

## 5 Diskussion

Eine der größten Herausforderungen in der Psychiatrie ist die erfolgreiche Behandlung des gesamten Symptomspektrums schizophrener Psychosen. Hohe Inzidenz und oftmals eingeschränkte Therapierbarkeit sind zwei wesentliche Argumente, die eine intensive Forschung auf diesem Gebiet rechtfertigen. An Schizophrenie erkrankte Patienten zeigen eine Reihe neurobiologischer Auffälligkeiten, die zu verminderten Volumina bestimmter Hirnstrukturen führen. Dies zeigt sich am deutlichsten im frontalen sowie im temporalen Kortex und dort insbesondere in der Amygdala bzw. im Hippocampus (Steen R et al., 2006, Gur RE et al., 2000, Mendes U, 2007). Eine derartig veränderte Gehirnmorphologie ist assoziiert mit funktionellen Einschränkungen und klinischer Symptomatik. Im Rahmen dieser Studie wurde die Wirkung von Ausdauersport auf eine nachweisbare Nervenzellproliferation in den Amygdalae sowie zum Vergleich im Vermis cerebelli untersucht. Dies geschah aufgrund der Annahme, dass eine verbesserte neuronale Plastizität folglich auch eine Reduktion der funktionellen Einschränkungen und eine Verbesserung der klinischen Symptomatik bedeuten könnte.

Die Ergebnisse der Studie zeigen hinsichtlich der Volumina von Amygdalae und Vermis cerebelli keine signifikanten Volumenzunahmen und widerlegen somit die Hypothese der durch Ausdauersport bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden induzierten Neuroneogenese in diesen Arealen. Die klinischen Fragestellungen sind hierbei Thema 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- sowie Nachteile des Studiendesigns können somit als Leitfaden in der Planung zukünftiger Studien dienen.

### **5.1.1 Anmerkungen zum Studiendesign**

#### **5.1.1.1 Trainingsintensität**

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen und Teilnehmern zu gewährleisten, erfolgte das Ausdauertraining nach einem festen Schema. Dies beinhaltete ein über drei Monate hinweg drei Mal wöchentlich stattfindendes Ausdauertraining von 30 Minuten Dauer. Eine Mindestteilnahme von 75 % wurde vorausgesetzt. Die Bedingungen wurden so gewählt, dass bei einem schweren Krankheitsbild wie der Schizophrenie von einer realistischen Durchführbarkeit ausgegangen werden konnte. Bei Einhalten des vorgegebenen Herzfrequenzkorridors und einer regelmäßigen Teilnahme am Training war jedoch von einem spiroergometrisch messbaren Trainingseffekt nach drei Monaten auszugehen, insbesondere bei den Teilnehmern, 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 % (35/36 Trainingseinheiten) der vorgeschriebenen Trainingseinheiten absolvierten, die Sportpatienten hingegen nur 85 % (30,75/36 TE). Die Teilnahme am Tischfußball fiel mit 78,5 % (28,25/36 TE) am geringsten aus. Dementsprechend wiesen die gesunden Kontrollprobanden den größten Zuwachs an Ausdauerleistung auf.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass ein mögliches Mindestmaß an sportlicher Aktivität zur Induktion neuroproliferativer Prozesse

und deren Erschöpfbarkeit nur unzureichend untersucht ist. Welche Mechanismen hierbei auf molekularer Ebene wirken, wird zurzeit intensiv untersucht. Eine wichtige Rolle spielen in diesem Zusammenhang neurotrophe Faktoren wie z.B. BDNF (brain derived neurotropic factor) und NGF (nerve growth factor). Im Tierversuch zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Antidepressiva-induzierter Nervenzellproliferation und verstärkter BDNF-Genexpression (Rogoz Z et al., 2007, Hodes GE et al., 2010). Des Weiteren konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Ausdauersport und einer Erhöhung der BDNF-Konzentration im Hippocampus festgestellt werden (Cotman CW et al., 2002). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass der NGF für die Plastizität des Hippocampus essentiell ist (Conner JM et al., 2009). Im Rahmen eventueller Folgeuntersuchungen wäre es somit von Bedeutung neurotrophe Faktoren wie BDNF und NGF mitzubestimmen.

#### **5.1.1.2 Stichprobenumfang**

Die Studie umfasste 16 an Schizophrenie erkrankte Patienten sowie 8 gesunde Kontrollprobanden. Somit ergab sich eine relativ geringe Fallzahl von 24 Teilnehmern, wobei zu berücksichtigen ist, dass eine Vorabberechnung des Stichprobenumfangs aufgrund der unbekanntenen Effektstärken für körperliches Training nicht möglich war. Trotz dieser geringen Fallzahl konnten valide Daten und Ergebnisse erhoben werden. Dies bestätigt auch das Ergebnis der Arbeitsgruppe, welche im Rahmen derselben Studie die Einflüsse auf den Hippocampus untersucht hat (Pajonk et al., 2010). Hier konnten Volumenzunahmen mit hohen Effektstärken festgestellt werden, sodass prinzipiell von einer ausreichend hohen Fallzahl sowie einem adäquaten Stimulus ausgegangen werden kann.

## **5.1.2 Anmerkungen zu Studieneinschlusskriterien**

### **5.1.2.1 Erkrankungsstadium und Progredienz der Volumenreduktion**

Die Studie schloss ausschließlich stabile, chronisch schizophrene Patienten ein. Ob die Volumenreduktionen im Verlauf der Erkrankung progredient verlaufen oder stagnieren ist letztlich nicht eindeutig geklärt und Thema aktueller Untersuchungen (Mendes U, 2007, Velakoulis et al., 1999, Steen et al., 2006). Ginge man im Bereich der Amygdala von einer im Verlauf zunehmenden Volumenreduktion aus (Mendes U, 2007), so könnte man in diesem Zusammenhang einen volumenstabilisierenden Effekt von Ausdauersport schon als Therapieerfolg werten. Dies ist jedoch aufgrund der heterogenen Studienlage schwer einzuordnen, berechtigt allerdings gleichermaßen zu intensiverer Forschung auf diesem Gebiet.

### **5.1.2.2 Medikation**

Sowohl konventionelle, als auch atypische Antipsychotika waren im Rahmen der Studie zugelassen. Das bei 10 von 16 Patienten und somit am häufigsten verwendete Antipsychotikum war Clozapin. Diesem Präparat sowie Antipsychotika aus anderen Substanzgruppen mit divergierenden Rezeptorprofilen, Wirkungsorten und Wirkmechanismen konnten in verschiedenen Studien eine induzierende Wirkung auf neuroproliferative Prozesse nachgewiesen werden. (Wakade et al., 2002, Mc Clure et al., 2006, Halim et al., 2004, Schmitt et al., 2004). Jedoch scheint die alleinige Einnahme von Antipsychotika das durch die Krankheit reduzierte Volumen nicht korrigieren zu können (Velakoulis et al., 2006, Chakos et al., 2005). Ebenso wie die Antipsychotika besitzen auch Antidepressiva ähnliche Effekte. So konnte den Antidepressiva Fluoxetin, Tianeptine und Desipramin eine induzierende Wirkung bezüglich der Nervenzellproliferation nachgewiesen werden (Chen H et al., 2006, Vouimba RM, 2006). In welcher Größenordnung sich die Effekte

bewegen, ist anhand der Studien nicht klar ersichtlich, sie können jedoch potentiell das Ergebnis beeinflussen.

Vier von acht Sportpatienten nahmen im Verlauf der Studie kontinuierlich Antidepressiva ein. Die statistische Analyse ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede der Ausgangsvolumina bzw. eventueller Volumenänderungen hinsichtlich der Medikamenteneinnahme.

Abschließend stellt sich die Frage, inwiefern sich Ausdauersport und Medikation in ihrer Wirkung auf neuroproliferative Prozesse überschneiden. Dies ist bislang nicht untersucht. Es wäre jedoch aufgrund der bisherigen Erkenntnisse zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ausdauersport und die Gabe von Antidepressiva sich nicht negativ auf die Hirnmorphologie auswirken. Ob die gleichzeitige Anwendung additive Effekte erzeugt, ist dagegen noch fraglich.

### **5.1.3 Anmerkungen zur MR-Volumetrie**

Das manuelle Festlegen der strukturellen Grenzen ist prinzipiell eine sehr stark vom Vermesser abhängige und somit äußerst störanfällige Methode. Um die Validität und die Reproduzierbarkeit der erhobenen Daten dennoch zu gewährleisten, wurden einerseits zur Verhinderung einer Messbias alle Messungen verblindet sowie andererseits Inter- und Intrarater-Reliabilitätsmessungen durchgeführt. Des Weiteren wurden Bildkontrast und -helligkeit, falls notwendig für jede Schicht, optimiert sowie alle Datensätze in axialer, coronarer sowie sagittaler Orientierung beurteilt.

## **5.2 Kritische Diskussion der Ergebnisse**

Körperliches Training führt in keiner der in dieser Arbeit untersuchten Hirnregionen zu einer signifikanten Volumenzunahme bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Gleiches gilt für die

Kontrollintervention. Somit widerlegt das Studienergebnis die zu Beginn postulierte Hypothese.

Im Rahmen der Auswertung der erhobenen Daten konnten, wie bei anderen auf MRT-Messung beruhenden Studien (Velakoulis D et al., 2006, Tanskanen P et al., 2005, Szeszko PR et al., 2003, Niemann K et al., 2000), zu Beginn keine Volumenunterschiede der Amygdala zwischen Kranken und Gesunden festgestellt werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die über die Zeit der Studie gestiegenen Leistungsparameter keine strukturellen Veränderungen im Sinne einer Volumenzunahme bedingten, wobei ein Effekt potentiell beeinflussender Faktoren auf die Zielvariablen mit Hilfe statistischer Tests nahezu ausgeschlossen werden konnte. Entsprechend ergaben sich keine positiven Korrelationen dieser Variablen. Gemessen wurde als Kriterium der cardial-pulmonal-metabolischen Kapazität die maximale Sauerstoffaufnahme (absolut und pro kg/KG). Sie gilt in der sportmedizinischen Praxis als die klassische Messgröße zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit (Meyer T et al., 1999). Für eine exakte Messung ist jedoch eine hohe Ausbelastung erforderlich. Diese steht jedoch in engem Zusammenhang mit der persönlichen Motivationsbereitschaft, welche gerade bei schizophrenen Patienten deutlichen inter- und auch intrapersonellen Schwankungen unterliegt. Des Weiteren sind die beweisenden Kriterien (z.B. das sogenannte „levelling off“) oft nicht zuverlässig beurteilbar (Meyer T et al., 1999). Aufgrund dessen wurden weitere, submaximale Werte bestimmt, z.B. die 3mmol-Laktat-Schwelle und die PWC130, Darunter versteht man einerseits den Zeitpunkt während einer Belastung, wenn die Blutlaktatkonzentration die Schwelle von 3mmol/l überschreitet (als Indikator für das Verhältnis von aerober und anaerober Stoffwechsellage) und andererseits die Leistung bei einer Herzfrequenz von 130 Schlägen/min. Diese Parameter haben den Vorteil, dass sie unabhängig von der persönlichen Bereitschaft die Leistungsgrenze zu erreichen messbar sind. Direkte Vergleiche zwischen verschiedenen Personen sind jedoch aufgrund der individuell sehr verschiedenen Herzfrequenzen problematisch und erschweren

somit die korrekte Einschätzung der Ergebnisse.

Warum es bei den gesunden Kontrollprobanden im Rahmen des Ausdauertrainings zu einer signifikanten Volumenreduktion des Vermis cerebelli kam ist nach derzeitiger Studienlage nicht zu erklären. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass dies im Hinblick auf die Fragestellung von untergeordnetem Interesse ist und als, wenn auch überraschender, Zufallsbefund gewertet werden kann.

Im Rahmen der Studie wurde durch eine separate Arbeitsgruppe der Effekt von Ausdauersport auf die Morphologie des Hippocampus untersucht. Hierbei zeigten sich deutliche Volumenzunahmen sowohl bei den an Schizophrenie Erkrankten, als auch bei den gesunden Kontrollprobanden (Pajonk et al., 2010). Es stellt sich also die Frage, warum es im Bereich der Amygdala zu keinem entsprechenden Volumenzuwachs kommt und ob sich dies auf unterschiedliche Proliferationspotenziale der verschiedenen Hirnareale zurückführen lässt. In diesem Fall ist es von Bedeutung herauszufinden ob dies durch zelluläre, molekulare oder sonstige Mechanismen bedingt bzw. limitiert ist und welche Maßnahmen geeignet wären, dies zu beeinflussen. Ein neuroproliferativer Effekt auf die Amygdala konnte lediglich für das Antidepressivum Tianeptine nachgewiesen werden (Vouimba RM, 2006), wobei die Studienlage hierzu als äußerst spärlich angesehen werden kann. Die zentrale – noch ungeklärte - Frage ist also: Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Proliferationsfähigkeit verschiedener Hirnregionen und worin sind diese begründet.

### **5.3 Zusammenfassung**

Sowohl im Tierversuch als auch beim gesunden Menschen konnte eine Proliferation der grauen Substanz gewisser Hirnstrukturen durch sportliche Aktivität beobachtet werden (May et al., 2006, Draganski B et al., 2004, Gaser C, 2003, Jones TA et al., 1999). Gleiches ließ sich auch beim an Schizophrenie

erkrankten Menschen für den Hippocampus nachweisen (Pajonk et al., 2010).

Es stellt sich damit die Frage, warum diese durch Ausdauersport induzierten Effekte in spezifischen Hirnregionen zur Neuroneogenese führen und insbesondere warum die Amygdala trotz nachgewiesener, vor allem die Affekte stabilisierender, Wirkung durch Sport nicht davon betroffen ist. Einerseits ist es fraglich ob es eine Art Mindestmaß an sportlicher Aktivität zur Induktion solcher Prozesse gibt und falls ja, ob dieses im Rahmen der Studie erfüllt worden ist. Andererseits besteht ebenso die Möglichkeit, dass die vielfach beschriebenen stabilisierenden Effekte des Ausdauersports nicht durch eine zentrale Schaltstelle wie die Amygdala, sondern durch diverse unspezifische Mechanismen bedingt sind. Am meisten beschrieben werden hierbei Zusammenhänge mit Endorphin- bzw. Monoaminausschüttungen, sowie die Erhöhung der Körpertemperatur, die Erhöhung der Blutzirkulation und somit bessere Oxygenierung des Gehirns aber auch Effekte auf die Achse von Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde (Guszkowska M, 2004). Möglich ist jedoch auch, dass die Amygdala entweder nicht wie der Hippocampus zur Proliferation befähigt ist oder, dass deutliche Unterschiede hinsichtlich der notwendigen Stimuli beider Hirnareale bestehen.

## **5.4 Bedeutung der Ergebnisse**

Die Schizophrenie ist ein weit verbreitetes Krankheitsbild, welches, hinsichtlich der Psychopathologie einerseits aber auch der Gehirnmorphologie andererseits, große individuelle Unterschiede aufweist. Eingeschränkte Therapierbarkeit, hoher Leidensdruck und nicht zuletzt großes volkswirtschaftliches Interesse rechtfertigen intensivste Forschung auf diesem Gebiet.

Sinn der Studie war es, Ausdauersport als mögliche Therapieoption bei der Behandlung der gehirnmorphologischen Veränderungen schizophrener Patienten zu untersuchen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die



Intervention zu keiner signifikanten Volumenzunahme der Amygdala führt. Dies wirft einige neue Aspekte und Fragestellungen auf, welche durchaus in weiterführenden Studien untersucht werden sollten, so z.B.:

- welche Hirnstrukturen mit Neuroneogenese auf Ausdauersport reagieren und wenn ja in welchem Umfang
- welche Eigenschaften auf molekularer Ebene diese Selektion bedingen und inwiefern sich dies therapeutisch nutzen lässt
- welche Effekte genau die stabilisierende Wirkung und die Verbesserung der Psychopathologie psychiatrischer Erkrankungen bewirken um in diesem Zusammenhang therapeutisch intervenieren zu können
- welche Möglichkeiten es gibt, die Effekte körperlichen Ausdauertrainings zu verstärken (z.B. paralleles kognitives Training)
- welches Mindestmaß an körperlicher Aktivität erfordert die Induktion neuroproliferativer bzw. psychopathologisch stabilisierender Effekte
- welche Sportarten sind hierfür geeignet
- die Dauerhaftigkeit der Effekte

Manche neue Fragestellung wurde aufgrund der Studie aufgeworfen. Dass Ausdauersport einen Effekt sowohl auf die Gehirnmorphologie, als auch auf die Psychopathologie ausübt, konnte erstmals gezeigt werden. Auf welcher Basis diese Effekte entstehen und wie man sich dieses Wissen bei der oft problematischen Therapie der Schizophrenie zu Nutze machen kann, sollte in Zukunft weiterhin Teil intensiver Forschung sein.

## 6 Literatur- und Bilderverzeichnis

### 6.1 Bilderverzeichnis

#### 6.1.1 Amygdala

Bild 1: Price JL, Russchen FT, Amaral DG (1987) **The limbic region II: The amygdaloid complex**. In Handbook of Chemical Neuroanatomy , Vol. 5, Integrated Systems of the CNS , Part I, Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala, Retina. A. Björklund and T. Hökfelt (eds.). Amsterdam: Elsevier, 279–388.

Bild 2: Myers AL

#### 6.1.2 Vermis Cerebelli

Bild 3 a) – c) sowie Bild 4 a) und b): Benninghoff und Goerttler, Lehrbuch der Anatomie des Menschen Bd. 3 Nervensystem, Haut und Sinnesorgane Urban & Schwarzenberg; 8. Auflage, verb. Aufl. (1967)

## 6.2 Literaturverzeichnis in alphabetischer Reihenfolge

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

Aleman A, Kahn RS (2005) **Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia?** Prog Neurobiol 77(5):283-98

Alsuwaidan MT, Kucyi A, Law CW, McIntyre RS (2009) **Exercise and Bipolar Disorder: A Review of Neurobiological Mediators.** Neuromolecular Med [Epub ahead of print]

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

Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM (2009) **Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis.** Br J Psychiatr 195(3):194-201

Beebe LH, Tian L, Morris N, Goodwin A, Allen SS, Kuldau J (2005) **Effects of exercise on mental and physical health parameters of persons with schizophrenia.** Issues Ment Health Nurs 26(6):661-76

Benninghoff A, Goerttler K **Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Bd. 3. Nervensystem, Haut und Sinnesorgane.** Urban und Schwarzenberg

Blair HA, Schafe GE, Bauer EP, Rodrigues SM, LeDoux JE (2001) **Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning.** Learn Mem 8:229-242

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

Chavez CM, McGaugh JL, Weinberger NM (2009) **The basolateral amygdala modulates specific sensory memory representations in the cerebral cortex.** Neurobiol Learn Mem 91(4):382-92

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

- Conner JM, Franks KM, Titterness AK, Russell K, Merrill DA, Christie BR, Sejnowski TJ, Tuszynski MH (2009) **NGF is essential for hippocampal plasticity and learning.** J Neurosci 29(35):10883-9
- 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
- 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
- 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
- Exner C, Boucsein K, Degner D, Irlle E, Weniger G (2004) **Impaired emotional learning and reduced amygdala size in schizophrenia: a 3-month follow-up.** Schizophrenia Research 71(2):493-503
- Falkai P, Wobrock T, Liebermann J, Glenthøj B, Gattaz W, Möller HJ and WFSBP (2006) **Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia.** World J of Biol Psychiatr 7(1):5-40
- Frodl T, Meisenzahl E, Zetzsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Hahn K, Möller HJ (2002) **Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression.** Biol Psychiatry 51(9):708-14
- Gaser C, Schlaug G (2003) **Brain structures differ between musicians and non-musicians.** J Neurosci 23:9240-9245
- Gheusi G, Rochefort C (2002) **Neurogenesis in the adult brain. Functional consequences.** J Soc Biol 196(1):67-76
- Gilbert AM, Prasad K, Goradia D, Nutche J, Keshavan M, Frank E (2010) **Grey matter volume reductions in the emotion network of patients with depression and coronary artery disease.** Psychiatry Res 181(1):9-14

- 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
- Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, Finkelman C, Maany V, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC (2000) **Temporolimbic volume reductions in schizophrenia.** Arch Gen Psychiatry 57(8):769-75
- Guszkowska M (2004) **Effects of exercise on anxiety, depression and mood.** Psychiatr Pol 38(4):611-20
- 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
- Hodes GE, Hill-Smith TE, Suckow RF, Cooper TB, Lucki I (2010) **Sex-specific effects of chronic fluoxetine treatment on neuroplasticity and pharmacokinetics in mice.** J Pharmacol Exp Ther 332(1):266-73
- 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
- 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
- Joyal CC, Laakso MP, Tiihonen J, Syvälahti E, Vilkmann H, Laakso A, Alakare B, Rääköläinen V, Salokangas RK, Hietala J (2003) **The amygdala and schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study in first-episode, neuroleptic-naive patients.** Biol Psychiatry 54(11):1302-4
- Joyal CC, Pennanen C, Tiihonen E, Laakso M, Tiihonen J, Aronen H (2004) **MRI volumetry of the vermis and the cerebellar hemispheres in men with schizophrenia.** Psychiatr Res Neuro 131:115-124

- Killgore WD, Rosso IM, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA (2009) **Amygdala volume and verbal memory performance in schizophrenia and bipolar disorder.** Cogn Behav Neurol 22(1):28-37
- Kindermann W (1987) **Ergometrie-Empfehlungen für die ärztliche Praxis.** Dtsch Z Sportmed 38:244-268
- Klüver H, Bucy, PC (1937) **“Psychic blindness” and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys.** American Journal of Physiology 119:352–353
- Kronenberg G, Tebartz van Elst L, Regen F, Deuschle M, Heuser I, Colla M (2009) **Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in patients with unipolar major depression.** J Psychiatr Res 43(13):1112-7
- Längle G, Sießmen G, Hornberger S (2000) **Die Rolle des Sports in der Behandlung und Rehabilitation schizophrener Patienten.** Rehabil 39:276-282
- Längle G, Sießmen G, Hornberger S, 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
- 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
- Leea KH, Farrowa T, Parksa RW, Newtona LD, Nusrat UM, Eglestona PN, Browna WH, Wilkinsonb ID, Woodruff PWR (2007) **Increased cerebellar vermis white-matter volume in men with schizophrenia.** J Psychiatr Res 41(8):645-651
- Le Doux JS (2000) **Emotion circuits in the brain.** Annu Rev Neurosci 23:155-184
- Levitt JJ, McCarley RW, Nestor PG, Petrescu C, Donnino R, Hirayasu Y, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME (1999) **Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates.** Am J Psychiatr 156(7):1105-7
- Loeber RT, Cintron C, Yurgelun-Todd DA (2001) **Morphometry of Individual Cerebellar Lobules in Schizophrenia.** Am J Psychiatr 158:952-954
- Lorenzetti V, Allen NB, Whittle S, Yücel M (2010) **Amygdala volumes in a sample of current depressed and remitted depressed patients and healthy controls.** J Affect Disord 120(1-3):112-9
- Margraf J (1994) **Mini Dips. Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen.** In: (Hrsg) Hogrefe Verl für Psychol, Göttingen

- 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
- 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
- McGaugh JL (2004) **The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences.** *Annu Rev Neurosci* 27:1-28
- Mendes U (2007) **Volumetry of amygdala and hippocampus in subjects of at-risk mental state for schizophrenia, patients with first-episode patients and healthy controls.** (Dissertation)
- Meyer T, Gabriel HH, Kindermann W (1999) **Is determination of exercise intensities as percentages of VO<sub>2</sub>max or H<sub>r</sub>max adequate?** *Med Sci Sports Exerc* 31(9):1342-5
- Möller HJ (2006) **Therapie psychischer Erkrankungen** 3. Auflage Thieme-Verl Stuttgart NY
- Munn MA, Alexopoulos J, Nishino T, Babb CM, Flake LA, Singer T, Ratnanather JT, Huang H, Todd RD, Miller MI, Botteron KN (2007) **Amygdala volume analysis in female twins with major depression.** *Biol Psychiatr* 62(5):415-22
- Murray CJ, Lopez AD (1996) **Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study.** *Science* 274:740-3
- Nabkasorn C, Miyai N, Sootmongkol A, Junprasert S, Yamamoto H, Arita M, Miyashita K. **Effects of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms.** *Eur J Public Health* 16(2):179-84
- Niemann K, Hammers A, Coenen VA (2000) **Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects.** *Psychiatry Res* 99:93-110
- Okubo Y, Saijo T, Oda K (2001) **A review of MRI studies of progressive brain changes in schizophrenia.** *J Med Dent Sci* 48:61
- Okuda H, Tatsumi K, Makinodan M, Yamauchi T, Kishimoto T, Wanaka A (2009) **Environmental enrichment stimulates progenitor cell proliferation in the amygdala.** *J Neurosci Res* 87(16):3546–3553

- Okugawa G, Sedvall GC, Agartz I (2003) **Smaller cerebellar vermis but not hemisphere volumes in patients with chronic schizophrenia.** Am J Psychiatr 160(9):1614-7
- Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, Kierer A, Müller S, Oest M, Meyer T, Backens M, Schneider-Axmann T, Thornton A E, Honer W G, Falkai P (2010) **Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia.** Arch Gen Psychiatry 67(2):1-11
- Paradiso S, Andreasen NC, Crespo-Facorro B, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (2003) **Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography.** Am J Psychiatr 160(10):1775-83
- 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
- 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 cotreatment with imipramine and amantadine induces hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats.** J Physiol Pharmacol 58(2):219-34
- Rorden C, MRICro-Software-Guide Online unter URL: [www.sph.sc.edu/comd/rorden/micro.html](http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/micro.html)
- Rund BR (2002) **Neurocognitive deficits in schizophrenia.** Tidsskr Nor Laegeforen 122(20):2019-22
- 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
- Schooler NR (2003) **Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics.** J Clin Psychiatr 64(16):14-7
- Shapiro LA, Ng K, Zhou QY, Ribak CE (2009) **Subventricular zone-derived, newly generated neurons populate several olfactory and limbic forebrain regions.** Epilepsy Behav. 14(1):74-80
- Shaw P, Lawrence EJ, Radbourne C, Bramham J, Polkey CE, David AS (2004) **The impact of early and late damage to the human amygdala on 'theory of mind' reasoning.** Article Brain 127(7):1535-1548



- 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 treshold.** *Int J Sports Med* 2:160-165
- Ströhle A (2008) **Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders.** *J Neural Transm* 116(6):777-84
- Szeszko PR, Goldberg E, Gunduz, Bruce H (2003) **Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic naive patients with first episode schizophrenia.** *Am J Psychiatr* 160:2190-2197
- Tamburo RJ, Siegle GJ, Stetten GD, Cois CA, Butters MA, Reynolds CF 3rd, Aizenstein HJ (2009) **Amygdalae morphometry in late-life depression.** *Int J Geriatr Psychiatry* 24(8):837-46
- Tang Y, Wang F, Xie G, Liu J, Li L, Su L, Liu Y, Hu X, He Z, Blumberg HP (2007) **Reduced ventral anterior cingulate and amygdala volumes in medication-naive females with major depressive disorder: A voxel-based morphometric magnetic resonance imaging study.** *Psychiatr Res* 156(1):83-6
- Tanskanen P, Veijola JM, Piippo UK (2005) **Hippocampus and amygdala volumes in schizophrenia and other psychoses in Northern Finland 1966 birth cohort.** *Schizophrenia Research* 75:283-294
- van Eijndhoven P, van Wingen G, van Oijen K, Rijpkema M, Goraj B, Jan Verkes R, Oude Voshaar R, Fernández G, Buitelaar J, Tendolkar I (2009) **Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression.** *Biol Psychiatry* 65(9):812-8
- van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH (1999) **Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice.** *Proc Natl Acad Sci* 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 MT (2006) **Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first episode psychosis and ultrahigh risk individuals.** *Arch Gen Psychiatry* 63:139
- Venkatasubramian G, Jayakumar PN, Gangadhar BN (2002) **Never treated, younger onset schizophrenia patients have smaller corpus callosum.** *Biol Psychiatr* 51:28

- 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
- Vouimba RM, Muñoz C, Diamond DM (2006) **Differential effects of predator stress and the antidepressant tianeptine on physiological plasticity in the hippocampus and basolateral amygdala.** Stress 9(1):29-40
- Wakade CG, Mahadik SP, Waller JL, Chiu FC (2002) **Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain.** J Neurosci Res 69(1):72-9
- Wassink TH, Andreasen NC, Nopoulos P, Flaum M (1999) **Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia.** Biological psychiatr 45(1):41-8
- 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
- Winston JS, Strange BA, O’Doherty J (2002) **Automatic and intentional brain response during evaluation of trustworthiness of faces.** Nat Neuroscience 5:277-283
- Yoshida T, McCarley RW, Nakamura M, Lee K, Koo MS, Bouix S, Salisbury DF, Morra L, Shenton ME, Niznikiewicz MA (2009) **A prospective longitudinal volumetric MRI study of superior temporal gyrus gray matter and amygdala-hippocampal complex in chronic schizophrenia.** Schizophr Res 113(1):84-94

## 7 Eigene Publikationen

Malchow B, Schnur M, Wobrock T, Gruber O, Falkai P, Pajonk FG **Effects of physical exercise on amygdala and vermis cerebelli in patients with schizophrenia and healthy subjects.** submitted to Schizophrenia Research

## **8 Danksagung**

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. F.-G. B. Pajonk, welcher mir mit Rat und Tat zur Seite stand und mir, auch in schwierigen Zeiten, stets die Möglichkeit bot auf seine fachliche Kompetenz zurückgreifen zu können.

Mein Dank gilt auch dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik und dort besonders Frau Dr. Dipl. Math. Ong für die Bereitstellung geeigneter Rechner für die statistische Auswertung.

An dieser Stelle sei ebenfalls Herrn Dr. Becker aus dem Anatomischen Institut der Universität des Saarlandes für die fachkundige Beratung gedankt.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Patienten und den Probanden deren Bereitschaft zur Teilnahme die Studie erst ermöglicht haben.

Mein ganz besonderer Dank gebührt schließlich meiner Frau und meiner Familie für die Zuversicht und den Rückhalt, den sie mir stets boten.

## 9 Lebenslauf

### Zur Person

Name: Martin Schnur  
Geburtsdatum / -ort: 23.01.1985 / Berlin  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Eltern: Dipl. med. Barbara Schnur  
Wolfgang Schnur, Rentner

### Schulbildung

1991 - 1995 Grundschole Bexbach  
1995 - 2004 Christian von Mannlich Gymnasium Homburg,  
Erwerb der allgemeinen Hochschulreife (Note: 1,2)

### Hochschulstudium

Oktober 2004 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der  
Universität des Saarlandes in Homburg/Saar  
September 2006 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Gesamtnote  
„gut“

### Praktisches Jahr

August 2009 1. Tertial Radiologie Univ. Klinikum des Saarlandes  
Dezember 2009 2. Tertial Chirurgie Univ. Klinikum des Saarlandes  
April 2010 3. Tertial Innere Med. Univ. Klinikum des Saarlandes

### Famulaturen

2007 Sanitätszentrum Zweibrücken  
(inklusive Praxisfamulatur)  
2008 Abteilung für Anästhesie Univ. Klinikum des  
Saarlandes  
2008 Abteilung für Unfallchirurgie Univ. Klinikum des  
Saarlandes