimmung der Ethikkommission für Amendment und gegebenenfalls geänderte Patienteninformation eingeholt werden.

Die involvierten Ethikkommissionen wurden entsprechend ihren Wünschen über den Verlauf der Studie von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, unterrichtet. Am Ende der Studie wurden die Ethikkommissionen über das Studienende informiert.

Die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes erteilte unter allgemeiner Zustimmung am 10.01.2005 unter der Studiennummer 168/04 ihr Einverständnis zu dieser Studie.

3.5.3 ICH-GCP-Richtlinien

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den aktuellen ICH-Good Clinical Practice-Richtlinien 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.

3.5.4 Gesetzliche Voraussetzungen

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) und nach den Empfehlungen der Europäischen Gemeinschaft (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP: Note for Guidance "Good Clinical Practice for Trials or Medicinal Products in the European Community", Juli 1990) durchgeführt.

Vor Beginn der Studie wurde diese bei den zuständigen Überwachungsbehörden angemeldet.

3.5.5 Patientenversicherung

In Übereinstimmung mit den Bedingungen für die Patientenversicherung und den im Arzneimittelgesetz (AMG) begründeten Informationspflichten musste der Prüfarzt die in die klinische Prüfung einbezogenen Patienten darüber informieren, dass

- für die Patienten Versicherungsschutz besteht
- die Patienten den Versicherungsschutz gefährden, wenn sie sich einer anderen medizinischen Behandlung außerhalb des Rahmens dieser klinischen Prüfung ohne Einvernehmen mit dem behandelnden Arzt unterziehen
- die Patienten 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

3.6 Studienbeschreibung

3.6.1 Ausdauertraining als Fahrradergometrie

Das Ausdauertraining wurde als Fahrradergometrie in einem Fitnessstudio durchgeführt. In diesem Fitnessstudio befanden sich vier gleichwertige Ergometer, die dafür 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 10/min Breite vorgegeben, beispielsweise 130-140/min. Der Tretwiderstand, mithin die zu erbringende Leistung, wurde entsprechend manuell angepasst. Wegen des bekannten sogenannten „Herzfrequenzdrifts“ wurde in den letzten 15 Trainingsminuten ein Überschreiten des oberen Grenzwertes um bis zu 10/min gestattet, sofern die erbrachte fahrradergometrische Leistung konstant blieb. Die individuelle Herzfrequenzvorgabe wurde aus der während des fahrradergometrischen Eingangstests ermittelten Laktatleistungskurve abgeleitet (für Details: 3.7.1) und mit den jeweiligen tagesabhängigen Möglichkeiten des Patienten in Einklang gebracht.

Zur Überprüfung des Trainings wurde für jeden Teilnehmer ein Protokoll angelegt. In diesem wurde während jeder Trainingseinheit in regelmäßigem Abstand der Pulswert eingetragen und die jeweils absolvierte Wattzahl und vorgenommene Änderungen. Dadurch war auch zu überprüfen, ob der Teilnehmer die Mindestanzahl von Trainingseinheiten absolviert hatte. Nach 4 Wochen wurde die Anzahl dieser 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 darauffolgenden Tage bis zum nächsten offiziellen Termin möglich. Während des Trainings konnten die Teilnehmer Fernsehen schauen oder Musik hören oder sich unterhalten. Die Teilnehmer wurden durch die Doktorandinnen in der korrekten Durchführung des Versuchs überwacht und zum Durchhalten motiviert. Unterstützend wurden die Teilnehmer immer wieder zu ihrem Befinden und der Zufriedenheit mit der Studie befragt.

Für den Fall, dass ein medizinischer Notfall aufgetreten wäre, befand sich ein Arzt in Rufweite. Für besondere Leistungsbereitschaft bzw. Durchhaltevermögen wurde den Patienten/Probanden Belohnungen in Form sozialer Aktivitäten angeboten.

3.6.2 Interventionen in der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe traf sich ebenfalls dreimal wöchentlich für je 30 Minuten zum Tischfußballspiel an geeigneter Stelle in einer Billardhalle. Die Durchführung des Tischfußballspiels wurde ebenfalls von den Doktorandinnen 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 und jede Teilnahme dokumentiert. Der vorgegebene Mindestteilnahmewert betrug auch hier 75% (entsprechend 27/36 Terminen).

3.7 Messmethoden

3.7.1 Prüfung der Ausdauerleistungsfähigkeit (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: 2 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 von Abbruchkriterien (zunehmende Angina pectoris, zunehmende Dyspnoe, ST-Senkungen > 2 mV, etc.) (Kindermann W, 1987). In Ruhe und auf sämtlichen Belastungsstufen wurden folgende Parameter bestimmt: Herzfrequenz (HF; jeweils in den letzten 15 Sekunden jeder Stufe aus dem mitgeschriebenen EKG), arterieller Blutdruck (RR; am Ende der 2. Minute jeder Stufe manuell-sphygmomanometrisch), Blutlaktatkonzentration aus dem Ohrläppchenkapillarblut (in den letzten 15 Sekunden jeder Belastungsstufe, zusätzlich in der 1., 3., 5., 7. und 10. Minute nach Belastungsende). Zusätzlich erfolgte während der gesamten Belastung eine kontinuierliche Aufzeichnung (jeweils Durchschnittswerte über 10 Sekunden) der Atemgase einschließlich Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2 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 war 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 PWC (physical work capacity), d.h. die Leistung bei einer Herzfrequenz von 130, und die 3mmol-Laktat-Schwelle bestimmt.

3.7.2 Kernspintomographie

Die kernspintomographischen Daten wurden an einem Sonata-Magnetom der Firma Siemens mit 1,5 Tesla Feldstärke gemessen. In Zusammenarbeit mit der Neuroradiologischen 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. Eine zweite Orientierungssequenz (TrueFisp) mit jeweils mehreren Schichten in drei orthogonalen Orientierungen wurde für die Positionierung der Spektroskopie-Sequenzen benötigt. Die Messzeit betrug etwa zwei Minuten.

Für anatomische Analysen wurde eine T1-gewichtete MPRAGE-Sequenz mit 176 sagittalen Schichten und Matrixgröße 256 x 256 gemessen. Die MPRAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) 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 Fouriermatrixe und 50% Phasen-Oversampling gemessen. Die Messzeit belief sich auf etwa 9 Minuten.

3.7.3 MR-Volumetrie

3.7.3.1 Allgemeine Grundlagen

Die Volumetrie ist bereits seit einigen Jahren fester Bestandteil klinischer Forschung in Neurologie und Psychiatrie. Ihr Prinzip beruht auf dem Erkennen und Markieren anatomischer Grenzen von zu messenden Regionen auf MRI-Bildern. Die zu messende Region wird auch als „Region of Interest“ (ROI) bezeichnet. Die Grenze der einzuzeichnenden Struktur wird dabei manuell festgelegt, das Berechnen der Volumina erfolgt mithilfe des Computers durch Multiplikation mit der Schichtdicke.

Folgende Dinge wurden berücksichtigt, um eine möglichst hohe Aussagekraft der so ermittelten Daten zu erzielen (Watson C et al., 1992):

- da die Auflösung der MRI-Bilder von der Schichtdicke abhängt, wurden die Voxelheiten der Volumenanalyse möglichst klein gewählt um eine gute Präzision der Messungen zu gewährleisten. Die Erfassung der Volumina erfolgte des Weiteren kontinuierlich.
- Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten betrug die Aquisitionszeit nicht mehr als 10 Minuten. Für eine verlässliche Ermittlung anatomischer Grenzen war bei der Darstellung der Konturen entlang der Grau-Weiß-Grenze auf ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis (contrast-to-noise) zu achten. (siehe auch 3.7.2)

3.7.3.2 Vermessen von Referenzbildern

Das manuelle Festlegen der ROIs ist störanfällig. Daher sollte die Reproduzierbarkeit durch wiederholtes Messen und mithilfe geeigneter statistischer Tests belegt werden.

Durch Mehrfachmessungen konnte die Reliabilität der Vermessungen bestimmt werden. Es wurden daher zwei Testmessungen durchgeführt. Der erste Test fand vor der Auswertung der zur Studie gehörenden kernspintomographischen Bilder statt. Der zweite Test war ein sogenannter Retest nach Abschluss der Messungen. In beiden Tests wurden in MRT-Bildern von 10 Probanden die Hippokampi markiert. Die Voxelzahlen und somit die Volumengröße von rechtem und linkem Hippokampus, wurden mit den Ergebnissen aus standardisierten Vormessungen verglichen. Der Korrelationskoeffizient zwischen Testmessungen und Vormessungen musste einen Mindestwert von 0,8 betragen.

3.7.3.3 Ergebnisse Testmessung Nr. 1

Der Korrelationskoeffizient betrug zwischen Test- und Vormessungen rechts 0,984 ($p=0,000$) und links 0,911 ($p=0,000$).

3.7.3.4 Ergebnisse Testmessung Nr. 2 (Retest)

10 MRT-Bilder für die Retest-Untersuchung wurden aus den 48 MRT-Bildern der Studie ausgewählt. Die ermittelten Voxelzahlen für rechten und linken Hippokampus wurden mit denen der ersten Messung verglichen.

Es fand sich ein Korrelationskoeffizient für den rechten Hippokampus von 0,956 ($p=0,000$) und links von 0,979 ($p=0,000$). Die Korrelation ist dementsprechend auch hier auf dem Niveau von 0,01 2-seitig signifikant.

3.7.3.5 Angaben zur Durchführung der MR-volumetrischen Messungen

Um einen Messbias zu verhindern wurden den jeweils 24 Datensätzen der kernspintomographischen Untersuchung mittels eines Computerprogrammes zufällig Nummern zugewiesen. Daher war die Vermesserin bei allen Messungen einschließlich der Kontrollmessungen zu Studienbeginn und -ende verblindet.

Transparente, valide und präzise Messalgorithmen sind insbesondere bei der volumetrischen Untersuchung des Hippokampus unabdingbar. Gerade in diesem Hirnareal kommt es darauf an, eindeutig zu definieren, welche Substrukturen bei der Messung miteinbezogen wurden und welche nicht. Im Folgenden wird dies näher erläutert.

3.7.3.6 MR-volumetrische Größenbestimmung des Hippokampus

Bei der Einzeichnung des Hippokampus diente als Orientierung das Protokoll von Watson et al (Watson C et al., 1992).

Zunächst wurde der sich im medialen Temporallappenanteil befindende Hippokampus manuell in sagittaler Orientierung durchgängig in allen Schichten markiert. Die Markierung erfolgte auf einem Computer mit Linuxsoftware mit Hilfe des Programmes MRICro, welches unter anderem die Bearbeitung kernspintomographischer Bilder ermöglicht (Rorden C, 2007). Der Hippokampus wurde als sogenannte „region of interest“ (ROI) dreidimensional identifiziert und markiert. Durch das Programm konnte dann dreidimensional die Gesamtvoxelzahl der Hippokampi und somit deren Volumengröße bestimmt werden. Nach Bestimmung des hippokampalen Gesamtvolumens wurde das Volumen separat für linken und rechten Hippokampus ermittelt. Wie bereits oben erwähnt wurde großen Wert auf reproduzierbare Grenzen gelegt (Watson C et al., 1992):

Mit eingeschlossen in die Messung des Hippokampus wurden Gyrus dentatus, Fimbriae, Hippokampus proper (auch: Cornu Ammonis) mit Alveus und das Subiculum. Der Gyrus parahippokampalis mit Area entorhinalis, das Crus fornicis und der Isthmus cinguli wurden von der Volumenmessung ausgeschlossen, ebenso der Gyrus fasciolaris und die Fasciola cinerea.

Die Amygdala konnte mit Hilfe folgender anatomischer Substrukturen abgegrenzt werden: der anteriore Anteil des Hippokampus wird durch den Alveus (Substruktur des Ammonshorns), eine dünne signalintense Linie, von der darüberliegenden Amygdala getrennt, die sich nach posterior in den Fornix fortsetzt. Daher dient bei klar erkennbarem Hippokampus der Alveus als Grenze zur Amygdala.

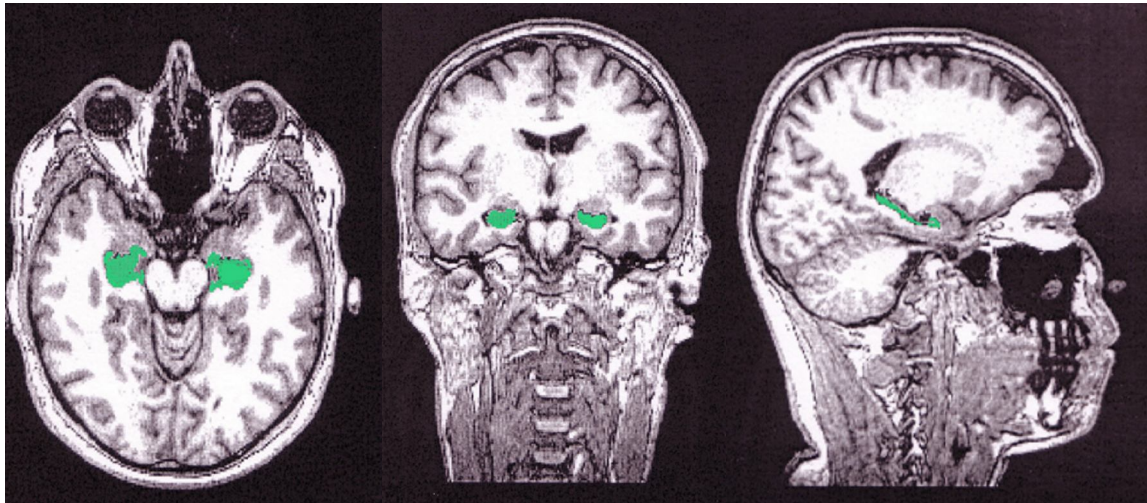
Im Zweifel diente folgende Hilfslinie: laufend vom Sulcus semianularis zum Unterhorn des Seitenventrikels, festgelegt als amygdalohippocampale Begrenzung. Für den Falle einer mangelnden Identifizierung von Alveus oder Sulcus semianularis bestand noch die Möglichkeit, eine Begrenzungslinie vom Unterhorn des Seitenventrikels zum Kortex des Uncus hippocampi zu ziehen.

Nach Markierung in den sagittalen Schnittebenen wurden auch in coronarer und transversaler Orientierung Grenzen gesetzt. In coronarer Schnittebene als am weitesten posterior gelegene Schicht definiert ist jene, in der sich das Crus fornicis deutlich von Hippokampuschwanz und den Fimbriae abhebt.

Bilder in der Coronarebene lieferten auch einen weiteren Anhaltspunkt für die Trennung von Subiculum und Area entorhinalis: in einem bestimmten Bereich bilden diese beiden Strukturen medial einen Winkel miteinander, der als Trennlinie gilt. Der Hippokampus wurde durchschnittlich in 40 Coronarschichten dargestellt.

Somit ergänzten die coronaren und transversalen Schnittbilder die sagittal definierten Grenzen oder dienten in anderer Orientierung als Hilfspunkte. Vergleichend konnte zusätzlich jederzeit ein Neuroanatomieatlas herangezogen werden (Duvernoy H, 2005). Bildkontrast und -helligkeit wurden je nach Notwendigkeit für jede Schicht optimal eingestellt.

3.7.3.7 Abbildung 2: der Hippokampus in allen 3 Ebenen



3.7.4 Bestimmung des Gesamthirnvolumens

Unter Verwendung der SPM-Software (statistical parametric mapping) (SPM Menu, 2007) konnte das Gesamthirnvolumen ermittelt werden. SPM bietet voxelbasiert die Möglichkeit der Analyse von fMRI-, 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). Dabei 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.

3.8 Angaben zur Statistik

Die Auswertung erfolgte durch die Universitätsklinik des Saarlandes für Psychiatrie und Psychotherapie in Homburg. In die Auswertung gingen alle Patienten ein, die in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen wurden (intent to treat Analyse). 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.

3.8.1 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.

3.8.2 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 oder die ein schweres unerwünschtes Ereignis hatten.

3.8.3 Andere Sicherheitsparameter

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

3.8.4 SPSS

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 intervallskalierte (kontinuierliche) Variablen wurde mit einfaktorieller Varianzanalyse überprüft, ob sich die Mittelwerte zwischen den 3 Gruppen unterschieden. Bei den nominalen Variablen wurde mit dem Chi²-Test auf Ungleichverteilung 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 (Kategorien: höchstens Hauptschule / Realschulabschluss oder höher), Ausbildung (Kategorien: keine Berufsausbildung / Lehre oder Studium), Familienstand (Kategorien: ledig / verheiratet o. geschieden).

Dann folgten der Vergleich der MR-Volumina zum Screening-Zeitpunkt mit einfaktorieller Varianzanalyse und die Subgruppenvergleiche Sport vs. Kontrollen, Sport vs. Kicker, Kicker vs. Kontrollen ohne Bonferroni-Korrektur. Weiterhin wurde bei den nominalen Variablen mit mehr als 2 Kategorien (Wohnsituation, Ausbildung, Verlaufsbild) eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt zur Untersuchung, ob sich zwischen den Kategorien Mittelwertunterschiede für das initiale Gesamthirn- und Hippokampusvolumen (links + rechts) ergaben. Diese Auswertungen erfolgten wegen der kleinen Fallzahl gepoolt für die drei Gruppen Kontrollen, Kicker und Sport.

Zwischen dem Gesamthirnvolumen bzw. dem absoluten Hippokampusvolumen und den kontinuierlichen epidemiologischen Variablen (demographische Variablen, BMI, Wortschatztest, Krankheitsdauer, Medikamentendosis, PANSS, CGI) wurden bivariate Produktmomentkorrelationen nach Pearson berechnet, und zwar zunächst für das Gesamtsample (gepoolt über die Gruppen) und anschließend getrennt für Kontrollen, Kicker- und Sportpatienten.

Folgende Sportvariablen wurden vor der Untersuchung (pre) zwischen den Gruppen mit einfaktorieller Varianzanalyse verglichen: Leistung (in Watt pro kg), maximale Sauerstoffaufnahme pro kg, Leistung in Watt bei Laktat 3mmol Schwelle, PWC130. Anschließend folgten die Subgruppenvergleiche Sport vs. Kontrollen, Sport vs. Kicker, Kicker vs. Kontrollen ohne Bonferroni-Korrektur.

Die Volumendifferenzen der MR-Daten (M3 – screening) wurden berechnet. Zusätzlich wurde eine Analyse der Volumenänderungen zum Zeitpunkt M3 vs. Screening mittels Varianzanalysen mit Messwiederholung durchgeführt (Innersubjektfaktor: Messzeitpunkt, Zwischensubjektfaktor: Gruppe). Für die Sportvariablen wurde die Differenz post – prä berechnet. Es folgte ebenso wie bei den MR-Daten auch bei den Sportparametern eine Analyse der Änderungen (post vs. prä) durch Varianzanalysen mit Messwiederholung (Innersubjektfaktor: Messzeitpunkt, Zwischensubjektfaktor: Gruppe). Bivariate Produktmomentkorrelationen nach Pearson wurden angewandt zwischen MRI-Volumendifferenzen (M3 – screening) und Differenzen bei den Sportparametern (post – prä). (1. für Gesamtsample, d.h. für die drei Gruppen gepoolt. 2. getrennt für die drei Gruppen.)

4 Ergebnisse

Die Stichprobe erreichte wie vorgesehen einen Umfang von 24 ausschließlich männlichen Teilnehmern, aufgeteilt in 3 gleichgroße Gruppen:

- 8 Kontrollen (Sportbedingung)
- 8 Kickerpatienten
- 8 Sportpatienten

4.1 Demographische Ergebnisse

Zwischen den drei Gruppen waren keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der Variablen Alter, Gewicht, BMI und Wortschatztest im Sinne einer vergleichbaren prämorbidem Intelligenz feststellbar. Ein Trend ($p=0.077$) ergab sich für die Körpergröße. Die Kontrollprobanden waren größer als die Probanden in den beiden Patientengruppen.

Die Wohnsituation der Patienten war zwischen den Gruppen signifikant verschieden ($p<0.0005$). Der Anteil der Probanden, die eine eigene Wohnung hatten, war in beiden Patientengruppen deutlich kleiner als in der Kontrollgruppe. 81% der Patienten wohnten in klinischen Einrichtungen.

Obwohl es in beiden Patientengruppen einen höheren Anteil von Probanden mit niedrigem Schulabschluss (höchstens Hauptschule) als in der Kontrollgruppe gab, handelte es sich nur um einen Trend ($p=0.068$) zu unterschiedlichen Schulabschlüssen. Ähnliches gilt für die Berufsausbildung. In beiden Patientengruppen war ein hoher Anteil ohne Ausbildung (Kicker: 50%, Sportpatienten: 25%). Beim Chi²-Test ergab sich im 3-Gruppenvergleich aber auch nur ein Trend ($p=0.069$).

Der Familienstand war zwischen den Gruppen signifikant verschieden. Bei den Kicker- und den Sportpatienten war im Vergleich zur Kontrollgruppe ein erhöhter Anteil lediger Probanden aufzufinden ($p=0.009$). Ebenso war in den Patientengruppen der Anteil von Rauchern wesentlich höher als bei den Kontrollen ($p=0.002$). Genauere Angaben sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

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 Krankheitsschwere zu Beginn gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen, weder im PANSS-Gesamtscore und den Subscores (siehe Tabelle 2) noch im CGI (siehe Tabelle 3). In beiden Patientengruppen fand sich ein hoher Score für die Minussymptomatik.

4.3 Antipsychotika-Medikation im Gruppenvergleich

Zwischen Sport- und Kickergruppe konnten in der Medikamentendosis (DDD) keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auch der Anteil der Patienten, die typische Antipsychotika erhielten, unterschied sich zwischen Kicker- und Sportpatienten nicht signifikant. 25% der Patienten erhielten eine Antipsychotika-Monotherapie, 75% eine Polytherapie. Das in 62,5% der Fälle (bei 10 von 16 Teilnehmern) und somit am meisten eingesetzte Antipsychotikum war Clozapin. Einzelheiten können in Tabelle 1 nachgesehen werden.

4.4 Begleitmedikation im Gruppenvergleich

5 Teilnehmer, davon befanden sich vier in der Gruppe der Sportpatienten und einer in der Gruppe der Kickerpatienten, nahmen zusätzlich eine Begleitmedikation ein. 1 Teilnehmer in der Gruppe der Sportpatienten erhielt als Sedativum Trimipamin zu Studienbeginn, jedoch nicht mehr am Studienende. Ein weiterer Teilnehmer bekam Amitryptilin zu Beginn, welches zum Ende hin auf Venlafaxin umgestellt wurde. 2 Teilnehmern wurden kontinuierliche Dosierungen von Venlafaxin und Paroxetin verabreicht. In der Nicht-Sportlergruppe nahm ein Patient Mirtazepin in stabiler Dosis ein.

4.5 Teilnahme am Training

Die gesunden Sportler nahmen durchschnittlich an 97,9% (35 von 36) der vorgeschriebenen Trainingseinheiten teil. Bei den Sportpatienten betrug die Teilnahme 85% (30,75 von 36), bei den Kickerpatienten 78,5% (28,25 von 36).

Tabelle 1: Demographie, Verlauf, Medikamente

	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	0,077
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
	Kontrollen: Anzahl pro Item		Kickerpatienten: Anzahl pro Item		Sportpatienten: Anzahl pro Item		Chi²	df	p
Wohnsituation (# eigene / # bei Eltern / # betreut)	8 / 0 / 0		1 / 0 / 7		2 / 3 / 3		21,2	4	<0,0005
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	0,068
Ausbildung (# keine / # Lehre / # Studium)	0 / 5 / 3		4 / 3 / 1		2 / 6 / 0		8,5	4	0,075
Ausbildung (# keine / # Lehre o. Studium)	0 / 8		4 / 4		2 / 6		5,3	2	0,069
Familienstand (# ledig / # verheiratet / # geschieden)	3 / 4 / 1		8 / 0 / 0		7 / 1 / 0		9,6	4	0,049
Familienstand (# ledig / # verheiratet o. geschieden)	3 / 5		8 / 0		7 / 1		9,3	2	0,009
Nikotinkonsum (# ja / # nein)	0 / 8		6 / 2		6 / 2		12,0	2	0,002
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

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

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

Tabelle 3: Krankheitsschwere zu Studienbeginn (CGI - Score)

Kickerpatienten (KP)	Sportpatienten (SP)	%Differenz SP versus KP	Faktor Gruppe df=1,14		SP versus KP
m+sd n=8	m+sd n=8		F	p	p
4,9+1,0	5,1+1,0	5,1	0,25	0,62	0,62

4.6 MR-volumetrische Ergebnisse zu Studienbeginn im Gruppenvergleich

Die statistische Analyse der Daten mittels ANOVA ergab keine signifikanten Unterschiede im Gesamthirnvolumen ($F=0,14$, $df=2,21$, $p=0,87$). Ebenso konnten für das absolute Hippokampusvolumen unter den 3 Gruppen zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($F=0,93$, $df=2,21$, $p=0,41$). Gleiches gilt für das relative Hippokampusvolumen (links $F=1,05$, $df=2,21$, $p=0,37$; rechts $F=1,43$, $df=2,21$, $p=0,26$). Es ergab sich lediglich der Trend zu einem initial etwa 9% kleineren hippokampalen Volumen bei den Sportpatienten im Vergleich zu den Kontrollen. Verglichen mit den Kickerpatienten war bei den Sportpatienten ebenfalls ein Trend feststellbar zu einem initial etwa 8% kleineren Hippokampusvolumen. Details sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

4.6.1 Untersuchung auf Einflussvariablen zu Studienbeginn

4.6.1.1 Einfluss demographischer Daten auf das Gesamthirnvolumen

Signifikant positive Korrelationen waren für die Körpergröße im Gesamtsample ($p=0,01$) und in der Kontrollgruppe ($p=0,02$) und für das Körpergewicht im Gesamtsample ($p=0,04$) nachweisbar. Zwischen den Kategorien der anderen demographischen Variablen (Alter, BMI, Wortschatztest, Wohnsituation, Ausbildung, Schulausbildung, Familienstand und Rauchen) ergaben sich keine signifikanten Mittelwertdifferenzen.

4.6.1.2 Einfluss von Medikation auf das Gesamthirnvolumen

Für die Kategorien Antipsychotikadosis (DDD) und Art der Antipsychotika (atypische versus typische Substanzen) konnten hingegen keine signifikanten Mittelwertdifferenzen 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 und für die Kickerpatienten ($p=0,01$). Für die Sportpatienten allein ergab sich nur ein Trend zu einer negativen Korrelation ($p=0,15$).

4.6.1.4 Einfluss demographischer Daten auf das Hippokampusvolumen

Für das Hippokampusvolumen ergaben sich keine signifikanten Mittelwertdifferenzen in Abhängigkeit von den Variablen Wohnsituation, Rauchen, Schulausbildung, Familienstand und Ausbildung.

4.6.1.5 Einfluss von Medikation und Krankheitsverlauf auf das Hippokampusvolumen

Verlaufsbild, derzeitiger Zustand der Patienten und die Art der eingenommenen Antipsychotika beeinflussten nicht das Hippokampusvolumen. Ebenso existierte bei den Sportpatienten mit Antidepressiva im Vergleich zu denen ohne Antidepressiva keine signifikante Mittelwertdifferenz im initialen Hippokampusvolumen. Es ergab sich aber ein Trend zu einem größeren hippokampalen Volumen zu Beginn der Untersuchung bei den Sportpatienten mit Antidepressiva. Es konnte keine Abhängigkeit des absoluten Hippokampusvolumens von der Krankheitsschwere (PANSS-Gesamtscore, PANSS-Subscores, CGI) festgestellt werden. Nur in der Gruppe der Sportpatienten fand sich als Zufallsbefund eine signifikant positive Korrelation zwischen absoluten Hippokampusvolumen und PANSS, Negativ-Score, definiert nach Marder ($p=0,04$).

4.6.2 Zusammenfassung

Auf das Gesamtsample bezogen konnten keine signifikanten Einflüsse demographischer oder krankheitsbezogener Daten auf das Hippokampusvolumen festgestellt werden. Einzelheiten sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

4.6.3 Berücksichtigung von intervenierenden Variablen bei der MRI-Untersuchung (prä – post)

Da sich keine signifikanten Einflüsse demographischer oder krankheitsbezogener Variablen auf das Hippokampusvolumen ergaben, mussten bei der Analyse der Hippokampusvolumenveränderung keine Einflussvariablen berücksichtigt werden. Auf das Gesamthirnvolumen hatten Größe und - für die Patientengruppen - der derzeitige Zustand und die Erkrankungsdauer einen signifikanten Einfluss.

Diese Variablen wurden deshalb als zusätzliche Kovariaten bzw. Faktoren in die ANOVA mit Messwiederholung (abhängige Variablen Gesamthirnvolumen, Graue Substanz, Weiße Substanz) einbezogen. Dabei ergaben sich – wie schon in der Analyse ohne intervenierende Variablen – keine signifikanten Haupteffekte des Faktors Zeit (Gesamthirnvolumen: $F=1.4$, $p=0.27$, Graue Substanz: $F=0.4$, $p=0.54$, Weiße Substanz: $F=0.0$, $p=0.96$) und auch keine signifikanten Interaktionen Zeit x Gruppe (Gesamthirnvolumen: $F=0.6$, $p=0.47$, Graue Substanz: $F=0.2$, $p=0.64$, Weiße Substanz: $F=0.0$, $p=0.95$).

Tabelle 4: Gruppenvergleich der MR-volumetrischen Messungen zu Studienbeginn

Volumen (mm ³)	Kontrollen (K)		Sportpatienten (SP)		Kickerpatienten (KP)		%Dif- ferenz SP/K	%Dif- ferenz SP/KP	Faktor Gruppe df=2,21		SP versus K	SP versus KP	KP versus K
	m	sd	m	sd	m	sd			F	p			
Volumen gesamt	1276576	131497	1275835	181858	1243268	104226	-0,1	2,6	0,14	0,87	0,99	0,65	0,65
Graue Substanz	796261	76247	789057	111537	761078	111537	-0,9	3,7	0,37	0,70	0,87	0,53	0,43
Weiße Substanz	480315	68630	486778	73130	486778	73130	1,3	1,0	0,02	0,98	0,85	0,89	0,96
Hippokampus gesamt	6860	913	6238	1080	6770	955	-9,1	-7,9	0,93	0,41	0,22	0,29	0,86
Hippokampus links	3354	405	3149	614	3429	462	-6,1	-8,1	0,67	0,52	0,42	0,28	0,77
Hippokampus rechts	3506	530	3088	502	3341	526	-11,9	-7,6	1,31	0,29	0,12	0,34	0,53
Hip links/ Vol ges	0,00266	0,00045	0,00248	0,00039	0,00276	0,00034	-6,6	-10,3	1,05	0,37	0,38	0,17	0,59
Hip rechts/ Vol ges	0,00277	0,00049	0,00243	0,00030	0,00270	0,00045	-12,1	-10,0	1,43	0,26	0,13	0,21	0,76

Tabelle 5: Einflussvariablen auf MRT-Volumina zu Studienbeginn (Screening), (Volumina in mm³)

Tabelle 5a: Wohnsituation

MR Messungen Screening	eigene Wohnung			bei Eltern			betreutes Wohnen			%Differenz betreut vs. eigene Whg.	ANOVA df=2,21	
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd		F	p
Gesamthirnvolumen	11	1273890	139106	3	1328874	211038	10	1236602	120473	-2,9	0,54	0,59
Absolutes Volumen Hippokampus total	11	6857	925	3	5741	612	10	6629	1052	-3,3	1,60	0,23

Tabelle 5b: Ausbildung

MR Messungen Screening	keine Ausbildung			Lehre			Studium			%Differenz Studium vs. keine Ausb.	ANOVA df=2,21	
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd		F	p
Gesamthirnvolumen	6	1312483	105573	14	1215206	137652	4	1369413	116159	4,3	2,81	0,083
Absolutes Volumen Hippokampus total	6	6945	897	14	6437	985	4	6789	1206	-2,2	0,61	0,56

Tabelle 5c: Schulausbildung

MR Messungen Screening	Kein Abschluss/Hauptschule			Realschule/Abitur			%Differenz	ANOVA df=1,22		
	n	m	sd	n	m	sd		F	p	
Gesamthirnvolumen	11	1245893	139491	13	1281585	139107	2,9	0,39		0,54
Absolutes Volumen Hippokampus total	11	6627	1117	13	6618	901	-0,1	1,22	0,00	0,98

Tabelle 5d: Familienstand

MR Messungen Screening	ledig			verheiratet/geschieden			%Differenz	ANOVA df=1,22		
	n	m	sd	n	m	sd		F	p	
Gesamthirnvolumen	18	1266710	151871	6	1260774	91779	-0,5	0,01		0,93
Absolutes Volumen Hippokampus total	18	6533	955	6	6889	1107	5,4	0,58		0,45

Tabelle 5e: Rauchen

MR Messungen Screening	ja			nein			%Differenz	ANOVA df=1,22		
	n	m	sd	n	m	sd		F	P	
Gesamthirnvolumen	12	1241042	130305	12	1289410	145716	3,9	0,73		0,40
Absolutes Volumen Hippokampus total	12	6698	1093	12	6546	901	-2,3	0,14		0,71

Tabelle 5f: Verlaufsbild

MR Messungen Screening	kontinuierlich			episodisch mit zunehmendem Residuum			episodisch mit stabilem Residuum			%Differenz stabil vs. kontinuierlich	ANOVA df=2,13	
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd		F	p
Gesamthirnvolumen	5	1336446	112904	6	1224540	135390	5	1224670	177586	-8,4	1,04	0,38
Absolutes Volumen Hippokampus total	5	6334	670	6	6581	1313	5	6580	1126	3,9	0,09	0,92

Tabelle 5g: Art der Antipsychotika

MR Messungen Screening	atypische Antipsychotika			typische Antipsychotika			%Differenz	ANOVA df=1,14	
	n	m	sd	n	m	sd		F	p
Gesamthirnvolumen	12	1278787	134106	4	1201843	179072	-6,0	0,85	0,37
Absolutes Volumen Hippokampus total	12	6515	942	4	6470	1405	-0,7	0,01	0,94

Tabelle 6a: Korrelation von Gesamthirn- und Hippokampusvolumina mit demographischen Daten, Krankheitsdauer, Medikamenten und Krankheitsschwere (Volumina in mm³)

		Gesamthirnvolumen (screening)				Absolutes Hippokampusvolumen (screening)			
		Gesamt- sample	Kontrollen	Kicker- patienten	Sport- patienten	Gesamt- sample	Kontrollen	Kicker- patienten	Sport- patienten
Alter (Jahre)	r	-0,38	-0,44	-0,35	-0,33	-0,20	-0,32	-0,48	-0,05
	p	0,07	0,27	0,40	0,43	0,35	0,43	0,22	0,91
	n	24	8	8	8	24	8	8	8
Größe (cm)	r	0,55	0,80	0,32	0,61	-0,03	-0,04	-0,47	0,05
	p	0,01	0,02	0,44	0,11	0,88	0,93	0,24	0,91
	n	24	8	8	8	24	8	8	8
Gewicht (kg)	r	0,42	0,51	0,34	0,44	0,10	-0,29	0,22	0,20
	p	0,04	0,20	0,41	0,28	0,65	0,48	0,61	0,63
	n	24	8	8	8	24	8	8	8
BMI	r	0,18	0,15	0,33	0,18	0,19	-0,31	0,63	0,17
	p	0,39	0,72	0,42	0,67	0,38	0,46	0,09	0,69
	n	24	8	8	8	24	8	8	8
Wortschatztest	r	-0,08	-0,07	-0,03	-0,12	-0,02	0,59	-0,15	-0,17
	p	0,72	0,87	0,95	0,77	0,94	0,13	0,72	0,69
	n	24	8	8	8	24	8	8	8
Erkrankungsdauer (Jahre)	r	-0,62	-	-0,82	-0,56	-0,20	-	-0,27	-0,35
	p	0,01	-	0,01	0,15	0,45	-	0,52	0,40
	n	16	-	8	8	16	-	8	8
Antipsychotika DDD	r	0,34	-	0,56	0,24	-0,16	-	-0,25	-0,10
	p	0,20	-	0,15	0,57	0,55	-	0,55	0,82
	n	16	-	8	8	16	-	8	8
CGI (basis)	r	0,15	-	0,40	-0,01	0,12	-	-0,08	0,37
	p	0,58	-	0,33	0,99	0,67	-	0,85	0,37
	n	16	-	8	8	16	-	8	8

Tabelle 6b: Korrelation von Gesamthirn- und Hippokampusvolumina mit Krankheitsschwere (Volumina in mm³)

PANSS screening		Gesamthirnvolumen (Screening)			Absolutes Hippokampusvolumen (screening)		
		Kicker+ Sportpatienten	Kicker- patienten	Sport- patienten	Kicker+ sportpatienten	Kicker- patienten	Sport- patienten
PANSS total	r	0,44	0,51	0,41	0,31	0,08	0,53
	p	0,09	0,20	0,32	0,24	0,84	0,18
	n	16	8	8	16	8	8
PANSS positiv	r	0,37	0,54	0,30	0,00	-0,21	0,21
	p	0,16	0,17	0,48	0,99	0,61	0,61
	n	16	8	8	16	8	8
PANSS negativ	r	0,32	0,33	0,37	0,40	0,32	0,55
	p	0,23	0,43	0,36	0,13	0,44	0,16
	n	16	8	8	16	8	8
PANSS allgemein	r	0,40	0,53	0,33	0,35	0,26	0,52
	p	0,13	0,18	0,43	0,18	0,53	0,19
	n	16	8	8	16	8	8
Marder PANSS positiv	r	0,29	0,22	0,39	0,17	-0,22	0,41
	p	0,28	0,59	0,34	0,53	0,60	0,31
	n	16	8	8	16	8	8
Marder PANSS negativ	r	0,29	0,36	0,31	0,44	0,32	0,73
	p	0,28	0,39	0,45	0,09	0,44	0,04
	n	16	8	8	16	8	88
Marder PANSS Kognition	r	0,17	0,29	0,08	-0,12	-0,24	0,07
	p	0,54	0,48	0,86	0,66	0,57	0,88
	n	16	8	8	16	8	8
Marder PANSS Erregung	r	0,14	0,14	0,35	-0,16	-0,47	0,26
	p	0,61	0,74	0,39	0,56	0,24	0,54
	n	16	8	8	16	8	8
Marder PANSS Angst	r	0,54	0,54	0,57	0,45	0,59	0,61
	p	0,03	0,17	0,14	0,08	0,12	0,11
	n	16	8	8	16	8	8

4.7 MR-volumetrische Ergebnisse am Studierendende

4.7.1 Gesamthirnvolumen

In der statistischen Analyse mittels MANOVA konnten in allen drei Gruppen keine signifikanten Größenveränderungen in den Gesamthirnvolumina über die Zeit hinweg festgestellt werden ($F=0,2$, $df=2,21$, $p=0,86$). Dies gilt ebenso für den gesonderten Vergleich von grauer Substanz ($F=0,0$, $df=2,21$, $p=0,97$) und weißer Substanz ($F=0,7$, $df=2,21$, $p=0,5$).

4.7.2 Hippokampusvolumen

Im Gegensatz dazu konnten für das Gesamtsample in Bezug auf den Faktor Zeit signifikante Größenveränderungen im Bereich des Hippokampus festgestellt werden ($F=53,5$, $df=1,21$, $p\leq 0,0005$).

Es konnte eine signifikant verschiedene Entwicklung des hippokampalen Volumens im Laufe der Messzeit zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (Interaktion Zeit*Gruppe: $F=18,2$, $df=2,21$, $p\leq 0,0005$).

Der deutlichste Zuwachs an grauer Substanz im Hippokampus war in der Kontrollgruppe zu erkennen mit durchschnittlich 16,5% ($p\leq 0,0005$). In der Gruppe der Sportpatienten betrug der Zuwachs im Mittel 12,1% ($p=0,003$). In der Kickergruppe hingegen änderte sich das hippokampale Volumen über die Zeit hinweg nicht signifikant ($p=0,64$). Die durchschnittliche Volumenänderung betrug hier -1%.

Daher ergab sich ein deutlich signifikantes Ergebnis im Vergleich der Volumenveränderung der Sportpatienten mit der Volumenveränderung der Kickerpatienten ($F=14,0$, $p=0,002$, $n=16$). Details sind den folgenden Tabellen 7 – 10 zu entnehmen. Abbildung 3 stellt die Veränderungen des Hippokampusvolumens dar.

Tabelle 7: MR-volumetrische Ergebnisse prä-post der Sportpatienten

Volumen (mm ³)	Sportpatienten n=8				% Diff. post - prä
	Prä (screening)		Post (M3)		
	m	sd	m	sd	
Gesamthirnvolumen	1275835	181858	1282388	181440	0,5
Graue Substanz	789057	111537	790067	110981	0,1
Weiße Substanz	486778	73130	492320	74287	1,1
Hippokampus absolut	6238	1080	6991	1252	12,1
Hippokampus links	3149	614	3553	683	12,8
Hippokampus rechts	3088	502	3437	602	11,3
Hip. links/Volumen gesamt	0,00248	0,00039	0,00279	0,00048	12,6
Hip. rechts/Vol. gesamt	0,00243	0,00030	0,00269	0,00033	10,5

Tabelle 8: MR-volumetrische Ergebnisse prä-post der gesunden Kontrollprobanden

Volumen (mm ³)	Kontrollen n=8				% Diff. post - prä
	Prä (screening)		Post (M3)		
	m	sd	m	sd	
Gesamthirnvolumen	1276576	131497	1278257	135758	0,1
Graue Substanz	796261	76247	798853	71564	0,3
Weiße Substanz	480315	68630	479404	74288	-0,2
Hippokampus absolut	6860	913	7992	1042	16,5
Hippokampus links	3354	405	3926	585	17,1
Hippokampus rechts	3506	530	4066	539	16,0
Hip. links/Volumen gesamt	0,00266	0,00045	0,00311	0,00062	17,1
Hip. rechts/Vol. gesamt	0,00277	0,00049	0,00320	0,00044	15,6

Tabelle 9: MR-volumetrische Ergebnisse prä-post der Kickerpatienten

Volumen (mm ³)	Kickerpatienten n=8				% Diff. post - prä
	Prä (screening)		Post (M3)		
	m	sd	m	sd	
Gesamthirnvolumen	1243268	104226	1245625	105652	0,2
Graue Substanz	761078	65373	764207	67741	0,4
Weiße Substanz	482190	53058	481418	46457	-0,2
Hippokampus absolut	6770	955	6704	1011	-1,0
Hippokampus links	3429	462	3453	438	0,7
Hippokampus rechts	3341	526	3252	609	-2,7
Hip. links/Volumen gesamt	0,00276	0,00034	0,00279	0,00038	0,8
Hip. rechts/Vol. gesamt	0,00270	0,00045	0,00262	0,00050	-2,9

Abbildung 3: Volumenveränderung des Hippokampus mit Veränderung der maximalen Sauerstoffaufnahme und maximalen Leistung bei den Kontrollen und bei den Sportpatienten

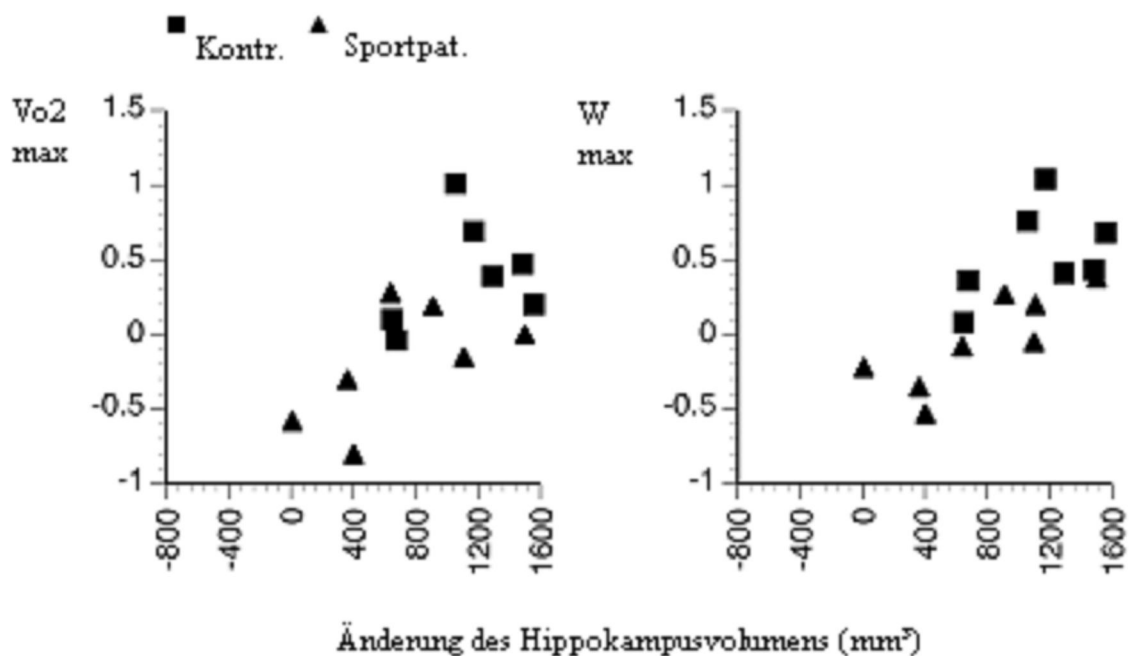


Tabelle 10: Gruppenvergleich der Verlaufparameter: MANOVA mit wiederholten Messungen (Faktoren Zeit, Gruppe)

Volumina (mm ³)	Faktor Zeit df=1,21		Faktor Zeit (Subgruppen)			Interaktion Zeit x Gruppe df=2,21		Faktor Gruppe df=2,21	
			Kon- trollen	Kicker- pat.	Sport- pat.				
	F	p	p	p	p	F	p	F	p
Totales Gehirnvolumen	0,8	0,39	0,87	0,54	0,25	0,2	0,86	0,2	0,86
Graue Substanz	0,3	0,57	0,76	0,68	0,83	0,0	0,97	0,4	0,70
Weisse Substanz	0,3	0,61	0,84	0,86	0,23	0,7	0,50	0,0	0,95
Hippokampus gesamt	53,5	<0.0005	<0.0005	0,64	0,003	18,2	<0.0005	1,5	0,26
Hippokampus links	53,6	<0.0005	<0.0005	0,68	0,003	18,7	<0.0005	0,6	0,55
Hippokampus rechts	23,8	<0.0005	<0.0005	0,42	0,010	11,7	<0.0005	2,4	0,12
Hip. Links/Gehirnvolumen	46,7	<0.0005	0,001	0,64	0,003	11,0	0,001	0,6	0,54
Hip. Rechts/Gehirnvolumen	20,9	<0.0005	0,001	0,37	0,011	11,5	<0.0005	2,3	0,12

4.7.2.1 Hippokampusvolumen und Antidepressiva

Vor und nach der Untersuchung zeigten die Sportpatienten, die kontinuierlich Antidepressiva einnahmen, einen Trend zu einem größeren Hippokampusvolumen, der jedoch keine Signifikanz aufwies. Interessant ist weiterhin, dass es einen Trend zu größerer mittlerer Hippokampus-Volumenzunahme bei den Sportpatienten ohne Antidepressiva gab. Einzelheiten sind der Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Hippokampusvolumina (mm³) bei Patienten mit und ohne Antidepressiva (AD)

Absolutes Hippokampus-Volumen (mm ³)	Sportpatienten ohne Antidepr. n=4		Sportpatienten mit Antidepr. n=4		%Differenz mit vs. ohne Antidepressiva	Faktor Gruppe df=1,6	
	m	sd	m	sd		F	p
Screening (prä)	5778	505	6697	1380	15,9	1,57	0,26
M3	6716	468	7265	1799	8,2	0,35	0,58
Differenz M3-screening	938	220	568	646	-39,5	1,18	0,32

4.7.3 Korrelation der Leistungsparameter mit den Volumendifferenzen des Gesamthirns und des Hippokampus

4.7.3.1 Gesamthirn

Bei der Ermittlung bivariater Produktmomentkorrelationen (Pearson) zwischen MRI-Volumendifferenzen (M3 - screening) und Differenzen der Leistungsparameter (Laktat, Herzfrequenz, individuelle anaerobe Schwelle, Leistung, maximale Sauerstoffaufnahme, 3mmol-Schwelle und „physical work capacity“ post - prä), zunächst für das Gesamtsample, das heißt für die drei Gruppen zusammen, dann getrennt für die drei Gruppen, ergaben sich für die Gesamthirnvolumendifferenzen keine signifikanten Korrelationen (siehe Tabelle 11).

4.7.3.2 Hippokampus

Im Gegensatz dazu ergaben sich für das Gesamtsample signifikant positive Korrelationen zwischen der Zunahme der maximalen Leistung (W_{max} bzw. W_{max} pro kg) und den Volumendifferenzen beim absoluten Hippokampusvolumen ($r=0,61$, $p=0,00$). Ebenso korrelierte der Leistungszuwachs mit den separaten Volumendifferenzen des linken und rechten Hippokampus (links $r=0,52$, $p=0,01$; rechts $r=0,90$, $p=0,00$). Außerdem fand sich im Gesamtsample eine signifikant positive Korrelationen zwischen den Differenzen der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2 pro kg) und den Differenzen des Hippokampusvolumens ($r=0,46$, $p=0,03$). Hinsichtlich der sportmedizinischen Parameter 3mmol-Schwelle bzw. PWC fand sich kein Zusammenhang zur Veränderung des Hippokampusvolumens.

In der Subgruppenanalyse ergab sich Folgendes: bei den Sportpatienten korrelierte die Differenz des Hippokampusvolumens gesamt und rechts signifikant mit der maximalen Leistung (gesamt $r=0,81$, $p=0,01$; rechts $r=0,60$, $p=0,00$). In der Kontrollgruppe ergab sich diesbezüglich ein Trend (gesamt $r=0,55$, $p=0,20$). In Bezug auf die maximale Sauerstoffaufnahme lagen nur für das Gesamtsample, das heißt für die drei Gruppen gepoolt, nicht jedoch für die Subgruppen signifikante Ergebnisse vor. Dennoch ist bei den Sportpatienten diesbezüglich ein Trend zu erkennen ($r=0,61$, $p=0,14$). Einzelheiten können der Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12: Korrelation von Gesamthirnvolumen und Hippokampusvolumina (mm³) mit den Leistungsparametern

Diff. Leistungsparameter (post - prä)		Diff. Gesamthirnvolumen post - prä				Diff. abs. Hippokampusvol. li. + re. post - prä				Diff. abs. Hippokampusvol. li. post - prä				Diff. abs. Hippokampusvol. re. post - prä			
		Gesamt- sample	Kontrol- len	Kicker- patien- ten	Sport- Pati- en- ten	Gesamt- sample	Kontrol- len	Kicker- Pati- en- ten	Sport- Pati- en- ten	Gesamt- sample	Kontrol- len	Kicker- Pati- en- ten	Sport- Pati- en- ten	Gesamt- sample	Kontrol- len	Kicker- Pati- en- ten	Sport- Pati- en- ten
Leistung (Wmax)	r p n	-0,19 0,38 23	-0,15 0,75 7	0,15 0,72 8	-0,30 0,47 8	0,61 0,00 23	0,55 0,20 7	0,33 0,42 8	0,81 0,01 8	0,52 0,01 23	0,23 0,62 7	0,49 0,22 7	0,57 0,14 8	0,60 0,00 23	0,51 0,24 7	0,17 0,69 8	0,90 0,00 8
Leistung in Watt pro kg	r p n	-0,27 0,21 23	-0,31 0,50 7	0,15 0,72 8	-0,40 0,06 8	0,63 0,00 23	0,45 0,31 7	0,32 0,45 8	0,81 0,01 8	0,54 0,01 23	0,21 0,65 7	0,61 0,11 8	0,58 0,13 8	0,60 0,00 23	0,41 0,36 7	0,09 0,84 8	0,89 0,00 8
Max. Sauerstoffaufnahme (VO2max)	r p n	0,00 0,98 21	0,29 0,53 7	0,08 0,87 7	-0,53 0,22 7	0,43 0,05 21	0,32 0,49 7	-0,20 0,67 7	0,59 0,16 7	0,41 0,07 21	0,22 0,64 7	-0,23 0,63 7	0,57 0,18 7	0,37 0,10 21	0,22 0,64 7	-0,13 0,78 7	0,53 0,22 7
Max. Sauerstoffaufnahme VO2 pro kg	r p n	-0,10 0,68 21	0,13 0,78 7	0,11 0,81 7	-0,74 0,06 7	0,46 0,03 21	0,31 0,50 7	-0,27 0,57 7	0,61 0,14 7	0,47 0,03 21	0,26 0,58 7	-0,15 0,75 7	0,60 0,16 7	0,39 0,08 21	0,17 0,72 7	-0,26 0,57 7	0,55 0,21 7
Wattzahl bei Laktat 3mmol Schwelle	r p n	0,17 0,45 23	0,26 0,57 7	0,42 0,30 8	0,03 0,94 8	0,25 0,25 23	0,04 0,92 7	0,09 0,83 8	-0,55 0,15 8	0,29 0,18 23	-0,23 0,61 7	0,63 0,09 8	0,02 0,97 8	0,18 0,42 23	-0,17 0,71 7	-0,21 0,61 8	-0,49 0,22 8
Physical Work Capacity bei HF 130	r p n	-0,12 0,59 22	-0,04 0,92 7	0,47 0,24 8	-0,33 0,47 7	0,18 0,42 22	-0,46 0,29 7	-0,59 0,13 8	0,39 0,39 7	0,33 0,14 22	0,19 0,69 7	-0,16 0,70 8	0,69 0,08 7	0,04 0,87 22	-0,45 0,31 7	-0,67 0,07 8	0,53 0,22 7

5 Diskussion

Eine der größten Herausforderungen in der Psychiatrie ist die erfolgreiche Behandlung des gesamten Symptomspektrums schizophrener Psychosen. Weite Verbreitung und eingeschränkte Therapierbarkeit sind zwei wesentliche Argumente, die eine intensive Forschung in diesem Bereich rechtfertigen. Bei Patienten mit Schizophrenie existieren eine Reihe von neurobiologischen Auffälligkeiten, die zu einem verminderten Hirnvolumen führen. Dieses reduzierte Volumen ist im frontalen und temporalen Kortex und dort insbesondere im Hippokampus am ausgeprägtesten (Steen R et al., 2006). Eine derartig veränderte Gehirnmorphologie ist assoziiert mit funktionellen Einschränkungen und klinischer Symptomatik. Im Rahmen dieser Studie wurde die Wirkung von Ausdauersport auf einen nachweisbaren Nervenzellzuwachs im Hippokampus hin untersucht. Eine verbesserte neuronale Plastizität könnte schließlich auch eine Reduktion der funktionellen Einschränkungen und eine Verbesserung der klinischen Symptomatik bedeuten.

Das deutlichste Ergebnis dieser Studie ist der hippokampale Volumenzuwachs bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden in Folge von Ausdauerleistungssport. Die Arbeit beleuchtet diesen Teilausschnitt des Forschungsprojektes. Die klinischen Fragestellungen sind Teil einer eigenen Promotionsarbeit.

5.1 Kritische Anmerkungen zur Methodik

Als Pilotprojekt sollte diese Studie erste Anhaltspunkte über die Wirkung von Ausdauersport auf neuronale Regenerationsprozesse bei Patienten mit Schizophrenie liefern. Vor- und Nachteile des Studiendesigns können somit eine Hilfe in der Planung zukünftiger Studien sein, die auf diesen Ergebnissen aufbauen.

5.1.1 Anmerkungen zum Studiendesign

5.1.1.1 Intensität des Trainings

Um eine Vergleichbarkeit unter den Gruppen und Teilnehmern sicherzustellen, hatte das Ausdauertraining nach einem festen Plan zu erfolgen. Vorgeschrieben war über 3 Monate hinweg 3 mal wöchentlich ein Training von jeweils 30 Minuten Dauer. Eine Mindestteilnahme von 75% musste erreicht werden. Die Bedingungen wurden so gewählt, dass bei einem schweren Krankheitsbild wie der Schizophrenie von einer realistischen Durchführbarkeit ausgegangen werden konnte. Außerdem existierten keine Voruntersuchungen über ein Mindestmaß zu Induktion von Neuroneogenese. Bei Einhalten des vorgegebenen Herzfrequenzkorridors und einer regelmäßigen Teilnahme am Training war von einem spiroergometrisch messbaren Trainingseffekt nach 3 Monaten auszugehen. Dies galt insbesondere für die Teilnehmer dieser Studie, die sich zu Beginn der Studie in einem nicht trainierten Zustand befanden.

Die Teilnahme am Training unterschied sich in den Gruppen, so dass die gesunden Sportler durchschnittlich 97,9 Prozent (35/36 Trainingseinheiten) der vorgeschriebenen Trainingseinheiten absolvierten, die Sportpatienten hingegen nur 85 Prozent (30,75/36 TE). Die Teilnahme am Tischfußball fiel mit 78,5 Prozent (28,25/36 TE) am geringsten aus. Die Endergebnisse unterscheiden sich dementsprechend: bei den gesunden Teilnehmern, die durchschnittlich am häufigsten teilnahmen und folglich den größten Zuwachs an Ausdauerleistung aufwiesen, konnte auch der deutlichste hippokampale Volumenzuwachs nachgewiesen werden. Die Ergebnisse deuten somit auf einen proportionalen Zusammenhang zwischen Ausdauerleistung und Neuroneogenese hin, welcher unabhängig davon ist, ob es sich um gesunde Probanden oder um Patienten mit Schizophrenie handelt. Interessant und bisher nicht ausreichend untersucht ist in diesem Zusammenhang die Frage nach einem Mindestmaß an Training zur Induktion von Neuroneogenese und der Erschöpfbarkeit derartiger Neuroneogeneseprozesse.

5.1.1.2 Stichprobenumfang

Die vorgegebene Teilnehmerzahl der Studie betrug 24. Dies ist eine relativ geringe Fallzahl. Allerdings war eine Vorabberechnung des Stichprobenumfangs nicht möglich, da keine Effektstärken für ein körperliches Training bekannt waren und das Ziel dieses Pilotprojektes zunächst nur die Deskription der Effekte körperlichen Trainings war. Trotz dieser geringen Fallzahl fanden sich deutliche und signifikante Veränderungen in zahlreichen Zielvariablen.

5.1.2 Anmerkungen zu Studieneinschlusskriterien

5.1.2.1 Erkrankungsstadium

Es wurden ausschließlich stabile chronisch schizophrene Patienten in die Studie aufgenommen. Ob es im Verlauf der Krankheit zu einem Progress der hippocampalen Volumenreduktion kommt, ist bisher nicht ausreichend geklärt (Velakoulis et al., 1999, Wood et al., 2001, Steen et al., 2006).

5.1.2.2 Medikation

In der Studie waren sowohl konventionelle als auch atypische Antipsychotika zugelassen. Das bei 10 von 16 Teilnehmern und somit meist eingesetzte Antipsychotikum war Clozapin. Diesem Medikament und Antipsychotika aus anderen Substanzgruppen mit einem anderen Rezeptorprofil, Wirkungsort und anderer Wirkungsweise konnte in verschiedenen Studien eine Neuroneogenese induzierende Wirkung nachgewiesen werden (Halim et al., 2004; Schmitt et al., 2004, Wakade et al., 2002; Dawirs et al., 1998, Chakos et al., 2005 ; Mc Clure et al., 2006 ; Panenka et al., 2007). Zwar existieren auch einige longitudinale Studien, die sich mit der Frage der Auswirkungen des Krankheitsstadiums und der antipsychotischen Behandlung auf das Hippokampusvolumen beschäftigen. Dennoch scheint die alleinige Behandlung mit Antipsychotika das reduzierte Hippokampusvolumen nicht korrigieren zu können (Wood et al., 2001, Chakos et al., 2005, Velakoulis et al., 2006).

Ebenso wie die Antipsychotika besitzen auch Antidepressiva neuroprotektive Effekte (Yucel et al, 2007a; Yucel et al., 2007b). Dazu existieren zahlreiche Studien. Beispielsweise konnte den beiden Antidepressiva Fluoxetin und Desipramin eine Nervenzellproliferation induzierende Wirkung insbesondere im Hippokampus nachgewiesen werden (Chen H et al., 2006). In welcher Größenordnung sich die Effekte bewegen, geht aus den Studien nicht deutlich hervor.

4 von 8 Sportpatienten nahmen auch während der Studie kontinuierlich Antidepressiva ein. Bei der Analyse des Zusammenhangs der Antidepressiva mit dem Hippokampusvolumen ergaben sich jedoch keine signifikanten Differenzen. Interessant ist aber, dass die Mittelwerte der Hippokampusvolumina vor und auch nach der Untersuchung bei den Probanden mit Antidepressiva nicht signifikant höher lagen. Dies könnte bedeuten, dass die Antidepressiva-Dauermedikation bei diesen Patienten bereits über einen langen Zeitraum vor Studienteilnahme eine bessere neuronale Plastizität und somit hippokampale Volumenvergrößerung bewirkt hatte. Interessant ist weiterhin, dass es einen Trend zu einer größeren mittleren Hippokampus-Volumenzunahme bei den Patienten ohne Antidepressiva gab. Daher bleibt festzuhalten: Inwiefern die Wirkung von Ausdauersport und die Wirkung von Medikamenten auf Neuroneogenese sich in ihrer Wirkung ergänzen oder abschwächen, ist unklar und wäre wünschenswert näher zu beleuchten, ist aber praktisch nicht durchführbar.

5.1.3 MR-Volumetrie

Das manuelle Festlegen der Hippokampusgrenzen ist prinzipiell eine störanfällige Methode. Um dieser Problematik aber schon im Vorfeld vorzubeugen, wurden Referenzbilder vor und nach den eigentlichen Studienbildern vermessen. Außerdem war die Vermesserin zur Verhinderung eines Messbias verblindet. Weiterhin fand sich bei der Auswertung der Ergebnisse eine hohe Inter-rater Reliabilität ($r=0,97$) und Intra-rater Reliabilität ($r=0,95$).

5.2 Kritische Anmerkungen zu den Ergebnissen

Körperliches Training führt zu einem Volumenanstieg der Hippokampusformation bei schizophrenen Probanden und gesunden Kontrollprobanden und nicht bei schizophrenen Kontrollprobanden: die Hypothese wird vom Studienergebnis bestätigt.

Dass die gemessene hippokampale Volumenzunahme in besonderem Maße auf den Ausdauersport zurückzuführen ist, konnte statistisch nachgewiesen werden. Sowohl Hippokampusvolumen als auch die maximalen Leistungsparameter stiegen über den Zeitraum von 3 Monaten an und zeigten somit untereinander eine positive Korrelation. Andere, potentiell intervenierende Variablen hatten keinen Einfluss auf das Ergebnis.

Die maximale Sauerstoffaufnahme als Kriterium der kardial-pulmonal-metabolischen Kapazität ist in der sportmedizinischen Praxis die klassische Messgröße zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit (Meyer T et al, 1999). Der Nachteil dieses Parameters besteht darin, dass die exakte Bestimmung eine hohe Ausbelastung voraussetzt. Dies ist nicht immer gewährleistet und beweisende Kriterien, z.B. das sogenannte „levelling off“, sind ab und zu nicht zuverlässig zu erkennen (Meyer T et al, 1999). Bei schizophrenen Patienten mit Minussymptomatik besteht immer auch eine Störung der Motivationsbereitschaft. Auch im Hinblick auf diese Studie war die Bereitschaft zur Ausbelastung nicht bei allen Teilnehmern gleich gut ausgeprägt. Daher wurden zusätzlich die Submaximalwerte 3mmol-Schwelle und PWC (physical work capacity) bestimmt. PWC bezeichnet die Leistung bei einer Herzfrequenz von 130. 3mmol-Schwelle bedeutet jene Belastungsintensität, bei der die Laktatproduktion 3mmol beträgt. Diese Werte lieferten jedoch keine signifikant positiven Korrelationen mit dem Hippokampusvolumen. Die Submaximalwerte haben zwar den Vorteil, dass sie nicht von der Motivation des Probanden, seine Leistungsgrenze zu erreichen, abhängen. Dennoch sind direkte Vergleiche zwischen Personen problematisch, da die Herzfrequenz individuell erheblich variieren kann und folglich Leistungsänderungen unter- bzw. überschätzt werden. Auch sind diese Werte durch Medikation deutlich mehr beeinflussbar.

Im Rahmen einer Längsschnittuntersuchung kann das Hinzuziehen submaximaler Parameter als weiterer Anhaltspunkt zur Verlaufsbeurteilung der Ausdauerleistung dienen. Darüber hinaus ist bei der PWC und 3mmol-Schwelle das Extrapolieren infolge fehlender Daten mit einem erheblichen Fehler behaftet (Kindermann W, 1987). Auch im Rahmen dieser Studie konnte dies nicht vollständig umgangen werden und reduziert somit die Aussagekraft dieser Werte. Deshalb sollte die fehlende Korrelation der Submaximalparameter mit dem Hippokampusvolumen nicht überschätzt werden und auch das Gesamtergebnis nicht schmälern.

5.2.1 Korrelation von Ausdauerzuwachs und vergrößertem Hippokampusvolumen

Parallel zum größten relativen Zuwachs an Ausdauer war in der Kontrollgruppe auch der deutlichste relative Zuwachs im Hippokampusvolumen (16,5%) nachweisbar. Somit konnte mit dieser Studie ein proportionaler Zusammenhang zwischen Leistungszuwachs und Vergrößerung des Hippokampusvolumens nachgewiesen werden.

5.2.2 Einordnung der Ergebnisse im Hinblick auf andere Studienlagen zum Thema Sport und Neuroneogenese

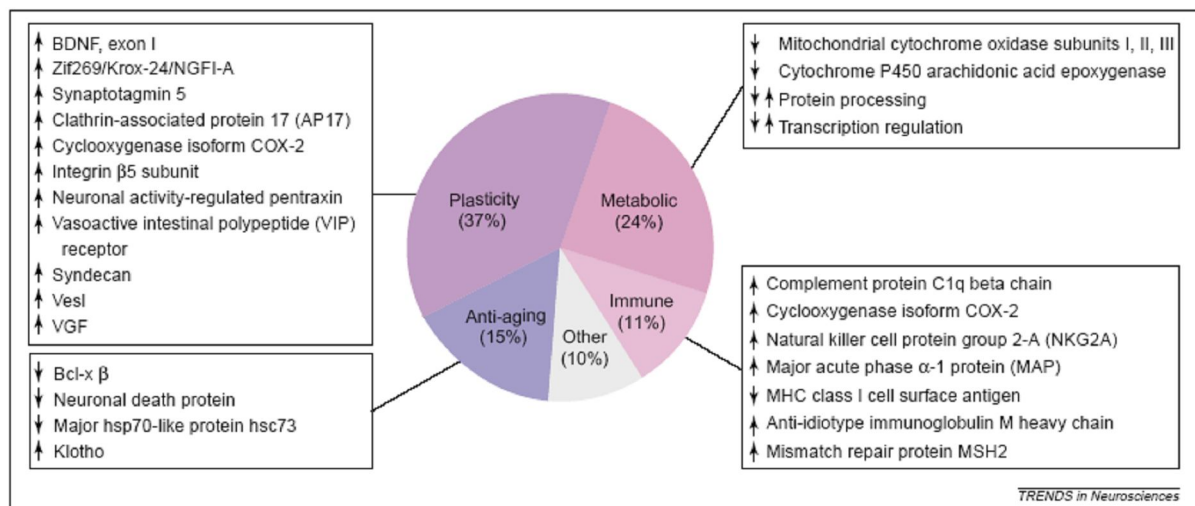
Sowohl im Tierversuch als auch beim gesunden Menschen konnte eine Zunahme der grauen Substanz durch geeignetes Training innerhalb kurzer Zeit beobachtet werden (May et al., 2006, Draganski B et al., 2004, Gaser and Schlaug, 2003, Jones TA et al., 1999, Van Praag et al, 1999). Dass sich dies auch am Schizophrenie erkrankten Menschen nachweisen lässt, zeigt das Studienergebnis.

5.2.3 Mögliche Wirkmechanismen des Ausdauersports auf molekularer Ebene

Welche Mechanismen auf molekularer Ebene Nervenzellen in ihrer Proliferation und in ihrer Überlebenszeit beeinflussen, wird zur Zeit intensiv untersucht.

Eine wichtige Rolle spielen Wachstumsfaktoren und unter ihnen insbesondere der BDNF (brain derived neurotropic factor). Es zeigte sich ein positives Korrelat zwischen Antidepressiva-induzierter Nervenzellproliferation und verstärkter BDNF-Genexpression (Rogoz Z et al, 2007). Vermutlich existiert ein direkter Zusammenhang zwischen BDNF und neuronalen Botenstoffen. Ein reduzierter BDNF vermindert beispielsweise direkt die Aktivität des Serotonintransporters (SERT) und des 5-HAT-Systems (Guiard BP et al, 2007). Dem Neurotransmitter Serotonin konnte insbesondere im Hippokampus eine neuroprotektive Funktion nachgewiesen werden (Joca SR, 2007). Eine weitere Schutzfunktion scheinen zwei Enzyme zu haben (MAPK=mitogen activated protein kinase, ERK=extracellular signal regulated kinase), indem sie die lipopolysaccharid-induzierte Apoptose neuronaler Stammzellen verhindern (Peng CH et al, 2007). Zusammenfassend könnte die Neuroneogenese auf eine serotonerge Differenzierung neuronaler Stammzellen durch Aktivierung der Kaskaden BDNF, MAPK, ERK und Bcl-2 zurückgeführt werden (Peng CH et al, 2007). Inwiefern andere Neurotransmittersysteme in diesen Prozess involviert sind, ist bisher nicht ausreichend geklärt. Neueste Studien zeigen, dass Ausdauersport die Transkription von vielen weiteren Genen fördert, die ebenso für neuronale Plastizität verantwortlich sind. Das folgende Schaubild soll diesen Sachverhalt verdeutlichen.

Abbildung 4: Auswirkungen körperlichen Trainings auf Gentranskription



TRENDS in Neurosciences
 Cotman und Berchtold,
 Trends Neuroscience 2002

5.2.4 Bedeutung der Neuroneogenese für den klinischen Verlauf der Schizophrenie

Was ein verbessertes neuronales Netzwerk im Hippokampus für den klinischen Verlauf der Schizophrenie bedeutet, wird zur Zeit noch eingehend untersucht. Wünschenswert wäre eine Linderung der bisher schwer therapierbaren Negativsymptomatik sowie kognitiver Defizite mit dem Ziel einer verbesserten Psychopathologie und einer gesteigerten Kognition.

5.3 Bedeutung der Ergebnisse und Ausblick

Das Krankheitsbild der Schizophrenie ist im Klinikalltag in den unterschiedlichsten Ausprägungen anzutreffen. Nicht nur im Bereich der Symptome, sondern auch in der Gehirnmorphologie weisen die Patienten zum Teil erhebliche Unterschiede auf.

Inwiefern das individuelle Krankheitsbild den Neuroneogeneseprozess beeinflusst, sollte Thema weiterführender Studien sein. Einige interessante Aspekte seien hier erwähnt:

- ob und wie sich die initiale Gehirnmorphologie jedes Einzelnen auf den relativen Zuwachs an Nervenzellen auswirkt
- ob sich eine verbesserte neuronale Plastizität auf die Psychopathologie auswirkt
- wie genau sich ein vergrößertes Hippokampusvolumen auf die einzelnen Bereiche der Negativsymptomatik auswirkt
- ob die Erkrankungsdauer ebenso oder nur indirekt über die Beeinflussung der initialen Gehirnmorphologie Auswirkungen auf die Intensität der Neuroneogenese hat
- welche Sportarten geeignet sind
- ob andere Hirnareale ebenso oder weniger/mehr bis gar nicht beeinflussbar sind
- ob die Effekte körperlichen Ausdauertrainings mit anderen Strategien (z.B. kognitives Training) verstärkt werden können
- wie dauerhaft diese Effekte sind

Viele neue weitergehende Fragestellungen sind aufgrund des Studienergebnisses entstanden. Da es sich um einen effizienten Therapieansatz zur Verbesserung der neuronalen Plastizität bei Patienten mit Schizophrenie handelt, sollte der Forschung in diesem Bereich künftig ein hoher Stellenwert zukommen.

6 Literaturverzeichnis

Adams L (1995) **How exercise can help people with mental health problems.** Nurs Times 91:37-39

Andreasen NC (1997) **The Role of the Thalamus in schizophrenia** Can J Psychiatr 42:27 – 33

Cameron HA, McEwen BS, Gould E (1995) **Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus.** J Neurosci 15:4687-92

Chakos MH, Schobel SA, Gu H, Gerig G, Bradford B, Charles C, Lieberman JA (2005). **Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia.** Brit J Psychiatr 186:26-31.

Chen H, Pandey G, Dwivedi Y (2006) **Hippocampal cell proliferation regulation by repeated stress and antidepressants** Neurorep 17:863-867

Coen B, Schwarz L, Urhausen A, Kindermann W (1991) **Control of training in middle and long distance running by means of the individual anaerobic threshold.** Int J Sports Med 12:519-524

Cotman CW, Berchtold NC (2002) **Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity.** Trends Neurosci 25:295-301

Dannhorn R (1985) **Leistungssport in der Psychose.** Psychother Med Psychol 35:193-197

Dawirs RR, Hildebrandt K, Teuchert-Noodt G(1998) **Adult treatment with Haloperidol increases dentate granule cell proliferation in the gerbil hippocampus.** J Neural Transm. 1998; 105 (2-3): 317-27

Deimel H, Lohmann S (1983) **Zur körperlichen Leistungsfähigkeit von schizophren erkrankten Patienten.** Rehabil 22:81-85

Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A (2004) **Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training.** Nature 427:311-2

Duvernoy H (2004) **The human hippocampus.** Springer-Verl Berlin Heidelberg NY 3. Aufl

Duvernoy, H (2005) **The Human Hippocampus; functional anatomie, vascularisation and serial sections with Mri;** Springer-Verl, Berlin 3. Aufl

Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH (1998) **Neurogenesis in the adult human hippocampus.** Nat Med 4:1313-7

Ernst C, Olson A, Pinel J, Lam R, Christie B (2006) **Antidepressant effects of exercise: Evidence for an adult-neurogenesis hypothesis?** Psychiatr Neurosci 31(2): 84 - 92

Falkai P, Wobrock T, Liebermann J, Glenthøj B, Gattaz W, Möller HJ and WFSBP (2006) **World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia** the World J of Biol Psychiatr 7(1):5-40

Gaser C, Schlaug G (2003) **Brain structures differ between musicians and non-musicians.** J Neurosci 23:9240-9245.

Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA, Fuchs E (1997) **Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation.** J Neurosci 17:2492-8

Guiard BP, David DJ, Deltheil T, Chenu F, Le Maitre E, Renoir T, Leroux-Nicollet I, Sokoloff P, Lanfumey L, Hamon M, Andrews AM, Hen R, Gardier AM (2007) **Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice exhibit a hippocampal hyperserotonergic phenotype.** Int. J Neuropsychopharmacol. 2008 Feb ; 11(1) : 79-92

Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK (2004). **Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus.** Neuropsychopharmacol 29:1063-1069.

Harrison P, Lewis D (2003) **Neuropathology of schizophrenia.** In: Hirsch S, Weinberger D (Hrsg) Schizophrenia. Blackwell, Malden, MA, 2. Aufl

Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) **Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence.** Neuropsychol 12:426-45

Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE (1999) **Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia.** Am J Psychiatry 156:1336-41

Hollmann W, Strüder H (2000) **Gehirn, Psyche und körperliche Aktivität.** Orthopäde 29:948-956

Hollmann W, Strüder H, Tagarakis C (2003) **Körperliche Aktivität fördert Gehirngesundheit und -leistungsfähigkeit - Übersicht und eigene Befunde.** Nervenheilk 22:467-474

Joca SR, Ferreira FR, Guimaraes FS (2007) **Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitrenergic neurotransmitter systems.** Stress. 2007 Aug; 10 (3): 227-49.

Jones TA, Chu CJ, Grande LA, Gregory AD (1999) **Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats.** J Neurosci 19:10153-63

Kay SR, Opler LA, Fiszbein A (1986) **Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Manual.** In: (Hrsg) Multi-Health Systems, North Tonawanda, NY, Auflage

Kindermann W (1987) **Ergometrie-Empfehlungen für die ärztliche Praxis.** Dtsch Z Sportmed 38:244-268

Längle G, Sießmen G, Hornberger S (2000) **Die Rolle des Sports in der** Schmitt A, Weber-Fahr W, Jatzko A, Tost H, Henn FA, Braus DF (2001) **Aktueller Überblick über strukturelle Magnetresonanztomographie bei Schizophrenie.** Fortschr Neurol Psychiatr 69:105-15

Längle G, Sießmen G, Hornberger S (2000) **Die Rolle des Sports in der Behandlung und Rehabilitation schizophrener Patienten.** Rehabil 39:276-282

Lancon C, Auquier P, Nayt G, Reine G (2000) **Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).** Schizophr Res 42:231-239

May A, Hajak G, Ganssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, Eichhammer P (2006) **Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity.** Cereb Cortex 17:205-210.

Margraf J (1994) **Mini Dips. Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen.** In: (Hrsg) Hogrefe Verl für Psychol, Göttingen, Auflage

McClure RK, Phillips I, Jazayerli R, Barnett A, Coppola R, Weinberger DR (2006). **Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment.** Psychiatry Res Neuroimaging 148:121-132.

Meyer T, Gabriel HH, Kindermann W (1999) **Is determination of exercise intensities as percentages of VO₂max or H_rmax adequate?** Med Sci Sports Exerc. 1999 Sep; 31(9): 1342-5

Möller HJ (2006) **Therapie psychischer Erkrankungen** 3. Auflage Thieme-Verl Stuttgart NY

Murray CJ, Lopez AD (1996) **Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study.** Science 274:740-3

Okubo Y, Saijo T, Oda K (2001): **A review of MRI studies of progressive brain changes in schizophrenia** J Med Dent Sci 48:61

Panenka WJ, Khorram B, Barr AM, Smith GN, Lang DJ, Kopala LC, Vandorpe RA, Honer WG (2007) **A longitudinal study on the effects of typical versus atypical antipsychotic drugs on hippocampal volume in schizophrenia.** Schizophr Res 94:288-292.

Peng CH, Chiou SH, Chen SJ, Chou YC, Ku HH, Cheng CK, Yen CJ, Tsai TH, Chang YL, Kao CL (2007) **Neuroprotection by Imipramine against lipopolysaccharide-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cells mediated by activation of BDNF and the MAPK pathway.** Eur Neuropsychopharmacol. 2008; 18(2) : 128-40. Epub 2007 Jun

Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small SA (2007) **An *in vivo* correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus.** Proc Nat Acad Sci USA 104:5638-5643.

Pezawas L, Verchinski B, Mattay V, Callicott J, Kolachana B, Straub R, Egan M, Meyer-Lindenberg A, Weinberger D (2004) **The Brain-Derived Neurotrophic Factor val66met Polymorphism and Variation in Human Cortical Morphology** J of Neurosci 24(45): 100099-10102

Rijcken C, Monster T, Brouwers J, Jong-van den Berg L (2003) **Chlorpromazine Equivalents versus Defined Daily Doses: How to compare antipsychotic drug doses?** J of Clin Psychopharmacol 23(6): 657-9

Rogoz Z, Skuza G, Legutko B (2007) **Repeated co-treatment with imipramine and amantadine induces hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats.** J Physiol Pharmacol 2007 Jun; 58(2) 219-34

Rorden, C. **MRICro software guide.** Online im Internet: URL: <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html> (Stand 19.02.2007)

Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Kremen WS, Horton NJ, Makris N, Toomey R, Kennedy D, Caviness VS, Tsuang MT (2002) **Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives.** Arch Gen Psychiatr 59:839-49

Schmitt A, Weber-Fahr W, Jatzko A, Tost H, Henn FA, Braus DF (2001) **Aktueller Überblick über strukturelle Magnetresonanztomographie bei Schizophrenie.** Fortschr Neurol Psychiatr 69:105-15

Schmitt A, Weber S, Jatzko A, Braus DF, Henn FA (2004) **Hippocampal volume and cell proliferation after acute and chronic clozapine or haloperidol treatment.** J Neural Trans 111:91-100.

Schooler NR (2003) **Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics.** J Clin Psychiatr 64 Suppl 16:14-7

Steen R, Mull C, McClure R, Hamer R, Lieberman J (2006) **Brain volume in first-episode schizophrenia** Brit J of Psychiatr 188, 510-518

Stegmann H, Kindermann W, Schnabel A (1981) **Lactate kinetics and individual anaerobic threshold.** Int J Sports Med 2:160-165

Torrey EF (2002) **Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review** Schizophr Res 58: 101-115

Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH (1999) **Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice.** Proc Natl Acad Sci U S A 96:13427-31

Van Praag H, Kempermann G, Gage FH (1999) **Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus.** Nat Neurosci 2:266-70

Velakoulis D, Wood SJ, Wong MTH, McGorry PD, Yung A, Phillips LJ, Smith DJ, Brewer W, Proffitt T, Desmond P, Pantelis C (2006) **Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis.** Arch Gen Psychiatr 63:139-149.

Venkatasubramian G, Jayakumar PN, Gangadhar BN, a.l.e (2002) **Never treated, younger onset schizophrenia patients have smaller corpus callosum** (abstract). Biol Psychiatr 51:28S.

Vogeley K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayer TA, Bogerts B, Honer WG, Falkai P (2000) **Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: A morphometric postmortem study**. Am J Psychiatr 157:34-9

Wakade CG, Mahadik SP, Waller JL, Chiu FC (2002) **Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain**. J Neurosci Res. 2002 Jul 1 ; 69(1) : 72-9

Watson C, Andemann F, Gloor P, Jones-Gotman M, Peters T, Evons A, Olivier A, Melanson D, Leroux G (1992); **Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal measurement by magnetic resonance imaging**. American Academy of Neurol 42: (1743 – 1750)

Wellcome Department of Imaging Neuroscience (last modified date: 11/2005). **SPM Menu**. Online im Internet: URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm99/> (Stand 19.02.2007)

Weinberger DR (1999) **Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia**. Biol Psychiatr 45:395-40

Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ, Bond D, Stuart GW, McGorry PD, Brewer WJ, Bridle N, Eritaia J, Desmond P, Singh B, Copolov D, Pantelis C (2001) **A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia**. Schizophr Res 52:37-46.

Yucel K, Taylor VH, McKinnon MC, MacDonald K, Alda M, Young LT, MacQueen GM (2007a). **Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment**. Neuropsychopharmacol (in press).

Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, MacDonald K, Alda M, Young LT, MacQueen GM (2007b). **Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study**. Psychopharmacol (in press)

7 Eigene Publikationen

Pajonk F, Berner D, Kaizl I, Kierer A, Müller S, Meyer T, Honer W, Falkai (02/2008): **The effects of physical exercise on brain morphology in patients with schizophrenia.** 14th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, Montreux Switzerland

Kaizl I, Meyer T, Berner D, Kierer A, Müller S, Kindermann W, Falkai P, Pajonk FG (2007): **Die Auswirkungen von Ausdauertraining bei Patienten mit Schizophrenie.** DtschZ Sportmed 58: 244

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. Frank-Gerald Bernhard Pajonk bedanken, der mir die Arbeit ermöglicht und mich dabei stets fachlich sehr gut begleitet hat.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Peter Falkai, Herrn Dr. Thomas Wobrock, Herrn Dr. Martin Oest und Herrn Dipl.-Psych. Werner Kremp, die mich bei der praktischen Durchführung des Projektes sehr unterstützt haben.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie Herrn Thomas Schneider-Axmann, der mir bei der statistischen Auswertung der Daten geholfen hat.

Danken möchte ich auch allen Patienten und Probanden, deren Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie die entscheidende Voraussetzung für meine Arbeit gewesen ist.

Ganz besonderer Dank gebührt schließlich meinem Verlobten wie meiner Familie für all ihre Unterstützung.

9 Lebenslauf

Zur Person

Name: Dorothea Berner
Email: doro.berner@web.de
Geburtsdatum / -ort: 07.02.1983 in Göttingen
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Superintendent Dr. Wolf Dietrich Berner
Dipl.-Religionspädagogin Annelore Berner

Schulbildung

1989-1993 Grundschole Altencelle
1993-1995 Orientierungsstufe Schulzentrum Celle
1995-2002 Bernhard-Riemann-Gymnasium Scharnebeck, Abitur

Hochschulstudium

10/2002 Aufnahme des Medizinstudiums in Homburg/Saar
09/2004 Ärztliche Vorprüfung in Homburg/Saar, Gesamtnote „gut“
seit 08/2007 Praktisches Jahr an der TU München

Praktisches Jahr

08/07-12/07 1. Tertial: Klinik für Chirurgie, Kantonsspital Luzern
12/07-04/08 2. Tertial: Klinik für Neurologie im Klinikum rechts der Isar München
seit 04/08 3. Tertial: Klinik für Innere Medizin im Klinikum rechts der Isar München

Famulaturen

03/05-04/05 1. Famulatur in der Klinik für Psychiatrie der Universitätskliniken des Saarlandes
09/05-10/05 2. Famulatur in der Klinik für Neurologie Städtisches Klinikum Lüneburg
02/06-03/06 3. Famulatur in der Praxis für Radiologie und Nuklear-medicin Zweibrücken Dres. Bock/Thompson/David
08/06-09/06 4. Famulatur im Landspitali der Universitätsklinik Reykjavik Abteilung Anästhesie