

**Der Einfluss von körperlicher Aktivität und dem
Neurotrophin Brain-derived neurotrophic factor auf das
Hippocampusvolumen bei Schizophreniepatienten und
gesunden Kontrollen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Mathea Henriette Meyer

aus

Göttingen

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. med. Markus Glatzel

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. med. Markus Glatzel

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. med. Elke Oetjen

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. rer. nat. Hans-Jürgen Kreienkamp

Datum der mündlichen Prüfung: 06.03.2026

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	5
2. Einleitung.....	7
2.1 Schizophrenie	8
2.1.1 Störungsbild, Symptomatik und Behandlung.....	8
2.1.2 Epidemiologie.....	9
2.1.3 Kriterien der Klassifikation	9
2.1.4 Ätiologie	11
2.2 Der Hippocampus	12
2.2.1 Anatomie und Funktion des Hippocampus	12
2.2.2 Strukturelle Veränderungen des Hippocampus bei Schizophrenie	13
2.3 Körperliche Aktivität und deren Einfluss auf das HCV	14
2.4. Das Neurotrophin Brain-derived neurotrophic factor	17
2.4.1 Entdeckung, Aufbau, Synthese und Funktion im Gehirn.....	17
2.4.2 Auffälligkeiten des BDNF-Spiegels bei Schizophrenie	18
2.4.3 BDNF-Spiegel und dessen Einfluss auf das HCV.....	20
2.4.4 Der Zusammenhang von körperlicher Aktivität und BDNF-Spiegel.....	22
3. Material und Methoden	23
3.1 Studiendesign & Datenerhebung.....	23
3.2 Votum der Ethikkommission.....	24
3.3 Rekrutierung der Stichprobe mit Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
3.4 Instrumente zur Datenerhebung.....	25
3.4.1 Magnetresonanztomographie.....	25
3.4.2 Freiburger Fragebogen für körperliche Aktivität	25
3.4.3 Messung des BDNF-Plasmaspiegels.....	27
3.4.4 Statistisches Verfahren	27
4. Ergebnisse.....	28
4.1 Untersuchte Stichprobe.....	28
4.2 Untersuchung der Hypothesen.....	30
5. Diskussion	34
5.1 Diskussion zu Hypothese 1.....	34
5.2 Diskussion zu Hypothese 2.....	35
5.3 Diskussion zu Hypothese 3.....	36
5.4 Diskussion zu Hypothese 4.....	37
5.5 Limitationen.....	38
5.6 Fazit und Ausblick.....	39
6. Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache	40

7. Literaturverzeichnis	42
8. Abkürzungsverzeichnis	53
9. Abbildungsverzeichnis	53
10. Tabellenverzeichnis	53
11. Erklärung des Eigenanteils	54
12. Eidesstattliche Versicherung	55
13. Danksagung	56

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Hippocampusvolumen (HCV) von Schizophreniepatienten in klinischen MRT-Studien zeigte sich im Vergleich zu gesunden Probanden als vermindert und wurde in Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Positiv- und Negativsymptomatik sowie der Kognition gebracht. Ein möglicher positiver Einflussfaktor auf das HCV, welcher in zukünftige therapeutische Interventionen für Schizophrenie mehr integriert werden könnte, stellt körperliche Aktivität dar. Eine hohe körperliche Aktivität korrelierte in mehreren Studien mit einem höheren HCV und ebenso mit einem höheren peripheren Spiegel des Neurotrophins Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), welcher wiederum mit einem höheren HCV korrelierte. Bisherige Studien geben Hinweise für einen Zusammenhang dieser Variablen, insgesamt sind die Erkenntnisse aber heterogen und teilweise inkonsistent. Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob das HCV mit dem Ausmaß körperlicher Aktivität im Alltag, gemessen mit einem Selbsterhebungsfragebogen, und dem BDNF-Spiegel im Plasma korreliert. Zudem soll untersucht werden, ob der BDNF-Spiegel den Zusammenhang von HCV und körperlicher Aktivität moderiert. Das Ziel der Dissertation ist es, weitere empirische Evidenz zu liefern, um der Beantwortung dieser Fragestellung näher zu kommen. Folgende Hypothesen lassen sich von meiner Fragestellung ableiten:

Hypothese 1

Im Rahmen der ersten Hypothese wird verglichen, ob es Unterschiede im HCV zwischen Schizophreniepatienten und gesunden Kontrollen gibt, da bisherige Studien häufig ein geringeres HCV bei Schizophreniepatienten zeigten (van Erp et al., 2016).

H0: Das HCV ist nicht signifikant geringer bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

H1: Das HCV ist signifikant geringer bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Hypothese 2

In der zweiten Hypothese soll aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse bisheriger Studien (Firth et al., 2018; Jonasson et al., 2017; Malchow et al., 2016; Rosenbaum et al., 2015; Scheewe et al., 2013) der Zusammenhang zwischen HCV und körperlicher Aktivität erneut untersucht werden.

H0: Das HCV korreliert nicht (positiv) mit körperlicher Aktivität bei Patienten und Kontrollen.

H1: Das HCV korreliert (positiv) mit körperlicher Aktivität bei Patienten und Kontrollen.

Hypothese 3

Im Rahmen der dritten Hypothese soll aufgrund der heterogenen Datenlage bei gesunden Probanden (Puhlmann et al., 2021) und den eher kleinen Stichproben bei Schizophreniepatienten (Mondelli et al., 2011; Rizos et al., 2011; Song et al., 2014) der Zusammenhang zwischen HCV und BDNF-Plasmaspiegel erneut geprüft werden.

H0: Das HCV korreliert nicht (positiv) mit dem peripheren BDNF-Plasmaspiegel bei Patienten und Kontrollen.

H1: Das HCV korreliert (positiv) mit dem peripheren BDNF-Plasmaspiegel bei Patienten und Kontrollen.

Hypothese 4

In der vierten Hypothese soll eine Moderationsanalyse durchgeführt werden, um zu prüfen, ob die Interaktion zwischen körperlicher Aktivität und BDNF-Plasmaspiegel das HCV signifikant vorhersagen kann.

H0: Der BDNF-Plasmaspiegel moderiert den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV bei Patienten und Kontrollen nicht.

H1: Der BDNF-Plasmaspiegel moderiert den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV bei Patienten und Kontrollen.

2. Einleitung

Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung mit einer heterogenen Symptomatik, welche mit Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, inhaltlichem und formalem Denken, Ich-Funktionen, Antrieb, Affekt sowie Psychomotorik einhergeht (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) et al., 2019; Keshavan et al., 2011). Weltweit sind etwa 20,9 Millionen Menschen betroffen (Charlson et al., 2018). Die Erkrankung wird entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie Schizophrenie im Rahmen eines Gesamtbehandlungskonzeptes medikamentös mit Antipsychotika, mit Psychotherapie und psychosozialen Angeboten behandelt (Hasan et al., 2020). Dennoch gibt es Patienten, die nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen (Nucifora et al., 2019). Die Forschung beschäftigt sich mit zusätzlichen Interventionen, um die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen. Dazu gehören Maßnahmen zur Erhöhung der körperlichen Aktivität (Falkai et al., 2023). Klinische Studien konnten Hinweise für einen positiven Zusammenhang von körperlicher Aktivität und dem HCV von Schizophreniepatienten und gesunden Probanden finden (Erickson et al., 2011; Pereira et al., 2007; van der Stouwe et al., 2018). Der Hippocampus spielt als Teil der limbischen Strukturen eine wichtige Rolle in kortikalen Netzwerken (Lisman et al., 2017) und es gibt Hinweise, dass ein Defizit des HCVs mit einer Verschlechterung der schizophrenen Symptomatik (Kühn et al., 2012; Mathew et al., 2014) sowie kognitiver Symptome zusammenhängt (Kuroki et al., 2006; Nestor et al., 2007). Studien zeigten zudem einen Zusammenhang von HCV und dem Neurotrophin Brain derived neurotrophic factor (BDNF), welches besonders hoch im Hippocampus exprimiert wird (Esvald et al., 2023; Hofer et al., 1990). Der periphere BDNF-Spiegel in Serum und Plasma korreliert vermutlich positiv mit körperlicher Aktivität bei Schizophreniepatienten und gesunden Probanden. Die Ergebnisse der bisherigen Forschung sind jedoch noch inkonsistent (H. Kim et al., 2014; Kimhy et al., 2015; Maurus et al., 2019; Szuhany et al., 2015). Man nimmt an, dass BDNF als Neurotrophin eine Schlüsselrolle in der adulten Neurogenese des Hippocampus einnimmt (Cope & Gould, 2019; Eriksson et al., 1998; Lee et al., 2002).

Da die bisherigen Forschungsergebnisse heterogen und teilweise inkonsistent sind, werde ich im Rahmen der Dissertation den Einfluss von körperlicher Aktivität und BDNF-Plasmaspiegel auf das HCV bei Schizophreniepatienten und gesunden Probanden untersuchen. Da der BDNF-Spiegel in bisherigen Studien mit dem Überleben und Wachstum der Hippocampusneuronen, der Volumenzunahme des Hippocampus sowie körperlicher

Aktivität assoziiert ist, möchte ich prüfen, ob der BDNF-Spiegel im Plasma als Moderator den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV beeinflusst. Ziel der Untersuchung ist es, weitere empirische Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung beizutragen.

2.1 Schizophrenie

2.1.1 Störungsbild, Symptomatik und Behandlung

Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, die durch ein charakteristisches, psychopathologisches Muster gekennzeichnet ist (DGPPN et al., 2019). Die Schizophrenie weist eine große Heterogenität in klinischer Symptomatik und Ätiologie auf (Keshavan et al., 2011). Die Symptome der Erkrankung umfassen dabei unter anderem eine Beeinträchtigung unterschiedlicher psychischer Funktionen wozu die Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, inhaltliches und formales Denken, Ich-Funktionen, Antrieb, Affekt und Psychomotorik gehören. Die Symptome können dichotom in die Positiv- und Negativsymptomatik eingeteilt werden (DGPPN et al., 2019). Positive Symptome stellen eine Übertreibung der normalen Funktion dar und beinhalten Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Abnormalitäten von Sprache und Verhalten. Demgegenüber stellt die Negativsymptomatik einen Verlust an Funktion wie beispielsweise eine Spracharmut (Alogie), Anhedonie, Affektabflachung und Antriebsstörung dar (Andreasen, 1987). Während in den 70er Jahren die Einteilung in Positiv- und Negativsymptomatik im Vordergrund stand (Falkai et al., 2016), ist man heute auf der Suche nach einem neuen Konsensus-Modell, das die vielfältigen Symptome der Schizophrenie besser erfasst und in Studien vergleichbar macht. Wallwork und Kollegen (2012) untersuchten ein Fünf-Faktoren-Modell, welches die mit der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) erfassten Symptome differenzierter darstellen soll und so andere Symptomdimensionen erfasst. Zusätzlich zu der Positiv- und Negativsymptomatik gibt es die Faktoren Desorganisation, Aufregung und Depression (Wallwork et al., 2012).

Zudem zeigen klinische Studien, dass auch die körperliche Gesundheit bei Schizophreniepatienten eingeschränkt ist. Sie leiden häufiger unter metabolischen, kardialen und zerebrovaskulären Erkrankungen (Correll et al., 2017; Hjorthøj et al., 2017). Schizophreniepatienten haben ein erhöhtes Risiko für Substanzmissbrauch und Suizid (Hjorthøj et al., 2017). Die Lebenserwartung von Schizophreniepatienten ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erniedrigt. In einem Review im Lancet Psychiatry schätzten Hjorthøj und Kollegen (2017) den Verlust an Lebensjahren auf etwa 13 bis 15 Jahre.

Eine Schizophrenieerkrankung schränkt die Funktionalität und Lebensqualität der Betroffenen deutlich ein. Dies betrifft alle Lebensbereiche wie die körperliche Gesundheit, das soziale Umfeld, die Erwerbsfähigkeit und den materiellen Wohlstand (Eack & Newhill, 2007; Palmer et al., 2002). Zusätzlich ist die Erkrankung mit hohen gesellschaftlichen Belastungen verbunden: einerseits entstehen hohe direkte Kosten durch das frühe Erkrankungsalter, die Therapie und häufige Rehospitalisierungen, andererseits auch hohe indirekte Kosten durch Erwerbsunfähigkeit sowie Frühberentung (DGPPN et al., 2019; Gaebel & Wölwer, 2010). Es wird angenommen, dass diese Kosten in Zukunft durch demographische Veränderungen eher ansteigen werden (Charlson et al., 2018).

Die Erkrankung wird entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie Schizophrenie medikamentös mit Antipsychotika im Rahmen eines Gesamtbehandlungskonzeptes mit Psychotherapie (u.a. kognitive Verhaltenstherapie, Familieninterventionen) und psychosozialen Angeboten (u.a. Training sozialer Fertigkeiten, kognitive Remediation, Ergotherapie) behandelt (Hasan et al., 2020).

2.1.2 Epidemiologie

Der Lancet gibt in einer Studie zur Global Burden of Disease an, dass weltweit etwa 20 Millionen Menschen von einer Schizophrenieerkrankung betroffen sind (Charlson et al., 2018). Das Robert-Koch-Institut (2010) berichtet, dass die Lebenszeitprävalenz für eine Schizophrenie bei 1% der weltweiten Bevölkerung liegt und das Ersterkrankungsrisiko zwischen 18 und 35 Jahren am höchsten ist. Der Ersterkrankungsgipfel für Frauen liegt zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr und für Männer zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr (Gaebel & Wölwer, 2010). Während Männer in der Gruppe der jungen Erkrankten überwiegen, haben Frauen einen zweiten Erkrankungsgipfel zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr nach der Menopause. Insgesamt sind beide Geschlechter ungefähr gleich häufig von einer schizophrenen Erkrankung betroffen (Gaebel & Wölwer, 2010).

2.1.3 Kriterien der Klassifikation

Zur Erstellung der Diagnose einer Schizophrenie kann in Deutschland auf die zehnte Edition des International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) zurückgegriffen werden (Dilling & Freyberger, 2019). Es gibt verschiedene Subtypen der Schizophrenie wie die paranoide (F20.0), hebephrene (F20.1), katatone (F20.2) und undifferenzierte (F20.3) Schizophrenie. Am häufigsten ist die paranoide Schizophrenie, welche etwa zwei Drittel der schizophrenen Erkrankungen ausmacht (Gaebel & Wölwer, 2010).

Folgende Kriterien müssen nach ICD-10 für die Diagnose einer Schizophrenie erfüllt sein (Dilling & Freyberger, 2019):

1. Mindestens eines der folgenden Merkmale mindestens einen Monat anhaltend:
 - a) Gedankenlautwerden, -eingebug, -entzug oder -ausbreitung.
 - b) Kontroll-, Beeinflussungswahn. Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen. Wahnwahrnehmung.
 - c) Kommentierende oder dialogische Stimmen.
 - d) Anhaltender kulturell unangemessener, bizarrer und völlig unrealistischer Wahn.
2. Oder mindestens zwei der folgenden Merkmale mindestens einen Monat anhaltend:
 - a) Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich mindestens einen Monat lang. Begleitet von flüchtigen Wahngedanken oder anhaltenden überwertigen Ideen.
 - b) Neologismen, Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit oder Danebenreden führt.
 - c) Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Mutismus oder Stupor.
 - d) Negative Symptome wie Apathie, Sprachverarmung, Affektverflachung oder -verarmung.

Zudem muss der Ausschluss einer organischen Ursache erfolgen und psychiatrische Komorbiditäten bei der Bewertung der Symptome mit beachtet werden. Des Weiteren gibt es die schizoaaffektiven Störungen, wo episodisch affektive und schizophrene Symptome auftreten, sodass sich weder die Diagnose einer affektiven Störung noch einer Schizophrenie rechtfertigen lässt (Dilling & Freyberger, 2019).

Am 01.01.2022 wurde die 11. Überarbeitung der Internationalen Klassifikation für Krankheiten und verwandte Gesundheitsprobleme (ICD-11) verabschiedet. In der ICD-11 wurde das Kapitel „F2 Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen“ in die neuen Kapitel „6A2 Schizophrenie oder andere primäre psychotische Störungen“ und „6A4 Katatonie“ umgewandelt. Anstelle von primärer und organisch bedingter psychotischer Störung wird nun die primäre und sekundäre psychotische Störung differenziert. Die Unterteilung in die oben genannten Subtypen wurde abgeschafft und durch mehrstellige Codes, sogenannte „Specifier“, zur näheren Beschreibung von Positiv- und Negativsymptomen, psychomotorischen und kognitiven Symptomen ersetzt (Walter et al.,

2024). Die Umsetzung der neuen ICD-11 in der klinischen Praxis wird aber noch eine Übergangszeit brauchen.

2.1.4 Ätiologie

Die Krankheitsentstehung der Schizophrenie ist bis heute nicht vollständig geklärt (McCutcheon et al., 2020; Omlor et al., 2025). Es wird von einem multifaktoriellen Krankheitsbild ausgegangen und es gibt verschiedene Modelle zur Erklärung der Pathogenese (Andreasen, 2010; McCutcheon et al., 2020).

Ein Modell ist das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell, welches von einer individuellen biologischen Vulnerabilität ausgeht im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren wie psychosozialen Belastungsfaktoren, kritischen Lebensereignissen oder anderen externen Stressoren, welche die Bewältigungsstrategien des Individuums übersteigen. Es wird angenommen, dass zur Krankheitsdisposition bis zu 80% genetische Faktoren beitragen. Dabei gibt es nicht ein Gen, sondern es wurden verschiedene Gene identifiziert, welche die Vulnerabilität steigern. Zudem kann das Erkrankungsrisiko durch erworbene Faktoren verstärkt werden: hierzu zählen Schäden der Hirnentwicklung (z.B. Sauerstoffmangel unter Geburt, Infektionen oder Drogenabusus während der Schwangerschaft) sowie zerebrale Erkrankungen. Studien belegen die genetische Veranlagung: bei Verwandten 1. Grades steigt das Erkrankungsrisiko auf 5-15% verglichen mit 1% in der Allgemeinbevölkerung (Gaebel & Wölwer, 2010).

Auf der morphologischen Ebene finden sich strukturelle Veränderungen im Gehirn von Schizophreniepatienten (Erickson et al., 2014), welche unter anderem mit einer Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit, vor allem auf der Gedächtnisebene, in Zusammenhang gebracht werden (Kuroki et al., 2006; Nestor et al., 2007). Hierzu gehört, neben anderen Hirnregionen, auch das reduzierte HCV, auf das in dieser Arbeit der Fokus gelegt wird.

Des Weiteren gibt es auf neurobiologischer Ebene die Hypothese, dass Neurotrophine wie BDNF als neuronale Wachstumsfaktoren und Regulatoren des Überlebens, der Differenzierung und der Plastizität von Neuronen sowie der Entwicklung von Schaltkreisen im Gehirn zur Pathophysiologie der Schizophrenie beitragen können (Angelucci et al., 2011; Gratacòs et al., 2007; Rodrigues-Amorim et al., 2018; Thome et al., 1998). Es wird angenommen, dass Veränderungen der Neurotrophin-Aktivität zu ungünstigen Veränderungen der kortikalen Schaltkreise und der synaptischen Übertragungen bei der Gehirnentwicklung führen. Diese Veränderungen wiederum könnten zu einer neuronalen Dysfunktion führen, welche psychiatrischen Erkrankungen zugrunde liegt (Favalli et al.,

2012). Eine Assoziation zwischen bestimmten BDNF-Polymorphismus-Genen mit Schizophrenie und einer daraus resultierenden erhöhten Anfälligkeit für die Erkrankung wird vermutet (Watanabe et al., 2013).

2.2 Der Hippocampus

Das folgende Kapitel behandelt die Anatomie und Physiologie des Hippocampus. Ziel ist es, den Aufbau und die Funktion des Hippocampus zu verstehen sowie mögliche Einflussfaktoren auf das Hippocampusvolumen aufzuführen.

2.2.1 Anatomie und Funktion des Hippocampus

Der Hippocampus gehört anatomisch zum Telencephalon und ist ein Bestandteil des Temporallappens (Schünke et al., 2022). Er liegt am Boden des Temporalhorns des Seitenventrikels und wurde erstmals im 16. Jahrhundert von dem Anatomen Arantius unter dem Namen Hippocampus, griechisch für Seepferdchen, aufgrund seiner dreidimensionalen Struktur beschrieben (Amaral, 2007). Der Hippocampus bildet zusammen mit zytoarchitektonisch verwandten Hirnbereichen eine funktionelle Einheit: die sogenannte Hippocampusformation. Der eigentliche Hippocampus besteht aus den drei Untereinheiten des Ammonshorns: Cornu ammonis (CA) 1, 2 und 3. Die anderen Regionen der Hippocampusformation schließen den Gyrus dentatus, das Subiculum, das Presubiculum, das Parasubiculum und den entorhinalen Kortex mit ein. Eine weitere mögliche Untereinheit des Hippocampus, das CA4, gilt als Teil des Gyrus dentatus. Die Nomenklatur des Hippocampus ist kontextabhängig und kann sowohl den Hippocampus selbst als auch die Formation beschreiben (Amaral, 2007). Angepasst an die in den meisten Quellen genutzte Nomenklatur wird in der vorliegenden Arbeit der Begriff Hippocampus für die Hippocampusformation verwendet und bei Bedarf werden die oben genannten Einheiten der Formation differenziert.

Der Hippocampus ist Teil des limbischen Systems und des Papez-Kreises und ist bidirektional mit dem Neocortex verbunden (Lisman et al., 2017). Seine Funktion in der Informationsverarbeitung wurde bislang noch nicht vollständig verstanden. Allerdings wird diesem Teil des Gehirns eine zentrale Rolle beim Vergleich angekommener und gespeicherter Informationen zugeschrieben. Somit ist der Hippocampus an Kurzzeitgedächtnisprozessen, der Konsolidierung sowie Prozessen der Habituation beteiligt (Birbaumer, 2010). Eine besondere Eigenschaft des Hippocampus ist seine Fähigkeit zur adulten Neurogenese (Cope & Gould, 2019; Eriksson et al., 1998; Kempermann et al., 2015). Im Nagetiermodell konnte gezeigt werden, dass im Gyrus dentatus des adulten Gehirns neue

Neuronen gebildet werden können. Die Neurogenese ist unterschiedlich stark ausgeprägt und abhängig von physiologischen und pathologischen Vorgängen vor dem Hintergrund von Umgebung und Verhalten (Duman & Monteggia, 2006; von Bohlen und Halbach & von Bohlen und Halbach, 2018). Die neu gebildeten Neuronen sollen zu den Hippocampusfunktionen beitragen, dazu gehören kognitive Prozesse wie Lernen und Gedächtnis (Cope & Gould, 2019; Gonçalves et al., 2016). Allerdings muss beachtet werden, dass die Ergebnisse aus dem Tier-Modell nicht einfach auf den Menschen übertragbar sind und die bisherigen Erkenntnisse zur humanen Neurogenese sehr gemischt ausfallen (Maurus et al., 2019).

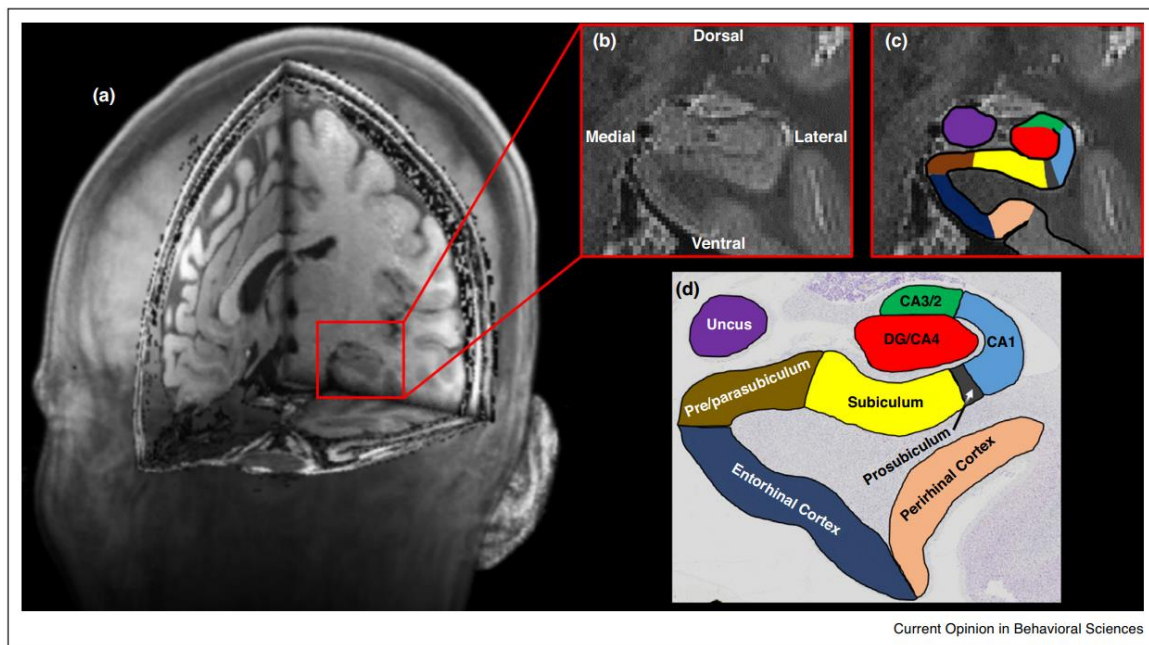


Abbildung 1. Darstellung der Hippocampusformation (Dalton & Maguire, 2017).

2.2.2 Strukturelle Veränderungen des Hippocampus bei Schizophrenie

Die Einführung von bildgebenden diagnostischen Verfahren wie der Magnetresonanztomographie (MRT) machte es in den 80er Jahren möglich hirmorphologische Veränderungen mit anatomischen Details und Differenzierung der Gewebe in vivo sichtbar zu machen (Andreasen, 2010). Veränderungen der Gehirnstrukturen, wie beispielsweise reduzierte Volumina bestimmter Hirnregionen wie dem Hippocampus, konnten durch die Bildgebung mit psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Dazu gehören Schizophrenie, Depression, Sucht- und Angststörungen (Gonçalves et al., 2016).

Bei Schizophreniepatienten wurde in klinischen Studien häufig ein geringeres HCV gemessen (Nakahara et al., 2018; Steen et al., 2006; van Erp et al., 2016). Van Erp und

Kollegen (2016) analysierten in einer Meta-Analyse die kranialen MRT-Bilder von 2028 Schizophreniepatienten und 2540 gesunden Kontrollen mit dem ENIGMA Consortium. Sie stellten bei Schizophreniepatienten ein vermindertes HCV (*Cohen's d* = -0,46, *p* < 0,001) fest. In einem Review von Nakahara und Kollegen (2018) wurden zwölf Studien mit 15 Stichproben analysiert, um Veränderungen des HCVs bei Schizophreniepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu untersuchen. Dabei ließen sich bei differenzierterer Betrachtung der Hippocampus-Untereinheiten im MRT reduzierte Volumina von CA1, CA2, CA3 und CA4/ Gyrus dentatus bei den Schizophreniepatienten zeigen. Je nach Krankheitsdauer waren die Volumenverluste unterschiedlich verteilt (Nakahara et al., 2018). Mit dem geringeren HCV können Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert werden (X. Guo et al., 2014; Kuroki et al., 2006). Störungen des episodischen Gedächtnisses sind ein zentraler Bestandteil der kognitiven Dysfunktion bei Schizophrenie (J. Y. Guo et al., 2019).

Neben der Morphologie wurde auch die Histologie des Hippocampus untersucht. Post-mortem-Studien an Schizophreniepatienten deuten darauf hin, dass eine Verringerung des HCVs nicht von einer herabgesetzten Zellzahl herzuleiten ist, sondern eine Pathologie der Dendriten und Synapsen widerspiegelt (Hurlemann et al., 2008). Befunde bezüglich einer möglichen Reduktion der Gesamtzellzahl im Hippocampus waren inkonsistent (Walker et al., 2002). In einem Review von Osimo und Kollegen (2019) ließ sich post-mortem mit dem Marker Synaptophysin bei Schizophreniepatienten (*n* = 111) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (*n* = 106) eine geringere neuronale Synapsendichte im Hippocampus messen (Osimo et al., 2019). Howes und Kollegen stellten 2022 vor dem Hintergrund der Dopamin- und Neurodevelopment-Hypothese fest, dass eine gestörte Bildung und Elimination von Synapsen zu einem Ungleichgewicht von Erregung und Hemmung in verschiedenen Cortex-Regionen führen könnte. Diese Fehlregulation könnte zur Symptomatik und eingeschränkten Kognition bei Schizophrenie beitragen (Howes & Shatalina, 2022).

Schlussendlich lässt sich festhalten, dass in diversen Studien an Schizophreniepatienten in der Region des Hippocampus sowohl strukturelle als auch histologische Auffälligkeiten festgestellt wurden.

2.3 Körperliche Aktivität und deren Einfluss auf das HCV

Körperliche Aktivität ist ein Thema, was uns im Hinblick auf den Bewegungsmangel in der Gesellschaft und seine gesundheitlichen Konsequenzen (Guthold et al., 2018) sowohl in den Industrienationen als auch in den Schwellenländern zunehmend mehr betrifft. Ein Mangel an körperlicher Aktivität geht mit einem erhöhten Risiko für chronische Erkrankungen wie

Diabetes Typ 2, kardiovaskuläre und onkologische Erkrankungen einher (Booth et al., 2012), aber auch das Risiko für neurologische und psychiatrische Erkrankungen wie Alzheimer und Depression steigt (Booth et al., 2012). Die Vorteile von körperlicher Aktivität wurden in klinischen Studien bereits intensiv untersucht und es zeigten sich positive Zusammenhänge zu Kognition (Erickson et al., 2015, 2019; van Praag, 2009), zu der Symptomatik psychiatrischer Erkrankungen von Schizophrenie und Depression (Dauwan et al., 2016; Zhao et al., 2020) und zum Neuronenwachstum in bestimmten Hirnregionen. Dies betrifft in besonderem Maße den Hippocampus und dessen Subregion, den Gyrus dentatus (C. W. Cotman et al., 2007; Erickson et al., 2011; van Praag, 2009).

Van Praag und Kollegen (1999) waren die ersten Wissenschaftler, welche im Nagetier-Modell die körperliche Aktivität als Schlüsselfaktor für das Wachstum und Überleben von Neuronen im Hippocampus identifizierten (Triviño-Paredes et al., 2016). Die Forschung im Tier-Modell ergab robuste Nachweise für einen positiven Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität mit der Volumenzunahme und Steigerung der synaptischen Plastizität im Hippocampus (Ávila-Gámiz et al., 2023; van Praag, 2009; van Praag et al., 1999; Voss et al., 2013).

Beim Menschen konnten verschiedene wissenschaftliche Studien eine Zunahme des HCVs nach einer Bewegungsintervention messen (Erickson et al., 2011; Kleemeyer et al., 2016; Lin et al., 2015; Pajonk et al., 2010; Thomas et al., 2016; van der Stouwe et al., 2018). Bei der Betrachtung des aktuellen Forschungsstandes muss jedoch beachtet werden, dass viele Studien an Probanden mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen stattfanden und wenige Studien an gesunden Probanden. In dieser Arbeit werden die Studien an Schizophreniepatienten näher betrachtet.

In einer Studie von Lin und Kollegen (2015) an Patientinnen mit Psychose zeigte die Bewegungsinterventionsgruppe ($n = 29$), welche ein aerobes Training für zwölf Wochen absolvierte, einen geringen Anstieg des HCVs im Vergleich zur Yoga- und Kontrollgruppe (Lin et al., 2015). In einer Studie von Pajonk und Kollegen (2010) mit einer sehr kleinen Stichprobengröße von $n = 8$ Schizophreniepatienten und $n = 8$ gesunden Kontrollen (nach Abbrechnen) konnte nach dem Absolvieren eines dreimonatigen aeroben Bewegungstrainings ein Anstieg des HCVs um 12% bzw. 16% in der Interventionsgruppe gezeigt werden. In einer neueren Studie von Maurus und Kollegen (2022) wurde der Zusammenhang vom Fitnesslevel, gemessen mit einem aeroben Training auf dem Fahrradergometer, mit dem HCV und anderen Hirnregionen untersucht. Die Autoren bezeichneten die Stichprobengröße von $N = 111$ Schizophreniepatienten als bisher größte

untersuchte Stichprobe zu dem Thema. Sie konnten einen Hinweis auf eine moderate Korrelation zwischen dem rechten HCV und dem körperlichen Training zeigen (*Pearson's* $r = 0,23$, *CI*: [0,03 bis 0,45], *BF10* = 3,30, *PD* = 98.5%, *ROPE* = 11.3%) (Maurus et al., 2022).

Demgegenüber konnten andere Studien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV bei gesunden Probanden (Jonasson et al., 2017) und Schizophreniepatienten (Malchow et al., 2016; Rosenbaum et al., 2015; Scheewe et al., 2013) nachweisen. Scheewe und Kollegen (2013) untersuchten vor und nach einer sechsmonatigen Bewegungsintervention (je 2x1h/ Woche) $n = 31$ Patienten mit Schizophrenie und $n = 27$ gesunde Probanden und konnten keine Veränderung des HCVs feststellen. Malchow und Kollegen (2016) stellten nach dem Absolvieren von einem dreimonatigen Ausdauertraining weder bei den Schizophreniepatienten ($n = 20$) noch bei den gesunden Kontrollen ($n = 21$) einen HCV-Anstieg fest. In einem systemischen Review von Firth und Kollegen (2018) mit $N = 737$ Probanden mit und ohne psychiatrische Diagnose konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV festgestellt werden (*Hedges' g* = 0,12, $p = 0,08$) (Firth et al., 2018). Van der Stouwe und Kollegen (2018) untersuchten in einem systemischen Review 14 Studien mit $N = 737$ Probanden und konnten in der Gesamtschau keinen signifikanten Effekt von aerober Bewegungsaktivität auf das gesamte HCV zeigen, allerdings signifikant positive Effekte auf das linksseitige HCV. Die Autoren diskutierten, ob das HCV eher die Gesamtheit der körperlichen Aktivität eines Individuums widerspiegelt anstatt Interventions-spezifischer Effekte. Die bisherige Evidenz der Forschungsergebnisse zum Einfluss von körperlicher Aktivität auf das HCV beim Menschen ist noch unzureichend (van der Stouwe et al., 2018). Die Datenlage zu der Fragestellung, ob körperliche Aktivität einen Effekt auf das HCV und damit verbunden auf Symptomatik und Kognition bei Schizophrenie hat, ist folglich nicht abschließend geklärt und bedarf weiterer Untersuchung. Eine Erweiterung der Datenlage wäre hilfreich, um Therapieempfehlungen für Patienten weiterentwickeln und wissenschaftlich belegen zu können. Besonders Schizophreniepatienten bräuchten gezielte Unterstützung zur sportlichen Betätigung, da sie im Alltag eher zu einem ungesunden Lebensstil mit wenig Bewegung neigen (Gandhi et al., 2019; Stubbs et al., 2016). Gezielte sportliche Therapieinterventionen könnten eingesetzt werden, um dem Hippocampusvolumenverlust entgegenzuwirken und vor allem kognitive Symptome zu lindern.

Exkurs: Eine Meta-Analyse von Dauwan und Kollegen (2016) zeigte eine positive Korrelation zwischen Bewegungsinterventionen und schizophrener Symptomatik, allerdings ohne sicheren Nachweis eines Zusammenhangs zum HCV. Sie untersuchten 29 Interventionsstudien mit insgesamt $N = 1109$ Patienten mit Schizophrenie oder Schizophreniespektrum-Störungen hinsichtlich positiver Assoziationen von Bewegung mit klinischen Symptomen, Lebensqualität, genereller Funktionalität und Depression. Die Bewegungsgruppe zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Reduktion der Positivsymptome (15 Studien mit $n = 715$, $Hedges' g = 0,32$, $p < 0,01$), der Negativsymptome (18 Studien mit $n = 854$, $Hedges' g = 0,49$, $p < 0,001$) und der Total Symptom Severity (14 Studien mit $n = 719$, $Hedges' g = 0,39$, $p < 0,001$) (Dauwan et al., 2016). Es lässt sich annehmen, dass körperliche Aktivität Vorteile für die klinische Symptomatik der Schizophrenie aufweist und deshalb die Integration von mehr körperlicher Aktivität in die Therapieangebote erwogen werden sollte, auch unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zum HCV nachweisbar ist.

2.4. Das Neurotrophin Brain-derived neurotrophic factor

2.4.1 Entdeckung, Aufbau, Synthese und Funktion im Gehirn

In den 50er Jahren wurde erstmals ein Neurotrophin, der Nerve growth factor (NGF), entdeckt und leitete damit eine neue Ära in der Entwicklung von Neurologie und Psychiatrie ein (Gliwińska et al., 2023). Neurotrophine bilden eine Proteinfamilie, die die Aktivität der Neuronen während der Entwicklung des Nervensystems reguliert und als Wachstumsfaktor zur Erhaltung der Neuronen im reifen Nervensystem beiträgt (Rodrigues-Amorim et al., 2018). Die verschiedenen Neurotrophine ähneln sich in ihrer reifen Form und sind zu etwa 50% homogen im Aufbau (Nieto et al., 2013).

In den 80er Jahren wurde das Neurotrophin BDNF erstmals in den Gehirnen von Schweinen isoliert (Barde et al., 1982; Gliwińska et al., 2023). BDNF ist das am weitesten verbreitete Neurotrophin im zentralen Nervensystem des Menschen und wird in verschiedenen Regionen im Gehirn, besonders im Hippocampus und in glutamatergen Neuronen, exprimiert (Esvald et al., 2023; Favalli et al., 2012). Neben der Produktion im zentralen Nervensystem (ZNS) werden Gene, die für BDNF codieren, auch in nicht-neuronalem Gewebe exprimiert. Dies betrifft vor allem epitheliale und mesotheliale Zellen von Lunge, Niere, Darm und Herz sowie glatte Gefäßmuskelzellen (Esvald et al., 2023). Das humane BDNF-Gen wird auf Chromosom 11 codiert und hat eine komplexe Struktur mit 11 Exons und 9 funktionalen Promotoren (Cattaneo et al., 2016). Das Vorläuferprotein von BDNF,

das pre-pro BDNF wird im endoplasmatischen Retikulum der entsprechenden Zelle synthetisiert. Das pre-pro-BDNF wird zu pro-BDNF gespalten, welches aus einer Pro-Domäne mit 129 Aminosäuren und einer reifen Domäne mit 118 Aminosäuren besteht. Das pro-BDNF wird entweder intrazellulär durch Proteolyse gespalten oder als pro-BDNF sezerniert und extrazellulär zur reifen Form mature BDNF (mBDNF) gespalten. Das Verhältnis von pro-BDNF und mBDNF verändert sich je nach Entwicklungsstadium zwischen der Neugeborenen- und Jugendphase sowie im Erwachsenenalter. Im Erwachsenenalter überwiegt die reife Form, während zuvor das Verhältnis ausgewogener ist (Cattaneo et al., 2016). BDNF bindet an zwei verschiedene Rezeptor-Typen: einen Tyrosinkinase-Rezeptor und den p75-Neurotrophin-Rezeptor, wodurch intrazelluläre Signalkaskaden aktiviert werden (Favalli et al., 2012; Kaplan & Miller, 2000). Die Vorläuferform und die reife Form unterscheiden sich in ihrer Rezeptor-Affinität: pro-BDNF hat eine höhere Affinität für den p75-Neurotrophin-Rezeptor und eine geringere Affinität für den Tropomyosin-Related-Kinase-Rezeptor (Trk-Rezeptor), bei mBDNF ist das Bindungsverhalten umgekehrt (Gliwińska et al., 2023; Leal et al., 2017).

BDNF zeigte in verschiedenen Untersuchungen an Tieren und Menschen einen Einfluss auf das Überleben und die Differenzierung von Neuronen sowie auf die Plastizität der Synapsen (Favalli et al., 2012; Huang & Reichardt, 2001; Kang & Schuman, 1996; Leal et al., 2017; Nawa et al., 2000; Pang et al., 2004). Die Untersuchungen gaben Hinweise, dass BDNF an der adulten Neurogenese im hippocampalen Gyrus dentatus beteiligt ist (Araki et al., 2021) und peripher verabreichtes BDNF mit der Neurogenese im ZNS korreliert (Angelucci et al., 2011). Der BDNF-Spiegel kann postmortal zentral im Gehirngewebe oder in vivo peripher im Serum oder Plasma gemessen werden. Tierversuche legen nahe, dass BDNF die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann (Pan et al., 1998) und eine Korrelation zwischen dem zentralen BDNF-Spiegel im ZNS und dem peripheren BDNF-Spiegel im Blut vorliegt (Angelucci et al., 2011; Karege et al., 2002; Klein et al., 2011; Pillai et al., 2010; Sartorius et al., 2009). Deshalb wird in der Regel in klinischen Studien mit Menschen auf die Messung peripherer BDNF-Spiegel (Serum oder Plasma) zurückgegriffen. In der vorliegenden Arbeit wurden die BDNF-Spiegel im Plasma bestimmt.

2.4.2 Auffälligkeiten des BDNF-Spiegels bei Schizophrenie

Die klinische Forschung liefert Hinweise, dass eine Dysregulation von Neurotrophinen eine Rolle bei der Ätiologie von psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie spielen kann (Autry & Monteggia, 2012; Miranda et al., 2019; Nieto et al., 2013). Das Neurotrophin BDNF wurde in der klinischen Forschung mit der Pathophysiologie der Schizophrenie

assoziiert (Favalli et al., 2012; Rodrigues-Amorim et al., 2018) und es liegen Hinweise vor, dass der BDNF-Spiegel im peripheren Blut bei Schizophrenie vermindert ist (Rodrigues-Amorim et al., 2018). Es gibt verschiedene Hypothesen, woher die veränderte BDNF-Expression auf Schaltkreisebene stammen könnte: entweder könnte sie einen primären Zustand während der Gehirnentwicklung mit Auswirkung auf die Entwicklung der grauen Substanz in verschiedenen Gehirnbereichen darstellen oder sich sekundär nach vorbestehender Pathologie oder als Reaktion auf die antipsychotische Therapie entwickeln (Autry & Monteggia, 2012).

Ein Review von Green und Kollegen (2011), der 16 Studien einschloss, zeigte eine moderate Reduktion der BDNF-Plasma- und Serumspiegel bei Schizophreniepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (*Hedges' g* = -0,458, 95% CI: [-0,770 bis -0,146], $p < 0,004$). Die Verminderung des peripheren BDNF-Spiegels ließ sich sowohl bei medikamentös als auch nicht medikamentös behandelten Patienten zeigen. Allerdings fiel eine starke Heterogenität der Studienergebnisse auf (Green et al., 2011). Im Rahmen der Untersuchungen stellte sich zudem die Frage, ob die beobachteten BDNF-Veränderungen als Teil der schizophrenen Erkrankung oder als Folge der medikamentösen Therapie zu verstehen seien (Favalli et al., 2012). So ergaben sich Hinweise, dass BDNF bei der Gabe von typischen Antipsychotika vermindert exprimiert wurde, während das Ergebnis bei atypischen Antipsychotika heterogen ausfiel (Favalli et al., 2012).

Eine zweite, jüngere Meta-Analyse aus dem Jahr 2018 von Rodrigues-Amorim und Kollegen analysierte in 22 Studien die peripheren Spiegel verschiedener Neurotrophine (BDNF, NGF, Neurotrophin-3, Neurotrophin-4/5) im Blut oder im Liquor bei Schizophreniepatienten. Die Mehrheit der Studien (17 von 22) fokussierte sich auf BDNF als Neurotrophin. Die finale Stichprobe der Meta-Analyse enthielt $n = 1475$ Patienten (975 männlich, 500 weiblich, Altersdurchschnitt 35,29 Jahre, mit und ohne antipsychotische Medikation) mit chronischer Erkrankung oder Ersterkrankung einer Schizophrenie. Die statistische Analyse zeigte eine signifikante Verminderung der peripheren Neurotrophin-Spiegel bei Schizophrenie (*Hedges' g* = -0,846, $SE = 0,058$, 95% CI: [-0,960 bis -0,733], $Z\text{-Wert} = -14,632$, $p = 0,000$) und untermauert somit die Hypothese, dass Neurotrophine eine Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie spielen (Rodrigues-Amorim et al., 2018). Bei Patienten mit einer antipsychotischen Medikation wie Haloperidol, Risperidon oder Clozapin stellten Rodrigues-Amorim und Kollegen im Vergleich zu unmedizierten Patienten verringerte Neurotrophin-Spiegel fest.

Während die meisten Übersichtsarbeiten verminderte BDNF-Spiegel im Serum und Plasma bei Schizophreniepatienten im Vergleich zu Kontrollen feststellten, gibt es auch Studien mit gegensätzlichen Ergebnissen (Gama et al., 2007; Reis et al., 2008) oder es wurde kein Unterschied beobachtet (Shimizu et al., 2003). Auch die Ergebnisse von Post-mortem-Studien, welche die BDNF-Konzentration in den Hippocampusneuronen bei Schizophreniepatienten untersuchten, ergaben kein eindeutiges Ergebnis (Miranda et al., 2019). Einige Studien zeigten eine Zunahme (Iritani et al., 2003; Takahashi et al., 2000), andere Studien zeigten eine Abnahme (Durany et al., 2001) der BDNF-Konzentration in den Hippocampusneuronen im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Generell sind für die Diagnostik von Erkrankungen laborchemische Marker, die peripher im venösen Blut abgenommen werden können, oft von großem Nutzen. Fraglich bleibt, welche Auswirkungen ein reduzierter BDNF-Spiegel auf die behaviorale, kognitive und hirnstrukturelle Ebene bei Schizophrenie, aber auch bei gesunden Probanden hat. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob ein verminderter BDNF-Plasmaspiegel eine negative Assoziation mit dem HCV bei Schizophreniepatienten und gesunden Kontrollen zeigt und ob der BDNF-Plasmaspiegel den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV moderiert.

2.4.3 BDNF-Spiegel und dessen Einfluss auf das HCV

Der Hippocampus exprimiert im Nagetiermodell besonders viel BDNF im Vergleich zu anderen Gehirnarealen (Hofer et al., 1990; Wetmore et al., 1990). Da BDNF das Überleben, die Differenzierung, die Genese neuer Synapsen sowie den Erhalt der Neuronen im ZNS beeinflusst (Autry et al., 2012; Ghosh et al., 1994; Hohn et al., 1990; Webster et al., 2006), stellt sich die Frage, ob ein verringerter BDNF-Spiegel mit einem Hippocampusvolumenverlust einhergeht. Die klinische Forschung gibt Hinweise, dass zentrale und periphere BDNF-Spiegel mit dem HCV korrelieren (Autry et al., 2012; Erickson et al., 2010; Rizos et al., 2011).

Bei gesunden Menschen sind die Ergebnisse der klinischen Forschung bisher inkonsistent. Einerseits konnten Erickson und Kollegen (2010) in einer Stichprobe von $N = 148$ gesunden Probanden (mittleres Alter: 66,5 Jahre) einen positiven Zusammenhang zwischen dem BDNF-Spiegel im Serum und dem linken HCV feststellen (Beta-Koeffizient = 0,19, $t = 2,52$, $p < 0,01$) (Erickson et al., 2010). Zudem konnten Erickson und Kollegen (2011) in einer älteren, aber psychiatrisch gesunden Stichprobe ($N = 60$, mittleres Alter: 67,6 Jahre) eine positive Korrelation zwischen der Erhöhung des BDNF-Serumspiegels und der Erhöhung des HCVs (linkes HCV: $r = 0.36$; $P < 0.01$; rechtes HCV: $r = 0.37$; $P < 0.01$) nach einem

einjährigen aeroben Sportprogramm zeigen (Erickson et al., 2011). Zugman und Kollegen (2015) zeigten bei einer Stichprobe aus $n = 29$ Schizophreniepatienten und $n = 32$ gesunden Probanden einen positiven Zusammenhang zwischen BDNF-Serumspiegeln und dem rechten HCV ($R^2 = 0,51$, $p = 0,02$) ohne signifikanten Einfluss der Gruppenzugehörigkeit (Zugman et al., 2015). Andererseits gibt es mehrere Studien, welche keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem peripheren BDNF-Spiegel und dem HCV feststellen konnten (Driscoll et al., 2012; A. Kim et al., 2015; Puhlmann et al., 2021). Einschränkend kommt hinzu, dass klinische Studien am Menschen, welche den Zusammenhang zwischen BDNF-Spiegel und HCV untersuchten, sich häufig auf psychiatrisch erkrankte Stichproben oder Menschen im fortgeschrittenen Alter und nicht auf gesunde Menschen mittleren Alters bezogen haben (Puhlmann et al., 2021).

Bei Schizophreniepatienten konnte in den bisher vorliegenden, klinischen Studien eine positive Korrelation zwischen dem peripheren BDNF-Serumspiegel und dem HCV festgestellt werden (Mondelli et al., 2011; Rizos et al., 2011; Song et al., 2014). So zeigten Song und Kollegen (2014) bei $n = 46$ ersterkrankten Schizophreniepatienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen den BDNF-Serumspiegeln und dem linken HCV ($r = 0,327$, $p = 0,026$) sowie dem rechten HCV ($r = 0,338$, $p = 0,022$) (Song et al., 2014). Mondelli und Kollegen (2011) stellten bei $n = 49$ Schizophreniepatienten und $n = 30$ Kontrollen eine Reduktion des BDNF-Serumlevels bei den Patienten fest (*Effektstärke* $d = 1,3$, $p < 0,001$). In einer Untergruppe von $n = 19$ Schizophreniepatienten wurde der Zusammenhang zwischen BDNF-Serumlevel und HCV untersucht. Dabei sagte ein geringer BDNF-Serumspiegel ein geringeres HCV voraus (*angepasstes* $R^2 = 0,71$, $p < 0,001$) (Mondelli et al., 2011). Rizos und Kollegen (2011) untersuchten eine Stichprobe von $n = 20$ Patienten, die an einer ersten schizophrenen Episode erkrankt waren. Es zeigte sich eine signifikante lineare Beziehung zwischen dem BDNF-Spiegel im Serum und dem rechten HCV: je geringer der BDNF-Spiegel, desto geringer war das HCV (*Pearson's* $r = 0,452$, $p = 0,045$). In der gesunden Kontrollgruppe ($n = 21$) stellten Rizos und Kollegen eine signifikante Beziehung des BDNF-Spiegels zum linken HCV (*Pearson* $r = 0,511$, $p = 0,018$) fest. Die Studien von Rizos (2011), Mondelli (2011) und Song (2014) sind limitiert durch eher kleine Stichproben mit $n = 20$, $n = 19$ und $n = 46$ Patienten.

Aufgrund der bisher eher kleinen Stichproben und teilweise widersprüchlichen Ergebnisse wird in der vorliegenden Dissertation der Zusammenhang zwischen dem BDNF-Spiegel im Plasma und dem HCV bei Schizophreniepatienten und gesunden Kontrollen untersucht. Die

vorliegende Stichprobe enthält die Daten von $n = 74$ Schizophreniepatienten und $n = 69$ gesunden Kontrollen.

2.4.4 Der Zusammenhang von körperlicher Aktivität und BDNF-Spiegel

Im Nager-Moell-Modell ist der positive Zusammenhang von körperlicher Aktivität und peripheren BDNF-Spiegeln gut untersucht (Neeper et al., 1995; Rasmussen et al., 2009; van Praag et al., 2005). Rasmussen und Kollegen (2009) sezieren in ihrer Studie Mäuse nach einem zweistündigem Laufrad-Training und stellten im Hippocampus und Cortex eine erhöhte Expression von BDNF-mRNA fest (Rasmussen et al., 2009). BDNF gilt als möglicher Mediator zwischen der körperlichen Aktivität und plastischen Veränderungen der Hirnstruktur, vor allem im Bereich des Hippocampus (C. W. Cotman et al., 2007; Liu & Nusslock, 2018).

In einem Review von Ribeiro und Kollegen (2021) wurde eine gemischte Stichprobe mit 49 Studien, davon eine Studie mit Schizophreniepatienten, untersucht. Nach verschiedenen gearteten Bewegungsinterventionen zeigte sich in 51,5% der Fälle ein Anstieg, in 36,4% keine signifikante Veränderung und in 12,1% ein Abfall der peripheren BDNF-Spiegel (Ribeiro et al., 2021). Ein neuerer Review von Wang und Kollegen (2022) mit 21 Studien mit insgesamt $N = 809$ gesunden Probanden konnte einen signifikanten positiven Zusammenhang von kurzfristiger (5 Studien, *Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD)*: 1,20, 95% *CI*: [0,36 bis 2,04], $p = 0,005$) und langfristiger (17 Studien, *SMD*: 0,68, 95% *CI*: [0,27 bis 1,08], $p = 0,001$) körperlicher Aktivität auf peripheren BDNF-Spiegel feststellen (Wang et al., 2022).

Bei Schizophreniepatienten konnten erste positive Zusammenhänge von Bewegungstraining und BDNF-Spiegeln gezeigt werden (H. Kim et al., 2014; Kimhy et al., 2015; Kuo et al., 2013; Maurus et al., 2019). Kim und Kollegen (2014) zeigten einen signifikanten Anstieg des BDNF-Spiegels im Serum ($p = 0.007$) nach einem zwölfwöchigem Krafttraining in Kombination mit einem aeroben Training bei $n = 25$ Schizophreniepatienten. Kuo und Kollegen (2013) erzielten mit einem Gewichtsabnahme-Programm mit Sport bei $n = 33$ übergewichtigen Schizophreniepatienten eine Erhöhung des peripheren BDNF-Spiegels (Kuo et al., 2013).

Zusammenfassend sind die Forschungsergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen körperlicher Aktivität und periphere BDNF-Spiegel beim Menschen meist positiv, aber heterogen. Mögliche Gründe für die heterogenen Ergebnisse sind die Heterogenität der Stichproben, fehlende standardisierte Bewegungsinterventionen (u.a. unterschiedliche Dauer und Intensität) sowie die Messung von BDNF in unterschiedlichen Medien wie

Plasma, Serum oder Liquor (Dadkhah et al., 2023). Ein aktueller Review von Dadkhah und Kollegen (2023) zum Zusammenhang von körperlicher Aktivität auf BDNF-Spiegel und Kognition bestätigte die wichtige Rolle von BDNF als Vermittler auf zellulärer Ebene von Effekten von körperlicher Aktivität auf das Gehirn.

Während es viele Studien zum Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV sowie BDNF-Spiegel und HCV gibt, gibt es nach meinem Wissen noch keine Studien zu der Fragestellung, ob der BDNF-Spiegel den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem HCV bei Schizophreniepatienten moderiert. In der vorliegenden Dissertation soll deshalb BDNF als möglicher Moderator untersucht werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign & Datenerhebung

Die Daten der vorliegenden Arbeit stammen aus einer randomisierten kontrollierten Interventionsstudie, welche unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Kühn und Prof. Dr. med. Gallinat am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) durchgeführt wurde. Die Interventionsstudie „Steigerung der Kopplung neuronaler Aktivität und der strukturellen Plastizität bei Menschen mit Schizophrenie durch Training mit Videospielen“ untersuchte die Trainingseffekte eines dreidimensionalen Videospiels auf die Gehirnstruktur. Die Interventionsstudie umfasste insgesamt drei Testzeitpunkte: der erste Testzeitpunkt war zu Beginn der Studie, der zweite Testzeitpunkt nach acht Wochen Training mit einem Mediengerät und der dritte Testzeitpunkt nach weiteren acht Wochen als Follow-up. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten stammen ausschließlich vom ersten Testzeitpunkt und wurden im Zeitraum von 2016 bis 2020 erhoben. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und konnte zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden. Die Studienteilnehmer absolvierten mehrstündige Testungen, welche verschiedene Selbsterhebungs-Fragebögen, das symptombezogene klinische Interview PANSS, die neurokognitive Testung anhand der MATRICS Consensus Cognitive Battery, kraniale MRTs und venöse Blutentnahmen einschlossen. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden in Form des Freiburger Fragebogens für körperliche Aktivität (FFKA), einem kranialen MRT sowie einer venösen Blutentnahme mit anschließender Zentrifugierung und Einfrieren bei -80°C Grad am ersten Testzeitpunkt erhoben. Die Analyse der Plasma-BDNF-Werte erfolgte zeitversetzt nach dem Ende der Datenerhebung im Februar 2022 in einem externen Labor.

3.2 Votum der Ethikkommission

Vor Beginn der Datenerfassung wurde bei der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg ein Antrag für die Hauptstudie “Steigerung der Kopplung neuronaler Aktivität und der strukturellen Plastizität bei Menschen mit Schizophrenie durch Training mit Videospielen” gestellt. Das Forschungsprojekt wurde am 01.09.2016 als ethisch unbedenklich beurteilt. Die Probanden wurden vor Beginn der Testungen über den genauen Ablauf informiert. Es gab die Gelegenheit, Fragen zu stellen und es wurde ausdrücklich auf die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Möglichkeit eines Abbruchs ohne Angabe von Gründen hingewiesen. Im Rahmen des Erstgesprächs erfolgte die Aufklärung über Datenschutz sowie Versicherungsschutz und eine schriftliche Einwilligung wurde eingeholt. Im Rahmen der MRT-Aufklärung wurde den Teilnehmern mitgeteilt, dass Zufallsbefunde mitgeteilt werden würden, bei denen eine weitere Abklärung empfehlenswert ist. Für die Teilnahme an der Studie erhielten die Probanden eine finanzielle Entschädigung für ihren Aufwand. Die Testungen dienten ausschließlich Forschungszwecken.

3.3 Rekrutierung der Stichprobe mit Ein- und Ausschlusskriterien

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte hauptsächlich in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des UKE auf einer Spezialstation für Psychosen und bipolare Störungen sowie in der Krisentagesklinik für Jugendliche und junge Erwachsene mit Psychosen. Außerdem wurden Patienten und gesunde Probanden durch Flyer und Aushänge rekrutiert. Es wurden männliche und weibliche Studienteilnehmer im Alter von 18 bis 55 Jahren eingeschlossen, entweder als gesunde Probanden oder als Patienten mit mindestens einer schizophrenen Episode. Die Patienten mussten entweder die Diagnose Schizophrenie oder Schizoaffective Störung nach der ICD-10 erhalten haben. Bei den gesunden Probanden wurden psychiatrische Komorbiditäten mit Hilfe des strukturierten Kurzinterviews Mini Internationales Neuropsychiatrisches Interview (MINI) ausgeschlossen (Sheehan et al., 1998). Ausschlusskriterien waren ein signifikanter Drogenkonsum in den letzten zwölf Monaten und es durften keine Kontraindikationen für ein MRT vorliegen.

In der vorliegenden Dissertation wurden die Daten von $N = 148$ Studienteilnehmern untersucht, eingeteilt in eine Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung sowie eine gesunde Kontrollgruppe. Die Stichprobe teilte sich in 59% männliche und 41% weibliche Probanden mit einem mittleren Lebensalter von 30,87 Jahren. Das Ersterkrankungsalter der Patienten lag im Durchschnitt bei 23,08 Jahren, wobei bei zwei Patienten keine Daten zum Ersterkrankungsalter vorlagen. 90,5% ($n = 67$) der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der

Untersuchung Psychopharmaka ein, 9,5% ($n = 7$) waren zum Zeitpunkt der Erhebung unmediziert.

3.4 Instrumente zur Datenerhebung

3.4.1 Magnetresonanztomographie

Die MRT wurde von erfahrenen medizinisch-technischen Radiologie-Assistentinnen des Forschungsbereichs der Klinik und Poliklinik für neuroradiologische Diagnostik und Intervention im UKE durchgeführt. Vor der Durchführung wurden Probanden mit Kontraindikationen, wie z.B. Metall-Implantaten, Klaustrophobie und Schwangerschaft, ausgeschlossen. Zum Ausschluss von pathologischen Zufallsbefunden wurden die MRT-Befunde von einem Facharzt der Radiologie kontrolliert.

Alle Aufnahmen wurden mit einem 3-Tesla-MRT-Scanner (Magnetom Skyra, Siemens, Erlangen) gemacht. Die strukturellen Aufnahmen des Hippocampus wurden mit einer dreidimensionalen, T1-gewichteten Magnetization-prepared rapid gradient-echo sequence mit folgenden Parametern erfasst: Wiederholungszeit (TR) = 2500ms; Echozeit (TE) = 2,12ms; TI = 1100ms, Erfassungsmatrix = $256 \times 256 \times 192$, Flipwinkel = 9° ; FOV = 240 mm, Voxelgröße = $0,8\text{mm} \times 0,8\text{mm} \times 0,9\text{mm}$. Die Untersuchung erfolgte in Rückenlage und ohne Gabe eines Kontrastmittels.

Zum Erheben des HCVs wurde die Voxel-basierte Morphometrie genutzt. Mit dieser Methode ist eine vollautomatische Analyse des gesamten Gehirns möglich und man kann das lokale Volumen eines Gewebekompartiments wie z.B. der grauen Substanz messen. Zur Verarbeitung der strukturellen MRT-Aufnahmen wurde die Computational Anatomy Toolbox 12 (CAT12) verwendet. Die CAT12 wurde entwickelt, um verschiedene Methoden zur Verarbeitung struktureller MRT-Aufnahmen verwenden zu können wie die Regions-basierte Morphometrie (Gaser & Dahnke, 2016). In der vorliegenden Arbeit wurde der bilaterale Hippocampus als Region of Interest (ROI) entsprechend dem CONN's default FSL Harvard-Oxford Atlas festgelegt (Desikan et al., 2006). Anschließend wurde je Proband der Mittelwert aus dem linken und rechten HCV bestimmt. Zudem wurde das intrakranielle Gesamthirnvolumen erhoben und als Kovariante in den statistischen Analysen verwendet.

3.4.2 Freiburger Fragebogen für körperliche Aktivität

Der FFKA wurde verwendet, um die körperliche Aktivität der Probanden abzufragen. Dieser erfasst die Gesamtaktivitätszeit im Zeitraum der letzten zwei Monate sowie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht. Der Selbsterhebungsfragebogen umfasst zwölf Items, welche die körperliche Aktivität bei der Berufsausübung (z.B. sitzende Tätigkeit, mäßige

oder intensive Bewegung), Basisaktivitäten (z.B. Strecken zu Fuß, Treppensteigen) und verschiedene Freizeitaktivitäten (z.B. Tanzen, Kegeln) und sportliche Aktivitäten (z.B. Joggen, Schwimmen) abfragen (Frey et al., 1999). Die angegebenen Zeitumfänge werden in Stunden pro Woche umgerechnet und zu einer Gesamtaktivitätszeit entsprechend einer FFKA-Gesamtsumme addiert. Wird eine Aktivität nicht durchgeführt, wird eine Aktivitätszeit von null Minuten angenommen. Dabei werden die Aktivitäten nach dem Energieaufwand in der Einheit Metabolisches Äquivalent (MET) eingeschätzt und durch folgende Formel berechnet: $\text{MET} * \text{Körpergewicht in kg} * \text{Stunden} / \text{Woche} = \text{körpergewichtsbezogener Energieumsatz} / \text{Woche}$ (Frey et al., 1999). Die MET-Angaben werden dem modifizierten Ainsworth Compendium of Physical Activities entnommen, welches ein Schema zur Klassifizierung und Kodierung von körperlicher Aktivität nach dem Energieaufwand bereitstellt (Ainsworth et al., 2011).

Der Fragebogen wurde 1999 von Frey und Kollegen entwickelt mit dem Ziel, Art und Umfang der körperlichen Aktivität, die gesundheitswirksam sein kann, zu erfassen. Sie überprüften die Güte des Fragebogens hinsichtlich der Reliabilität und Validität. Zur Überprüfung der Reliabilität fanden Test-Retest-Untersuchungen im Abstand von zwei Wochen und sechs Monaten statt und der Pearson Korrelationskoeffizient für die einzelnen Aktivitäten wurde berechnet. Im Abstand von zwei Wochen erhobene Daten korrelierten: beispielsweise lag Treppensteigen bei $r = 0,751$ ($p < 0,001$) und Tanzen bei $r = 0,998$ ($p < 0,001$). Die Koeffizienten der anderen Aktivitäten lagen zwischen den beiden genannten Werten, mit Ausnahme des Spazierengehens ($r = 0,124$, $p > 0,05$). Die Sportaktivitäten korrelierten mit $r = 0,976$ ($p < 0,001$) am höchsten. Für einen Abstand von sechs Monaten ergaben sich Werte zwischen $r = 0,345$ ($p < 0,01$) und $r = 0,913$ ($p < 0,001$). Am wenigsten konsistent waren bei einem Test-Retest-Abstand von sechs Monaten die Spazierfahrten mit dem Rad ($r = 0,211$, $p > 0,05$) (Frey et al., 1999).

Die interne Validität wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen einem Frage-Item „Einschätzung der eigenen Aktivität“ und den in den anderen Items angegebenen Aktivitätsumfängen des FFKA bestimmt. Bei einer Stichprobe von $N = 77$ ergaben sich signifikante Ergebnisse für die Sportaktivität ($r = 0,334$, $p < 0,01$) und für die Gesamtaktivität ($r = 0,282$, $p < 0,05$). Personen, die sich als aktiver in der Selbsteinschätzung einschätzten, gaben also auch höhere Aktivitätsumfänge an. Des Weiteren absolvierten $n = 40$ Probanden der Stichprobe eine Fahrrad-Ergometrie. Die indirekt gemessene maximale Sauerstoffaufnahme wurde mit den angegebenen Aktivitäten korreliert. Für die Sportaktivitäten betrug der partielle Korrelationskoeffizient nach Pearson ($r = 0,422$, $p <$

0,01), für die Basisaktivitäten mit geringer Intensität wie z.B. Spazierengehen lag allerdings kein signifikanter Zusammenhang vor (Frey et al., 1999).

3.4.3 Messung des BDNF-Plasmaspiegels

Die Abnahme des venösen Blutes erfolgte am ersten Testzeitpunkt. Die Proben wurden gekühlt in das klinikinterne Labor transportiert. Die venösen Blutproben wurden zentrifugiert und das Plasma wurde in ein Röhrchen überführt. Anschließend wurde das Plasma bei -80°C eingefroren. Die Bestimmung des BDNF-Plasmaspiegels erfolgte durch Mitarbeiter in einem externen Labor in Basel mit einem ELISA-Kit (Biosensis Mature BDNF Rapid ELISA kit: human, mouse, rat. Thebarton, Australia). Entsprechend des Hersteller-Protokolls wurden die Plasma-Proben verdünnt und der BDNF-Nachweis erfolgte auf einer vorbeschichteten monoklonalen Maus-Anti-Mature-BDNF-Platte mit 96 Vertiefungen. Die Proben wurden in doppelter Ausführung analysiert und die Mittelwerte der jeweiligen Messungen wurden berechnet und für die statistische Analysen verwendet. Alle Messungen wurden verblindet durchgeführt. Die Intra-Assay- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten der Analyse liegen bei unter 10%.

3.4.4 Statistisches Verfahren

Die statistische Auswertung der Daten ($N = 148$) wurde mit Hilfe der Statistik-Software JASP 0.16.2 (Quelle: <https://jasp-stats.org/download/>) vorgenommen. Es wurde ein Fallausschluss durchgeführt. Dabei wurden Probanden entfernt, bei denen eine oder mehrere der untersuchten Variablen HCV, Gesamtwert des FFKA oder der BDNF-Plasmaspiegel in der Datenerhebung fehlten. Im Anschluss wurden Ausreißer-Werte, welche mindestens drei Standardabweichungen vom Mittelwert dieser benannten Variablen abwichen, entfernt. Die folgenden statistischen Analysen wurden mit der verbliebenen Stichprobe von $N = 143$ durchgeführt. Davon gehören $n = 69$ zur Kontrollgruppe und $n = 74$ zur Patientengruppe. Das Signifikanz-Niveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Es wurde eine deskriptive Analyse des Datensatzes erstellt. Dabei wurde aufgrund der fehlenden Normalverteilung der Variablen Alter, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), FFKA und BDNF die Patienten- und Kontrollgruppe mit Hilfe eines Mann-Whitney-U-Tests auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht. Bei der Variable Geschlecht wurde ein Chi-Quadrat-Test verwendet.

Für Hypothese 1 wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse verwendet, um den Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf das HCV zu ermitteln. Als abhängige Variable wurde der Mittelwert des linken und rechten HCVs und als unabhängige Variable die

Gruppenzugehörigkeit verwendet. Als Kovariablen wurden das Gesamtvolumen des Gehirns und die Gruppenzugehörigkeit eingefügt.

Für Hypothese 2 und 3 wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse angewandt, um den Einfluss von körperlicher Aktivität und BDNF-Plasmaspiegel auf das HCV zu untersuchen. Die abhängige Variable bildete der Mittelwert des linken und rechten HCVs. Als unabhängige Variable diente in Hypothese 2 der Gesamtwert des FFKA und in Hypothese 3 der im Plasma gemessene BDNF-Spiegel in ng/ml. Des Weiteren wurden bei beiden Hypothesen das Gesamtvolumen des Gehirns als Kovariable mit in das Regressionsmodell aufgenommen.

Für Hypothese 4 wurde eine Moderationsanalyse durchgeführt. Der BDNF-Plasmaspiegel wurde als Moderatorvariable eingesetzt, um zu untersuchen, inwiefern der BDNF-Plasmaspiegel den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem HCV modifiziert. Als abhängige Variable wurde der Mittelwert des linken und rechten HCVs und als unabhängige Variable der Gesamtwert des FFKA verwendet.

Die Kovariablen Alter und Geschlecht wurden nicht in die Regressionsanalysen sowie die Moderationsanalyse mit aufgenommen, da beide Gruppen für Alter und Geschlecht paarweise zugeordnet sind.

4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden neben einer Beschreibung der Stichprobe und der verwendeten Variablen die Ergebnisse der statistischen Untersuchung präsentiert.

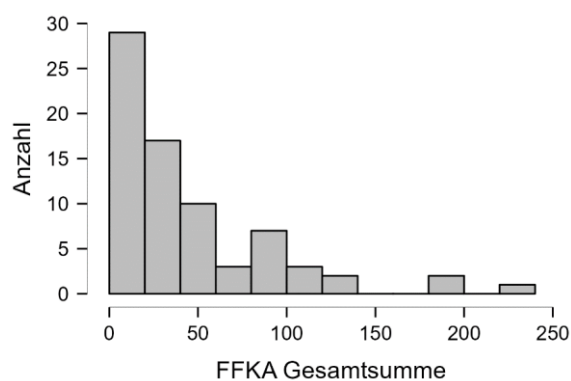
4.1 Untersuchte Stichprobe

Die Stichprobe teilte sich in 59% männliche und 41% weibliche Probanden mit einem mittleren Lebensalter von 30,87 Jahren auf. Die Eigenschaften der Stichprobe sind in Tabelle 1 beschrieben: Die Kontroll- und Patientengruppe unterschieden sich nicht signifikant in Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, BDNF-Plasmaspiegel und Gesamthirnvolumen. Signifikante Unterschiede zeigten Patienten- und Kontrollgruppe beim Gesamtwert des FFKA, wo bei gesunden Probanden signifikant mehr körperliche Aktivität erhoben wurde als bei Patienten ($U = 3416,0$, $p < 0,001$). Die gesunde Kontrollgruppe zeigte zudem einen signifikant größeren Mittelwert des HCVs ($U = 3083,0$, $p = 0,032$).

Tabelle 1: Eigenschaften der Stichprobe - Vergleich der Kontroll- und Patientengruppe. Die Gruppenvergleiche wurden mittels Mann-Whitney-U-Test erzielt mit Ausnahme von Geschlecht, hier wurde ein Chi²-Test verwendet.

	Mittelwerte der Kontroll-Gruppe (SD)	Mittelwerte der Patienten-Gruppe (SD)	U-Werte	p-Werte
Geschlecht männlich	<i>n</i> = 41 (59%)	<i>n</i> = 43 (58%)	0,025*	0,873
Geschlecht weiblich	<i>n</i> = 28 (41%)	<i>n</i> = 31 (42%)		
Alter in Jahren	29,96 (7,96)	31,73 (9,32)	2327,0	0,362
Größe in cm	175,12 (7,15)	175,3 (9,11)	2417,0	0,799
Gewicht in kg	76,13 (18)	80,89 (18,79)	2077,5	0,098
BMI in kg/m ²	25,81(6,41)	28,19 (6,57)	1647,0	0,177
Olanzapin Äquivalent	-	12,95 (11,37)	-	-
Antipsychotika-Gabe in Jahren	-	6,86 (6,74)	-	-
FFKA-Gesamtsumme	66,71 (47,24)	46,04 (46,43)	3416,0	< 0,001
BDNF-Spiegel im Plasma in ng/ml	0,996 (0,86)	0,86 (1,22)	3014,0	0,063
Hippocampusvolumen	2,31 (0,2)	2,22 (0,25)	3083,0	0,032
Gesamthirnvolumen	1552,51 (137,41)	1525,09 (141,05)	2862,0	0,213
Anmerkungen: SD = Standardabweichung *beim Chi ² Test: X ² -Wert anstelle von U-Wert				

a) Patientengruppe



b) Kontrollgruppe

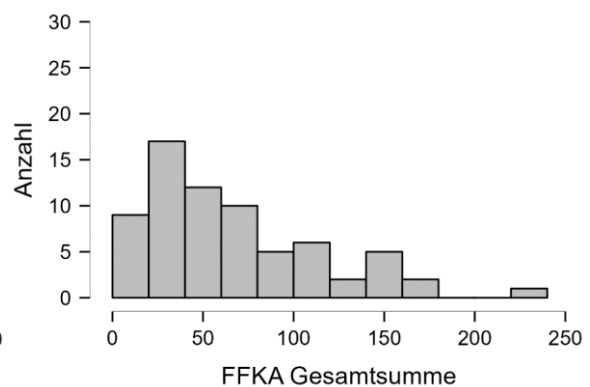


Abbildung 2. Histogramm der FFKA-Gesamtsumme von Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich.

4.2 Untersuchung der Hypothesen

Hypothese 1: der Vergleich des Hippocampusvolumens zwischen den Gruppen

H0: Das HCV ist nicht signifikant geringer bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

H1: Das HCV ist signifikant geringer bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse sind in Tabelle 2 beschrieben. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im HCV bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ($t = -2,111$, $p = 0,037$) unter Berücksichtigung des Einflusses des Gesamthirnvolumens ($t = 9,486$, $p < 0,001$). Damit wurde Hypothese 1 bestätigt und die Nullhypothese muss verworfen werden.

Tabelle 2: Lineare Regression der MRT-Daten. Statistische Analyse des Zusammenhangs zwischen HCV und Gruppenzugehörigkeit.

Koeffizienten						95% CI	
		Standard- fehler	Standardisierter Koeffizient ^a	t- Werte	p- Werte	Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert
H₀	Intercept	0,167		3,929	< 0,001	0,327	0,988
	Gesamthirn- volumen	1,08e-4	0,630	9,624	< 0,001	8,28e-4	0,001
H₁	Intercept	0,168		4,304	< 0,001	0,392	1,057
	Gesamthirn- volumen	1,08e-4	0,616	9,486	< 0,001	8,08e-4	0,001
	Status Patient	0,030		-2,111	0,037	-0,122	-0,004

^a Standardisierte Koeffizienten und Kollinearitätsstatistiken können nur für kontinuierliche Prädiktoren berechnet werden.

Hypothese 2: Der Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Hippocampusvolumen

H0: Das HCV korreliert nicht (positiv) mit körperlicher Aktivität bei Patienten und Kontrollen.

H1: Das HCV korreliert (positiv) mit körperlicher Aktivität bei Patienten und Kontrollen.

In der linearen Regression, welche in Tabelle 3 dargestellt wurde, zeigte das Ausmaß der körperlichen Aktivität einen signifikanten Einfluss auf das HCV ($t = 2,104$, $p = 0,037$) der untersuchten Stichprobe unter Berücksichtigung des Einflusses des Gesamthirnvolumens ($t = 9,354$, $p < 0,001$). Es gab keine Auffälligkeiten bezüglich der Kollinearität. Dabei hatte die Gruppenzugehörigkeit ($t = -1,653$, $p = 0,101$), ob Patient oder Kontrolle, keinen signifikanten Einfluss. Die Hypothese 2 wird bestätigt und somit wird die Nullhypothese verworfen.

Tabelle 3: Lineare Regression der Fragebogen- und MRT-Daten der verwendeten Stichprobe. Statistische Analyse des Zusammenhangs zwischen HCV und FFKA.

Koeffizienten							
						95% CI	
		Standard- fehler	Standardisierter Koeffizient^a	t- Werte	p- Werte	Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert
H₀	Intercept	0,168		4,304	< 0,001	0,392	1,057
	Gesamthirn- volumen	1,08e-4	0,616	9,486	< 0,001	8,08e-4	0,001
	Status Patient	0,030		-2,111	0,037	-0,122	-0,004
H₁	Intercept	0,166		4,288	< 0,001	0,384	1,042
	Gesamthirn- volumen	1,07e-4	0,603	9,354	< 0,001	7,88e-4	0,001
	FFKA- Gesamtsumme	3,18e-4	0,138	2,104	0,037	4,02e-5	0,001
	Status Patient	0,030		-1,653	0,101	-0,110	0,010

^a Standardisierte Koeffizienten und Kollinearitätsstatistiken können nur für kontinuierliche Prädiktoren berechnet werden.

Hypothese 3: Der Einfluss von BDNF auf das Hippocampusvolumen

H0: Das HCV korreliert nicht (positiv) mit dem peripheren BDNF-Spiegel bei Patienten und Kontrollen.

H1: Das HCV korreliert (positiv) mit dem peripheren BDNF-Spiegel bei Patienten und Kontrollen.

In der linearen Regression, welche in Tabelle 4 dargestellt wurde, zeigte der BDNF-Plasmaspiegel keinen signifikanten Einfluss auf das HCV ($t = -0,478$, $p = 0,634$) bei der untersuchten Stichprobe unter Berücksichtigung des Einflusses vom Gesamthirnvolumen ($t = 9,460$, $p < 0,001$). Es gab keine Auffälligkeiten bezüglich der Kollinearität. Die Gruppenzugehörigkeit ($t = -2,129$, $p = 0,035$), ob Patient oder Kontrollgruppe, zeigte einen signifikanten Einfluss. Die Hypothese 3 musste verworfen und somit die Nullhypothese angenommen werden.

Tabelle 4: Lineare Regression der Fragebogen- und MRT- Daten der verwendeten Stichprobe. Statistische Analyse des Zusammenhangs zwischen HCV und BDNF-Plasmalevel.

Koeffizienten							
						95% CI	
		Standard- fehler	Standardisierter Koeffizient ^a	t- Werte	p- Werte	Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert
H₀	Intercept	0,168		4,304	< 0,001	0,392	1,057
	Gesamthirn- volumen	1,08e-4	0,616	9,486	< 0,001	8,08e-4	0,001
	Status Patient	0,030		-2,111	0,037	-0,122	-0,004
H₁	Intercept	0,169		4,284	< 0,001	0,389	1,057
	Gesamthirn- volumen	1,08e-4	0,619	9,460	< 0,001	8,11e-4	0,001
	BDNF- Spiegel	0,014	-0,031	-0,478	0,634	-0,035	0,021
	Status Patient	0,030		-2,129	0,035	-0,123	-0,005
^a Standardisierte Koeffizienten und Kollinearitätsstatistiken können nur für kontinuierliche Prädiktoren berechnet werden.							

Hypothese 4: BDNF als möglicher Moderator zwischen körperlicher Aktivität und Hippocampusvolumen

H0: Der BDNF-Plasmaspiegel moderiert den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV bei Patienten und Kontrollen nicht.

H1: Der BDNF-Plasmaspiegel moderiert den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV bei Patienten und Kontrollen.

In der vorangegangenen Regressionsanalyse wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der unabhängigen Variablen körperliche Aktivität und der abhängigen Variablen HCV festgestellt. Es wurde anschließend eine Moderationsanalyse durchgeführt, um zu bestimmen, ob die Interaktion zwischen BDNF-Spiegel und körperlicher Aktivität das HCV signifikant vorhersagt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 enthalten. Der Interaktionseffekt war nicht signifikant ($t = -1,236$, $p = 0,218$). Dadurch wird die Nullhypothese bestätigt.

Tabelle 5: Der Interaktionseffekt von BDNF und FFKA auf das HCV.

Koeffizienten							
						95% CI	
		Standard- fehler	Standardisierter Koeffizient^a	t- Werte	p- Werte	Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert
H₀	Intercept	0,167		4,267	< 0,001	0,382	1,042
	FFKA- Gesamtsumme	3,19e-4	0,139	2,107	0,037	4,12e-5	0,001
	BDNF-Spiegel	0,014	-0,033	-0,519	0,604	-0,035	0,021
	Gesamthirn- volumen	1,08e-4	0,606	9,335	< 0,001	7,91e-4	0,001
	Status Patient	0,030		-1,673	0,097	-0,111	0,009
H₁	Intercept	0,167		4,181	< 0,001	0,368	1,028
	FFKA- Gesamtsumme	4,19e-4	0,209	2,407	0,017	1,8e-4	0,002
	BDNF-Spiegel	0,020	0,044	0,486	0,628	-0,029	0,048
	Gesamthirn- volumen	1,07e-4	0,604	9,311	< 0,001	7,88e-4	0,001
	Status Patient	0,030		-1,574	0,118	-0,108	0,012
	FFKA- Gesamtsumme * BDNF-Spiegel	2,35e-4	-0,131	-1,236	0,218	-7,56e-4	1,74e-4
^a Standardisierte Koeffizienten können nur für kontinuierliche Prädiktoren berechnet werden.							

5. Diskussion

Die bisherigen Ergebnisse der klinischen Forschung weisen darauf hin, dass körperliche Aktivität (Erickson et al., 2015; Lin et al., 2015; Pajonk et al., 2010) und BDNF-Spiegel (Erickson et al., 2010; Rizos et al., 2011; Song et al., 2014) positiv mit dem HCV korrelieren. Ziel der vorliegenden Dissertation ist es weitere Evidenz zum Forschungsstand und zur Beantwortung der Fragestellung beizutragen, inwieweit das HCV durch körperliche Aktivität und den BDNF-Plasmaspiegel beeinflusst wird und ob der BDNF-Plasmaspiegel als Moderator in dem Zusammenhang dient. An dieser Stelle werden die Ergebnisse der statistischen Untersuchung der Hypothesen diskutiert und Limitationen der Untersuchung betrachtet.

5.1 Diskussion zu Hypothese 1

In der vorliegenden Arbeit ließ sich ein signifikanter Unterschied ($t = -2,111$, $p = 0,037$) im HCV zwischen Schizophreniepatienten und psychiatrisch gesunden Kontrollen zeigen. Dieses Ergebnis steht im Einklang zu einer Meta-Analyse von Van Erp und Kollegen (2016), welche die Hippocampusvolumina von $n = 2028$ Patienten mit Schizophrenie und $n = 2540$ gesunden Kontrollen verglichen und ein signifikant geringeres HCV bei Patienten feststellten ($Cohen's\ d = -0,46$, $p < 0,001$). Die Reduktion des HCV bei Patienten bestätigte auch die neuere Meta-Analyse von Roeske und Kollegen (2021), welche die Ergebnisse mehrerer Post-Mortem-Studien analysierten ($n = 131$ Patienten, $n = 130$ Kontrollen) (Roeske et al., 2021). Eine Meta-Analyse von Kuo und Kollegen (2019) untersuchte die Daten von über 200 Studien bezüglich dreizehn verschiedener Hirnregionen bei Schizophreniepatienten und Kontrollen und konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion des HCV bei Patienten feststellen ($d = -0.492$, $p < 0,001$). Manche Studien zeigten nur eine Volumenreduktion des linken Hippocampus (Roeske et al., 2021).

Die Untersuchung der Hippocampusvolumina bei Schizophreniepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen stand lange im Fokus der klinischen Forschung, um die Pathophysiologie der Schizophrenie besser zu verstehen. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass auch bei anderen psychiatrischen Störungen wie der Depression (Hassamal, 2023) reduzierte Hippocampusvolumina imponieren. Zudem gibt es unterschiedliche Einflussfaktoren auf das HCV, weshalb die isolierte Betrachtung einzelner Einflussfaktoren oder Krankheitsbilder eine eingeschränkte Aussagekraft haben könnte. Mehrere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der Verringerung des HCV und der Verringerung der kognitiven Fähigkeiten wie der Gedächtnisleistung (Kuroki et al., 2006; Nestor et al.,

2007). Somit dient das reduzierte HCV vermutlich eher als Marker des Symptom-Clusters der Gedächtnisstörungen vor dem Hintergrund verschiedener Erkrankungen anstatt als Marker für eine spezifische psychiatrische Erkrankung.

5.2 Diskussion zu Hypothese 2

In der vorliegenden Untersuchung ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und HCV feststellen. Das signifikante Ergebnis steht im Einklang mit den positiven Ergebnissen mehrerer Studien. Erickson und Kollegen (2011) konnten für gesunde Probanden sowie Lin und Kollegen (2015) und Pajonk und Kollegen (2010) für Schizophreniepatienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV feststellen. Erickson und Kollegen (2011) stellten in einer randomisierten Studie mit gesunden Menschen ($n = 60$) nach einer einjährigen aeroben Bewegungsintervention einen Volumenanstieg des linken und rechten Hippocampus um 2,12% bzw. 1,97% fest. Währenddessen wies die Kontrollgruppe ($n = 60$), welche über den gleichen Zeitraum Dehnübungen durchführte, eine Abnahme des HCVs von 1,40% bzw. 1,43% auf. Die Kontrollgruppe zeigte folglich statt einer Volumenstagnation sogar einen Volumenverlust. Dieser wurde in der Stichprobe altersbedingt erklärt, da das Durchschnittsalter der Probanden bei 66,55 Jahren lag (Erickson et al., 2011). Das vorliegende Ergebnis stützt auch die Ergebnisse von einem systematischen Review mit Meta-Analyse von Firth und Kollegen (2018). Diese analysierten die Daten von $N = 737$ Probanden ($n = 387$ mit Bewegungs-Intervention, $n = 350$ Kontrollen) und konnten keinen signifikanten Zusammenhang, aber einen positiven Trend zwischen aeroben Trainingsinterventionen und HCV feststellen (*Hedges' $g = 0,120$, 95% CI: [-0,02 bis 0,26], $p = 0,082$*). Die Stichprobe war heterogen mit gesunden Probanden sowie Probanden mit psychiatrischer Diagnose wie zum Beispiel Schizophrenie. Firth und Kollegen (2018) diskutierten hinsichtlich der nicht signifikanten Ergebnisse, dass der Hippocampus am ehesten ein breites Spektrum an Verhaltensweisen spiegelt und so einzelne Übungseffekte von einer bestimmten Intervention beim Menschen schwerer abgrenzbar sind als bei isoliert lebenden Versuchstieren im Labor (Firth et al., 2018).

Im Vergleich zu den zahlreichen Studien mit Bewegungsintervention erfolgten bisher nur wenige Studien, welche die körperliche Aktivität im Alltag (z.B. auch Radfahren, Fußwege usw.) im Zusammenhang mit dem HCV untersuchten. Bei Schizophreniepatienten wurden nach meinem Wissen bisher überwiegend Bewegungsinterventionen durchgeführt. In der vorliegenden Dissertation wurde die Alltagsaktivität mit einem Selbsterhebungsfragebogen erhoben. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der

Alltagsaktivität in den letzten zwei Monaten und dem HCV bei Schizophreniepatienten und gesunden Kontrollen ($t = 2,104$, $p = 0,037$). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von Seoane und Kollegen (2022), welche einen standardisierten Fragebogen für die Erhebung von habitueller körperlicher Aktivität verwendeten. Sie konnten bei gesunden Probanden einen Trend für eine Korrelation zwischen Alltagsaktivität und der CA1-Region ($p < 0,07$) sowie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alltagsaktivität und der Konnektivität des Hippocampus ($p < 0,001$) zeigen.

Insbesondere bei Patienten mit Schizophrenie scheint die Erhebung der Alltagsaktivität sinnvoll, da die Hürden für eine Teilnahme im Vergleich zu einer sportlichen Intervention niedriger sind (u.a. weniger Compliance notwendig bei einfacher Durchführung) und somit der Selektion Bias möglichst gering gehalten werden kann (Maurus et al., 2019).

5.3 Diskussion zu Hypothese 3

In der dritten Hypothese wurde der Zusammenhang zwischen dem BDNF-Spiegel und dem HCV bei Gesunden und Patienten untersucht. Die statistische Analyse ergab keine signifikante Korrelation ($t = 0,478$, $p = 0,634$), sodass die Nullhypothese nicht verworfen werden konnte. Die Gruppenzugehörigkeit als Schizophreniepatient zeigte keinen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen BDNF-Konzentration und HCV.

Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen mehrerer Studien überein (Driscoll et al., 2012; A. Kim et al., 2015; Puhlmann et al., 2021). Puhlmann und Kollegen (2021) untersuchten zum Beispiel eine größere Stichprobe gesunder Probanden ($n = 279$, mittleres Alter 40,5 Jahr) und konnten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem BDNF-Spiegel im Plasma und dem HCV zeigen ($p = 0,865$).

Jedoch stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu den Ergebnissen weiterer Studien (Mondelli et al., 2011; Rizos et al., 2011; Song et al., 2014), welche in der Einleitung der Arbeit beschrieben wurden. Beispielsweise konnten Song und Kollegen (2014) einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem BDNF-Serumspiegel und dem linken und rechten HCV bei $n = 46$ ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie zeigen. Dieser Zusammenhang blieb auch nach der Kontrolle der Kovariablen Alter, Geschlecht, Bildung, Raucherstatus und Erkrankungsdauer signifikant (Song et al., 2014). Dabei ist zu beachten, dass die Aussagekraft der genannten Studien durch kleine Stichprobengrößen ($n = 46$, $n = 19$, $n = 20$) limitiert ist. Bei Rizos und Kollegen (2011) wurde zudem nur ein Zusammenhang zum rechten HCV festgestellt. Erickson und Kollegen (2010) konnten eine positive Korrelation zwischen BDNF-Serumspiegeln und HCV bei gesunden Probanden

messen und stellten die Hypothese auf, dass BDNF als Mediator der Zellproliferation einen positiven Einfluss auf das HCV hat (Erickson et al., 2010).

Aufgrund der heterogenen Ergebnisse bisheriger Studien müssen weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben stattfinden. Es gibt Hinweise in mehreren Studien, dass der BDNF-Spiegel durch Einflussfaktoren wie Körpergewicht, Alter (Lommatzsch et al., 2005), den Abnahmezeitpunkt der Blutentnahme (Begliuomini et al., 2008) sowie das Rauchverhalten (Shafiee et al., 2024) beeinflusst wird. Diese Faktoren sollten in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. In einer Studie von Wessels und Kollegen (2020) wurden die inkonsistenten Ergebnisse bisheriger Studien, die den BDNF-Spiegel untersuchten, diskutiert. Sie stellten fest, dass auch die Gerinnungszeit und Temperatur während der Probenverarbeitung sowie Unterschiede bezüglich der verwendeten ELISA-Kits zu den inkonsistenten Ergebnissen beitragen könnten und in Zukunft mit beachtet werden sollten. Die in der Arbeit gemessene hohe Spannweite der BDNF-Werte von 0,003 ng/ml bis 6,914 ng/ml wurde auch in anderen Studien festgestellt. Lommatzsch und Kollegen führten die hohe Spannweite auf die Variabilität der BDNF-Sekretion zurück. Die Autoren diskutieren einen Zusammenhang der endothelialen und zentral nervösen BDNF-Produktion sowie Einflussfaktoren wie körperliche Aktivität und Stress (Lommatzsch et al., 2005).

5.4 Diskussion zu Hypothese 4

In der vierten Hypothese sollte geprüft werden, ob der BDNF-Plasmaspiegel den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV moderiert. Die Moderationsanalyse zeigte jedoch keinen signifikanten Interaktionseffekt ($t = -1,236$, $p = 0,218$).

Es gibt Studien an Menschen, die einen korrelativen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und peripheren BDNF-Spiegeln (Kim et al., 2014) sowie zwischen peripheren BDNF-Spiegeln und HCV (Erickson et al., 2010; Mondelli et al., 2011; Rizos et al., 2011; Song et al., 2014) zeigen konnten. Tiermodelle geben zudem Evidenz, dass BDNF eine zentrale Rolle bei der Vermittlung von bewegungsinduzierten strukturellen Veränderungen im Hippocampus spielt (C. Cotman, 2002; Maass et al., 2016; Neeper et al., 1995). Auch wenn Tiermodell-Studien bereits Evidenz für die zentrale Rolle von BDNF für Vorteile von körperlicher Bewegung für das Gehirn zeigen, fehlt noch Evidenz beim Menschen (Erickson et al., 2011; Maass et al., 2016). Eine Hypothese besagt, dass BDNF über den Wachstumsfaktor IGF-1 die Angiogenese beeinflusst, welche mit mehr Neurogenese einhergeht (Voss et al., 2013). Die bisherige Datenlage zu dieser Fragestellung ist bisher eher gering.

Dass in der Untersuchung der vierten Hypothese kein signifikanter Interaktionseffekt darstellbar war, könnte daran liegen, dass es möglicherweise zu Messfehlern (z.B. zu lange Lagerungszeit) beim Erheben des BDNF-Spiegels gekommen ist und andere Einflussfaktoren wie Körpergewicht, Alter (Lommatzsch et al., 2005), den Abnahmezeitpunkt der Blutentnahme (Begliuomini et al., 2008) sowie das Rauchverhalten (Shafiee et al., 2024) nicht berücksichtigt wurden. Des Weiteren könnte es sein, dass BDNF wirklich keinen moderierenden Effekt auf den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV hat. Zukünftig könnte eine größere Stichprobe die statistische Power erhöhen, damit auch geringe Interaktionseffekte festgestellt werden können.

5.5 Limitationen

Die Erhebung der Daten zur Alltagsbewegung der Patienten erfolgte mit dem Selbsterhebungsfragebogen FFKA. Schwächen von Fragebögen sind fehlerhafte Angaben durch die subjektive Wahrnehmung der Fragen, soziale Erwünschtheit sowie Einschränkungen von Auffassungsgabe und Gedächtnis. Die erhobenen Werte sind nicht objektiv überprüfbar. Fehlerhafte Angaben sind in der Patientengruppe häufiger anzunehmen als in der Kontrollgruppe, da bei Schizophrenie die kognitiven Fähigkeiten oft reduziert sind. Für eine alltagsnahe, weniger fehleranfällige Datenerhebung wäre die Nutzung von Fitnesstrackern in Zukunft denkbar.

Die Erhebung der cMRT-Daten setzt eine gewisse Stresstoleranz und ausreichende Compliance voraus, die Untersuchung in einem cMRT-Scanner zu absolvieren. Dies kann zu einem Selektions-Bias beitragen, da in der statistischen Analyse nur Probanden berücksichtigt wurden, die alle Untersuchungen absolvierten. Eine weitere Limitation ist, dass in der vorliegenden Arbeit keine einzelnen Sub-Felder des Hippocampus gemessen wurden. In umfangreicheren Arbeiten kann eine Untersuchung von Sub-Feldern eine differenziertere Darstellung von Volumenunterschieden gewährleisten.

Generell kann ein Selektions-Bias der Stichprobe angenommen werden, da nur motivierte Schizophreniepatienten, die eine grundlegende Compliance mitbrachten, an der umfangreicheren Hauptstudie teilnahmen. Abbrecher fielen in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zur Hauptstudie geringer ins Gewicht, da die verarbeiteten Daten nur aus dem ersten Testzeitpunkt der Hauptstudie stammten. Zudem wurden Patienten mit einer Substanzmittelabhängigkeit mit Ausnahme von Nikotin im Vorhinein ausgeschlossen. Dabei korreliert ein Substanzkonsum von Alkohol und Cannabis oft mit einem geringeren HCV (Wilson et al., 2017).

Des Weiteren zeigten die in der Arbeit erhobenen BDNF-Werte in der Laboranalyse einen Mittelwert von 0,924 ng/ml. Dieser Mittelwert ist im Vergleich zu den durchschnittlich gemessenen BDNF-Plasmaspiegeln in anderen Studien erhöht. Eine Studie von Lommatzsch und Kollegen (2005) ergab in einer Messung mit $N = 140$ gesunden Probanden unter Verwendung von monoklonalen Antikörpern und einem Sandwich-ELISA einen Mittelwert von 0,089 ng/ml im Plasma. Eine Studie von Wessels und Kollegen (2020) zeigte, dass Lagerungszeiten über sechs Monate und das Auftauen der Proben zu deutlich erhöhten BDNF-Plasma-Werten führen können. Dies führen die Autoren auf die Degranulation von in den Proben verbliebenen Thrombozyten zurück (Wessels et al., 2020). Der Ablauf der Hauptstudie über mehrere Testzeitpunkte erforderte eine längere Lagerungszeit und die Laboranalyse in einem externen Labor in Basel einen langen Transportweg der Proben. Zudem lässt sich eine mögliche Lücke in der Kühlkette mit Auftauen der Proben während des Transportes nicht sicher ausschließen. Die Erhöhung der vorliegenden BDNF-Werte könnte durch diese Faktoren erklärt werden.

5.6 Fazit und Ausblick

In der vorliegenden Dissertation wurden der Zusammenhang von körperlicher Aktivität und BDNF-Plasmaspiegeln mit dem HCV bei Schizophreniepatienten und gesunden Kontrollen untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass die Schizophreniepatienten ein geringeres HCV als die gesunden Kontrollen zeigten und weniger körperliche Aktivität mit einem geringeren HCV einherging. Dies stimmt mit bisherigen Forschungsergebnissen überein. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem BDNF-Plasmaspiegel und dem HCV sowie kein Moderationseffekt des BDNF-Plasmaspiegels zwischen körperlicher Aktivität und HCV festgestellt werden.

Zukünftig wird es wichtig sein, die Erhebung der BDNF-Spiegel unter standardisierten Bedingungen (z.B. fester Messzeitpunkt, kurze Lagerungs- und Transportzeiten) zu erheben und mehr Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Zusätzlich wäre es sinnvoll die Subfelder des Hippocampus im cMRT zu messen, um zu untersuchen, ob sich Effekte von körperlicher Aktivität vor allem in Regionen wie den Gyrus dentatus zeigen, da vor allem diese Region in Tierversuchen auf körperliche Aktivität mit einer Neurogenese ansprach (Pereira et al., 2007).

6. Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang von körperlicher Aktivität und BDNF-Plasmaspiegeln und dem HCV bei Schizophreniepatienten und gesunden Kontrollen untersucht. In die Studie wurden Männer und Frauen im Alter zwischen 18-55 Jahren eingeschlossen. Die Stichprobe umfasste insgesamt $N = 143$ Teilnehmer, davon $n = 74$ Patienten mit Schizophrenie und $n = 69$ gesunde Probanden. Die Probanden der Patientengruppe wurden in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf rekrutiert und hatten eine nach den Kriterien der ICD-10 diagnostizierte schizophrene Störung (F20.0-20.9 und F25). Die Hippocampusvolumina wurden mit Hilfe T1-gewichteter MRT-Bilder und der Computational Anatomy Toolbox 12 ermittelt. Die BDNF-Plasmaspiegel wurden mit einem ELISA Kit in einem externen Labor analysiert. Die körperliche Aktivität wurde anhand eines Selbsterhebungs-Fragebogens, dem FFKA, erhoben. Die Kontroll- und Patientengruppe unterschieden sich nicht signifikant in Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI und BDNF-Plasmaspiegel. Signifikante Unterschiede zeigten Patienten- und Kontrollgruppe bei dem FFKA-Gesamtwert, wo bei gesunden Probanden signifikant mehr körperliche Aktivität erhoben wurde als bei Patienten ($U = 3416,0$, $p < 0,001$). In der linearen Regression zeigte sich ein signifikanter Unterschied im HCV in der Patientengruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe ($t = -2,111$, $p = 0,037$) unter Berücksichtigung des Einflusses vom Gesamthirnvolumen ($t = 9,486$, $p < 0,001$). Es ließ sich zudem eine signifikante Korrelation von körperlicher Aktivität und dem HCV feststellen ($t = 2,104$, $p = 0,037$). Die Korrelation zwischen BDNF-Plasmaspiegel und HCV war nicht signifikant ($t = -0,478$, $p = 0,634$). Es wurde eine Moderationsanalyse durchgeführt, um zu bestimmen, ob die Interaktion zwischen BDNF und körperlicher Aktivität das HCV signifikant vorhersagt. Der Interaktionseffekt war nicht signifikant ($t = -1,236$, $p = 0,218$). Das vorliegende Ergebnis, dass bei Schizophreniepatienten im Vergleich zu gesunden Probanden ein signifikant geringeres HCV sowie einen positiven Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und HCV zeigte, steht im Einklang mit der Mehrheit bisheriger Studien. Der in mehreren Studien festgestellte Zusammenhang zwischen BDNF-Spiegel und HCV konnte allerdings nicht bestätigt werden. Schlussendlich sollten weitere Studien mit größerer Stichprobe, standardisierter Bewegungsintervention und kürzerer Lagerungszeit der BDNF-Plasmaproben sowie einheitlichen Blutentnahmebedingungen durchgeführt werden, um die Rolle von BDNF als Moderator des Zusammenhangs von körperlicher Aktivität und dem HCV weiter zu untersuchen.

Abstract

In the present study the relationship between physical activity and BDNF plasma levels and hippocampal volume was investigated in schizophrenia patients and healthy controls. The study included men and women aged 18-55 years. The sample comprised a total of $N = 143$ participants, $n = 74$ in the patients with schizophrenia and $n = 69$ in the healthy subjects. The subjects in the patient group were recruited at the Department of Psychiatry and Psychotherapy at the University Medical Centre Hamburg Eppendorf and had a schizophrenic disorder diagnosed according to the ICD-10 criteria (F20.0-20.9 and F25). Hippocampal volumes were determined using T1-weighted MRI images and the Computational Anatomy Toolbox 12. BDNF plasma levels were analysed with an ELISA kit in an external laboratory. Physical activity was assessed using a self-report questionnaire, the Freiburg Physical Activity Questionnaire (FFKA). The control and patient groups did not differ significantly in age, gender, height, weight, BMI and BDNF plasma levels. The patient and control group showed significant differences in the total score of the Freiburg Physical Activity Questionnaire, where significantly more physical activity was recorded in healthy subjects than in patients ($U = 3416,0, p < 0.001$). The linear regression showed a significant difference in hippocampus volume in the patient group compared to the control group ($t = -2,111, p = 0,037$), taking into account the influence of total brain volume ($t = 9,486, p < 0.001$). There was also a significant correlation between physical activity on hippocampal volume ($t = 2,104, p = 0.037$). The correlation between BDNF plasma levels and hippocampal volume was not significant ($t = -0,478, p = 0.634$). A moderation analysis was performed to determine whether the interaction between BDNF and physical activity significantly predicted hippocampal volume. The interaction effect was not significant ($t = -1,236, p = 0.218$). The present result, which showed a significantly lower HCV in schizophrenia patients compared to healthy subjects and a positive relationship between physical activity and HCV, is in line with the majority of previous studies. However, the correlation between BDNF levels and HCV found in several studies could not be confirmed. Finally, further studies with a larger sample size, standardised exercise intervention and shorter storage time of the BDNF plasma samples as well as standardised conditions of the blood collection should be conducted to further investigate the role of BDNF as a moderator of the relationship between physical activity and hippocampal volume.

7. Literaturverzeichnis

- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Herrmann, S. D., Meckes, N., Bassett Jr., D. R., Tudor-Locke, C., Greer, J. L., Vezina, J., Whitt-Glover, M. C., & Leon, A. S. (2011). 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*, 43(8), 1575–1581. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31821ece12>
- Amaral, D. L. P. (2007). Hippocampal Neuroanatomy. In P. M. Andersen R; Amaral D; Bliss T; O'Keefe J (Ed.), *The Hippocampus Book* (pp. 37–114). Oxford University Press.
- Andreasen, N. C. (1987). The diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(1), 9–22. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.1.9>
- Andreasen, N. C. (2010). The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 409–415. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/nandreasen>
- Angelucci, F., Gelfo, F., De Bartolo, P., Caltagirone, C., & Petrosini, L. (2011). BDNF concentrations are decreased in serum and parietal cortex in immunotoxin 192 IgG-Saporin rat model of cholinergic degeneration. *Neurochemistry International*, 59(1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.04.010>
- Araki, T., Ikegaya, Y., & Koyama, R. (2021). The effects of microglia- and astrocyte-derived factors on neurogenesis in health and disease. *European Journal of Neuroscience*, 54(5), 5880–5901. <https://doi.org/10.1111/ejn.14969>
- Autry, A. E., & Monteggia, L. M. (2012). Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*, 64(2), 238–258. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005108>
- Ávila-Gámiz, F., Pérez-Cano, A. M., Pérez-Berlanga, J. M., Mullor-Vigo, R. M., Zambrana-Infantes, E. N., Santín, L. J., & Ladrón de Guevara-Miranda, D. (2023). Sequential treadmill exercise and cognitive training synergistically increase adult hippocampal neurogenesis in mice. *Physiology & Behavior*, 266, 114184. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114184>
- Barde, Y. A., Edgar, D., & Thoenen, H. (1982). Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO Journal*, 1(5), 549–553. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1982.tb01207.x>
- Begliuomini, S., Lenzi, E., Ninni, F., Casarosa, E., Merlini, S., Pluchino, N., Valentino, V., Luisi, S., Luisi, M., & Genazzani, A. R. (2008). Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm. *Journal of Endocrinology*, 197(2), 429–435. <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0376>
- Birbaumer, N. S. R. F. (2010). *Biologische Psychologie* (7. Auflage). Springer Medizin.
- Booth, F. W., Roberts, C. K., & Laye, M. J. (2012). Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases. In *Comprehensive Physiology* (pp. 1143–1211). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110025>
- Cattaneo, A., Cattane, N., Begni, V., Pariante, C. M., & Riva, M. A. (2016). The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, 6(11), e958–e958. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.214>
- 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. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- Cope, E. C., & Gould, E. (2019). Adult Neurogenesis, Glia, and the Extracellular Matrix. *Cell Stem Cell*, 24(5), 690–705. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.03.023>

- 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. <https://doi.org/10.1002/wps.20420>
- Cotman, C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25(6), 295–301. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02143-4](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02143-4)
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L.-A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, 30(9), 464–472. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>
- Dadkhah, M., Saadat, M., Ghorbanpour, A. M., & Moradikar, N. (2023). Experimental and clinical evidence of physical exercise on BDNF and cognitive function: A comprehensive review from molecular basis to therapy. *Brain Behavior and Immunity Integrative*, 3, 100017. <https://doi.org/10.1016/j.bbii.2023.100017>
- Dalton, M. A., & Maguire, E. A. (2017). The pre/parasubiculum: a hippocampal hub for scene-based cognition? *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 17, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.06.001>
- 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. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv164>
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- DGPPN, Gühne, U., Weinmann, S., Riedel-Heller, S. G., & Becker, T. (2019). S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen : S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. In *Springer eBooks : Medicine* (2. Auflage, pp. 1 Online-Ressource (XXVI, 490 Seiten)). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-58284-8>
- Dilling, H., & Freyberger, H. J. (2019). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen*. (9.). Hogrefe Verlag.
- Driscoll, I., Martin, B., An, Y., Maudsley, S., Ferrucci, L., Mattson, M. P., & Resnick, S. M. (2012). Plasma BDNF Is Associated with Age-Related White Matter Atrophy but Not with Cognitive Function in Older, Non-Demented Adults. *PLoS ONE*, 7(4), e35217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035217>
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1116–1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013>
- Durany, N., Michel, T., Zöchling, R., Boissl, K. W., Cruz-Sánchez, F. F., Riederer, P., & Thome, J. (2001). Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophrenia Research*, 52(1–2), 79–86. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00084-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00084-0)
- Eack, S. M., & Newhill, C. E. (2007). Psychiatric Symptoms and Quality of Life in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 33(5), 1225–1237. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl071>

- Erickson, K. I., Hillman, C. H., & Kramer, A. F. (2015). Physical activity, brain, and cognition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 27–32.
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.01.005>
- Erickson, K. I., Hillman, C., Stillman, C. M., Ballard, R. M., Bloodgood, B., Conroy, D. E., Macko, R., Marquez, D. X., Petruzzello, S. J., & Powell, K. E. (2019). Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(6), 1242–1251.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001936>
- Erickson, K. I., Leckie, R. L., & Weinstein, A. M. (2014). Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiology of Aging*, 35 Suppl 2, S20–S28.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034>
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Heo, S., McLaren, M., Pence, B. D., Martin, S. A., Vieira, V. J., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2010). Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Associated with Age-Related Decline in Hippocampal Volume. *The Journal of Neuroscience*, 30(15), 5368–5375.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010>
- 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, 4(11), 1313–1317. <https://doi.org/10.1038/3305>
- Esvald, E.-E., Tuvikene, J., Kiir, C. S., Avarlaid, A., Tamberg, L., Sirp, A., Shubina, A., Cabrera-Cabrera, F., Pihlak, A., Koppel, I., Palm, K., & Timmusk, T. (2023). Revisiting the expression of BDNF and its receptors in mammalian development. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 16.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1182499>
- Falkai, P., Schennach, R., Lincoln, T., Schaub, A., & Hasan, A. (2016). Schizophrenie Psychosen. In H.-J. Möller, G. Laux, & H.-P. Kapfhammer (Eds.), *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie Band 2: Spezielle Psychiatrie* (pp. 1–92). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45028-0_64-1
- Falkai, P., Schwaiger, R., Schmitt, A., Röhl, L., & Maurus, I. (2023). Sporttherapie bei schizophrenen Psychosen: Von der Idee bis zur Leitlinie. *Das Gesundheitswesen*, 85(S 03), S212–S217. <https://doi.org/10.1055/a-2129-7421>
- Favalli, G., Li, J., Belmonte-de-Abreu, P., Wong, A. H. C., & Daskalakis, Z. J. (2012). The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 46(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.09.022>
- 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.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.007>
- Frey, I., Berg, A., Grathwohl, D., & Keul, J. (1999). Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität-Entwicklung, Prüfung und Anwendung. *Sozial- Und Präventivmedizin*, 44(2), 55–64. <https://doi.org/10.1007/bf01667127>
- Gaebel, W., & Wölwer, W. (2010). *Schizophrenie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Robert Koch Institut Berlin.
- Gama, C. S., Andreazza, A. C., Kunz, M., Berk, M., Belmonte-de-Abreu, P. S., & Kapczinski, F. (2007). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients

- with schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience Letters*, 420(1), 45–48.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.001>
- Gandhi, S., Gurusamy, J., Ragupathy, S. K., Damodharan, D., Ganesan, V., & Marimuthu, P. (2019). Healthy lifestyle behavior and personal control in people with schizophrenia with healthy controls: A cross-sectional comparative study. *Asian J Psychiatr*, 45, 95–98. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.09.008>
- Gaser C, & Dahnke R. (2016). *CAT - A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data*. <http://www.neuro.uni-jena.de/hbm2016/GaserHBM2016.pdf>
- Ghosh, A., Carnahan, J., & Greenberg, M. E. (1994). Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science*, 263(5153), 1618–1623.
<https://doi.org/10.1126/science.7907431>
- Gliwińska, A., Czubilińska-Łada, J., Więckiewicz, G., Świętochowska, E., Badeński, A., Dworak, M., & Szczepańska, M. (2023). The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Diagnosis and Treatment of Epilepsy, Depression, Schizophrenia, Anorexia Nervosa and Alzheimer's Disease as Highly Drug-Resistant Diseases: A Narrative Review. *Brain Sciences*, 13(2), 163.
<https://doi.org/10.3390/brainsci13020163>
- Gonçalves, J. T., Schafer, S. T., & Gage, F. H. (2016). Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior. *Cell*, 167(4), 897–914.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.021>
- Gratacòs, M., González, J. R., Mercader, J. M., de Cid, R., Urretavizcaya, M., & Estivill, X. (2007). Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met and Psychiatric Disorders: Meta-Analysis of Case-Control Studies Confirm Association to Substance-Related Disorders, Eating Disorders, and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 61(7), 911–922. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.025>
- Green, M. J., Matheson, S. L., Shepherd, A., Weickert, C. S., & Carr, V. J. (2011). Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 16(9), 960–972. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.88>
- Guo, J. Y., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2019). Memory and cognition in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 24(5), 633–642. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0231-1>
- Guo, X., Li, J., Wang, J., Fan, X., Hu, M., Shen, Y., Chen, H., & Zhao, J. (2014). Hippocampal and orbital inferior frontal gray matter volume abnormalities and cognitive deficit in treatment-naïve, first-episode patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 152(2–3), 339–343.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.12.015>
- Guthold, R., Stevens, G. A., Riley, L. M., & Bull, F. C. (2018). Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *The Lancet Global Health*, 6(10), e1077–e1086. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30357-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30357-7)
- Hasan, A., Falkai, P., Lehmann, I., Janssen, B., Wobrock, T., Zielasek, J., & Gaebel, W. (2020). Die aktualisierte S3-Leitlinie Schizophrenie. *Der Nervenarzt*, 91(1), 26–33.
<https://doi.org/10.1007/s00115-019-00813-y>
- Hassamal, S. (2023). Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1130989. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1130989>
- Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 295–301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
- Hofer, M., Pagliusi, S. R., Hohn, A., Leibrock, J., & Barde, Y. A. (1990). Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *The*

- EMBO Journal*, 9(8), 2459–2464. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb07423.x>
- Hohn, A., Leibrock, J., Bailey, K., & Barde, Y.-A. (1990). Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature*, 344(6264), 339–341. <https://doi.org/10.1038/344339a0>
- Howes, O. D., & Shatalina, E. (2022). Integrating the Neurodevelopmental and Dopamine Hypotheses of Schizophrenia and the Role of Cortical Excitation-Inhibition Balance. *Biological Psychiatry*, 92(6), 501–513. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.06.017>
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 677–736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
- Hurlemann, R., Jessen, F., Wagner, M., Frommann, I., Ruhrmann, S., Brockhaus, A., Picker, H., Scheef, L., Block, W., Schild, H. H., Moller-Hartmann, W., Krug, B., Falkai, P., Klosterkötter, J., & Maier, W. (2008). Interrelated neuropsychological and anatomical evidence of hippocampal pathology in the at-risk mental state. *Psychol Med*, 38(6), 843–851. <https://doi.org/10.1017/s0033291708003279>
- Iritani, S., Niizato, K., Nawa, H., Ikeda, K., & Emson, P. C. (2003). Immunohistochemical study of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in the hippocampal formation of schizophrenic brains. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(5), 801–807. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00112-X](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00112-X)
- Jonasson, L. S., Nyberg, L., Kramer, A. F., Lundquist, A., Riklund, K., & Boraxbekk, C.-J. (2017). Aerobic Exercise Intervention, Cognitive Performance, and Brain Structure: Results from the Physical Influences on Brain in Aging (PHIBRA) Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00336>
- Kang, H., & Schuman, E. M. (1996). A Requirement for Local Protein Synthesis in Neurotrophin-Induced Hippocampal Synaptic Plasticity. *Science*, 273(5280), 1402–1406. <https://doi.org/10.1126/science.273.5280.1402>
- Kaplan, D. R., & Miller, F. D. (2000). Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(3), 381–391. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00092-1](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00092-1)
- Karege, F., Schwald, M., & Cisse, M. (2002). Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience Letters*, 328(3), 261–264. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00529-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00529-3)
- Kempermann, G., Song, H., & Gage, F. H. (2015). Neurogenesis in the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(9), a018812. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018812>
- Keshavan, M. S., Nasrallah, H. A., & Tandon, R. (2011). Schizophrenia, “Just the Facts” 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res*, 127(1–3), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.011>
- Kim, A., Fagan, A. M., Goate, A. M., Benzinger, T. L. S., Morris, J. C., & Head, D. (2015). Lack of an association of BDNF Val66Met polymorphism and plasma BDNF with hippocampal volume and memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 15(3), 625–643. <https://doi.org/10.3758/s13415-015-0343-x>
- Kim, H., Song, B., So, B., Lee, O., Song, W., & Kim, Y. (2014). Increase of circulating BDNF levels and its relation to improvement of physical fitness following 12 weeks of combined exercise in chronic patients with schizophrenia: A pilot study. *Psychiatry Research*, 220(3), 792–796. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.020>

- Kimhy, D., Vakhrusheva, J., Bartels, M. N., Armstrong, H. F., Ballon, J. S., Khan, S., Chang, R. W., Hansen, M. C., Ayanruoh, L., Lister, A., Castrén, E., Smith, E. E., & Sloan, R. P. (2015). The Impact of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurocognition in Individuals With Schizophrenia: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 859–868. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv022>
- Kleemeyer, M. M., Kühn, S., Prindle, J., Bodammer, N. C., Brechtel, L., Garthe, A., Kempermann, G., Schaefer, S., & Lindenberger, U. (2016). Changes in fitness are associated with changes in hippocampal microstructure and hippocampal volume among older adults. *NeuroImage*, 131, 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.026>
- Klein, A. B., Williamson, R., Santini, M. A., Clemmensen, C., Ettrup, A., Rios, M., Knudsen, G. M., & Aznar, S. (2011). Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(03), 347–353. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000738>
- Kühn, S., Musso, F., Mobascher, A., Warbrick, T., Winterer, G., & Gallinat, J. (2012). Hippocampal subfields predict positive symptoms in schizophrenia: first evidence from brain morphometry. *Translational Psychiatry*, 2, e127. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.51>
- Kuo, F.-C., Lee, C.-H., Hsieh, C.-H., Kuo, P., Chen, Y.-C., & Hung, Y.-J. (2013). Lifestyle modification and behavior therapy effectively reduce body weight and increase serum level of brain-derived neurotrophic factor in obese non-diabetic patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 209(2), 150–154. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.020>
- Kuroki, N., Kubicki, M., Nestor, P. G., Salisbury, D. F., Park, H.-J., Levitt, J. J., Woolston, S., Frumin, M., Niznikiewicz, M., Westin, C.-F., Maier, S. E., McCarley, R. W., & Shenton, M. E. (2006). Fornix Integrity and Hippocampal Volume in Male Schizophrenic Patients. *Biological Psychiatry*, 60(1), 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.021>
- Leal, G., Bramham, C. R., & Duarte, C. B. (2017). BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity. *Vitam Horm*, 104, 153–195. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.10.004>
- Lee, J., Duan, W., & Mattson, M. P. (2002). Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *Journal of Neurochemistry*, 82(6), 1367–1375. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01085.x>
- 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 Schizophrenia*, 1(1), 15047. <https://doi.org/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. *Nature Neuroscience*, 20(11), 1434–1447. <https://doi.org/10.1038/nn.4661>
- Liu, P. Z., & Nusslock, R. (2018). Exercise-Mediated Neurogenesis in the Hippocampus via BDNF. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00052>
- Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, 26(1), 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002>
- Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., Lövdén, M., Lindenberger, U., Bäckman, L., Braun-Dullaeus, R., Ahrens, D., Heinze, H.-J., Müller, N. G., Lessmann, V., Sendtner, M., & Düzel, E. (2016). Relationships

- of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *NeuroImage*, 131, 142–154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.084>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.005>
- Mathew, I., Gardin, T. M., Tandon, N., Eack, S., Francis, A. N., Seidman, L. J., Clementz, B., Pearlson, 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. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.453>
- Maurus, I., Hasan, A., Röh, A., Takahashi, S., Rauchmann, B., Keeser, D., Malchow, B., Schmitt, A., & Falkai, P. (2019). Neurobiological effects of aerobic exercise, with a focus on patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(5), 499–515. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01025-w>
- Maurus, I., Röhl, L., Keeser, D., Karali, T., Papazov, B., Hasan, A., Schmitt, A., Papazova, I., Lembeck, M., Hirjak, D., Thieme, C. E., Sykova, E., Münz, S., Seitz, V., Greska, D., Campana, M., Wagner, E., Löhrs, L., Pömsl, J., ... Falkai, P. (2022). Associations between aerobic fitness, negative symptoms, cognitive deficits and brain structure in schizophrenia—a cross-sectional study. *Schizophrenia*, 8(1), 63. <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00269-1>
- McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 201. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
- Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinshtein, P. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
- Mondelli, V., Cattaneo, A., Murri, M. B., Di Forti, M., Handley, R., Hepgul, N., Miorrelli, A., Navari, S., Papadopoulos, A. S., Aitchison, K. J., Morgan, C., Murray, R. M., Dazzan, P., & Pariante, C. M. (2011). Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(12), 1677–1684. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06745>
- 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. <https://doi.org/10.1002/npr2.12031>
- Nawa, H., Takahashi, M., & Patterson, P. H. (2000). Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia—support for the developmental model. *Molecular Psychiatry*, 5(6), 594–603. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000730>
- Neeper, S. A., Góaucomez-Pinilla, F., Choi, J., & Cotman, C. (1995). Exercise and brain neurotrophins. *Nature*, 373(6510), 109–109. <https://doi.org/10.1038/373109a0>
- Nestor, P. G., Kubicki, M., Kuroki, N., Gurrera, R. J., Niznikiewicz, M., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2007). Episodic memory and neuroimaging of hippocampus and fornix in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 155(1), 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.12.020>

- Nieto, R., Kukuljan, M., & Silva, H. (2013). BDNF and Schizophrenia: From Neurodevelopment to Neuronal Plasticity, Learning, and Memory. *Frontiers in Psychiatry*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00045>
- Nucifora, F. C., Woznica, E., Lee, B. J., Cascella, N., & Sawa, A. (2019). Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiology of Disease*, 131, 104257. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
- Omlor, W., Rabe, F., Fuchs, S., Surbeck, W., Cecere, G., Huang, G.-Y., Homan, S., Kallen, N., Georgiadis, F., Spiller, T., Seifritz, E., Weickert, T., Bruggemann, J., Weickert, C., Potkin, S., Hashimoto, R., Sim, K., Rootes-Murdy, K., Quide, Y., ... Homan, P. (2025). Estimating Multimodal Structural Brain Variability in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Worldwide ENIGMA Study. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230806>
- Osimo, E. F., Beck, K., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2019). Synaptic loss in schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 549–561. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0041-5>
- 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. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.193>
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Evans, J. D., Patterson, T. L., Golshan, S., & Jeste, D. V. (2002). Heterogeneity in functional status among older outpatients with schizophrenia: employment history, living situation, and driving. *Schizophrenia Research*, 55(3), 205–215. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00218-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00218-3)
- Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., & Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology*, 37(12), 1553–1561. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00141-5)
- Pang, P. T., Teng, H. K., Zaitsev, E., Woo, N. T., Sakata, K., Zhen, S., Teng, K. K., Yung, W.-H., Hempstead, B. L., & Lu, B. (2004). Cleavage of proBDNF by tPA/Plasmin Is Essential for Long-Term Hippocampal Plasticity. *Science*, 306(5695), 487–491. <https://doi.org/10.1126/science.1100135>
- 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611721104>
- Pillai, A., Kale, A., Joshi, S., Naphade, N., Raju, M. S. V. K., Nasrallah, H., & Mahadik, S. P. (2010). Decreased BDNF levels in CSF of drug-naïve first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(04), 535. <https://doi.org/10.1017/S1461145709991015>
- Puhlmann, L. M. C., Linz, R., Valk, S. L., Vrticka, P., Vos de Wael, R., Bernasconi, A., Bernasconi, N., Caldaïrou, B., Papassotiriou, I., Chrousos, G. P., Bernhardt, B. C., Singer, T., & Engert, V. (2021). Association between hippocampal structure and serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in healthy adults: A registered report. *NeuroImage*, 236, 118011. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118011>
- Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M. V., Leick, L., Hart, E., Secher, N. H., Pedersen, B. K., & Pilegaard, H. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology*, 94(10), 1062–1069. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048512>

- Reis, H. J., Nicolato, R., Barbosa, I. G., Prado, P. H. T. do, Romano-Silva, M. A., & Teixeira, A. L. (2008). Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 439(2), 157–159. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.022>
- Ribeiro, D., Petrigna, L., Pereira, F. C., Muscella, A., Bianco, A., & Tavares, P. (2021). The Impact of Physical Exercise on the Circulating Levels of BDNF and NT 4/5: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8814. <https://doi.org/10.3390/ijms22168814>
- Rizos, E. N., Papathanasiou, M., Michalopoulou, P. G., Mazioti, A., Douzenis, A., Kastania, A., Nikolaidou, P., Laskos, E., Vasilopoulou, K., & Lykouras, L. (2011). Association of serum BDNF levels with hippocampal volumes in first psychotic episode drug-naïve schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 129(2–3), 201–204. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.011>
- Rodrigues-Amorim, D., Rivera-Baltanás, T., Bessa, J., Sousa, N., Vallejo-Curto, M. de C., Rodríguez-Jamardo, C., de las Heras, M. E., Díaz, R., Agís-Balboa, R. C., Olivares, J. M., & Spuch, C. (2018). The neurobiological hypothesis of neurotrophins in the pathophysiology of schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 106, 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.007>
- 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. *Molecular Psychiatry*, 26(7), 3524–3535. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.02.004>
- Sartorius, A., Hellweg, R., Litzke, J., Vogt, M., Dormann, C., Vollmayr, B., Danker-Hopfe, H., & Gass, P. (2009). Correlations and Discrepancies between Serum and Brain Tissue Levels of Neurotrophins after Electroconvulsive Treatment in Rats. *Pharmacopsychiatry*, 42(06), 270–276. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1224162>
- Scheewe, T. W., van Haren, N. E., Sarkisyan, G., Schnack, H. G., Brouwer, R. M., de Glint, M., Hulshoff Pol, H. E., Backx, F. J., Kahn, R. S., & Cahn, W. (2013). 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. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.008>
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. H. (2022). *PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie*. (6. Auflage). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b0000000615>
- Shafiee, A., Beiky, M., Mohammadi, I., Rajai, S., Jafarabady, K., Moradi, S., Beikmohamadi, M., & Teixeira, A. L. (2024). Effect of smoking on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) blood levels: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 349, 525–533. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.082>
- 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.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Watanabe, H., Komatsu, N., Okamura, N., Koike, K., Shinoda, N., Nakazato, M., Kumakiri, C., Okada, S., & Iyo, M. (2003). Serum brain-

- derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls. *Neuroscience Letters*, 351(2), 111–114.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.08.004>
- Song, X., Fan, X., Li, X., Kennedy, D., Pang, L., Quan, M., Chen, X., Gao, J., Zhang, W., Zhang, J., & Lv, L. (2014). Serum levels of BDNF, folate and homocysteine: in relation to hippocampal volume and psychopathology in drug naïve, first episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 159(1), 51–55.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.033>
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 188(6), 510–518. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.6.510>
- Stubbs, B., Firth, J., Berry, A., Schuch, F. B., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Veronesse, N., Williams, J., Craig, T., Yung, A. R., & Vancampfort, D. (2016). How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophrenia Research*, 176(2–3), 431–440.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.017>
- Szuhany, K. L., Bugatti, M., & Otto, M. W. (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.003>
- Takahashi, M., Shirakawa, O., Toyooka, K., Kitamura, N., Hashimoto, T., Maeda, K., Koizumi, S., Wakabayashi, K., Takahashi, H., Someya, T., & Nawa, H. (2000). Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Molecular Psychiatry*, 5(3), 293–300.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000718>
- Thomas, A. G., Dennis, A., Rawlings, N. B., Stagg, C. J., Matthews, L., Morris, M., Kolind, S. H., Foxley, S., Jenkinson, M., Nichols, T. E., Dawes, H., Bandettini, P. A., & Johansen-Berg, H. (2016). Multi-modal characterization of rapid anterior hippocampal volume increase associated with aerobic exercise. *NeuroImage*, 131, 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.090>
- Thome, J., Foley, P., & Riederer, P. (1998). Neurotrophic factors and the maldevelopmental hypothesis of schizophrenic psychoses. *Journal of Neural Transmission*, 105(1), 85–100. <https://doi.org/10.1007/s007020050040>
- Triviño-Paredes, J., Patten, A. R., Gil-Mohapel, J., & Christie, B. R. (2016). The effects of hormones and physical exercise on hippocampal structural plasticity. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 41, 23–43. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.03.001>
- van der Stouwe, E. C. D., van Busschbach, J. T., de Vries, B., Cahn, W., Aleman, A., & Pijnenborg, G. H. M. (2018). Neural correlates of exercise training in individuals with schizophrenia and in healthy individuals: A systematic review. *Neuroimage Clin*, 19, 287–301. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.018>
- van Erp, T. G. M., 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., ... Turner, J. A. (2016). Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular Psychiatry*, 21(4), 547–553.
<https://doi.org/10.1038/mp.2015.63>
- van Praag, H. (2009). Exercise and the brain: something to chew on. *Trends in Neurosciences*, 32(5), 283–290. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.12.007>
- van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neuroscience*, 2(3), 266–270. <https://doi.org/10.1038/6368>

- van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F. H. (2005). Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *The Journal of Neuroscience*, 25(38), 8680–8685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005>
- von Bohlen und Halbach, O., & von Bohlen und Halbach, V. (2018). BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function. *Cell Tissue Res*, 373(3), 729–741. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2782-x>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.001>
- Walker, M. A., Highley, J. R., Esiri, M. M., McDonald, B., Roberts, H. C., Evans, S. P., & Crow, T. J. (2002). Estimated Neuronal Populations and Volumes of the Hippocampus and Its Subfields in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159(5), 821–828. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.821>
- Wallwork, R. S., Fortgang, R., Hashimoto, R., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2012). Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 137(1–3), 246–250. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.031>
- Walter, H., Husemann, R., & Hölzel, L. P. (2024). Psychische Störungen in der ICD-11. *Nervenheilkunde*, 43(04), 167–176. <https://doi.org/10.1055/a-2216-7277>
- Wang, Y., Zhou, H., Luo, Q., & Cui, S. (2022). The effect of physical exercise on circulating brain-derived neurotrophic factor in healthy subjects: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain and Behavior*, 12(4). <https://doi.org/10.1002/brb3.2544>
- Watanabe, Y., Nunokawa, A., & Someya, T. (2013). Association of the *BDNF* C270T polymorphism with schizophrenia: Updated meta-analysis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67(2), 123–125. <https://doi.org/10.1111/pcn.12018>
- Webster, M. J., Herman, M. M., Kleinman, J. E., & Shannon Weickert, C. (2006). BDNF and trkB mRNA expression in the hippocampus and temporal cortex during the human lifespan. *Gene Expression Patterns*, 6(8), 941–951. <https://doi.org/10.1016/j.modgep.2006.03.009>
- Wessels, J. M., Agarwal, R. K., Somani, A., Verschoor, C. P., Agarwal, S. K., & Foster, W. G. (2020). Factors affecting stability of plasma brain-derived neurotrophic factor. *Scientific Reports*, 10(1), 20232. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77046-6>
- Wetmore, C., Ernfors, P., Persson, H., & Olson, L. (1990). Localization of brain-derived neurotrophic factor mRNA to neurons in the brain by in situ hybridization. *Experimental Neurology*, 109(2), 141–152. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(90\)90068-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(90)90068-4)
- Wilson, S., Bair, J. L., Thomas, K. M., & Iacono, W. G. (2017). Problematic alcohol use and reduced hippocampal volume: a meta-analytic review. *Psychological Medicine*, 47(13), 2288–2301. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000721>
- Zhao, J., Jiang, W., Wang, X., Cai, Z., Liu, Z., & Liu, G. (2020). Exercise, brain plasticity, and depression. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 26(9), 885–895. <https://doi.org/10.1111/cns.13385>
- Zugman, A., Pedrini, M., Gadelha, A., Kempton, M. J., Noto, C. S., Mansur, R. B., Santoro, M. L., Gama, C. S., Bressan, R. A., McGuire, P., Jackowski, A. P., & Brietzke, E. (2015). Serum brain-derived neurotrophic factor and cortical thickness are differently related in patients with schizophrenia and controls. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 234(1), 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.08.009>

8. Abkürzungsverzeichnis

BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BF10	Bayes-Faktor
BMI	Body-Mass-Index
CA	Cornu ammonis
CAT12	Computational Anatomy Toolbox 12
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
FFKA	Freiburger Fragebogen für körperliche Aktivität
HCV	Hippocampusvolumen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
mBDNF	mature BDNF
MPRAGE	Magnetization prepared gradient-echo sequence
MRT	Magnetresonanztomographie
NGF	Nerve growth factor
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PD	Posterior-Dichte
ROI	Region of Interest
ROPE	Region of Practical Equivalence
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
ZNS	Zentrales Nervensystem

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Darstellung der Hippocampusformation (Dalton & Maguire, 2017). Seite 13.

Abbildung 2. Histogramm der FFKA-Gesamtsumme von Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich. Seite 29.

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften der Stichprobe - Vergleich der Kontroll- und Patientengruppe. Die Gruppenvergleiche wurden mittels Mann-Whitney-U-Test erzielt mit Ausnahme von Geschlecht, hier wurde ein Chi²-Test verwendet. Seite 29.

Tabelle 2: Lineare Regression der MRT-Daten. Statistische Analyse des Zusammenhangs zwischen HCV und Gruppenzugehörigkeit. Seite 30.

Tabelle 3: Lineare Regression der Fragebogen- und MRT-Daten der verwendeten Stichprobe. Statistische Analyse des Zusammenhangs zwischen HCV und FFKA. Seite 31.

Tabelle 4: Lineare Regression der Fragebogen- und MRT- Daten der verwendeten Stichprobe. Statistische Analyse des Zusammenhangs zwischen HCV und BDNF-Plasmalevel. Seite 32.

Tabelle 5: Der Interaktionseffekt von BDNF und FFKA auf das HCV. Seite 33.

11. Erklärung des Eigenanteils

Hiermit erkläre ich, Mathea Meyer, dass ich die vorliegende Dissertation eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe verfasst habe.

Im Rahmen der Mitarbeit in der Arbeitsgruppe „Neuronale Plastizität“ im UKE erfolgte die Beteiligung an der Rekrutierung der Stichprobe, die Durchführung der neurokognitiven Testungen anhand der MATRICS Consensus Cognitive Battery und das Erheben verschiedener Fragebögen. Zu den erhobenen Daten gehört der in dieser Dissertation verwendete Freiburger Fragebogen für körperliche Aktivität.

Die Blutentnahme und Zentrifugierung mit Gewinnung von Plasma-Proben wurden eigenständig durchgeführt. Die Messung der BDNF-Plasmaspiegel mit Elisa Kit erfolgte durch ein externes Labor in Basel.

Als Vorbereitung auf das cMRT wurden mögliche Kontraindikationen ausgeschlossen. Die Durchführung des cMRT geschah durch erfahrende medizinisch-technischen Radiologie-Assistentinnen des Forschungsbereichs der Klinik und Poliklinik für neuroradiologische Diagnostik und Intervention im UKE. Die erhobenen cMRT-Daten wurden von Maxi Becker ausgewertet und zur Verfügung gestellt.

Die Fragestellung der Dissertation vor dem Hintergrund der aktuellen Forschung, die Literaturrecherche sowie die Entwicklung der Hypothesen wurden eigenständig erarbeitet. Die anschließende Datenanalyse wurde eigenständig durchgeführt. Beim Ausarbeiten der Fragestellung erhielt ich Beratung durch Maxi Becker, Djo Fischer und Prof. Dr. Simone Kühn. Im Rahmen der statistischen Auswertung erhielt ich Unterstützung durch Maxi Becker, die mir bei der Anwendung des statistischen Programms JASP und der Interpretation der Ergebnisse beratend zur Seite stand.

Ort, Datum

Unterschrift

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Ort, Datum

Unterschrift

13. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Gallinat, für die Betreuung dieser Arbeit sowie der freundlichen Hilfe und Unterstützung. Zudem danke ich Frau Prof. Dr. Kühn für die Möglichkeit, dass ich in der Arbeitsgruppe „Neuronale Plastizität“ erste Erfahrungen im klinisch forschenden Arbeiten machen durfte, und für die hilfreichen Anregungen im Rahmen der Themenfindung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Maxi Becker für die wertvolle Beratung und das stets konstruktive Feedback. Trotz der im Verlauf größeren räumlichen Entfernung gab es die Möglichkeit zur schnellen Erreichbarkeit.

Ebenfalls danke ich Djo Fischer aus der Arbeitsgruppe, auf deren hilfreiche Ratschläge und Feedback ich immer zählen konnte.

Ich möchte mich ebenfalls bei den Teilnehmenden der Studie bedanken, die diese Dissertation erst möglich gemacht haben.

Abschließend und in besonderem Maße möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Marita und Helmut, für ihre bedingungslose Unterstützung während der Zeit meines Studiums und der Phase der Promotion danken. Meinem Partner Thomas danke ich sehr herzlich, dass er mich mit viel Verständnis stets motiviert und unterstützt hat.

Vielen Dank an alle, die mich auf diesem Weg begleitet haben.