

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

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Effekte und Implementierung von sportlicher Aktivität  
bei Menschen mit Schizophrenie**



Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Psychiatrie

vorgelegt von  
Dr. med. Isabel Kathrin Maurus

(2026)

# Inhaltsverzeichnis

|           |                                                                                                                                                                                              |                  |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>1.</b> | <b><i>Einleitung .....</i></b>                                                                                                                                                               | <b><i>4</i></b>  |
| 1.1       | Stand der Forschung.....                                                                                                                                                                     | 4                |
| 1.2       | Fragestellungen und Zielsetzung des Habilitationsprojekts .....                                                                                                                              | 9                |
| <b>2.</b> | <b><i>Zusammenfassung und Bedeutung für das Fachgebiet.....</i></b>                                                                                                                          | <b><i>11</i></b> |
| <b>3.</b> | <b><i>Methoden.....</i></b>                                                                                                                                                                  | <b><i>13</i></b> |
| 3.1       | Studiendesign der ESPRIT C3 Studie .....                                                                                                                                                     | 13               |
| 3.2       | Assessments von Psychopathologie und Funktionsniveau .....                                                                                                                                   | 14               |
| 3.3       | Kognitive Testungen.....                                                                                                                                                                     | 15               |
| 3.4       | Laktattestung zur Bestimmung der körperlichen Fitness .....                                                                                                                                  | 17               |
| 3.5       | Aerobes Ausdauertraining.....                                                                                                                                                                | 17               |
| 3.6       | Beweglichkeits-, Kraft-, und Gleichgewichtstraining .....                                                                                                                                    | 18               |
| 3.7       | Strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomographie .....                                                                                                                                | 20               |
| 3.8       | Probandenkollektiv .....                                                                                                                                                                     | 22               |
| <b>4.</b> | <b><i>Detaillierte Darstellung der habilitationsrelevanten Originalarbeiten .....</i></b>                                                                                                    | <b><i>23</i></b> |
| 4.1       | <b>Effekte von körperlichem Training und weiteren Lebensstilinterventionen auf Symptome und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Schizophrenie .....</b>                                       | <b>23</b>        |
| 4.1.1     | Resistance training in patients with schizophrenia: Concept and proof of principle trial.....                                                                                                | 23               |
| 4.1.2     | Exercise as an add-on treatment in individuals with schizophrenia: Results from a large multicenter randomized controlled trial .....                                                        | 26               |
| 4.1.3     | EPA guidance on lifestyle interventions for adults with severe mental illness: a meta-review of the evidence .....                                                                           | 34               |
| 4.2       | <b>Effekte von körperlichem Training auf Gehirnstruktur und Konnektivität bei Schizophrenie .....</b>                                                                                        | <b>39</b>        |
| 4.2.1     | Fitness is positively associated with hippocampal formation subfield volumes in schizophrenia: a multiparametric magnetic resonance imaging study.....                                       | 39               |
| 4.2.2     | 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 ..... | 43               |
| 4.2.3     | Effects of exercise on structural and functional brain patterns in schizophrenia - data from a multicenter randomized-controlled study .....                                                 | 49               |
| 4.3       | <b>Zusammenhang kognitiver Defizite und Liquorbefunde bei Schizophrenie... 55</b>                                                                                                            |                  |
| 4.3.1     | The relationship between blood-brain barrier dysfunction and neurocognitive impairments in first-episode psychosis: findings from a retrospective chart analysis.....                        | 55               |
| 4.4       | <b>Implementierung sportlicher Aktivität bei Menschen mit psychischer Erkrankung.....</b>                                                                                                    | <b>60</b>        |

|           |                                                                                                                   |           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.4.1     | Determinants of physical activity and exercise in individuals with mental illness – a cross-sectional study ..... | 60        |
| <b>5.</b> | <b><i>Diskussion der übergreifenden Fragestellungen und Ausblick.....</i></b>                                     | <b>67</b> |
| 5.1       | Klinische Relevanz der Befunde .....                                                                              | 67        |
| 5.2       | Anforderungen an künftige Studien bzgl. sportlicher Aktivität.....                                                | 70        |
| 5.3       | Maßnahmen zur Implementierung von Sportinterventionen .....                                                       | 71        |
| <b>6.</b> | <b><i>Literaturverzeichnis.....</i></b>                                                                           | <b>73</b> |
| <b>7.</b> | <b><i>Anlagen.....</i></b>                                                                                        | <b>95</b> |
| 7.1       | Erklärung zur eigenständigen Anfertigung .....                                                                    | 95        |
| 7.2       | Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen .....                                                       | 96        |
| 7.2.1     | Veröffentlichungen als Erst-und Letztautorin .....                                                                | 96        |
| 7.2.2     | Buchkapitel .....                                                                                                 | 98        |
| 7.2.3     | Veröffentlichungen als Koautorin .....                                                                            | 99        |
| 7.3       | Lebenslauf.....                                                                                                   | 104       |
| 7.4       | Danksagung .....                                                                                                  | 105       |
| 7.5       | Übersicht habilitationsrelevanter Originalarbeiten .....                                                          | 106       |

# 1. Einleitung

## 1.1 Stand der Forschung

Hippokrates, der als Vater der modernen Medizin gilt, wird der folgende Ausspruch zugeschrieben: *„Wenn wir jedem Individuum das richtige Maß an Nahrung und Bewegung zukommen lassen könnten, nicht zu viel und nicht zu wenig, hätten wir den sichersten Weg zur Gesundheit gefunden.“* (Buford et al., 2013) Diese Ansicht wird mittlerweile von wissenschaftlichen und staatlichen Organisationen wie der WHO, dem American College of Sports Medicine, der American Heart Association, sowie auch der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung geteilt (Bayles, 2023; Piercy et al., 2018; Rütten et al., 2017; WHO, 2020). Die Effekte von Sport auf die psychische Gesundheit sind hingegen erst seit kürzerer Zeit Forschungsgegenstand. Studien konzentrierten sich zunächst auf die allgemeinen psychologischen Vorteile von körperlicher Aktivität und stellten fest, dass Sport einen positiven Effekt auf Stimmung und Wohlbefinden ausüben kann (Biddle et al., 2000; Paluska et al., 2000; Scully et al., 1998). Diese Erkenntnisse wurden zuletzt mehr und mehr auch auf die Behandlung von Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen, wie der Schizophrenie, übertragen.

### **Schizophrenie – Bedarf an neuen Behandlungsansätzen**

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine schwere, psychische Erkrankung, die in der späten Jugend oder im jungen Erwachsenenalter ihren Ausgang nimmt, eine Lebenszeitprävalenz von etwa 0.7% aufweist (Moreno-Küstner et al., 2018) und weltweit ungefähr 24 Millionen Menschen betrifft (WHO, 2024). Die Erkrankung führt dabei meist zu lebenslangen Beeinträchtigung der Betroffenen und weist nur geringe Remissionsraten auf (Charlson et al., 2018; James et al., 2018). Dies geht mit immensen sozioökonomischen Folgeschäden einher (Kotzeva et al., 2023). So findet sich die Schizophrenie unter den 20 häufigsten Ursachen der globalen Krankheitslast (Vigo et al., 2016).

Unter der Diagnose Schizophrenie wird eine relative breite klinische Entität gefasst, die phänomenologisch von bestimmten Verlaufsformen und Symptomkonstellationen definiert wird. So werden sogenannte Positivsymptome unterschieden, zu welchen beispielsweise Halluzinationen und Wahnvorstellungen gehören. Zu den Negativsymptomen gehören eine Reduktion emotionalen Reaktionen und von Motivation, eine verminderte Fähigkeit, Freude zu empfinden, Spracharmut, sowie ein sozialer Rückzug (American Psychiatric Association, 2013). Zudem ist bei den Betroffenen ein breites Spektrum kognitiver Funktionen beeinträchtigt, worunter eine verminderte Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, ein reduziertes Arbeits-, verbales und visuelles Gedächtnis, sowie ein eingeschränktes logisches

Denken, eingeschränkte Problemlösefähigkeiten, Sprachflüssigkeit und psychomotorische Fähigkeiten fallen (Green et al., 2000; Lepage et al., 2014; Ventura et al., 2009).

Bzgl. der Pathogenese der Schizophrenie ist eine hohe erbliche Komponente evident (ca. 81%), mit einer Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen von fast 50%, was wiederum auch die Rolle von Umwelteinflüssen, wie z.B. einem Migrationshintergrund oder das Aufwachsen in einer urbanen Gegend, verdeutlicht (MacDonald et al., 2009). Auch finden sich im Vergleich zur nicht-erkrankten Bevölkerung Abweichungen bzgl. struktureller und funktioneller cerebraler Befunde. So sind bereits bei Menschen mit einer ersten Erkrankungsepisode die Seiten- und der dritte Ventrikel erweitert, während das globale Hirnvolumen leicht reduziert ist (MacDonald et al., 2009). Weitere regionale Befunde betreffen u.a. den Hippocampus, die bilaterale Insula, den anterioren cingulären Cortex, den präfrontalen Cortex, die Amygdala sowie den Thalamus, welche ebenfalls von Volumenminderungen betroffen sind (Cui et al., 2022; Goodkind et al., 2015; Kuo et al., 2019; Sha et al., 2019). Beeinträchtigungen der funktionalen Konnektivität treten darüber hinaus in einer Reihe von Netzwerken, wie dem Salienznetzwerk, dem Default-Mode-Netzwerk oder dem fronto-parietalem Netzwerk auf (Brandl et al., 2019; Dong et al., 2018; Sha et al., 2019).

Die Erkrankung tritt zumeist in akuten Schüben auf, sogenannte schizophrene Episoden, welche vorrangig durch eine Exazerbation von Positivsymptomen gekennzeichnet sind. Die leitliniengerechte psychopharmakologische Therapie mittels Antipsychotika vermag diese Episoden überwiegend gut zu kupieren (Huhn et al., 2019). Längerfristig kommen jedoch meist die hohen Nebenwirkungsraten der eingesetzten Medikation, deren unzureichend umfassende Wirkung auf symptomatischer Ebene sowie hohe Rückfallquoten zum Tragen. Insbesondere für Negativsymptome und kognitive Defizite stehen bisher keine adäquaten Behandlungsstrategien zur Verfügung, so dass diese oft dauerhaft persistieren (Goff et al., 2011; Leucht et al., 2017; Nielsen et al., 2015). Gerade jedoch diese beiden Symptomkomplexe ziehen eine deutliche Beeinträchtigung der beruflichen und sozialen Funktionsfähigkeit nach sich und reduzieren die Lebensqualität der Betroffenen erheblich (Attepe Özden et al., 2023; Fusar-Poli et al., 2015; Villalta-Gil et al., 2006). Negativsymptome und kognitive Defizite stellen somit eine Hauptursache für die negative Prognose bei Menschen mit Schizophrenie dar (Green, 2016).

Darüber hinaus besteht bei Menschen mit einer Schizophrenie eine erhöhte Morbidität und Mortalität insbesondere durch Herz-Kreislaufkrankungen, welche eine Folge von Lebensstilfaktoren, aber auch der gängigen medikamentösen Behandlung sein können (Correll et al., 2017; Laursen et al., 2012). So weisen Menschen mit einer Schizophrenie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine geringere körperliche Aktivität im Alltag auf (Vancampfort et al., 2017), nehmen kalorienreichere Mahlzeiten zu sich (Teasdale et al., 2019) und rauchen häufiger (Fornaro et al., 2022). Antipsychotika führen zudem überwiegend zu

einer deutlichen Gewichtszunahme sowie zu Veränderungen im Bereich des Cholesterin-, Triglycerid- und Glucosestoffwechsels (Mitchell et al., 2013; Pillinger et al., 2020). Hierdurch wird das Auftreten eines metabolischen Syndroms begünstigt, welches wiederum in einer erhöhten Prävalenz von Diabetes mellitus Typ II und von kardiovaskulären Folgeerkrankungen wie einer Koronaren Herzerkrankung, Herzinsuffizienzen, Myokardinfarkten oder Schlaganfällen resultiert (Firth et al., 2019). Insgesamt haben die genannten Faktoren einen maßgeblichen Einfluss auf die erhöhte Morbidität und vorzeitige Mortalität bei Menschen mit Schizophrenie, deren Lebenserwartung mindestens zehn Jahre unter der der Allgemeinbevölkerung liegt (Laursen et al., 2019).

Vordringlich ist es also, neue Therapieverfahren zu etablieren, welche sich auf zugrundeliegende neurobiologische Befunde stützen und auch Symptomdomänen zu adressieren vermögen, für welche es bisher nur unzulängliche Behandlungsmöglichkeiten gibt, um die Prognose von Menschen mit Schizophrenie sowohl auf der psychischen als auch auf der physischen Ebene anhaltend zu verbessern.

### **Sport als mögliche Add-on Therapie**

Regelmäßige sportliche Aktivität könnte zu einem derartigen Therapieverfahren entwickelt werden, da sie sämtliche der genannten Aspekte zu adressieren vermag. Hinweise hierfür gründen auf den Erkenntnissen von anderen Populationen, in welchen die Effekte von Sporttherapie bereits detaillierter dargelegt werden konnten. So ist aus Studien innerhalb der gesunden Bevölkerung bereits evident, welche immense Bedeutung körperliche Aktivität zur Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen hat. Neben der Reduktion von Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie (Dimeo et al., 2012; Kelley et al., 2001) und des Diabetes mellitus (Ivy, 1997; Praet et al., 2009) vermag diese auch die Gesamtmortalität signifikant zu reduzieren (Myers et al., 2004; Wen et al., 2011).

Neben diesen protektiven kardiovaskulären Effekten wird zunehmend davon ausgegangen, dass sportliche Aktivität auch Veränderungen im zentralen Nervensystem nach sich zieht und hierdurch sowohl eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bewirken kann, (Daskalopoulou et al., 2017; Gomez-Pinilla et al., 2013), als auch einen positiven Einfluss auf den Verlauf von psychischen Erkrankungen zu nehmen vermag.

Sportinterventionen gewinnen somit zunehmend an klinischer Bedeutung zur Prophylaxe und Therapie verschiedener neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, wie z.B. von Demenzen (López-Ortiz et al., 2021; Yu et al., 2020) oder unipolaren Depressionen (Choi et al., 2019; Heissel et al., 2023).

## **Neurobiologische Effekte von Sport**

Ausgangspunkt für diese Entwicklung waren ursprünglich Erkenntnisse aus Tiermodellen (Voss et al., 2013), in welchen zahlreiche Adaptationsvorgängen im zentralen Nervensystem als Folge von aerobem Training (Ausdauertraining) identifiziert werden konnten. Ein besonders bemerkenswerter Befund ist hierbei, dass aerobes Training im Mausmodell zu einer Volumenzunahme des Hippocampus zu führen vermochte, welche durch eine vermehrte Neurogenese bedingt war und mit kognitiven Verbesserungen einherging (van Praag et al., 2005). Der Hippocampus ist dabei eine Gehirnregion, welche wesentlich für die Gedächtnisbildung und gleichzeitig bei zahlreichen neuropathologischen Prozessen betroffen ist. So zeigen sich bei Demenzen (v.a. Alzheimer Demenz), aber auch bei affektiven Erkrankungen und insbesondere auch bei Menschen mit einer Schizophrenie regelhaft reduzierte Hippocampus-Volumina im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung (Goodkind et al., 2015).

Regelmäßiges sportliches Training scheint sich auch in klinischen Studien in einem höheren Hippocampusvolumen und einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zu inaktiven Kontrollgruppen widerzuspiegeln, wobei sich dieser Befund jedoch v.a. in älteren Populationen als robuster erwiesen hat und in der Allgemeinbevölkerung zumindest für das gesamte Hippocampusvolumen und bei Menschen mit einer Schizophrenie nicht einheitlich gezeigt werden konnte (Firth et al., 2018; Ott et al., 2019; Thomas et al., 2013). Innerhalb unserer Gruppe wurden bereits zwei Vorstudien zu den Effekten von Sport bei Schizophrenie durchgeführt (Malchow et al., 2016; Malchow et al., 2015; Pajonk et al., 2010). Bei der ersten Studie wurden bei jeweils acht männlichen Teilnehmern mit einer chronischen Schizophrenie vor und nach 12-wöchigem Ausdauertraining (Interventionsgruppe) oder Tischfußballspielen (Kontrollgruppe) mit drei Einheiten zu je 30min pro Woche ein Rating der Psychopathologie, neurokognitive Tests und eine Messung des Hippocampusvolumens (strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT)) durchgeführt. Als Hauptbefund wurde eine Zunahme des Hippocampus Volumens nach dem Ausdauertraining um ca. 12% bei den Menschen mit Schizophrenie gefunden, jedoch keine bei den Teilnehmern mit Schizophrenie, welche Tischfußball spielten. Außerdem hatte sich bei den Teilnehmern der Ausdauergruppe mit Schizophrenie eine Verbesserung in Ratings für das Kurzzeitgedächtnis und der Negativsymptomatik gezeigt (Pajonk et al., 2010).

In einer zweiten Studie mit ähnlichem Design aber einer größeren Stichprobe (21 Teilnehmer\*innen mit Schizophrenie je Trainingsgruppe sowie eine gesunde Kontrollgruppe) zeigten sich Steigerungen des psychosozialen Funktionsniveaus und der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie Volumenzunahmen der linken temporalen Gyri nach dem Ausdauertraining auf den Fahrradergometern (Malchow et al., 2016; Malchow et al., 2015). Darüber hinaus wurden Volumenveränderungen im linken Cornu ammonis 4 und Gyrus

dentatus gefunden und es konnte festgestellt werden, dass diese Veränderungen signifikant von polygenen sowie zell-spezifischen Schizophrenie-Risikoscores beeinflusst wurden (Papiol et al., 2019; Papiol et al., 2017).

In Bezug auf die funktionelle Konnektivität berichteten einzelne Studien zum Teil sportinduzierte Verbesserungen, jedoch konnten diese noch nicht konsistent nachgewiesen werden (Moore et al., 2022).

Zusammenfassend gibt es also Hinweise, dass sich eine regelmäßige sportliche Aktivität auf verschiedene Bereiche des Gehirns in morphologischer und funktioneller Weise auswirken kann, vor allem bei Menschen mit Schizophrenie stehen hier jedoch zusätzliche belastbare Befunde aus.

Die bisher postulierten neurobiologischen Effekte durch sportliches Training bei Menschen mit Schizophrenie sind in Abbildung 1 dargestellt.

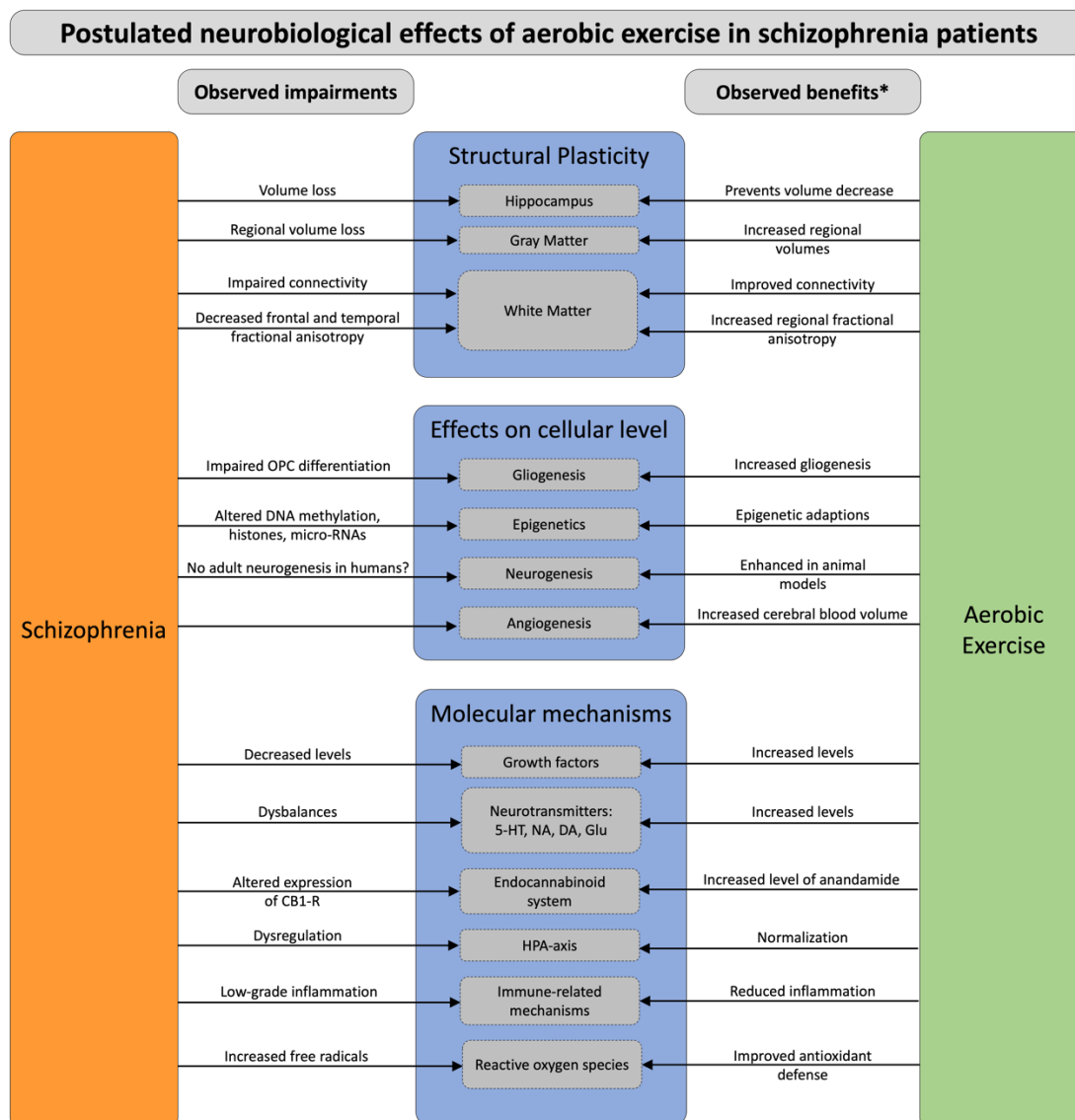


Abb.1: Modell bzgl. vermuteter neurobiologischer Effekte von Ausdauertraining bei Schizophrenie; adaptiert von (Maurus et al., 2019a)

## **Kenntnisstand bzgl. der Effekte von Sport auf Symptome der Schizophrenie**

Mit dem zunehmenden Interesse an sportlichen Interventionen zur Therapie für Menschen mit psychischen Erkrankungen erscheint eine ständig wachsende Zahl an Einzelstudien, deren Ergebnisse bereits in mehreren systematischen Literaturübersichten und Metaanalysen zusammengefasst wurden. Eine vielzitierte Meta-Analyse über zehn Einzelstudien, welche die Auswirkungen von sportlicher Aktivität (v.a. Ausdauertraining) auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Menschen mit Schizophrenie untersuchte, zeigte positive Effekte im Vergleich zu den Kontrollinterventionen für die globale Kognition, das Arbeitsgedächtnis, die soziale Kognition und Aufmerksamkeit bei Menschen mit Schizophrenie (Firth et al., 2017a) . Anhand von Meta-Regressionsanalysen kamen die Autoren zu dem Schluss, dass größere Bewegungsumfänge auch mit vermehrten Verbesserungen der globalen Kognition verbunden waren. Darüber hinaus erwies sich professionell betreutes Training als wirksamer.

Eine weitere einflussreiche Metaanalyse von 29 Studien zu den Gesamteffekten von Sport bei Menschen mit Schizophrenie ergab, dass sportliche Aktivität gegenüber den Kontrollinterventionen bzgl. einer Verbesserung des Gesamtschweregrads der psychopathologischen Symptome überlegen war und hierbei auch stärkere Effekte auf die einzelnen Domänen der Positiv-, Negativ-, und Allgemeinsymptomatik erzielen konnte sowie depressive Symptome zu lindern vermochte. Darüber hinaus konnte eine Verbesserung der Lebensqualität aufgezeigt werden (Dauwan et al., 2016). Seither sind zahlreiche weitere Einzelstudien und Literaturübersichten erschienen, die sich mit den Effekten von Sport bei Menschen mit Schizophrenie befassen (Maurus et al., 2024), welche zum Teil jedoch methodische Schwächen aufweisen.

## **1.2 Fragestellungen und Zielsetzung des Habilitationsprojekts**

Die bisherigen Erkenntnisse zu den sportinduzierten Effekten bei Menschen mit Schizophrenie stützten sich lange Zeit lediglich auf monozentrische Einzelstudien (und Metaanalysen derselben), deren Ergebnisse auf Grund ihres Designs jedoch überwiegend nur eingeschränkte Schlüsse zulassen.

So berichteten viele der Studien keine exakten Trainingsparameter, wiesen keine Kontrollgruppe oder Randomisierungsverfahren auf oder verfügten über eine nur unzulängliche Stichprobengröße. Darüber hinaus variierten die eingesetzten Interventionen und Ergebnisvariablen stark (Malchow et al., 2013; Schmitt et al., 2019). Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studien mit wissenschaftlicher Trainingsmethodik waren zu diesem Thema bislang nicht verfügbar. Diese Einschränkungen haben die Entwicklung effizienter Trainingsprogramme und die Empfehlung von Sporttherapien in Behandlungsrichtlinien mit hohem Evidenzniveau bisher limitiert.

Zugleich sind auch die neurobiologischen Grundlagen der postulierten positiven Effekte von Sport bei Menschen mit Schizophrenie auf ihren unterschiedlichen Ebenen noch nicht ausreichend verstanden. Eine nähere Kenntnis der Zielstrukturen von sportinduzierten Effekten könnte zum einen dazu beitragen, Interventionen so zu optimieren, dass diese größtmögliche Effekte zu erzielen vermögen. Zum anderen wäre ein besseres mechanistisches Verständnis hilfreich, um Biomarker für ein Ansprechen auf körperliches Training zu identifizieren oder sogar letztlich, um individualisierte Therapien anbieten zu können, die beispielsweise in Trainingsform und -intensität für ein optimales Profitieren angepasst werden können.

Vor dem Hintergrund der bisherigen Forschung und den dargestellten Limitationen ist das Ziel der vorliegenden Habilitation, die Effekte von regelmäßiger sportlicher Aktivität bei Menschen mit einer Schizophrenie in einem multizentrischem Studiendesign auf Symptomlast, kognitive Defizite und kardiovaskuläre Risikofaktoren zu bestimmen. Dies soll einen Beitrag dazu leisten, Therapieempfehlungen bzgl. Sport für Menschen mit Schizophrenie zu optimieren, die Beeinträchtigungen durch die Erkrankung zu reduzieren und die Krankheitsprognose der Betroffenen zu verbessern.

Gleichzeitig sollen die neurobiologischen Grundlagen der sportinduzierten Effekte insbesondere anhand von Daten aus der strukturellen und funktionellen Bildgebung näher untersucht werden, um Biomarker für ein Ansprechen auf körperliches Training zu etablieren. Zuletzt soll sich die vorliegende Habilitation auch der Frage widmen, wie regelmäßige sportliche Aktivität als nebenwirkungsarme Add-on Therapie vermehrt in den Gesamtbehandlungsplan von Menschen mit Schizophrenie integriert werden kann.

## 2. Zusammenfassung und Bedeutung für das Fachgebiet

In der vorliegenden Habilitationsschrift werden die durchgeführten Arbeiten vorgestellt, die die Effekte von sportlicher Aktivität sowie deren neurobiologische Grundlagen näher untersuchen und deren Implementierung als Therapieverfahren fördern sollen.

Die Hauptergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: In der initial vorgestellten Pilotstudie zum Krafttraining wurde eine Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus in der Interventionsgruppe festgestellt (Maurus et al., 2019b). Die groß angelegte, multizentrische, randomisierte, kontrollierte ESPRIT C3-Studie, die die Effekte von Ausdauersport mit denen einer Beweglichkeits-, Kraft-, und Gleichgewichts-Kontrollintervention verglich, zeigte signifikante Effekte in beiden Gruppen, insbesondere in Bezug auf die Positiv-, Allgemein- und Gesamtsymptomatik, die kognitive Leistungsfähigkeit und das Funktionsniveau im Alltag (Maurus et al., 2023a).

Zudem wurde ein Leitfaden samt systematischer Literaturrecherche für die European Psychiatric Association erstellt, um die Effekte von Lifestyle-Interventionen bei Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen zu untersuchen. Die Evidenz stützt die Anwendung von Interventionen, die Verhaltensänderungen, Ernährungsumstellungen und sportliche Aktivität kombinieren, um das Gewicht zu reduzieren und die kardiovaskuläre Gesundheit zu verbessern. Insbesondere bei schweren Depressionen und bei Schizophrenie sind die positiven Effekte von sportlicher Aktivität auch als alleinstehende Intervention mittlerweile belegt, während im Bereich von Ernährungs- und Schlafinterventionen sowie bei bipolaren Erkrankungen noch Forschungslücken bestehen (Maurus et al., 2024).

Im Rahmen der Untersuchung der neurobiologischen Effekte von Sport wurden zunächst Querschnittsdaten herangezogen, um die aerobe Fitness der Teilnehmer\*innen mit dem Volumen der Hippocampus-Subfelder zu korrelieren. Signifikante Zusammenhänge konnten für den Gyrus dentatus, Cornu Ammonis 1-4 sowie das Subiculum nachgewiesen werden (Maurus et al., 2022).

Zwei weitere Arbeiten analysierten die longitudinalen Effekte von Ausdauertraining. In der ersten Arbeit konnte gezeigt werden, dass das 6-monatige Training zu einer Volumenzunahme in Subfeldern der Hippocampus-Formation führte (Roell et al., 2024). Eine Metaanalyse früherer Einzelstudien zeigte jedoch keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtvolumen des Hippocampus. In der zweiten Arbeit wurden sportinduzierte Veränderungen in regionalen Hirnvolumina, kortikaler Dicke, Gyrfikation und funktionaler Konnektivität untersucht. Die Ergebnisse wiesen auf strukturelle und funktionelle Anpassungen in Netzwerken wie dem Default-Mode-Netzwerk und dem kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Kreislauf hin, wobei eine Volumenzunahme im rechten posterioren cingulären Gyrus mit einer Verbesserung der allgemeinen Krankheitsschwere korrelierte (Roell et al., 2023).

Eine weitere Studie untersuchte die Ätiopathogenese kognitiver Defizite bei Schizophrenie, welche eine wesentliche Zielgröße für Sportinterventionen darstellen. Hierbei wurden Zusammenhänge zwischen kognitiven Testungen und Liquorbefunden bei Ersterkrankten analysiert. Die Hypothese, dass Menschen mit erhöhten Markern einer Störung der Blut-Hirn-Schranke auch vermehrte kognitive Defizite aufweisen, konnte nicht bestätigt werden. Auffällig war jedoch, dass Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke bei männlichen Ersterkrankten häufiger und ausgeprägter waren als bei weiblichen Patientinnen (Maurus et al., 2023b).

Abschließend werden die Ergebnisse einer groß angelegten, online-basierten Befragung dargestellt. In dieser wurden Kontextfaktoren für die Implementierung sportlicher Aktivitäten und insbesondere Zusammenhänge zwischen Vorerfahrungen mit Sport, Bewegungsmotiven, Persönlichkeitsmerkmalen und der sportlichen Aktivität bei Menschen mit psychischen Erkrankungen untersucht. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung eines hohen Aktivitätsniveaus in der Kindheit und Jugend sowie die Rolle autonomer Motivation und Selbstwirksamkeit als Schlüssel zur Förderung und Aufrechterhaltung regelmäßiger sportlicher Aktivität (Koepl et al., 2025).

Zusammenfassend haben die dargestellten Arbeiten eine weitreichende Bedeutung für die Ergänzung von sportlicher Aktivität in der Behandlung von Menschen mit Schizophrenie. Die gezeigten signifikanten Verbesserungen der Positiv-, Allgemein- und Gesamtsymptomatik, sowie in der kognitiven Leistungsfähigkeit und dem Funktionsniveau im Alltag verdeutlichen, dass sportliche Aktivität, insbesondere in Form von Ausdauer-, aber auch als Krafttraining, eine wirkungsvolle Add-on Therapie zu bisherigen Standardverfahren darstellen kann. Die neurobiologischen Anpassungen, wie die Volumenzunahme in bestimmten Subfeldern der Hippocampus-Formation, die im Rahmen der Arbeiten nachgewiesen wurden, belegen dabei, dass sportliche Aktivität nicht nur symptomatisch wirkt, sondern auch strukturelle und funktionelle Adaptationen im Gehirn bedingen kann. Diese Erkenntnisse unterstützen die Integration von regelmäßiger sportlicher Aktivität als festen Bestandteil der Behandlung von Schizophrenie, da dies zu einer Verminderung krankheitsbedingter Einschränkungen zu führen vermag. Es wird zunehmend deutlich, dass sportliche Aktivität als nicht-pharmakologische Intervention in den Behandlungsplan aufgenommen werden sollte, um sowohl die psychische als auch die physische Gesundheit von Menschen mit Schizophrenie zu fördern.

## 3. Methoden

### 3.1 Studiendesign der ESPRIT C3 Studie

In Rahmen des Forschungsverbundes ESPRIT (Enhancing Schizophrenia Prevention and Recovery through Innovative Treatments) wurden neue Präventions- und Behandlungsansätze bei Schizophrenie erforscht. Die hier berichtete ESPRIT C3 Studie sollte in diesem Rahmen Ausdauertraining als innovative Add-on Therapie untersuchen. Die Studie wurde an fünf Universitätskliniken in Deutschland durchgeführt (LMU München, ZI Mannheim, Charité Berlin, HU Düsseldorf und RWTH Aachen). Es handelte sich dabei um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, Rater-verblindete, klinische Studie im zweiarmligen Parallelgruppendesign. Vor Beginn der Studie gaben die Teilnehmer\*innen eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Alle Studienverfahren entsprachen der Deklaration von Helsinki und wurden von den lokalen Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren genehmigt. Die Teilnehmer\*innen absolvierten ein sechsmonatiges Trainingsprogramm unter sportwissenschaftlicher Anleitung, das entweder aus einem aeroben Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer (Interventionsgruppe) oder einem Beweglichkeits-, Kraft- und Gleichgewichtstraining (Kontrollintervention) bestand. Der Trainingsumfang beider Gruppen umfasste dabei dreimal wöchentlich 50min gemäß internationalen Empfehlungen (American College of Sports Medicine (Garber et al., 2011b)). Hieran schloss sich eine 6-monatige Nachbeobachtungszeit ohne Trainings an.

Der primäre Endpunkt der Studie wurde als Abbruch aus jedweden Gründen definiert (all-cause discontinuation); sekundäre Endpunkte waren die Effekte des Trainings auf psychopathologische Parameter, Ratings der kognitiven Leistungsfähigkeit und des Funktionsniveaus im Alltag. Darüber hinaus wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben. Um die hirnstrukturellen-und funktionellen Grundlagen von möglichen Veränderungen im Bereich der Schizophrenie-Symptome näher zu untersuchen, wurden mittels Magnetresonanztomographie Effekte des sportlichen Trainings auf die Neuroplastizität untersucht. Die wesentlichen Messzeitpunkte fielen dabei auf den Beginn der aktiven Studienphase, auf den Abschluss von drei und sechs Monaten Training, sowie auf das Ende des sechsmonatigen inaktiven Follow-ups. Eine Übersicht zum Aufbau der Studie gibt Abbildung 2.

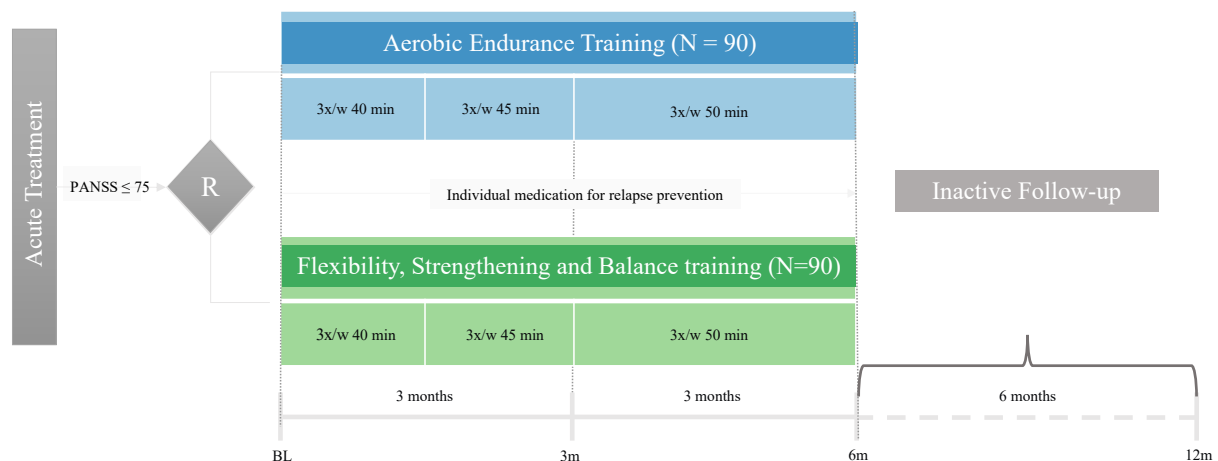


Abb.2: Flow-chart der ESPRIT C3 Studie; 3m, 6m: Visite nach drei und sechs Monaten aktiver Studienphase; 12m: Visite nach weiteren sechs Monaten inaktivem Follow-up; BL: Baseline-Visite; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; R: Randomisierung; adaptiert v. (Maurus et al., 2023a)

### 3.2 Assessments von Psychopathologie und Funktionsniveau

Im Rahmen der ESPRIT C3 und weiteren durchgeführten Studien wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Ratings zur Erfassung der Psychopathologie und des Funktionsniveaus bei Menschen mit Schizophrenie verwendet:

|                                                                              | Abkürzung | Bewertete Domänen                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klinische Symptomlast</b>                                                 |           |                                                                                                                                                                                                   |
| Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987)                      | PANSS     | Positiv-, Negativ-, Allgemeinsymptomatik                                                                                                                                                          |
| Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Addington et al., 1993)          | CDSS      | Depressive Symptome bei Schizophrenie                                                                                                                                                             |
| Clinical Global Impression (Guy, 1976)                                       | CGI       | Allgemeine Erkrankungsschwere                                                                                                                                                                     |
| <b>Funktionsniveau im Alltag</b>                                             |           |                                                                                                                                                                                                   |
| Functional Remission of General Schizophrenia (Llorca et al., 2009)          | FROGS     | Funktionsniveau bzgl. Tagesstruktur, Haushalt, Finanzen, Beruf, soziales Umfeld, Umgang mit Erkrankung und Stress                                                                                 |
| Social and Occupational Functioning Assessment Scale (Morosini et al., 2000) | SOFAS     | Soziales und berufliches Funktionsniveau                                                                                                                                                          |
| Personal and Social Performance Scale (Schaub et al., 2011)                  | PSP       | Psychosoziales Funktionsniveau                                                                                                                                                                    |
| Global Assessment of Functioning scale (Endicott et al., 1976)               | GAF       | Allgemeines Funktionsniveau im Alltag                                                                                                                                                             |
| World Health Organization Disability Assessment (Ustun et al., 2010)         | WHO-DAS   | Einschränkungen in den Bereichen Kognition/Wahrnehmung, Mobilität, Selbstversorgung, Interaktion mit anderen Menschen, Aktivitäten des täglichen Lebens und Teilnahme am gesellschaftlichen Leben |
| <b>Lebensqualität</b>                                                        |           |                                                                                                                                                                                                   |
| World Health Organization Quality of Life-Bref (Group, 1998)                 | WHOQOL    | Lebens- u. Gesundheitszufriedenheit, soziale, psychologische, physische und ökologische Lebensqualität                                                                                            |

Tab.1: Ratings zur Erfassung der Psychopathologie, Lebensqualität und des Funktionsniveaus bei Menschen mit Schizophrenie

### 3.3 Kognitive Testungen

Die in Tabelle 2 genannten kognitiven Funktionstests kamen zum Einsatz:

| Bewertete Domänen und Aufgabenstellung                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TMT-A,<br/>TMT-B,<br/>TMT global</b><br>(Reitan et al., 1985)               | Visuelles Scannen, Verarbeitungsgeschwindigkeit, kognitive Flexibilität und Aktualisierung des Arbeitsgedächtnisses;<br>Beim TMT-A mussten die Teilnehmer*innen Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge so schnell und genau wie möglich verbinden, ohne den Stift vom Blatt zu nehmen. Beim TMT-B mussten die Teilnehmer*innen abwechselnd Zahlen und Buchstaben in der folgenden Reihenfolge verbinden, bis die Zahl 13 erreicht war: 1-A-2-B-3-C-4-D-5-E-6-F-7-G-8-H-9-I-10-J-11-K-12-L-13. Die benötigte Zeit wurde in Sekunden gemessen. Die Ergebnisse beider Versionen wurden mit minus eins multipliziert, über Sitzungen und Teilnehmer*innen hinweg z-standardisiert und zu einem globalen TMT-Score gemittelt. Höhere TMT-Gesamtwerte standen daher für bessere TMT-Ergebnisse.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>B-CATS,<br/>B-CATS<br/>global</b><br>(Hurford et al., 2009)                 | Sprachflüssigkeit;<br>Die Aufgabe im Kategorie-Benennungsteil des B-CATS bestand darin, so viele Tiere (B-CATS-Tiere), Früchte (B-CATS-Früchte) und Gemüse (B-CATS-Gemüse) wie möglich zu benennen; die Teilnehmer*innen hatten für jede Kategorie eine Minute Zeit. Die Anzahl der richtig benannten Tiere, Früchte und Gemüse spiegelte die erreichte Punktzahl wider. Die Ergebnisse aller drei Versionen wurden über die Sitzungen und Teilnehmer*innen hinweg z-standardisiert und zu einem globalen BCATS-Score gemittelt. Höhere B-CATS-Punktzahlen bedeuteten eine bessere B-CATS-Leistung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>DSST</b><br>(Tewes, 1991)                                                   | Verarbeitungsgeschwindigkeit, Lernen und Gedächtnis;<br>Im DSST wurden die Teilnehmer*innen aufgefordert, innerhalb von 90 Sekunden so viele Zahlen wie möglich anhand eines vorgegebenen Kodierungsschemas in schriftliche Symbole zu übersetzen. Die Anzahl der korrekt übersetzten Zahlen wurde bewertet und z-standardisiert.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>DST,<br/>DST stm,<br/>DST wm</b><br>(Tewes, 1991)                           | Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis;<br>Beim DST-Forward las der Versuchsleiter Zahlenreihen mit zunehmender Länge vor, die die Teilnehmer*innen in der gleichen Reihenfolge verbal wiederholen mussten. Der Test wurde abgebrochen, wenn die Teilnehmer*innen zweimal innerhalb der gleichen "Reihenlängenkategorie" versagten. DST-backward funktionierte analog, mit dem Unterschied, dass die Teilnehmer*innen die Ziffern in umgekehrter Reihenfolge wiederholen mussten. Die Anzahl der korrekten Versuche wurde für beide Versionen getrennt gezählt und z-standardisiert, da der DST-forward das verbale Kurzzeitgedächtnis (DST stm) misst, während der DST-backward das Arbeitsgedächtnis (DST wm) anspricht.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>VLMT,<br/>VLMT stm,<br/>VLMT ltm,<br/>VLMT diff</b><br>(Helmstaedter, 2001) | Verbales deklaratives (Kurzzeit-, und Langzeit-)Gedächtnis;<br>Beim VLMT las der Versuchsleiter eine Liste mit 15 Wörtern vor und die Teilnehmer*innen mussten sich so viele Wörter wie möglich in beliebiger Reihenfolge merken. Diese Prozedur wurde fünfmal hintereinander wiederholt (VLMT-1. bis VLMT-5.), und die Anzahl der korrekt erinnerten Wörter über die fünf Versuche hinweg wurde summiert (VLMT-Summe). Nach dem fünften Versuch wurde eine Interferenzliste mit 15 verschiedenen Wörtern vorgelesen, und die Teilnehmer*innen mussten so viele Wörter aus dieser neuen Liste wie möglich nennen (VLMT-inter). Danach wurden die Teilnehmer*innen gebeten, sich so viele Wörter wie möglich aus der ersten Liste zu merken (VLMT-6.), ohne sie erneut zu wiederholen. Nach einer 20-minütigen Pause, in der andere kognitive Tests durchgeführt wurden, musste sich die Teilnehmer*innen erneut an so viele Wörter wie möglich aus der ersten Liste erinnern (VLMT-7.). Schließlich las der Versuchsleiter 50 Wörter vor, darunter die aus der ersten Liste und aus dem Interferenzversuch, und die Teilnehmer*innen mussten entscheiden, ob das entsprechende Wort zur ersten Liste gehörte (VLMT-recog). Die Anzahl der richtig |

erinnerten oder erkannten Wörter in jedem Versuch wurde gezählt und z-standardisiert, um sieben verschiedene VLMT-Scores zu erhalten. Die Z-Werte des ersten Versuchs und des Interferenzversuchs wurden zu einem Wert für das verbale Kurzzeitgedächtnis (VLMT stm) gemittelt, und die Z-Werte des sechsten und siebten Versuchs wurden zu einem Wert für das verbale Langzeitgedächtnis (VLMT ltm) gemittelt. Darüber hinaus wurde der Differenzwert zwischen dem fünften und dem siebten Versuch berechnet und z-standardisiert, um die Menge an Informationen zu quantifizieren, die während der 20-minütigen Verzögerung vergessen wurde (VLMT diff). Dieses Maß wurde ebenfalls mit minus eins multipliziert.

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PFA</b><br>(Ekman et al., 1974)      | Emotionserkennung<br>Während der PFA wurden den Teilnehmer*innen emotionale Gesichter präsentiert, die Wut, Angst, Glück, Ekel, Überraschung, Traurigkeit oder Neutralität zeigten, und sie mussten die richtige Emotion erkennen. Die Anzahl der richtig erkannten Emotionen wurde gezählt und über Teilnehmer*innen und Sitzungen hinweg z-standardisiert.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Kognition global</b>                 | Globale kognitive Leistungsfähigkeit<br>Für den Gesamtscore Kognition wurden VLMT stm, VLMT ltm und VLMT diff gemittelt, ebenso wie DST stm und DST wm. Die resultierenden Mittelwerte des VLMT und des DST sowie die zuvor beschriebenen testspezifischen zusammenfassenden z-Scores von TMT global, DSST, BCATS global und PFA wurden erneut gemittelt und ergaben den Gesamtscore Kognition. Da alle kognitiven Testergebnisse positiv ausgerichtet waren, bedeuteten höhere zusammengesetzte Kognitionswerte eine bessere neuropsychologische Testleistung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>WIE</b><br>(Wechsler, 2006)          | Arbeitsgedächtnis; Arbeitsgeschwindigkeit<br>Der WIE ist eine Testbatterie zur Messung der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit. Er umfasst mehrere Untertests und ermöglicht die Bestimmung eines Indexwertes für das Arbeitsgedächtnis. Nach der Definition des WIE steht das Arbeitsgedächtnis für die Fähigkeit des Einzelnen, Informationen zu verarbeiten. Die drei Untertests des WIE, die zur Berechnung des Indexwertes für das Arbeitsgedächtnis verwendet werden, bestehen ausschließlich aus verbalen Aufgaben. Die Arbeitsgeschwindigkeit, wie sie durch den WIE definiert ist, stellt die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit einer Person dar. Die Rohwerte von zwei Untertests des WIE wurden verwendet, um den Indexwert für die Arbeitsgeschwindigkeit aus der Anzahl der richtigen Lösungen (oder der Anzahl der richtigen minus der Anzahl der falschen Lösungen) innerhalb einer bestimmten Zeit zu berechnen. |
| <b>TAP</b><br>(Zimmermann et al., 1995) | Arbeitsgedächtnis;<br>Der TAP 2.1 ist ein digitaler Test, der verschiedene kognitive Komponenten erfasst, einschließlich, aber nicht beschränkt auf das Arbeitsgedächtnis. Er umfasst 12 visuelle Untertests mit unterschiedlicher Schwierigkeit und Komplexität. Für unsere Zwecke wurden die Rohwerte der medianen Reaktionszeit in der Arbeitsgedächtnisaufgabe für Alter, Geschlecht und Bildung korrigiert und schließlich in T-Scores umgewandelt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>RBANS</b><br>(Randolph, 1998)        | Aufmerksamkeit;<br>RBANS ist ein Instrument zur Messung von Beeinträchtigungen in verschiedenen kognitiven Dimensionen und besteht aus 12 Unterskalen, die es ermöglichen, Indexwerte für fünf kognitive Bereiche zu ermitteln und sie mit altersabhängigen Normwerten zu vergleichen, darunter auch die Aufmerksamkeit. Die Aufmerksamkeit repräsentiert die Fähigkeit einer Person, sich an visuell und mündlich dargebotene Informationen zu erinnern und diese durch Prozesse der Kurzzeitspeicherung und -modulation zu verändern.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Tab.2: kognitive Funktionstests

Um die Interpretation der Ergebnisse zu erleichtern, wurden neurokognitive Bewertungen, die Untertests zur Bewertung derselben kognitiven Domäne umfassten, zu Summenwerten zusammengefasst. Zusätzlich wurde ein globaler kognitiver Summenscore gebildet.

### 3.4 Laktattestung zur Bestimmung der körperlichen Fitness

Zur Beurteilung der aeroben Fitness führten die Studienteilnehmer\*innen einen Laktatstufentest auf einem Fahrradergometer bis zur subjektiven Erschöpfung oder zum Auftreten von Abbruchkriterien nach Steinacker (Steinacker et al., 2002) durch. Zu Beginn des Stufentests wurde basierend auf anamnestischen Angaben die anfängliche zu tretende Wattzahl auf 25, 50 oder 75 Watt individuell festgelegt. Danach wurde die Wattzahl alle drei Minuten um 25 Watt erhöht. Die Laktat-Konzentration im peripheren Blut wurde dabei jeweils in der letzten Minute der Drei-Minuten-Stufen gemessen.

Der Test erbrachte somit mehrere Werte für die Laktatkonzentration im Blut in mmol/L bei steigendem Widerstand. Mit Hilfe der Interpolationsmethode wurde eine Funktion geschätzt, die das Verhältnis zwischen Wattleistung und Laktatkonzentration beschreibt. Allgemein wird davon ausgegangen, dass die Laktatkonzentration in Ruhe von Person zu Person variiert und zwischen etwa 0,5 und 2,0 mmol/L liegt (Güllich et al., 2013). Je nach dem individuellen Fitnessniveau stellen Laktatkonzentrationen zwischen 1,8 und 2,5 mmol/L die aerobe Schwelle dar, d. h. den Wert, bei dem die Laktatkurve exponentiell zu steigen beginnt (Faude et al., 2009). Folglich stellt die erreichte Wattzahl ab dieser Laktatkonzentration die Leistungsfähigkeit einer Person bei einer aeroben Trainingsintensität dar. Da sich das Körpergewicht unabhängig von der aeroben Fitness auf das erreichbare Widerstandsniveaus auswirkt (Güllich et al., 2013), wurde die erreichte Wattzahl durch das Körpergewicht geteilt, um die Vergleichbarkeit zwischen Individuen zu gewährleisten. Je höher der zu erhaltende Wert ist, desto ausgeprägter ist die aerobe Fitness einer Person.

Darüber hinaus wurde als weiterer Fitnessparameter die Physical Working Capacity (PWC130) gemessen, d. h. die Wattzahl, die eine Person bei einer Herzfrequenz von 130 bpm auf dem Fahrradergometer zu treten vermag (Keller-Varady et al., 2016). Wiederum bedeuten höhere Werte eine bessere aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit.

### 3.5 Aerobes Ausdauertraining

Die Intervention der Versuchsgruppe "Aerobes Ausdauertraining (AET)" im Rahmen der ESPRIT C3 Studie bestand aus einem allgemeinen dynamischen Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer nach der extensiven Dauermethode in einer überwiegend aeroben Stoffwechsellage mit moderater Intensität. Dabei traten die Teilnehmer\*innen auf Fahrradergometern in Gruppen mit bis zu drei Personen mit einer konstanten Wattzahl, die

wie zuvor beschrieben mittels Laktatetestung bestimmt wurde. Die Teilnehmer\*innen sollten das Training als "leicht anstrengend" empfinden, aber in der Lage sein, ohne Atemnot zu sprechen. Die gewählte Intensität sollte nach einer Gewöhnungsphase von zwei Wochen über den gesamten Trainingszeitraum beibehalten werden. Nach 12 Wochen konnte die Trainingsintensität durch einen erneuten Test der Laktatschwelle angepasst werden.

Die eingesetzte Trainingsmethode wurde dabei bezüglich Dauer und Intensität der Intervention an die aktuellen Empfehlungen des American College of Sports Medicine angepasst, um die Gesundheit der Teilnehmer\*innen optimal zu fördern (Garber et al., 2011). Häufig weisen an einer Schizophrenie erkrankte Menschen nur ein geringes Maß an körperlicher Aktivität im Alltag auf (Eskelinen et al., 2017; Stubbs et al., 2016a; Vancampfort et al., 2015b). Um dem zu begegnen und das Risiko einer Überbelastung zu minimieren, wurde die Trainingsdauer und -intensität nur allmählich gesteigert. Jede Trainingseinheit beinhaltete ein 5-minütiges Aufwärmen und ein 5-minütiges Abkühlen mit einer Intensität von 80% des Hauptteils. Die Dauer des Hauptteils der Trainingseinheiten wurde erst nach 6 und 12 Wochen erhöht. Sie betrug 40min in Woche 1 bis 6, 45min in Woche 7 bis 12 und 50min in Woche 13 bis 26. Pro Woche waren jeweils drei Trainingseinheiten vorgesehen, was genügend Zeit zur Erholung innerhalb jeder Woche zur Verfügung stellte.

Die Einheiten fanden sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe mit sportwissenschaftlicher Betreuung statt. Diese führte auch eine Messung der Herzfrequenz und der subjektiven Anstrengung (Borg et al., 1974)) alle 5 – 10min pro Trainingseinheit sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe sowie der Laktatkonzentration durch Stichproben alle vier Wochen durch.

Im Allgemeinen ist das Training auf Fahrradergometern eine leichte, gelenkschonende Bewegungsform ohne Sturzgefahr (Kutzner et al., 2012).

### 3.6 Beweglichkeits-, Kraft-, und Gleichgewichtstraining

Die in die aktive Kontrollgruppe der ESPRIT C3 Studie randomisierten Teilnehmer\*innen absolvierten ein Training nach einem standardisierten Katalog mit einer Kombination aus Übungen für Beweglichkeit, Kraft und Gleichgewicht (flexibility, strengthening, balance and tone (FSBT)) wie es von Liu-Ambrose et al. beschrieben wurde (Liu-Ambrose et al., 2010). Die Übungen wurden dabei lediglich mit dem eigenen Körpergewicht oder mit Kleingeräten (wie Pezziball, Isomatte) durchgeführt, um das Verletzungsrisiko zu minimieren und eine leichte Durchführbarkeit zu garantieren. Diese Kontrollgruppe wurde darüber hinaus so gestaltet, dass Confounder minimiert wurden. Der Interventionszeitraum, die Trainingsdauer und die Trainingshäufigkeit unterschieden sich nicht von der Ausdauergruppe. Auch die Durchführung einer Aufwärm- und Cool-down Phase, die sportwissenschaftliche Betreuung und die

Trainingsdokumentation anhand Herzfrequenz, Laktatkonzentration und Anstrengungswahrnehmung erfolgten analog zum Ausdauertraining.

Waren Teilnehmer\*innen in der Lage, die Übungen mit nur geringer Anstrengung durchzuführen, konnte das Trainingspersonal Möglichkeiten vorschlagen, den Schwierigkeitsgrad der Übungen zu erhöhen (z.B. Crunching mit hinter dem Kopf verschränkten Armen statt auf der Brust).

Die Intervention der Proof-of Concept Studie „Resistance training in Patients with schizophrenia“ (Maurus et al., 2019b) hatte Krafttraining zum Inhalt. Zusage der WHO wird Krafttraining als körperliche Aktivität definiert, die die Kraft, Leistung, Ausdauer und Masse der Skelettmuskulatur zu steigern vermag (WHO, 2010). Nach den Empfehlungen der WHO und des American College of Sports Medicine sollte ein Training der wichtigsten Muskelgruppen an mindestens zwei oder mehr Tagen pro Woche durchgeführt werden (Garber et al., 2011a; WHO, 2010). Um die Muskelkraft bei Einsteigern zu erhöhen, sollte dabei ein Training im Bereich von 60-70% der Maximalkraft durchgeführt werden mit jeweils zwei bis vier Sätzen pro Übung à ein bis zwölf Wiederholungen pro Satz (Garber et al., 2011a). Diese Empfehlungen wurden in unserer Studie in der neu konzipierten Intervention umgesetzt. Das Krafttraining im Rahmen der Studie bestand aus drei Einheiten pro Woche, von denen zwei mit einem Schlingentrainer und eine mit Kleingeräten (wie einer Gymnastikmatte, einem Gymnastikball, einem Gummiband und einem Medizinball) durchgeführt wurden. Da die meisten Kliniken nicht über einen Fitnessraum verfügen, war die Intervention so gestaltet worden, dass sie nur wenig Platz und Geräte benötigte und leicht durchgeführt werden konnte. Das Training wurde jeweils professionell begleitet.

Jede Trainingseinheit hatte eine Dauer von 40 (in den ersten drei Wochen) bis 50min und beinhaltete zu Beginn eine Aufwärm- und Dehnphase (ca. 10min), gefolgt von einem Krafttraining als Hauptteil (ca. 25 bis 35min) und einer Cool-down Phase am Ende jeder Einheit (ca. 5min). Das Training mit Kleingeräten bestand aus Übungen wie beispielsweise Bauchauflagen mit einem Gymnastikball, Liegestütze oder Kniebeugen mit einem Medizinball. Sowohl dieses als auch das Training mit dem Schlingentrainer zielte auf eine Kräftigung aller Hauptmuskelgruppen ab, wobei die Übungen auch von untrainierten Personen ausgeführt werden konnten. Eine Einheit umfasste jeweils drei Sätze mit acht bis zehn Wiederholungen pro Übung (30s bis 40s pro Satz) und einer Pause von ca. 60s zwischen jedem Satz. Während des Trainings wurde die Herzfrequenz gemessen und das subjektive Anstrengungsempfinden anhand der Ratings of perceived exertion (RPE)-Skala bewertet (Borg et al., 1974).

### 3.7 Strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomographie

In der Analyse der Baseline ESPRIT C3-MRT-Daten in der Arbeit „Fitness is positively associated with hippocampal formation subfield volumes in schizophrenia: a multiparametric magnetic resonance imaging study“ (Maurus et al., 2022) konnten MRT-Daten des Studienzentrums München verwendet werden (Scan-Auflösung von weniger als 1 mm<sup>3</sup> notwendig). Die Vorverarbeitung der strukturellen T1-gewichteten Bilder erfolgte mit Freesurfer v7.2 und umfasste Bewegungskorrektur und Mittelwertbildung (Reuter et al., 2010), Entfernung von Nicht-Hirngewebe (Ségonne et al., 2004), automatische Talairach-Transformation, Segmentierung der subkortikalen Volumina der weißen und grauen Substanz (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004), Intensitätsnormalisierung (Sled et al., 1998), Tesselierung der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz, automatische Topologiekorrektur (Fischl et al., 2001; Ségonne et al., 2007), und Oberflächendeformation (Dale et al., 1999; Dale et al., 1993; Fischl et al., 2000). Für die Analyse der sMRI-Daten wurden die Volumina von 38 HF-Subfeldern (19 pro Hemisphäre) aus der T1-gewichteten 3D-Sequenz unter Verwendung der aktuellen Erweiterung des Hippocampus-Moduls von Freesurfer v7.2 (Iglesias et al., 2015) berechnet. Die resultierenden Volumina wurden um das intrakranielle Volumen unter Verwendung der Proportionsmethode (O'Brien et al., 2011) korrigiert.

Die Präprozessierung der funktionellen EPI-Bilder erfolgte mit fMRIPrep (Esteban et al., 2019). Zur Datenbereinigung wurde die auf der unabhängigen Komponentenanalyse basierende automatische Entfernung von Bewegungsartefakten (ICA-AROMA) eingesetzt (Pruim et al., 2015). Die ersten 10 Dummy-Scans jeder vorverarbeiteten rs-fMRI-Datei wurden entfernt. Zur Glättung wurde ein Gauß-Filter verwendet und für die Confound-Regression wurde die Funktion Nilearn v0.8.0 `clean_img` verwendet. Das globale Signal, der Liquor, die weiße Substanz und die extrahierten Artefakt-Komponenten aus der ICA-AROMA wurden aus dem BOLD-Signal herausgerechnet (Parkes et al., 2018).

Die Qualitätskontrolle der sMRI- und rs-fMRI-Rohbilder wurde mit der automatischen Software MRIQC (Esteban et al., 2017) durchgeführt. Die Qualität der vorverarbeiteten sMRI-Bilder wurde mit VisualQC v0.3.7.1 (Raamana et al., 2020) bewertet, und die Qualität der rs-fMRI-Daten wurde durch die Bewertung verschiedener Qualitätsmetriken nach der Vorverarbeitung, Glättung und Artefaktentfernung kontrolliert.

Für die Analyse der rs-fMRI-Daten wurde die Funktion `NiftiLabelsMasker` aus Nilearn v0.8.0 verwendet, um die BOLD-Zeitreihen der Regionen aus der Hippocampus-Formation (HF), dem parahippocampalen Gyrus, dem mittleren frontalen Gyrus und dem cingulären Gyrus zu extrahieren, die im Brainnetome-Atlas definiert sind (Fan et al., 2016). Die funktionelle Konnektivität zwischen diesen Regionen wurde mit der `ConnectivityMeasure`-Funktion von Nilearn v0.8.0 berechnet. Zur Quantifizierung der funktionellen Konnektivität wurden

Partialkorrelationen verwendet, und die resultierenden Korrelationskoeffizienten wurden mit der Fisher's r-to-z-Transformation in z-Werte umgewandelt. Für alle Teilnehmer\*innen wurden 166 funktionelle Konnektivitätsmaße berechnet, die funktionellen Verbindungen zwischen HF-Regionen, Regionen aus der HF und dem Gyrus parahippocampalis, Regionen aus der HF und dem mittleren frontalen Gyrus sowie Regionen aus der HF und dem Gyrus cinguli umfassten.

In der Veröffentlichung bzgl. der longitudinalen Daten der ESPRIT C3-Studie „Effects of exercise on structural and functional brain patterns in schizophrenia - data from a multicenter randomized-controlled study“ (Roell et al., 2023) wurden die MRT-Scans der Studienzentren München (3T Siemens Magnetom Skyra MRT-Scanner), Mannheim, Berlin und Aachen (3T Siemens Magnetom Tim Trio Scanner) verwendet.

An jedem Standort wurden eine 3D T1-gewichtete MP RAGE Sequenz mit einer isotropen räumlichen Auflösung und einer funktionelle Ruhezustands-Echo-Planar-Imaging (EPI) Sequenz gemessen. FreeSurfer v7.2 wurde verwendet, um die strukturellen isotropen T1-gewichteten 3D-MR-Bilder zu verarbeiten und die Maße für Hirnvolumen, kortikale Dicke und kortikale Krümmung zu berechnen. Die Verarbeitung der funktionellen EPI-Bilder wurde mit fMRIPrep v21.0.1 (Esteban et al., 2019) und Nilearn v0.7.1 durchgeführt.

In der Publikation „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“ (Roell et al., 2024) wurde das Hippocampus-Modul von FreeSurfer v7.2 2 (Iglesias et al., 2015) verwendet, um die Volumina der HF-Subfelder zu berechnen. Basierend auf der Proportionsmethode (O'Brien et al., 2011), wurden die HF-Volumina über das intrakranielle Volumen über alle Proband\*innen und Sitzungen hinweg korrigiert und die Volumina von Teilregionen eines Subfeldes wurden aufsummiert.

### 3.8 Probandenkollektiv

In die ESPRIT C3-Studie wurden Patient\*innen in stationärer oder ambulanter Behandlung im Alter von 18 bis 65 Jahren aufgenommen, die die Hauptdiagnose einer Schizophrenie hatten, basierend auf dem Mini-International Neuropsychiatric Interview (Version 6.0.0) (Sheehan et al., 1998). Weitere Einschlusskriterien waren ein Gesamtscore von 75 oder weniger auf der Positiv-Negativ-Syndrom-Skala (PANSS), was auf eine postakute Krankheitsphase und eine stabile Psychopathologie schließen lässt, sowie eine stabile Behandlung mit einem oder zwei Antipsychotika. Ausschlusskriterien waren Komorbiditäten, die einer regelmäßige Teilnahme an den Studienverfahren im Weg stehen würden, oder ein aktueller Drogenmissbrauch. Weitere Details finden sich in der Publikation des Studienprotokolls (Maurus et al., 2020). Die Studienteilnehmer\*innen wurden zwischen dem 22. Juli 2016 und dem 15. Dezember 2021 rekrutiert. Die Datenerfassung, einschließlich des follow-ups, wurde am 15. Dezember 2022 abgeschlossen. Insgesamt wurden 180 Menschen mit Schizophrenie nach dem Zufallsprinzip entweder der AET-Interventionsgruppe (89 Teilnehmer\*innen) oder der FSBT-Kontrollgruppe (91 Teilnehmer\*innen) zugewiesen. Die demografischen und klinischen Baseline Daten der Teilnehmer\*innen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

|                              |                    | AET      |           | FSBT     |           |
|------------------------------|--------------------|----------|-----------|----------|-----------|
| <b>n</b>                     |                    | 89       | 49.44%    | 91       | 50.56%    |
| <b>Geschlecht</b>            | Weiblich           | 36       | 40.45%    | 41       | 45.05%    |
|                              | Männlich           | 53       | 59.55%    | 50       | 54.95%    |
| <b>Alter (in Jahren)</b>     |                    | m 36.84  | SD 11.83  | m 37.90  | SD 12.15  |
| <b>Studienzentrum</b>        | München            | 51       | 28.33%    | 54       | 30.00%    |
|                              | Mannheim           | 26       | 14.44%    | 25       | 13.89%    |
|                              | Berlin             | 7        | 3.89%     | 7        | 3.89%     |
|                              | Aachen             | 2        | 1.11%     | 1        | 0.56%     |
|                              | Düsseldorf         | 3        | 1.67%     | 4        | 2.22%     |
| <b>Ausbildungsjahre</b>      |                    | m 14.23  | SD 3.54   | m 14.34  | SD 3.94   |
| <b>Erkrankungsjahre</b>      |                    | m 10.44  | SD 10.03  | m 8.73   | SD 9.60   |
| <b>CPZ</b>                   |                    | m 466.26 | SD 297.77 | m 464.59 | SD 295.92 |
| <b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b> |                    | m 28.61  | SD 5.78   | m 28.19  | SD 5.41   |
| <b>BMI Kategorie</b>         | Normal             | 26       | 29.55%    | 32       | 35.16%    |
|                              | Übergewicht        | 30       | 34.09%    | 25       | 27.47%    |
|                              | Adipositas Grad I  | 16       | 18.18%    | 25       | 27.47%    |
|                              | Adipositas Grad II | 16       | 18.18%    | 9        | 9.89%     |
| <b>Taillenumfang, cm</b>     | Weiblich           | m 98.24  | SD 18.82  | m 104.90 | SD 13.25  |
|                              | Männlich           | m 106.12 | SD 14.45  | m 105.81 | SD 18.36  |

Tab.3: demografischen Merkmale der ITT1-Stichprobe (alle randomisierten Teilnehmer\*innen). AET, aerobic endurance training; BMI, Body-Mass-Index; CPZ, Chlorpromazin-Äquivalente; Ausbildungsjahre, Schuljahre und Berufsausbildung insgesamt; FSBT, flexibility, strengthening, balance and tone; m, Mittelwert; SD, Standardabweichung; adaptiert von (Maurus et al., 2023a)

## 4. Detaillierte Darstellung der habilitationsrelevanten Originalarbeiten

### 4.1 Effekte von körperlichem Training und weiteren Lebensstilinterventionen auf Symptome und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Schizophrenie

#### 4.1.1 Resistance training in patients with schizophrenia: Concept and proof of principle trial

Maurus I, Mantel C, Keller-Varady K, Schmitt A, Lembeck M, Röh A, Papazova I, Falkai P, Schneider-Axmann T, Hasan A, Malchow B

**Einleitung:** Bisherige Studien konzentrieren sich überwiegend auf die positiven Effekte von Ausdauertraining, doch es gibt auch erste Hinweise darauf, dass regelmäßiges Krafttraining die körperliche und psychische Gesundheit von Menschen mit Schizophrenie fördern kann. Krafttraining steigert nicht nur die Muskelkraft, sondern trägt auch zur Prävention und Behandlung von koronaren Herzerkrankungen (Braith et al., 2006), Bluthochdruck (Pollock et al., 2000), Diabetes (Colberg et al., 2010) und Adipositas (Strasser et al., 2010) in der Allgemeinbevölkerung bei. Zudem zeigen Querschnittsstudien, dass Skelettmuskelmasse unabhängig vom kardiorespiratorischen Fitnessniveau negativ mit dem metabolischen Syndrom und der Gesamtmortalität assoziiert ist (FitzGerald et al., 2004; Rantanen et al., 2000). Dementsprechend empfehlen sowohl die American Heart Association als auch das American College of Sports Medicine (Garber et al., 2011a; Nelson et al., 2007) sowie die American Diabetes Association (Colberg et al., 2010) eine feste Integration von Krafttraining in Sporttherapien.

Einige bisher durchgeführte klinische Studien belegen, dass Krafttraining bei Menschen mit Depressionen (Cassilhas et al., 2010) oder Schizophrenie die Symptomlast lindern kann (Andrade e Silva et al., 2015; Heggelund et al., 2012). Dennoch sind die spezifischen Effekte von Krafttraining bei Menschen mit Schizophrenie bisher nur unzureichend erforscht, und es fehlen klare Empfehlungen für wirksame Trainingsprogramme. Ziel dieser Proof-of-Concept-Studie war es, die Durchführbarkeit eines neu entwickelten Krafttrainingsprogramms, das sich an den aktuellen Empfehlungen der WHO und des American College of Sports Medicine orientiert, zu testen und dessen Effektivität im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe hinsichtlich der gesundheitsbezogener Einschränkungen im Alltag zu untersuchen.

**Methoden:** Die vorliegende Studie war eine rater-verblindete, randomisierte, klinische Studie im Parallelarmdesign. Die Teilnehmer\*innen wurden entweder einem neu entwickelten 12-

wöchigen Krafttrainingsprogramm oder einem Beweglichkeits-, Kraft- und Gleichgewichtstraining als Kontrollgruppe zugeteilt, wobei jeweils drei wöchentliche Einheiten vorgesehen waren (s. 3.6 Beweglichkeits-, Kraft-, und Gleichgewichtstraining).

Die Einschlusskriterien umfassten unter anderem eine DSM-V-Diagnose einer Schizophrenie, einen PANSS-Gesamtscore  $\leq 75$  sowie ein Alter von 18 bis 60 Jahren. Zu den Ausschlusskriterien zählten relevante neurologische oder körperliche Erkrankungen, die die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten.

Visiten wurden vor, während und nach der Intervention durchgeführt. Neben dem primären Endpunkt, der mit dem WHO Disability Assessment Schedule (WHO-DAS) erhoben wurde, wurden als sekundäre Endpunkte die Effekte auf Psychopathologie (PANSS), Erkrankungsschwere (CGI) und depressive Symptomatik (CDSS) untersucht. Zusätzlich wurde das allgemeine Funktionsniveau mithilfe des GAF erfasst. Die neurokognitiven Assessments umfassten den Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), den Trail Making Test (TMT-A und -B) sowie den D2-Test zur Erfassung der Aufmerksamkeit (s. 3.2 Assessments von Psychopathologie und Funktionsniveau sowie 3.3 Kognitive Testungen). Metabolische Parameter wie Taillenumfang, Ruhepuls und BMI wurden ebenfalls erfasst.

Für die Datenanalyse wurde ein lineares gemischtes Modell angewendet, um Zeit- und Gruppeneffekte zu untersuchen. Signifikante Zeiteffekte wurden durch Post-hoc-Analysen weiter differenziert und mithilfe des Sidak-Verfahrens für multiple Vergleiche korrigiert.

**Ergebnisse:** An der Pilotstudie nahmen 15 Personen mit Schizophrenie teil, von denen sieben der Interventionsgruppe und acht der Kontrollgruppe zugeteilt wurden. Acht Teilnehmende schlossen die 12-wöchige Intervention erfolgreich ab. Die Teilnehmer\*innen der Interventionsgruppe absolvierten im Durchschnitt 21 von 36 Sitzungen (58%).

Für den primären Endpunkt (WHO-DAS) zeigten sich keine signifikanten Effekte in Bezug auf Zeit oder Gruppe. Beim GAF hingegen wurden in beiden Gruppen signifikante Zeiteffekte festgestellt ( $F(2, 7.791)=32.638$ ), die in der Interventionsgruppe stärker ausgeprägt waren. Dies führte zu einer signifikanten Interaktion zwischen Zeit und Gruppe ( $F(2, 7.844)=6.835$ ;  $p=.019$ ; siehe Abbildung 3). Post-hoc-Vergleiche ergaben, dass sich der GAF-Wert in der Interventionsgruppe nach vier Wochen Krafttraining von 62,1 auf 68,4 Punkte verbesserte ( $p=.153$ ) und nach weiteren acht Wochen auf 74,5 Punkte anstieg ( $p=.051$ ;  $p=.013$ ).

Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Zeit und Gruppe für die PWC130 ( $p=.008$ ), wobei sich dieser Wert ausschließlich in der Interventionsgruppe leicht verbesserte.

In keiner der Gruppen wurden signifikante Veränderungen in der Symptomschwere, kognitiven Leistungsfähigkeit oder bei den metabolischen Parametern beobachtet. Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die der Intervention zugeschrieben werden könnten.

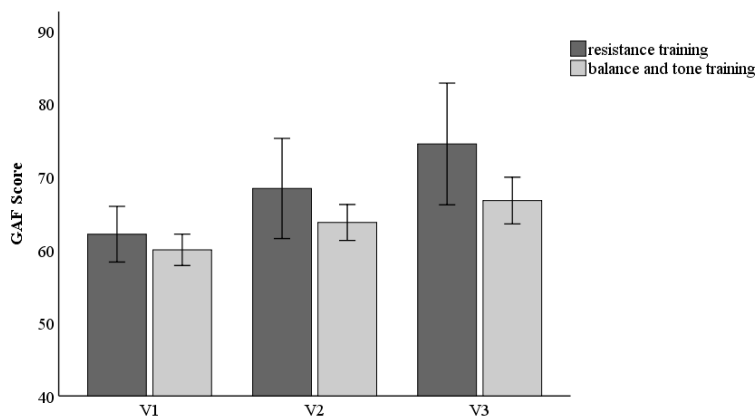


Abb.3: Veränderungen des GAF-Scores im Zeitverlauf in der Interventions- und der Kontrollgruppe, wobei höhere Werte eine bessere Funktionsfähigkeit anzeigen. Die Fehlerbalken repräsentieren  $\pm 1$  Standardabweichung; adaptiert von (Maurus et al., 2019b)

**Diskussion:** Proof-of-Principle-Studien sind entscheidend, um die Effektstärke und potenzielle Überlegenheit einer Intervention zu evaluieren, bevor größere randomisierte, kontrollierte Studien durchgeführt werden. Unsere Untersuchung trägt zur konzeptionellen Ausrichtung solcher Studien bei, indem sie ein Trainingsprogramm gemäß aktuellen Empfehlungen entwickelt hat und dessen Effekte systematisch bewertete.

Beim primären Endpunkt, der Reduktion gesundheitsbezogener Einschränkungen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Teilnehmer\*innen der Interventionsgruppe wiesen jedoch eine stärkere Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus auf.

Die Machbarkeit der Studie wurde anhand der Abbrecherquote, der Teilnahmerate und der Sicherheit der Intervention positiv bewertet. Für das Training waren weder ein Fitnessstudio noch spezielle Geräte erforderlich. Zukünftige Studien sollten jedoch Strategien zur Erhöhung der Teilnahmequote und zur Senkung der Abbrecherquote entwickeln. Multizentrische Studien mit größeren Stichproben und längeren Beobachtungszeiträumen sind notwendig, um die langfristigen Effekte von Krafttraining bei Menschen mit Schizophrenie noch genauer zu untersuchen.

#### 4.1.2 Exercise as an add-on treatment in individuals with schizophrenia: Results from a large multicenter randomized controlled trial

Maurus I, Roell L, Lembeck M, Papazova I, Greska D, Muenz S, Wagner E, Campana M, Schwaiger R, Schneider-Axmann T, Rosenberger K, Hellmich M, Sykorova E, Thieme CE, Vogel BO, Harder C, Mohnke S, Huppertz C, Roeh A, Keller-Varady K, Malchow B, Walter H, Wolfart B, Wölwer W, Henkel K, Hirjak D, Schmitt A, Hasan A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P

**Einleitung:** Die ESPRIT C3-Studie ist die bisher größte multizentrische, randomisierte, kontrollierte Untersuchung zu den Auswirkungen von Sport auf Menschen mit Schizophrenie. Ziel war es, die Wirksamkeit von aerobem Ausdauertraining (AET), das in der Interventionsgruppe bis zu dreimal wöchentlich über sechs Monate durchgeführt wurde, mit einem Beweglichkeits-, Kraft- und Gleichgewichtstraining (FSBT) der Kontrollgruppe zu vergleichen.

Die Hypothese lautete, dass AET im Vergleich zu FSBT zu größeren Verbesserungen der physischen und psychischen Gesundheit führen würde. Darüber hinaus sollte gezeigt werden, dass aerobes Ausdauertraining krankheitsbedingte Beeinträchtigungen lindern und den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann, um es als effektive Zusatzbehandlung bei Schizophrenie zu etablieren.

**Methoden:** In den ESPRIT-Studien war der primäre Endpunkt „all-cause discontinuation“ (ACD), mit Subkriterien wie einer relevanten Verschlechterung der Symptomatik (PANSS-Gesamtwert > 75 für mehr als 14 Tage), dem Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, einer Trainingsunterbrechung von mehr als sechs Wochen oder einem Rückzug der Einwilligung (Maurus et al., 2022).

Die sekundären Endpunkte wurden zu Studienbeginn (BL), nach drei Monaten (3M), nach sechs Monaten Training (6M) und nach sechs Monaten Nachbeobachtung (12M) erhoben. Sie umfassten klinische Symptomatik, kognitive Leistungsfähigkeit, Funktionsniveau, Lebensqualität, kardiovaskuläre Risikofaktoren und körperliche Fitness (s. 3.2 Assessments von Psychopathologie und Funktionsniveau sowie 3.3 Kognitive Testungen).

Der primäre Endpunkt (ACD) wurde in der Intention-to-Treat-Stichprobe 1 (ITT1) ausgewertet, die alle randomisierten Teilnehmer\*innen umfasste. Zur Analyse von Gruppenunterschieden in der ACD-Rate (Signifikanzniveau 5 %) wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, ein Log-Rank-Test durchgeführt und eine geschichtete Cox-Regression berechnet. Dabei wurden die Effekte von Gruppe (AET vs. FSBT), Chlorpromazin-Äquivalenten, Alter und Geschlecht einbezogen. Sekundäre Endpunkte wurden in der ITT2- und Per-Protocol-(PP)-Stichprobe analysiert. Die ITT2-Stichprobe umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens ein Training und

eine nachfolgende Visite absolviert hatten. Die PP-Stichprobe schloss Patientinnen ein, die mindestens 50 % der Intervention abgeschlossen, an einer Hauptvisite teilgenommen und keine wesentlichen Protokollverletzungen aufwiesen.

Zur Untersuchung der sportlichen Aktivität auf sekundäre Endpunkte wurden lineare Modelle mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen verwendet. Dabei wurden die Veränderung vom Ausgangswert als abhängige Variable und die Faktoren Gruppe, Zeit, Studienort, Geschlecht, Alter, Chlorpromazin-Äquivalente, Anzahl der Trainingseinheiten, Bildungsjahre, Ausgangswert sowie die Zeit-x-Gruppen-Interaktion berücksichtigt. Die p-Werte des Faktors Gruppe wurden mit der False Discovery Rate (FDR)-Methode korrigiert (Benjamini et al., 1995). Im Falle eines signifikanten Gruppeneffekts nach FDR-Korrektur wurden t-Tests für die Randmittelwerte der Veränderungswerte innerhalb der Gruppen zu jedem Zeitpunkt durchgeführt. Zudem wurden die Randmittelwerte der Veränderungswerte zwischen den Gruppen verglichen, um die Gesamtwirksamkeit des Trainings zu beurteilen.

Zusätzliche explorative Analysen umfassten multiple lineare Regressionen, um den Einfluss von Ausgangsmerkmalen auf die Einhaltung der Trainingsziele zu untersuchen. Mediationsanalysen prüften, ob Verbesserungen im Fitnessniveau die Effekte auf die sekundären Endpunkte vermittelten. Weitere Regressionen analysierten den Zusammenhang zwischen der Anzahl absolvierter Trainingseinheiten, der Fitnessverbesserung und den sekundären Endpunkten im Studienverlauf.

Zudem wurde der Anteil der Teilnehmer\*innen ermittelt, die eine Verbesserung von mindestens 25 % im PANSS-Gesamtwert (Responder auf Symptomebene) (Leucht et al., 2007)) oder eine Verbesserung von mindestens 10% auf der GAF-Skala (Responder bzgl. Funktionsniveau) (Endicott et al., 1976) von der Baseline bis zur Visite nach sechs Monaten aufwiesen. Lineare Regressionen prüften, ob Responder sich hinsichtlich Baseline-Symptomen oder - Funktionsniveau von Nicht-Respondern unterschieden.

**Ergebnisse:** Die ACD-Rate unterschied sich während des 12-monatigen Studienzeitraums nicht signifikant zwischen der AET- und der FSBT-Gruppe. Insgesamt erfüllten 67,78 % der Teilnehmer\*innen eines der ACD-Kriterien (Abbildung 4). Während der sechsmonatigen aktiven Studienphase brachen 59,55 % der AET-Gruppe und 57,14 % der FSBT-Gruppe die Teilnahme ab. Zwar war die Abbruchrate zu Beginn der Studie hoch, die Teilnehmerzahl blieb jedoch im weiteren Verlauf stabiler.

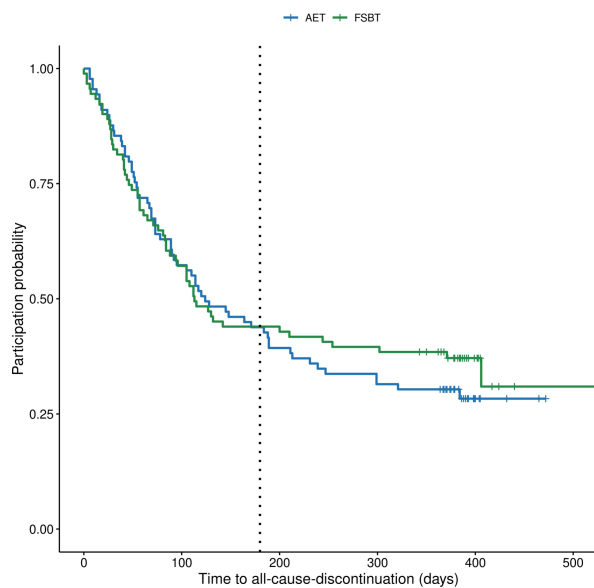


Abb.4: Kaplan-Meier-Kurven zu den Abbruchraten aus allen Gründen (all-cause discontinuation, ACD) in der ITT1 (alle randomisierten Teilnehmer\*innen). Die Ergebnisse von AET (aerobic endurance training) sind blau dargestellt und von FSBT (flexibility, strengthening, balance and tone) grün. Die x-Achse stellt die Zeit bis zum ACD in Tagen dar und die y-Achse die Teilnahmewahrscheinlichkeit. Die gestrichelte Linie zeigt das Ende der sechsmonatigen aktiven Studienphase an; adaptiert von (Maurus et al., 2023a)

Alle sekundären Endpunktanalysen wurden in der ITT2-Stichprobe ( $n = 92$ ; alle randomisierten Teilnehmerinnen, die mindestens ein Training und eine Hauptvisite absolvierten) und der Per-Protocol-Stichprobe ( $n = 45$ ; alle Teilnehmerinnen, die mindestens 50 % der Trainings und eine Hauptvisite abschlossen) durchgeführt.

Als sekundäre Endpunkte untersuchten wir die Veränderungen der klinischen Symptomatik während der sechsmonatigen aktiven Studienphase und der anschließenden sechsmonatigen Nachbeobachtung. Zu Studienbeginn zeigte unsere Stichprobe einen mittleren PANSS-Gesamtwert von 50,26 (SD 11,81), was eine stabile Krankheitsphase anzeigt.

Im Verlauf der Studie beobachteten wir einen signifikanten Gruppeneffekt in der Veränderung der PANSS-Positiv-Subskala zugunsten der FSBT-Gruppe, die gegenüber der AET-Intervention eine stärkere Verbesserung der Positivsymptomatik zeigte. Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich nicht, jedoch wurden in beiden Gruppen signifikante Zeiteffekte festgestellt.

In der ITT2-Stichprobe verbesserten sich die Positiv-, Allgemein- und Gesamtsymptomwerte des PANSS signifikant vom Ausgangswert bis zur Nachuntersuchung (Abbildung 5). In der PP-Stichprobe zeigten sich zusätzlich signifikante Zeiteffekte bei den Negativsymptomwerten.

Die Verbesserungen im PANSS-Gesamtwert entsprachen einer absoluten Veränderung von 6,4 Punkten in der AET-Gruppe und 6,9 Punkten in der FSBT-Gruppe. Beide Trainingsgruppen zeigten somit eine Symptomverbesserung über den bereits stabilen Zustand zu Studienbeginn

hinaus. Eine höhere Trainingsdosis scheint dabei einen breiteren Effekt auf die Schizophreniesymptomatik zu haben.

Es wurden jedoch in keiner Gruppe signifikante Veränderungen in der Calgary Depression Scale for Schizophrenia oder der Clinical Global Impression festgestellt.

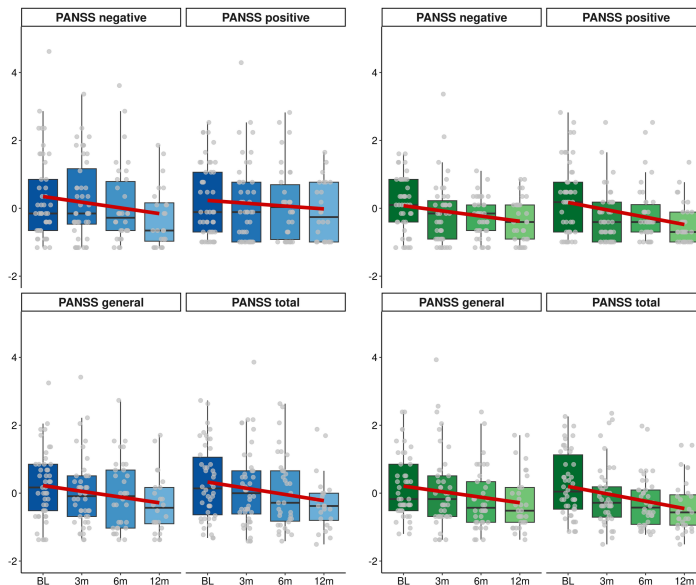


Abb.5: Veränderungen bzgl. PANSS-Scores; z-standardisierten Ergebnisse der PANSS-Skala in AET (aerobic endurance training) (linke Seite, blaue Felder) und in FSBT (flexibility, strengthening, balance and tone) (rechte Seite, grüne Felder) in der ITT2-Stichprobe; adaptiert von (Maurus et al., 2023a)

Weitere sekundäre Endpunkte umfassten kognitive Assessments. Es wurden keine signifikanten Gruppeneffekte festgestellt, die auf eine Überlegenheit von AET oder FSBT bei der Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit hinweisen würden. Beide Gruppen zeigten jedoch signifikante Verbesserungen in unterschiedlichen Domänen.

In der ITT2-Stichprobe verbesserten sich die kognitive Flexibilität (Trail Making Test global), das verbal deklarative Kurz- und Langzeitgedächtnis (Verbal Learning and Memory Test), sowie die globale Kognition (Global Cognition Total Score) vom Ausgangswert bis zum Ende der aktiven Studien- und der Nachbeobachtungsphase (Abbildung 6).

In der PP-Stichprobe wurden zusätzliche Verbesserungen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Digit-Symbol-Substitutionstest), im Arbeitsgedächtnis (Digit-Span-Arbeitsgedächtnistest) und in der Konsolidierung des Langzeitgedächtnisses (Differenzwert des Verbal Learning and Memory Tests) festgestellt.

Keine signifikanten Verbesserungen wurden in der Emotionserkennung (Pictures of Facial Affect Recognition Test), im Kurzzeitgedächtnis (Digit-Span-Test Kurzzeitgedächtnis) oder in der Wortflüssigkeit (Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia) beobachtet.

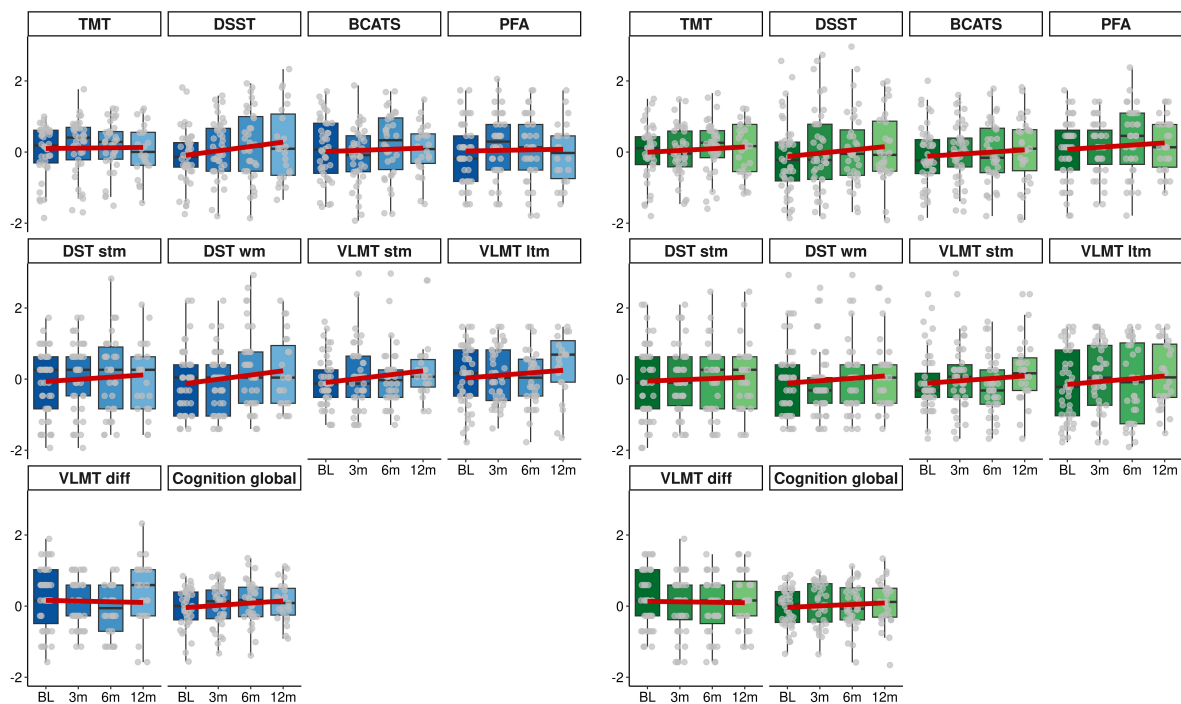


Abb.6: Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit; z-standardisierte kognitive Ratings in AET (aerobic endurance training) (linke Seite, blaue Felder) und in FSBT (flexibility, strengthening, balance and tone) (rechte Seite, grüne Felder) in der ITT2-Stichprobe; adaptiert von (Maurus et al., 2023a)

In der ITT2-Stichprobe zeigten sich keine signifikanten Gruppen- oder Zeiteffekte in den Ratings des Funktionsniveaus. In der PP-Stichprobe hingegen verbesserten sich die Werte für die Alltagsfunktionalität signifikant, gemessen mit der GAF- und FROGS-Skala, sowohl am Ende der aktiven Studienphase als auch während der Nachbeobachtungsphase. Bezüglich der Lebensqualität führten weder AET noch FSBT zu signifikanten Verbesserungen.

Zur Bewertung der körperlichen Gesundheit wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) lag bei 28,40 kg/m<sup>2</sup> (SD 5,58), was Übergewicht entspricht. Auch der Taillenumfang war erhöht (Männer: 106,21 cm [SD 16,51]; Frauen: 101,35 cm [SD 16,14]), ein Risikofaktor für das metabolische Syndrom. Es fanden sich keine signifikanten Gruppen- oder Zeiteffekte bei den verhaltensbezogenen oder metabolischen Risikofaktoren. Mediationsanalysen zeigten jedoch, dass AET die aerobe Fitness verbesserte, was wiederum mit Verbesserungen der PANSS-Gesamtwerte assoziiert war.

Lineare Regressionen ergaben eine signifikante positive Beziehung zwischen Verbesserungen der körperlichen Fitness und der sozialen sowie beruflichen Funktionsfähigkeit (SOFAS). Zudem deutete sich ein positiver Trend zwischen Fitnessverbesserungen und allgemeiner Funktionsfähigkeit (GAF) an. Es wurde auch eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der absolvierten Trainingseinheiten und Verbesserungen im DST-Arbeitsgedächtnis festgestellt. Für andere kognitive Ratings, PANSS-

Werte oder Funktionsniveaus zeigte sich jedoch keine direkte Beziehung zur Anzahl der Trainingseinheiten.

Wir analysierten auch, ob Ausgangscharakteristika den Studienabbruch vorhersagen konnten. Insbesondere ein niedriger Grad funktioneller Remission, gemessen mit FROGS, war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Studienabbruchs verbunden. Responder (mindestens 25 % Verbesserung des PANSS-Gesamtwerts) machten 49,32 % der Stichprobe aus (AET: 47,06 %; FSBT: 52,28 %), während 30 % (AET: 27,27 %; FSBT: 32,43 %) als GAF-Responder (mindestens 10 Punkte Verbesserung) klassifiziert wurden.

PANSS-Responder zeigten zu Studienbeginn bessere Werte im TMT und DSST, was auf eine höhere Verarbeitungsgeschwindigkeit, Inhibition, Arbeitsgedächtnis und Kurzzeitgedächtnis hinweist. GAF-Responder zeichneten sich durch ein höheres Bildungsniveau, bessere Leistungen im DST-Arbeitsgedächtnis und TMT sowie häufigeres regelmäßiges Training vor der Studie aus.

Zwischen beiden Interventionen, AET und FSBT, gab es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse.

**Diskussion:** Diese multizentrische Studie ist die bisher größte, die die Wirksamkeit sportlicher Aktivität als Add-on-Therapie bei Menschen mit Schizophrenie in einer stabilen Krankheitsphase untersucht. Wir konnten keine Überlegenheit von AET gegenüber FSBT im primären Endpunkt (ACD) oder in den sekundären Endpunkten zu Psychopathologie, Kognition, Alltagsfunktionalität, Lebensqualität oder kardiovaskulären Risikofaktoren feststellen. Während der sechsmonatigen aktiven Phase und der sechsmonatigen Nachbeobachtung zeigten jedoch beide Trainingsgruppen signifikante Verbesserungen in mehreren sekundären Endpunkten. Dazu gehörten die Positiv-, Allgemein- und Gesamtwerte des PANSS sowie Verbesserungen der kognitiven Flexibilität, des verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnisses und der globalen Kognition.

Bei Teilnehmer\*innen mit höherer Trainingsfrequenz zeigten sich bereits nach drei Monaten signifikante Verbesserungen in den PANSS-Negativwerten sowie in den kognitiven Bereichen Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtniskonsolidierung. Zudem wurde eine Steigerung der allgemeinen und beruflichen Funktionsfähigkeit festgestellt. Die Abbruchquote während der sechsmonatigen aktiven Phase lag in beiden Gruppen bei etwa 60 % und übertraf damit deutlich den Durchschnitt von 26,7 %, der in einer systematischen Übersichtsarbeit zu Trainingsinterventionen berichtet wurde (Vancampfort et al., 2016). Allerdings betrug die durchschnittliche Studiendauer in den dort einbezogenen Untersuchungen nur die Hälfte der Laufzeit unserer Studie, und längere Studien zeigten vergleichbare Abbruchquoten wie die vorliegende (Scheewe et al., 2013a). Generell können Studien- und Stichprobenmerkmale die Abbruchrate beeinflussen. Beispielsweise korrelieren

in nicht-pharmakologischen Schizophreniestudien eine größere Stichprobengröße, eine höhere Anzahl an Interventionsterminen und ein ambulantes Setting negativ mit der Therapieadhärenz (Sedgwick et al., 2021; Szymczyńska et al., 2017; Villeneuve et al., 2010). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass insbesondere der Grad der Alltagsfunktionsfähigkeit einen signifikanten Einfluss auf den Studienabbruch hat.

Bemerkenswert ist, dass in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Reduktion des BMI, des Taillenumfangs oder der Laborparameter für das metabolische Syndrom nachweisbar war. Es ist möglich, dass diese kardiovaskulären Risikofaktoren durch eine Kombination aus sportlicher Aktivität und zusätzlichen Maßnahmen wie Ernährungsumstellungen effektiver beeinflusst werden könnten (Daumit et al., 2013).

Obwohl in beiden Gruppen keine statistisch signifikante Verbesserung der aeroben Fitness festgestellt wurde, zeigten Mediationsanalysen, dass die Teilnahme an der AET-Gruppe mit einer stärkeren Zunahme der aeroben Fitness verbunden war, die wiederum mit Verbesserungen im allgemeinen PANSS-Score korrelierte.

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen Fitnessverbesserungen und weiteren sekundären Outcomes fanden wir eine positive Beziehung zwischen Fitnessniveau und Alltagsfunktionsfähigkeit. Eine signifikante positive Beziehung zwischen der Anzahl durchgeführter Trainingseinheiten und den sekundären Endpunkten zeigte sich jedoch nur für das Arbeitsgedächtnis im DST.

Daraus schließen wir, dass die Einhaltung des Trainingsplans und die Verbesserung der körperlichen Fitness auf Gruppenebene nicht zwangsläufig zu Symptomverbesserungen bei allen Personen mit Schizophrenie führen. Sportbedingte Effekte können individuell variieren und sollten, wie bereits vorgeschlagen, stärker auf individueller Ebene untersucht werden (Rethorst et al., 2017; Suterwala et al., 2016).

Um die Wirkung des Trainings besser zu verstehen, verglichen wir die Ausgangsmerkmale der Teilnehmer\*innen, die deutliche Verbesserungen in den PANSS- oder GAF-Werten erzielten, mit denen der Nicht-Responder. Die Anteile der Responder in unserer Studie waren dabei vergleichbar mit denen aus anderen Sportstudien, die überwiegend mit Menschen mit Depression durchgeführt wurden (Falkai et al., 2021a; Rethorst et al., 2017; Schuch et al., 2016a). Während in früheren Studien die Ergebnisse von Sportinterventionen zumeist mit der Symptomschwere zu Beginn der Studie in Verbindung gebracht wurden (Herring et al., 2012; Rethorst et al., 2017; Wang et al., 2018), stellten wir fest, dass diejenigen Proband\*innen, die positiv auf das Training ansprachen, zu Beginn der Studie höhere kognitive Fähigkeiten in den Bereichen der Verarbeitungsgeschwindigkeit und des Arbeitsgedächtnisses aufwiesen (was sich möglicherweise auch in einem höheren Bildungsniveau widerspiegelt). Zudem trainierten diese TeilnehmerInnen vor Studienbeginn bereits häufiger regelmäßig, was darauf hindeutet, dass sie potenziell größere Vorteile aus dem Training zu ziehen vermögen. Künftige Studien

zu Sportinterventionen sollten daher die prädiktive Rolle von Teilnehmermerkmalen und Trainingsmodalitäten genauer untersuchen. Die Identifizierung von Prädiktoren für das Ansprechen oder Nicht-Ansprechen ist nicht nur entscheidend für eine effiziente Ressourcenallokation, sondern auch für die Entwicklung personalisierter Behandlungsansätze, die Interventionen individuell auf die Bedürfnisse der Patientinnen abstimmen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl AET als auch FSBT als Add-on-Therapien bei Menschen mit Schizophrenie eingesetzt werden können. Beide Trainingsprogramme zeigten in einer stabilen Krankheitsphase positive Effekte auf klinische Symptome und die kognitive Leistungsfähigkeit. Insbesondere führten sie zu Verbesserungen in Symptombereichen, die mit konventionellen Therapieansätzen häufig schwer behandelbar sind.

#### 4.1.3 EPA guidance on lifestyle interventions for adults with severe mental illness: a meta-review of the evidence

Maurus I, Wagner S, Spaeth H, Vogel A, Muenz S, Seitz V, von Philipsborn P, Solmi M, Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Kurimay T, Gerber M, Correll C, Gaebel W, Möller HJ, Schmitt A, Hasan A, Falkai P

**Einleitung:** Lebensstilinterventionen spielen eine zentrale Rolle in der Prävention und Therapie vieler körperlicher Erkrankungen, da sie klinisch bedeutsame, positive Effekte erzielen und gleichzeitig im Allgemeinen mit wenigen Nebenwirkungen einhergehen (Bray et al., 2016; Galaviz et al., 2022; Valenzuela et al., 2021; WHO, 2020; Zhang et al., 2020). Im Bereich der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen gewinnen solche Interventionen jedoch erst seit kurzer Zeit an Aufmerksamkeit, obwohl sie vielversprechende Ansätze als therapeutische Ergänzung für Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen (severe mental illness, SMI) bieten. SMI, die in dieser Arbeit als Schizophrenie-Spektrum-Störungen, bipolare und schwere depressive Störungen definiert wurden, führen zu einer hohen Symptombelastung, einer geringen Funktionsfähigkeit im Alltag und zeigen sehr oft einen ungünstigen Krankheitsverlauf aufgrund anhaltender psychiatrischer Symptome (Collaborators, 2022). Patient\*innen mit SMI sind zudem besonders von somatischen Begleiterkrankungen betroffen, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, die eine der Hauptursachen für die um 10 bis 20 Jahre verkürzte Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung darstellen (Biazus et al., 2023; Correll et al., 2022; Correll et al., 2017; Goldfarb et al., 2022). Modifizierbare Risikofaktoren wie eine ungesunde Ernährung (Teasdale et al., 2019), Schlafstörungen (Winkelman et al., 2020) und Bewegungsmangel (Bort-Roig et al., 2020; Vancampfort et al., 2017) tragen nicht nur zur körperlichen Krankheitslast bei, sondern können auch zur Entstehung und Verschlechterung psychiatrischer Erkrankungen beitragen (Bao et al., 2017; Choi et al., 2019; Godin et al., 2018; Manu et al., 2014; Tyrrell et al., 2019; Wang et al., 2019).

Die WHO-Leitlinien von 2018 empfehlen Lebensstilinterventionen als First-Line-Strategien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Erwachsenen mit SMI und betonen ihre grundlegende Bedeutung für die allgemeine körperliche und psychische Gesundheit (WHO, 2018). Bisherige Studien zeigen, dass solche Interventionen von Patient\*innen in der Regel gut akzeptiert werden (Erickson et al., 2016) und zunehmend als grundlegend für die körperliche und psychische Gesundheit anerkannt werden. Dabei ist bislang sportliche Aktivität die am besten erforschte Lebensstilintervention bei Menschen mit psychischen Erkrankungen. Allerdings werden Fortschritte in diesem Forschungsfeld oft durch uneinheitliche Definitionen und Beschreibungen von Interventionen sowie Unterschiede bei

den Endpunkten und Parametern wie Häufigkeit, Intensität und Dauer der Interventionen erschwert (Sabe et al., 2019; Seshadri et al., 2020). In anderen Bereichen, etwa bei Ernährungs- und Schlafinterventionen, ist diese Problematik sogar noch ausgeprägter, was die Ableitung klarer Schlussfolgerungen und Empfehlungen bisher erheblich erschwert hat (Aucoin et al., 2020; De Rosa et al., 2017).

Vor diesem Hintergrund haben wir versucht, die aktuelle Evidenz zu Lebensstilinterventionen bei Erwachsenen mit SMI zusammenzutragen, um die praktische Umsetzung dieser Maßnahmen voranzubringen.

**Methoden:** Zwei unabhängige Autorinnen durchsuchten die Datenbanken PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews und Epistemonikos ab deren Beginn bis zum 16. September 2022 und die Datenbank EMBASE bis zum 7. Oktober 2022, um systematische Reviews über Primärstudien zu Lebensstilinterventionen bei Erwachsenen mit SMI zu identifizieren. Da bereits im Jahr 2018 ein EPA-Leitfaden zur körperlichen Aktivität für Menschen mit SMI mit ähnlichen Suchkriterien veröffentlicht wurde (Stubbs et al., 2018), konzentrierte sich die neue Recherche im Bereich der körperlichen Aktivität auf Literatur, die nach diesem Zeitraum erschien. Dadurch konnte die bestehende Arbeit um aktuelle Forschungsergebnisse ergänzt werden. Eine weitere Aktualisierung fand im März 2024 statt, bei der neu veröffentlichte Manuskripte ebenfalls in die Analyse einbezogen wurden.

Eingeschlossen wurden systematische Reviews, die Studien jeglichen Designs zusammenfassten; die Erwachsene mit Schizophrenie und anderen psychotischen Störungen, mit Majorer Depressionen oder bipolaren Erkrankungen als Studienpopulation betrachteten; die nicht-pharmakologische Lebensstilinterventionen zur Behandlung psychischer Erkrankungen untersuchten, die auf Modifikationen im Bereich körperliche Aktivität, Gewicht, Ernährungsverhalten oder Schlaf abzielten (einschließlich psychoedukativer oder kognitiv-verhaltenstherapeutischer Interventionen oder beidem); die in einem beliebigen Umfeld und in einem beliebigen Format durchgeführt wurden und die Endpunkte in Bezug auf das angestrebte Gesundheitsverhalten (z. B. Umfang der körperlichen Aktivität), kardiovaskuläre Risikofaktoren, psychopathologische Ratings oder Assessments der Lebensqualität oder des Funktionsniveaus im Alltag betrachteten. Ausgeschlossen wurden u.a. pharmakologische Interventionen, Interventionen zur Stressbewältigung (z. B. Meditation oder Achtsamkeit) oder Ernährungsinterventionen, die sich ausschließlich auf die Einnahme von Präparaten (z. B. Nahrungsergänzungsmittel) konzentrierten oder die lediglich mechanistische Endpunkte (z. B. strukturelle Gehirnveränderungen) zum Ziel hatten.

Die Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten und Meta-Analysen wurde anschließend anhand der SIGN Methodology Checklist for Systematic Reviews and Meta-analyses ((SIGN)) bewertet, die aus dem AMSTAR-Tool (Shea et al., 2007) hervorgegangen

ist. Bei der Ausarbeitung der Empfehlungen wurde die in unserem Meta-Review identifizierte Evidenz hinsichtlich ihrer Qualität berücksichtigt. Anschließend wurden die Empfehlungen gemäß dem EPA-Leitlinienrahmen kategorisiert.

**Ergebnisse:** Die initiale systematische Suche in den Datenbanken identifizierte 3.353 potenzielle Treffer sowie 16 weitere Quellen aus einer ergänzenden Handsuche. Nach dem Entfernen von Duplikaten wurden 2.785 Veröffentlichungen hinsichtlich Titel und Abstract geprüft, wobei 2.614 Studien ausgeschlossen wurden. In der nächsten Phase wurden 171 Volltextartikel eingehend analysiert, von denen 106 nicht den Einschlusskriterien entsprachen. Ein anschließendes Update der Literaturrecherche lieferte 24 zusätzliche Volltextquellen, die eingeschlossen werden konnten. Insgesamt umfasste der Leitfaden schließlich 89 systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen (s. Tabelle 4).

|                       | SMI (65 Übersichtsarbeiten)              |                                     |                        |                                      |
|-----------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
|                       | SMI<br>gemischt                          | Schwere<br>depressive<br>Erkrankung | Bipolare<br>Erkrankung | Schizophrenie<br>Spektrum<br>Störung |
| Interventionsart      | Anzahl systematischer Übersichtsarbeiten |                                     |                        |                                      |
| Multimodal            | 25                                       | -                                   | 3                      | 15                                   |
| Körperliche Aktivität | 7                                        | 9                                   | -                      | 20                                   |
| Ernährung             | 3                                        | 3                                   | 1                      | 1                                    |
| Schlaf                | -                                        | -                                   | 1                      | 1                                    |

Tab.4: Anzahl der einbezogenen systematischen Übersichtsarbeiten; SMI: severe mental illness

Viele der eingeschlossenen Studien beschäftigten sich mit multimodalen Lebensstilinterventionen bei der heterogenen Gruppe von Menschen mit SMI. Diese Programme kombinierten häufig Techniken zur Verhaltensänderung mit Ernährungsanpassungen und körperlicher Aktivität. Auf Basis der analysierten Evidenz kamen wir zum Schluss, dass multimodale Lebensstilinterventionen Personen mit SMI angeboten werden sollten, um das Gewicht und andere Komponenten des metabolischen Syndroms, sowie depressive und Angstsymptome zu reduzieren (Empfehlungsgrad A).

Multimodale Lebensstilinterventionen können auch eingesetzt werden, um Menschen mit bipolarer Erkrankung bei der Gewichtsabnahme zu unterstützen und kardiovaskuläre Risikofaktoren zu reduzieren (Empfehlungsgrad C). Bei Menschen mit Schizophrenie konnte hier sogar ein Empfehlungsgrad A ausgesprochen werden.

Die Einzelkomponente körperliche Aktivität sollte Menschen mit SMI zur Förderung ihrer körperlichen und psychischen Gesundheit angeboten werden (Empfehlungsgrad A).

Außerdem sollte sie Erwachsenen mit einer Majoren Depression zur Verbesserung von depressiven Symptomen, der kognitiven Leistungsfähigkeit, der Schlafqualität und der körperlichen Fitness angeboten werden (Empfehlungsgrad A). Auch Menschen mit

Schizophrenie-Spektrum-Störung sollte körperliche Aktivität als ergänzende Behandlung angeboten werden, um Positiv-, Negativ- und Allgemeinsymptome, sowie Kognition und Lebensqualität zu verbessern. Auch wenn es noch keine ausreichenden Belege für die optimale Durchführung von Sportinterventionen gibt, ist es Konsensmeinung, dass von qualifizierten Fachkräften betreute Gruppensitzungen (Firth et al., 2019; Vancampfort et al., 2016) von mindestens moderater Intensität (Sabe et al., 2019) für insgesamt mehr als 150min pro Woche (WHO, 2020) vorteilhaft zu sein scheinen.

Bzgl. Ernährungsinterventionen wurden lediglich acht verschiedene systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Auf der Grundlage dieser Arbeiten samt deren Qualitätsbewertung konnte derzeit jedoch lediglich eine schwache Empfehlung zu deren Einsatz bei Menschen mit Depressionen zur Verbesserung von depressiven Symptomen ausgesprochen werden (Empfehlungsgrad D).

Eine noch geringere Anzahl an Arbeiten konnte für Interventionen zur Verbesserung der Schlafqualität gefunden werden. Auf Basis dieser Arbeiten können auf kognitiver Verhaltenstherapie basierende Interventionen zur Behandlung von Schlaflosigkeit in Betracht gezogen werden, um die Schlafqualität und die psychische Gesundheit von Erwachsenen mit Schizophrenie-Spektrums-Störung zu verbessern (Empfehlungsgrad D).

Unsere Empfehlungen unterstreichen die Bedeutung von Lebensstilinterventionen zur Verbesserung der körperlichen und psychischen Gesundheit und des allgemeinen Wohlbefindens von Menschen mit SMI. Die Stärke der Evidenz variiert je nach Intervention und Diagnose teilweise deutlich, was die Bedeutung weiterer Forschung unterstreicht.

|                       | SMI<br>gemischt | Schwere<br>depressive<br>Erkrankung | Bipolare<br>Erkrankung | Schizophrenie<br>Spektrum<br>Störung |
|-----------------------|-----------------|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Interventionsart      | Empfehlungsgrad |                                     |                        |                                      |
| Multimodal            | A               | -                                   | C                      | A                                    |
| Körperliche Aktivität | A               | A                                   | -                      | A                                    |
| Ernährung             | -               | D                                   | -                      | -                                    |
| Schlaf                | -               | -                                   | -                      | D                                    |

Tab.5: Übersicht über Empfehlungsgrade; SMI=Schwere psychische Erkrankung. Ein Minus bedeutet, dass es keine systematischen Übersichten gibt (oder deren Qualität nicht ausreicht), um derzeit eine Empfehlung zu formulieren.

**Diskussion:** In diesem EPA-Leitfaden haben wir einen Meta-Review durchgeführt, um die Evidenz zu Lebensstilinterventionen für Erwachsene mit SMI zusammenzufassen und Empfehlungen sowohl für die klinische Praxis als auch für die Forschung zu aussprechen. Die Evidenz unterstützt den Einsatz von Lebensstilinterventionen, die Verhaltensänderungen, Ernährungsanpassungen und körperliche Aktivität kombinieren, um das Gewicht zu reduzieren und die kardiovaskuläre Gesundheit von Menschen mit SMI zu fördern. Gleichzeitig zeigte

unser Meta-Review einen Mangel an Evidenz bzgl. Interventionen bei bipolaren Erkrankungen sowie im Bereich von Ernährungs- und Schlafinterventionen auf, was die künftige Forschung vermehrt adressieren sollte. Künftige Primärstudien und systematische Übersichtsarbeiten sollten zudem eine bessere Integration psychischer und physischer Endpunkte anstreben, um die umfassenden Vorteile von Lebensstilinterventionen adäquat abzubilden. Darüber hinaus ist eine weitergehende Erforschung erforderlich, um diese Interventionen besser an die individuellen Bedürfnisse von Menschen mit SMI anzupassen. Hierzu gehört die Integration solcher Maßnahmen in bestehende psychosoziale Versorgungssysteme, die Schulung von Fachpersonal sowie die Analyse hinderlicher und förderlicher Faktoren für eine erfolgreiche Implementierung (Firth et al., 2019). Technologiegestützte Interventionen wie mobile Apps oder Online-Plattformen könnten ebenfalls eine nützliche Ergänzung sein, um den Zugang zu diesen Maßnahmen zu erleichtern und deren Einsatz zu fördern.

Schließlich sollten nicht nur die kurzfristigen Effekte von Lebensstilinterventionen erfasst werden, sondern auch Strategien zur Aufrechterhaltung positiver Verhaltensänderungen entwickelt werden und deren nachhaltige Effekte auf die körperliche und psychische Gesundheit untersucht werden.

## 4.2 Effekte von körperlichem Training auf Gehirnstruktur und Konnektivität bei Schizophrenie

### 4.2.1 Fitness is positively associated with hippocampal formation subfield volumes in schizophrenia: a multiparametric magnetic resonance imaging study

Maurus I\*, Roell L, Keeser D, Papazov B, Papazova I, Lembeck M, Roeh A, Wagner E, Hirjak D, Malchow B, Ertl-Wagner B, Stoecklein S, Hasan A, Schmitt A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P

\*Bei dieser Arbeit handelte es sich um eine geteilte Erstautorenschaft. Der Eigenanteil bestand neben der Projektbetreuung auf organisatorischer Ebene, der Rekrutierung der Proband\*innen und Durchführung ärztlicher Assessments in dem Entwurf der Fragestellung, der Interpretation der Daten und dem Verfassen (v.a. Einleitung und Diskussion) und Überarbeiten des Manuskripts.

**Einleitung:** Die Hippocampus-Formation (HF), eine komplexe Struktur im medialen Temporallappen, umfasst entlang ihrer Längsachse mehrere Subfelder (Schultz et al., 2014). Diese Subfelder weisen einen hohen Grad an Spezialisierung in Bezug auf ihre Zytoarchitektur auf und umfassen das Cornu ammonis (CA; Subfelder CA 1-3), den Gyrus dentatus (dentate gyrus, DG) mit seiner polymorphen Schicht als CA4, das Presubiculum und den Subiculum-Komplex (Haukvik et al., 2018; Kawano et al., 2015; Ota et al., 2017).

Die HF ist essenziell für Navigations- und Kognitionsprozesse und spielt eine zentrale Rolle im episodischen Gedächtnis, da sie einen räumlich-zeitlichen Rahmen zur Verankerung von Erfahrungen bietet (Lisman et al., 2017). Dabei tragen die Subfelder innerhalb der HF auf unterschiedliche Weise zur Gedächtnisbildung bei. Rostrale HF-Subfelder wie der DG und CA2/3 sind für die Kodierung neuer Informationen bedeutsam, während kaudale HF-Subfelder wie das Subiculum den Abruf vorhandener Erinnerungen unterstützen (Eldridge et al., 2005; Zeineh et al., 2003). Entscheidend für die Gedächtnis- und Kognitionsfunktionen der HF ist ihre Einbindung in ein dicht vernetztes System, das ihre Subfelder und extrahippocampale Bereiche integriert (Lisman et al., 2017; Schultz et al., 2014). Die Fimbrien und der Fornix bilden dabei das efferente Netzwerk der HF, über das sie mit anderen Gehirnregionen verknüpft ist (Schultz et al., 2014).

Die HF wird im klinischen Kontext als besonders anfällig für altersbedingte Neurodegeneration betrachtet (Raz et al., 2005). Eine HF-Atrophie ist auch ein bekanntes Merkmal bei Schizophrenie (van Erp et al., 2016), wobei die pathologischen Veränderungen subfeldspezifisch zu sein scheinen (Falkai et al., 2016a). Bestimmte Subfelder wie CA1, CA4, der DG und das Subiculum gelten dabei als besonders vulnerabel für Volumenverringerungen

bereits in einem frühen Stadium der Schizophrenie (Ho et al., 2017; Park et al., 2021). Mit zunehmender Krankheitsdauer kommt es zu einer fortschreitenden, globaleren Atrophie (Nakahara et al., 2018). Neben der Volumenverringerung wurden auch funktionelle Anomalien der HF nachgewiesen (Nakahara et al., 2018). Zudem konnten negative Korrelationen zwischen den Volumina von CA1, CA2/3, CA4/DG, dem Subiculum und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Menschen mit Schizophrenie gezeigt werden, wobei das verbale Gedächtnis besonders betroffen zu sein scheint (Francis et al., 2013; Mathew et al., 2014; Yasuda et al., 2022).

Um neurodegenerativen Effekten entgegenzuwirken und die Neuroregeneration zu fördern, gilt körperliche Aktivität, insbesondere ein Training zur Verbesserung der aeroben Fitness, als vielversprechende Intervention in unterschiedlichen Populationen (Aghjayan et al., 2021). Studien haben wiederholt positive Zusammenhänge zwischen dem Niveau der aeroben Fitness und dem HF-Volumen mithilfe struktureller MRT (sMRT) bei gesunden Proband\*innen nachgewiesen (Aghjayan et al., 2021; Wittfeld et al., 2020).

Studien zur funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) über die Auswirkungen von körperlicher Betätigung auf die HF sind hingegen zahlenmäßig gering und beschränken sich fast ausschließlich auf gesunde Proband\*innen. Die vorliegenden Erkenntnisse deuten darauf hin, dass aerobes Training und ein resultierendes höheres aerobes Fitnessniveau die funktionelle Konnektivität zwischen der HF und mehreren Hirnregionen fördern können, wobei die stärksten Effekte für den Gyrus parahippocampalis, den mittleren frontalen Gyrus und den Gyrus cinguli gefunden wurden (Ikuta et al., 2019; Stillman et al., 2018; Voss et al., 2016). Studien bei gesunden Proband\*innen, die mit verschiedenen bildgebenden Verfahren positive Assoziationen zwischen der aeroben Fitness und dem HF Volumen erbrachten, zeigten tendenziell auch Vorteile auf kognitiver Ebene (Aghjayan et al., 2021; Erickson et al., 2011; Pereira et al., 2007). Die Erkenntnisse bei Menschen mit Schizophrenie sind hingegen begrenzt, uneinheitlich und konzentrieren sich lediglich auf das Gesamtvolumen der HF (Van der Stouwe et al., 2018).

Die vorliegende Studie untersuchte daher erstmalig bei Menschen mit Schizophrenie die Zusammenhänge zwischen aerober Fitness, HF-Subfeldvolumen, funktioneller HF-Konnektivität und verbalem Gedächtnis in einem multiparametrischen Forschungsdesign.

**Methoden:** In der vorliegenden Studie wurden Querschnittsdaten aus der ESPRIT C3-Studie vom Standort München analysiert, wobei MRT-Daten mit einer Auflösung von unter 1 mm<sup>3</sup> zu Beginn der Studie, also vor der Intervention, herangezogen wurden. Insgesamt wurden bei 76 Teilnehmer\*innen mit Schizophrenie MRT-Untersuchungen durchgeführt, davon lag für 53 Teilnehmer\*innen eine gültige Erhebung der aeroben Fitness vor. Für die sMRT-Analyse konnten die Daten von 48 Teilnehmer\*innen (29 Männer, 19 Frauen; mittleres Alter, 37,4 (SD

11,8) Jahre) in die sMRT-Analyse aufgenommen werden, während die Daten von 44 Teilnehmer\*innen (27 Männer, 17 Frauen; mittleres Alter, 37,7 (SD 11,8) Jahre) in die rs-fMRT-Analyse einbezogen wurden.

Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Dauer der Erkrankung, Ausbildungsjahre und Chlorpromazin-Äquivalente (Leucht et al., 2016) wurden als Kovariaten definiert. Die aeroben Fitnesswerte, HF-Subfeld Volumina, VLMT-Scores und alle kontinuierlichen Kovariablen wurden z-standardisiert. Nach Prüfung der entsprechenden Vorannahmen wurden zwei multivariate multiple lineare Regressionen (MMLR) durchgeführt, wobei die aerobe Fitness und Kovariaten als Prädiktoren und die Volumina von 38 HF-Subfeldern sowie die 166 funktionellen Verbindungen des Hippocampus als abhängige Variablen verwendet wurden (McArtor, 2017). Bei einem signifikanten Haupteffekt der aeroben Fitness wurden zusätzlich Mediationsanalysen durchgeführt, wobei die aerobe Fitness als unabhängige Variable, die Hippocampus-Variablen als Mediatoren und die VLMT-STM- und -LTM-Scores als abhängige Variablen definiert wurden.

**Ergebnisse:** Das gesamte MMLR-Modell war nicht signifikant ( $R^2_{\text{pseudo}} = 0,196$ ,  $T(7) = 1,393$ ,  $p = 0,059$ ), aber die aerobe Fitness prädizierte die Volumina der HF-Subfelder signifikant ( $T(1) = 3,639$ ,  $R^2_{\text{pseudo}} = 0,073$ ,  $p = 0,003$ ). Die Kovariaten waren nicht signifikant. Die aerobe Fitness zeigte konstante positive Assoziationen mit den meisten HF-Subfeldern, insbesondere im Bereich von CA1-4, dem DG und dem Subiculum.

Die HF-Subfelder, die einen positiven Zusammenhang mit der aeroben Fitness zeigten, wurden als Mediatoren zwischen der aeroben Fitness und den VLMT-STM- und -LTM-Scores verwendet, was zu 64 separaten Mediationsanalysen führte. Nach Kontrolle für multiples Testen wurden keine signifikanten Mediationseffekte mehr gefunden. In Bezug auf den VLMT-STM-Score gab es (bei unkontrollierten p-Werten) signifikante positive Mediationseffekte für den Körper des linken GCMLDG und den Körper des linken CA4. Für den VLMT-LTM-Score wurde (bei unkontrollierten p-Werten) ein positiver Effekt für den Körper des linken GCMLDG und ein negativer Effekt für den Kopf des linken Subiculum beobachtet. Bzgl. der funktionellen Konnektivität der HF waren weder das gesamte MMLR-Modell ( $R^2_{\text{pseudo}} = 0,16$ ,  $T(7) = 1,01$ ,  $p = 0,442$ ) noch die einzelnen Prädiktoren signifikant.

**Diskussion:** In Übereinstimmung mit der Literatur bei gesunden Personen wurden in unserer Studie die stärksten Zusammenhänge zwischen der aeroben Fitness und den HF-Subfeldvolumina von CA1 bis CA4, des DG und des Subiculus nachgewiesen. Diese Subfelder sind besonders anfällig für Volumenverringerungen bereits in einem frühen Stadium der Schizophrenie (Ho et al., 2017; Park et al., 2021). Folglich könnte eine Assoziation zwischen der aeroben Fitness und dem HF-Gesamtvolumen durch regional spezifischere

Assoziationen innerhalb dieser Subfelder bedingt sein. Somit könnte die aerobe Fitness dazu beitragen, Neurodegeneration bei Schizophrenie zu verlangsamen oder aber auch unzulängliche Neuroregeneration abzuschwächen, insbesondere in den am stärksten betroffenen HF-Subfeldern.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen berichteten Studien mit gesunden Teilnehmer\*innen zum Teil über positive Zusammenhänge zwischen der aeroben Fitness, HF-Subfeldvolumina (CA1, CA3/DG) und darüber hinaus auch der kognitiven Leistungsfähigkeit (Kern et al., 2021; Nauer et al., 2020; Prathap et al., 2021), wobei die Assoziationen eher schwach waren. Zukünftige Studien zu HF-Subfeldvolumina müssen größere Stichproben umfassen, um robuste Ergebnisse zu erzielen (Nakahara et al., 2018), da die positiven Zusammenhänge zwischen der aeroben Fitness und den HF-Subfeldvolumina möglicherweise nur für eine Subgruppe von Teilnehmer\*innen gelten könnten (Hamada et al., 2016).

In unserer rs-fMRI-Analyse konnten wir keine Assoziationen zwischen aerober Fitness und funktioneller Konnektivität innerhalb der HF oder zwischen HF-Seeds und Seeds aus dem Gyrus parahippocampus, dem mittleren frontalen Gyrus und dem Gyrus cinguli feststellen.

Bislang gab es noch keine multiparametrischen Studien, die nicht nur die Morphologie des Hippocampus untersuchen, sondern auch versuchen, durch die Integration von rs-fMRI-Daten weitere Erkenntnisse zu gewinnen, was Vergleiche zur bisherigen Literatur erschwert. Unser Ziel war es, diese Forschungslücke zu schließen und nicht nur den Zusammenhang zwischen der aeroben Fitness und der Morphologie der HF-Subfelder, sondern auch die damit verbundenen kognitiven Auswirkungen zu untersuchen. Künftige Studien könnten hierzu ergänzend noch spezifischere Assessments der HF-abhängigen Kognition verwenden (z. B. Aufgaben, die auf das räumliche Gedächtnis abzielen), um zu überprüfen, ob diese stärker mit der HF-Morphologie assoziiert sind als das verbale Gedächtnis.

Aufgrund der Schlüsselrolle der HF für Gedächtnisprozesse und der beobachteten Volumenveränderungen bei Schizophrenie wollten wir das Wissen darüber erweitern, welche spezifischen HF-Strukturen und -Funktionen besonders mit den Effekten von sportlicher Aktivität verbunden sind. Wir konnten zeigen, dass eine höhere aerobe Fitness mit größeren Volumina in den meisten HF-Subfeldern assoziiert ist, wobei die stärksten Effekte in CA1 bis CA4, dem DG und dem Subiculum zu finden waren. Diese Ergebnisse sollten in Längsschnittstudien weiter untersucht werden.

#### 4.2.2 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

Roell L, Fischer T, Keeser D, Papazov B, Lembeck M, Papazova I, Greska D, Muenz S, Schneider-Axmann T, Sykorova E, Thieme C, Vogel B, Mohnke S, Huppertz C, Roeh A, Keller-Varady K, Malchow B, Stoecklein S, Ertl-Wagner B, Henkel K, Wolfarth B, Tantchik W, Walter H, Hirjak D, Schmitt A, Hasan A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P, Maurus I\*

\*Bei dieser Arbeit handelte es sich um eine geteilte Letztautorenschaft. Der Eigenanteil bestand neben der Projektbetreuung auf organisatorischer Ebene, der Rekrutierung der Proband\*innen und Durchführung ärztlicher Assessments in dem Entwurf der Fragestellung, der Mitarbeit bei der systematischen Literaturrecherche und der Überarbeitung des Manuskripts.

**Einleitung:** Die Hippocampus-Formation (HF) umfasst mehrere Subfelder wie Cornu Ammonis (CA1-4), den Gyrus dentatus (DG) und den Subiculum-Komplex (Schultz et al., 2014). Sie spielt eine zentrale Rolle bei episodischem und semantischem Gedächtnis, Kurzzeitgedächtnis und räumlicher Verarbeitung (Bird et al., 2008). Die Subfelder der HF tragen dabei unterschiedlich zu spezifischen Gedächtnisfunktionen bei (Duncan et al., 2012; Eldridge et al., 2005; Hainmueller et al., 2020; Zeineh et al., 2003).

Volumenreduktionen der HF sind ein konsistenter Endophänotyp bei Schizophrenie, insbesondere in den Subfeldern CA1–4, DG und Subiculum (Falkai et al., 2016b; Haukvik et al., 2018; Ho et al., 2017; Mathew et al., 2014; Nakahara et al., 2018; Nakahara et al., 2020; Roeske et al., 2021; Schmitt et al., 2022). Diese Reduktionen sind mit Defiziten im verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert (Antoniades et al., 2018; Haukvik et al., 2018; Khalil et al., 2022; Nakahara et al., 2018; Nakahara et al., 2020; Pijnenborg et al., 2020) und korrelieren mit der Schwere positiver und negativer Symptome (Haukvik et al., 2018; Ho et al., 2017; Nakahara et al., 2018).

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden aerobe Trainingsinterventionen zunehmend als vielversprechende Zusatzbehandlung zur Verbesserung psychopathologischer Symptome und kognitiver Funktionen bei psychiatrischen Störungen untersucht (Schmitt et al., 2019). Metaanalysen zeigen, dass regelmäßige Bewegung, insbesondere aerobes Training, Symptome (Ashdown-Franks et al., 2020; Dauwan et al., 2016; Fernández-Abascal et al., 2021; Firth et al., 2015; Sabe et al., 2019; Vogel et al., 2019), Kognition (Fernández-Abascal et al., 2021; Firth et al., 2015) und die allgemeine Funktionsfähigkeit im Alltag (Dauwan et al., 2016; Fernández-Abascal et al., 2021) bei Menschen mit Schizophrenie fördern kann, wobei

sich insbesondere aerobes Training als effektiv erwiesen hat (Firth et al., 2017b; Sabe et al., 2019; Shimada et al., 2022; Vogel et al., 2019; Xu et al., 2022).

Die positiven Effekte von Ausdauertraining werden mit neuronalen Anpassungsprozessen in Verbindung gebracht (Firth et al., 2017a; Maurus et al., 2019a). Insbesondere wurde festgestellt, dass Ausdauersport bei Menschen mit Schizophrenie eine Erhöhung des HF-Volumen bewirken kann, was mit Verbesserungen in den Bereichen des Kurzzeitgedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses und des allgemeinen Funktionsniveaus einhergehen kann (Falkai et al., 2021a; Khonsari et al., 2022; Lin et al., 2015; Pajonk et al., 2010; Woodward et al., 2018). Dennoch bleibt die Literatur in diesem Bereich heterogen, da mehrere Studien keine signifikanten Ergebnisse berichten (Damme et al., 2022; Dean et al., 2017; Malchow et al., 2016; Rosenbaum et al., 2015; Scheewe et al., 2013b). Zudem haben nur wenige Studien die Subfelder des Hippocampus in ihren Analysen berücksichtigt, obwohl diese bei Schizophrenie potenziell unterschiedlich relevant sein könnten (Damme et al., 2022; Malchow et al., 2016; Woodward et al., 2018).

Zur Klärung des widersprüchlichen Forschungsstands führten wir eine systematische Überprüfung und Metaanalyse durch. Zusätzlich analysierten wir Daten aus einer kürzlich abgeschlossenen multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie zu sportlicher Aktivität bei Schizophrenie. Ziel war es, zu prüfen, ob aerobes Training das globale HF-Volumen oder spezifische Subfelder bei Schizophrenie beeinflussen kann.

**Methoden:** Unserer Metaanalyse, präregistriert bei (PROSPERO, CRD42023426953, 2023) folgte den PRISMA-Standards. Die Datenbanken Cochrane, PubMed, Web of Science, ISRCTN und Embase wurden mit folgenden Suchbegriffe durchsucht: "Schizophrenia" OR "Psychosis" AND "Aerobic exercise" OR "Physical activity" OR "Fitness" AND "Hippocampus" OR "Hippocampal volume." Um potenzielle Verzerrungen zu bewerten, nutzten wir das aktuelle Cochrane-Bewertungstool (RoB 2) (Sterne et al., 2019). Unser primärer Endpunkt war die Veränderung prä/post des globalen HF-Volumens. Extrahierte Daten umfassten Stichprobengrößen sowie Mittelwerte und Standardabweichungen der Hauptergebnisse sowohl vor als auch nach den Interventionen für die Versuchs- und Kontrollgruppen. Die Einschlusskriterien umfassten Studien, die: (1) sich auf Schizophrenie-Spektrum-Störungen konzentrierten, (2) eine aerobe Intervention mäßiger Intensität beinhalteten, z. B. Training auf dem Fahrradergometer, Laufband oder ähnliches, (3) eine Kontrollbedingung ohne Ausdauersport enthalten, z. B. Wartelisten, Tischfußball, (4) das gesamte Volumen der HF berichteten, welches mittels struktureller Magnetresonanztomographie ermittelt und mittels manueller oder automatisierter Segmentierung analysiert wurde. Darüber hinaus mussten die Studien in englischer Sprache vorliegen und Teilnehmer\*innen im Alter von mindestens 18 Jahren umfassen.

Für die Metaanalyse wurde die Software "Comprehensive Meta-Analysis" (V4) verwendet (Borenstein, 2022). Effektgrößen wurden mit Hedges' g und Konfidenzintervallen berechnet, Heterogenität mittels Cochran's Q und Higgins' I<sup>2</sup> bewertet. Publikationsverzerrungen wurden mit Funnel Plots und Egger- sowie Begg-Tests analysiert (Begg et al., 1994; Egger et al., 1997). Zusätzlich führten wir eine explorative Metaanalyse durch, die auch Studien ohne Kontrollgruppen oder mit minderjährigen Teilnehmer\*innen einbezog, um die begrenzte Verfügbarkeit relevanter Daten zu adressieren.

Die ESPRIT C3-Studie lieferte Daten von 29 auswertbaren Teilnehmer\*innen (9 AET, 20 FSBT). Lineare Modelle mit gemischten Effekten analysierten die Volumina der HF-Subfelder, wobei Gruppe, Zeit, Interaktionen und Kovariablen wie Alter, Geschlecht und Chlorpromazin-Äquivalente berücksichtigt wurden. FDR-korrigierte p-Werte bestimmten signifikante Effekte, gefolgt von Post-hoc-Tests.

Zusammenhänge zwischen Volumenveränderungen der HF-Subfelder und klinischen Parametern wie Symptomen, Kognition und Funktionsfähigkeit wurden durch lineare Regressionen untersucht. Auch hier erfolgte eine FDR-Korrektur der p-Werte.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 532 Datensätze auf fünf Plattformen identifiziert. Nach dem Entfernen von 400 Duplikaten wurden 132 Titel und Abstracts gesichtet, wobei 120 Studien ausgeschlossen wurden. Letztlich wurden sechs Datensätze mit einer Gesamtstichprobe von 186 Patientinnen in die Primäranalyse einbezogen (92 in der Trainings- und 94 in der Kontrollgruppe).

Die Bias-Bewertung wies in drei Studien – darunter auch die unsere – aufgrund hoher Abbruchraten auf erhebliche Bedenken hinsichtlich Verzerrung hin (Lin et al., 2015; Scheewe et al., 2013b).

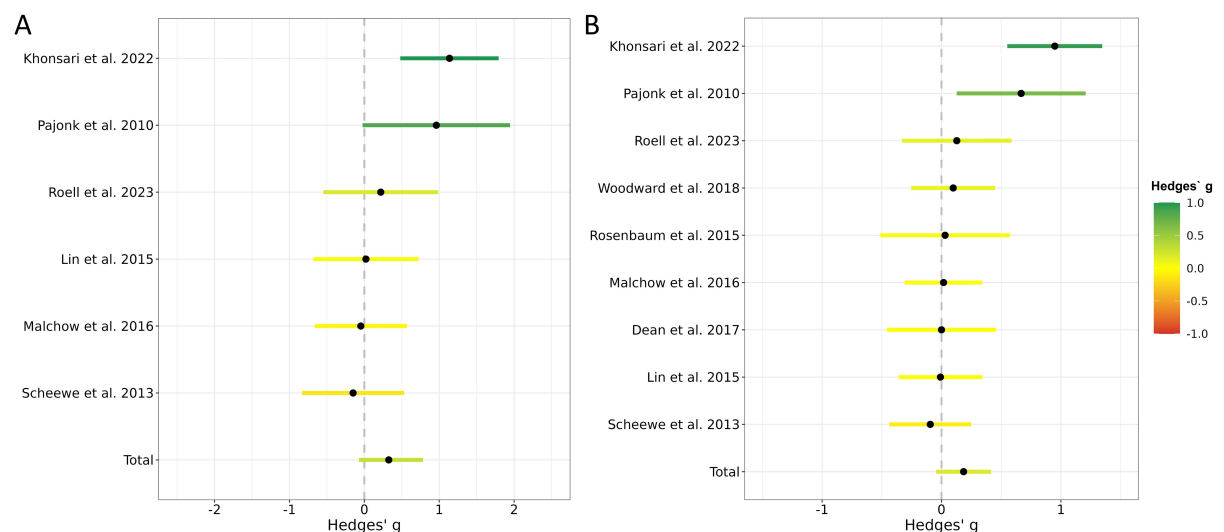


Abb.7: Effekte von Ausdauersport auf das Gesamtvolumen der Hippocampus-Formation (HF) bei Menschen mit Schizophrenie. **(A)** Metaanalyse auf der Grundlage aller Studien mit Kontrollbedingung, in denen die Effekte auf das HF-Volumen bei Ausdauersport mit einer studienspezifischen

Kontrollgruppe verglichen wurden. Ein positiver Hedges-g-Wert bedeutet, dass die Volumenzunahme in der Ausdauergruppe höher war als in der Kontrollgruppe. Die 95-%-Konfidenzintervalle werden durch die farbigen Linien dargestellt. Der gepoolte Effekt über alle verfügbaren Studien hinweg wird mit „Total“ gekennzeichnet.

**(B)** Metaanalyse auf der Grundlage aller verfügbaren Studien, in denen das Volumen der HF vor und nach der Ausdauerintervention verglichen wird. Ein positives Hedges' g zeigt an, dass es innerhalb der Ausdauergruppe zu einer Volumensteigerung vom Ausgangswert bis zum Ende der Intervention kam. Die Linien spiegeln die 95-%-Konfidenzintervalle wider. Der gepoolte Effekt über alle verfügbaren Studien hinweg ist mit „Total“ gekennzeichnet. ; adaptiert von (Roell et al., 2024)

Wie in Abbildung 7 dargestellt, zeigte die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ( $k = 6$ ) eine geringe bis mittlere, jedoch nicht signifikante Wirkung von Ausdauertraining auf das Gesamtvolumen der HF (Hedges' g zwischen 0,06 und 0,23), was auf uneinheitliche Effekte in den einbezogenen Studien hinweist. Es wurde eine hohe Heterogenität unter den Studien festgestellt, jedoch keine Anzeichen für Publikationsverzerrungen.

In unseren Originaldaten wurden signifikante Zeit- und Interaktionseffekte (Gruppe\*Zeit) für die Subfelder CA1, CA2/3, CA4 und DG der HF beobachtet. Diese Volumensteigerungen traten ausschließlich in der AET-Gruppe (aerobes Training) auf, nicht jedoch in der FSBT-Gruppe (Beweglichkeits-, Kraft- und Gleichgewichtstraining), was auf spezifische strukturelle Effekte des Ausdauertrainings hinweist. Tukey-Post-hoc-Tests bestätigten signifikante Volumenzunahmen in der AET-Gruppe zwischen den Zeitpunkten t0 (Studienbeginn) und t6 (nach sechs Monaten Training). Abbildung 8 illustriert die Unterschiede zwischen den beiden Trainingsgruppen.

Hinsichtlich psychopathologischer oder kognitiver Veränderungen zeigten sich keine stabilen Korrelationen mit den longitudinalen Volumenänderungen.

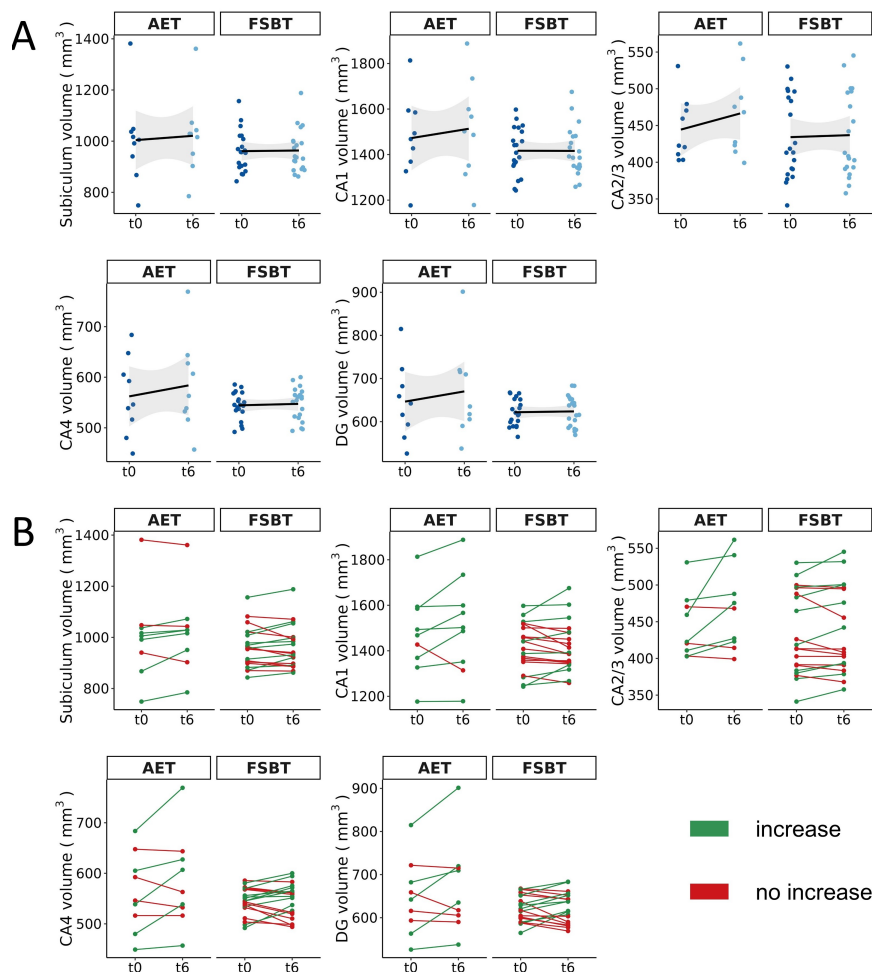


Abb.8: Volumenänderungen der HF-Subfelder in den beiden Trainingsgruppen AET, aerobic endurance training und FSBT, flexibility, strengthening, balance and tone; CA, Cornu Ammonis; DG, dentate gyrus (Gyrus dentatus); t0, Baseline Visite; t6, Visite nach sechs Monaten Training. **(A)** Dargestellt sind die durchschnittlichen Volumenänderungen pro Subfeld innerhalb beider Trainingsgruppen von t0 bis t6. Der schattierte Bereich stellt das 95%-Konfidenzintervall dar. **(B)** Volumenänderungen pro Subfeld innerhalb beider Gruppen von t0 bis t6. Volumenzunahmen sind grün, Volumenabnahmen oder unveränderte Volumina rot dargestellt; adaptiert von (Roell et al., 2024)

**Diskussion:** Obwohl unsere Metaanalyse keinen signifikanten Effekt von Ausdauersport auf das globale HF-Volumen bei Menschen mit Schizophrenie zeigte, deutete sich ein Trend zugunsten von Ausdauerinterventionen an. Dieser Trend entspricht früheren Metaanalysen, die auf tendenzielle, durch Ausdauersport induzierte Volumenzunahmen im Hippocampus bei anderen Populationen hinweisen (Firth et al., 2018; Li et al., 2017). Daher führen aerobe Trainingsmaßnahmen bei Menschen mit Schizophrenie möglicherweise nicht konsistent zu einer Erhöhung des HF-Volumens auf Gruppenebene, sondern beeinflussen das HF-Volumen insgesamt nur unter bestimmten Bedingungen.

Langfristige Anpassungsprozesse könnten erforderlich sein, um stabile Volumensteigerungen zu erzielen, was in zeitlich begrenzten Studien nicht immer beobachtbar sein mag. Dass in einigen Studien bereits in kurzer Zeit Volumenzunahmen festgestellt wurden (Khonsari et al.,

2022; Pajonk et al., 2010), könnte auf individuelle Stichprobenmerkmale zurückzuführen sein. Ein höheres polygenetisches Risiko für Schizophrenie sowie genetische Profile, die die Neuroplastizität im Hippocampus beeinflussen, könnten dabei einen Einfluss auf das Ansprechen auf Ausdauerinterventionen haben (Papiol et al., 2019; Papiol et al., 2017). Diese Ergebnisse unterstreichen, dass bestimmte genetische Untergruppen von Patient\*innen weniger wahrscheinlich von aeroben Trainingsinterventionen profitieren, was wiederum teilweise die mangelnde Signifikanz der beobachteten Effekte auf Gruppenebene erklären könnte.

Des Weiteren sind die Effekte von Ausdauersport auf die HF möglicherweise nicht global, sondern auf die Subfelder CA1, CA2/3, CA4 und dem DG beschränkt, wie aus unseren aktuellen Studienergebnissen hervorgeht. Frühere Studien unterstützen diese Beobachtung und zeigen, dass bestimmte CA-Bereiche besonders stark mit aerober Fitness korrelieren, (Maurus et al., 2022; Woodward et al., 2018), während dies für das Subiculum beispielsweise weniger zutrifft (Damme et al., 2022).

Entgegen unseren Hypothesen fanden wir keine Korrelation zwischen Volumenveränderungen und klinischen Verbesserungen. Dies widerspricht Untersuchungen, die Volumenzunahmen mit besseren Kurzzeitgedächtnisleistungen und gesteigerter globaler Funktionsfähigkeit in Verbindung brachten (Falkai et al., 2021a; Pajonk et al., 2010). Aufgrund der begrenzten Datenlage können keine abschließenden Aussagen zur klinischen Relevanz sportinduzierter struktureller Anpassungen der HF gemacht werden.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass aerobe Trainingsinterventionen bei Menschen mit Schizophrenie nicht zuverlässig zu einer signifikanten Volumenzunahme der gesamten HF führen. Sie liefert jedoch Hinweise darauf, dass spezifische HF-Subfelder wie CA1, CA2/3, CA4 und der DG vom Training profitieren könnten. Zukünftige Studien sollten sich auf größere Stichproben, die Identifikation von Subgruppen mit besonderem Nutzen und die klinischen Auswirkungen solcher Volumenveränderungen konzentrieren.

#### 4.2.3 Effects of exercise on structural and functional brain patterns in schizophrenia - data from a multicenter randomized-controlled study

Roell L, Keeser D, Papazov B, Lembeck M, Papazova I, Greska D, Muenz S, Schneider-Axmann T, Sykorova EB, Thieme CE, Vogel BO, Mohnke S, Huppertz C, Roeh A, Keller-Varady K, Malchow B, Stoecklein S, Ertl-Wagner B, Henkel K, Wolfarth B, Tantchik W, Walter H, Hirjak D, Schmitt A, Hasan A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P, Maurus I.

**Einleitung:** Zahlreiche groß angelegte Analysen haben gezeigt, dass regelmäßige aerobe sportliche Aktivität bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen zu weitreichenden strukturellen und funktionellen neuronalen Anpassungen im gesamten Gehirn führt und neurodegenerativen Prozessen vorzubeugen vermag (Bray et al., 2021; Domingos et al., 2021; Farhani et al., 2022; Ji et al., 2021; Li et al., 2017; Vorkapic et al., 2021). Bei Schizophrenie gibt es jedoch nur wenige Studien, die sich mit den Auswirkungen von aerobem Training auf andere Hirnregionen als die Hippocampus-Formation befassen (Firth et al., 2017a; Van der Stouwe et al., 2018; Vancampfort et al., 2014). Zudem sind deren Ergebnisse uneinheitlich (Malchow et al., 2016; McEwen et al., 2015; McEwen et al., 2023; Roell et al., 2022; Svatkova et al., 2015; Takahashi et al., 2020).

Bei Schizophrenie und anderen schweren psychischen Erkrankungen konnten vielfach strukturelle und funktionelle cerebrale Veränderungen gezeigt werden. Diese betreffen unter anderem Volumenverringerungen in der bilateralen Insula, im anterioren cingulären Kortex, in den mittleren frontalen Kortizes, im Gyrus temporalis und im Thalamus (Cui et al., 2022; Goodkind et al., 2015; Kuo et al., 2019; Sha et al., 2019), kortikale Ausdünnungen im präfrontalen, temporalen und anterioren cingulären Kortex sowie in der Insula (Jalbrzikowski et al., 2021; van Erp et al., 2018; Zhao et al., 2022) und weit verbreitete abweichende Muster der kortikalen Gyrfizierung (Matsuda et al., 2018; Sasabayashi et al., 2021). Analog dazu weisen zentrale intrinsische Konnektivitätsnetzwerke wie das Salienznetzwerk, das Default-Mode-Netzwerk oder das fronto-parietale Netzwerk konsistente Veränderungen der funktionalen Konnektivität (FC) auf (Brandl et al., 2019; Dong et al., 2018; Sha et al., 2019). Darüber hinaus tragen strukturelle und funktionelle Beeinträchtigungen in mehreren wichtigen Schlüsselschaltkreisen wie dem kortiko-striatal-thalamisch-zerebellären Signalweg (Cao et al., 2018; Cao et al., 2019; Ji et al., 2019), dem kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Schaltkreis (Anticevic et al., 2014a; Anticevic et al., 2015; Anticevic et al., 2014b; Avram et al., 2018; Brandl et al., 2019; Lui et al., 2015; Tu et al., 2015; Welsh et al., 2010; Woodward et al., 2016; Woodward et al., 2012), dem amygdalokortikalen Schaltkreis (Benes, 2010) oder dem traditionellen Papez-Schaltkreis (Falkai et al., 2020) zu den klinischen Symptomen der Schizophrenie bei.

Daher wollen wir neben der Hippocampus-Formation weitere potenzielle neuronale Ziele identifizieren, die möglicherweise den positiven Auswirkungen von aerobem Training auf psychiatrische Symptome, Kognition und Funktionsfähigkeit bei Menschen mit Schizophrenie zu Grunde liegen. Hierzu untersuchten wir die Auswirkungen von aerobem Training auf die regionalen Hirnvolumina, die kortikale Dicke, die kortikale Gyrifikation sowie auf die FC in mehreren zentralen zerebralen Netzwerken, die in der Pathophysiologie der Schizophrenie eine Rolle spielen. Zweitens untersuchten wir, ob die festgestellten Auswirkungen auf die strukturellen und funktionellen Ergebnisse des Gehirns mit klinischen Verbesserungen verbunden sind.

**Methoden:** Das vorliegende Projekt war Teil ESPRIT C3 Studie. Von 163 Studienteilnehmer\*innen, die mindestens ein Training absolviert hatten, lag bei 91 (44 in der AET-Gruppe, 47 in der FSBT-Gruppe) eine Einwilligung zur Durchführung von MRT-Untersuchungen und eine ausreichende Bildqualität vor. Verhaltens- und Neuroimaging-Daten zu Studienbeginn vor der Intervention (t0) und nach sechs Monaten Training (t6) wurden berücksichtigt. Um die Wirkung von AET im Vergleich zu FSBT auf strukturelle (regionale Volumina, kortikale Dicken und kortikale Krümmung) und funktionelle (gemittelte Pfadkonnektivität) zu untersuchen, wurden Bayes'schen lineare gemischte Effektmodelle verwendet. Als Prädiktoren wurden die Gruppe (AET, FSBT), die Visite (t0: Baseline, t6: sechs Monate), die Interaktion zwischen Gruppe und Sitzung, Alter, Geschlecht, Chlorpromazin-Äquivalente, Anzahl der Trainings, Ergebnis bei Baseline und der Studienort (München, Mannheim, Berlin, Aachen) einbezogen, während die entsprechenden strukturellen und funktionellen Ergebnisse als abhängige Variablen dienten. Im Hinblick auf die klinische Relevanz individualspezifischer Trainingseffekte auf strukturelle und funktionelle Ergebnisse des Gehirns wurden Bayes'sche logistische Regressionsmodelle berechnet, um zu bewerten, ob die Teilnehmer\*innen, die positive strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns aufwiesen, auch Verbesserungen in Bezug auf den Schweregrad von Positiv- und Negativsymptomatik (PANSS), den Gesamtschweregrad der Erkrankung (CGI)(Guy, 1976), die kognitive Leistung (globaler Score) und die Funktionsfähigkeit zeigten (GAF, FROGS) (s. Abschnitt 3.2 u. 3.3).

**Ergebnisse:** Zwölf Patient\*innen (27,3%) in der AET-Gruppe und 21 (44,7%) in der FSBT-Gruppe beendeten die MRT-Sitzung nach sechs Monaten Training. Abbildung 9 zeigt die Auswirkungen von sportlicher Aktivität auf die strukturellen Befunde in beiden Gruppen.



strukturellen Ergebnisses steht. Regionen sind gekennzeichnet, wenn  $BF_{10} > 2$  und die MCAR-Annahme nicht verletzt ist; adaptiert von (Roell et al., 2023)

In der AET-Gruppe, aber nicht in der FSBT-Gruppe, konnten wir Volumenvergrößerungen im bilateralen kaudalen mittleren frontalen Gyrus, bilateralen posterioren cingulären Gyrus, bilateralen präzentralen Gyrus, linken supramarginalen Gyrus und rechten parazentralen Gyrus feststellen. Gleichzeitig beobachteten wir Volumenabnahmen im linken Pallidum, im linken rostralen anterioren cingulären Gyrus, in der bilateralen Insula, im bilateralen rostralen mittleren frontalen Gyrus, in der linken Pars triangularis, im rechten Nucleus accumbens, im linken medialen orbitofrontalen Gyrus, in der rechten Amygdala, in der rechten Pars opercularis, im linken entorhinalen Kortex und in der rechten Pars triangularis (Abbildung 9A). Darüber hinaus wurde eine Zunahme der kortikalen Dicke im linken parazentralen Gyrus, im linken kaudalen mittleren frontalen Gyrus, im rechten präzentralen Gyrus, im rechten superioren temporalen Gyrus, im linken kaudalen anterioren cingulären Gyrus, im bilateralen posterioren cingulären Gyrus, in der linken pars orbitalis und im rechten Cuneus nur in der AET-Gruppe festgestellt. Der linke mediale orbitofrontale Gyrus war die einzige Region, die eine Abnahme der kortikalen Dicke aufwies (Abbildung 9B).

Bezüglich der kortikale Gyrifikation zeigten sich Abnahmen im bilateralen kaudalen mittleren frontalen Gyrus, im rechten Gyrus cingulare des Isthmus, im rechten Precuneus, im linken kaudalen anterioren Gyrus cingulare, im linken Cuneus, in der bilateralen Pars opercularis, im linken supramarginalen Gyrus, rechten postzentralen Gyrus, rechten präzentralen Gyrus, rechten parahippocampalen Gyrus, rechten kaudalen mittleren frontalen Gyrus, in der linken pars orbitalis und im rechten parazentralen Gyrus in der AET-Gruppe, aber nicht in der FSBT-Gruppe. In der AET-Gruppe kam es zu keiner Zunahme der kortikalen Gyrifikation (Abbildung 9C).

Auf funktioneller Ebene nahm die FC zwischen dem mittleren frontalen Gyrus und dem Thalamus, Striatum und Pallidum sowie die FC innerhalb des DMN in der AET-Gruppe von Baseline zu t6 zu, nicht aber in der FSBT-Gruppe. Die FC zwischen dem Thalamus und dem Kleinhirn nahm nur in der AET-Gruppe ab, während die FC zwischen den sensomotorischen Kortex und dem Thalamus in beiden Trainingsgruppen abnahm.

Bezüglich der klinischen Effekte zeigte sich, dass eine Zunahme des Volumens des rechten posterioren cingulären Gyrus mit einer Verbesserung des CGI einherging ( $BF_{10} = 10,66$ ). Auf der funktionellen Ebene war eine Abnahme des FC zwischen Thalamus und Kleinhirn mit einer Verbesserung des FROGS verbunden ( $BF_{10} = 4,39$ ). Zudem ergaben sich mehrere weitere Assoziationen mit einem  $BF_{10}$  von mehr als zwei, aber es konnte kein klares und konsistentes Muster für ein ganzes Netzwerk oder für korrespondierende klinische Befunde festgestellt werden.

**Diskussion:** Die vorliegende Studie ist die erste, die umfassend die Auswirkungen von aerobem Training auf strukturelle und funktionelle cerebrale Befunde samt deren klinischer Relevanz bei Menschen mit Schizophrenie untersucht.

Wir konnten nachweisen, dass aerobes Training bei Menschen mit Schizophrenie zu einer Zunahme des Volumens und der kortikalen Dicke des mittleren frontalen und des hinteren cingulären Gyrus sowie zu einer Verringerung der kortikalen Gyrfikation des mittleren frontalen Gyrus und des Precuneus führen kann. Diese Regionen sind zentrale Knotenpunkte des Default-Mode-Netzwerks (Laird et al., 2011; Yeo et al., 2011). Unsere Ergebnisse könnten daher darauf hindeuten, dass aerobes Training das Potenzial hat, Störungen des Default-Mode-Netzwerks bei Menschen mit Schizophrenie zu mildern. Diese wurden zuvor mit der Ausprägung von Negativsymptomatik bei Schizophrenie (O'Neill et al., 2019) und einer gestörten Hemmungskontrolle bei verschiedenen psychiatrischen Störungen in Verbindung gebracht (Sha et al., 2019). In unseren Ergebnissen war eine Volumenzunahme des Gyrus cingulare posterior mit einer Verringerung der allgemeinen Krankheitsschwere verbunden. Die positiven Effekte von aerobem Training auf das Default-Mode-Netzwerk könnten daher einen möglichen neuronalen Mechanismus für trainingsinduzierte Verbesserungen der klinischen Symptomatik sein.

Zusätzlich deuteten unsere Ergebnisse darauf hin, dass aerobes Training zu strukturellen Veränderungen im mittleren frontalen Gyrus, den zentralen sensomotorischen Gyri und dem Pallidum führen kann. Auf funktioneller Ebene beobachteten wir eine Verstärkung der FC zwischen Thalamus, Striatum und Pallidum und dem mittleren frontalen Gyrus, während die FC zwischen dem Thalamus und den zentralen sensomotorischen Gyri abnahm. Diese Strukturen sind Teil der kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Schleife, in der bei Schizophrenie häufig Störungen nachgewiesen wurden. Es wird hierbei angenommen, dass die abweichende FC innerhalb dieses Schaltkreises durch eine striatale Dopamin-Dysfunktion moduliert wird (Avram et al., 2020), was wiederum zu psychotischen Symptomen und zu kognitiven Defiziten beiträgt (Anticevic et al., 2014a; Anticevic et al., 2015; Avram et al., 2018; Friston et al., 2016; Stahl, 2018; Woodward et al., 2016). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass aerobes Training strukturellen Veränderungen und abweichenden Konnektivitätsmustern des kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Kreislaufs entgegenzuwirken vermag und somit eventuell auch kompensatorische Effekte auf relevante Neurotransmitterbahnen haben kann. In unseren Daten ergaben sich jedoch keine stabilen klinischen Effekte.

Darüber hinaus stellten wir fest, dass aerobes Training die FC zwischen dem Thalamus und dem Kleinhirn zu reduzieren vermochte, was mit einem früheren Befund aus einer Querschnittsstudie übereinstimmt (Roell et al., 2022). Auf klinischer Ebene wird eine zerebello-thalamo-kortikale Hyperkonnektivität bei Schizophrenie mit Symptomen der

Desorganisation wie bizarren Gedanken und Verhaltensweisen in Verbindung gebracht (Cao et al., 2018). Unsere Ergebnisse erbrachten, dass eine Abschwächung der Hyperkonnektivität zwischen Thalamus und Kleinhirn mit einer Verbesserung der sozialen und beruflichen Funktionsfähigkeit, nicht aber mit einer Verbesserung der klinischen Symptome oder der Kognition verbunden war.

Im Gegensatz zu den genannten positiven Effekten auf struktureller und funktioneller Ebene durch aerobes Ausdauertraining sahen wir in unseren Ergebnissen auch eine Verringerung des Volumens in mehreren Regionen wie der Insula, dem anterioren cingulären Gyrus, dem rostralen mittleren frontalen Gyrus oder der Amygdala. Volumenverringerungen in diesen Bereichen sind ein zentrales Merkmal bei Schizophrenie und anderen psychiatrischen Störungen (Cui et al., 2022; Goodkind et al., 2015; Kuo et al., 2019; Sha et al., 2019). Wir schließen daraus, dass aerobes Training möglicherweise nicht das Potenzial hat, eine Volumenreduktion im gesamten Gehirn zu verbessern, sondern eher auf spezifische neuronale Schaltkreise wie oben beschrieben einen Einfluss zu nehmen vermag.

Unsere Studie hat einige wichtige Einschränkungen: Zum einen war die Abbrecherquote während des Studienverlaufs sehr hoch, Ergebnisse wurden daher nur im Falle einer nicht verletzten Missing-Completely-at-Random-Annahme interpretiert. Die deutliche Reduzierung der ursprünglichen Stichprobengröße führte jedoch zu einer verminderten statistischen Aussagekraft, was die derzeitigen heterogenen Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Relevanz der neuronalen Befunde erklären könnte.

Zum anderen handelt es sich bei dieser Studie um eine globale und in erster Linie explorative Analyse, bei der die Auswirkungen von aerobem Training auf verschiedene strukturelle und funktionelle Ergebnisse des Gehirns untersucht wurden. Die festgestellten vielversprechenden Effekte von aerobem Training auf das Default-Mode-Netzwerk, den kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Schaltkreis und die cerebello-thalamo-kortikalen Bahnen samt deren klinischen Effekten bei Menschen mit Schizophrenie erfordern eine weitere hypothesengeleitete Replikation in einer unabhängigen Stichprobe.

## 4.3 Zusammenhang kognitiver Defizite und Liquorbefunde bei Schizophrenie

### 4.3.1 The relationship between blood-brain barrier dysfunction and neurocognitive impairments in first-episode psychosis: findings from a retrospective chart analysis

Maurus I, Wagner S, Campana M, Roell L, Strauss J, Fernando P, Muenz S, Eichhorn P, Schmitt A, Karch S, Pogarell O, Engel RR, Falkai P, Hasan A, Wagner E.

**Einleitung:** Die klinische Manifestation der Schizophrenie zeichnet sich durch äußerst heterogene Symptommuster und Krankheitsverläufe aus. Kognitive Beeinträchtigungen sind ein zentrales Merkmal der Erkrankung, beeinflussen die funktionellen Ergebnisse maßgeblich und stellen einen der größten limitierenden Faktoren für die Genesung dar (Halverson et al., 2019).

Auffällig ist, dass kognitive Defizite oft bereits vor der Prodromalphase auftreten und bei Menschen mit einer ersten Psychose Episode (First Episode Psychosis, FEP) robust nachweisbar sind (Bora et al., 2014; Mesholam-Gately et al., 2009). Hierbei sind Defizite in der sozialen Kognition, der Arbeitsgeschwindigkeit, dem Arbeitsgedächtnis und dem verbalen Gedächtnis am ausgeprägtesten (Forbes et al., 2009; Green et al., 2019; Mesholam-Gately et al., 2009). Allerdings variiert das Ausmaß der Beeinträchtigungen stark zwischen Betroffenen (Whitson et al., 2021). Da sich die kognitiven Beeinträchtigungen erheblich auf das funktionelle Outcome bei Menschen mit Schizophrenie auswirken, ist es entscheidend, die zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen und Einflussfaktoren besser zu verstehen. Im Allgemeinen wird angenommen, dass sowohl abnorme neurologische Entwicklungsprozesse als auch neurodegenerative Prozesse an der Ätiologie von Schizophrenie-Spektrum-Störungen beteiligt sind und entweder zu einem beeinträchtigten Erwerb kognitiver Fähigkeiten oder zu deren vorzeitigem Abbau führen können. Zu den Risikofaktoren für Schizophrenie-Spektrum-Störungen gehören mütterliche Infektionen im Mutterleib, geburtshilfliche Komplikationen sowie autoimmune und infektiöse neuroinflammatorische Prozesse. Bemerkenswert ist, dass alle diese Risikofaktoren zu einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke (BHS) führen können (Obermeier et al., 2013; Ransohoff, 2016).

Die BHS ist eine endotheliale Diffusionsbarriere im zentralen Nervensystem (ZNS), die die Durchlässigkeit für potenzielle Krankheitserreger einschränkt und für die neuronale Funktion unerlässlich ist (Pollak et al., 2018). Dementsprechend kann eine chronisch erhöhte Durchlässigkeit der BHS eine Anhäufung neurotoxischer Proteine aus dem Blut zur Folge haben, die zu Neurodegeneration beitragen, sowie zu einer gestörten Glutamathomöostase

und neuronalen Signalübertragung (Montagne et al., 2015; Pollak et al., 2018). Ein Abbau der BHS wurde als frühes Ereignis im alternden Gehirn identifiziert und mit kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht (Montagne et al., 2015). Dementsprechend wurde eine BHS-Dysfunktion als unabhängiger früher Biomarker für kognitive Beeinträchtigungen bei älteren Erwachsenen vorgeschlagen (Nation et al., 2019). Darüber hinaus kann eine erhöhte Exposition von ZNS-Gewebe gegenüber Zytokinen oder Antikörpern neuroinflammatorische Prozesse auslösen (Diamond et al., 2009), die wiederum mit der Ätiologie der Schizophrenie verknüpft sind. Eine BHS-Dysfunktion könnte somit eine entscheidende Rolle in den ätiopathologischen Prozessen von Schizophrenie-Spektrum-Störungen spielen und zu kognitiven Beeinträchtigungen beitragen. Trotz dieser Relevanz sind die klinischen Auswirkungen einer BHS-Dysfunktion bei FEP bisher unzureichend erforscht. Ziel der vorliegenden Studie war es, Marker für eine BHS-Dysfunktion in einer Stichprobe von FEP-Patient\*innen zu identifizieren und deren Zusammenhang mit neurokognitiven Leistungen zu untersuchen. Der Schwerpunkt lag dabei auf Schlüsselbereichen, die charakteristisch bei FEP beeinträchtigt sind. Die Ergebnisse sollen das Verständnis der neurobiologischen Grundlagen kognitiver Beeinträchtigungen bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen erweitern.

**Methoden:** Wir führten eine retrospektive Chartanalyse mit klinischen Daten von 121 stationären Patient\*innen mit FEP durch, die an unserer Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum der LMU München, zur stationären Behandlung aufgenommen wurden. Die klinischen Daten wurden aus den Patientenakten und dem elektronischen klinischen Dokumentationssystem extrahiert.

Einschlusskriterien waren u.a. eine Hauptdiagnose F2x (Schizophrenie-Spektrum nach ICD-10) im Entlassbericht des ersten stationären Aufenthaltes. Zu den Ausschlusskriterien gehörten u.a. psychiatrische oder körperliche Vordiagnosen, die möglicherweise zu kognitiven Beeinträchtigungen oder einer BHS-Dysfunktion führen könnten.

Zur Untersuchung der Integrität der Bluthirnschranke wurden der Albuminquotient (AQ), das Immunglobulin G (IgG)-Verhältnis und die oligoklonalen Banden (OKB) Typen analysiert. Zusätzlich wurde die Anzahl an Zellen im Liquor bestimmt.

Geschlechtsspezifische Gruppenunterschiede zwischen den BBB-Parametern wurden mit t-Tests und Chi-Quadrat-Tests verglichen. Im Falle eines signifikanten Unterschieds wurde der Phi-Koeffizient verwendet, um die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Variablen zu testen. Zunächst führten wir einfache lineare Regressionen durch, um festzustellen, ob BBB-Parameter mit dem Arbeitsgedächtnis (WIE & TAP 2.1), der Arbeitsgeschwindigkeit (WIE) sowie der Aufmerksamkeit (RBANS) assoziiert waren. Zweitens führten wir multiple lineare Regressionen durch, um für die Variablen Geschlecht, Alter und Bildungsniveau zu kontrollieren. Da die TAP 2.1-Rohwerte vor der Umrechnung in T-Scores um Alter, Geschlecht

und Bildungsniveau korrigiert werden müssen, verwendeten wir nur einfache lineare Regressionen, um bei diesen mögliche Zusammenhänge mit Liquorparametern zu untersuchen.

**Ergebnisse:** In unserer endgültigen Stichprobe von  $n = 121$  betrug das Durchschnittsalter bei der neurokognitiven Untersuchung 35,1 Jahre ( $SD = 15,5$ ), wobei  $n = 65$  (53,7%) männliche und  $n = 56$  (46,3%) weibliche Patient\*innen waren.

Ein erhöhtes altersabhängiges AQ, das auf eine BHS-Dysfunktion hinweist, lag bei 19/121 (15,7%) vor. OCBs Typ 4 waren bei 14/121 Patient\*innen (11,6%) vorhanden. Die mittlere AQ betrug 5,4 ( $SD = 2,2$ ) und das mittlere IgG-Liquor/Serum-Verhältnis lag bei 2,8 ( $SD = 2,5$ ). Drei Patient\*innen hatten eine erhöhte Anzahl von Zellen im Liquor ( $\geq 5$  pro  $\mu l$ , 2,5%). Weitere Einzelheiten zu den Liquor- und Serummerkmalen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

| Liquorbefunde                     |     |             |       |
|-----------------------------------|-----|-------------|-------|
| Variablen                         | N   | Mittel      | SD    |
| Albumin (g/l)                     | 121 | 0.24        | 0.12  |
| IgG (g/l)                         | 121 | 0.03        | 0.02  |
| Proteine (mg/dl)                  | 119 | 36.53       | 12.94 |
| Zellzahl (per µl)                 | 121 | 1.40        | 1.25  |
| Variablen                         | N   | Häufigkeit  |       |
| Erhöhte Zellzahl (≥5 pro µl)      | 121 |             |       |
| Ja                                |     | 3 (2.5%)    |       |
| Nein                              |     | 118 (97.5%) |       |
| Serum                             |     |             |       |
| Variablen                         | N   | Mittel      | SD    |
| Albumin (g/l)                     | 120 | 44.83       | 4.00  |
| IgG (g/l)                         | 120 | 10.02       | 1.97  |
| CSF/Serum Ratio                   |     |             |       |
| Variablen                         | N   | Mittel      | SD    |
| AQ (Liquor/Serum)                 | 120 | 5.35        | 2.22  |
| IgG ratio (Liquor/Serum)          | 120 | 2.81        | 2.54  |
| Variablen                         | N   | Häufigkeit  |       |
| Altersabhängige Erhöhung          | 121 |             |       |
| Ja                                |     | 19 (15.7%)  |       |
| Nein                              |     | 101 (83.5%) |       |
| Unbekannt                         |     | 1 (0.8%)    |       |
| Oligoklonale Banden*              | 121 |             |       |
| Keine oligoklonale Banden / Typ 1 |     | 59 (48.8%)  |       |
| Oligoklonale Banden / Typ 2       |     | 3 (2.5%)    |       |
| Oligoklonale Banden / Typ 3       |     | 10 (8.3%)   |       |
| Oligoklonale Banden / Typ 4       |     | 14 (11.6%)  |       |
| Oligoklonale Banden / Typ 5       |     | 0 (0%)      |       |
| Nicht bestimmt                    |     | 35 (28.9%)  |       |

Tab.6: Merkmale von Liquor und Serum; AQ = Albumin Quotient; CRP = C-reactives Protein.  
 \*Es wurden fünf Typen von Oligoklonalen Banden (OKB)-Mustern: Typ 1 = normaler Liquor; Typ 2 = zwei oder mehr auf den Liquor beschränkte OKB; Typ 3 = auf den Liquor beschränkte OKB und zusätzliche, identische OKB in Serum und Liquor; Typ 4 = identische OKB in Liquor und Serum, "Spiegelmuster"; Typ 5 = monoklonale Banden in Liquor und Serum.

Mittels einfacher Regressionsanalysen und multipler linearer Regressionsanalysen wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem WIE-Arbeitsgedächtnis-Score, dem TAP 2.1 Score, der WIE-Arbeitsgeschwindigkeit oder dem RBANS-Aufmerksamkeitsscore und AQ, IgG-Verhältnis, oder OCB-Typen festgestellt. Folglich fanden wir basierend auf unseren Analysen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Markern für BHS-Störungen und Arbeitsgedächtnis, Arbeitsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit.

Es zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und altersabhängiger AQ-Erhöhung ( $\chi^2(1) = 5,58$ ,  $p = .018$ ,  $\phi = 0,22$ ). Männliche Patienten wiesen eher eine erhöhte altersabhängige AQ auf als weibliche Patientinnen. Der Phi-Koeffizient von  $\phi = 0,22$  deutet auf einen kleinen Effekt hin. Darüber hinaus gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem IgG-Verhältnis in der männlichen und der weiblichen Teilstichprobe,  $t(118) = 2,22$ ,  $p = .028$ . Das mittlere IgG-Verhältnis war in der männlichen Gruppe ( $M = 3,28$ ,  $SD = 3,30$ ) um 1,02 Einheiten ( $CI = [0,11, 1,92]$ ) höher als in der weiblichen Gruppe ( $M = 2,26$ ,  $SD = 0,86$ ). Es war kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und OCB-Typ nachweisbar ( $\chi^2(3) = 1,93$ ,  $p = .586$ ).

**Diskussion:** In der vorliegenden Studie wiesen 16% der Patient\*innen ein abnormales AQ auf, was auf eine BHS-Dysfunktion hindeutet. Männliche Patienten hatten häufiger einen erhöhten AQ und höhere IgG-Werte als weibliche. Zudem hatten 12% der Gesamtstichprobe OCBs Typ 4. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Variablen und den untersuchten neurokognitiven Bereichen.

Die vorliegende Studie ist die erste, die den Zusammenhang zwischen BHS-Dysfunktion und kognitiver Leistung bei Menschen mit FEP untersuchte, was Vergleiche mit früherer Literatur erschwert. Bisherige Studien untersuchten vorwiegend die Prävalenz der BHS-Dysfunktion und ihre Assoziationen mit der Psychopathologie (Endres et al., 2020; Melkersson et al., 2018), da unterschiedliche klinische Präsentationen möglicherweise auf verschiedene ätiologische Faktoren wie neuroinflammatorische Prozesse hinweisen. Während für diese Beziehung einige Hinweise vorliegen, untersuchte unsere Studie erstmals eine mögliche Assoziation mit neurokognitiven Symptomen. Auch wenn keine signifikanten Zusammenhänge nachweisbar waren, sollte dieser Aspekt in künftigen Studien weiter erforscht werden. Ein besseres Verständnis der ätiologischen Prozesse könnte letztlich zur Identifikation biologischer Marker und individualisierter Behandlungsstrategien beitragen.

Unsere Ergebnisse sind vor dem Hintergrund einiger Einschränkungen zu betrachten. Erstens könnten unbeachtete Störfaktoren, wie früherer Drogenmissbrauch, der Schweregrad der Symptome zum Zeitpunkt der Tests oder die Einnahme von Psychopharmaka, die neurokognitiven Ergebnisse beeinflusst haben (Meshulam-Gatelly et al., 2009; Tourjman et al., 2013). Zukünftige Studien sollten diese Variablen berücksichtigen. Zweitens umfassten unsere

Analysen eine begrenzte Auswahl an neurokognitiven, nicht Schizophrenie-spezifischen Tests. Künftige Studien könnten andere oder umfassendere kognitive Bereiche untersuchen, wie z. B. die soziale Kognition. Drittens war unser Studiendesign retrospektiv und umfasste keine Follow-up-Daten. Letztere könnten jedoch hilfreich sein, um Zusammenhänge zwischen BHS-Dysfunktion und kognitiven Beeinträchtigungen im Verlauf der Erkrankung zu untersuchen. Schließlich könnte unsere Stichprobengröße trotz ihrer relativen Größe im Vergleich zu anderen Studien nicht ausgereicht haben, um kleinere Effektgrößen zu erkennen, da frühere Studien geringe Korrelationskoeffizienten zwischen Liquorvariablen und klinischen Symptomen aufwiesen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein erheblicher Anteil der Patient\*innen mit Schizophrenie-Spektrums-Störungen veränderte Liquor-Befunde aufweist, die auf eine BHS-Dysfunktion hindeuten, insbesondere bei männlichen Patienten. Ein Zusammenhang zwischen Liquor-basierten Indikatoren für eine BHS-Dysfunktion und einer Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses, der Arbeitsgeschwindigkeit und der Aufmerksamkeit war in unserer retrospektiven FEP-Kohorte jedoch nicht nachweisbar. Künftige Studien sollten standardisierte und longitudinale Untersuchungen der kognitiven Funktionen und des Krankheitsverlaufs durchführen, um die neurobiologischen Grundlagen kognitiver Beeinträchtigungen bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen weiter zu erforschen.

## 4.4 Implementierung sportlicher Aktivität bei Menschen mit psychischer Erkrankung

### 4.4.1 Determinants of physical activity and exercise in individuals with mental illness – a cross-sectional study

Köpl K, Wambsganz A, Röhl L, Hasan A, Schmitt A, Falkai P, Maurus I.

**Einleitung:** Körperliche Aktivität trägt zur Primärprävention psychischer Erkrankungen wie Depressionen oder Angststörungen bei (Dishman et al., 2021; Schuch et al., 2019; Zhang et al., 2023). Darüber hinaus entfaltet sie auch positive Effekte auf bereits bestehende psychiatrische Symptome und Komorbiditäten bei Menschen mit psychischen Erkrankungen (Liang et al., 2021; Ren et al., 2024; Schuch et al., 2016b).

Unabhängig von der Diagnose beeinträchtigen soziale und körperliche Folgen von psychischen Erkrankung die Lebensqualität der Betroffenen (Vos et al., 2020). Zudem zeigen Betroffene häufig ungesunde Verhaltensweisen, die das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Adipositas, das metabolische Syndrom und muskuloskelettale Störungen erhöhen (Firth et al., 2019) und so zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt (Walker et al., 2015).

Sportliche Aktivität ist eine wertvolle therapeutische Strategie zur Prävention und Behandlung körperlicher Erkrankungen (Liang et al., 2021; Pedersen et al., 2015). Trotz der positiven Effekte von Sportinterventionen stellen hohe Abbruchraten bei Studien eine Herausforderung dar (Arnautovska et al., 2022; Falkai et al., 2021b; Stubbs et al., 2016b). Daher ist es essenziell, die Einflussfaktoren auf die Teilnahme an sportlicher Aktivität besser zu verstehen, um Interventionen zu optimieren.

In der Allgemeinbevölkerung wird die Motivation zur Teilnahme an sportlicher Aktivität als multifaktoriell betrachtet. Studien zeigen, dass Faktoren wie Selbstwirksamkeit, frühere Sporterfahrungen, Persönlichkeitseigenschaften und soziale Unterstützung eine zentrale Rolle spielen (Ingledew et al., 2004; Sherwood et al., 2000). Bei Menschen mit psychischen Erkrankungen sind die Daten jedoch weniger eindeutig (Farholm et al., 2016). Es wird angenommen, dass diese Gruppe eine geringere Selbstwirksamkeit aufweist, was eine zentrale Determinante für die Teilnahme an sportlicher Aktivität darstellt (Leas et al., 2007). Darüber hinaus mangelt es an Wissen über den Zusammenhang zwischen Persönlichkeitseigenschaften und körperlicher Aktivität bei Betroffenen. Ebenso bestehen widersprüchliche Informationen über bevorzugte Trainingsumgebungen und den Einfluss sozialer Unterstützung (Schuch et al., 2021; Tew et al., 2023; Ussher et al., 2007).

Die Studie "BEWEGungsGRÜNDE" hatte das Ziel, die Präferenzen, Motivationsfaktoren und Determinanten körperlicher Aktivität bei Menschen mit psychischen Erkrankungen umfassend zu analysieren. Zudem sollten bevorzugte Trainingsumgebungen, potenzielle Barrieren und unterstützende Faktoren für regelmäßige sportliche Aktivität erfasst werden.

**Methoden:** Wir führten eine Querschnittsstudie basierend auf einer anonymen Online-Umfrage durch. Teilnahmeberechtigt waren Personen ab 18 Jahren.

Die Befragung gliederte sich in sechs Abschnitte:

a) Soziodemografische Daten, b) Somatische und psychiatrische Anamnese, c) Körperliche Aktivitätsmuster in Kindheit und Jugend, d) Aktuelle körperliche Aktivität, e) Motivation und Persönlichkeitseigenschaften, f) Hindernisse und Unterstützung bei sportlicher Aktivität. Abgefragt wurden unter anderem Größe, Gewicht (BMI), chronische Erkrankungen und Schmerzbewertung (NRS). Die psychiatrische Anamnese umfasste Diagnosen und bisherige Behandlungen. Zur Erfassung der körperlichen Aktivität in Kindheit und Jugend wurden Fragen zu sportlichen Aktivitäten, Vereinsmitgliedschaften, Sportnoten und sozialer Unterstützung gestellt. Das aktuelle Aktivitätsniveau wurde mit dem Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) (Armstrong et al., 2006) ermittelt. Außerdem wurden Angaben zu aktuellen Sportarten, bevorzugten Trainingsumgebungen und sozialer Unterstützung (basierend auf dem Fragebogen von Fuchs (Fuchs, 1997)) erhoben.

Motivation und Persönlichkeitseigenschaften wurden mit der SSK-Skala (Seelig et al., 2006), dem EMI (Markland et al., 1997), dem BFI-10 (Rammstedt et al., 2013), der Skala für Risikobereitschaft (Beierlein et al., 2014), der SSA-Skala (Fuchs, 1994) und der ASKU (Beierlein et al., 2012) untersucht. Kontrollüberzeugungen wurden mit der IE-4 (Kovaleva et al., 2012) und Resilienz mit der BRS (Kunzler et al., 2018) erfasst. Zudem wurden die Teilnehmer\*innen zu Faktoren, die sportliche Aktivität erleichtern oder erschweren, befragt.

Deskriptive Statistiken (Prozentsätze, Mittelwerte, Mediane) beschrieben die Studienpopulation. Die Normalverteilung wurde grafisch mit Q-Q-Plots geprüft. Zum Vergleich der körperlichen Aktivitätsmuster sowie psychometrischen Werte von Teilnehmer\*innen mit und ohne psychische Erkrankungen wurden t-Tests, Mann-Whitney- und Chi-Quadrat-Tests verwendet. Effektstärken wurden mittels Cohen's d und Phi-Koeffizient angegeben. Mehrfache lineare Regressionen untersuchten Zusammenhänge zwischen Determinanten und körperlicher Aktivität, wobei soziodemografische Faktoren, Gesundheitsstatus und Funktionsniveau kontrolliert wurden. Die Bonferroni-Holm-Korrektur wurde für multiple Tests angewendet, wobei der Alpha-Wert auf 0,05 festgelegt wurde.

**Ergebnisse:** Von den 1746 Teilnehmer\*innen berichteten 417 Personen (26,7%) mindestens eine bestätigte psychische Erkrankung. Die Gruppen waren in den meisten demografischen

Merkmale vergleichbar, jedoch gaben Personen mit psychischen Erkrankungen häufiger finanzielle Sorgen an (19,4% vs. 7,1%), hatten ein geringeres Einkommen und erhielten öfter staatliche Unterstützung oder Renten (4,6% vs. 0,1%). Zudem verfügten sie seltener über ein eigenes Einkommen (69,8% vs. 82,2%).

Regelmäßige körperliche Aktivität wurde von 78% der Personen ohne psychische Erkrankung angegeben, verglichen mit 66,9% der Betroffenen. Menschen mit psychischen Erkrankungen erzielten schlechtere Sportnoten (sowohl vor als auch nach dem 12. Lebensjahr), waren seltener in Sportvereinen (49,9% vs. 64,1%) und trainierten weniger häufig pro Woche. Zudem erhielten sie weniger soziale Unterstützung für sportliche Aktivitäten.

Die durchschnittliche Zeit für intensive körperliche Freizeitaktivität (VPA) war bei Menschen mit psychischen Erkrankungen signifikant niedriger ( $M = 117$  min,  $SD = 205$  vs.  $M = 170$  min,  $SD = 260$ ). Auch bei moderater körperlicher Freizeitaktivität (MPA) gab es signifikante Unterschiede ( $M = 128$  min,  $SD = 192$  vs.  $M = 139$  min,  $SD = 188$ ). Während 69,3% der gesunden Personen regelmäßig Sport trieben, lag dieser Anteil bei Menschen mit psychischen Erkrankungen bei 55,6%. Keine signifikanten Unterschiede wurden bei der Anzahl der Trainingseinheiten, der Schlafdauer oder der täglichen Inaktivität festgestellt.

Menschen mit psychischen Erkrankungen erfüllten seltener die allgemeinen WHO-Empfehlungen für körperliche Aktivität (78,2% vs. 87,2%) und die für zusätzliche gesundheitliche Benefits (65,7% vs. 76,3%). Sie trainierten meist allein und in Innenräumen, obwohl als Präferenz angegeben wurde, draußen und mit vertrauten Personen zu trainieren. Zu den beliebtesten Aktivitäten zählten Fitness, Krafttraining, Radfahren, Laufen und Schwimmen – ähnlich wie bei der gesunden Gruppe.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei Mitgliedschaften in Sportvereinen (33,0% der gesunden Teilnehmer\*innen vs. 18,7% der Menschen mit psychischen Erkrankungen). Keine signifikanten Unterschiede bestanden jedoch bei Fitnessstudiomitgliedschaften oder der Teilnahme an freien Trainingsgruppen.

Teilnehmer\*innen mit und ohne psychische Erkrankungen unterschieden sich signifikant in Bezug auf ihre intrinsische Motivation zur körperlichen Aktivität, wobei Personen mit psychischen Erkrankungen insgesamt und in den meisten Unterkategorien niedrigere Werte erzielten. Nur die Unterkategorien „Beweglichkeit“ und „Stressbewältigung“ waren vergleichbar. In der extrinsischen Motivation gab es keine signifikanten Unterschiede bei „Erscheinungsbild“ und „soziale Anerkennung“, jedoch niedrigere Werte bei „Zugehörigkeit“ und „Krankheitsvermeidung“ sowie höhere Werte bei „sozialem Druck“ und „Gewichtsmanagement“. Im OCEAN-Persönlichkeitsmodell zeigten Personen mit psychischen Erkrankungen höhere Werte bei „Neurotizismus“ und „Offenheit“. Sie tendierten zu einem externen „Locus of Control“ und hatten geringere Werte bei Selbstwirksamkeit, Resilienz und Risikobereitschaft. Als Hauptgründe für mangelnde körperliche Aktivität wurden fehlende

Motivation, dringliche Verpflichtungen und Zeitmangel genannt, während mangelnde Informationen und Angst vor Verletzungen eine untergeordnete Rolle spielten. Interessanterweise wurden die meisten Hindernisse als belastender empfunden als bei gesunden Teilnehmer\*innen, mit Ausnahme von Zeitmangel, der in beiden Gruppen ähnlich bewertet wurde. Motivierende Faktoren waren ein einfacher Zugang zu Trainings, geringe Kosten und feste Zeitpläne, während regelmäßige Erinnerungstermine als weniger hilfreich bewertet wurden. Unterstützung in Form von Trainingsanleitungen und erschwinglichen Angeboten wurde als besonders wertvoll angesehen.

Die psychometrischen Variablen korrelierten stärker mit der intensiven körperlichen Aktivität (VPA) als mit moderater Aktivität (MPA). In der multiplen linearen Regression zeigten sich insbesondere der SSKS-Index, intrinsische und extrinsische Motivation sowie die Selbstwirksamkeitserwartung als relevante Prädiktoren für Freizeit-VPA und MPA.

Die Selbstwirksamkeitserwartung stand in einem moderaten Zusammenhang mit der Trainingshäufigkeit, während der SSKS-Index, Motivation und Risikobereitschaft nur geringe bis vernachlässigbare Effekte zeigten. Für Freizeit-VPA erwiesen sich der SSKS-Index, die intrinsische Motivation und Selbstwirksamkeitserwartung als stärkste Prädiktoren. Überraschenderweise hatte die wahrgenommene soziale Unterstützung keinen signifikanten Einfluss auf irgendeine Form von Aktivität. Abbildung 10 zeigt diese Zusammenhänge.

Zusammenfassend verdeutlichen sie Ergebnisse, dass höhere Aktivitätsniveaus eng mit intrinsischer Motivation und Selbstwirksamkeitserwartung verknüpft sind. Diese stellen somit die zentralen psychometrischen Variablen für die Teilnahme an sportlicher Aktivität bei Menschen mit psychischen Erkrankungen dar.

Die multiple lineare Regression zeigte, dass die wöchentliche Trainingshäufigkeit während der Jugend der stärkste Prädiktor für das aktuelle Aktivitätsniveau war. Sie beeinflusste die Trainingshäufigkeit moderat und hatte einen schwachen bis moderaten Effekt auf Freizeitaktivitäten mittlerer und hoher Intensität (MPA und VPA). Insgesamt hatte das Bewegungsverhalten in der Jugend einen stärkeren Einfluss auf das aktuelle Trainingsverhalten als das in der Kindheit.

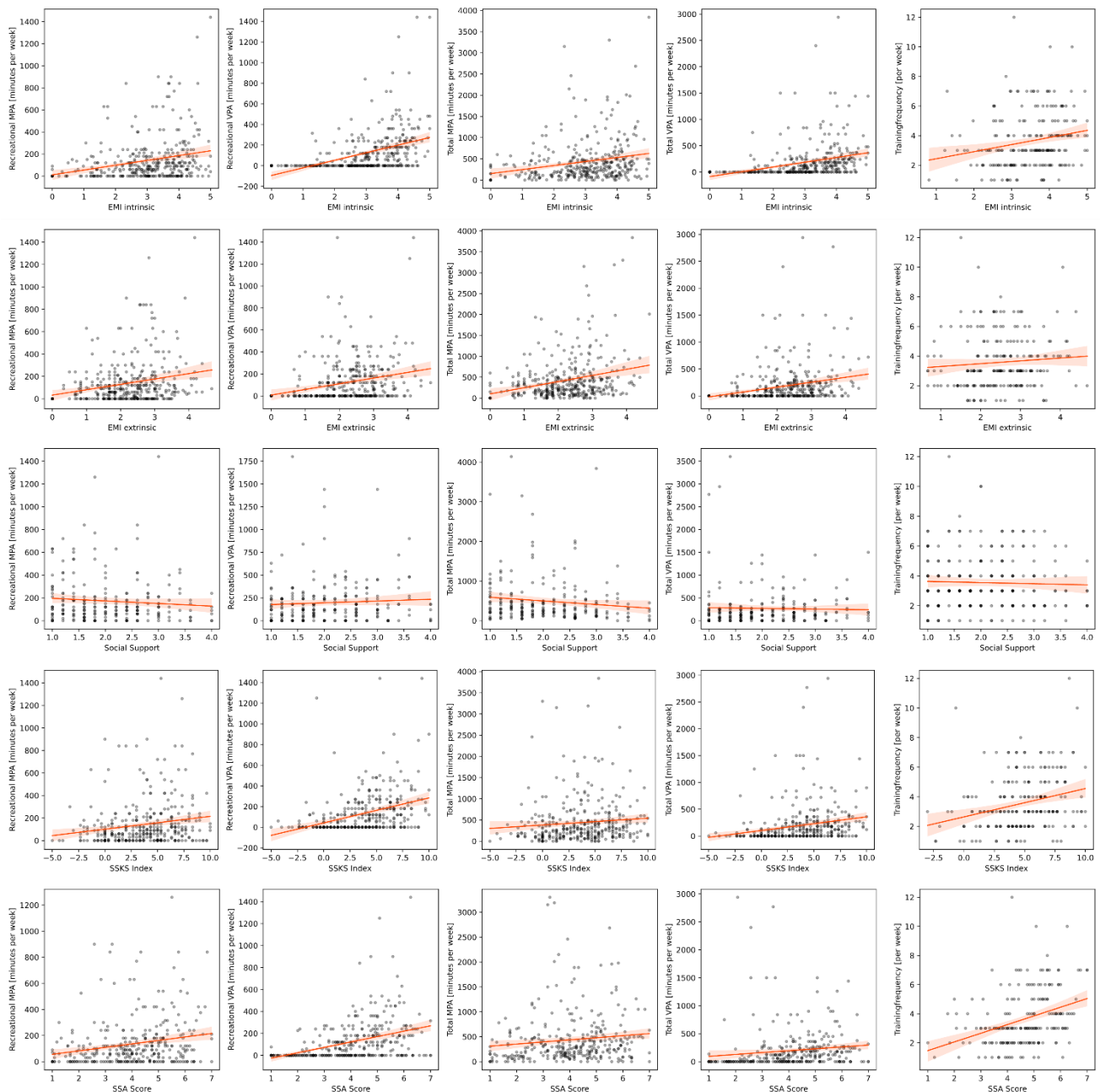


Abb.10: Einfluss psychologischer Faktoren auf körperliche Aktivität bei Menschen mit psychischen Erkrankungen, kontrolliert für soziodemografische Faktoren (Alter, Geschlecht, Bildungsstand), Gesundheitsstatus und Funktionsniveau (Schwere der psychischen Erkrankung basierend auf der Anzahl psychiatrischer Diagnosen und stationärer Aufenthalte sowie subjektive Schmerzen während der körperlichen Aktivität). Die orangefarbene Linie zeigt die angepasste multiple lineare Regressionslinie, wobei der orangefarbene Bereich das 95%-Konfidenzintervall darstellt; adaptiert von (Koepl et al., 2025)

**Diskussion:** Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Aktivitätsniveau bei Menschen mit psychischen Erkrankungen niedriger ist als bei gesunden Personen. Allerdings berichteten die Betroffenen in unserer Stichprobe über höhere Aktivitätsniveaus als in der Literatur für vergleichbare Gruppen beschrieben (Farholm et al., 2016; Vancampfort et al., 2017). Dies könnte auf den Rekrutierungsprozess zurückzuführen sein, der möglicherweise eher körperlich aktive Personen ansprach.

Als bevorzugtes Setting wurde ein Training im Freien und in der Gruppe mit professioneller Unterstützung angegeben. Dennoch trainierten die Teilnehmer\*innen mit psychischen Erkrankungen überwiegend allein und in Innenräumen, was auf eine Versorgungslücke hinweist, die geschlossen werden sollte.

Ein besonders deutlicher Unterschied im Bewegungsverhalten zeigte sich in der Jugend. Frühere Längsschnittstudien belegen ebenfalls, dass ein höheres Aktivitätsniveau in der Jugend mit geringerem psychischem Stress, höherem Wohlbefinden und größerer Resilienz im späteren Leben verbunden ist (Andermo et al., 2020; Rodriguez-Ayllon et al., 2019).

Unterschiede zwischen den Gruppen traten auch bei intrinsischer Motivation, Selbstwirksamkeit, Risikobereitschaft, Resilienz, Kontrollüberzeugung (Locus of Control) sowie in den Persönlichkeitsdimensionen Extraversion, Gewissenhaftigkeit, Neurotizismus und Offenheit auf. Im Einklang mit Studien an der Allgemeinbevölkerung zeigte sich eine positive Verbindung zwischen Gewissenhaftigkeit und körperlicher Aktivität (Ingledew et al., 2004).

Unsere Daten stützen zudem frühere Studienergebnisse, die einen engen Zusammenhang zwischen autonomer Motivation, Selbstwirksamkeit und der Menge an körperlicher Aktivität bei Personen mit und ohne psychische Erkrankungen hervorheben (Bezyak et al., 2011; Farholm et al., 2016; Mata et al., 2012; Sherwood et al., 2000; Sørensen, 2006; Vancampfort et al., 2013; Vancampfort et al., 2015a). Dies unterstreicht die Bedeutung professionell betreuter Gruppen, die kognitiv-behaviorale Elemente integrieren, um Motivation und Selbstwirksamkeit zu fördern.

Soziale Unterstützung, oft als Schlüsselfaktor für die Aufrechterhaltung eines gesunden Lebensstils angesehen, zeigte in unserer Stichprobe keine signifikante Korrelation mit den Aktivitätsniveaus. Dies könnte auf eine U-förmige Beziehung hinweisen, wie von Fuchs et al. Beschrieben (Fuchs, 1997). Hierbei wird vermutet, dass soziale Unterstützung und das Gefühl, unter Druck gesetzt zu werden, ein empfindliches Gleichgewicht darstellen. Trotzdem betonen Quirk et al., dass soziale Unterstützung für Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen entscheidend für die Annahme und Aufrechterhaltung von körperlicher Aktivität ist (Quirk et al., 2020). Weitere Forschung ist nötig, um die Beziehung zwischen sozialer Unterstützung und sportlicher Aktivität bei psychischen Erkrankungen besser zu verstehen.

Menschen mit psychischen Erkrankungen empfanden einen festen Zeitplan, einfachen Zugang zum Training (sowohl finanziell als auch im wörtlichen Sinne) sowie Trainer mit Expertise in somatischen und psychiatrischen Erkrankungen als besonders hilfreich für regelmäßige körperliche Aktivität. Stress, Zeitkonflikte und mangelnde Motivation wurden als die größten Hindernisse genannt.

Es gibt einige Einschränkungen bei der Interpretation unserer Daten. Insbesondere muss bzgl. unserer Rekrutierungsform eine Stichprobenverzerrung in Erwägung gezogen werden, sowie bzgl. des Querschnitts-Designs Erinnerungsverzerrungen. Zudem erlaubt das Studiendesign keine kausalen Rückschlüsse.

Zusammenfassend können die Motivations- und Einflussfaktoren für körperliche Aktivität bei Menschen mit und ohne psychische Erkrankungen als ähnlich gelten, jedoch variiert der Einfluss dieser Faktoren deutlich. Unsere Ergebnisse betonen die Bedeutung eines hohen Aktivitätsniveaus in der Kindheit und Jugend sowie von autonomer Motivation und Selbstwirksamkeit als Schlüsselfaktoren zur Förderung und Aufrechterhaltung regelmäßiger sportlicher Aktivität.

## 5. Diskussion der übergreifenden Fragestellungen und Ausblick

### 5.1 Klinische Relevanz der Befunde

Wie eingangs dargestellt, führen die derzeitigen Standardbehandlungsmethoden bei der Mehrheit der an Schizophrenie erkrankten Menschen nicht zu einem ausreichend guten psychosozialen Outcome. Dies umfasst beispielsweise die Fähigkeit zur selbstbestimmten Lebensgestaltung, die Aufrechterhaltung von Beziehungen sowie die Erwerbsfähigkeit (Jääskeläinen et al., 2013; Liberman et al., 2002). Auf individueller Ebene spielt darüber hinaus der subjektive Prozess der Bewältigung von Symptomen im Laufe der Zeit sowie der Aufbau von Lebensqualität, Selbstvertrauen und Hoffnung eine entscheidende Rolle (Roe et al., 2011; Vita and Barlati, 2018). Neue Behandlungsansätze sollten daher insbesondere auch nach ihrem Potential bewertet werden, in diesen Bereichen Fortschritte zu erzielen. So sollte sportliche Aktivität sollte nicht nur auf neurobiologischer Ebene zu regenerativen Anpassungen führen, sondern auch alltagsrelevant klinische Symptome lindern und so das Outcome von Menschen mit Schizophrenie verbessern.

In der vorgestellten Pilotstudie bzgl. der Effekte von Krafttraining konnten zwar keine Verbesserungen im Bereich des WHO-DAS, einem Instrument zur Erfassung von funktionaler Gesundheit und Behinderung (Ustun et al., 2010), festgestellt werden, jedoch Verbesserungen im allgemeinen Funktionsniveau (Maurus et al., 2019b). In der ESPRIT C3-Studie zeigten sich signifikante Effekte auf die Positiv-, Allgemein- und Gesamtsymptomatik und kognitive Leistungsfähigkeit sowie auf das Funktionsniveau im Alltag. Eine stabile Verbesserung der Lebensqualität konnte hingegen nicht nachgewiesen werden (Maurus et al., 2023a).

Bzgl. der neurobiologischen Grundlagen der genannten Effekte wurde zunächst auf Ebene der Querschnittsdaten der Zusammenhang zwischen der aeroben Fitness der Teilnehmer\*innen und den Volumina der Hippocampus-Formation näher betrachtet. Hier zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der aeroben Fitness und den Volumina des Gyrus dentatus, des Cornu ammonis 1-4 und des Subiculus. Bei der Untersuchung der Mediation dieser Strukturen zwischen der aeroben Fitness und den Testwerten im verbalen Gedächtnis ergaben sich lediglich Tendenzen für eine solche, welche nach Korrektur für multiples Testen jedoch nicht signifikant waren (Maurus et al., 2022).

In zwei weiteren Arbeiten wurden die longitudinalen Effekte des Ausdauertrainings analysiert. In der ersten betrachteten wir die Auswirkungen auf regionalen Hirnvolumina, die kortikale Dicke, die Gyrfikation sowie auf die funktionelle Konnektivität zentraler Netzwerke. Wir stellten dabei fest, dass es zu einer Zunahme des Volumens und der kortikalen Dicke des mittleren frontalen und des posterioren cingulären Gyrus kam, während die Gyrfikation im mittleren frontalen Gyrus und Precuneus abnahm. Die Volumenzunahme des posterioren cingulären Gyrus ging dabei mit einer Verbesserung der allgemeinen Krankheitsschwere einher.

Außerdem legen Ergebnisse nahe, dass aerobes Training strukturellen Veränderungen und abweichenden Konnektivitätsmustern im kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Kreislauf entgegenwirken kann. In unseren Daten konnten jedoch keine stabilen klinischen Effekte in Bezug auf diese Veränderungen nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich, dass eine Abschwächung der Hyperkonnektivität zwischen Thalamus und Kleinhirn mit einer Verbesserung der sozialen und beruflichen Funktionsfähigkeit verbunden war, nicht aber mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik oder Kognition (Roell et al., 2023).

In einer weiteren Studie konnten wir zeigen, dass aerobes Training zu einer Zunahme von Subfeldern der Hippocampus-Formation führen kann. Der Volumenverlust in der Hippocampus-Formation, der mit Schizophrenie einhergeht, ist in der Literatur mit erheblichen kognitiven Beeinträchtigungen und einer erhöhten Symptomlast verbunden (Antoniades et al., 2018; Haukvik et al., 2018; Ho et al., 2017; Khalil et al., 2022; Nakahara et al., 2018; Nakahara et al., 2020; Pijnenborg et al., 2020). Dennoch konnten wir keine signifikanten Verbesserungen der Symptomlast nach Volumenzunahmen in diesem Bereich feststellen.

Zusammenfassend sollten in den bisherigen Arbeiten neben den klinischen Effekten von körperlichem Training auch deren neurobiologischen Grundlagen untersucht werden und außerdem, ob die identifizierten neurobiologische Anpassungen auch mit klinisch relevanten, und damit alltagsrelevanten Symptomverbesserungen einhergingen.

Bisher konnten jedoch auf Basis der vorgestellten Studien noch keine eindeutigen Trajektorien aufgezeigt werden. Nicht alle Veränderungen in Hirnvolumina und Konnektivitätsmustern waren auch mit Symptomverbesserungen verknüpft. Um die Zusammenhänge zwischen Gehirnveränderungen und Verhaltensweisen noch zuverlässiger nachzuweisen, sind weitere groß angelegte Studien erforderlich, um bisherige Befunde zu replizieren und auszuweiten. Ein Ziel hierbei sollte es auch sein Subgruppen von Schizophrenie-Patient\*innen zu identifizieren, die aufgrund genetischer Risikoprofile (Papiol et al., 2019; Papiol et al., 2017) oder anderer Faktoren (Maurus et al., 2023a) auf unterschiedliche Weise auf sportliche Aktivität respondieren.

Die bisher beobachteten Symptomverbesserungen gingen jedoch mit einer Erhöhung des Funktionsniveaus im Alltag einher. Sportliche Aktivität ist somit eine effektive Maßnahme, um sowohl klinisch als auch alltagsrelevant Symptome zu lindern und gleichzeitig neurobiologische Anpassungen zu fördern. Der Zusammenhang zwischen diesen beiden Domänen sollte jedoch weiterhin im Fokus zukünftiger Forschung stehen.

Darüber hinaus sollten bei der Interpretation der vorgestellten Arbeiten mehrere Aspekte berücksichtigt werden. Die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse könnte durch einen möglichen Sample Bias beeinträchtigt sein. Möglicherweise haben sich insbesondere Personen zur Teilnahme bereit erklärt, die bereits eine positive Einstellung zu Sport und

Bewegung hatten. Zudem sahen die Einschlusskriterien vor, dass die Teilnehmer\*innen keine relevanten Komorbiditäten aufweisen und sich in einer stabilen Krankheitsphase befinden sollten. Dies trägt dazu bei, dass sich die Studienpopulationen von denen psychiatrischer Stationen deutlich unterscheiden könnten, bei welchen Komorbiditäten und akutere Symptome eher die Regel als die Ausnahme sind. Wenn Sport jedoch auch für diese Patientenkollektive als Add-on Therapie etabliert werden soll, muss künftig auf eine breitere Generalisierbarkeit geachtet werden.

Zudem haben die untersuchten Gruppeneffekte möglicherweise nur eine eingeschränkte Aussagekraft in Bezug auf das individuelle Ansprechen auf sportliche Interventionen, wie auch in (Maurus et al., 2023a) näher ausgeführt wird. Zukünftige Trainingsstudien müssen die prädiktive Rolle von Teilnehmer\*innenmerkmalen und Trainingsmodalitäten weiter berücksichtigen und noch genauer untersuchen. Die Effekte sportlicher Interventionen lassen sich dabei nur schwer von den Einflüssen des umgebenden Settings abgrenzen. So könnten die professionelle Betreuung und die Interaktion mit anderen Studienteilnehmer\*innen zu den beobachteten Effekten auf die Symptomatik beigetragen haben.

Des Weiteren sollte sportliche Aktivität als langfristige Add-on Therapie etabliert werden. Die ESPRIT C3-Studie hatte mit einer Gesamtdauer von einem Jahr eine ungewöhnlich lange Interventions- und Nachbeobachtungszeit. Dennoch kann selbst anhand dieser Studie noch keine Aussage über das Potenzial von Sport zur Verbesserung der Symptome und zu neuronalen Anpassungen über mehrere Jahre getroffen werden. Die beschriebene Querschnittsstudie, die eine positive Korrelation zwischen aerober Fitness und dem Volumen der Hippocampus-Subfelder zeigte, deutet darauf hin, dass möglicherweise eine längerfristige Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit notwendig ist, um weitergehende neuronale Anpassungen zu erzielen.

Zuletzt wiesen beide vorgestellten Interventionsstudien eine hohe Abbrecherquote auf, was die Power der Studien einschränkt und einen Survival Bias bedingen kann, was zu einer Überschätzung der Interventionseffekte zu führen vermag. Dies wurde in den Studien durch eine Anpassung des statistischen Modells berücksichtigt. Dennoch ist es vorrangig, Wege zu finden, um Studienteilnehmer\*innen noch besser bei der langfristigen Teilnahme an sportlichen Aktivitäten zu unterstützen.

## 5.2 Anforderungen an künftige Studien bzgl. sportlicher Aktivität

Ausgehend von den Erkenntnissen der dargestellten Forschungsarbeiten sollten in Zukunft folgende Anforderungen an Studien zur Erfassung der Effekte von sportlicher Aktivität und weiteren Lifestyle-Interventionen bei Menschen mit Schizophrenie adressiert werden:

Es sind weitere multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studien sowie Meta-Analysen zu Lifestyle-Interventionen bei Menschen mit Schizophrenie notwendig, damit deren Ergebnisse in Leitlinien mit hohem Evidenzgrad einfließen können. Dies wiederum könnte als Grundlage für Forderungen an Krankenkassen dienen, um die Umsetzung und Vergütung von Lifestyle Interventionen zu verbessern.

Neben der Untersuchung der physischen und psychischen Auswirkungen sollten zukünftige Studien weiterhin auch patientenzentrierte Assessments (z.B. bzgl. Lebensqualität) zu berücksichtigen. Eine der größten Stärken von Lifestyle-Interventionen ist ihre Fähigkeit, umfassende Verbesserungen in unterschiedlichen Bereichen zu erzielen und es ist entscheidend, den ganzheitlichen Nutzen dieser Interventionen zu verstehen.

Um das kardiovaskuläre Risikoprofil von Menschen mit Schizophrenie zu verbessern, sollten körperliche Trainingsprogramme mit zusätzlichen Lifestyle-Maßnahmen oder pharmakologischen Interventionen kombiniert werden. Besonderes Augenmerk sollte auf die Bereiche Ernährung und Schlaf gelegt werden, die bisher weniger erforscht sind, jedoch möglicherweise erhebliches therapeutisches Potenzial bieten.

Zukünftige Studien sollten weiterhin darauf abzielen, das Verständnis der neurobiologischen, psychologischen und sozialen Mechanismen zu vertiefen, durch die körperliche Aktivität und andere Lifestyle-Interventionen ihre Effekte entfalten. Dies ist notwendig, um die Effektivität der Interventionen zu optimieren, aber auch, um diese an die individuellen Bedürfnisse von Personen mit unterschiedlichen psychischen Erkrankungen, in verschiedenen Phasen der Erkrankung sowie bei psychischer und physischer Multimorbidität anzupassen. Außerdem sollten potenzielle Wechselwirkungen zwischen Lifestyle-Interventionen, Psychotherapie und Psychopharmaka erforscht werden, um die optimale Kombination dieser Behandlungsansätze zu ermitteln.

Darüber hinaus sollte weiterhin eine ausreichend lange Studiendauer angestrebt werden. Unsere Ergebnisse erbrachten, dass eine Volumenzunahme des Hippocampus eher einem langfristigen, mit einer Verbesserung der aeroben Fitness assoziierten Prozess unterliegt, der im Rahmen zeitlich begrenzter Interventionsstudien nicht immer über die gesamte Studienpopulation hinweg beobachtet werden kann. Daher sollten zukünftige Kohortenstudien, die den langfristigen Krankheitsverlauf von Schizophrenie untersuchen, Messungen der körperlichen Aktivität und Fitness erfassen, um besser zu verstehen, wie häufig und über welchen Zeitraum hinweg aerobes Training durchgeführt werden sollte, um

stabile Effekte auf das Hippocampus Volumen in der gesamten Studienpopulation zu beobachten.

Zukünftige Forschungen sollten auch die prädiktive Rolle individueller Merkmale wie kognitiver Fähigkeiten oder Trainingshistorie bezüglich des Profitierens von körperlicher Aktivität und anderen Lifestyle Interventionen weiter untersuchen. Dies ist nicht nur für die optimale Ressourcennutzung wichtig, sondern auch für die Entwicklung personalisierter Behandlungspläne. Personalisierte Trainingskonzepte könnten dabei helfen, die langfristige Einhaltung der Interventionen zu fördern und den Nutzen sportlicher Aktivität zu maximieren. Besonders Maßnahmen zur gezielten Unterstützung von Personen mit geringerer Funktionsfähigkeit im Alltag erscheinen hier notwendig.

Künftige Studien sollten schließlich nicht nur die unmittelbaren Effekte von Lifestyle-Interventionen betrachten, sondern auch Strategien zur Aufrechterhaltung positiver Veränderungen und deren langfristige Auswirkungen auf die körperliche und psychische Gesundheit erforschen. Die Schließung dieser Forschungslücken wird zu einem umfassenderen Verständnis davon beitragen, wie Lifestyle-Interventionen optimal eingesetzt werden können.

### 5.3 Maßnahmen zur Implementierung von Sportinterventionen

Da es in den vorgestellten Studien keine klaren Belege dafür gibt, dass eine spezifische Art von sportlicher Aktivität auf individueller Ebene anderen überlegen ist, aber Teilnehmer\*innen mit einer höheren Trainingsbeteiligung größere Symptomverbesserungen erzielen konnten, ist es entscheidend, Interventionen bestmöglich an die individuellen Bedürfnisse von Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen anzupassen und Wege zu deren bestmöglichen Unterstützung für regelmäßige sportliche Aktivität zu finden. Dabei sollte insbesondere das Funktionsniveau der Betroffenen beachtet werden, das in unseren Ergebnissen als Prädiktor für die Teilnahme an Sportinterventionen bei Menschen mit Schizophrenie identifiziert wurde. Individuelle Ansätze sind unerlässlich, um die körperliche Aktivität bei Menschen mit psychischen Erkrankungen zu fördern. So fanden wir eine positive Korrelation zwischen der Persönlichkeitseigenschaft Gewissenhaftigkeit und dem Maß an körperlicher Aktivität. Das zeigt, dass Sportinterventionen nicht nur an die spezifischen Diagnosen, sondern auch an individuelle Merkmale angepasst werden sollten. Besonders wichtig waren dabei die autonome Motivation sowie die allgemeinen und sportbezogenen Selbstwirksamkeitserwartungen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, professionelle Gruppenangebote einzuführen, die kognitiv-behaviorale Elemente integrieren, um die Selbstwirksamkeit zu stärken, wie z.B. Strategien zur Zielsetzung und zum Fortschritts-Monitoring. Um die autonome Motivation zu fördern könnte eine Anpassung an individuelle Vorlieben bzgl. der Trainingsart und des Trainingssettings hilfreich sein.

Unsere Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass Menschen mit psychischen Erkrankungen das gemeinsame Training in professionell betreuten Gruppen im Freien bevorzugen. In der Realität dominiert jedoch bei selbstständig Aktiven das Training allein und in Innenräumen. Da psychische Erkrankungen, insbesondere Schizophrenie, das soziale Leben stark beeinträchtigen, ist die Wiedereingliederung in die Gesellschaft ein wichtiger Teil des Genesungsprozesses. Gruppensport kann hier auch eine nicht-stigmatisierende Möglichkeit bieten, die zur sekundären und tertiären Prävention beiträgt. Aus gesundheitspolitischer Sicht könnten gemeinsame sportliche Aktivitäten von Menschen mit und ohne psychische Erkrankungen helfen, die Stigmatisierung psychischer Erkrankungen zu reduzieren. Ein wichtiger Schritt wäre daher, das Angebot an leicht zugänglichen Sportprogrammen zu erweitern und mehr Gelegenheiten für gemeinsames Training zu schaffen. Gleichzeitig sollten ambulante Behandler\*innen auf diese Angebote hinweisen und deren Bedeutung als wichtigen Teil der Therapie betonen. Dabei sollte auch ein Augenmerk daraufgelegt werden, wie Lebensstilinterventionen optimal in bestehende Behandlungsstrukturen für psychische Erkrankungen integriert werden können. Hierzu gehört die Einbindung dieser Interventionen in psychosoziale Versorgungssysteme und die Schulung von Fachkräften in deren Anwendung. Aufgrund der Komplexität von Lebensstilinterventionen wäre es zudem sinnvoll, interdisziplinäre Netzwerke für ihre Umsetzung zu schaffen.

Eine Berücksichtigung der genannten Anforderungen für zukünftige Studien zur Untersuchung der Effekte von körperlichem Training sowie der Empfehlungen zur Implementierung von Lifestyle-Interventionen kann zu einem noch tieferen Verständnis des optimalen Einsatzes solcher Maßnahmen beitragen. Dies wiederum kann ermöglichen, Lifestyle-Interventionen als integralen Bestandteil der psychiatrischen Versorgung zu etablieren und somit einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Krankheitsverläufe von Menschen mit Schizophrenie zu leisten.

## 6. Literaturverzeichnis

- Addington, D., Addington, J., & Maticka-Tyndale, E. (1993). Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *The British Journal of Psychiatry*, 163(S22), 39-44.
- Aghjayan, S.L., Lesnovskaya, A., Esteban-Cornejo, I., Peven, J.C., Stillman, C.M., & Erickson, K.I. (2021). Aerobic exercise, cardiorespiratory fitness, and the human hippocampus. *Hippocampus*, 31(8), 817-844. doi:10.1002/hipo.23337
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™* (5 ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Andermo, S., Hallgren, M., Nguyen, T.-T.-D., Jonsson, S., Petersen, S., Friberg, M., Romqvist, A., Stubbs, B., & Elinder, L.S. (2020). School-related physical activity interventions and mental health among children: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine-open*, 6, 1-27.
- Andrade e Silva, B., Cassilhas, R.C., Attux, C., Cordeiro, Q., Gadelha, A.L., Telles, B.A., Bressan, R.A., Ferreira, F.N., Rodstein, P.H., & Daltio, C.S. (2015). A 20-week program of resistance or concurrent exercise improves symptoms of schizophrenia: results of a blind, randomized controlled trial. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 37(4), 271-279.
- Anticevic, A., Cole, M.W., Repovs, G., Murray, J.D., Brumbaugh, M.S., Winkler, A.M., Savic, A., Krystal, J.H., Pearlson, G.D., & Glahn, D.C. (2014a). Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cereb Cortex*, 24(12), 3116-3130. doi:10.1093/cercor/bht165
- Anticevic, A., Haut, K., Murray, J.D., Repovs, G., Yang, G.J., Diehl, C., McEwen, S.C., Bearden, C.E., Addington, J., Goodyear, B., Cadenhead, K.S., Mirzakhani, H., Cornblatt, B.A., Olvet, D., Mathalon, D.H., McGlashan, T.H., Perkins, D.O., Belger, A., Seidman, L.J., Tsuang, M.T., van Erp, T.G., Walker, E.F., Hamann, S., Woods, S.W., Qiu, M., & Cannon, T.D. (2015). Association of Thalamic Dysconnectivity and Conversion to Psychosis in Youth and Young Adults at Elevated Clinical Risk. *JAMA Psychiatry*, 72(9), 882-891. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0566
- Anticevic, A., Yang, G., Savic, A., Murray, J.D., Cole, M.W., Repovs, G., Pearlson, G.D., & Glahn, D.C. (2014b). Mediodorsal and visual thalamic connectivity differ in schizophrenia and bipolar disorder with and without psychosis history. *Schizophr Bull*, 40(6), 1227-1243. doi:10.1093/schbul/sbu100
- Antoniades, M., Schoeler, T., Radua, J., Valli, I., Allen, P., Kempton, M.J., & McGuire, P. (2018). Verbal learning and hippocampal dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 86, 166-175. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.12.001
- Armstrong, T., & Bull, F. (2006). Development of the World Health Organization Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). *Journal of Public Health*, 14(2), 66-70. doi:10.1007/s10389-006-0024-x
- Arnautovska, U., Kesby, J.P., Korman, N., Rebar, A.L., Chapman, J., Warren, N., Rossell, S.L., Dark, F.L., & Siskind, D. (2022). Biopsychology of physical activity in people with schizophrenia: an integrative perspective on barriers and intervention strategies. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2917-2926.
- Ashdown-Franks, G., Firth, J., Carney, R., Carvalho, A.F., Hallgren, M., Koyanagi, A., Rosenbaum, S., Schuch, F.B., Smith, L., Solmi, M., Vancampfort, D., & Stubbs, B. (2020). Exercise as Medicine for Mental and Substance Use Disorders: A Meta-review of the Benefits for Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes. *Sports Med*, 50(1), 151-170. doi:10.1007/s40279-019-01187-6
- Attepe Özden, S., Tekindal, M., & Tekindal, M.A. (2023). Quality of Life of people with Schizophrenia: A meta-analysis. *Int J Soc Psychiatry*, 69(6), 1444-1452. doi:10.1177/00207640231164019
- Aucoin, M., LaChance, L., Clouthier, S.N., & Cooley, K. (2020). Dietary modification in the treatment of schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *World journal of psychiatry*, 10(8), 187.

- Avram, M., Brandl, F., Bauml, J., & Sorg, C. (2018). Cortico-thalamic hypo- and hyperconnectivity extend consistently to basal ganglia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 43(11), 2239-2248. doi:10.1038/s41386-018-0059-z
- Avram, M., Brandl, F., Knolle, F., Cabello, J., Leucht, C., Scherr, M., Mustafa, M., Koutsouleris, N., Leucht, S., Ziegler, S., & Sorg, C. (2020). Aberrant striatal dopamine links topographically with cortico-thalamic dysconnectivity in schizophrenia. *Brain*, 143(11), 3495-3505. doi:10.1093/brain/awaa296
- Bao, Y.P., Han, Y., Ma, J., Wang, R.J., Shi, L., Wang, T.Y., He, J., Yue, J.L., Shi, J., Tang, X.D., & Lu, L. (2017). Cooccurrence and bidirectional prediction of sleep disturbances and depression in older adults: Meta-analysis and systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 75, 257-273. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.032
- Bayles, M.P. (2023). *ACSM's exercise testing and prescription*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Begg, C.B., & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 50(4), 1088-1101.
- Beierlein, C., Kovaleva, A., Kemper, C.J., & Rammstedt, B. (2012). ASKU-Allgemeine Selbstwirksamkeit Kurzskala.
- Beierlein, C., Kovaleva, A., Kemper, C.J., & Rammstedt, B. (2014). Eine single-item-skala zur erfassung von risikobereitschaft: die kurzskala risikobereitschaft-1 (R-1).
- Benes, F.M. (2010). Amygdalocortical circuitry in schizophrenia: from circuits to molecules. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 239-257. doi:10.1038/npp.2009.116
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society*, 57(1), 289-300. doi:10.2307/2346101
- Bezyak, J.L., Berven, N.L., & Chan, F. (2011). Stages of change and physical activity among individuals with severe mental illness. *Rehabilitation Psychology*, 56(3), 182.
- Biazus, T.B., Beraldi, G.H., Tokeshi, L., Rotenberg, L.d.S., Dragioti, E., Carvalho, A.F., Solmi, M., & Lafer, B. (2023). All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: a large-scale systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 28(6), 2508-2524. doi:10.1038/s41380-023-02109-9
- Biddle, S., Fox, K.R., & Boutcher, S.H. (2000). *Physical activity and psychological well-being* (Vol. 552): Routledge London.
- Bird, C.M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat Rev Neurosci*, 9(3), 182-194. doi:10.1038/nrn2335
- Bora, E., & Murray, R.M. (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull*, 40(4), 744-755. doi:10.1093/schbul/sbt085
- Borenstein, M. (2022). Comprehensive Meta-Analysis Software. In *Systematic Reviews in Health Research* (pp. 535-548). New Jersey: Wiley.
- Borg, G.A., & Noble, B.J. (1974). Perceived exertion. *Exercise and sport sciences reviews*, 2(1), 131-154.
- Bort-Roig, J., Briones-Buixassa, L., Felez-Nobrega, M., Guàrdia-Sancho, A., Sitjà-Rabert, M., & Puig-Ribera, A. (2020). Sedentary behaviour associations with health outcomes in people with severe mental illness: a systematic review. *Eur J Public Health*, 30(1), 150-157. doi:10.1093/eurpub/ckz016
- Braith, R.W., & Stewart, K.J. (2006). Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 113(22), 2642-2650.
- Brandl, F., Avram, M., Weise, B., Shang, J., Simões, B., Bertram, T., Hoffmann Ayala, D., Penzel, N., Gürsel, D.A., Bäuml, J., Wohlschläger, A.M., Vukadinovic, Z., Koutsouleris, N., Leucht, S., & Sorg, C. (2019). Specific Substantial Dysconnectivity in Schizophrenia: A Transdiagnostic Multimodal Meta-analysis of Resting-State Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol Psychiatry*, 85(7), 573-583. doi:10.1016/j.biopsych.2018.12.003
- Bray, G.A., Frühbeck, G., Ryan, D.H., & Wilding, J.P. (2016). Management of obesity. *Lancet*, 387(10031), 1947-1956. doi:10.1016/s0140-6736(16)00271-3
- Bray, N.W., Pieruccini-Faria, F., Bartha, R., Doherty, T.J., Nagamatsu, L.S., & Montero-Odasso, M. (2021). The effect of physical exercise on functional brain network connectivity in

- older adults with and without cognitive impairment. A systematic review. *Mech Ageing Dev*, 196, 111493. doi:10.1016/j.mad.2021.111493
- Buford, T.W., Roberts, M.D., & Church, T.S. (2013). Toward exercise as personalized medicine. *Sports Med*, 43(3), 157-165. doi:10.1007/s40279-013-0018-0
- Cao, H., Chén, O.Y., Chung, Y., Forsyth, J.K., McEwen, S.C., Gee, D.G., Bearden, C.E., Addington, J., Goodyear, B., Cadenhead, K.S., Mirzakhani, H., Cornblatt, B.A., Carrión, R.E., Mathalon, D.H., McGlashan, T.H., Perkins, D.O., Belger, A., Seidman, L.J., Thermenos, H., Tsuang, M.T., van Erp, T.G.M., Walker, E.F., Hamann, S., Anticevic, A., Woods, S.W., & Cannon, T.D. (2018). Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization. *Nat Commun*, 9(1), 1-9. doi:10.1038/s41467-018-06350-7
- Cao, H., Ingvar, M., Hultman, C.M., & Cannon, T. (2019). Evidence for cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a heritable trait for schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 9(1), 1-8. doi:10.1038/s41398-019-0531-5
- Cassilhas, R.C., Antunes, H.K., Tufik, S., & de Mello, M.T. (2010). Mood, anxiety, and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. *Percept Mot Skills*, 110(1), 265-276. doi:10.2466/pms.110.1.265-276
- Charlson, F.J., Ferrari, A.J., Santomauro, D.F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J.G., McGrath, J.J., & Whiteford, H.A. (2018). Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophrenia bulletin*, 44(6), 1195-1203.
- Choi, K.W., Chen, C.Y., Stein, M.B., Klimentidis, Y.C., Wang, M.J., Koenen, K.C., & Smoller, J.W. (2019). Assessment of Bidirectional Relationships Between Physical Activity and Depression Among Adults: A 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*, 76(4), 399-408. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.4175
- Colberg, S.R., Sigal, R.J., Fernhall, B., Regensteiner, J.G., Blissmer, B.J., Rubin, R.R., Chasan-Taber, L., Albright, A.L., & Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care*, 33(12), e147-e167.
- Collaborators, G.M.D. (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*, 9(2), 137-150. doi:10.1016/s2215-0366(21)00395-3
- Correll, C.U., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L.K., Rohani-Montez, S.C., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., & Taipale, H. (2022). Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*, 21(2), 248-271.
- Correll, C.U., Solmi, M., Veronese, N., Bortolato, B., Rosson, S., Santonastaso, P., Thapa-Chhetri, N., Fornaro, M., Gallicchio, D., Collantoni, E., Pigato, G., Favaro, A., Monaco, F., Kohler, C., Vancampfort, D., Ward, P.B., Gaughran, F., Carvalho, A.F., & Stubbs, B. (2017). Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*, 16(2), 163-180. doi:10.1002/wps.20420
- Cui, Y., Li, C., Liu, B., Sui, J., Song, M., Chen, J., Chen, Y., Guo, H., Li, P., Lu, L., Lv, L., Ning, Y., Wan, P., Wang, H., Wang, H., Wu, H., Yan, H., Yan, J., Yang, Y., Zhang, H., Zhang, D., & Jiang, T. (2022). Consistent brain structural abnormalities and multisite individualised classification of schizophrenia using deep neural networks. *Br J Psychiatry*, 221(6), 732-739. doi:10.1192/bjp.2022.22
- Dale, A.M., Fischl, B., & Sereno, M.I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179-194. doi:10.1006/nimg.1998.0395
- Dale, A.M., & Sereno, M.I. (1993). Improved Localization of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *J Cogn Neurosci*, 5(2), 162-176. doi:10.1162/jocn.1993.5.2.162

- Damme, K.S.F., Gupta, T., Ristanovic, I., Kimhy, D., Bryan, A.D., & Mittal, V.A. (2022). Exercise Intervention in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: Benefits to Fitness, Symptoms, Hippocampal Volumes, and Functional Connectivity. *Schizophr Bull*, 48(6), 1394-1405. doi:10.1093/schbul/sbac084
- Daskalopoulou, C., Stubbs, B., Kralj, C., Koukounari, A., Prince, M., & Prina, A.M. (2017). Physical activity and healthy ageing: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*, 38, 6-17. doi:10.1016/j.arr.2017.06.003
- Daumit, G.L., Dickerson, F.B., Wang, N.-Y., Dalcin, A., Jerome, G.J., Anderson, C.A., Young, D.R., Frick, K.D., Yu, A., & Gennusa III, J.V. (2013). A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *New England Journal of Medicine*, 368(17), 1594-1602.
- Dauwan, M., Begemann, M.J., Heringa, S.M., & Sommer, I.E. (2016). Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*, 42(3), 588-599. doi:10.1093/schbul/sbv164
- De Rosa, C., Sampogna, G., Luciano, M., Del Vecchio, V., Pocai, B., Borriello, G., Giallonardo, V., Savorani, M., Pinna, F., & Pompili, M. (2017). Improving physical health of patients with severe mental disorders: a critical review of lifestyle psychosocial interventions. *Expert Rev Neurother*, 17(7), 667-681.
- Dean, D.J., Bryan, A.D., Newberry, R., Gupta, T., Carol, E., & Mittal, V.A. (2017). A Supervised Exercise Intervention for Youth at Risk for Psychosis: An Open-Label Pilot Study. *J Clin Psychiatry*, 78(9), 1167-1173. doi:10.4088/JCP.16m11365
- Diamond, B., Huerta, P.T., Mina-Osorio, P., Kowal, C., & Volpe, B.T. (2009). Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. *Nature Reviews Immunology*, 9(6), 449-456.
- Dimeo, F., Pagonas, N., Seibert, F., Arndt, R., Zidek, W., & Westhoff, T.H. (2012). Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*, 60(3), 653-658.
- Dishman, R.K., McDowell, C.P., & Herring, M.P. (2021). Customary physical activity and odds of depression: a systematic review and meta-analysis of 111 prospective cohort studies. *British Journal of Sports Medicine*, 55(16), 926-934.
- Domingos, C., Pêgo, J.M., & Santos, N.C. (2021). Effects of physical activity on brain function and structure in older adults: A systematic review. *Behav Brain Res*, 402, 113061. doi:10.1016/j.bbr.2020.113061
- Dong, D., Wang, Y., Chang, X., Luo, C., & Yao, D. (2018). Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Schizophr Bull*, 44(1), 168-181. doi:10.1093/schbul/sbx034
- Duncan, K., Ketz, N., Inati, S.J., & Davachi, L. (2012). Evidence for area CA1 as a match/mismatch detector: a high-resolution fMRI study of the human hippocampus. *Hippocampus*, 22(3), 389-398. doi:10.1002/hipo.20933
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*, 315(7109), 629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629
- Ekman, P., & Friesen, W.V. (1974). Detecting deception from the body or face. *Journal of personality and Social Psychology*, 29(3), 288.
- Eldridge, L.L., Engel, S.A., Zeineh, M.M., Bookheimer, S.Y., & Knowlton, B.J. (2005). A dissociation of encoding and retrieval processes in the human hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 25(13), 3280-3286.
- Endicott, J., Spitzer, R.L., Fleiss, J.L., & Cohen, J. (1976). The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry*, 33(6), 766-771.
- Endres, D., Meixensberger, S., Dersch, R., Feige, B., Stich, O., Venhoff, N., Matysik, M., Maier, S.J., Michel, M., Runge, K., Nickel, K., Urbach, H., Domschke, K., Prüss, H., & Tebartz van Elst, L. (2020). Cerebrospinal fluid, antineuronal autoantibody, EEG, and MRI findings from 992 patients with schizophreniform and affective psychosis. *Translational psychiatry*, 10(1), 279-279. doi:10.1038/s41398-020-00967-3
- Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J.S., Heo, S., Alves, H., White, S.M., Wojcicki, T.R., Mailey, E., Vieira, V.J., Martin, S.A., Pence,

- B.D., Woods, J.A., McAuley, E., & Kramer, A.F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(7), 3017-3022. doi:10.1073/pnas.1015950108
- Erickson, Z.D., Mena, S.J., Pierre, J.M., Blum, L.H., Martin, E., Helleman, G.S., Aragaki, D.R., Firestone, L., Lee, C., Lee, P., Kunkel, C.F., & Ames, D. (2016). Behavioral interventions for antipsychotic medication-associated obesity: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry*, 77(2), e183-189. doi:10.4088/JCP.14m09552
- Eskelinen, S., Sailas, E., Joutsenniemi, K., Holli, M., Koskela, T.H., & Suvisaari, J. (2017). Multiple physical healthcare needs among outpatients with schizophrenia: findings from a health examination study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 71(6), 448-454.
- Esteban, O., Birman, D., Schaer, M., Koyejo, O.O., Poldrack, R.A., & Gorgolewski, K.J. (2017). MRIQC: Advancing the automatic prediction of image quality in MRI from unseen sites. *PLoS One*, 12(9), e0184661. doi:10.1371/journal.pone.0184661
- Esteban, O., Markiewicz, C.J., Blair, R.W., Moodie, C.A., Isik, A.I., Erramuzpe, A., Kent, J.D., Goncalves, M., DuPre, E., Snyder, M., Oya, H., Ghosh, S.S., Wright, J., Durnez, J., Poldrack, R.A., & Gorgolewski, K.J. (2019). fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat Methods*, 16(1), 111-116. doi:10.1038/s41592-018-0235-4
- Falkai, P., Malchow, B., Wetzstein, K., Nowastowski, V., Bernstein, H.-G., Steiner, J., Schneider-Axmann, T., Kraus, T., Hasan, A., & Bogerts, B. (2016a). Decreased oligodendrocyte and neuron number in anterior hippocampal areas and the entire hippocampus in schizophrenia: a stereological postmortem study. *Schizophrenia bulletin*, 42(suppl\_1), S4-S12.
- Falkai, P., Maurus, I., Schmitt, A., Malchow, B., Schneider-Axmann, T., Röhl, L., Papiol, S., Wobrock, T., Hasan, A., & Keeser, D. (2021a). Improvement in daily functioning after aerobic exercise training in schizophrenia is sustained after exercise cessation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 271(7), 1201-1203. doi:10.1007/s00406-021-01282-8
- Falkai, P., Raabe, F., Bogerts, B., Schneider-Axmann, T., Malchow, B., Tatsch, L., Huber, V., Slapakova, L., Dobrowolny, H., & Schmitz, C. (2020). Association between altered hippocampal oligodendrocyte number and neuronal circuit structures in schizophrenia: a postmortem analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 270(4), 413-424.
- Falkai, P., Schmitt, A., Rosenbeiger, C.P., Maurus, I., Hattenkofer, L., Hasan, A., Malchow, B., Heim-Ohmayer, P., Halle, M., & Heitkamp, M. (2021b). Aerobic exercise in severe mental illness: requirements from the perspective of sports medicine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. doi:10.1007/s00406-021-01360-x
- Falkai, P., Steiner, J., Malchow, B., Shariati, J., Knaus, A., Bernstein, H.-G., Schneider-Axmann, T., Kraus, T., Hasan, A., & Bogerts, B. (2016b). Oligodendrocyte and interneuron density in hippocampal subfields in schizophrenia and association of oligodendrocyte number with cognitive deficits. *Front Cell Neurosci*, 10, 78.
- Fan, L., Li, H., Zhuo, J., Zhang, Y., Wang, J., Chen, L., Yang, Z., Chu, C., Xie, S., Laird, A.R., Fox, P.T., Eickhoff, S.B., Yu, C., & Jiang, T. (2016). The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cerebral Cortex*, 26(8), 3508-3526. doi:10.1093/cercor/bhw157
- Farhani, F., Shahrbanian, S., Auais, M., Hekmatikar, A.H.A., & Suzuki, K. (2022). Effects of Aerobic Training on Brain Plasticity in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Brain Sci*, 12(6). doi:10.3390/brainsci12060732
- Farholm, A., & Sørensen, M. (2016). Motivation for physical activity and exercise in severe mental illness: a systematic review of intervention studies. *Int J Ment Health Nurs*, 25(3), 194-205.
- Faude, O., Kindermann, W., & Meyer, T. (2009). Lactate threshold concepts: how valid are they? *Sports Med*, 39(6), 469-490. doi:10.2165/00007256-200939060-00003
- Fernández-Abascal, B., Suárez-Pinilla, P., Cobo-Corrales, C., Crespo-Facorro, B., & Suárez-Pinilla, M. (2021). 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*, 125, 535-568. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.01.005
- Firth, J., Cotter, J., Carney, R., & Yung, A.R. (2017a). The pro-cognitive mechanisms of physical exercise in people with schizophrenia. *British journal of pharmacology*, 174(19), 3161-3172.
- Firth, J., Cotter, J., Elliott, R., French, P., & Yung, A.R. (2015). A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med*, 45(7), 1343-1361. doi:10.1017/s0033291714003110
- Firth, J., Siddiqi, N., Koyanagi, A., Siskind, D., Rosenbaum, S., Galletly, C., Allan, S., Caneo, C., Carney, R., & Carvalho, A.F. (2019). The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *The Lancet Psychiatry*, 6(8), 675-712.
- Firth, J., Stubbs, B., Rosenbaum, S., Vancampfort, D., Malchow, B., Schuch, F., Elliott, R., Nuechterlein, K.H., & Yung, A.R. (2017b). Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*, 43(3), 546-556. doi:10.1093/schbul/sbw115
- Firth, J., Stubbs, B., Vancampfort, D., Schuch, F., Lagopoulos, J., Rosenbaum, S., & Ward, P.B. (2018). Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage*, 166, 230-238. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.11.007
- Fischl, B., & Dale, A.M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(20), 11050-11055. doi:10.1073/pnas.200033797
- Fischl, B., Liu, A., & Dale, A.M. (2001). Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging*, 20(1), 70-80. doi:10.1109/42.906426
- Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A.M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341-355. doi:10.1016/s0896-6273(02)00569-x
- Fischl, B., Salat, D.H., van der Kouwe, A.J., Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B.T., & Dale, A.M. (2004). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S69-84. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.016
- FitzGerald, S.J., Barlow, C.E., Kampert, J.B., Morrow Jr, J.R., Jackson, A.W., & Blair, S.N. (2004). Muscular fitness and all-cause mortality: prospective observations. *Journal of Physical Activity and Health*, 1(1), 7-18.
- Forbes, N.F., Carrick, L.A., McIntosh, A.M., & Lawrie, S.M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*, 39(6), 889-905. doi:10.1017/s0033291708004558
- Fornaro, M., Carvalho, A.F., De Prisco, M., Mondin, A.M., Billeci, M., Selby, P., Iasevoli, F., Berk, M., Castle, D.J., & de Bartolomeis, A. (2022). The prevalence, odds, predictors, and management of tobacco use disorder or nicotine dependence among people with severe mental illness: Systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 132, 289-303. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.11.039
- Francis, A.N., Seidman, L.J., Tandon, N., Shenton, M.E., Thermenos, H.W., Meshulam-Gately, R.I., van Elst, L.T., Tuschke-Caffier, B., DeLisi, L.E., & Keshavan, M.S. (2013). Reduced subicular subdivisions of the hippocampal formation and verbal declarative memory impairments in young relatives at risk for schizophrenia. *Schizophr Res*, 151(1), 154-157. doi:<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.002>
- Friston, K., Brown, H.R., Siemerkus, J., & Stephan, K.E. (2016). The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophr Res*, 176(2-3), 83-94. doi:10.1016/j.schres.2016.07.014
- Fuchs, R. (1997). Psychologie und körperliche Bewegung: Grundlagen für theoriegeleitete Interventionen. (No Title).

- Fuchs, R.S., Ralf. (1994). Selbstwirksamkeit zur sportlichen Aktivitaet: Reliabilitaet und Validitaet eines neuen Messinstruments. *Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie*, 15(3), 141-154.
- Fusar-Poli, P., Papanastasiou, E., Stahl, D., Rocchetti, M., Carpenter, W., Shergill, S., & McGuire, P. (2015). Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull*, 41(4), 892-899. doi:10.1093/schbul/sbu170
- Galaviz, K.I., Weber, M.B., Suvada, K.B., Gujral, U.P., Wei, J., Merchant, R., Dharanendra, S., Haw, J.S., Narayan, K.M.V., & Ali, M.K. (2022). Interventions for Reversing Prediabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med*, 62(4), 614-625. doi:10.1016/j.amepre.2021.10.020
- Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., Lee, I.-M., Nieman, D.C., & Swain, D.P. (2011a). Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(7), 1334-1359.
- Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., Lee, I.M., Nieman, D.C., & Swain, D.P. (2011b). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 43(7), 1334-1359. doi:10.1249/MSS.0b013e318213febf
- Godin, O., Leboyer, M., Schürhoff, F., Llorca, P.M., Boyer, L., Andre, M., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Berna, F., Capdevielle, D., Chereau, I., Dorey, J.M., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Lancon, C., Leignier, S., Mallet, J., Misdrahi, D., Passerieux, C., Rey, R., Roux, P., Vidailhet, P., Costagliola, D., & Fond, G. (2018). Metabolic Syndrome and Illness Severity Predict Relapse at 1-Year Follow-Up in Schizophrenia: The FACE-SZ Cohort. *J Clin Psychiatry*, 79(6). doi:10.4088/JCP.17m12007
- Goff, D.C., Hill, M., & Barch, D. (2011). The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 99(2), 245-253.
- Goldfarb, M., De Hert, M., Detraux, J., Di Palo, K., Munir, H., Music, S., Piña, I., & Ringen, P.A. (2022). Severe Mental Illness and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 80(9), 918-933. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.017
- Gomez-Pinilla, F., & Hillman, C. (2013). The influence of exercise on cognitive abilities. *Compr Physiol*, 3(1), 403-428. doi:10.1002/cphy.c110063
- Goodkind, M., Eickhoff, S.B., Oathes, D.J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L.B., Ortega, B.N., Zaiko, Y.V., Roach, E.L., Korgaonkar, M.S., Grieve, S.M., Galatzer-Levy, I., Fox, P.T., & Etkin, A. (2015). Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 305-315. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2206
- Green, M.F. (2016). Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 77 Suppl 2, 8-11. doi:10.4088/JCP.14074su1c.02
- Green, M.F., Horan, W.P., & Lee, J. (2019). Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry*, 18(2), 146-161. doi:10.1002/wps.20624
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26(1), 119-136. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430
- Group, T.W. (1998). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Social science & medicine*, 46(12), 1569-1585.
- Güllich, A., & Krüger, M. (2013). *Sport: Das Lehrbuch für das Sportstudium* (Vol. 1). Berlin: Springer.
- Guy, W. (1976). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology—Revised. 1976, Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare. *Public Health*

- Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 218-222.
- Hainmueller, T., & Bartos, M. (2020). Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories. *Nat Rev Neurosci*, 21(3), 153-168. doi:10.1038/s41583-019-0260-z
- Halverson, T.F., Orleans-Pobee, M., Merritt, C., Sheeran, P., Fett, A.-K., & Penn, D.L. (2019). Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105, 212-219.
- Hamada, M., & Rothwell, J.C. (2016). Neurophysiology of rTMS: important caveats when interpreting the results of therapeutic interventions. In *Therapeutic rTMS in Neurology* (pp. 1-10): Springer.
- Haukvik, U.K., Tamnes, C.K., Söderman, E., & Agartz, I. (2018). Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 104, 217-226. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.08.012
- Heggelund, J., Morken, G., Helgerud, J., Nilsberg, G.E., & Hoff, J. (2012). Therapeutic effects of maximal strength training on walking efficiency in patients with schizophrenia—a pilot study. *BMC research notes*, 5(1), 344.
- Heissel, A., Heinen, D., Brokmeier, L.L., Skarabis, N., Kangas, M., Vancampfort, D., Stubbs, B., Firth, J., Ward, P.B., Rosenbaum, S., Hallgren, M., & Schuch, F. (2023). Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Br J Sports Med*. doi:10.1136/bjsports-2022-106282
- Helmstaedter, C. (2001). *VLMT Verbaler Lern-und Merkfähigkeitstest: Manual: Beltz-Test*.
- Herring, M.P., Puetz, T.W., O'Connor, P.J., & Dishman, R.K. (2012). Effect of exercise training on depressive symptoms among patients with a chronic illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 172(2), 101-111. doi:10.1001/archinternmed.2011.696
- Ho, N.F., Iglesias, J.E., Sum, M.Y., Kuswanto, C.N., Sitoh, Y.Y., De Souza, J., Hong, Z., Fischl, B., Roffman, J.L., Zhou, J., Sim, K., & Holt, D.J. (2017). Progression from selective to general involvement of hippocampal subfields in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 22(1), 142-152. doi:10.1038/mp.2016.4
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., & Leucht, S. (2019). 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*, 394(10202), 939-951. doi:10.1016/s0140-6736(19)31135-3
- Hurford, I.M., Marder, S.R., Keefe, R.S., Reise, S.P., & Bilder, R.M. (2009). A brief cognitive assessment tool for schizophrenia: construction of a tool for clinicians. *Schizophrenia bulletin*, 37(3), 538-545.
- Iglesias, J.E., Augustinack, J.C., Nguyen, K., Player, C.M., Player, A., Wright, M., Roy, N., Frosch, M.P., McKee, A.C., Wald, L.L., Fischl, B., & Van Leemput, K. (2015). A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*, 115, 117-137. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.04.042
- Ikuta, T., & Loprinzi, P.D. (2019). Association of cardiorespiratory fitness on interhemispheric hippocampal and parahippocampal functional connectivity. *Eur J Neurosci*, 50(2), 1871-1877. doi:10.1111/ejn.14366
- Ingledeu, D.K., Markland, D., & Sheppard, K.E. (2004). Personality and self-determination of exercise behaviour. *Personality and individual differences*, 36(8), 1921-1932.
- Ivy, J.L. (1997). Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Medicine*, 24, 321-336.
- Jalbrzikowski, M., Hayes, R.A., Wood, S.J., Nordholm, D., Zhou, J.H., Fusar-Poli, P., Uhlhaas, P.J., Takahashi, T., Sugranyes, G., Kwak, Y.B., Mathalon, D.H., Katagiri, N., Hooker, C.I., Smigielski, L., Colibazzi, T., Via, E., Tang, J., Koike, S., Rasser, P.E., Michel, C., Lebedeva, I., Hegelstad, W.T.V., de la Fuente-Sandoval, C., Waltz, J.A., Mizrahi, R.,

- Corcoran, C.M., Resch, F., Tamnes, C.K., Haas, S.S., Lemmers-Jansen, I.L.J., Agartz, I., Allen, P., Amminger, G.P., Andreassen, O.A., Atkinson, K., Bachman, P., Baeza, I., Baldwin, H., Bartholomeusz, C.F., Borgwardt, S., Catalano, S., Chee, M.W.L., Chen, X., Cho, K.I.K., Cooper, R.E., Croy, V.L., Dolz, M., Ebdrup, B.H., Fortea, A., Glenthøj, L.B., Glenthøj, B.Y., de Haan, L., Hamilton, H.K., Harris, M.A., Haut, K.M., He, Y., Heekeren, K., Heinz, A., Hubl, D., Hwang, W.J., Kaess, M., Kasai, K., Kim, M., Kindler, J., Klaunig, M.J., Koppel, A., Kristensen, T.D., Kwon, J.S., Lawrie, S.M., Lee, J., León-Ortiz, P., Lin, A., Loewy, R.L., Ma, X., McGorry, P., McGuire, P., Mizuno, M., Møller, P., Moncada-Habib, T., Muñoz-Samons, D., Nelson, B., Nemoto, T., Nordentoft, M., Omelchenko, M.A., Oppedal, K., Ouyang, L., Pantelis, C., Pariente, J.C., Raghava, J.M., Reyes-Madrigo, F., Roach, B.J., Rössberg, J.I., Rössler, W., Salisbury, D.F., Sasabayashi, D., Schall, U., Schiffman, J., Schlagenhaut, F., Schmidt, A., Sørensen, M.E., Suzuki, M., Theodoridou, A., Tomyshev, A.S., Tor, J., Værnes, T.G., Velakoulis, D., Venegoni, G.D., Vinogradov, S., Wenneberg, C., Westlye, L.T., Yamasue, H., Yuan, L., Yung, A.R., van Amelsvoort, T., Turner, J.A., van Erp, T.G.M., Thompson, P.M., & Høra, D. (2021). 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*, 78(7), 753-766. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0638
- James, S.L., Abate, D., Abate, K.H., Abay, S.M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., & Abdelalim, A. (2018). 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. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858.
- Ji, J.L., Diehl, C., Schleifer, C., Tamminga, C.A., Keshavan, M.S., Sweeney, J.A., Clementz, B.A., Hill, S.K., Pearlson, G., Yang, G., Creatura, G., Krystal, J.H., Repovs, G., Murray, J., Winkler, A., & Anticevic, A. (2019). Schizophrenia Exhibits Bi-directional Brain-Wide Alterations in Cortico-Striato-Cerebellar Circuits. *Cereb Cortex*, 29(11), 4463-4487. doi:10.1093/cercor/bhy306
- Ji, L., Steffens, D.C., & Wang, L. (2021). Effects of physical exercise on the aging brain across imaging modalities: A meta-analysis of neuroimaging studies in randomized controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry*, 36(8), 1148-1157. doi:10.1002/gps.5510
- Kawano, M., Sawada, K., Shimodera, S., Ogawa, Y., Kariya, S., Lang, D.J., Inoue, S., & Honer, W.G. (2015). Hippocampal subfield volumes in first episode and chronic schizophrenia. *PLoS one*, 10(2), e0117785.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261-276.
- Keller-Varady, K., Hasan, A., Schneider-Axmann, T., Hillmer-Vogel, U., Adomssent, B., Wobrock, T., Schmitt, A., Niklas, A., Falkai, P., & Malchow, B. (2016). Endurance training in patients with schizophrenia and healthy controls: differences and similarities. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 266(5), 461-473. doi:10.1007/s00406-015-0651-8
- Kelley, G.A., Kelley, K.A., & Vu Tran, Z. (2001). Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Preventive cardiology*, 4(2), 73-80.
- Kern, K.L., Storer, T.W., & Schon, K. (2021). Cardiorespiratory fitness, hippocampal subfield volumes, and mnemonic discrimination task performance in aging. *Hum Brain Mapp*, 42(4), 871-892. doi:10.1002/hbm.25259
- Khalil, M., Hollander, P., Raucher-Chéné, D., Lepage, M., & Lavigne, K.M. (2022). Structural brain correlates of cognitive function in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 132, 37-49. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.11.034
- Khonsari, N.M., Badrfam, R., Mohammadi, M.R., Rastad, H., Etemadi, F., Vafaei, Z., & Zandifar, A. (2022). 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*, 60(5), 38-43. doi:10.3928/02793695-20211014-03

- Koepl, K.L., Wambsganz, A., Roell, L., Schwaiger, R., Fischer, T., Falkai, P., Hasan, A., Schmitt, A., & Maurus, I. (2025). Determinants of physical activity and exercise in individuals with mental illness: results from a large cross-sectional online survey. *BMJ Open*, 15(6), e092862. doi:10.1136/bmjopen-2024-092862
- Kotzeva, A., Mittal, D., Desai, S., Judge, D., & Samanta, K. (2023). Socioeconomic burden of schizophrenia: a targeted literature review of types of costs and associated drivers across 10 countries. *J Med Econ*, 26(1), 70-83. doi:10.1080/13696998.2022.2157596
- Kovaleva, A., Beierlein, C., Kemper, C.J., & Rammstedt, B. (2012). Eine Kurzsкала zur Messung von Kontrollüberzeugung: Die Skala Internale-Externale-Kontrollüberzeugung-4 (IE-4).
- Kunzler, A.M., Chmitorz, A., Bagusat, C., Kaluza, A.J., Hoffmann, I., Schäfer, M., Quiring, O., Rigotti, T., Kalisch, R., & Tüscher, O. (2018). Construct validity and population-based norms of the German brief resilience scale (BRS). *European journal of health psychology*.
- Kuo, S.S., & Pogue-Geile, M.F. (2019). Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 98, 85-94. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.12.030
- Kutzner, I., Heinlein, B., Graichen, F., Rohlmann, A., Halder, A.M., Beier, A., & Bergmann, G. (2012). Loading of the knee joint during ergometer cycling: telemetric in vivo data. *journal of orthopaedic & sports physical therapy*, 42(12), 1032-1038.
- Laird, A.R., Fox, P.M., Eickhoff, S.B., Turner, J.A., Ray, K.L., McKay, D.R., Glahn, D.C., Beckmann, C.F., Smith, S.M., & Fox, P.T. (2011). Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J Cogn Neurosci*, 23(12), 4022-4037. doi:10.1162/jocn\_a\_00077
- Laursen, T.M., Munk-Olsen, T., & Vestergaard, M. (2012). Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 25(2), 83-88. doi:10.1097/YCO.0b013e32835035ca
- Laursen, T.M., Plana-Ripoll, O., Andersen, P.K., McGrath, J.J., Toender, A., Nordentoft, M., Canudas-Romo, V., & Erlangsen, A. (2019). Cause-specific life years lost among persons diagnosed with schizophrenia: Is it getting better or worse? *Schizophr Res*, 206, 284-290.
- Leas, L., & McCabe, M. (2007). Health behaviors among individuals with schizophrenia and depression. *Journal of health psychology*, 12(4), 563-579.
- Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C.R. (2014). Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 59(1), 5-12. doi:10.1177/070674371405900103
- Leucht, S., Davis, J.M., Engel, R.R., Kane, J.M., & Wagenpfeil, S. (2007). Defining 'response' in antipsychotic drug trials: recommendations for the use of scale-derived cutoffs. *Neuropsychopharmacology*, 32(9), 1903-1910. doi:10.1038/sj.npp.1301325
- Leucht, S., Leucht, C., Huhn, M., Chaimani, A., Mavridis, D., Helfer, B., Samara, M., Rabaioli, M., Bacher, S., Cipriani, A., Geddes, J.R., Salanti, G., & Davis, J.M. (2017). 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*, 174(10), 927-942. doi:10.1176/appi.ajp.2017.16121358
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., & Davis, J.M. (2016). Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull*, 42(1), 90-94. doi:10.1093/schbul/sbv167
- Li, M.Y., Huang, M.M., Li, S.Z., Tao, J., Zheng, G.H., & Chen, L.D. (2017). The effects of aerobic exercise on the structure and function of DMN-related brain regions: a systematic review. *Int J Neurosci*, 127(7), 634-649. doi:10.1080/00207454.2016.1212855
- Liang, M., Pan, Y., Zhong, T., Zeng, Y., & Cheng, A.S. (2021). Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Reviews in cardiovascular medicine*, 22(4), 1523-1533.
- Lin, J., Chan, S.K., Lee, E.H., Chang, W.C., Tse, M., Su, W.W., Sham, P., Hui, C.L., Joe, G., Chan, C.L., Khong, P.L., So, K.F., Honer, W.G., & Chen, E.Y. (2015). Aerobic exercise

- and yoga improve neurocognitive function in women with early psychosis. *NPJ Schizophr*, 1(0), 15047. doi:10.1038/npjschz.2015.47
- Lisman, J., Buzsáki, G., Eichenbaum, H., Nadel, L., Ranganath, C., & Redish, A.D. (2017). Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nat Neurosci*, 20(11), 1434-1447. doi:10.1038/nn.4661
- Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L.S., Graf, P., Beattie, B.L., Ashe, M.C., & Handy, T.C. (2010). Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 170(2), 170-178. doi:10.1001/archinternmed.2009.494
- Llorca, P.-M., Lançon, C., Lancrenon, S., Bayle, F.-J., Caci, H., Rouillon, F., & Gorwood, P. (2009). The "Functional Remission of General Schizophrenia"(FROGS) scale: development and validation of a new questionnaire. *Schizophr Res*, 113(2-3), 218-225.
- López-Ortiz, S., Valenzuela, P.L., Seisdedos, M.M., Morales, J.S., Vega, T., Castillo-García, A., Nisticò, R., Mercuri, N.B., Lista, S., Lucia, A., & Santos-Lozano, A. (2021). Exercise interventions in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res Rev*, 72, 101479. doi:10.1016/j.arr.2021.101479
- Lui, S., Yao, L., Xiao, Y., Keedy, S.K., Reilly, J.L., Keefe, R.S., Tamminga, C.A., Keshavan, M.S., Pearson, G.D., Gong, Q., & Sweeney, J.A. (2015). Resting-state brain function in schizophrenia and psychotic bipolar probands and their first-degree relatives. *Psychol Med*, 45(1), 97-108. doi:10.1017/s003329171400110x
- MacDonald, A.W., & Schulz, S.C. (2009). What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophr Bull*, 35(3), 493-508. doi:10.1093/schbul/sbp017
- Malchow, B., Keeser, D., Keller, K., Hasan, A., Rauchmann, B.S., Kimura, H., Schneider-Axmann, T., Dechent, P., Gruber, O., Ertl-Wagner, B., Honer, W.G., Hillmer-Vogel, U., Schmitt, A., Wobrock, T., Niklas, A., & Falkai, P. (2016). Effects of endurance training on brain structures in chronic schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res*, 173(3), 182-191. doi:10.1016/j.schres.2015.01.005
- Malchow, B., Keller, K., Hasan, A., Dorfler, S., Schneider-Axmann, T., Hillmer-Vogel, U., Honer, W.G., Schulze, T.G., Niklas, A., Wobrock, T., Schmitt, A., & Falkai, P. (2015). Effects of Endurance Training Combined With Cognitive Remediation on Everyday Functioning, Symptoms, and Cognition in Multiepisode Schizophrenia Patients. *Schizophr Bull*, 41(4), 847-858. doi:10.1093/schbul/sbv020
- Malchow, B., Reich-Erkelenz, D., Oertel-Knöchel, V., Keller, K., Hasan, A., Schmitt, A., Scheewe, T.W., Cahn, W., Kahn, R.S., & Falkai, P. (2013). The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263(6), 451-467. doi:10.1007/s00406-013-0423-2
- Manu, P., Khan, S., Radhakrishnan, R., Russ, M.J., Kane, J.M., & Correll, C.U. (2014). Body mass index identified as an independent predictor of psychiatric readmission. *J Clin Psychiatry*, 75(6), e573-577. doi:10.4088/JCP.13m08795
- Markland, D., & Ingledew, D.K. (1997). The measurement of exercise motives: Factorial validity and invariance across gender of a revised Exercise Motivations Inventory. *British Journal of Health Psychology*, 2(4), 361-376.
- Mata, J., Thompson, R.J., Jaeggi, S.M., Buschkuhl, M., Jonides, J., & Gotlib, I.H. (2012). Walk on the bright side: physical activity and affect in major depressive disorder. *Journal of abnormal psychology*, 121(2), 297.
- Mathew, I., Gardin, T.M., Tandon, N., Eack, S., Francis, A.N., Seidman, L.J., Clementz, B., Pearson, G.D., Sweeney, J.A., Tamminga, C.A., & Keshavan, M.S. (2014). Medial temporal lobe structures and hippocampal subfields in psychotic disorders: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *JAMA Psychiatry*, 71(7), 769-777. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.453
- Matsuda, Y., & Ohi, K. (2018). Cortical gyrification in schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14, 1861-1869. doi:10.2147/ndt.S145273
- Maurus, I., Hasan, A., Röh, A., Takahashi, S., Rauchmann, B., Keeser, D., Malchow, B., Schmitt, A., & Falkai, P. (2019a). Neurobiological effects of aerobic exercise, with a

- focus on patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 269(5), 499-515. doi:10.1007/s00406-019-01025-w
- Maurus, I., Hasan, A., Schmitt, A., Roeh, A., Keeser, D., Malchow, B., Schneider-Axmann, T., Hellmich, M., Schmied, S., Lembeck, M., Keller-Varady, K., Papazova, I., Hirjak, D., Topor, C.E., Walter, H., Mohnke, S., Vogel, B.O., Wölwer, W., Schneider, F., Henkel, K., Meyer-Lindenberg, A., & Falkai, P. (2020). 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*. doi:10.1007/s00406-020-01175-2
- Maurus, I., Mantel, C., Keller-Varady, K., Schmitt, A., Lembeck, M., Röh, A., Papazova, I., Falkai, P., Schneider-Axmann, T., & Hasan, A. (2019b). Resistance training in patients with schizophrenia: Concept and proof of principle trial. *J Psychiatr Res*.
- Maurus, I., Roell, L., Keeser, D., Papazov, B., Papazova, I., Lembeck, M., Roeh, A., Wagner, E., Hirjak, D., Malchow, B., Ertl-Wagner, B., Stoecklein, S., Hasan, A., Schmitt, A., Meyer-Lindenberg, A., & Falkai, P. (2022). Fitness is positively associated with hippocampal formation subfield volumes in schizophrenia: a multiparametric magnetic resonance imaging study. *Transl Psychiatry*, 12(1), 388. doi:10.1038/s41398-022-02155-x
- Maurus, I., Roell, L., Lembeck, M., Papazova, I., Greska, D., Muenz, S., Wagner, E., Campana, M., Schwaiger, R., Schneider-Axmann, T., Rosenberger, K., Hellmich, M., Sykorova, E., Thieme, C.E., Vogel, B.O., Harder, C., Mohnke, S., Huppertz, C., Roeh, A., Keller-Varady, K., Malchow, B., Walter, H., Wolfarth, B., Wölwer, W., Henkel, K., Hirjak, D., Schmitt, A., Hasan, A., Meyer-Lindenberg, A., & Falkai, P. (2023a). Exercise as an add-on treatment in individuals with schizophrenia: Results from a large multicenter randomized controlled trial. *Psychiatry Res*, 328, 115480. doi:10.1016/j.psychres.2023.115480
- Maurus, I., Wagner, S., Campana, M., Roell, L., Strauss, J., Fernando, P., Muenz, S., Eichhorn, P., Schmitt, A., Karch, S., Pogarell, O., Engel, R.R., Falkai, P., Hasan, A., & Wagner, E. (2023b). The relationship between blood-brain barrier dysfunction and neurocognitive impairments in first-episode psychosis: findings from a retrospective chart analysis. *BJPsych Open*, 9(3), e60. doi:10.1192/bjo.2023.22
- Maurus, I., Wagner, S., Spaeth, J., Vogel, A., Muenz, S., Seitz, V., von Philipsborn, P., Solmi, M., Firth, J., Stubbs, B., Vancampfort, D., Hallgren, M., Kurimay, T., Gerber, M., Correll, C.U., Gaebel, W., Möller, H.J., Schmitt, A., Hasan, A., & Falkai, P. (2024). EPA guidance on lifestyle interventions for adults with severe mental illness: A meta-review of the evidence. *Eur Psychiatry*, 67(1), e80. doi:10.1192/j.eurpsy.2024.1766
- McArtor, D.B. (2017). MVLM: Multivariate Linear Model with Analytic p-Values: R package version 0.1.4. Retrieved from <https://CRAN.R-project.org/package=MVLM>
- McEwen, S.C., Hardy, A., Ellingson, B.M., Jarrahi, B., Sandhu, N., Subotnik, K.L., Ventura, J., & Nuechterlein, K.H. (2015). Prefrontal and Hippocampal Brain Volume Deficits: Role of Low Physical Activity on Brain Plasticity in First-Episode Schizophrenia Patients. *J Int Neuropsychol Soc*, 21(10), 868-879. doi:10.1017/s1355617715000983
- McEwen, S.C., Jarrahi, B., Ventura, J., Subotnik, K.L., Nguyen, J., Woo, S.M., & Nuechterlein, K.H. (2023). A combined exercise and cognitive training intervention induces fronto-cingulate cortical plasticity in first-episode psychosis patients. *Schizophr Res*, 251, 12-21. doi:10.1016/j.schres.2022.12.001
- Melkersson, K., & Bensing, S. (2018). Signs of impaired blood-brain barrier function and lower IgG synthesis within the central nervous system in patients with schizophrenia or related psychosis, compared to that in controls. *Neuro Endocrinol Lett*, 39(1), 33-42.
- Meshulam-Gately, R.I., Giuliano, A.J., Goff, K.P., Faraone, S.V., & Seidman, L.J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315-336. doi:10.1037/a0014708
- Mitchell, A.J., Vancampfort, D., Sweers, K., van Winkel, R., Yu, W., & De Hert, M. (2013). Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 39(2), 306-318. doi:10.1093/schbul/sbr148

- Montagne, A., Barnes, S.R., Sweeney, M.D., Halliday, M.R., Sagare, A.P., Zhao, Z., Toga, A.W., Jacobs, R.E., Liu, C.Y., Amezcua, L., Harrington, M.G., Chui, H.C., Law, M., & Zlokovic, B.V. (2015). Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron*, 85(2), 296-302. doi:10.1016/j.neuron.2014.12.032
- Moore, D., Jung, M., Hillman, C.H., Kang, M., & Loprinzi, P.D. (2022). Interrelationships between exercise, functional connectivity, and cognition among healthy adults: A systematic review. *Psychophysiology*, 59(6), e14014. doi:10.1111/psyp.14014
- Moreno-Küstner, B., Martín, C., & Pastor, L. (2018). Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PloS one*, 13(4), e0195687. doi:10.1371/journal.pone.0195687
- Morosini, P.L., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., & Pioli, R. (2000). Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*, 101(4), 323-329.
- Myers, J., Kaykha, A., George, S., Abella, J., Zaheer, N., Lear, S., Yamazaki, T., & Froelicher, V. (2004). Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med*, 117(12), 912-918. doi:10.1016/j.amjmed.2004.06.047
- Nakahara, S., Matsumoto, M., & van Erp, T.G.M. (2018). Hippocampal subregion abnormalities in schizophrenia: A systematic review of structural and physiological imaging studies. *Neuropsychopharmacol Rep*, 38(4), 156-166. doi:10.1002/npr2.12031
- Nakahara, S., Turner, J.A., Calhoun, V.D., Lim, K.O., Mueller, B., Bustillo, J.R., O'Leary, D.S., McEwen, S., Voyvodic, J., Belger, A., Mathalon, D.H., Ford, J.M., Macciardi, F., Matsumoto, M., Potkin, S.G., & van Erp, T.G.M. (2020). Dentate gyrus volume deficit in schizophrenia. *Psychol Med*, 50(8), 1267-1277. doi:10.1017/s0033291719001144
- Nation, D.A., Sweeney, M.D., Montagne, A., Sagare, A.P., D'Orazio, L.M., Pachicano, M., Sepehrband, F., Nelson, A.R., Buennagel, D.P., Harrington, M.G., Benzinger, T.L.S., Fagan, A.M., Ringman, J.M., Schneider, L.S., Morris, J.C., Chui, H.C., Law, M., Toga, A.W., & Zlokovic, B.V. (2019). Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med*, 25(2), 270-276. doi:10.1038/s41591-018-0297-y
- Nauer, R.K., Dunne, M.F., Stern, C.E., Storer, T.W., & Schon, K. (2020). Improving fitness increases dentate gyrus/CA3 volume in the hippocampal head and enhances memory in young adults. *Hippocampus*, 30(5), 488-504. doi:10.1002/hipo.23166
- Nelson, M.E., Rejeski, W.J., Blair, S.N., Duncan, P.W., Judge, J.O., King, A.C., Macera, C.A., & Castaneda-Sceppa, C. (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1094.
- Nielsen, R.E., Levander, S., Kjaersdam Telléus, G., Jensen, S.O., Østergaard Christensen, T., & Leucht, S. (2015). Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*, 131(3), 185-196. doi:10.1111/acps.12374
- O'Brien, L.M., Ziegler, D.A., Deutsch, C.K., Frazier, J.A., Herbert, M.R., & Locascio, J.J. (2011). Statistical adjustments for brain size in volumetric neuroimaging studies: some practical implications in methods. *Psychiatry Res*, 193(2), 113-122. doi:10.1016/j.psychres.2011.01.007
- O'Neill, A., Mechelli, A., & Bhattacharyya, S. (2019). Dysconnectivity of Large-Scale Functional Networks in Early Psychosis: A Meta-analysis. *Schizophr Bull*, 45(3), 579-590. doi:10.1093/schbul/sby094
- Obermeier, B., Daneman, R., & Ransohoff, R.M. (2013). Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nature medicine*, 19(12), 1584-1596.
- Ota, M., Sato, N., Hidese, S., Teraishi, T., Maikusa, N., Matsuda, H., Hattori, K., & Kunugi, H. (2017). Structural differences in hippocampal subfields among schizophrenia patients, major depressive disorder patients, and healthy subjects. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 259, 54-59. doi:10.1016/j.psychres.2016.11.002
- Ott, C.V., Johnson, C.B., Macoveanu, J., & Miskowiak, K. (2019). Structural changes in the hippocampus as a biomarker for cognitive improvements in neuropsychiatric disorders:

- A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 29(3), 319-329. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.01.105
- Pajonk, F.G., Wobrock, T., Gruber, O., Scherk, H., Berner, D., Kaizl, I., Kierer, A., Muller, 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), 133-143. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.193
- Paluska, S.A., & Schwenk, T.L. (2000). Physical activity and mental health: current concepts. *Sports Medicine*, 29, 167-180.
- Papiol, S., Keeser, D., Hasan, A., Schneider-Axmann, T., Raabe, F., Degenhardt, F., Rossner, M.J., Bickelöller, H., Cantuti-Castelvetri, L., & Simons, M. (2019). Polygenic burden associated to oligodendrocyte precursor cells and radial glia influences the hippocampal volume changes induced by aerobic exercise in schizophrenia patients. *Translational psychiatry*, 9(1), 1-8.
- Papiol, S., Popovic, D., Keeser, D., Hasan, A., Schneider-Axmann, T., Degenhardt, F., Rossner, M., Bickelöller, H., Schmitt, A., & Falkai, P. (2017). Polygenic risk has an impact on the structural plasticity of hippocampal subfields during aerobic exercise combined with cognitive remediation in multi-episode schizophrenia. *Translational psychiatry*, 7(6), e1159.
- Park, M.T.M., Jeon, P., Khan, A.R., Dempster, K., Chakravarty, M.M., Lerch, J.P., MacKinley, M., Théberge, J., & Palaniyappan, L. (2021). Hippocampal neuroanatomy in first episode psychosis: A putative role for glutamate and serotonin receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 110, 110297. doi:10.1016/j.pnpbp.2021.110297
- Parkes, L., Fulcher, B., Yücel, M., & Fornito, A. (2018). An evaluation of the efficacy, reliability, and sensitivity of motion correction strategies for resting-state functional MRI. *Neuroimage*, 171, 415-436. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.12.073
- Pedersen, B.K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*, 25 Suppl 3, 1-72. doi:10.1111/sms.12581
- Pereira, A.C., Huddleston, D.E., Brickman, A.M., Sosunov, A.A., Hen, R., McKhann, G.M., Sloan, R., Gage, F.H., Brown, T.R., & Small, S.A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(13), 5638-5643. doi:10.1073/pnas.0611721104
- Piercy, K.L., Troiano, R.P., Ballard, R.M., Carlson, S.A., Fulton, J.E., Galuska, D.A., George, S.M., & Olson, R.D. (2018). The physical activity guidelines for Americans. *Jama*, 320(19), 2020-2028.
- Pijnenborg, G.H.M., Larabi, D.I., Xu, P., Hasson-Ohayon, I., de Vos, A.E., Ćurčić-Blake, B., Aleman, A., & Van der Meer, L. (2020). Brain areas associated with clinical and cognitive insight in psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 116, 301-336. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.06.022
- Pillinger, T., McCutcheon, R.A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumham, A., Hindley, G., Beck, K., Natesan, S., Efthimiou, O., Cipriani, A., & Howes, O.D. (2020). Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 7(1), 64-77. doi:10.1016/s2215-0366(19)30416-x
- Pollak, T.A., Drndarski, S., Stone, J.M., David, A.S., McGuire, P., & Abbott, N.J. (2018). The blood-brain barrier in psychosis. *Lancet Psychiatry*, 5(1), 79-92. doi:10.1016/s2215-0366(17)30293-6
- Pollock, M.L., Franklin, B.A., Balady, G.J., Chaitman, B.L., Fleg, J.L., Fletcher, B., Limacher, M., Piña, I.L., Stein, R.A., & Williams, M. (2000). Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription an advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation*, 101(7), 828-833.
- Praet, S.F., & van Loon, L.J. (2009). Exercise therapy in type 2 diabetes. *Acta diabetologica*, 46, 263-278.

- Prathap, S., Nagel, B.J., & Herting, M.M. (2021). Understanding the role of aerobic fitness, spatial learning, and hippocampal subfields in adolescent males. *Scientific reports*, 11(1), 9311. doi:10.1038/s41598-021-88452-9
- Pruim, R.H.R., Mennes, M., van Rooij, D., Llera, A., Buitelaar, J.K., & Beckmann, C.F. (2015). ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *Neuroimage*, 112, 267-277. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.02.064
- Quirk, H., Hock, E., Harrop, D., Crank, H., Peckham, E., Traviss-Turner, G., Machaczek, K., Stubbs, B., Horspool, M., & Weich, S. (2020). Understanding the experience of initiating community-based group physical activity by people with serious mental illness: A systematic review using a meta-ethnographic approach. *European Psychiatry*, 63(1).
- Raamana, P., Theyers, A., Selliah, T., Bhati, P., Arnott, S., Hassel, S., Nanayakkara, N., Scott, C., Harris, J., Zamyadi, M., Lam, R., Milev, R., Mueller, D.J., Rotzinger, S., Frey, B., Kennedy, S., Black, S., Lang, A., Masellis, M., & Strother, S. (2020). Visual QC Protocol for FreeSurfer Cortical Parcellations from Anatomical MRI. doi:10.1101/2020.09.07.286807
- Rammstedt, B., Kemper, C.J., Klein, M.C., Beierlein, C., & Kovaleva, A. (2013). A short scale for assessing the big five dimensions of personality: 10 item big five inventory (BFI-10). *methods, data, analyses*, 7(2), 17.
- Randolph, C. (1998). *Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Ransohoff, R.M. (2016). How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *science*, 353(6301), 777-783.
- Rantanen, T., Harris, T., Leveille, S.G., Visser, M., Foley, D., Masaki, K., & Guralnik, J.M. (2000). Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 55(3), M168-M173.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J.D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*, 15(11), 1676-1689. doi:10.1093/cercor/bhi044
- Reitan, R., & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Tucson, Arizona: Neuropsychology Press.
- Ren, F.F., Hillman, C.H., Wang, W.G., Li, R.H., Zhou, W.S., Liang, W.M., Yang, Y., Chen, F.T., & Chang, Y.K. (2024). Effects of aerobic exercise on cognitive function in adults with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Health Psychol*, 24(2), 100447. doi:10.1016/j.ijchp.2024.100447
- Rethorst, C.D., South, C.C., Rush, A.J., Greer, T.L., & Trivedi, M.H. (2017). Prediction of treatment outcomes to exercise in patients with nonremitted major depressive disorder. *Depression and anxiety*, 34(12), 1116-1122.
- Reuter, M., Rosas, H.D., & Fischl, B. (2010). Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *Neuroimage*, 53(4), 1181-1196. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.020
- Rodriguez-Ayllon, M., Cadenas-Sánchez, C., Estévez-López, F., Muñoz, N.E., Mora-Gonzalez, J., Migueles, J.H., Molina-García, P., Henriksson, H., Mena-Molina, A., & Martínez-Vizcaíno, V. (2019). Role of physical activity and sedentary behavior in the mental health of preschoolers, children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 49(9), 1383-1410.
- Roell, L., Fischer, T., Keeser, D., Papazov, B., Lembeck, M., Papazova, I., Greska, D., Muenz, S., Schneider-Axmann, T., Sykorova, E., Thieme, C.E., Vogel, B.O., Mohnke, S., Huppertz, C., Roeh, A., Keller-Varady, K., Malchow, B., Stoecklein, S., Ertl-Wagner, B., Henkel, K., Wolfarth, B., Tantchik, W., Walter, H., Hirjak, D., Schmitt, A., Hasan, A., Meyer-Lindenberg, A., Falkai, P., & Maurus, I. (2024). 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. . *Psychological Psychiatry*. Retrieved from <https://doi.org/10.31219/osf.io/y2phs>

- Roell, L., Keeser, D., Papazov, B., Lembeck, M., Papazova, I., Greska, D., Muenz, S., Schneider-Axmann, T., Sykorova, E.B., Thieme, C.E., Vogel, B.O., Mohnke, S., Huppertz, C., Roeh, A., Keller-Varady, K., Malchow, B., Stoecklein, S., Ertl-Wagner, B., Henkel, K., Wolfarth, B., Tantchik, W., Walter, H., Hirjak, D., Schmitt, A., Hasan, A., Meyer-Lindenberg, A., Falkai, P., & Maurus, I. (2023). Effects of Exercise on Structural and Functional Brain Patterns in Schizophrenia-Data From a Multicenter Randomized-Controlled Study. *Schizophr Bull.* doi:10.1093/schbul/sbad113
- Roell, L., Maurus, I., Keeser, D., Karali, T., Papazov, B., Hasan, A., Schmitt, A., Papazova, I., Lembeck, M., Hirjak, D., Sykorova, E., Thieme, C.E., Muenz, S., Seitz, V., Greska, D., Campana, M., Wagner, E., Loehrs, L., Stoecklein, S., Ertl-Wagner, B., Poemsl, J., Roeh, A., Malchow, B., Keller-Varady, K., Meyer-Lindenberg, A., & Falkai, P. (2022). Association between aerobic fitness and the functional connectome in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 272(7), 1253-1272. doi:10.1007/s00406-022-01411-x
- Roeske, M.J., Konradi, C., Heckers, S., & Lewis, A.S. (2021). Hippocampal volume and hippocampal neuron density, number and size in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem studies. *Mol Psychiatry*, 26(7), 3524-3535. doi:10.1038/s41380-020-0853-y
- Rosenbaum, S., Lagopoulos, J., Curtis, J., Taylor, L., Watkins, A., Barry, B.K., & Ward, P.B. (2015). Aerobic exercise intervention in young people with schizophrenia spectrum disorders; improved fitness with no change in hippocampal volume. *Psychiatry Res*, 232(2), 200-201. doi:10.1016/j.psychres.2015.02.004
- Rütten, A., & Pfeifer, K. (2017). *Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung* (Vol. 3): Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung Köln.
- Sabe, M., Kaiser, S., & Sentissi, O. (2019). Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*, 62, 13-20. doi:10.1016/j.genhosppsych.2019.11.002
- Sasabayashi, D., Takahashi, T., Takayanagi, Y., & Suzuki, M. (2021). Anomalous brain gyrification patterns in major psychiatric disorders: a systematic review and transdiagnostic integration. *Transl Psychiatry*, 11(1), 176. doi:10.1038/s41398-021-01297-8
- Schaub, D., & Juckel, G. (2011). PSP-Skala–Deutsche Version der Personal and Social Performance Scale. *Der Nervenarzt*, 82(9), 1178-1184.
- Scheewe, T.W., Backx, F.J., Takken, T., Jorg, F., van Strater, A.C., Kroes, A.G., Kahn, R.S., & Cahn, W. (2013a). Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*, 127(6), 464-473. doi:10.1111/acps.12029
- Scheewe, T.W., van Haren, N.E., Sarkisyan, G., Schnack, H.G., Brouwer, R.M., de Glin, M., Hulshoff Pol, H.E., Backx, F.J., Kahn, R.S., & Cahn, W. (2013b). Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23(7), 675-685. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.08.008
- Schmitt, A., Reich-erkelenz, D., Hasan, A., & Falkai, P. (2019). Aerobic exercise in mental disorders: from basic mechanisms to treatment recommendations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 269(5), 483-484. doi:10.1007/s00406-019-01037-6
- Schmitt, A., Tatsch, L., Vollhardt, A., Schneider-Axmann, T., Raabe, F.J., Roell, L., Heinsen, H., Hof, P.R., Falkai, P., & Schmitz, C. (2022). Decreased Oligodendrocyte Number in Hippocampal Subfield CA4 in Schizophrenia: A Replication Study. *Cells*, 11(20), 3242. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/20/3242>
- Schuch, F.B., Dunn, A.L., Kanitz, A.C., Delevatti, R.S., & Fleck, M.P. (2016a). Moderators of response in exercise treatment for depression: A systematic review. *J Affect Disord*, 195, 40-49. doi:10.1016/j.jad.2016.01.014
- Schuch, F.B., Stubbs, B., Meyer, J., Heissel, A., Zech, P., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Deenik, J., Firth, J., & Ward, P.B. (2019). Physical activity protects from incident anxiety: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Depression and anxiety*, 36(9), 846-858.

- Schuch, F.B., & Vancampfort, D. (2021). Physical activity, exercise, and mental disorders: it is time to move on. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 43, 177-184.
- Schuch, F.B., Vancampfort, D., Richards, J., Rosenbaum, S., Ward, P.B., & Stubbs, B. (2016b). Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res*, 77, 42-51. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.02.023
- Schultz, C., & Engelhardt, M. (2014). Anatomy of the hippocampal formation. *Front Neurol Neurosci*, 34, 6-17. doi:10.1159/000360925
- Scully, D., Kremer, J., Meade, M.M., Graham, R., & Dudgeon, K. (1998). Physical exercise and psychological well being: a critical review. *British Journal of Sports Medicine*, 32(2), 111-120.
- Sedgwick, O., Hardy, A., Newbery, K., & Cella, M. (2021). A systematic review of adherence to group interventions in psychosis: do people attend? *Psychol Med*, 51(5), 707-715. doi:10.1017/s0033291721000404
- Seelig, H., & Fuchs, R. (2006). Messung der sport-und bewegungsbezogenen Selbstkonkordanz. *Zeitschrift für Sportpsychologie*, 13(4), 121-139.
- Ségonne, F., Dale, A.M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H.K., & Fischl, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, 22(3), 1060-1075. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.032
- Ségonne, F., Pacheco, J., & Fischl, B. (2007). Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans Med Imaging*, 26(4), 518-529. doi:10.1109/tmi.2006.887364
- Seshadri, A., Adaji, A., Orth, S.S., Singh, B., Clark, M.M., Frye, M.A., Fuller-Tyszkiewicz, M., & McGillivray, J. (2020). Exercise, yoga, and tai chi for treatment of major depressive disorder in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *The primary care companion for CNS disorders*, 23(1), 0-0.
- Sha, Z., Wager, T.D., Mechelli, A., & He, Y. (2019). Common dysfunction of large-scale neurocognitive networks across psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 85(5), 379-388.
- Shea, B.J., Grimshaw, J.M., Wells, G.A., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., Porter, A.C., Tugwell, P., Moher, D., & Bouter, L.M. (2007). Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*, 7, 10. doi:10.1186/1471-2288-7-10
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G.C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Sherwood, N.E., & Jeffery, R.W. (2000). The behavioral determinants of exercise: implications for physical activity interventions. *Annu Rev Nutr*, 20, 21-44. doi:10.1146/annurev.nutr.20.1.21
- Shimada, T., Ito, S., Makabe, A., Yamanushi, A., Takenaka, A., Kawano, K., & Kobayashi, M. (2022). Aerobic exercise and cognitive functioning in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*, 314, 114656. doi:10.1016/j.psychres.2022.114656
- SIGN, S.I.G.N. Retrieved from <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>
- Sled, J.G., Zijdenbos, A.P., & Evans, A.C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging*, 17(1), 87-97. doi:10.1109/42.668698
- Sørensen, M. (2006). Motivation for physical activity of psychiatric patients when physical activity was offered as part of treatment. *Scand J Med Sci Sports*, 16(6), 391-398.
- Stahl, S.M. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*, 23(3), 187-191. doi:10.1017/s1092852918001013
- Steinacker, J., Liu, Y., & Reißnecker, S. (2002). Abbruchkriterien bei der Ergometrie. *Dtsch Z Sportmed*, 53(7), 228-229.
- Sterne, J.A.C., Savović, J., Page, M.J., Elbers, R.G., Blencowe, N.S., Boutron, I., Cates, C.J., Cheng, H.-Y., Corbett, M.S., Eldridge, S.M., Emberson, J.R., Hernán, M.A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D.R., Jüni, P., Kirkham, J.J., Lasserson, T., Li, T.,

- McAleenan, A., Reeves, B.C., Shepperd, S., Shrier, I., Stewart, L.A., Tilling, K., White, I.R., Whiting, P.F., & Higgins, J.P.T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366, l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
- Stillman, C.M., Uyar, F., Huang, H., Grove, G.A., Watt, J.C., Wollam, M.E., & Erickson, K.I. (2018). Cardiorespiratory fitness is associated with enhanced hippocampal functional connectivity in healthy young adults. *Hippocampus*, 28(3), 239-247. doi:10.1002/hipo.22827
- Strasser, B., & Schobersberger, W. (2010). Evidence for resistance training as a treatment therapy in obesity. *Journal of obesity*, 2011.
- Stubbs, B., Firth, J., Berry, A., Schuch, F.B., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Veronesse, N., Williams, J., Craig, T., Yung, A.R., & Vancampfort, D. (2016a). How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophr Res*, 176(2-3), 431-440. doi:10.1016/j.schres.2016.05.017
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Hallgren, M., Firth, J., Veronesse, N., Solmi, M., Brand, S., Cordes, J., Malchow, B., Gerber, M., Schmitt, A., Correll, C.U., De Hert, M., Gaughran, F., Schneider, F., Kinnafick, F., Falkai, P., Möller, H.J., & Kahl, K.G. (2018). EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry*, 54, 124-144. doi:10.1016/j.eurpsy.2018.07.004
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Ward, P.B., Richards, J., Soundy, A., Veronesse, N., Solmi, M., & Schuch, F.B. (2016b). Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: A meta-analysis and meta regression. *J Affect Disord*, 190, 457-466. doi:10.1016/j.jad.2015.10.019
- Suterwala, A.M., Rethorst, C.D., Carmody, T.J., Greer, T.L., Grannemann, B.D., Jha, M., & Trivedi, M.H. (2016). Affect Following First Exercise Session as a Predictor of Treatment Response in Depression. *J Clin Psychiatry*, 77(8), 1036-1042. doi:10.4088/JCP.15m10104
- Svatkova, A., Mandl, R.C., Scheewe, T.W., Cahn, W., Kahn, R.S., & Hulshoff Pol, H.E. (2015). Physical Exercise Keeps the Brain Connected: Biking Increases White Matter Integrity in Patients With Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull*, 41(4), 869-878. doi:10.1093/schbul/sbv033
- Szymczynska, P., Walsh, S., Greenberg, L., & Priebe, S. (2017). Attrition in trials evaluating complex interventions for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 90, 67-77. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.02.009
- Takahashi, S., Keeser, D., Rauchmann, B.S., Schneider-Axmann, T., Keller-Varady, K., Maurus, I., Dechent, P., Wobrock, T., Hasan, A., Schmitt, A., Ertl-Wagner, B., Malchow, B., & Falkai, P. (2020). Effect of aerobic exercise combined with cognitive remediation on cortical thickness and prediction of social adaptation in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 216, 397-407. doi:10.1016/j.schres.2019.11.004
- Teasdale, S.B., Ward, P.B., Samaras, K., Firth, J., Stubbs, B., Tripodi, E., & Burrows, T.L. (2019). Dietary intake of people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 214(5), 251-259.
- Tew, G.A., Bailey, L., Beeken, R.J., Cooper, C., Copeland, R., Brady, S., Heron, P., Hill, A., Lee, E., Spanakis, P., Stubbs, B., Traviss-Turner, G., Walker, L., Walters, S., Gilbody, S., & Peckham, E. (2023). Physical Activity in Adults with Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Large Cross-Sectional Survey Exploring Patterns, Preferences, Barriers, and Motivating Factors. *Int J Environ Res Public Health*, 20(3). doi:10.3390/ijerph20032548
- Tewes, U. (1991). HAWIE-R. Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Revision 1991. In: Verlag Hans Huber.[RV].
- Thomas, C., & Baker, C.I. (2013). Teaching an adult brain new tricks: a critical review of evidence for training-dependent structural plasticity in humans. *Neuroimage*, 73, 225-236. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.069

- Tourjman, V., Kouassi, É., Koué, M., Rocchetti, M., Fortin-Fournier, S., Fusar-Poli, P., & Potvin, S. (2013). Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 151(1-3), 43-47. doi:10.1016/j.schres.2013.10.011
- Tu, P.C., Lee, Y.C., Chen, Y.S., Hsu, J.W., Li, C.T., & Su, T.P. (2015). Network-specific cortico-thalamic dysconnection in schizophrenia revealed by intrinsic functional connectivity analyses. *Schizophr Res*, 166(1-3), 137-143. doi:10.1016/j.schres.2015.05.023
- Tyrrell, J., Mulugeta, A., Wood, A.R., Zhou, A., Beaumont, R.N., Tuke, M.A., Jones, S.E., Ruth, K.S., Yaghootkar, H., Sharp, S., Thompson, W.D., Ji, Y., Harrison, J., Freathy, R.M., Murray, A., Weedon, M.N., Lewis, C., Frayling, T.M., & Hyppönen, E. (2019). Using genetics to understand the causal influence of higher BMI on depression. *Int J Epidemiol*, 48(3), 834-848. doi:10.1093/ije/dyy223
- Ussher, M., Stanbury, L., Cheeseman, V., & Faulkner, G. (2007). Physical activity preferences and perceived barriers to activity among persons with severe mental illness in the United Kingdom. *Psychiatr Serv*, 58(3), 405-408. doi:10.1176/ps.2007.58.3.405
- Ustun, T.B., Chatterji, S., Kostanjsek, N., Rehm, J., Kennedy, C., Epping-Jordan, J., Saxena, S., von Korf, M., & Pull, C. (2010). Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ*, 88(11), 815-823. doi:10.2471/blt.09.067231
- Valenzuela, P.L., Carrera-Bastos, P., Gálvez, B.G., Ruiz-Hurtado, G., Ordovas, J.M., Ruilope, L.M., & Lucia, A. (2021). Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, 18(4), 251-275. doi:10.1038/s41569-020-00437-9
- Van der Stouwe, E., Van Busschbach, J., De Vries, B., Cahn, W., Aleman, A., & Pijnenborg, G. (2018). Neural correlates of exercise training in individuals with schizophrenia and in healthy individuals: A systematic review. *NeuroImage: Clinical*, 19, 287-301.
- van Erp, T.G., Hibar, D.P., Rasmussen, J.M., Glahn, D.C., Pearlson, G.D., Andreassen, O.A., Agartz, I., Westlye, L.T., Haukvik, U.K., Dale, A.M., Melle, I., Hartberg, C.B., Gruber, O., Kraemer, B., Zilles, D., Donohoe, G., Kelly, S., McDonald, C., Morris, D.W., Cannon, D.M., Corvin, A., Machielsen, M.W., Koenders, L., de Haan, L., Veltman, D.J., Satterthwaite, T.D., Wolf, D.H., Gur, R.C., Gur, R.E., Potkin, S.G., Mathalon, D.H., Mueller, B.A., Preda, A., Macciardi, F., Ehrlich, S., Walton, E., Hass, J., Calhoun, V.D., Bockholt, H.J., Sponheim, S.R., Shoemaker, J.M., van Haren, N.E., Hulshoff Pol, H.E., Ophoff, R.A., Kahn, R.S., Roiz-Santiañez, R., Crespo-Facorro, B., Wang, L., Alpert, K.I., Jönsson, E.G., Dimitrova, R., Bois, C., Whalley, H.C., McIntosh, A.M., Lawrie, S.M., Hashimoto, R., Thompson, P.M., & Turner, J.A. (2016). Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*, 21(4), 547-553. doi:10.1038/mp.2015.63
- van Erp, T.G.M., Walton, E., Hibar, D.P., Schmaal, L., Jiang, W., Glahn, D.C., Pearlson, G.D., Yao, N., Fukunaga, M., Hashimoto, R., Okada, N., Yamamori, H., Bustillo, J.R., Clark, V.P., Agartz, I., Mueller, B.A., Cahn, W., de Zwarte, S.M.C., Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S., Ophoff, R.A., van Haren, N.E.M., Andreassen, O.A., Dale, A.M., Doan, N.T., Gurholt, T.P., Hartberg, C.B., Haukvik, U.K., Jørgensen, K.N., Lagerberg, T.V., Melle, I., Westlye, L.T., Gruber, O., Kraemer, B., Richter, A., Zilles, D., Calhoun, V.D., Crespo-Facorro, B., Roiz-Santiañez, R., Tordesillas-Gutiérrez, D., Loughland, C., Carr, V.J., Catts, S., Cropley, V.L., Fullerton, J.M., Green, M.J., Henskens, F.A., Jablensky, A., Lenroot, R.K., Mowry, B.J., Michie, P.T., Pantelis, C., Quidé, Y., Schall, U., Scott, R.J., Cairns, M.J., Seal, M., Tooney, P.A., Rasser, P.E., Cooper, G., Shannon Weickert, C., Weickert, T.W., Morris, D.W., Hong, E., Kochunov, P., Beard, L.M., Gur, R.E., Gur, R.C., Satterthwaite, T.D., Wolf, D.H., Belger, A., Brown, G.G., Ford, J.M., Macciardi, F., Mathalon, D.H., O'Leary, D.S., Potkin, S.G., Preda, A., Voyvodic, J., Lim, K.O., McEwen, S., Yang, F., Tan, Y., Tan, S., Wang, Z., Fan, F., Chen, J., Xiang, H., Tang, S., Guo, H., Wan, P., Wei, D., Bockholt, H.J., Ehrlich, S., Wolthuisen, R.P.F., King, M.D., Shoemaker, J.M., Sponheim, S.R., De Haan, L., Koenders, L., Machielsen, M.W., van Amelsvoort, T., Veltman, D.J., Assogna, F., Banaj, N., de Rossi, P., Iorio, M., Piras, F., Spalletta, G., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Corvin, A., Donohoe, G., Kelly, S., Whelan, C.D., Dickie, E.W., Rotenberg, D., Voineskos, A.N., Ciufolini, S.,

- Radua, J., Dazzan, P., Murray, R., Reis Marques, T., Simmons, A., Borgwardt, S., Egloff, L., Harrisberger, F., Riecher-Rössler, A., Smieskova, R., Alpert, K.I., Wang, L., Jönsson, E.G., Koops, S., Sommer, I.E.C., Bertolino, A., Bonvino, A., Di Giorgio, A., Neilson, E., Mayer, A.R., Stephen, J.M., Kwon, J.S., Yun, J.Y., Cannon, D.M., McDonald, C., Lebedeva, I., Tomyshev, A.S., Akhador, T., Kaleda, V., Fatouros-Bergman, H., Flyckt, L., Busatto, G.F., Rosa, P.G.P., Serpa, M.H., Zanetti, M.V., Hoschl, C., Skoch, A., Spaniel, F., Tomecek, D., Hagenaars, S.P., McIntosh, A.M., Whalley, H.C., Lawrie, S.M., Knöchel, C., Oertel-Knöchel, V., Stäblein, M., Howells, F.M., Stein, D.J., Temmingh, H.S., Uhlmann, A., Lopez-Jaramillo, C., Dima, D., McMahon, A., Faskowitz, J.I., Gutman, B.A., Jahanshad, N., Thompson, P.M., & Turner, J.A. (2018). 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*, 84(9), 644-654. doi:10.1016/j.biopsych.2018.04.023
- van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F.H. (2005). Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci*, 25(38), 8680-8685. doi:10.1523/jneurosci.1731-05.2005
- Vancampfort, D., De Hert, M., Vansteenkiste, M., De Herdt, A., Scheewe, T.W., Soundy, A., Stubbs, B., & Probst, M. (2013). The importance of self-determined motivation towards physical activity in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 210(3), 812-818.
- Vancampfort, D., Firth, J., Schuch, F.B., Rosenbaum, S., Mugisha, J., Hallgren, M., Probst, M., Ward, P.B., Gaughran, F., De Hert, M., Carvalho, A.F., & Stubbs, B. (2017). 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*, 16(3), 308-315. doi:10.1002/wps.20458
- Vancampfort, D., Madou, T., Moens, H., De Backer, T., Vanhalst, P., Helon, C., Naert, P., Rosenbaum, S., Stubbs, B., & Probst, M. (2015a). Could autonomous motivation hold the key to successfully implementing lifestyle changes in affective disorders? A multicentre cross sectional study. *Psychiatry Res*, 228(1), 100-106.
- Vancampfort, D., Probst, M., De Hert, M., Soundy, A., Stubbs, B., Stroobants, M., & De Herdt, A. (2014). Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia: a systematic review. *Disabil Rehabil*, 36(21), 1749-1754. doi:10.3109/09638288.2013.874505
- Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Schuch, F.B., Ward, P.B., Probst, M., & Stubbs, B. (2016). Prevalence and predictors of treatment dropout from physical activity interventions in schizophrenia: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*, 39, 15-23. doi:10.1016/j.genhosppsy.2015.11.008
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A.J., De Hert, M., Wampers, M., Ward, P.B., Rosenbaum, S., & Correll, C.U. (2015b). Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*, 14(3), 339-347. doi:10.1002/wps.20252
- Ventura, J., Helleman, G.S., Thames, A.D., Koellner, V., & Nuechterlein, K.H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 113(2-3), 189-199. doi:10.1016/j.schres.2009.03.035
- Vigo, D., Thornicroft, G., & Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*, 3(2), 171-178. doi:10.1016/S2215-0366(15)00505-2
- Villalta-Gil, V., Vilaplana, M., Ochoa, S., Haro, J.M., Dolz, M., Usall, J., Cervilla, J., & Group, N. (2006). Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients? *Schizophr Res*, 87(1-3), 246-253.
- Villeneuve, K., Potvin, S., Lesage, A., & Nicole, L. (2010). Meta-analysis of rates of drop-out from psychosocial treatment among persons with schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Res*, 121(1-3), 266-270. doi:10.1016/j.schres.2010.04.003
- Vogel, J.S., van der Gaag, M., Slofstra, C., Knegtering, H., Bruins, J., & Castelein, S. (2019). The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*, 279, 295-305. doi:10.1016/j.psychres.2019.03.012

- Vorkapic, C., Leal, S., Alves, H., Douglas, M., Britto, A., & Dantas, E.H.M. (2021). Born to move: a review on the impact of physical exercise on brain health and the evidence from human controlled trials. *Arq Neuropsiquiatr*, 79(6), 536-550. doi:10.1590/0004-282x-anp-2020-0166
- Vos, T., Lim, S.S., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., & Abdelalim, A. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1204-1222.
- Voss, M.W., Vivar, C., Kramer, A.F., & van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci*, 17(10), 525-544. doi:10.1016/j.tics.2013.08.001
- Voss, M.W., Weng, T.B., Burzynska, A.Z., Wong, C.N., Cooke, G.E., Clark, R., Fanning, J., Awick, E., Gothe, N.P., Olson, E.A., McAuley, E., & Kramer, A.F. (2016). Fitness, but not physical activity, is related to functional integrity of brain networks associated with aging. *Neuroimage*, 131, 113-125. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.044
- Walker, E.R., McGee, R.E., & Druss, B.G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334-341. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2502
- Wang, P.W., Lin, H.C., Su, C.Y., Chen, M.D., Lin, K.C., Ko, C.H., & Yen, C.F. (2018). Effect of Aerobic Exercise on Improving Symptoms of Individuals With Schizophrenia: A Single Blinded Randomized Control Study. *Front Psychiatry*, 9, 167. doi:10.3389/fpsyt.2018.00167
- Wang, X., Cheng, S., & Xu, H. (2019). Systematic review and meta-analysis of the relationship between sleep disorders and suicidal behaviour in patients with depression. *BMC Psychiatry*, 19(1), 303. doi:10.1186/s12888-019-2302-5
- Wechsler, D. (2006). *Wechsler Intelligenztest fuer Erwachsene (WIE). Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler (2., korrigierte Auflage)*. (M. v. N. Aster, A.; Horn, R. Ed.). Frankfurt/Main: Pearson Assessment.
- Welsh, R.C., Chen, A.C., & Taylor, S.F. (2010). Low-frequency BOLD fluctuations demonstrate altered thalamocortical connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 36(4), 713-722. doi:10.1093/schbul/sbn145
- Wen, C.P., Wai, J.P.M., Tsai, M.K., Yang, Y.C., Cheng, T.Y.D., Lee, M.-C., Chan, H.T., Tsao, C.K., Tsai, S.P., & Wu, X. (2011). Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *The Lancet*, 378(9798), 1244-1253.
- Whitson, S., O'Donoghue, B., Hester, R., Baldwin, L., Harrigan, S., Francey, S., Graham, J., Nelson, B., Ratheesh, A., Alvarez-Jimenez, M., Fornito, A., Pantelis, C., Yuen, H.P., Thompson, A., Kerr, M., Berk, M., Wood, S.J., McGorry, P., & Allott, K. (2021). Cognitive ability and metabolic physical health in first-episode psychosis. *Schizophr Res Cogn*, 24, 100194. doi:10.1016/j.scog.2021.100194
- WHO. (2010). *Global recommendations on physical activity for health*: World Health Organization.
- WHO. (2018). Management of physical health conditions in adults with severe mental disorders [Internet]. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550383>
- WHO. (2020). WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Retrieved from <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336656/9789240015128-eng.pdf?isAllowed=y&sequence=1>
- WHO. (2024). Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- Winkelman, J.W., & Lecea, L. (2020). Sleep and neuropsychiatric illness. *Neuropsychopharmacology*, 45(1), 1-2. doi:10.1038/s41386-019-0514-5
- Wittfeld, K., Jochem, C., Dörr, M., Schminke, U., Gläser, S., Bahls, M., Markus, M.R.P., Felix, S.B., Leitzmann, M.F., Ewert, R., Bülow, R., Völzke, H., Janowitz, D., Baumeister, S.E., & Grabe, H.J. (2020). Cardiorespiratory Fitness and Gray Matter Volume in the Temporal, Frontal, and Cerebellar Regions in the General Population. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(1), 44-56. doi:10.1016/j.mayocp.2019.05.030

- Woodward, M.L., Gicas, K.M., Warburton, D.E., White, R.F., Rauscher, A., Leonova, O., Su, W., Smith, G.N., Thornton, A.E., Vertinsky, A.T., Phillips, A.A., Goghari, V.M., Honer, W.G., & Lang, D.J. (2018). Hippocampal volume and vasculature before and after exercise in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*, 202, 158-165. doi:10.1016/j.schres.2018.06.054
- Woodward, N.D., & Heckers, S. (2016). Mapping Thalamocortical Functional Connectivity in Chronic and Early Stages of Psychotic Disorders. *Biol Psychiatry*, 79(12), 1016-1025. doi:10.1016/j.biopsych.2015.06.026
- Woodward, N.D., Karbasforoushan, H., & Heckers, S. (2012). Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 169(10), 1092-1099. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12010056
- Xu, Y., Cai, Z., Fang, C., Zheng, J., Shan, J., & Yang, Y. (2022). Impact of aerobic exercise on cognitive function in patients with schizophrenia during daily care: A meta-analysis. *Psychiatry Res*, 312, 114560. doi:10.1016/j.psychres.2022.114560
- Yasuda, K., Yamada, S., Uenishi, S., Ikeda, N., Tamaki, A., Ohoshi, Y., Tsuji, T., & Takahashi, S. (2022). Hippocampal Subfield Volumes and Cognitive Function in Schizophrenia and Mood Disorders. *Neuropsychobiology*, 1-11. doi:10.1159/000521102
- Yeo, B.T., Krienen, F.M., Sepulcre, J., Sabuncu, M.R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J.L., Smoller, J.W., Zöllei, L., Polimeni, J.R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R.L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 106(3), 1125-1165. doi:10.1152/jn.00338.2011
- Yu, J.T., Xu, W., Tan, C.C., Andrieu, S., Suckling, J., Evangelou, E., Pan, A., Zhang, C., Jia, J., Feng, L., Kua, E.H., Wang, Y.J., Wang, H.F., Tan, M.S., Li, J.Q., Hou, X.H., Wan, Y., Tan, L., Mok, V., Tan, L., Dong, Q., Touchon, J., Gauthier, S., Aisen, P.S., & Vellas, B. (2020). Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91(11), 1201-1209. doi:10.1136/jnnp-2019-321913
- Zeineh, M.M., Engel, S.A., Thompson, P.M., & Bookheimer, S.Y. (2003). Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs. *science*, 299(5606), 577-580.
- Zhang, Y., Li, G., Liu, C., Guan, J., Zhang, Y., & Shi, Z. (2023). Comparing the efficacy of different types of exercise for the treatment and prevention of depression in youths: a systematic review and network meta-analysis. *Front Psychiatry*, 14, 1199510.
- Zhang, Y.B., Pan, X.F., Chen, J., Cao, A., Zhang, Y.G., Xia, L., Wang, J., Li, H., Liu, G., & Pan, A. (2020). Combined lifestyle factors, incident cancer, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Cancer*, 122(7), 1085-1093. doi:10.1038/s41416-020-0741-x
- Zhao, Y., Zhang, Q., Shah, C., Li, Q., Sweeney, J.A., Li, F., & Gong, Q. (2022). Cortical Thickness Abnormalities at Different Stages of the Illness Course in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79(6), 560-570. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.0799
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (1995). Testaufmerksamkeitsbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). *Herzogenrath: Psytest-Verlag*.

## 7. Anlagen

### 7.1 Erklärung zur eigenständigen Anfertigung

Hiermit versichere ich, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst habe und das verwendete und zitierte Material ordnungsgemäß kenntlich gemacht worden ist.

Ich erkläre weiterhin, dass ich nicht schon einmal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe, mir kein akademischer Grad entzogen worden ist und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, das die Erziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 11.06.2025,

Dr. med. Isabel Maurus

## 7.2 Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

Stand Juni 2025, in chronologischer Reihenfolge

### 7.2.1 Veröffentlichungen als Erst-und Letztautorin

1. ***Determinants of physical activity and exercise in individuals with mental illness – results from a large cross-sectional online survey***

Köpl K, Wambsganz A, Roell L, Fischer T, Schwaiger R, Hasan A, Schmitt A, Falkai P, **Maurus I**

DOI: 10.1136/bmjopen-2024-092862

Published: 2025 Jun 8

BMJ psychiatry open (IF 2025 pending)

2. ***Reasons to move – a cross sectional study to identify factors promoting regular exercise***

Wambsganz A, Köpl K, Roell L, Fischer T, Schwaiger R, Hasan A, Schmitt A, Falkai P, **Maurus I**

DOI: 10.3389/fspor.2024.1515687

Published: 2024 Dec 11

Frontiers in Sports and Physical Activity (IF 2024 2.3)

3. ***EPA guidance on lifestyle interventions for adults with severe mental illness: a meta-review of the evidence***

**Maurus I**, Wagner S, Spaeth J, Vogel A, Muenz S, Seitz V, von Philipsborn P, Somi M, Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Kurimay T, Gerber M, Correl C, Gaebel W, Möller HG, Schmitt A, Hasan A, Falkai P

DOI: 10.1192/j.eurpsy.2024.1766

Published: 2024 Dec 10

European Psychiatry (IF 2024 7.2)

4. ***Sports Therapy for Schizophrenia Psychoses: from the Idea to the Guideline***

Falkai P, Schwaiger R, Schmitt A, Roell L, **Maurus I**

DOI: 10.1055/a-2129-7421

Published: 2024 Sep 26

Das Gesundheitswesen (IF 2024 0.7)

5. ***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***

Roell L, Fischer T, Keeser D, Papazov B, Lembeck M, Papazova I, Greska D, Muenz S, Schneider-Axmann T, Sykorova E, Thieme C, Vogel B, Mohnke S, Huppertz C, Roeh A, Keller-Varady K, Malchow B, Stoecklein S, Ertl-Wagner B, Henkel K, Wolfarth B, Tantchik W, Walter H, Hirjak D, Schmitt A, Hasan A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P\*, **Maurus I\***

\*geteilte Letztautorenschaft

DOI: 10.1017/S0033291724001867

Published: 2024 Nov 18

Psychological Medicine (IF 2024 5.9)

6. ***Effects of Exercise on Structural and Functional Brain Patterns in Schizophrenia-Data From a Multicenter Randomized-Controlled Study***  
 Roell L, Keeser D, Papazov B, Lembeck M, Papazova I, Greska D, Muenz S, Schneider-Axmann T, Sykorova EB, Thieme CE, Vogel BO, Mohnke S, Huppertz C, Roeh A, Keller-Varady K, Malchow B, Stoecklein S, Ertl-Wagner B, Henkel K, Wolfarth B, Tantchik W, Walter H, Hirjak D, Schmitt A, Hasan A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P, **Maurus I**. doi:10.1093/schbul/sbad113  
 DOI: 10.1093/schbul/sbad113  
 Published: 2024 Jan 01  
 Schizophrenia Bulletin (IF 2024: 5.3)
  
7. ***Exercise as an add-on treatment in individuals with schizophrenia: Results from a large multicenter randomized controlled trial***  
**Maurus I**, Roell L, Lembeck M, Papazova I, Greska D, Muenz S, Wagner E, Campana M, Schwaiger R, Schneider-Axmann T, Rosenberger K, Hellmich M, Sykorova E, Thieme CE, Vogel BO, Harder C, Mohnke S, Huppertz C, Roeh A, Keller-Varady K, Malchow B, Walter H, Wolfarth B, Wölwer W, Henkel K, Hirjak D, Schmitt A, Hasan A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P.  
 DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115480  
 Published: 2023 Sep 10  
 Psychiatry Research (IF 2023: 4.2)
  
8. ***The relationship between blood-brain barrier dysfunction and neurocognitive impairments in first-episode psychosis: findings from a retrospective chart analysis***  
**Maurus I**, Wagner S, Campana M, Roell L, Strauss J, Fernando P, Muenz S, Eichhorn P, Schmitt A, Karch S, Pogarell O, Engel RR, Falkai P, Hasan A, Wagner E.  
 DOI: 10.1192/bjo.2023.22  
 Published: 2023 Apr 11  
 British Journal of Psychiatry open (IF 2023: 5.2)
  
9. ***Fitness is positively associated with hippocampal formation subfield volumes in schizophrenia: a multiparametric magnetic resonance imaging study***  
**Maurus I\***, Roell L\*, Keeser D, Papazov B, Papazova I, Lembeck M, Roeh A, Wagner E, Hirjak D, Malchow B, Ertl-Wagner B, Stoecklein S, Hasan A, Schmitt A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P  
 \*geteilte Erstautorenschaft  
 DOI: 10.1038/s41398-022-02155-x  
 Published: 2022 Sep 16  
 Translational psychiatry (IF 2022: 8.0)
  
10. ***Associations between aerobic fitness, negative symptoms, cognitive deficits and brain structure in schizophrenia-a cross-sectional study***  
**Maurus I**, Röhl L, Keeser D, Karali T, Papazov B, Hasan A, Schmitt A, Papazova I, Lembeck M, Hirjak D, Thieme CE, Sykorova E, Münz S, Seitz V, Greska D, Campana M, Wagner E, Löhns L, Pömsl J, Roeh A, Malchow B, Keller-Varady K, Ertl-Wagner B, Stöcklein S, Meyer-Lindenberg A, Falkai P  
 DOI: 10.1038/s41537-022-00269-1.  
 Published: 2022 Aug 2  
 Schizophrenia (IF 2022: 5.0)

**11. *Aerobic endurance training to improve cognition and enhance recovery in schizophrenia: design and methodology of a multicenter randomized controlled trial***

**Maurus I**, Hasan A, Schmitt A, Roeh A, Keeser D, Malchow B, Schneider-Axmann T, Hellmich M, Schmied S, Lembeck M, Keller-Varady K, Papazova I, Hirjak D, Topor CE, Walter H, Mohnke S, Vogel BO, Wölwer W, Schneider F, Henkel K, Meyer-Lindenberg A, Falkai P

DOI: 10.1007/s00406-020-01175-2

Published: 2021 Mar 2

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (IF 2020: 5.3)

**12. *Nonpharmacological treatment of dyscognition in schizophrenia: effects of aerobic exercise***

**Maurus I**, Röh A, Falkai P, Malchow B, Schmitt A, Hasan A

DOI: 10.31887/DCNS.2019.21.3/aschmitt

Published: 2019 Sep

Dialogues in Clinical Neuroscience (IF 2019: 5.3)

**13. *Neurobiological effects of aerobic exercise, with a focus on patients with schizophrenia***

**Maurus I**, Hasan A, Röh A, Takahashi S, Rauchman B, Keeser D, Malchow B, Schmitt A, Falkai P

DOI: 10.1007/s00406-019-01025-w

Published: 2019 Aug

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (IF 2019 3.3)

**14. *Resistance training in patients with schizophrenia: Concept and proof of principle trial***

**Maurus I**, Mantel C, Keller-Varady K, Schmitt A, Lembeck M, Röh A, Papazova I, Falkai P, Schneider-Axmann T, Hasan A, Malchow B.

DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.09.015

Published: 2019 Sep 27

Journal of Psychiatric Research (IF 2018 4.0)

7.2.2 Buchkapitel

**15. *Psychotische Erkrankungen, in: Psychiatrie hoch2.***

Maurus I, Hasan A; Hrsg.: Herzog D, Turner D, Lieb K

ISBN 978-3-437-43990-2

1. Aufl. 2022, München: Elsevier

### 7.2.3 Veröffentlichungen als Koautorin

1. ***Aerobic exercise therapy in severe mental disorders: from methods to underlying mechanisms***

Schmitt A, Roell L, **Maurus I**, Falkai P

DOI: 10.1007/s00406-025-01991-4

Published: 2025 April

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (IF 2025 pending)

2. ***Higher blood-brain barrier leakage in schizophrenia-spectrum disorders: A comparative dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging study with healthy controls***

Moussiopoulou J, Yakimo V, Roell R, Rauchmann B, Toth H, Melcher J, Jaeger I, Lutz I, Kallweit M, Papazov B, Boudriot E, Seelos K, Dehsarvi A, Roell L, Campana M, Raabe F, **Maurus I**, Löhrs L, Brendel M, Stöcklein S, Falkai P, Hasan A, Cdp Working Group, Franzmeier N, Keeser D, Wagner E

DOI: 10.1016/j.bbi.2025.04.003

Published: 2025 April 5

Brain Behaviour and Immunity (IF 2025 pending)

3. ***Relationship between blood-cerebrospinal fluid barrier integrity, cardiometabolic, and inflammatory factors in schizophrenia-spectrum disorders***

Yakimov V, Jaeger I, Roell L, Bourdiot E, Meisinger V, Campana M, Krcmar L, Halstead S, Warren N, Siskind D, **Maurus I**, Hasan A, Falkai P, Schmitt A, Raabe F, Keser D, Wagner E, Moussiopoulou J

DOI: 10.1016/j.bbih.2025.101024

Published: 2025 April

Brain, Behavior and Immunity (IF 2025 pending)

4. ***Investigation of choroid plexus variability in schizophrenia-spectrum disorders – insights from a multimodal study***

Yakimov V, Moussiopoulou J, Roell L, Kallweit M, Boudriot E, Mortazavi M, Papiol S, Krcmar L, Campana M, Schulte E, Glaichenhaus N, Martinuzzi E, Halstead S, Warren N, Siskind D, **Maurus I**, Hasan A, Falkai P, Schmitt A, Raabe F, Keeser D, Wagner E

DOI: 10.1038/s41537-024-00543-4

Published 2024 Dec 20

Schizophrenia (IF 2024 5.7)

5. ***Cell type-specific polygenic burden modulates exercise effects in schizophrenia patients: further evidence on volumes of hippocampal subfields***

Papiol S, Roell L, Maurus I, Hirjak D, Keeser D, Schmitt A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P

DOI: 10.1007/s00406-024-01841-9

Published: 2024 Jul 5

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (IF 2024 3.5)

6. ***Association of symptom severity and CSF alterations in recent onset psychosis - individual patient data meta-analysis***  
 Campana M, Yakimov V, Moussiopoulou J, **Maurus I**, Löhrs L, Raabe F, Jäger I, Mortazavi M, Benros M, Jeppesen R, Meyer zu Hörste G, Heming M, Giné-Servén E, Labad J, Boix E, Lennox B, Yeeles K, Steiner J, Meyer-Lotz G, Dobrowolny H, Malchow B, Hansen N, Falkai P, Siafis S, Leucht S, Halstead S, Warren N, Siskind D, Strube W, Hasan a, Wagner E  
 DOI: 10.1016/j.bbi.2024.04.011  
 Published: 2024 Apr 10  
 Brain Behavior and Immunity (IF 2024 8.8)
  
7. ***Characterizing cognitive subtypes in schizophrenia using cortical curvature***  
 Papazova I, Wunderlich S, Papazov B, Vogelmann U, Keeser D, Karali T, Falkai P, Rospleszcz S, **Maurus I**, Schmitt A, Hasan A, Malchow B, Stöcklein S  
 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2024.03.019  
 Published: 2024 Mar 21  
 Journal of Psychiatric Research (IF 2024: 3.7)
  
8. ***Predictors of Adherence to Exercise Interventions in People with Schizophrenia***  
 Schwaiger R, **Maurus I**, Lembeck M, Papazova I, Greska D, Muenz S, Sykorova E, Thieme CE, Vogel BO, Mohnke S, Huppertz C, Roeh A, Keller-Varady K, Malchow B, Walter H, Wolfarth B, Wölwer W, Henkel K, Hirjak D, Schmitt A, Hasan A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P, Roell L  
 DOI: 10.1007/s00406-024-01789-w  
 Published: 2024 Mar 29  
 European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (IF 2024 3.5)
  
9. ***Disturbed Oligodendroglial Maturation Causes Cognitive Dysfunction in Schizophrenia: A new Hypothesis***  
 Falkai P, Rossner MJ, Raabe FJ, Wagner E, Keeser D, **Maurus I**, Roell L, Chang E, Seitz-Holland J, Schulze TG, Schmitt A  
 DOI: 10.1093/schbul/sbad065  
 Published: 2023 May 10  
 Schizophrenia Bulletin (IF 2023: 6.6)
  
10. ***Treatment of negative symptoms in schizophrenia: a challenge for clinical research***  
 Schmitt A, **Maurus I**, Falkai P  
 DOI: 10.1007/s00406-023-01595-w  
 Published: 2023 Apr  
 European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (IF 2023: 4.7)
  
11. ***Blood-brain barrier dysfunction and folate and vitamin B12 levels in first-episode schizophrenia-spectrum psychosis: a retrospective chart review***  
 Campana M, Löhrs L, Strauß J, Münz S, Oviedo-Salcedo T, Fernando P, **Maurus I**, Raabe F, Moussiopoulou J, Eichhorn P, Falkai P, Hasan A, Wagner E  
 DOI: 10.1007/s00406-023-01572-3  
 Published: 2023 Mar 4  
 European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (IF 2023: 5.2)

**12. Association between aerobic fitness and the functional connectome in patients with schizophrenia**

Roell L, **Maurus I**, Keeser D, Karali T, Papazov B, Hasan A, Schmitt A, Papazova I, Lembeck M, Hirjak D, Sykorova E, Thieme CE, Muenz S, Seitz V, Greska D, Campana M, Wagner E, Loehrs L, Stoecklein S, Ertl-Wagner B, Poemsl J, Roeh A, Malchow B, Keller-Varady K, Meyer-Lindenberg A, Falkai P

DOI: 10.1007/s00406-022-01411-x

Published: 2022 Oct

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (IF 2022: 4.2)

**13. Improvement in daily functioning after aerobic exercise training in schizophrenia is sustained after exercise cessation**

Falkai P, **Maurus I**, Schmitt A, Malchow B, Schneider-Axmann T, Röhl L, Papiol S, Wobrock T, Hasan A, Keeser D

DOI: 10.1007/s00406-021-01282-8

Published: 2021 Oct

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (IF 2021: 5.8)

**14. Aerobic exercise in severe mental illness: requirements from the perspective of sports medicine**

Falkai P, Schmitt A, Rosenbeiger CP, **Maurus I**, Hattenkofer L, Hasan A, Malchow B, Heim-Ohmayer P, Halle M, Heitkamp M

DOI: 10.1007/s00406-021-01360-x

Published: 2021 Dec 6

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (IF 2021: 5.8)

**15. Association Between Physical Activity and Schizophrenia: Results of a 2-Sample Mendelian Randomization Analysis**

Papiol S, Schmitt A, **Maurus I**, Rossner MJ, Schulze TG, Falkai P. Association Between Physical Activity and Schizophrenia: Results of a 2-Sample Mendelian Randomization Analysis

DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3946

Published: 2021 Apr 1

JAMA Psychiatry (IF 2021: 26.0)

**16. Effects of Smoking Status on Remission and Metabolic and Cognitive Outcomes in Schizophrenia Patients Treated with Clozapine**

Wagner E, Oviedo-Salcedo T, Pelzer N, Strube W, **Maurus I**, Gutwinski S, Schreiter S, Kleymann P, Morgenroth CL, Okhuijsen-Pfeifer C, Luykx JJ, Falkai P, Schneider-Axmann T, Hasan A

DOI: 10.1055/a-1208-0045

Published: 2020 Nov

Pharmacopsychiatry (IF 2020: 5.8)

**17. The impact of endurance training and table soccer on brain metabolites in schizophrenia**

Rauchmann BS, Ghaseminejad F, Keeser D, Keller-Varady K, Schneider-Axmann T, Takahashi S, Karali T, Helms G, Dechent P, **Maurus I**, Hasan A, Wobrock T, Ertl-Wagner B, Schmitt A, Malchow B, Falkai P

DOI: 10.1007/s11682-019-00198-1

**18. *Effect of aerobic exercise on cortical thickness in patients with schizophrenia-A dataset***

Takahashi S, Keeser D, Rauchmann BS, Schneider-Axmann T, Keller-Varady K, **Maurus I**, Dechent P, Wobrock T, Hasan A, Schmitt A, Ertl-Wagner B, Malchow B, Falkai P.  
DOI: 10.1016/j.dib.2020  
Published: 2020 Apr 17  
Data Brief (IF 2020: 1.1)

**19. *Add-on spironolactone as antagonist of the NRG1-ERBB4 signaling pathway for the treatment of schizophrenia: Study design and methodology of a multicenter randomized, placebo-controlled trial***

Hasan A, Roeh A, Leucht S, Langguth B, Hansbauer M, Oviedo-Salcedo T, Kirchner SK, Papazova I, Löhrs L, Wagner E, **Maurus I**, Strube W, Rossner MJ, Wehr MC, Bauer I, Heres S, Leucht C, Kreuzer PM, Zimmermann S, Schneider-Axmann T, Görlitz T, Karch S, Egert-Schwender S, Schossow B, Rothe P, Falkai P  
DOI: 10.1016/j.conctc.2020.100537  
Published: 2020 Jan 28  
Contemporary Clinical Trials Communications (IF 2020: 2.2)

**20. *Effect of aerobic exercise combined with cognitive remediation on cortical thickness and prediction of social adaptation in patients with schizophrenia***

Takahashi S, Keeser D, Rauchmann BS, Schneider-Axmann T, Keller-Varady K, **Maurus I**, Dechent P, Wobrock T, Hasan A, Schmitt A, Ertl-Wagner B, Malchow B, Falkai P.  
DOI: 10.1016/j.schres.2019.11.004  
Published: 2019 Dec 3  
Schizophrenia Research (IF 2016: 4.0)

**21. *Depression in Somatic Disorders: Is There a Beneficial Effect of Exercise?***

Roeh A, Kirchner SK, Malchow B, **Maurus I**, Schmitt A, Falkai P, Hasan A  
DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00141  
Published: 2019 Mar 20  
Frontiers in Psychiatry (IF 2019: 3.1)

**22. *Effects of Aerobic Exercise on Metabolic Syndrome, Cardiorespiratory Fitness, and Symptoms in Schizophrenia Include Decreased Mortality***

Schmitt A, **Maurus I**, Rossner MJ, Röh A, Lembeck M, von Wilmsdorff M, Takahashi S, Rauchmann B, Keeser D, Hasan A, Malchow B, Falkai P  
DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00690  
Published: 2018 Dec 21  
Frontiers in Psychiatry (IF 2018 3.6)

**23. *Aerobic exercise for the improvement of cognition and enhancement of recovery in postacute schizophrenia***

Schmitt S, Malchow B, Lembeck M, **Maurus I**, Roeh A, Papiol S, Hasan A, Falkai P;

DOI: 10.1055/s-0038-1651942  
Published: 2018 May  
Nervenheilkunde (IF 2019: 0.1)

### 7.3 Lebenslauf

Auf den Lebenslauf wurde in der Online-Version der Hochschulschrift verzichtet.

## 7.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai, der mich von Anbeginn meiner Laufbahn an mit großer Weitsicht gefördert hat und mir die Möglichkeit gegeben hat, das Themenfeld der Sportpsychiatrie zu beschreiten. Außerdem möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Andrea Schmitt bedanken, welche hier ebenfalls eine maßgebliche Förderin sowie klare und verlässliche Ansprechpartnerin war. Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Alkomiet Hasan, der mir das Handwerkszeug für die klinische Forschung und das wissenschaftliche Arbeiten vermittelt hat.

Insbesondere bedanke ich mich bei allen Studienteilnehmer\*innen, die bereit waren, an den sportlichen Trainings und Untersuchungen teilzunehmen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für Sportpsychiatrie bedanken, mit der mir die Zusammenarbeit viel Freude bereitet. Gemeinsam haben wir schon manches Tal durchwandert, insbesondere aber auch Höhen erklommen und Ausblicke genießen dürfen. Insbesondere möchte ich hier Dr. biol. hum. Lukas Röhl nennen, der hier ein überaus wichtiger Wegbegleiter war und ist.

Von ganzem Herzen danke ich auch meinem Mann und meiner Familie, die für mich der wichtigste Quell von Tatkraft und Zuversicht sind und beigetragen haben, dass ich mich in diesem Forschungsgebiet verwirklichen konnte.

Ebenso danke ich dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Else-Kröner Fresenius Stiftung für die finanzielle Unterstützung meiner verschiedenen Forschungsprojekte in den vergangenen Jahren.

## 7.5 Übersicht habilitationsrelevanter Originalarbeiten

1. ***Determinants of physical activity and exercise in individuals with mental illness – results from a large cross-sectional online survey***

Köpl K, Wambsganz A, Roell L, Fischer T, Schwaiger R, Hasan A, Schmitt A, Falkai P, **Maurus I**

DOI: 10.1136/bmjopen-2024-092862

Published: 2025 Jun 8

BMJ psychiatry open (IF 2025 pending)

2. ***EPA guidance on lifestyle interventions for adults with severe mental illness: a meta-review of the evidence***

**Maurus I**, Wagner S, Spaeth J, Vogel A, Muenz S, Seitz V, von Philipsborn P, Somi M, Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Kurimay T, Gerber M, Correl C, Gaebel W, Möller HG, Schmitt A, Hasan A, Falkai P

DOI: 10.1192/j.eurpsy.2024.1766

Published: 2024 Dec 10

European Psychiatry (IF 2024 7.2)

3. ***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***

Roell L, Fischer T, Keeser D, Papazov B, Lembeck M, Papazova I, Greska D, Muenz S, Schneider-Axmann T, Sykorova E, Thieme C, Vogel B, Mohnke S, Huppertz C, Roeh A, Keller-Varady K, Malchow B, Stoecklein S, Ertl-Wagner B, Henkel K, Wolfarth B, Tantchik W, Walter H, Hirjak D, Schmitt A, Hasan A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P\*, **Maurus I\***

\*geteilte Letztautorenschaft

DOI: 10.1017/S0033291724001867

Published: 2024 Nov 18

Psychological Medicine (IF 2024 5.9)

4. ***Effects of Exercise on Structural and Functional Brain Patterns in Schizophrenia-Data From a Multicenter Randomized-Controlled Study***

Roell L, Keeser D, Papazov B, Lembeck M, Papazova I, Greska D, Muenz S, Schneider-Axmann T, Sykorova EB, Thieme CE, Vogel BO, Mohnke S, Huppertz C, Roeh A, Keller-Varady K, Malchow B, Stoecklein S, Ertl-Wagner B, Henkel K, Wolfarth B, Tantchik W, Walter H, Hirjak D, Schmitt A, Hasan A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P, **Maurus I**. doi:10.1093/schbul/sbad113

DOI: 10.1093/schbul/sbad113

Published: 2024 Jan 01

Schizophrenia Bulletin (IF 2024: 5.3)

5. ***Exercise as an add-on treatment in individuals with schizophrenia: Results from a large multicenter randomized controlled trial***

**Maurus I**, Roell L, Lembeck M, Papazova I, Greska D, Muenz S, Wagner E, Campana M, Schwaiger R, Schneider-Axmann T, Rosenberger K, Hellmich M, Sykorova E, Thieme CE, Vogel BO, Harder C, Mohnke S, Huppertz C, Roeh A, Keller-Varady K, Malchow B, Walter H, Wolfarth B, Wölwer W, Henkel K, Hirjak D,

Schmitt A, Hasan A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P.  
DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115480  
Published: 2023 Sep 10  
Psychiatry Research (IF 2023: 4.2)

**6. *The relationship between blood-brain barrier dysfunction and neurocognitive impairments in first-episode psychosis: findings from a retrospective chart analysis***

**Maurus I**, Wagner S, Campana M, Roell L, Strauss J, Fernando P, Muenz S, Eichhorn P, Schmitt A, Karch S, Pogarell O, Engel RR, Falkai P, Hasan A, Wagner E.  
DOI: 10.1192/bjo.2023.22  
Published: 2023 Apr 11  
British Journal of Psychiatry open (IF 2023: 5.2)

**7. *Fitness is positively associated with hippocampal formation subfield volumes in schizophrenia: a multiparametric magnetic resonance imaging study***

**Maurus I\***, Roell L\*, Keeser D, Papazov B, Papazova I, Lembeck M, Roeh A, Wagner E, Hirjak D, Malchow B, Ertl-Wagner B, Stoecklein S, Hasan A, Schmitt A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P  
\*geteilte Erstautorenschaft  
DOI: 10.1038/s41398-022-02155-x  
Published: 2022 Sep 16  
Translational psychiatry (IF 2022: 8.0)

**8. *Resistance training in patients with schizophrenia: Concept and proof of principle trial***

**Maurus I**, Mantel C, Keller-Varady K, Schmitt A, Lembeck M, Röh A, Papazova I, Falkai P, Schneider-Axmann T, Hasan A, Malchow B.  
DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.09.015  
Published: 2019 Sep 27  
Journal of Psychiatric Research (IF 2018 4.0)