

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



***Effekte von aerobem Ausdauersport auf die neuronale
Netzwerktopologie bei Schizophrenie***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Lukas Röhl

aus

Gießen

Jahr

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter: Prof. Dr. Peter Falkai

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Alkomiet Hasan

Dritter Gutachter: Prof. Dr. Michael Ewers

Mitbetreuung durch den

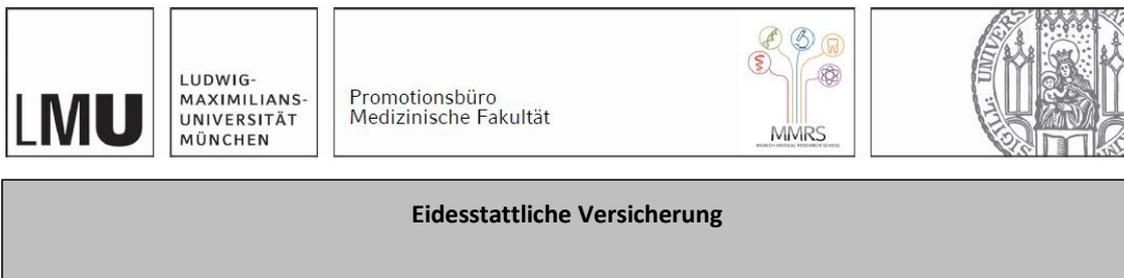
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Andrea Schmitt

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2024

This work is licensed under [CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Affidavit



Röll, Lukas

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Effekte von aerobem Ausdauersport auf die neuronale Netzwerktopologie bei Schizophrenie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, der 6. Mai 2024
Ort, Datum

Lukas Röll
Unterschrift

Vorwort

Die vorliegende, kumulative Dissertation basiert auf Daten der *Enhancing Schizophrenia Prevention and Recovery through Innovative Treatments* (ESPRIT) C3 Studie. Eine umfassende Beschreibung des Studiendesigns der ESPRIT C3 Studie ist in Maurus et al. [1], auf [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03466112) (NCT03466112) und im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS00009804) zu finden.

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Vorwort	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Publikationsliste	7
Eingebettete Publikationen und Eigenbeitrag	8
1.1 Assoziation zwischen der aeroben Fitness und dem funktionellen Konnektom bei Schizophrenie (Publikation 1)	8
1.2 Effekte von Sport auf strukturelle und funktionelle Gehirnmuster bei Schizophrenie (Publikation 2)	8
1.3 Assoziationen zwischen der aeroben Fitness, Negativsymptomatik, kognitiven Leistungsfähigkeit und Gehirnstrukturen bei Schizophrenie (Publikation 3)	9
1.4 Assoziation zwischen der aeroben Fitness und dem Volumen der hippocampalen Subfelder bei Schizophrenie (Publikation 4)	9
2. Einleitung	10
2.1 Die psychiatrische Erkrankung der Schizophrenie	10
2.1.1 Klinische Diagnose, Prävalenzen und Krankheitsschwere	10
2.1.2 Neuronale Dysregulationen bei Schizophrenie	10
2.1.3 Aktuelle Therapiestrategien und deren Limitationen	12
2.2 Aerober Sport als Zusatztherapie bei Schizophrenie	13
2.2.1 Aktueller Forschungsstand zu aerobem Ausdauersport	13
2.2.2 Neuronale Wirkmechanismen von aerobem Ausdauersport	14
2.3 Forschungsfrage und Zielsetzung	16
3. Zusammenfassung	17
4. Abstract (English)	19
5. Publikation 1	21
6. Publikation 2	22
7. Publikation 3	23
8. Publikation 4	24
9. Literaturverzeichnis	25
Danksagung	32
Anhang	33
9.1 Zusätzliche Publikationen	33
9.2 Konferenzbeiträge	34

Abkürzungsverzeichnis

BDNF	engl. <i>brain-derived neurotrophic factor</i>
CA	lat. <i>Cornu Ammonis</i>
DG	lat. <i>Gyrus Dentatus</i>
DSM:	engl. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ESPRIT:	engl. <i>Enhancing Schizophrenia Prevention and Recovery through Innovative Treatments</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

Publikationsliste

In diese Arbeit sind die folgenden, vier Publikationen eingebettet, welche in verschiedenen international bekannten Fachzeitschriften veröffentlicht wurden:

Publikation 1 (*Erstautorschaft*)

Roell, L., Maurus, I., Keeser, D., Karali, T., Papazov, B., Hasan, A., et al., *Association between aerobic fitness and the functional connectome in patients with schizophrenia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2022. 272(7): 1253-1272. DOI: 10.1007/s00406-022-01411-x

Publikation 2 (*Erstautorschaft*)

Roell, L., Keeser, D., Papazov, B., Lembeck, M., Papazova, I., Greska, D., et al., *Effects of exercise on structural and functional brain patterns in schizophrenia – data from a multicenter randomized-controlled study*. Schizophr Bull, 2023. DOI: 10.1093/schbul/sbad113

Publikation 3 (*Co-Autorschaft*)

Maurus, I., Roell, L., Keeser, D., Karali, T., Papazov, B., Hasan, A., et al., *Associations between aerobic fitness, negative symptoms, cognitive deficits, and brain structure in schizophrenia-a cross-sectional study*. Schizophr, 2022. 8(1): 63. DOI: 10.1038/s41537-022-00269-1

Publikation 4 (*geteilte Erstautorschaft*)

Maurus, I., Roell, L., Keeser, D., Papazov, B., Papazova, I., Lembeck, M., et al., *Fitness is positively associated with hippocampal formation subfield volumes in schizophrenia: a multiparametric magnetic resonance imaging study*. Transl Psychiatry, 2022. 12(1): 388. DOI: 10.1038/s41398-022-02155-x

Eingebettete Publikationen und Eigenbeitrag

1.1 Assoziation zwischen der aeroben Fitness und dem funktionellen Konnektom bei Schizophrenie (Publikation 1)

Originaltitel: *Association between Aerobic Fitness and the Functional Connectome in Patients with Schizophrenia*

Roell et al., veröffentlicht 2022 in *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*

Zur Erstellung der Forschungshypothesen identifizierte ich nach umfassender Literaturrecherche die funktionelle Netzwerkkonnektivität als potentiell relevante neuronale Entität, die Einblicke in sportinduzierte zerebrale Mechanismen der klinischen Rehabilitation bei Schizophrenie geben könnte. Ich entwickelte eine Python-basierte Analysepipeline zur Berechnung von funktioneller Konnektivität innerhalb und zwischen bestimmten neuronalen Netzwerken und Gehirnregionen. Anschließend führte ich eine explorative Analyse in R durch, in der ich mittels bayesianischer Statistik die Assoziationen zwischen der aeroben Fitness der Patienten und der funktionellen Konnektivität diverser neuronaler Verbindungen untersuchte, sowie die klinischen Implikationen dieser Assoziationen explorierte. Zudem entwarf ich die Abbildungen für diese Arbeit. Ich konzipierte und verfasste die Erstfassung des Manuskripts, vollzog dabei die inhaltliche Interpretation der Ergebnisse und bettete diese in die existierende Literatur ein. Zuletzt arbeitete ich das inhaltliche Feedback der anderen Autoren ein und verwaltete den gesamten Einreichungs- und Begutachtungsprozess.

1.2 Effekte von Sport auf strukturelle und funktionelle Gehirnmuster bei Schizophrenie (Publikation 2)

Originaltitel: *Effects of Exercise on Structural and Functional Brain Patterns in Schizophrenia – Data from a Multicenter Randomized-Controlled Study*

Roell et al., veröffentlicht 2023 in *Schizophrenia Bulletin*

Ich definierte auf Basis der bestehenden Literatur und den Erkenntnissen aus der ersten Publikation, welche krankheitsspezifischen neuronalen Netzwerke für diese Publikation in den Fokus genommen werden sollten. Ich entwickelte ein Python-basiertes Analyseskript zur Quantifizierung von regionalen Gehirnvolumina, kortikaler Dicke, kortikaler Faltung und funktioneller Netzwerkkonnektivität. Danach führte ich die statistische Analyse in R durch, mit der die longitudinalen Effekte von aerobem Ausdauersport auf die strukturelle und funktionelle Netzwerktopologie ermittelt wurden, sowie die klinische Relevanz dieser Effekte untersucht wurde. Außerdem erstellte ich die Abbildungen für diese

Publikation. Ich übernahm anschließend die inhaltliche Interpretation, ordnete die Ergebnisse in die existierende Literatur ein und konzipierte und verfasste den ersten Manuskriptentwurf. Das Feedback der anderen Autoren arbeitete ich ein und steuerte den Einreichungs- und Begutachtungsprozess.

1.3 Assoziationen zwischen der aeroben Fitness, Negativsymptomatik, kognitiven Leistungsfähigkeit und Gehirnstrukturen bei Schizophrenie (Publikation 3)

Originaltitel: *Associations between Aerobic Fitness, Negative Symptoms, Cognitive Deficits and Brain Structure in Schizophrenia – a Cross-Sectional Study*

Maurus, Roell et al., veröffentlicht 2022 in *Schizophrenia*

Ich unterstützte die Erstautorin Dr. med. Isabel Maurus bei der inhaltlichen und strukturellen Planung des Manuskripts. Ich übernahm die Konzeption des statistischen Analyseplans und führte die Berechnungen in R durch. Ich verfasste den Statistikteil des Manuskripts und erstellte alle Abbildungen. Zudem war ich in den internen Begutachtungsprozess des gesamten Manuskripts involviert.

1.4 Assoziation zwischen der aeroben Fitness und dem Volumen der hippocampalen Subfelder bei Schizophrenie (Publikation 4)

Originaltitel: *Fitness is Positively Associated with Hippocampal Formation Subfield Volumes in Schizophrenia: a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Study*

Maurus, Roell et al., veröffentlicht 2022 in *Translational Psychiatry*

In Zusammenarbeit mit Dr. med. Isabel Maurus leitete ich die Fragestellung aus der Literatur ab. Ich entwickelte ein Python-basiertes Analyseskript zur Berechnung der Volumina der hippocampalen Subfelder und deren funktioneller Konnektivität mit dem präfrontalen Kortex. Daraufhin plante ich die statistische Analyse in R, führte diese durch und entwarf die Abbildungen. Ich verfasste den Methoden- und Ergebnisteil des ersten Manuskriptentwurfs und nahm gemeinsam mit Frau Dr. Maurus die inhaltliche Interpretation der Ergebnisse vor.

2. Einleitung

2.1 Die psychiatrische Erkrankung der Schizophrenie

2.1.1 Klinische Diagnose, Prävalenzen und Krankheitsschwere

In der fünften Ausgabe des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) ist Schizophrenie als eine schwere psychiatrische Erkrankung beschrieben, die durch eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome gekennzeichnet ist: Dazu gehört die sogenannte Positivsymptomatik, die als Überbegriff für Phänomene wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, desorganisiertes Sprechen und desorganisiertes oder katatonisches Verhalten fungiert. Zudem sind im DSM-5 die sogenannten Negativsymptome dargestellt, die aus Anhedonie (eingeschränkte Fähigkeit zur Empfindung von Freude), Apathie (Antriebslosigkeit), Affektverflachung (verminderter affektiver Ausdruck), Alogie (Sprachverarmung) und emotionalem und sozialem Rückzug bestehen. Zusätzlich dienen Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus als Indikator für die Diagnose [2].

Aktuellen Schätzungen zufolge sind zwischen 17,5 und 23,5 Millionen Menschen weltweit von Schizophrenie betroffen, was einer globalen Punktprävalenz zwischen 0,24 und 0,31 Prozent entspricht [3, 4]. Die Lebenszeitprävalenz hingegen liegt ungefähr bei 0,87 Prozent [5]. Jedes Jahr werden zwischen 1,0 und 1,2 Millionen neue Fälle von Schizophrenie dokumentiert, deren Erstmanifestation meistens im späten Jugend- oder frühen Erwachsenenalter stattfindet [4]. Weiterhin fällt Schizophrenie unter die ersten 20 Krankheiten mit den höchsten *Years lived with disability*-Werten – einem gängigen Maß für die Schwere einer Erkrankung [3, 4]. Entsprechend liegt die Lebenserwartung von Patienten mit Schizophrenie zwischen 61,1 und 71,3 Jahren, was einer durchschnittlichen Verringerung von 11,2 bis 17,8 Jahren im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung entspricht [6, 7]. Trotz der Fortschritte in der Therapie remittieren lediglich 13,5 % der Patienten vollständig [8] und nur in 50 % der Fälle kommt es langfristig zu einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands [9]. Auch deshalb ist Schizophrenie mit hohen globalen Kosten und einer hohen gesellschaftlich-sozialen Belastung verbunden [10].

Insgesamt lässt sich feststellen, dass Schizophrenie eine vielschichtige und komplexe psychiatrische Erkrankung darstellt, die mit einer sehr hohen Krankheitslast und geringen Remissionsraten einhergeht.

2.1.2 Neuronale Dysregulationen bei Schizophrenie

Obwohl die Schizophreniediagnose ausschließlich auf Basis des klinisch beobachtbaren Erscheinungsbildes der Patienten gestellt wird, lassen aktuelle Erkenntnisse darauf

schließen, dass der zuvor beschriebenen Positiv- und Negativsymptomatik, sowie den kognitiven Beeinträchtigungen maßgebliche Veränderungen auf neuronaler Ebene zugrunde liegen. Beispielsweise beschreibt die Dyskonnektivitätshypothese der Schizophrenie, wie eine angeborene oder erlangte Fehlfunktion der *N*-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoren im zerebralen Kortex zu globalen strukturellen und funktionellen Beeinträchtigungen im gesamten Gehirn führen kann, welche wiederum tiefgreifende Veränderungen in der Wahrnehmung bedingen [11]. Auf Basis der Wechselwirkung zwischen Glutamat-, Serotonin- und Dopaminhypothese der Schizophrenie wird vermutet, dass hypofunktionale NMDA Rezeptoren im präfrontalen Kortex und hyperaktivierte kortikale 5-Hydroxytryptamin-2A Rezeptoren die nachgeschaltete glutamaterge Signalübertragung beeinträchtigen, was wiederum eine Überaktivierung der striatalen Dopaminsynapsen zur Folge hat [12]. Diese Schizophrenie-typischen Dysregulationen auf Neurotransmitterebene stehen in Zusammenhang mit neuronalen Anomalien auf Makroebene, welche durch strukturelle und funktionelle Bildgebungsverfahren sichtbar gemacht werden können. So zeigen beispielsweise pharmakologische MRT-Studien, dass die Keta-min-induzierte Blockade von NMDA Rezeptoren bei gesunden Personen zu funktionellen Dyskonnektivitätsmustern führt, die denen von Schizophrenie ähneln [13, 14].

Entsprechend sind im Rahmen von großangelegten strukturellen und funktionellen MRT-Studien bereits zahlreiche neuronale Beeinträchtigungen bei Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Referenzkohorten identifiziert worden:

Auf struktureller Ebene sind hierbei pathologische Volumenreduktionen von zentralen Hirnregionen, wie dem Hippocampus, der bilateralen Insel, dem anterioren cingulären Kortex, dem Gyrus frontalis medius, dem Temporallappen oder dem Thalamus [15-23], zu nennen. Weiterhin sind bei Schizophrenie Verminderungen der kortikalen Dicke im präfrontalen, temporalen, anterior cingulären und insulären Kortex [24-26], sowie großflächige Veränderungen der kortikalen Faltung vielfach beschrieben worden [27, 28]. Mit dem Aufkommen von funktionellem MRT sind neben diesen strukturellen Beeinträchtigungen bei Schizophrenie, auch weitverteilte hirnfunktionelle Veränderungen entdeckt worden. So lässt sich bei Patienten mit Schizophrenie beispielsweise eine Verminderung der funktionellen Konnektivität innerhalb von zentralen neuronalen Netzwerken, wie dem Default-mode Netzwerk, dem Salienz Netzwerk oder dem fronto-parietalen Netzwerk beobachten [16, 29, 30]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die funktionelle Konnektivität innerhalb des kortikal-striatal-thalamisch-zerebellaren Netzwerks [31-33] oder der kortikal-striatal-pallido-thalamisch-kortikalen Schleife [30, 34-42] bei Patienten mit Schizophrenie verändert ist.

Diese hirnstrukturellen und -funktionellen Veränderungen stehen in direktem Zusammenhang mit der Positiv- und Negativsymptomatik und den kognitiven Beeinträchtigungen bei Schizophrenie. Zum Beispiel sind Volumenreduktionen im Hippocampus mit erhöhter Positiv- und Negativsymptomatik [43-45] und deutlichen Einbußen im verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnis assoziiert [43, 44, 46-49], während ein vermindertes Volumen in der bilateralen Insel und im anterioren cingulären Kortex mit Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen einhergeht [15]. Auf funktioneller Ebene korrelieren Störungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des Default-mode Netzwerks mit der Negativsymptomatik bei Schizophrenie [50], wohingegen Dyskonnektivitätsmuster in der kortikal-striatal-pallido-thalamisch-kortikalen Schleife wesentlich zur Positivsymptomatik und den kognitiven Defiziten beitragen [11, 12, 34-36, 40].

Zusammengefasst wird deutlich, dass dem Krankheitsbild der Schizophrenie eine komplexe Kombination aus verschiedenen pathologischen Veränderungen im Gehirn zugrunde liegt.

2.1.3 Aktuelle Therapiestrategien und deren Limitationen

Die Behandlung einer diagnostizierten Schizophrenie besteht nach aktuell geltenden Standards zunächst aus einer individuell abgestimmten Pharmakotherapie, für die unterschiedliche antipsychotische Medikamente zur Verfügung stehen, und aus psychotherapeutischen und psychosozialen Interventionen. Im Falle einer medikamentösen Behandlungsresistenz wird die Anwendung von nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren, wie die Elektrokonvulsionstherapie oder die repetitive transkranielle Magnetstimulation, empfohlen [51].

Die Wirksamkeit von Antipsychotika auf Positiv-, Negativ- und Depressionssymptomatik bei Schizophrenie konnte in großangelegten Metaanalysen gezeigt werden, wobei sich die Effektivität je nach Art des Antipsychotikums, nach betrachteter Symptomdomäne und nach den Charakteristika der zugrundeliegenden Patientenpopulation unterscheidet [52, 53]. Prinzipiell erweisen sich die Effekte der antipsychotischen Pharmakotherapie bei der Negativsymptomatik als kleiner im Vergleich zur Positivsymptomatik [54, 55] und sind zudem in Patientengruppen mit prominenter Positivsymptomatik schwer zu interpretieren, da keine ausreichende Differenzierung zwischen primären und sekundären Negativsymptomen möglich ist [52]. In der Behandlung von Patienten mit prädominanter Negativsymptomatik, wirkt lediglich Amisulprid über den Placeboeffekt hinaus [53]. Weiterhin besteht die Frage, ob diese statistischen Effekte auf die Negativsymptomatik groß genug sind, um als klinisch relevant angesehen zu werden [56]. Ein ähnliches Bild ergibt sich in Bezug auf die kognitiven Beeinträchtigungen bei Schizophrenie, die trotz leitlinienkonformer Therapie häufig langfristig persistieren [57] und zu Beeinträchtigungen im

sozialen und beruflichen Funktionsniveau führen [56, 58]. Zusätzlich zu den Limitationen aktueller medikamentöser Therapiestrategien haben Antipsychotika je nach Typ unterschiedlich stark ausgeprägte Nebenwirkungen, wie unter anderem die rapide Zunahme von Körpergewicht [52, 59, 60] und damit verbundene metabolische Veränderungen [59].

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass die Grenzen der aktuellen antipsychotischen Pharmakotherapie, sowie deren Nebenwirkungen den Bedarf an neuen Zusatzbehandlungen unterstreichen.

2.2 Aerober Sport als Zusatztherapie bei Schizophrenie

2.2.1 Aktueller Forschungsstand zu aerobem Ausdauersport

Aufgrund der zuvor beschriebenen Limitationen aktueller Therapiemöglichkeiten bei Schizophrenie, die insbesondere die Negativsymptomatik, die kognitiven Defizite und die körperlichen Begleiterscheinungen der medikamentösen Behandlung betreffen, ist das Interesse an einem systematischen Einsatz von Sportinterventionen als vielversprechende Zusatztherapie in den letzten Jahren deutlich gestiegen [61]. Diese Idee resultiert unter anderem aus den Erkenntnissen groß angelegter Metastudien in der Allgemeinbevölkerung, die die Wirksamkeit von aerobem Ausdauersport in Bezug auf reduzierte Mortalitätsraten und eine verbesserte Lebensqualität [62], sowie auf die kognitive Leistungsfähigkeit unterstreichen [63].

Auch im psychiatrischen Kontext sind die positiven Effekte von Sport auf die krankheitsspezifische Symptomatik mittlerweile gut dokumentiert: In Hinblick auf Schizophrenie haben verschiedene Arten von Sportinterventionen das Potenzial, den Schweregrad von Positiv- und Negativsymptomatik zusätzlich zu verringern [64-69], die kognitive Leistungsfähigkeiten zu verbessern [66, 67] und Verbesserungen im sozialen und beruflichen Funktionsniveau zu bewirken [65, 67]. Unter den unterschiedlichen Arten von Sporttherapien bei Schizophrenie hat sich der aerobe Ausdauersport als besonders vielversprechend erwiesen [68-72]. Dies liegt unter anderem daran, dass neben Verbesserungen auf Symptomebene auch positive Effekte auf die aerobe Fitness erzielt werden können [73]. In Anbetracht der Tatsache, dass die Prävalenzen von kardiovaskulären Erkrankungen [74-78], Übergewicht [79-81], Typ-2-Diabetes [82-84] und dem metabolischen Syndrom [85] bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zur Gesamtbevölkerung deutlich erhöht sind und maßgeblich zu höheren Mortalitätsraten in dieser Population beitragen, kommt dem systematischen Einsatz von aerobem Ausdauersport als Zusatztherapie eine besondere Bedeutung zu [86]. Diese wird nochmals erhöht, da die zuvor beschriebenen möglichen Nebenwirkungen der antipsychotischen Medikation, wie

zum Beispiel eine schnellere Gewichtszunahme, zusätzlich zu ausgeprägteren physischen Begleiterscheinungen beitragen können [87]. Mit der Implementierung von aerobem Ausdauersport als Zusatztherapie geht es neben den direkten Effekten auf die Symptomatik auch darum, den Lebensstil der Patienten nachhaltig zu verbessern, da bei Schizophrenie ein erhöhtes Auftreten von ungesunden Lebensweisen, wie körperlicher Inaktivität [88], eine ungesunde Ernährung [89] oder der Konsum von Nikotin, Alkohol und anderen Substanzen [90-92] zu verzeichnen ist.

Somit lässt sich festhalten, dass aerober Ausdauersport bei Patienten mit Schizophrenie nicht nur wegen seiner positiven Effekte auf symptomatischer Ebene, sondern auch wegen seines präventiven Charakters bezüglich körperlicher Komorbiditäten, eine vielversprechende Zusatztherapie darstellt.

2.2.2 Neuronale Wirkmechanismen von aerobem Ausdauersport

Trotz der Tatsache, dass die positiven Effekte von aerobem Ausdauersport auf die Positiv- und Negativsymptomatik und die kognitive Leistungsfähigkeit bei Schizophrenie als ausreichend evident betrachtet werden können, ist noch nicht abschließend geklärt, über welche neuronalen Wirkmechanismen diese Effekte zu erklären sind. Dies ist für ein fundierendes Verständnis der Pathophysiologie von Schizophrenie jedoch essenziell, um darauf basierend gezieltere Therapieverfahren entwickeln zu können.

Bisher wird vermutet, dass aerober Ausdauersport bei Schizophrenie zu regionalen Zunahmen von grauer und weißer Substanz im Gehirn führen kann, die durch ausgelöste Neuro-, Glio- und Angiogenese Prozesse, sowie durch die Ausschüttung spezieller Wachstumsfaktoren wie dem *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) erklärt werden können [93, 94].

Bisherige Untersuchungen bei Patienten mit Schizophrenie konnten zeigen, dass aerober Sport zu Zunahmen im Hippocampusvolumen führen kann, die sich insbesondere in dessen Subregionen, dem *Cornu Ammonis* (CA) und *Gyrus Dentatus* (DG), manifestieren und die mit Verbesserungen des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses und der allgemeinen Alltagsfunktionsfähigkeit einhergehen [95-99]. Allerdings ist die Evidenzlage an dieser Stelle heterogen, da mehrere ähnliche Untersuchungen diesen Ergebnissen widersprechen [99-103]. Auf funktioneller Ebene gibt es erste Hinweise darauf, dass aerober Ausdauersport bei Patienten mit Schizophrenie oder bei Menschen mit hohem Psychose-Risiko die funktionelle Konnektivität des Hippocampus zu anderen Hirnregionen beeinflussen kann, was wiederum von Symptomverbesserungen begleitet wird [100, 102, 104].

Abgesehen vom Hippocampus gibt es vorläufige Evidenz, die zeigt, dass aerober Ausdauersport bei Patienten mit Schizophrenie auch das Volumen des Gyrus temporalis vergrößert [101], die strukturelle Konnektivität innerhalb von motorischen Netzwerken stärkt [105] und zu einer Vergrößerung der kortikalen Dicke des anterioren cingulären Kortex, des präfrontalen Kortex und des entorhinalen Kortex führt [106, 107]. Darüber hinaus wird vermutet, dass Verbesserungen der aeroben Fitness mit einer Verkleinerung des lateralen und dritten Ventrikels und einer Vergrößerung des frontalen, temporalen und cingulären Kortex bei Menschen mit Schizophrenie einhergehen [108]. Ebenso weisen Querschnittsuntersuchungen darauf hin, dass Patienten mit einem höheren Maß an körperlicher Alltagsaktivität ein größeres Volumen der grauen Substanz und eine größere kortikale Dicke im präfrontalen Kortex aufweisen [109]. Was jedoch die klinischen Implikationen dieser sport- und bewegungsinduzierten neuronalen Veränderungen betrifft, ist die aktuelle Erkenntnislage limitiert und heterogen [101, 105-107, 109].

Insgesamt lässt sich also feststellen, dass in einigen Pilotstudien bestimmte, klinisch relevante Effekte von aerobem Ausdauersport auf diverse strukturelle und funktionelle Muster im Gehirn von Patienten mit Schizophrenie gefunden wurden. Jedoch besteht derzeit keine robuste Evidenzlage. Dies führt dazu, dass zum einen die bisher beschriebenen neuronalen Wirkmechanismen von aerobem Ausdauersport zusätzlicher empirischer Evidenz bedürfen, und zum anderen weitere potentielle neuronale Mechanismen identifiziert werden müssen. Ein verbessertes Verständnis des Wirkmechanismus von aerobem Ausdauersport kann langfristig dazu dienen, die Pathophysiologie von Schizophrenie besser zu verstehen und darauf basierend gezieltere Therapiestrategien zu entwerfen und zu implementieren.

2.3 Forschungsfrage und Zielsetzung

Die vorliegende, kumulative Dissertation zielt darauf ab, weitere neuronale Wirkmechanismen zu identifizieren, die die positiven Effekte von aerobem Ausdauersport auf das klinische Erscheinungsbild bei Patienten mit Schizophrenie erklären können. Dabei wird vermutet, dass aerober Ausdauersport zu weitreichenden Anpassungen der neuronalen Netzwerktopologie im Gehirn führt, die sich sowohl auf struktureller und funktioneller Ebene manifestieren und zugleich mit klinischen Verbesserungen der Patienten assoziiert sind.

Das erste Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation von Assoziationen zwischen der aeroben Fitness der Patienten und funktionellen Konnektivitätsmustern von diversen neuronalen Netzwerken und Gehirnregionen, sowie die Exploration der klinischen Implikationen dieser Assoziationen.

Zweitens hat diese Arbeit zum Ziel, die Interventionseffekte von aerobem Ausdauersport auf die strukturelle und funktionelle Netzwerkorganisation bei Patienten mit Schizophrenie zu untersuchen, sowie die klinische Relevanz dieser Effekte in den Blick zu nehmen.

Das dritte Ziel besteht darin, die Assoziationen zwischen der aeroben Fitness und dem Volumen und der Konnektivität des Hippocampus zu untersuchen, sowie die Rolle dieser Assoziationen bezüglich Symptomschwere und kognitiver Leistungsfähigkeit zu evaluieren.

Viertens verfolgt diese Arbeit das Ziel, die Interventionseffekte von aerobem Ausdauersport auf das Volumen und die Konnektivität des Hippocampus und die damit einhergehenden klinischen Veränderungen zu untersuchen.

3. Zusammenfassung

Neben den bestehenden Behandlungsformen führt aerober Ausdauersport als Zusatztherapie bei Schizophrenie unter anderem zu zusätzlichen Verbesserungen der Symptomatik und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die neuronalen Wirkmechanismen, die diese Verbesserungen auf klinischer Ebene erklären könnten, sind jedoch nicht hinreichend aufgeklärt. Deshalb hatte diese kumulative Dissertation zum Ziel, sportinduzierte strukturelle und funktionelle Adaptationen auf neuronaler Ebene zu identifizieren, die dem klinischen Rehabilitationsprozessen von Patienten mit Schizophrenie zugrunde liegen. Erkenntnisse zum Wirkmechanismus von aerobem Ausdauersport können dazu beitragen, die Pathophysiologie der Schizophrenieerkrankung besser zu verstehen und aktuelle Behandlungsformen entsprechend zu optimieren.

Die klinischen und bildgebenden Daten von 91 Patienten mit diagnostizierter Schizophrenie aus der ESPRIT C3 Studie wurden für die finalen Analysen berücksichtigt. In dieser multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studie wurde der Effekt eines sechsmonatigen aeroben Ausdauersportprogramms auf Fahrradergometern im Vergleich zu einem Beweglichkeits-, Kraft- und Gleichgewichtstraining auf unterschiedliche Aspekte der Rehabilitation bei Patienten mit Schizophrenie untersucht.

Wir identifizierten zunächst kompensatorische Zusammenhänge zwischen der aeroben Fitness und der funktionellen Konnektivität innerhalb des Default-mode Netzwerks und des kortikal-striatal-thalamisch-zerebellaren Netzwerks. Für Letzteres existierten zudem Assoziationen zur Symptomschwere (Publikation 1).

Zweitens fanden wir positive Effekte des aeroben Ausdauersports auf die strukturelle und funktionelle Organisation des Default-mode Netzwerks, des kortikal-striatal-thalamisch-zerebellaren Netzwerks und der kortikal-striatal-pallido-thalamisch-kortikalen Schleife. Anpassungen innerhalb des Default-mode Netzwerks standen dabei im Zusammenhang mit Verbesserungen der allgemeinen Krankheitsschwere (Publikation 2).

Weiterhin entdeckten wir positive Assoziationen zwischen der aeroben Fitness der Patienten und dem Volumen des Hippocampus, die für die hippocampalen Subregionen CA1-4 und DG besonders präsent waren. Allerdings konnten wir keine stabilen Zusammenhänge mit der Symptomschwere und der kognitiven Leistungsfähigkeit entdecken (Publikationen 3 und 4).

Viertens beobachteten wir Zunahmen im Volumen der hippocampalen Subfeldern CA1-4 und DG, konnten diese jedoch nicht für den gesamten Hippocampus finden. Diese Effekte standen nicht im Zusammenhang mit relevanten klinischen Parametern.

Zusammengefasst konnten wir mit dem Hippocampus, dem Default-mode Netzwerk, dem kortikal-striatal-thalamisch-zerebellaren Netzwerk und der kortikal-striatal-pallido-thalamisch-kortikalen Schleife vier neuronale Entitäten identifizieren, die bei Schizophrenie infolge von aerobem Ausdauersport positive Veränderungen aufweisen. Zwar konnten wir vereinzelte Zusammenhänge dieser neuronalen Veränderungen mit klinischen Verbesserungen zeigen, jedoch benötigt es weitere großangelegte randomisiert-kontrollierte Sportstudien bei Patienten mit Schizophrenie, um die Frage der klinischen Relevanz noch detaillierter aufzuklären.

4. Abstract (English)

Beyond existing treatment methods, aerobic exercise as an adjunct therapy for schizophrenia leads to additional improvements in psychiatric symptoms and cognitive performance. However, the neural mechanisms underlying these clinical improvements are not fully understood. Therefore, the aim of this cumulative dissertation was to identify exercise-induced structural and functional adaptations at the neural level that might underlie the clinical rehabilitation processes of patients with schizophrenia. Insights into the neural mechanisms induced by aerobic exercise can contribute to a better understanding of the pathophysiology of schizophrenia and may provide a basis for optimizing current treatment approaches.

The clinical and imaging data of 91 patients with schizophrenia from the ESPRIT C3 study were considered for the final analyses. This multicenter, randomized controlled study investigates the effect of a six-month aerobic exercise program on stationary bicycles compared to flexibility, strengthening, and balance training on various health outcomes in patients with schizophrenia.

Firstly, we identified compensatory relationships between aerobic fitness and functional connectivity within the default mode network and the cortical-striatal-thalamic-cerebellar network. Additionally, associations with symptom severity were present for the latter (Publication 1).

Secondly, we found positive effects of aerobic exercise on the structural and functional organization of the default mode network, the cortical-striatal-thalamic-cerebellar network, and the cortical-striatal-pallidal-thalamic-cortical loop. Adaptations within the default mode network were related to improvements in overall disorder severity (Publication 2).

Thirdly, we discovered positive associations between patients' aerobic fitness and the volume of the hippocampus, particularly prominent in the hippocampal subregions CA1-4 and DG. However, we did not find stable relationships with symptom severity and cognitive performance (Publications 3 and 4).

Fourthly, we observed exercise-induced increases in the hippocampal subfields CA1-4 and DG, but could not detect volume increases in the total hippocampus. However, these effects were not associated with relevant clinical parameters.

In summary, we identified four neural entities in schizophrenia – the hippocampus, the default-mode network, the cortical-striatal-thalamic-cerebellar network, and the cortical-striatal-pallidal-thalamic-cortical loop – that exhibit beneficial changes as a result of aerobic exercise. While we were able to demonstrate a few associations between these

neural changes and clinical improvements, further large-scale randomized controlled exercise studies in patients with schizophrenia are warranted to elucidate the clinical relevance of these neural adaptations.

5. Publikation 1

Roell, L., Maurus, I., Keeser, D., Karali, T., Papazov, B., Hasan, A., et al., *Association between aerobic fitness and the functional connectome in patients with schizophrenia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2022. 272(7): 1253-1272. DOI: 10.1007/s00406-022-01411-x

6. Publikation 2

Roell, L., Keeser, D., Papazov, B., Lembeck, M., Papazova, I., Greska, D., et al., *Effects of exercise on structural and functional brain patterns in schizophrenia – data from a multicenter randomized-controlled study*. Schizophr Bull, 2023. DOI: 10.1093/schbul/sbad113

7. Publikation 3

Maurus, I., Roell, L., Keeser, D., Karali, T., Papazov, B., Hasan, A., et al., *Associations between aerobic fitness, negative symptoms, cognitive deficits, and brain structure in schizophrenia-a cross-sectional study*. Schizophr, 2022. 8(1): 63. DOI: 10.1038/s41537-022-00269-1

8. Publikation 4

Maurus, I., Roell, L., Keeser, D., Papazov, B., Papazova, I., Lembeck, M., et al., *Fitness is positively associated with hippocampal formation subfield volumes in schizophrenia: a multiparametric magnetic resonance imaging study*. *Transl Psychiatry*, 2022. 12(1): 388. DOI: 10.1038/s41398-022-02155-x

9. Literaturverzeichnis

1. Maurus, et al., *Aerobic endurance training to improve cognition and enhance recovery in schizophrenia: design and methodology of a multicenter randomized controlled trial*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2020. 271: 315-324. DOI: 10.1007/s00406-020-01175-2
2. American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™*. 2013, Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
3. Charlson, F.J., et al., *Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016*. Schizophr Bull, 2018. 44(6): 1195-1203. DOI: 10.1093/schbul/sby058
4. Murray, C., *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet, 2018. 392(10159): 1789-1858. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32279-7
5. Perälä, J., et al., *Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population*. Arch Gen Psychiatry, 2007. 64(1): 19-28. DOI: 10.1001/archpsyc.64.1.19
6. Hjorthøj, C., et al., *Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Psychiatry, 2017. 4(4): 295-301. DOI: 10.1016/s2215-0366(17)30078-0
7. Laursen, T.M., et al., *Cause-specific life years lost among persons diagnosed with schizophrenia: Is it getting better or worse?* Schizophr Res, 2019. 206: 284-290. DOI: 10.1016/j.schres.2018.11.003
8. Jääskeläinen, E., et al., *A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia*. Schizophr Bull, 2013. 39(6): 1296-306. DOI: 10.1093/schbul/sbs130
9. Vita, A. and S. Barlati, *Recovery from schizophrenia: is it possible?* Curr Opin Psychiatry, 2018. 31(3): 246-255. DOI: 10.1097/yco.0000000000000407
10. Knapp, M., R. Mangalore, and J. Simon, *The global costs of schizophrenia*. Schizophr Bull, 2004. 30(2): 279-93. DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007078
11. Friston, K., et al., *The dysconnection hypothesis (2016)*. Schizophr Res, 2016. 176(2-3): 83-94. DOI: 10.1016/j.schres.2016.07.014
12. Stahl, S.M., *Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate*. CNS Spectr, 2018. 23(3): 187-191. DOI: 10.1017/s1092852918001013
13. Höflich, A., et al., *Ketamine-Induced Modulation of the Thalamo-Cortical Network in Healthy Volunteers As a Model for Schizophrenia*. Int J Neuropsychopharmacol, 2015. 18(9). DOI: 10.1093/ijnp/pyv040
14. Abram, S.V., et al., *Validation of ketamine as a pharmacological model of thalamic dysconnectivity across the illness course of schizophrenia*. Mol Psychiatry, 2022. 27(5): 2448-2456. DOI: 10.1038/s41380-022-01502-0
15. Goodkind, M., et al., *Identification of a common neurobiological substrate for mental illness*. JAMA Psychiatry, 2015. 72(4): 305-15. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2206
16. Sha, Z., et al., *Common Dysfunction of Large-Scale Neurocognitive Networks Across Psychiatric Disorders*. Biol Psychiatry, 2019. 85(5): 379-388. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.11.011
17. Cui, Y., et al., *Consistent brain structural abnormalities and multisite individualised classification of schizophrenia using deep neural networks*. Br J Psychiatry, 2022. 221(6): 732-739. DOI: 10.1192/bjp.2022.22
18. Kuo, S.S. and M.F. Pogue-Geile, *Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies*. Neurosci Biobehav Rev, 2019. 98: 85-94. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.030

19. van Erp, T.G., et al., *Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium*. Mol Psychiatry, 2016. 21(4): 547-53. DOI: 10.1038/mp.2015.63
20. Adriano, F., C. Caltagirone, and G. Spalletta, *Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis*. Neuroscientist, 2012. 18(2): 180-200. DOI: 10.1177/1073858410395147
21. Honea, R., et al., *Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies*. Am J Psychiatry, 2005. 162(12): 2233-45. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.12.2233
22. Brugger, S.P. and O.D. Howes, *Heterogeneity and Homogeneity of Regional Brain Structure in Schizophrenia: A Meta-analysis*. JAMA Psychiatry, 2017. 74(11): 1104-1111. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2663
23. Chopra, S., et al., *Network-based spreading of grey matter changes across different stages of psychosis*. medRxiv, 2023. DOI: 10.1101/2022.01.11.22268989
24. van Erp, T.G.M., et al., *Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium*. Biol Psychiatry, 2018. 84(9): 644-654. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023
25. Zhao, Y., et al., *Cortical Thickness Abnormalities at Different Stages of the Illness Course in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Psychiatry, 2022. 79(6): 560-570. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0799
26. Jalbrzikowski, M., et al., *Association of Structural Magnetic Resonance Imaging Measures With Psychosis Onset in Individuals at Clinical High Risk for Developing Psychosis: An ENIGMA Working Group Mega-analysis*. JAMA Psychiatry, 2021. 78(7): 753-766. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0638
27. Matsuda, Y. and K. Ohi, *Cortical gyrification in schizophrenia: current perspectives*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2018. 14: 1861-1869. DOI: 10.2147/ndt.S145273
28. Sasabayashi, D., et al., *Anomalous brain gyrification patterns in major psychiatric disorders: a systematic review and transdiagnostic integration*. Transl Psychiatry, 2021. 11(1): 176. DOI: 10.1038/s41398-021-01297-8
29. Dong, D., et al., *Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity*. Schizophr Bull, 2018. 44(1): 168-181. DOI: 10.1093/schbul/sbx034
30. Brandl, F., et al., *Specific Substantial Dysconnectivity in Schizophrenia: A Transdiagnostic Multimodal Meta-analysis of Resting-State Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging Studies*. Biol Psychiatry, 2019. 85(7): 573-583. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.12.003
31. Cao, H., et al., *Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization*. Nat Commun, 2018. 9(1): 1-9. DOI: 10.1038/s41467-018-06350-7
32. Cao, H., et al., *Evidence for cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a heritable trait for schizophrenia*. Transl Psychiatry, 2019. 9(1): 1-8. DOI: 10.1038/s41398-019-0531-5
33. Ji, J.L., et al., *Schizophrenia Exhibits Bi-directional Brain-Wide Alterations in Cortico-Striato-Cerebellar Circuits*. Cereb Cortex, 2019. 29(11): 4463-4487. DOI: 10.1093/cercor/bhy306
34. Avram, M., et al., *Cortico-thalamic hypo- and hyperconnectivity extend consistently to basal ganglia in schizophrenia*. Neuropsychopharmacology, 2018. 43(11): 2239-2248. DOI: 10.1038/s41386-018-0059-z
35. Anticevic, A., et al., *Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness*. Cereb Cortex, 2014. 24(12): 3116-30. DOI: 10.1093/cercor/bht165

36. Anticevic, A., et al., *Association of Thalamic Dysconnectivity and Conversion to Psychosis in Youth and Young Adults at Elevated Clinical Risk*. JAMA Psychiatry, 2015. 72(9): 882-91. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0566
37. Anticevic, A., et al., *Mediodorsal and visual thalamic connectivity differ in schizophrenia and bipolar disorder with and without psychosis history*. Schizophr Bull, 2014. 40(6): 1227-43. DOI: 10.1093/schbul/sbu100
38. Tu, P.C., et al., *Network-specific cortico-thalamic dysconnection in schizophrenia revealed by intrinsic functional connectivity analyses*. Schizophr Res, 2015. 166(1-3): 137-43. DOI: 10.1016/j.schres.2015.05.023
39. Welsh, R.C., A.C. Chen, and S.F. Taylor, *Low-frequency BOLD fluctuations demonstrate altered thalamocortical connectivity in schizophrenia*. Schizophr Bull, 2010. 36(4): 713-22. DOI: 10.1093/schbul/sbn145
40. Woodward, N.D. and S. Heckers, *Mapping Thalamocortical Functional Connectivity in Chronic and Early Stages of Psychotic Disorders*. Biol Psychiatry, 2016. 79(12): 1016-25. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.06.026
41. Woodward, N.D., H. Karbasforoushan, and S. Heckers, *Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2012. 169(10): 1092-9. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12010056
42. Lui, S., et al., *Resting-state brain function in schizophrenia and psychotic bipolar probands and their first-degree relatives*. Psychol Med, 2015. 45(1): 97-108. DOI: 10.1017/s003329171400110x
43. Haukvik, U.K., et al., *Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis*. J Psychiatr Res, 2018. 104: 217-226. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.08.012
44. Nakahara, S., M. Matsumoto, and T.G.M. van Erp, *Hippocampal subregion abnormalities in schizophrenia: A systematic review of structural and physiological imaging studies*. Neuropsychopharmacol Rep, 2018. 38(4): 156-166. DOI: 10.1002/npr2.12031
45. Ho, N.F., et al., *Progression from selective to general involvement of hippocampal subfields in schizophrenia*. Mol Psychiatry, 2017. 22(1): 142-152. DOI: 10.1038/mp.2016.4
46. Nakahara, S., et al., *Dentate gyrus volume deficit in schizophrenia*. Psychol Med, 2020. 50(8): 1267-1277. DOI: 10.1017/s0033291719001144
47. Antoniades, M., et al., *Verbal learning and hippocampal dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis*. Neurosci Biobehav Rev, 2018. 86: 166-175. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.12.001
48. Khalil, M., et al., *Structural brain correlates of cognitive function in schizophrenia: A meta-analysis*. Neurosci Biobehav Rev, 2022. 132: 37-49. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.11.034
49. Pijnenborg, G.H.M., et al., *Brain areas associated with clinical and cognitive insight in psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis*. Neurosci Biobehav Rev, 2020. 116: 301-336. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.06.022
50. O'Neill, A., A. Mechelli, and S. Bhattacharyya, *Dysconnectivity of Large-Scale Functional Networks in Early Psychosis: A Meta-analysis*. Schizophr Bull, 2019. 45(3): 579-590. DOI: 10.1093/schbul/sby094
51. Gaebel, W., A. Hasan, and P. Falkai, *S3-Leitlinie Schizophrenie*, ed. DGPPN. 2019, Berlin: Springer.
52. Huhn, M., et al., *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis*. Lancet, 2019. 394(10202): 939-951. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31135-3
53. Krause, M., et al., *Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2018. 268(7): 625-639. DOI: 10.1007/s00406-018-0869-3

-
54. Leucht, S., et al., *How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials*. Mol Psychiatry, 2009. 14(4): 429-47. DOI: 10.1038/sj.mp.4002136
 55. Leucht, S., et al., *Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors*. Am J Psychiatry, 2017. 174(10): 927-942. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16121358
 56. Fusar-Poli, P., et al., *Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials*. Schizophr Bull, 2015. 41(4): 892-899. DOI: 10.1093/schbul/sbu170
 57. Nielsen, R.E., et al., *Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia-a meta-analysis of randomized clinical trials*. Acta Psychiatr Scand, 2015. 131(3): 185-196. DOI: 10.1111/acps.12374
 58. Villalta-Gil, V., et al., *Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients?* Schizophr Res, 2006. 87(1-3): 246-53. DOI: 10.1016/j.schres.2006.06.013
 59. Rognoni, C., A. Bertolani, and C. Jommi, *Second-Generation Antipsychotic Drugs for Patients with Schizophrenia: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Metabolic and Cardiovascular Side Effects*. Clin Drug Investig, 2021. 41(4): 303-319. DOI: 10.1007/s40261-021-01000-1
 60. Wu, H., et al., *Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Schizophr Bull, 2022. 48(3): 643-654. DOI: 10.1093/schbul/sbac001
 61. Schmitt, A., et al., *Aerobic exercise in mental disorders: from basic mechanisms to treatment recommendations*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2019. 269(5): 483-484. DOI: 10.1007/s00406-019-01037-6
 62. Posadzki, P., et al., *Exercise/physical activity and health outcomes: an overview of Cochrane systematic reviews*. BMC Public Health, 2020. 20(1): 1-12. DOI: 10.1186/s12889-020-09855-3
 63. Smith, P.J., et al., *Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials*. Psychosom Med, 2010. 72(3): 239-252. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181d14633
 64. Ashdown-Franks, G., et al., *Exercise as Medicine for Mental and Substance Use Disorders: A Meta-review of the Benefits for Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes*. Sports Med, 2020. 50(1): 151-170. DOI: 10.1007/s40279-019-01187-6
 65. Dauwan, M., et al., *Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis*. Schizophr Bull, 2016. 42(3): 588-599. DOI: 10.1093/schbul/sbv164
 66. Firth, J., et al., *A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients*. Psychol Med, 2015. 45(7): 1343-1361. DOI: 10.1017/s0033291714003110
 67. Fernández-Abascal, B., et al., *In- and outpatient lifestyle interventions on diet and exercise and their effect on physical and psychological health: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in patients with schizophrenia spectrum disorders and first episode of psychosis*. Neurosci Biobehav Rev, 2021. 125: 535-568. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.005
 68. Vogel, J.S., et al., *The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis*. Psychiatry Res, 2019. 279: 295-305. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.03.012
 69. Sabe, M., S. Kaiser, and O. Sentissi, *Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis*. Gen Hosp Psychiatry, 2020. 62: 13-20. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2019.11.002

70. Firth, J., et al., *Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Schizophr Bull, 2017. 43(3): 546-556. DOI: 10.1093/schbul/sbw115
71. Xu, Y., et al., *Impact of aerobic exercise on cognitive function in patients with schizophrenia during daily care: A meta-analysis*. Psychiatry Res, 2022. 312: 114560. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114560
72. Shimada, T., et al., *Aerobic exercise and cognitive functioning in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis*. Psychiatry Res, 2022. 314: 114656. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114656
73. Vancampfort, D., et al., *Exercise improves cardiorespiratory fitness in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis*. Schizophr Res, 2015. 169(1-3): 453-457. DOI: 10.1016/j.schres.2015.09.029
74. De Hert, M., J. Detraux, and D. Vancampfort, *The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders*. Dialogues Clin Neurosci, 2018. 20(1): 31-40. DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert
75. Fan, Z., et al., *Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies*. J Psychiatr Res, 2013. 47(11): 1549-56. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.011
76. Foguet-Boreu, Q., et al., *Cardiovascular risk assessment in patients with a severe mental illness: a systematic review and meta-analysis*. BMC Psychiatry, 2016. 16: 141. DOI: 10.1186/s12888-016-0833-6
77. Ringen, P.A., et al., *Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions*. Front Psychiatry, 2014. 5: 137. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00137
78. von Hausswolff-Juhlin, Y., et al., *Schizophrenia and physical health problems*. Acta Psychiatr Scand, 2009(438): 15-21. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01309.x
79. Manu, P., et al., *Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management*. Acta Psychiatr Scand, 2015. 132(2): 97-108. DOI: 10.1111/acps.12445
80. Rege, S., *Antipsychotic induced weight gain in schizophrenia: mechanisms and management*. Aust N Z J Psychiatry, 2008. 42(5): 369-81. DOI: 10.1080/00048670801961123
81. Tek, C., et al., *Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications*. Early Interv Psychiatry, 2016. 10(3): 193-202. DOI: 10.1111/eip.12251
82. Holt, R.I., *The prevention of diabetes and cardiovascular disease in people with schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand, 2015. 132(2): 86-96. DOI: 10.1111/acps.12443
83. Stubbs, B., et al., *The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis*. Acta Psychiatr Scand, 2015. 132(2): 144-57. DOI: 10.1111/acps.12439
84. Vancampfort, D., et al., *Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis*. World Psychiatry, 2016. 15(2): 166-74. DOI: 10.1002/wps.20309
85. Mitchell, A.J., et al., *Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis*. Schizophr Bull, 2013. 39(2): 306-18. DOI: 10.1093/schbul/sbr148
86. Vancampfort, D., et al., *Promotion of cardiorespiratory fitness in schizophrenia: a clinical overview and meta-analysis*. Acta Psychiatr Scand, 2015. 132(2): 131-143. DOI: 10.1111/acps.12407
87. Stroup, T.S. and N. Gray, *Management of common adverse effects of antipsychotic medications*. World Psychiatry, 2018. 17(3): 341-356. DOI: 10.1002/wps.20567

-
88. Vancampfort, D., et al., *Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis*. *World Psychiatry*, 2017. 16(3): 308-315. DOI: 10.1002/wps.20458
 89. Dipasquale, S., et al., *The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review*. *J Psychiatr Res*, 2013. 47(2): 197-207. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.10.005
 90. Hartz, S.M., et al., *Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use*. *JAMA Psychiatry*, 2014. 71(3): 248-54. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3726
 91. Ohi, K., et al., *Smoking Rates and Number of Cigarettes Smoked per Day in Schizophrenia: A Large Cohort Meta-Analysis in a Japanese Population*. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019. 22(1): 19-27. DOI: 10.1093/ijnp/pyy061
 92. Šagud, M., et al., *Smoking in Schizophrenia: an Updated Review*. *Psychiatr Danub*, 2018. 30(4): 216-223. DOI:
 93. Maurus, et al., *Neurobiological effects of aerobic exercise, with a focus on patients with schizophrenia*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2019. 269(5): 499-515. DOI: 10.1007/s00406-019-01025-w
 94. Firth, J., et al., *The pro-cognitive mechanisms of physical exercise in people with schizophrenia*. *Br J Pharmacol*, 2017. 174(19): 3161-3172. DOI: 10.1111/bph.13772
 95. Pajonk, F.G., et al., *Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia*. *Arch Gen Psychiatry*, 2010. 67(2): 133-43. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.193
 96. Lin, J., et al., *Aerobic exercise and yoga improve neurocognitive function in women with early psychosis*. *NPJ Schizophr*, 2015. 1(0): 15047. DOI: 10.1038/npjpsz.2015.47
 97. Falkai, P., et al., *Improvement in daily functioning after aerobic exercise training in schizophrenia is sustained after exercise cessation*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021. 271(7): 1201-1203. DOI: 10.1007/s00406-021-01282-8
 98. Khonsari, N.M., et al., *Effect of Aerobic Exercise as Adjunct Therapy on the Improvement of Negative Symptoms and Cognitive Impairment in Patients With Schizophrenia: A Randomized, Case-Control Clinical Trial*. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2022. 60(5): 38-43. DOI: 10.3928/02793695-20211014-03
 99. Woodward, M.L., et al., *Hippocampal volume and vasculature before and after exercise in treatment-resistant schizophrenia*. *Schizophr Res*, 2018. 202: 158-165. DOI: 10.1016/j.schres.2018.06.054
 100. Damme, K.S.F., et al., *Exercise Intervention in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: Benefits to Fitness, Symptoms, Hippocampal Volumes, and Functional Connectivity*. *Schizophr Bull*, 2022. 48(6): 1394-1405. DOI: 10.1093/schbul/sbac084
 101. Malchow, B., et al., *Effects of endurance training on brain structures in chronic schizophrenia patients and healthy controls*. *Schizophr Res*, 2016. 173(3): 182-191. DOI: 10.1016/j.schres.2015.01.005
 102. Dean, D.J., et al., *A Supervised Exercise Intervention for Youth at Risk for Psychosis: An Open-Label Pilot Study*. *J Clin Psychiatry*, 2017. 78(9): 1167-1173. DOI: 10.4088/JCP.16m11365
 103. Rosenbaum, S., et al., *Aerobic exercise intervention in young people with schizophrenia spectrum disorders; improved fitness with no change in hippocampal volume*. *Psychiatry Res*, 2015. 232(2): 200-1. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.02.004
 104. van der Stouwe, E.C.D., et al., *Neural correlates of exercise training in individuals with schizophrenia and in healthy individuals: A systematic review*. *NeuroImage Clin*, 2018. 19: 287-301. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.04.018
 105. Svatkova, A., et al., *Physical Exercise Keeps the Brain Connected: Biking Increases White Matter Integrity in Patients With Schizophrenia and Healthy Controls*. *Schizophr Bull*, 2015. 41(4): 869-78. DOI: 10.1093/schbul/sbv033
 106. McEwen, S.C., et al., *A combined exercise and cognitive training intervention induces fronto-cingulate cortical plasticity in first-episode psychosis patients*. *Schizophr Res*, 2023. 251: 12-21. DOI: 10.1016/j.schres.2022.12.001

-
107. Takahashi, S., et al., *Effect of aerobic exercise combined with cognitive remediation on cortical thickness and prediction of social adaptation in patients with schizophrenia*. Schizophr Res, 2020. 216: 397-407. DOI: 10.1016/j.schres.2019.11.004
 108. Scheewe, T.W., et al., *Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls*. Eur Neuropsychopharmacol, 2013. 23(7): 675-85. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.008
 109. McEwen, S.C., et al., *Prefrontal and Hippocampal Brain Volume Deficits: Role of Low Physical Activity on Brain Plasticity in First-Episode Schizophrenia Patients*. J Int Neuropsychol Soc, 2015. 21(10): 868-79. DOI: 10.1017/s1355617715000983

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater und erstem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai für die herausragende Unterstützung in sämtlichen Phasen der Dissertation, für den kontinuierlichen und enorm inspirierenden inhaltlichen Austausch, der meine Begeisterung für die Forschung noch einmal verstärkt hat, und das Vertrauen in meine Person und die damit einhergehende Freiheit in der Ausgestaltung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich meiner zweiten Betreuerin Prof. Dr. med. Andrea Schmitt für die kompetente Unterstützung in sämtlichen strategischen und organisatorischen Fragen und für die fundierte Einführung in das wissenschaftliche Schreiben und das in diesem Rahmen enorm hilfreiche und detaillierte Feedback.

Zudem danke ich meinem dritten Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Alkomiet Hasan für die wertvollen Beiträge zu allen Publikationen, sowie den fundierten Austausch zu statistischen Analysen und methodischen Strategien.

Außerdem danke ich meiner Kollegin Dr. med. Isabel Maurus für die sehr vertrauensvolle und äußerst ertragreiche Zusammenarbeit, für den detaillierten inhaltlichen Austausch, der die Qualität dieser Arbeit noch einmal verbessert hat, und für die herausragende Unterstützung in organisatorischen und strategischen Fragen.

Mein Dank gilt zudem Dr. rer. biol. hum. Daniel Keeser für den bereichernden Austausch zu allen Fragen rund um die MRT-Datenanalyse und -interpretation und für die konstruktive Zusammenarbeit.

Des Weiteren danke ich allen Kolleginnen und Kollegen der Psychose-Arbeitsgruppe und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Neuroimaging Core Units (NICUM) für die hervorragende Zusammenarbeit und die stets angenehme Arbeitsatmosphäre an der psychiatrischen Klinik der LMU München.

Zuletzt danke ich meiner Familie und meiner Partnerin für die stabile Basis und die vertrauensvolle Begleitung, die die Grundlage für den erfolgreichen Abschluss dieser Promotion darstellte.

Anhang

9.1 Zusätzliche Publikationen

Die nachstehend aufgeführten Publikationen sind entweder als zusätzliche Ergebnisse aus diesem Dissertationsprojekt hervorgegangen oder sind im Rahmen von separaten Forschungsprojekten entstanden. Es handelt sich um begutachtete Publikationen, die in international bekannten Fachzeitschriften veröffentlicht wurden, sowie um Publikationen, die sich derzeit im Begutachtungsprozess befinden und als Preprints zur Verfügung stehen (Stand August 2023).

Preprint (*Erstautorschaft, derzeit im Review, Stand August 2023*)

Roell, L., Fischer, T., Keeser, D., Papazov, B., Lembeck, M., Papazova, I., et al., *Effects of aerobic exercise on hippocampal formation volume in people with schizophrenia – a systematic review and meta-analysis with original data from a randomized-controlled trial*. OSF Preprints, 2023. DOI: [osf.io/y2phs](https://doi.org/10.31233/osf.io/y2phs)

Publikation (*Co-Autorschaft*)

Falkai, P., Maurus, I., Schmitt, A., Malchow, B., Schneider-Axmann, T., Roell, L., et al., *Improvement in daily functioning after aerobic exercise training in schizophrenia is sustained after exercise cessation*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2021;271(7):1201-3. DOI: [10.1007/s00406-021-01282-8](https://doi.org/10.1007/s00406-021-01282-8)

Publikation (*Co-Autorschaft*)

Biel, A.L., Sterner, E., Roell, L., Sauseng, P., *Modulating verbal working memory with fronto-parietal transcranial electric stimulation at theta frequency: Does it work?* Eur J Neurosci, 2022;55(2):405-25. DOI: [10.1111/ejn.15563](https://doi.org/10.1111/ejn.15563)

Publikation (*Co-Autorschaft*)

Schmitt, A., Tatsch, L., Vollhardt, A., Schneider-Axmann, T., Raabe, F.J., Roell, L., et al., *Decreased Oligodendrocyte Number in Hippocampal Subfield CA4 in Schizophrenia: A Replication Study*. Cells, 2022;11(20):3242. DOI: [10.3390/cells11203242](https://doi.org/10.3390/cells11203242)

Publikation (*Co-Autorschaft*)

Falkai, P., Rossner, M.J., Raabe, F.J., Wagner, E., Keeser, D., Maurus, I., Roell, L., et al., *Disturbed Oligodendroglial Maturation Causes Cognitive Dysfunction in Schizophrenia: A New Hypothesis*. Schizophr Bull, 2023. DOI: [10.1093/schbul/sbad065](https://doi.org/10.1093/schbul/sbad065)

Publikation (Co-Autorschaft)

Maurus, I., Wagner, S., Campana, M., Roell, L., Strauss, J., Fernando, P., et al., *The relationship between blood-brain barrier dysfunction and neurocognitive impairments in first-episode psychosis: findings from a retrospective chart analysis*. BJPsych Open. 2023;9(3):e60. DOI: 10.1192/bjo.2023.22

Publikation (Co-Autorschaft)

Maywald, M., Pogarell, O., Levai, S., Paolini, M., Tschentscher, N., Rauchmann, B.S., Krause, D., Stoecklein, S., Goeringk, S., Roell, L., et al., *Neurofunctional differences and similarities between persistent postural-perceptual dizziness and anxiety disorder*. Neurolmage Clin, 2023;37:103330. DOI: 10.1016/j.nicl.2023.103330

9.2 Konferenzbeiträge

Die nachstehend aufgeführten öffentlichen Vorträge und Poster sind im Rahmen dieser Arbeit auf internationalen Fachkonferenzen präsentiert worden:

Poster (Kongress: Organization of Human Brain Mapping (OHBM))

Roell, L., Wunderlich, S., Hasan, A., Schmitt, A., Falkai, P., Keeser, D., *Exploring the biological plausibility of functional connectivity*. OHBM. Montreal: 23. Juli 2023.

Poster (Kongress: European College of Neuropsychopharmacology (ECNP))

Roell, L., Maurus, I., Keeser, D., Karali, T., Papazov, B., Hasan, A., et al., *Exploring effects of exercise on the functional connectome in patients with schizophrenia*. Neuroscience Applied, 2022;1:100569. DOI: 10.1016/j.nsa.2022.100569.

Vortrag (Kongress: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN))

Roell, L., Maurus, I., Keeser, D., Karali, T., Papazov, B., Hasan, A., et al., *Exploring the clinical relevance of exercise effects on hippocampal volume and connectivity in patients with schizophrenia*. DGPPN. Berlin: 24. November 2022.