

**Veränderung der kardialen Regulation während
körperlicher Belastung bei Patienten mit Schizophrenie
und deren gesunden Verwandten ersten Grades**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Michael Grabarse

geboren am 27.09.1990

Gutachter

1. Herr Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, Jena
2. Herr PD Dr. Thomas Jochum, Gera
3. Herr Prof. Dr. Martin Brüne, Bochum

Tag der Verteidigung: 28.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Zusammenfassung	IX
1. Einleitung	1
1.1 Einführung zum Thema	1
1.2 Die Schizophrenie	4
1.2.1 Begriff, Definition und Epidemiologie	4
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie	4
1.2.3 Symptomatik und Psychopathologie	10
1.2.4 Diagnose und klinische Subtypen	11
1.2.5 Therapie.....	13
1.2.6 Verlauf und Prognose.....	16
1.3 Das autonome Nervensystem.....	17
1.3.1 Funktionelle Grundprinzipien	17
1.3.2 Organisation und anatomische Grundlagen	18
1.3.3 Autonome Steuerung der Herz-Kreislauffunktion	22
1.3.4 Die neuronale Steuerung des kardiovaskulären Systems während körperlicher Belastung.....	24
1.4. Die kardiale autonome Dysfunktion (CADF) schizophrener Patienten	26
2. Ziele der Arbeit	29
3. Methodik	30
3.1 Teilnehmer	30
3.1.1 Patientengruppe	30
3.1.2 Verwandtengruppe	30
3.1.3 Kontrollgruppe	30
3.1.4 Ausschlusskriterien	30
3.2 Erhebung klinischer Daten.....	31
3.2.1 Erfassung anthropometrischer Daten	31
3.2.2 Beurteilung des Rauchverhaltens	32
3.2.3 Beurteilung der sportlichen Aktivität.....	32
3.2.4 Erfassung psychotischer Symptome.....	33
3.3 Ablauf der leistungsphysiologischen Untersuchung.....	35

3.4 Messwerte und Analysemethoden	37
3.4.1 Parameter zur Beurteilung der Ausbelastung.....	37
3.4.2 Parameter zur Beurteilung der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit	39
3.4.3 Parameter der Herzfrequenzvariabilität.....	41
3.4.4 Untersuchung der chronotropen Response.....	44
3.5 Statistische Auswertungen	45
4. Ergebnisse	47
4.1 Multivariate Analyse zur Ausdauerleistungsfähigkeit.....	47
4.1.1 Sauerstoffaufnahme an der Ventilatorischen Schwelle 1	47
4.1.2 Maximale Sauerstoffaufnahme	48
4.1.3 Kovarianzanalyse	49
4.2 Multivariate Analyse der Herzratenvariabilität in Ruhe.....	49
4.2.1 RMSSD der Herzratenvariabilität	49
4.2.2 SD1 der Poincaré Plot Analyse der Herzratenvariabilität	50
4.3 Multivariate Analyse der maximalen Herzfrequenz und der Herzratenvariabilität unter Belastung	51
4.3.1 Maximale Herzfrequenz.....	51
4.3.2 Vagale Schwelle.....	52
4.4 Zusammenfassung der erhobenen Messwerte des Belastungstests.....	53
4.5 Determination der chronotropen Inkompetenz	53
4.6 Korrelationsanalysen.....	55
4.6.1 Korrelation des chronotropen Index mit Parametern der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit	55
4.6.2 Korrelation des chronotropen Index mit HRV-Parametern	56
4.6.3 Korrelation der klinischen Daten der Patientengruppe	57
5. Diskussion	58
5.1 Aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit auf submaximalem und maximalem Level.....	59
5.2 Herzratenvariabilität und vagale Schwelle	62
5.3 Chronotrope Response auf körperliche Belastung.....	65
5.3.1 Kardiale autonome Dysfunktion und chronotrope Inkompetenz schizophrener Patienten	68
5.3.2 Chronotrope Inkompetenz und körperliche Leistungsfähigkeit.....	73
5.4 Limitationen	75
5.5 Ausblick	77
6. Schlussfolgerungen	78

7. Literaturverzeichnis.....	79
8. Anhang	97
8.1 Erhebungsmaterialien	97
8.1.1 PANSS	97
8.1.2 SANS.....	99
8.1.3 SAPS	101
8.1.4 IPAQ.....	105
8.1.5 CPET-Protokoll.....	109
8.2 Danksagungen.....	111
8.3 Ehrenwörtliche Erklärung.....	112

Abkürzungsverzeichnis

α_1 -Rezeptor	Alpha-adrenerger Rezeptor vom Typ 1
AF	Atemfrequenz
ANOVA	univariate Analyse
ANS	Autonomes Nervensystem
ATP	Adenosintriphosphat
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
AZV	Atemzeitvolumen
β_2 -Rezeptor	Beta-adrenerger Rezeptor vom Typ 2
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BRS	Barorezeptorsensitivität
CADF	Kardiale autonome Dysfunktion
CAN	<i>central autonomic network</i>
CI	Chronotrope Inkompetenz
CO	Kohlenstoffmonoxid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COX-2	Cyclooxygenase vom Typ 2
CPET	<i>Cardiopulmonary Exercise Test</i>
D ₂ -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor vom Typ 2
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EPMS	extrapyramidalmotorische Störung
ExCO ₂	Exzess CO ₂ (Kohlendioxid-Überschuss)
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i> (Gamma-Aminobuttersäure)
GMR-3	metabotroper Glutamat-Rezeptor vom Typ 3
H ₁ -Rezeptor	Histamin-Rezeptor vom Typ 1
HF	Herzfrequenz
HFR	Herzfrequenzreserve
HRV	Herzratenvariabilität
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
5-HT _{1A} -Rezeptor	Serotonin-Rezeptor vom Typ 1, Subtyp A

5-HT2A-Rezeptor	Serotonin-Rezeptor vom Typ 2, Subtyp A
5-HT2C-Rezeptor	Serotonin-Rezeptor vom Typ 2, Subtyp C
HZV	Herzzeitvolumen
ICD-10	<i>International Classification System of Disease</i>
Il-6	Interleukin 6
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
LSD	Lysergsäurediethylamid
M1-5-Rezeptor	Muskarinerges Acetylcholinrezeptor vom Typ 1 bis 5
MANOVA	multivariate Analyse
MCR	<i>metabolic-chronotropic relationship</i>
MDMA	3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin
MR	Metabolische Reserve
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NMDA-Rezeptor	ionotroper Glutamat-Rezeptor
NN-Intervall	Normal-to-Normal Intervall im EKG
n.s.	nicht signifikant
O ₂	Sauerstoff
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PCP	Phenzyklidin
RMSSD	<i>Root Mean Squared of Successive Differences</i>
RPE	<i>Rating Perceived Exertion-Scale</i>
RQ	Respiratorischer Quotient
SANS	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SAPS	<i>Scale for the Assessment of Positive Symptoms</i>
SD1	standard deviation 1 der Poincaré Plot Analyse
SD2	standard deviation 2 der Poincaré Plot Analyse
SDNN	<i>standard deviation of Normal-to-Normal Intervals</i>
THC	Tetrahydrocannabinol
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VS	Vagale Schwelle
VT1	Ventilatorische Schwelle 1

VT2

Ventilatorische Schwelle 2

WHO

World Health Organisation

ZNS

Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine schwere psychiatrische Erkrankung, die mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität verbunden ist. Verschiedene Ursachen für diesen Zusammenhang werden diskutiert, darunter ein ungesunder Lebensstil mit Rauchen, wenig Bewegung, ungesunder Ernährung, Übergewicht, Substanzmissbrauch oder auch Nebenwirkungen der antipsychotischen Medikation. Weiterhin soll eine verminderte vagale Aktivität der kardialen Innervation (bspw. eine verminderte Herzratenvariabilität (HRV)) als Ausdruck einer kardialen autonomen Dysfunktion (CADF) bei Patienten mit Schizophrenie diesem erhöhten kardiovaskulären Risiko zugrunde liegen. Da auch Verwandte ersten Grades schizophrener Patienten Veränderungen der HRV zeigen, ist ein genetischer Hintergrund zu vermuten. Regelmäßiger Sport gilt gemeinhin als protektiver Faktor hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und erhöht außerdem den Vagotonus. Schizophrene Patienten weisen meist eine verminderte sportliche Leistungsfähigkeit auf. Dass sich durch Sport positive Effekte auf die Psychopathologie und die kognitive Funktion schizophrener Patienten erzielen lassen, konnte bereits in früheren Studien gezeigt werden.

Zielsetzung der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, inwieweit die kardiale autonome Dysfunktion die körperliche Leistungsfähigkeit der oben genannten Populationen beeinflusst. Einen zentralen Punkt stellte die Betrachtung der chronotropen Response, also der adäquaten Zunahme der Herzfrequenz auf eine körperliche Belastung, dar.

Wir untersuchten 20 schizophrene Patienten, 20 Verwandte ersten Grades schizophrener Patienten und 20 Kontrollprobanden, die entsprechend Alter, Geschlecht, Körperhöhe, Körpergewicht, BMI und Körperfettanteil angeglichen wurden. Alle Probanden absolvierten einen Belastungstest bis zur Ausbelastung auf einem Fahrrad-Ergometer. Die HRV wurde anhand verschiedener Parameter in Ruhe und anhand der sogenannten vagalen Schwelle unter Belastung untersucht. Es wurden zudem die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit auf maximalem (maximale Sauerstoffaufnahme VO_2_{peak}) und submaximalem (Sauerstoffaufnahme zur Ventilatorischen Schwelle 1 VO_2_{VT1}) Niveau erfasst. Die chronotrope Response wurde mithilfe des chronotropen Index beurteilt.

Wir konnten im Einklang mit früheren Studien eine signifikant verminderte HRV der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Ruhebedingungen zeigen. Auch die vagale Schwelle als Ausdruck der vagalen Modulation unter Belastung war in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verringert. Die HRV-Werte und die vagalen Schwellen der Verwandtengruppe zeigten weder zu der Patienten- noch zu der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede.

Sowohl auf maximalen als auch auf submaximalen Stufen beobachteten wir eine signifikant verminderte aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, während die Verwandtengruppe sich zu keiner der beiden anderen Gruppen signifikant unterschied.

Eine unzureichende chronotrope Response, ein inadäquater Herzfrequenzanstieg unter der Belastung also, wurde ab einem chronotropen Index $< 0,8$ definiert und als chronotrope Inkompetenz (CI) bezeichnet. 35% der untersuchten Patienten und ein Verwandter (5%) erfüllten die Kriterien einer CI. Kein Kontrollproband bot eine CI. Es bestand für die Patientengruppe eine signifikante Korrelation zwischen chronotroper Response und der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit.

Unsere Ergebnisse verdeutlichen die kardialen autonomen Funktionsstörungen schizophrener Patienten sowohl in Ruhe als auch unter Belastung. Eine solche Veränderung konnte anhand der vorliegenden Daten für die Verwandtengruppe nicht gezeigt werden. Den zentralen Punkt der vorliegenden Untersuchung stellt die CI dar, welche als starker und unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität gilt. Wir vermuten, dass sich die CI auf der Grundlage der CADF manifestiert, wobei jedoch zusätzliche begünstigende Faktoren womöglich eine Rolle spielen. Die exakte Pathophysiologie konnte durch das benutzte Studiendesign nicht vollständig geklärt werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die gestörte chronotrope Response mit einer verminderten aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit schizophrener Patienten assoziiert ist und somit die CADF die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten einschränkt. Die CI könnte in Zukunft als wichtiger Marker zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos bei an Schizophrenie erkrankten Patienten herangezogen werden. Die Ergebnisse geben zusätzliche Hinweise auf die Auswirkungen der veränderten Regulation der kardialen Funktion schizophrener Patienten und deren Verwandten unter Belastung. Außerdem wird erneut betont, dass die regelmäßige Kontrolle der körperlichen, insbesondere der kardialen, Gesundheit auch in der psychiatrischen Versorgung eine große Bedeutung haben sollte und geeignete therapeutische Strategien (beispielsweise Sporttherapie, internistisch-medikamentöse Therapie) weiter evaluiert und etabliert werden müssen.

1. Einleitung

1.1 Einführung zum Thema

Patienten, die an einer schizophrenen Erkrankung leiden, zeigen eine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung (Saha et al. 2007, Osby et al. 2000, Allebeck 1989, Nordentoft et al. 2013). Neben einer deutlich erhöhten Suizidrate spielen auch natürliche Todesursachen eine nennenswerte Rolle (Hennekens et al. 2005, Correll et al. 2017). Insbesondere ein vermehrtes Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und assoziierter Todesfälle trägt hierzu bei (Ringen et al. 2014, Hennekens et al. 2005, Azad et al. 2015). Für dieses erhöhte kardiovaskuläre Risiko werden verschiedene Ursachen diskutiert.

Zum einen gehört ein ungesunder Lebensstil mit Rauchen, Substanzmissbrauch, ungesunder Ernährung und Übergewicht dazu (Laursen et al. 2014). Eng damit verbunden zeigen die Patienten zudem häufig weitere Merkmale des sogenannten metabolischen Syndroms mit arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und pathologischer Glukosetoleranz (Hennekens 2007, Koponen et al. 2008).

Neben der Assoziation dieser Befunde zum Lebensstil der Patienten liegt ein Erklärungsansatz durch die Einnahme antipsychotischer Medikamente nahe (De Hert et al. 2009). Zusätzlich zu den metabolischen Nebenwirkungen scheinen die derzeit gebräuchlichen Antipsychotika einen direkten Einfluss auf die elektrische Funktion des Herzens zu haben, indem sie die myokardiale Erregungsrückbildung beeinträchtigen und auf diese Weise zu einer Verlängerung der QTc-Zeit führen. Dieser Effekt ist dosisabhängig und für viele Antipsychotika belegt. (Benkert und Hippus 2011). Die Psychopharmaka-induzierte QTc-Verlängerung wiederum erhöht das Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien. Dieses Risiko steigt weiter an, wenn kardiale Risikofaktoren hinzukommen (Haddad und Anderson 2002). In Studien konnte für Patienten mit Antipsychotika-Einnahme ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod gezeigt werden (Ray et al. 2009, Ray et al. 2001, Taylor 2009, Jones et al. 2013).

Durch die beschriebenen Faktoren kommt es somit sowohl vermehrt zu strukturellen Veränderungen des Herzens, insbesondere durch eine koronare Herzerkrankung (Hennekens et al. 2005) als auch zu medikamentös induzierten, elektrophysiologischen Auffälligkeiten. Folglich entsteht ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod.

Interessanterweise scheinen jedoch Veränderungen der kardiovaskulären Funktionsweise, abgesehen von den beschriebenen Mechanismen, auch Teil der schizophrenen Erkrankung an

sich zu sein (Hennessy et al. 2002, Bär 2015, Mujica-Parodi et al. 2005, Zahn et al. 1981, Koponen et al. 2008). Hohe Herzfrequenzen wurden von Kraepelin schon lange vor Einführung der Psychopharmaka berichtet. Mittlerweile gibt es zahlreiche Befunde, welche Veränderungen des autonomen Nervensystems (ANS) bei schizophrenen Patienten, auch unabhängig von der Einnahme einer antipsychotischen Medikation, zeigen. So weisen unmedizierte Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erhöhte Ruheherzfrequenzen und eine eingeschränkte Herzratenvariabilität (HRV) auf (Clamor et al. 2016, Bär et al. 2007a, Chang et al. 2013, Birkhofer et al. 2005, Lee et al. 2011, Quintana et al. 2016, Alvares et al. 2016). Die HRV beschreibt die Schwankung der Herzfrequenz um den Mittelwert und wird maßgeblich durch das ANS beeinflusst, wobei eine verminderte Aktivität des Parasympathikus zu einer verminderten HRV führt (Birkhofer et al. 2005). Auch andere Parameter der autonomen Funktion des kardiovaskulären und respiratorischen Systems zeigen Auffälligkeiten: Es konnte eine verringerte Baroreflexsensitivität (Bär et al. 2007b) , ein verändertes Atemmuster sowie eine veränderte kardio-respiratorische Kopplung (Bär et al. 2012, Berger et al. 2010) bei unmedizierten schizophrenen Patienten gezeigt werden. Insgesamt scheint dieser kardialen autonomen Dysfunktion (CADF) eine verminderte vagale (parasympathische) Aktivität zu Grunde zu liegen (Bär et al. 2005, Mujica-Parodi et al. 2005). Eine gleichzeitig gesteigerte sympathische Aktivität ist zu vermuten, obgleich es weniger Belege hierfür gibt (Bär et al. 2007c). Die klinische Relevanz dieser Befunde kommt durch den Bezug von kardialer autonomer Dysfunktion und der Erhöhung des kardiovaskulären Risikos zum Tragen (Handa et al. 2012, Pecanha et al. 2014, Zafrir et al. 2016).

Weiterhin konnten auch bei gesunden Verwandten ersten Grades schizophrener Patienten ähnliche Auffälligkeiten des ANS gefunden werden. So zeigen auch jene Verwandte eine eingeschränkte HRV (Bär et al. 2010, Berger et al. 2010) sowie weitere kardiovaskuläre und metabolische Dysfunktionen (Mothi et al. 2015). Diese lassen einen genetischen Hintergrund der veränderten autonomen Regulation im Rahmen der schizophrenen Erkrankung vermuten (Mothi et al. 2015, Bär et al. 2010). Somit scheint die kardiale autonome Dysfunktion bei an Schizophrenie Erkrankten nicht nur eine kurzzeitige, stressbedingte Auffälligkeit oder eine Medikamentenwirkung zu sein, sondern vielmehr stellt sie eine grundlegende, chronische Veränderung dar. Eine gemeinsame pathophysiologische Grundlage zwischen Schizophrenie und kardiovaskulären Erkrankungen ist anzunehmen.

In anderen autonom innervierten Systemen zeigten sich ebenfalls Auffälligkeiten bei an Schizophrenie erkrankten Patienten, so wie bspw. eine Veränderung der elektrodermalen

Hautaktivität (Zahn et al. 1981), der Pupillomotorik (Bär et al. 2008c) oder auch der gastralen Motilität (Peupelmann et al. 2009).

Ein allgemein akzeptierter, protektiver Faktor zur Senkung des kardiovaskulären Risikos ist sportliche Betätigung (Myers et al. 2002). Weiterhin gibt es Belege dafür, dass körperliches Training die vagale Aktivität steigern und die sympathische Aktivität senken kann, woraus wiederum ein kardio-protektiver Effekt resultiert (Sugawara et al. 2001, Hottenrott et al. 2006). Die Bewegungstherapie ist ein häufiger Bestandteil der stationären Behandlung schizophrener Patienten. Insbesondere die positiven Auswirkungen sportlicher Betätigung auf die Psychopathologie und die kognitiven Funktionen konnten in den letzten Jahren z. T. belegt werden (Malchow et al. 2013, Oertel-Knochel et al. 2014, Malchow et al. 2015). Dabei spielen möglicherweise neurobiologische Veränderungen über eine positive Beeinflussung der Plastizität des Gehirns durch physische Betätigung eine Rolle (Falkai et al. 2013, Malchow et al. 2016, Scheewe et al. 2013b). Bisher gibt es wenige Untersuchungen, ob und wie sich die CADF schizophrener Patienten während körperlicher Belastung manifestiert bzw. inwieweit sich regelmäßige körperliche Betätigung positiv auf diese Dysfunktionen auswirkt. Ostermann et al. konnten eine veränderte autonome Innervation des Herzens und des respiratorischen Systems schizophrener Patienten auch während eines schrittweisen Belastungstests zeigen (Ostermann et al. 2013). Weiterhin ist uns keine Studie bekannt, in welcher die körperliche Fitness und die autonome kardiale Funktion unter Belastung bei Verwandten ersten Grades schizophrener Patienten untersucht worden ist. Ziel unserer Studie war deshalb die weiterführende Untersuchung der körperlichen Fitness und der kardialen autonomen Funktion unter körperlicher Belastung bei schizophrenen Patienten und gesunden Verwandten ersten Grades im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

1.2 Die Schizophrenie

1.2.1 Begriff, Definition und Epidemiologie

Der deutsche Psychiater Emil Kraepelin fasste am Ende des 19. Jahrhunderts die Erscheinungsbilder der Erkrankung unter dem Namen „Dementia praecox“ zusammen, um zu verdeutlichen, dass die Krankheitsgruppe zu schweren kognitiven Einbußen führen und bereits im jungen Alter beginnen kann. 1911 prägte der Psychiater Eugen Bleuler den Begriff der „Schizophrenie“ und bezog sich damit auf die eigenartige Spaltung des psychischen Erlebens der Patienten. Im Weiteren gelang es Kurt Schneider durch die Zusammenstellung sogenannter Symptome ersten und zweiten Ranges die Schizophrenie enger zu definieren und die Diagnosestellung zu operationalisieren (Ebert 2003).

Auch heute wird die Schizophrenie als eine grundlegende Störung des Denkens und der Wahrnehmung definiert und ist weiterhin durch verflachte oder inadäquate Affekte gekennzeichnet. Charakteristische psychopathologische Phänomene sind Gedankenlautwerden, Gedankenausbreitung, Gedankeneingebung oder -entzug, akustische Halluzinationen in Form von Stimmenhören sowie Wahn (beispielsweise Kontrollwahn, Beeinflussungswahn oder das Gefühl des Gemachten) (WHO 2016).

Die Prävalenz der schizophrenen Erkrankung wird mit etwa 1 % angegeben, wobei Männer und Frauen annähernd gleich häufig betroffen sind, Frauen jedoch durchschnittlich 5 Jahre später erkranken. Dabei scheint die Prävalenz in verschiedenen Ländern mit anderen soziokulturellen Bedingungen ungefähr gleich zu sein (Möller 2009). Schätzungsweise 45 % der schizophrenen Patienten sind Teil der untersten sozialen Schicht. Dieser Aspekt wird mit der Drift-Hypothese erklärt, wonach schizophrene Patienten aufgrund der Erkrankung einen beruflichen und sozialen Abstieg durchlaufen (Ebert 2003).

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie

Nach heutigem Wissensstand geht man von einer multifaktoriellen Entstehung der Schizophrenie aus (Möller 2009). Sowohl genetische als auch neurochemische und hirmorphologische Auffälligkeiten schizophrener Patienten konnten gezeigt werden, ferner werden immunologische, toxische (Drogen) und psychosoziale Einflüsse diskutiert. Das *Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell* integriert alle beteiligten Mechanismen: Es geht von Faktoren aus, die zu einer erhöhten Vulnerabilität oder Disposition für die Manifestation der schizophrenen Psychose führen. Zu diesen prädisponierenden Faktoren gehören genetische und nicht-genetische (Geburtskomplikationen, prä- oder perinatale Infektionen,

immunologische Vorgänge, psychosoziale Faktoren) Einflüsse, welche wiederum zu Hirnfunktionsstörungen und möglicherweise zu einer prämorbidem Persönlichkeitsentwicklung führen. Kommt nun ein biologischer oder psychosozialer Stressor hinzu, werden die schon reduzierten Anpassungsleistungen des Gehirns und die unzureichenden Bewältigungsstrategien (Coping) überfordert. Daraus resultiert die Manifestation der schizophrenen Erkrankung (Möller 2009, Hofer und Fleischhacker 2012).

Genetische Befunde

Eine genetische Disposition für die Erkrankung konnte wiederholt in Familien-, Zwillings- und Adoptivstudien gezeigt werden und gilt als gut gesichert. Die Morbidität liegt in betroffenen Familien deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. So steigt das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, von 1% in der Allgemeinbevölkerung auf 10% bei Verwandten ersten Grades. Sind beide Elternteile erkrankt, steigt das Risiko für das Kind auf 40% (Möller 2009). In Zwillingsstudien zeigte sich die Disposition am deutlichsten: Bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanzrate für die Prävalenz der Erkrankung bei ca. 50%, bei zweieiigen Zwillingen bei ca. 15% (Möller 2009). Aus dem Vergleich der Auftretenswahrscheinlichkeit der schizophrenen Erkrankung zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen lässt sich die Heritabilität berechnen, die somit den genetischen Beitrag zur Krankheitsentstehung angibt. Diese wird für die Schizophrenie auf ca. 80 % geschätzt (Renschmidt und Theisen 2011). Auch Adoptionsstudien weisen auf eine genetische Ätiologie der Erkrankung hin. Sowohl Kinder Schizophrener, die nicht bei ihren biologischen Eltern aufgewachsen sind, als auch Kinder, die bei ihren biologischen Eltern mit Schizophrenie aufgewachsen sind, zeigen ähnliche Risiken für den Ausbruch der Erkrankung. Der Einfluss familiärer Umgebungsfaktoren scheint somit vergleichsweise gering (Bondy 2002). Die genetische Disposition folgt einer polygenen Vererbung, d.h. sie folgt nicht einen einfachen autosomal-dominanten oder –rezessiven Erbgang. Vielmehr scheinen verschiedene Gene sowohl untereinander als auch mit Umgebungsfaktoren zu interagieren. So kommt es zu Genkonstellationen, die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung der Erkrankung zeigen, wobei jedes einzelne Gen nur einen geringen Teil beiträgt.

In einer genomweiten Assoziationsstudie zur Schizophrenie mit knapp 37.000 Patienten im Vergleich zu 113.000 gesunden Kontrollen konnten 108 Genloci identifiziert werden, die mit der schizophrenen Erkrankung assoziiert sind (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics 2014). Innerhalb dieser Loci liegen u.a. die Gene für den Dopamin D2-

Rezeptor und Gene, die in die glutamaterge Neurotransmission involviert sind. Somit unterstützen diese Befunde gängige pathophysiologische Hypothesen zur Krankheitsentstehung.

Neben diesen häufigen Varianten mit einer geringen Risikoerhöhung zur Entwicklung einer Schizophrenie, konnten zusätzlich seltene Copy number variations (CNV) detektiert werden, die mit deutlich erhöhten Chancen zur Krankheitsentstehung einhergehen. Bei CNVs handelt es sich um Duplikationen oder Deletionen einiger DNA-Abschnitte mit einer Länge von mindestens 1000 Basenpaaren, die aber zu klein sind um sie mit konventioneller Karyotypisierung zu sehen. Hervorzuheben sind CNVs in der Region 22q11, die bei schizophrenen Patienten deutlich häufiger zu finden sind und mit einem bis zu 60-fach erhöhten Risiko einhergehen (Marshall et al. 2017).

Morphologische und neuropathologische Befunde

Durch neuropathologische (post-mortem) Untersuchungen konnten strukturelle Veränderungen bei schizophrenen Patienten gezeigt werden, die sich auch am lebenden Patienten mittels moderner bildgebender Verfahren bestätigen ließen. Einer der am besten belegten Befunde ist die Erweiterung der Ventrikel (Seitenventrikel, 3. Ventrikel). Gleichzeitig zeigen sich spezifische Substanzdefizite im Bereich des Temporallappens (Hippocampus, Amygdala, Regio entorhinalis, Gyrus temporalis superior). Veränderungen im Bereich des Frontallappens sind weniger deutlich ausgeprägt und auch eine Verkleinerung des Thalamus und des Kleinhirns wird diskutiert. Dagegen scheint es in Folge der Antipsychotika-Gabe zu einer Vergrößerung der Basalganglien zu kommen (Falkai und Vogele 2002). Histologische Untersuchungen ergaben einen Parenchymverlust, eine pathologische Zellanordnung sowie eine reduzierte Nervenzellzahl im Bereich der Strukturen des Temporallappens. Diese Veränderungen werden als Folge einer gestörten Hirnentwicklung gesehen, die durch genetische oder exogene Faktoren bedingt sein könnte. Exogene Faktoren könnten prä- und perinatale Traumata, wie Infektionen, Sauerstoffmangel oder verschiedene Toxine sein. Die Folge ist eine gestörte Bildung von Synapsen und Neuriten und eine gestörte Migration der Neurone. Ein weiterer, indirekter Hinweis auf eine embryonale Schädigung des Gehirns ist das Fehlen einer Gliose, wie sie bei neurodegenerativen Erkrankungen zu finden ist (Hofer und Fleischhacker 2012).

In den modernen Verfahren der funktionellen Bildgebung können durch Untersuchung der regionalen Hirndurchblutung Rückschlüsse auf den regionalen Metabolismus und die neuronale Aktivität gezogen werden. Bei schizophrenen Patienten lässt sich im Bereich des

dorsolateralen präfrontalen Kortex eine Minderung des Blutflusses und des Metabolismus zeigen. Dieser Befund wird als Hypofrontalität bezeichnet und mit kognitiven Störungen (Dysfunktion des Arbeitsgedächtnisses) in Verbindung gebracht (Falkai und Vogeley 2002, Hofer und Fleischhacker 2012).

Betrachtet man zusammenfassend die beschriebenen Befunde aus post-mortem Untersuchungen und Bildgebung, so deutet sich ein gestörtes neuronales Netzwerk als neurobiologische Grundlage der Schizophrenie an. Diese Störung umfasst vermutlich das gesamte Gehirn, die deutlichsten Veränderungen zeigen sich jedoch im Bereich des Temporallappens, des Frontallappens und des Parietallappens. Die Ursache hierfür scheint eine beeinträchtigte Entwicklung und Reifung des Gehirns zu sein (Falkai und Vogeley 2002).

Biochemische Veränderungen

Funktionsstörungen im Bereich des Neurotransmitterstoffwechsel und der Regelmechanismen im zentralen Nervensystem (ZNS) spielen eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der schizophrenen Psychose. Dies liegt nahe, da auch die Antipsychotika ihre Wirkung über eine Beeinflussung der neurobiochemischen Mechanismen entfalten.

Die bedeutendste Erklärung ist die Dopamin-Hypothese. Diese geht von einer Pathologie des dopaminergen Systems aus und stützt sich darauf, dass eine schizophrene Positivsymptomatik durch Dopamin-Agonisten wie Amphetamine ausgelöst und durch Dopamin-Antagonisten wie die klassischen Neuroleptika behandelt werden kann. Bildgebende Verfahren zeigen zudem eine verstärkte Dopaminausschüttung im Striatum. Mittlerweile geht man jedoch nicht mehr von einer allgemeinen Hyperaktivität des dopaminergen Systems aus, vielmehr scheint eine komplexe Dysregulation vorzuliegen. So lässt sich die Positivsymptomatik durch die gesteigerte Aktivität mesolimbischer dopaminergere Bahnen erklären, während die Hypoaktivität mesokortikaler dopaminergere Bahnen mit kognitiven Defiziten und der Negativsymptomatik in Beziehung gesetzt wird (Hofer und Fleischhacker 2012).

Neuere Antipsychotika wie Clozapin wirken nicht ausschließlich über einen Dopamin-Antagonismus. Dies legt nahe, dass neben Dopamin auch weitere Neurotransmitter eine Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie spielen. Dabei sind die Transmittersysteme von Glutamat, Serotonin und GABA von Bedeutung, die über komplexe Regelkreise untereinander und mit dem dopaminergen System verbunden sind.

Analog zur Dopamin-Hypothese stützt sich auch die Glutamat-Hypothese auf pharmakologische Beobachtungen. So können Glutamat-Rezeptor-Antagonisten (NMDA-Rezeptor-Antagonisten) wie Ketamin oder Phencyklidin (PCP) paranoid- halluzinatorische

Zustände hervorrufen. Auch kann eine Negativsymptomatik mit begleitenden kognitiven Störungen durch diesen NMDA-Antagonismus ausgelöst werden. Somit wird eine Hypofunktion des glutamatergen Systems als ein ursächlicher Faktor in der Pathogenese der Schizophrenie angesehen. Dieser führt auf kortikaler Ebene zu einer präfrontalen Dysfunktion mit kognitiven Störungen und durch den Wegfall der Inhibition (Enthemmung) mesolimbischer dopaminergere Bahnen zu dopaminergere Überfunktion. Weiterhin wird die Hypothese durch die Identifizierung der Kandidatengene gestützt, von denen ein Teil in der glutamatergen Transmission involviert ist (Remschmidt und Theisen 2011).

Das serotonerge System wurde unter anderem aufgrund der psychomimetischen Effekte von LSD, das strukturell dem Serotonin (5-HT) ähnelt, als mögliche Ursache der Schizophrenie in Betracht gezogen. Auch Clozapin entfaltet seine Wirkung teilweise über einen Serotonin-Rezeptorantagonismus. Es konnte bei schizophrenen Patienten eine Vermehrung von 5-HT_{1A} Rezeptoren im präfrontalen und im temporalen Kortex sowie eine Erniedrigung von 5-HT₂ Rezeptoren im präfrontalen Kortex gezeigt werden. Die Serotonin-vermittelte Hemmung des präfrontalen Kortex auf subkortikale Strukturen entfällt somit, dies könnte dort zu einer erhöhten dopaminergere Transmission führen (Hofer und Fleischhacker 2012).

GABA stellt wohl den wichtigsten, inhibitorischen Transmitter im ZNS dar. In der Pathophysiologie der Schizophrenie scheint GABA ein verbindendes Glied zwischen der Glutamat- und der Dopamin-Hypothese zu sein. Neurochemische Untersuchungen konnten zeigen, dass eine Blockade GABAerger Neurone eine dopaminergere Hyperaktivität erzeugen. Es wird angenommen, dass ein Defizit der GABAerger Transmission in der Entwicklung der Schizophrenie eine Rolle spielt (Remschmidt und Theisen 2011).

In der Betrachtung der Neurochemie stellt wohl jeder monomechanistische Ansatz eine zu starke Vereinfachung dar; vielmehr werden psychische Störungen wie die Schizophrenie durch Dysbalancen verschiedener Transmittersysteme ausgelöst. Die beschriebenen Teilbereiche müssen in einem funktionellen und integrativen, pathophysiologischen Kontext betrachtet werden, welcher die zahlreichen Interaktionen der Systeme untereinander einschließt (Remschmidt und Theisen 2011).

Toxische Einflüsse/ Drogen

Eine schizophreniforme Symptomatik kann durch Intoxikation mit oder plötzlichen Entzug von psychotropen Substanzen erzeugt werden. Dazu sind prinzipiell nahezu alle psychotropen Substanzen in der Lage. (Messer und Schmauß 2002) Eine wesentliche Rolle nehmen dabei Cannabis (Wirkstoff Tetrahydrocannabinol, THC), Amphetamine (z.B. MDMA) und

Halluzinogene (z.B. LSD, Mescaline) ein. Die Wirkung kommt durch Eingreifen in die komplexen, biochemischen Transmittersysteme zustande, welche auch im Rahmen der Schizophrenie Veränderungen aufweisen. So kommt die sogenannte Amphetaminpsychose durch eine durch die Substanz ausgelöste hyperdopaminerge Aktivität zustande, die Halluzinogene haben eine agonistische Wirkung an serotonergen Rezeptoren und die Cannabinoide bewirken über die Cannabinoid-Rezeptoren eine gesteigerte dopaminerge und eine verminderte GABAerge Transmission (Remschmidt und Theisen 2011).

Weiterhin können schon vorbestehende, psychotische Symptome durch Konsum verstärkt oder auch abgeschwächt werden. In diesem Zusammenhang besagt die Selbstmedikationshypothese, dass die Patienten im Prodromalstadium einer schizophrenen Psychose häufig den Substanzkonsum als Versuch der Selbstbehandlung nutzen. Im klinischen Alltag fällt es daher oft schwer, zu unterscheiden, ob ein psychotischer Zustand mit vorangegangenem Drogenkonsum, eine drogeninduzierte Psychose oder eine Schizophrenie mit komorbidem Drogenkonsum im Sinne einer Selbstmedikation ist (Remschmidt und Theisen 2011). Im Rahmen des *Vulnerabilitäts-Stress-Modell* kann der Substanzkonsum als auslösender Faktor angesehen werden. Insbesondere der Zusammenhang von Cannabiskonsum und der Entwicklung schizophrener Psychosen konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden. Das Risiko für Cannabiskonsumenten an einer Psychose zu erkranken ist um 40% erhöht (Moore et al. 2007).

Psychosoziale Einflüsse

Verschiedene psychologische und soziale Faktoren scheinen an der Entstehung und Manifestation der Schizophrenie eine Rolle zu spielen. 50% der Kinder, die an einer Schizophrenie erkranken zeigen auffällige prä-morbide Persönlichkeitscharakteristika. Die Kinder werden als eher scheu, kontaktarm, introvertiert, als Sonderlinge oder Grübler beschrieben. Diese ausgeprägten Charakterzüge sind von den Symptomen eines Prodromalstadiums (sozialer Rückzug, mangelnde Körperhygiene) zu unterscheiden. Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor sind belastende Lebensereignisse (*life-events*), wie der Tod eines Elternteils, welche eine auslösende Rolle spielen können. In der Erforschung familiärer Einflüsse auf das Erkrankungsrisiko gilt eine kritische, feindselige aber auch überfürsorgliche Familienatmosphäre mit emotionalem Überengagement (sogenannte *high expressed emotions*) als relevanter Einflussfaktor (Remschmidt und Theisen 2011, Möller 2009).

1.2.3 Symptomatik und Psychopathologie

Die Symptomatik der schizophrenen Erkrankung ist äußerst heterogen und kann letztlich alle psychischen Funktionen verändern und beeinflussen. Dazu zählen inhaltliche Denkstörungen und Wahn (bspw. Wahnwahrnehmung, Wahneinfall, Beeinträchtigungswahn, Verfolgungswahn), wobei diese oft im Gegensatz zu der Wahnsymptomatik anderer Erkrankungen bizarr oder magisch-mystisch anmuten. Ein weiterer Komplex sind die Halluzinationen, klassischerweise akustisch in Form von dialogisierenden, imperativen oder kommentierenden Stimmen. Aber auch andere Halluzinationen (bspw. leibliche Halluzinationen) kommen vor. Eine wichtige Rolle spielen die sogenannten Ich-Störungen wie Derealisation oder Depersonalisation, Gedankenausbreitung, Gedankenentzug, Gedankeneingebung. Der Patient berichtet von einer Fremdsteuerung, die als „von außen gemacht“ erlebt wird. Weiterhin zeigen die Patienten formale Denkstörungen (Konkretismus, Zerfahrenheit, Vorbeireden) und auch affektive Störungen (läppischer Affekt, Parathymie, affektive Armut) sowie Störungen des Antriebs. Charakteristisch sind auch Störungen der Psychomotorik, sogenannte katatone Symptome wie der katatone Stupor, Mutismus, Bewegungs- und Haltungsstereotypen, Katalepsie, eine wächserne Biegsamkeit der Gliedmaßen (Flexibilitas cerea) oder auch der katatone Raptus (Möller 2009).

Um die zahlreichen Symptome zu systematisieren wurden verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt. Bleuler unterschied zwischen Grundsymptomen (formale Denkstörungen, Störung der Affektivität, Antriebsstörung und Autismus) und akzessorischen Symptomen (Wahn, Halluzinationen, katatone Symptome). Auf dieser Klassifikation aufbauend definierte Schneider Symptome ersten und zweiten Ranges, welche in Tabelle 1.1 dargestellt sind.

Tabelle 1.1: Diagnostische Merkmale der Schizophrenie nach Schneider;
modifiziert nach Ebert (Ebert 2003)

	Symptom 1. Ranges	Symptom 2. Ranges
Akustische Halluzinationen	Dialogisierende Stimmen Kommentierende Stimmen Gedankenlautwerden	Sonstige akustische Halluzinationen
Leibhalluzinationen	Leibliche Beeinflussungserlebnisse	
Halluzinationen auf anderen Sinnesgebiet		Optische, olfaktorische, gustatorische Halluzinationen
Ich-Störungen	Gedankeneingebung Gedankenentzug Gedankenausbreitung Willensbeeinflussung	
Wahn	Wahnwahrnehmung	Wahneinfall/ -gedanke

Eine weitere Möglichkeit ist die Einteilung in Positivsymptome (wie Wahn und Halluzinationen) und Negativsymptome (Antriebsmangel, Affektarmut) (Möller 2009). Um diese Symptomatik zu quantifizieren steht die *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay et al. 1987) sowie die *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) und die *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) (Andreasen et al. 1995b) zur Verfügung. Eine ausführlichere Erläuterung erfolgt im Anhang.

Neben der psychiatrischen Symptomatik ist auch eine körperlich-vegetative Symptomatik der Schizophrenie beschrieben, welche insbesondere Schlafstörungen und vegetative Symptome des Herz- und Atmungssystems, des urogenitalen und gastrointestinalen Trakts sowie Schwindel und Störungen der Sexualität umfasst (Ebert 2003).

1.2.4 Diagnose und klinische Subtypen

Die Diagnose einer Schizophrenie wird heute nach den internationalen Diagnosekriterien ICD-10 der WHO gestellt. Die ICD-10 fordert dabei mindestens ein Symptom der Gruppe 1-4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppe 5-8 der Tabelle 1.2.

Table 1.2: Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10(WHO 2016)

-
1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, oder Gedankenausbreitung
 2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen;; Wahnwahrnehmung
 3. Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über das Verhalten des Patienten reden oder untereinander über ihn diskutieren, oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen
 4. Anhaltender kulturell unangemessener, bizarrer und völlig unrealistischer Wahn, wie der, das Wetter kontrollieren zu können oder mit Außerirdischen in Verbindung zu stehen
 5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich während mindestens einen Monats, begleitet von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutlichen affektiven Inhalt oder begleitet von langanhaltenden überwertigen Ideen
 6. Neologismen, Gedankenabreißen oder Einschreibungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit oder Danebenreden führt
 7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypen oder wächserne Biegsamkeit (Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus und Stupor
 8. „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte (Es muss sichergestellt sein, dass diese Symptome nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht werden)
-

Weiterhin wird für die oben genannten Symptome ein Zeitkriterium von mindesten einen Monat sowie der Ausschluss einer organischer Hirnerkrankungen oder einer substanzinduzierten Störung, welche die Symptomatik erklären könnte, gefordert. Differentialdiagnostisch muss weiterhin eine affektive Psychose bzw. schizoaffektive Erkrankungen in Betracht gezogen werden.

Entsprechend der vorherrschenden Symptomatik werden gemäß ICD-10 klinische Subtypen unterschieden. Die häufigste Form ist die paranoide Schizophrenie (F20.0), bei welcher klinisch Wahn und Halluzination im Vordergrund stehen. Wird das klinische Bild durch affektive Störungen im Sinne von läppischen Affekten, flacher und unangemessener Stimmung oder Gleichgültigkeit bestimmt, ist eine hebephrene Schizophrenie (F20.1) zu diagnostizieren. Die katatone Schizophrenie (F20.2) ist gekennzeichnet durch psychomotorische Symptome, welche das klinische Bild dominieren. Eine eher symptomarme Form ist die Schizophrenia simplex (F20.6), welche vor allem durch eine schleichende Negativsymptomatik und dem Fehlen der Positivsymptome gekennzeichnet ist. Dieser Subtyp birgt jedoch eine große diagnostische Unsicherheit. Weiterhin kann eine undifferenzierte Schizophrenie (F20.3) diagnostiziert werden, wenn keine der oben beschriebenen Unterformen als dominierend angesehen werden kann. Die schizophrene Symptomatik kann chronifizieren und zu einem schizophrenen Residuum (F20.5) führen. Dieses ist insbesondere durch eine Negativsymptomatik, sozialen Rückzug, Antriebs- und Interessenlosigkeit,

Initiativemangel oder auch durch eine Sprachverarmung gekennzeichnet. Die genannten Subtypen können im Verlauf ineinander übergehen (Möller 2009).

1.2.5 Therapie

Orientiert an der multifaktoriellen Ätiologie und Pathophysiologie der Schizophrenie mit biologischen und psychosozialen Ursachen ist auch der Therapieansatz ein mehrdimensionaler, bestehend aus biologischen (Psychopharmakologie, Elektrokonvulsionstherapie), psychotherapeutischen und soziotherapeutischen (rehabilitativen) Verfahren. Häufig ist insbesondere bei ausgeprägten psychotischen Episoden eine stationäre Behandlung angezeigt.

Im Zentrum jedes Therapieregimes steht eine psychopharmakologische Behandlung. Mit der Synthese des Chlorpromazins in den 1950er Jahren wurde der erste entscheidende Schritt in der Entwicklung der sogenannten Antipsychotika (früher Neuroleptika) getan. Die Medikation mit Antipsychotika ist sowohl für die Akutbehandlung als auch für die Rezidivprophylaxe schizophrener Störungen als wirksam gesichert. Für Letztere stehen auch Depotformen zur Verfügung. Es sollte immer die individuell niedrigste, wirksame Dosis gefunden werden, um etwaige Nebenwirkungen zu minimieren (Möller 2009). Bei den Antipsychotika handelt es sich um eine chemisch heterogene Gruppe von Medikamenten mit antipsychotischem Wirksamkeitsschwerpunkt und verschiedenen Nebenwirkungen (Benkert und Hippus 2011). Unter der antipsychotischen Wirkung versteht man einen klinisch-therapeutischen Effekt zur Beeinflussung von psychomotorischer Erregtheit, Aggressivität, affektiver Spannung, psychotischen Sinnestäuschungen, Wahngedanken, katatonen Verhaltensstörungen und schizophrenen Ich-Störungen (Laux 2009). Die Einteilung kann nach unterschiedlichen Gesichtspunkten erfolgen: nach chemischer Struktur, entsprechend des Nebenwirkungsprofils oder nach der dosisabhängig auftretenden Wirkung (antipsychotische Potenz) (Benkert und Hippus 2011). Aus Gründen der Übersichtlichkeit soll im Folgenden die Einteilung nach den beiden letztgenannten Punkten dargestellt werden. Der Begriff des atypischen Antipsychotikums ist nicht einheitlich definiert und meint meist neuere Substanzen, die eine vergleichbare, antipsychotische Wirksamkeit bei geringen bzw. fehlenden Risiko für extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) aufweisen. Demgegenüber werden die herkömmlichen Substanzen mit deutlich höherem EPMS-Potential als konventionelle oder typische Antipsychotika bezeichnet. Dabei sind die Übergänge zwischen atypisch und konventionell fließend. Die Antipsychotika wirken in

unterschiedlichem Ausmaß auf verschiedene Transmittersysteme im ZNS, ein wesentlicher Mechanismus ist die Blockade von Dopamin-D2-Rezeptoren. Im ZNS befinden sich verschiedene dopaminerge Regelkreise, wobei das Eingreifen der Antipsychotika in das mesolimbische/mesokortikale System vermutlich verantwortlich für die antipsychotische Wirkung ist (Benkert und Hippus 2011). Tabelle 1.3 zeigt weitere Angriffspunkte der Antipsychotika und deren klinische Konsequenz.

Tabelle 1.3: Rezeptorblockade durch Antipsychotika und die klinische Konsequenz;

modifiziert nach Benkert und Hippus (Benkert und Hippus 2011)

Rezeptor	Induzierte Wirkung
H1-Rezeptorblockade (antihistaminerg)	Sedierung, Schläfrigkeit, Potenzierung zentral dämpfender Wirkung, Gewichtszunahme
Muskarinerge Acetylcholin-Rezeptorblockade (M1-M5) (anticholinerg)	Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks, Mundtrockenheit, Sinustachykardie, Obstipation, Harnverhalt, Merkfähigkeitsstörungen, Delir
α_1 -Rezeptorblockade (antiadrenerg)	Orthostatische Hypertension, Benommenheit, Schwindel, Reflextachykardie, Ejakulationsstörungen, verstopfte Nase
D2-Rezeptorblockade (antidopaminerg)	Antipsychotischer Effekt, EPMS, Prolaktinanstieg, Zyklusstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, Hypothermie, antiemetische Wirkung
5-HT _{2A} -Rezeptorblockade (antiserotonerg)	Sedierung, Besserung der Negativsymptomatik, Hemmung der Thrombozytenaggregation
5-HT _{2C} -Rezeptorblockade (antiserotonerg)	Appetit- und Gewichtszunahme, Abnahme des antidopaminergen Prolaktinanstiegs
Partieller Agonismus am 5-HT _{1A} -Rezeptor (serotonerg)	Anxiolyse, Kopfschmerzen, Übelkeit, Verstärkung der antipsychotischen Wirkung wird diskutiert

Insbesondere die konventionellen Antipsychotika werden gemäß ihrer antipsychotischen Potenz in hoch-, mittel- und schwachpotent unterteilt. Die hochpotenten konventionellen Antipsychotika wirken vor allem antipsychotisch und zeigen häufig EPMS, die schwachpotenten Substanzen wirken in erster Linie sedierend und zeigen häufig vegetative

Nebenwirkungen. Die antipsychotische Wirkung kann mithilfe der Chlorpromazin-Äquivalenzdosis abgeschätzt werden, die die Wirkung von Chlorpromazin als Bezugspunkt annimmt (Benkert und Hippus 2011). Tabelle 1.4 gibt einen Überblick über die Einteilung gebräuchlicher Antipsychotika.

Tabelle 1.4: Einteilung der Antipsychotika nach Typizität und antipsychotischer Potenz sowie Darstellung des Rezeptorwirkungsprofils; modifiziert nach Benkert und Hippus (Benkert und Hippus 2011)

Typizität	Potenz	Antipsychotikum	D1	D2	D3	5-HT2	M1	α_1	H1
typische	Niedrig	Levomepromazin	0	+	+	+	++	++	++
		Melperon	0	+	+	++	0	+	+
	Mittel	Zuclopenthixol	++	+++	++	0	+++	+++	+++
	Hoch	Haloperidol	+	+++	+	0	0	++	0
		Flupentixol	++	+++	+++	++	0	+	+
	Atypisch		Amisulprid	0	++	++	0	0	0
		Aripiprazol	0	+++	+++	++	0	+	+
		Clozapin	++	+	++	+++	+++	+	+++
		Olanzapin	++	+++	+	+++	+++	+	+++
		Quetiapin	+	+	+	+	0	+	++
		Risperidon	0	+++	+	+++	0	++	+

Durch die vielfältigen Interaktionen in den Transmittersystemen ergeben sich vielfältige Nebenwirkungen der Antipsychotika, die zum Teil therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen und die Lebensqualität der Patienten deutlich beeinflussen können. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antipsychotika und der erhöhten Gesamtmortalität schizophrener Patienten scheint dabei nicht eindeutig. Zum einen gibt es Hinweise für eine geringere Mortalitätsrate bei Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Antipsychotika im Vergleich zur Nichteinnahme bzw. Placebo (Benkert und Hippus 2011). Betrachtet man jedoch das kardiovaskuläre Risiko, so konnte in Studien ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antipsychotika und einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod gezeigt werden (Ray et al. 2001, Ray et al. 2009, Taylor 2009). Ein Mechanismus

hierfür ist die dosisabhängige Verlängerung der QTc-Zeit durch Antipsychotika (Benkert und Hippus 2011). Weitere Psychopharmaka, die in der Behandlung der Schizophrenie Anwendung finden sind zum Beispiel Antidepressiva (Negativsymptomatik) oder Tranquilizer wie Benzodiazepine. Eine andere, biologische Behandlungsform ist die Elektrokonvulsionstherapie, die bei Katatonien oder nicht zufriedenstellender, medikamentöser Therapie indiziert ist. (Möller 2009)

Psychotherapeutische Interventionen erfolgen beispielsweise als supportive Psychotherapie und im Rahmen der Psychoedukation. Letztere umfasst systematisch aufbereitete, didaktisch-psychotherapeutische Interventionen, die Patienten und Angehörige über das Wesen der Erkrankung und die Behandlungsmöglichkeiten informieren und bei der Krankheitsbewältigung unterstützen. Familientherapeutische Ansätze dienen neben der Information der Angehörigen auch der Bearbeitung gestörter Interaktionsmuster (Hofer und Fleischhacker 2012). Zur Verbesserung der kognitiven Leistungen haben sich kognitive Trainingsprogramme im Rahmen verhaltenstherapeutischer Ansätze bewährt. Andere verhaltenstherapeutische Interventionen fördern die Stressbewältigung und die soziale Kompetenz der Patienten und sollen einen positiven Effekt im Sinne der sozialen Adaption haben. Bei allen genannten Verfahren ist es wichtig, sowohl eine Über- als auch eine Unterstimulation der Patienten zu vermeiden (Möller 2009).

Die Soziotherapie schizophrener Patienten umfasst Trainings- und Motivationsmethoden, die zu einer sozialen Reintegration führen sollen. Wichtig sind hierbei die Einleitung beschäftigungs- und arbeitstherapeutischer Maßnahmen sowie die Schaffung eines Netzwerkes sozialpsychiatrischer Einrichtungen (Tageszentren, Wohngemeinschaften, etc.). Alle Maßnahmen sollten im Rahmen eines individuellen Programms die Leistungsfähigkeit, die sozialen Anpassungs- und Einbindungsmöglichkeiten, die Ausbildung und die Bindungsfähigkeit des Patienten beachten (Hofer und Fleischhacker 2012).

1.2.6 Verlauf und Prognose

Dem Vollbild der Schizophrenie geht oftmals ein Prodromalstadium mit weniger charakteristischen Symptomen voraus, die etwa 4 Jahre vor dem ersten, stationären Aufenthalt auftreten. Durchschnittlich manifestiert sich eine schizophrene Psychose bei Männern im Alter von 24,5 Jahren, bei Frauen ca. 3-4 Jahre später. Bei einem hohen Prozentsatz zeigen sich im Vorfeld der ersten Manifestation relevante, kritische Lebensereignisse (*life-events*). Schizophrene Psychosen gehören zu den rezidivierenden Erkrankungen, nur bei einem

geringen Teil der Patienten findet sich lediglich eine abgrenzbare Krankheitsepisode (Deister 2002). Neben phasischen Verläufen mit nahezu vollständiger Remission zwischen den Krankheitsepisoden werden auch Verläufe mit zunehmender, chronischer Residualsymptomatik zwischen den einzelnen Krankheitsschüben beobachtet. Dabei zeigt sich entweder eine chronische, produktive Symptomatik oder ein durch eine Negativsymptomatik gekennzeichneter Residualzustand (leichte Erschöpfbarkeit, Antriebsmangel, depressive Verstimmung, Konzentrationsstörungen, etc) (Möller 2009). Sowohl die Rezidivhäufigkeit als auch die Dauer der Krankheitsepisoden werden von der Therapie und der Rezidivprophylaxe maßgeblich beeinflusst (Deister 2002). Auch wenn die Prognose unter den heutigen Behandlungsmöglichkeiten deutlich günstiger ist, so zeigen immer noch mehr als 50% der Patienten einen Verlauf mit Rezidiven und Residualsymptomen sowie Störungen der sozialen Integrität (Möller 2009). Der klinische Langzeitverlauf ist nicht sicher vorhersagbar, jedoch gibt es einige prognostisch relevante Indizien. Als protektive Faktoren werden weibliches Geschlecht, hohe soziale Herkunftsschicht, sichere prämorbid Persönlichkeit, fehlende hereditäre Belastung und höheres Alter bei Erstmanifestation angesehen. Auch psychopathologische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen: Beginnt die Krankheit mit einer negativen oder hebephrenen Symptomatik, akustischen Halluzinationen und Zwängen so ist die Prognose eher ungünstig, während ein akuter Beginn des paranoiden Subtyps eher einen gutartigen Verlauf zeigt. Feste partnerschaftliche Bindung, ein verheirateter Familienstand und eine gute, prämorbid, soziale Anpassung sind ebenso günstig wie das Fehlen eines Prodromalstadiums. Ein akuter Beginn und ein situativer Auslöser der Erstmanifestation deuten eine gute Prognose an (Deister 2002, Möller 2009).

1.3 Das autonome Nervensystem

1.3.1 Funktionelle Grundprinzipien

Das Nervensystem des Menschen wird anhand funktioneller Aspekte grundlegend in einen bewusst steuerbaren, sogenannten somatischen Anteil und in ein autonomes (oder vegetatives oder auch viszerales) System (ANS) unterteilt. Letzteres entzieht sich weitestgehend der willkürlichen Steuerung, funktioniert also *autonom* und kontrolliert die Funktionen der inneren Organe wie Kreislauf, Atmung, Wasserhaushalt, Körpertemperatur, Stoffwechsel, Verdauung oder auch Fortpflanzung (Trepel 2012).

1.3.2 Organisation und anatomische Grundlagen

Sowohl das periphere als auch das zentrale Nervensystem besitzen Anteile des ANS.

Peripheres Nervensystem

Efferenzen

Die Efferenzen des ANS werden in den Sympathikus und den Parasympathikus eingeteilt, welche vereinfachend dargestellt am gleichen Erfolgsorgan antagonistisch wirken. Dabei trägt der Sympathikus eine energiemobilisierende und aktivitätssteigernde Wirkung während der Parasympathikus für den Wiederaufbau der Energiereserven sorgt (Trepel 2012).

Anatomisch entstammen die Efferenzen des Sympathikus aus thorakalen und den lumbalen Rückenmark, zusammenfassend wird der Sympathikus somit als thorakolumbales System bezeichnet. Die präganglionären Neurone liegen in der Intermediärzone des Rückenmarks und ziehen über Vorderhorn und Spinalnerv in die paravertebralen Ganglien. Diese paarig angelegten Ganglien bilden den sogenannten Grenzstrang. Im Bereich der Aorta abdominalis sind die Ganglien unpaarig, man spricht von prävertebralen Bauchganglien. Es erfolgt die Umschaltung auf das zweite, postganglionäre Neuron, welches zum Erfolgsorgan zieht und dieses innerviert. Im Bereich von Kopf, Brustwand, Extremitäten und Thoraxeingeweiden treten die postganglionären Fasern dafür in die Spinalnerven ein. Die Innervation der Bauch- und Beckeneingeweide erfolgt über die Nervi splanchnici, ein Nervengeflecht aus sympathischen und parasympathischen Fasern. Eine Sonderform ist die Innervation des Nebennierenmarks: Die präganglionären Fasern verlaufen ohne Umschaltung und innervieren direkt die Katecholamin-produzierenden Zellen. Somit kann das Nebennierenmark als Analogon sympathischer Ganglien angesehen werden (Behrends 2010).

Die präganglionären Fasern des Parasympathikus entspringen aus Kerngebieten des Hirnstamms und aus dem sakralen Rückenmark. Von diesem kraniosakralen System aus ziehen die Fasern einerseits über die Hirnnerven, andererseits über sakrale Vorderwurzeln aus dem ZNS. Über die Hirnnerven (Nn. oculomotorius, facialis, glossopharyngeus) erfolgt die Innervation der Augenmuskeln und der Drüsen des Kopfes sowie via Nervus vagus die Versorgung der Organe von Thorax und Bauch. Die sakral entspringenden Fasern ziehen über die Nervi splanchnici zu den Beckeneingeweiden. Die Umschaltung auf postganglionäre Fasern erfolgt in organnahen Ganglien. Diese können abgrenzbare Strukturen sein (v.a. im Kopfbereich) oder zum Teil in der Wand der Effektororgane liegen (Behrends 2010).

Die neuronale Informationsübertragung ist ein weiterer Unterschied zwischen beiden Systemen. Während die ganglionäre Transmission (vom prä- auf das postganglionäre Neuron) jeweils über nikotinisch-cholinerge Synapsen geschieht, findet sich in der postganglionären Transmission (vom postganglionären Neuron auf den Effektor) im Sympathikus klassischerweise Noradrenalin und im Parasympathikus Acetylcholin (muskarinische Rezeptoren) (Jänig 2007).

Wie bereits erwähnt sind die vermittelten Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus prinzipiell entgegengesetzt. So kommt es durch sympathischen Einfluss zu Steigerung von Herzfrequenz und Schlagvolumen, Dilatation der Bronchien, Minderung der Darmperistaltik oder auch zu einer Mydriasis. Eine parasympathische Aktivierung dagegen führt zu einer Senkung von Herzfrequenz und Schlagvolumen, Konstriktion der Bronchien, Steigerung der Darmperistaltik und zu einer Miosis. Diese Systematik ist zwar anschaulich, unterschätzt jedoch die Komplexität des ANS. So kann in einer Stresssituation beispielsweise auch der Parasympathikus teilweise aktiviert sein (z.B. Magengeschwür durch gesteigerte Säuresekretion bei Stress). Auch Angst führt zur gleichzeitigen Aktivierung beider Systeme (Steigerung der Herzfrequenz als Ausdruck sympathischer Wirkung, Steigerung der Darmmotilität und Harndrang als Ausdruck parasympathischer Funktion) (Trepel 2012). Dieses Phänomen wird auch als *autonomic space* bezeichnet, ein mehrdimensionales Regulationssystem des ANS (Berntson et al. 1991).

Afferenzen

Der afferente Teil des ANS weist keine funktionelle oder anatomische Gliederung auf. Die Fasern ziehen über viszerale Nerven oder allgemein-viszerosensible Hirnnerven (Nervus vagus und Nervus glossopharyngeus) und können vegetative Ganglien bzw. den Grenzstrang durchlaufen. Die Zellkörper befinden sich in den Spinalganglien bzw. den afferenten Ganglien der Hirnnerven. Wie bei somatosensiblen Fasern erfolgt die Umschaltung im Hinterhorn des Rückenmarks auf spinothalamische Projektionsneurone bzw. im Hirnstamm auf den Nucleus tractus solitarii. Häufig kommt es durch die Verschaltung bereits auf Rückenmark- oder Hirnstammebene zur Auslösung viszeraler Reflexe, aber auch eine Verschaltung auf aufsteigende Bahnen ist möglich. Somit kann ein Teil der viszerosensiblen Impulse bewusst werden (Trepel 2012, Behrends 2010). Die meisten viszeralen Afferenzen leiten die Informationen von Mechanorezeptoren (beispielsweise Barorezeptoren der arteriellen Gefäße, Afferenzen der Harnblase), einige zeigen sich auch chemosensibel (arterielle Chemosensoren, Glukosensoren der Darmmukosa) (Jänig 2007).

Enterisches Nervensystem

Eine Sonderrolle nimmt das komplexe, enterische Nervensystem ein, welches weitestgehend unabhängig seine Funktion erfüllt. Sympathikus und Parasympathikus haben eine modulierende Wirkung (Behrends 2010).

Zentrales Nervensystem

Organisation auf Rückenmarksebene

Wie bereits erwähnt liegen die präganglionären Neurone der autonomen Efferenzen in der Intermediärzone des Rückenmarks. Durch synaptische Verschaltung viszeraler Afferenzen und den autonomen Efferenzen auf spinaler Ebene entstehen sogenannte vegetative Reflexbögen, welche mindestens disynaptisch sind (z. Bsp. kardiokardiale Reflexe). Diese spinalen Systeme werden durch hemmende und erregende Signale von Hypothalamus und Hirnstamm beeinflusst (Jänig 2007).

Organisation im Hirnstamm

In der Medulla oblongata befinden sich die neuronalen Substrate zur Regulation von Atmung, Kreislauf und Magen-Darm-Trakt. Die viszeralen Afferenzen der Thorax- und Abdominalorgane (Nervus vagus) und der Baro- und Chemorezeptoren (Nervus glossopharyngeus) projizieren auf den Nucleus tractus solitarii und sind in diesem viszerotrop nach verschiedenen Organsystemen abgebildet. Die präganglionären parasympathischen Neurone befinden sich im Nucleus dorsalis nervi vagi (Magen-Darm-Trakt), Nucleus ambiguus (Herz und Luftwege), Nucleus salivatorii (Speichel- und Tränendrüsen) und im Nucleus Edinger-Westphal (glatte Augenmuskulatur). In der ventrolateralen Medulla oblongata liegen kardiovaskuläre Neurone zur Regulation des arteriellen Blutdrucks und im rostralen Anteil der ventrolateralen Medulla oblongata befinden sich sympathische (bulbospinale) Prämotorneurone, welche zu den präganglionären sympathischen Neuronen im Thorakolumbalmark ziehen und zum kardiovaskulären Effektorsystem gehören (Jänig 2007).

Hypothalamus

Abgesehen von den autonomen Steuermechanismen auf Hirnstamm- oder Rückenmarkebene gibt es zudem übergeordnete Zentren zur Steuerung der autonomen Funktion. Die wichtigste Funktion in diesem Zusammenhang übernimmt der Hypothalamus (Trepel 2012). Der Hypothalamus ist Teil des Zwischenhirns und steht durch Afferenzen und Efferenzen mit

vielen Hirnarealen in Verbindung. Er verarbeitet dabei neuronale Signale vom Großhirn, Hirnstamm, limbischen System, aufsteigenden Bahnen aus dem Rückenmark (spinobulboretikuläre Bahnen) und dem Thalamus sowie hormonale und humorale Informationen (bspw. Konzentration von Hormonen oder Salzionen im Blut) und intergriert somit vegetative, endokrine und somatomotorische Systeme im Sinne der homöostatischen Regulation. Die Efferenzen des Hypothalamus ziehen zum limbischen System und Thalamus und über die *Formatio reticularis* zu vegetativen (z.B. Kreislaufzentren) und somatischen Kerngebieten in Hirnstamm und Rückenmark. Ein weiteres efferentes System ist die hypothalamohypophysäre Achse, die eine Kopplung zwischen Gehirn und endokrinen Drüsen darstellt (Jänig 2007).

Organisation auf Ebene des Großhirns

Während die Organisation des ANS auf subkortikaler Ebene anhand von Tierversuchen sehr genau untersucht wurde, ist bisher nur wenig über die Beeinflussung der autonomen Funktionen durch das Großhirn bekannt. Durch Verfahren der funktionellen Bildgebung konnte in den letzten Jahren eine zunehmende Zahl von kortikalen Regionen identifiziert werden, deren Aktivierung zu einer Reaktion autonom innervierter Organsysteme führt. Beissner et al. (2013) bezogen in einer großen Meta-Analyse die Befunde solcher Studien ein und konnten ein genaueres Bild eines sogenannten „Zentralen autonomen Netzwerks“ (Central Autonomic Network, CAN) zeigen. Die betrachteten Stimuli waren kognitive Aufgaben, affektive Reize und motorisch und somatosensorische Stimuli. Als Messinstrumente der Effektororgane wurden die elektrodemale Aktivität und die Herzfrequenzvariabilität untersucht. Dabei konnten sie eine Gliederung in Sympathikus und Parasympathikus beibehalten, die involvierten Hirnregionen sind in Tabelle 1.5 dargestellt. Das sympathische System dominierte bei Reizung durch kognitive Aufgaben, somit steht bei kognitivem Stress die sympathische Antwort im Vordergrund. Bei affektiven Reizen und motorisch/somatosensorischen Stimuli sahen die Autoren ein eher ausgewogenes Verhältnis zwischen beiden Systemen (Beissner et al. 2013).

Table 1.5 Gliederung des „Central Autonomic Network“ in Hirnregionen, die mit sympathischer und/oder parasympathischer Regulation vergesellschaftet sind; nach (Beissner et al. 2013)

Sympathische Regulation	Parasympathische Regulation	Symphatische und Parasympathische Regulation
Präfrontaler Kortex (ventromedial, ventrolateral, dorsolateral)	Lateraler temporaler Kortex	Amygdala der linken Hemisphäre
Anteriorer cingulärer Kortex	Posteriorer cingulärer Kortex	Inferiorer parietaler Kortex der rechten Hemisphäre
Midcingulärer Kortex	Dorsaler anteriorer Inselkortex beider Hemisphären	Anteriorer insulärer Kortex der rechten Hemisphäre
Ventraler anteriorer Inselkortex der rechten Hemisphäre	Hippocampus	
Posteriorer Inselkortex der linken Hemisphäre		

Außerdem konnten die Autoren Regionen ausfindig machen, die aufgrund der nahezu auf jeden Stimulus (kognitive Aufgaben, affektive Reize, motorische oder somatosensorische Stimuli) ausgelösten Erregung einen zentralen Knoten des CAN zu bilden scheinen: der midcinguläre Kortex, der anteriore Inselkortex der rechten Hemisphäre, der posteriore Inselkortex der linken Hemisphäre und die Amygdala der linken Hemisphäre. Letztere ist dabei die einzige Region, die in beide Systeme (Sympathikus und Parasympathikus) involviert ist (Beissner et al. 2013).

1.3.3 Autonome Steuerung der Herz-Kreislauffunktion

Insbesondere für die kurzfristige und schnelle Regulation des Blutdrucks ist das ANS von großer Bedeutung. Der Blutdruck setzt sich aus der Herzarbeit (Herzfrequenz und Schlagvolumen) sowie aus dem totalen peripheren Widerstand zusammen.

Letzterer wiederum wird im Wesentlichen durch lokal-metabolische Mechanismen (z.B. Laktatkonzentration) und das ANS reguliert. Sympathische Nervenfasern innervieren die glatte Muskulatur der Gefäßwände und lösen über Noradrenalinausschüttung und dessen Bindung an vorwiegend α -Rezeptoren eine Vasokonstriktion aus. Weiterhin werden aus dem Nebennierenmark (als Teil des Sympathikus) Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet. Während die Wirkung von Noradrenalin auf β -Rezeptoren deutlich schwächer ist und es somit wie oben beschrieben vor allem zur Vasokonstriktion führt, wirkt Adrenalin sowohl auf α - als auch auf β -Rezeptoren. Über letztgenannte Rezeptoren kommt es zur Vasodilatation. Je

nachdem, welcher Rezeptortyp im jeweiligen Gewebe überwiegt, kommt es also zur Vasodilatation oder –konstriktion. Während einer sportlichen Betätigung kann die aktive Skelettmuskulatur dadurch mit ausreichend Blut versorgt werden. Die beschriebenen Vorgänge sollen insbesondere zu Beginn einer körperlichen Tätigkeit führend sein. Bei Fortsetzung der Belastung kommt zunehmend die lokal-metabolische Regulation zum Tragen. (de Marées 2003b) Eine parasympathische Durchblutungsregulation spielt nur in den Genitalorganen und den Koronararterien eine Rolle (Grissmer 2010b).

Die Steuerung der Herztätigkeit erfolgt neben der mechanischen Regulation über den Frank-Starling Mechanismus maßgeblich über das ANS. Die efferenten, sympathischen Fasern ziehen über die Nn. cardiaci cervicales, nutzen den Neurotransmitter Noradrenalin und innervieren sämtliche Anteile des Herzens. Die parasympathischen Fasern laufen über den N. vagus und innervieren durch cholinerge Synapsen insbesondere Sinusknoten, AV-Knoten und die Vorhöfe. Es kommt zur Beeinflussung der Kontraktilität (Inotropie), der Herzfrequenz (Chronotropie), der Überleitungsgeschwindigkeit am AV-Knoten (Dromotropie). Der Sympathikus steigert die jeweiligen Funktionen, der Parasympathikus wirkt vermindern. Die Chronotropie wird in Ruhe vor allem vom Parasympathikus beeinflusst. Afferenzen leiten die Informationen von Mechanosensoren der Vorhöfe zu autonomen Kerngebieten im ZNS (Hoth und Wischmeyer 2010).

In der zentralnervösen Steuerung der Herz-Kreislauffunktion ist auf Hirnstammebene die *Formatio reticularis* der *Medulla oblongata* und der *Pons* mit mehreren Populationen kreislaufsteuernder Neurone involviert. Weiterhin beeinflusst der Hypothalamus die medullären, kreislaufsteuernden Neurone im Sinne einer dämpfenden (vordere Abschnitte) oder einer steigernden (hintere Abschnitte) Wirkung (Busse 2007). Es gibt jedoch auch direkte Verbindungen vom Hypothalamus zu den präganglionären, vegetativen Efferenzen. Die Rolle des Hypothalamus bei der Steuerung des kardiovaskulären Systems kommt insbesondere bei komplexen, vegetativen Funktionen wie dem Abwehrverhalten zum Tragen (Jänig 2007). Auch gibt es Hinweise, dass der Kortex ebenfalls in die Regulation der Herzfunktion involviert ist. Bedeutende Strukturen sind hierbei der insuläre Kortex, der mediale präfrontale Kortex, der posteriore orbitale Kortex und Teile des somatischen motorischen und sensiblen Kortex (Wittling et al. 1998).

1.3.4 Die neuronale Steuerung des kardiovaskulären Systems während körperlicher Belastung

In diesen Abschnitt sollen (teilweise schon benannte) Mechanismen des Nervensystems zusammengefasst werden, welche das kardiovaskuläre System an eine körperliche Belastung im Sinne einer sportlichen Betätigung anpassen. Ziel aller Mechanismen ist letztlich die Versorgung der Körperzellen mit Sauerstoff und der Abtransport der metabolischen Endprodukte. Dafür muss zum einen die Herzarbeit gesteigert werden, was durch Steigerung der Herzfrequenz (positive Chronotropie) und auch des Schlagvolumens realisiert wird. Zum anderen ist die Regulation des Gefäßtonus und des peripheren Widerstands von Bedeutung, wobei die Durchblutung der verschiedenen Organsysteme je nach Bedarf variiert werden kann.

Zu Beginn der Belastung kommt es zu einem recht schnellen Anstieg der Herzfrequenz, welcher durch eine Reduktion des Vagotonus erklärt wird. Erst im weiteren Verlauf (nach ca. 30 Sekunden bei steigender Belastung) wird die Sympathikusaktivität gesteigert. Dies geht mit einer Erhöhung der Katecholaminkonzentration im Blut einher. Es kommt zu einer Stimulation des Sinusknotens und damit zur Steigerung der Herzfrequenz. (Keytsman et al. 2015) Außerdem wird über die positive Inotropie eine Erhöhung des Schlagvolumens erzielt. Der Gefäßwandtonus wird in Abhängigkeit von dem Rezeptorbesatz der jeweiligen Gewebe oder Organe reguliert. Dies führt in Summation zur Erhöhung des peripheren Widerstandes. Ergänzend sei an dieser Stelle auf die mechanistischen Vorstellungen der Steuerung der kardiovaskulären Funktion hingewiesen. Durch Erhöhung des peripheren Widerstands und durch die Sympathikus vermittelte Zunahme des Tonus der venösen Gefäße kommt es zur Steigerung von Vorlast und Nachlast, was über den Frank-Starling-Mechanismus zu einer weiteren Steigerung des Herzzeitvolumens führt (Nobrega et al. 2014).

Um diese Herz-Kreislauffunktion exakt zu regulieren und an den jeweiligen, hämodynamischen Status anzupassen, werden verschiedene Signale integriert. Neben einem zentralen Input, der sogenannten kortikalen Mitinnervation, gibt es verschiedene periphere Afferenzen: Barorezeptoren, Chemorezeptoren sowie metabolische und mechanische Rezeptoren der Muskulatur (Nobrega et al. 2014, Keytsman et al. 2015).

Im Rahmen körperlicher Betätigung werden durch Aktivierung motorischer Kortexareale auch vegetative Kreislaufzentren im Hirnstamm aktiviert. Durch eine solche „kortikale Mitinnervation“ (central demand) der vegetativen Funktion können allein schon suggestive Einflüsse (beispielsweise die Vorstellung, gleich mit einer sportlichen Aktivität zu beginnen)

eine Steigerung von Herzfrequenz und Blutdruck auslösen. (de Marées 2003b) Anatomische Korrelate dieser kortikalen Steuerung der autonomen kardiovaskulären Regulation stellen u.a. der Inselkortex (Williamson et al. 1997, Williamson et al. 2001) und auch der mediale präfrontale Kortex (Verberne und Owens 1998, Williamson et al. 2006) dar.

Ein Regulationsmechanismus des ANS ist der Barorezeptorreflex: Die Barorezeptoren befinden sich in den Gefäßwänden der Karotiden und des Aortenbogens. Über den Nervus vagus und den Nervus glossopharyngeus wird die Information der Barorezeptoren, die durch Druckerhöhung und damit verbundener Dehnung der Gefäße erregt werden, in medulläre Kreislaufzentren geleitet. Beteiligte Strukturen sind nach Umschaltung im Nucleus tractus solitarii die rostrale ventrolaterale Medulla (verantwortlich für Sympathikusaktivierung) bzw. der Nucleus ambiguus (präganglionäre Neurone des Nervus vagus) (Grissmer 2010b, Busse 2007). Werden die Barorezeptoren erregt, kommt es zur Inhibition der sympathischen Efferenzen auf medullärer Ebene und gleichzeitiger Erhöhung des parasympathischen Tonus. Bei Hypotension kommt es zu einer verminderten Erregung der Barorezeptoren, die inhibitorische Wirkung auf medulläre Zentren fällt weg. Daraus resultiert eine erhöhte sympathische und eine verminderte parasympathische Antwort, welche sich als Vasokonstriktion, Tachykardie und positive Inotropie manifestiert (Keytsman et al. 2015, De Sutter et al. 2006). Bereits bei normalen Blutdruckwerten in Ruhe sind die hemmenden Einflüsse der Barorezeptoren aktiv, wodurch sich eine Rolle als „Blutdruckzügler“ ableiten lässt (Busse 2007). Auch unter körperlicher Belastung kommt dem Baroreflex eine wesentliche Rolle in der Blutdruckregulation zu, insbesondere um einen überschießenden Blutdruck durch die starke Steigerung des Sympathikus zu vermeiden und eine bedarfsgerechte Anpassung zu ermöglichen (Crisafulli et al. 2015, Nobrega et al. 2014).

Einen weiteren Schaltkreis stellt der Chemorezeptorreflex dar. Die Anatomie und Funktionsweise der Chemorezeptoren und ihre Rolle in der Regulation der Atmung wurde bereits in Kapitel 1.3.4 erläutert. Aber auch in die Modulation der Herz-Kreislauffunktion sind die Chemorezeptoren involviert. Insbesondere die peripheren Chemorezeptoren der Karotiden scheinen eine maßgebliche Rolle in der Modulation des ANS unter Belastung zu spielen. So konnte gezeigt werden, dass sie auch unter normoxämischen Bedingungen wesentlich zur Aktivierung des Sympathikus und Inhibierung des Parasympathikus beitragen. Grund hierfür könnte sein, dass die Rezeptoren auch auf andere Stimuli reagieren, wie beispielsweise auf Veränderungen von Kalium, Temperatur, Angiotensin, Katecholaminen, Adenosin oder auf oxidativen Stress. Während körperlicher Betätigung kommt es zu derartigen Veränderungen, wodurch die Sensitivität der Chemorezeptoren erhöht werden

könnte. (Nobrega et al. 2014) Auch eine Interaktion mit den Afferenzen aus Muskelrezeptoren oder der kortikalen Mitinnervation ist denkbar (Silva et al. 2012).

Eine weitere Struktur der neuronalen Steuerung des kardiovaskulären Systems stellen Mechanorezeptoren und metabolische Rezeptoren der Skelettmuskulatur dar. Mechanorezeptoren werden durch mechanische Verformung oder Deformation ihrer rezeptiven Felder erregt, die metabolischen Rezeptoren durch verschiedene Stoffe wie Kalium, ATP, Adenosin, Bradykinin etc. (Nobrega et al. 2014). Die Afferenzen ziehen über das Hinterhorn des Rückenmarks in die Medulla oblongata. In verschiedenen Strukturen werden nun die Informationen über den mechanischen und metabolischen Zustand der Skelettmuskulatur integriert (Crisafulli et al. 2015, Nobrega et al. 2014). Die Folge ist eine Anpassung von Chronotropie, Inotropie und Gefäßtonus über Efferenzen des ANS (Nobrega et al. 2014).

Zusammenfassend sind Afferenzen aus dem Motorkortex, aus Rezeptoren der Muskulatur und der arteriellen Gefäße bekannt, welche in autonomen Zentren des Hirnstamms verarbeitet und integriert werden und somit zur neuronalen Regulation der Herz- und Kreislauffunktion beitragen. Dabei scheint es komplexe Interaktionen zwischen den einzelnen Teilkomponenten zu geben. Der Effekt ist meist eine Erhöhung der Aktivität des Sympathikus und eine Inhibition des Parasympathikus. Die Wirkung wird über direkte synaptische Verbindungen am Erfolgsorgan oder über die erhöhte Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark ermöglicht. Die Folge ist eine bedarfsgerechte Anpassung von Herzfrequenz und Schlagvolumen (Herzarbeit, Herzzeitvolumen) und des Gefäßtonus (peripherer Widerstand) und somit des Blutdrucks.

1.4. Die kardiale autonome Dysfunktion (CADF) schizophrener Patienten

Zahlreiche physiologische Studien untersuchten die Veränderungen des ANS schizophrener Patienten anhand von Messungen der Funktion am Erfolgsorgan einer autonomen Innervation. Insbesondere die kardiale autonome Funktion stand hierbei wiederholt im Fokus, oft anhand der Herzratenvariabilität (HRV) gemessen. Die HRV beschreibt die Schwankungsbreite der Herzfrequenz um ihr Mittel und ist ein Maß für das Zusammenspiel von beiden Teilen des ANS. Sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus wirken auf die Zellen des Sinusknoten, wobei der Sympathikus langsamere oder tonische Effekte (bis etwa 10 Sekunden) hervorruft. Der Parasympathikus zeigt im Gegensatz dazu einen kurzen, phasischen Einfluss auf die HRV (Birkhofer et al. 2005, Sammito et al. 2014). Eine veränderte HRV konnte in verschiedenen

Krankheitszuständen gezeigt werden, beispielsweise für Diabetes mellitus (Kudat et al. 2006), Herzerkrankungen oder Alkoholabhängigkeit (van Ravenswaaij-Arts et al. 1993). Die Ursache liegt bei diesen Krankheitsbildern u.a. in einer peripheren, autonomen Neuropathie. In der Schizophrenie gilt eine veränderte HRV als Ausdruck einer kardialen autonomen Dysfunktion (CADF) im Sinne einer verminderten, vagalen Modulation als gesichert (Bär et al. 2008b, Boettger et al. 2006, Chang et al. 2013). Interessanterweise konnten auch bei Verwandten ersten Grades ähnliche Veränderungen beobachtet werden, was letztlich eine genetische Ursache vermuten lässt. Bär et al. (2010) fanden beispielsweise sowohl eine veränderte Herzratenvariabilität als auch eine Veränderung in der elektrodermalen Aktivität bei Patienten und Verwandten ersten Grades im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Somit zeigten zwei autonom innervierte Organsysteme Auffälligkeiten, woraus die Autoren schlossen, dass die Ursache in hierarchisch höheren Zentren des autonomen Netzwerkes auf Ebene des ZNS liegen müsse (Bär et al. 2010). Durch funktionelle Bildgebung konnte gezeigt werden, dass der mediale präfrontale Kortex und die Amygdala wesentlich an der neuronalen Regulation der HRV beteiligt sind. Daraus leitet sich die These ab, dass das Großhirn via autonomer Zentren auf Hirnstammebene und peripherer, autonomer Efferenzen (insbesondere Nervus vagus) die Herzfunktion steuert (Thayer et al. 2012).

Sowohl der präfrontale Kortex als auch die Amygdala sind Strukturen, denen eine bedeutende Rolle bei der Verarbeitung von Emotionen wie Angst zugeschrieben wird (Davidson 2002). Dies unterstreicht die Rolle psychischer Einflüsse auf die HRV. Williams et al. (2004) untersuchten bei schizophrenen Patienten die Aktivierung limbischer Hirnstrukturen und autonom innervierter Endorgane (Hautleitfähigkeit) durch angstauslösende Stimuli. Es zeigte sich eine verminderte Aktivierung des Regelkreises medialer präfrontaler Kortex und Amygdala, welche wiederum eine Dysregulation der wechselseitigen Beeinflussung von Amygdala und autonomer Aktivität ableiten lässt (Williams et al. 2004). Somit scheint die veränderte Verbindung von präfrontalen Kortex zu subkortikalen Strukturen eine zentrale Rolle in der veränderten, kardialen autonomen Innervation in der Schizophrenie zu spielen. Schulz et al. (2016) untersuchten die Kopplung von ZNS und ANS anhand von EEG-Signalen des präfrontalen Kortex und verschiedenen Messparametern der autonomen kardiovaskulären Funktion (HRV, Blutdruck). Die Autoren beobachteten, dass diese Kopplung bidirektional (ZNS – ANS; ANS – ZNS) zusammenhängt und konnten ein verändertes Muster der Kopplung zwischen ZNS und ANS bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigen, wobei die zentrale Aktivität der Schizophrenen deutlich

variabler und zufälliger erschien und weniger rhythmische Oszillationen aufwies (Schulz et al. 2016).

In diesem Kontext ist es relevant, dass eine Volumenminderung des präfrontalen Kortex und veränderte funktionale Verknüpfungen zwischen frontalen und temporalen Kortexarealen bei Personen mit hohem Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie beschrieben wurden, was einen genetischen Hintergrund für diese Veränderungen nahe legt (Lawrie et al. 2003, Winterer et al. 2003) Auch ein vermindertes Volumen des Hippocampus-Amygdala-Komplexes konnte sowohl bei Schizophrenen als auch bei deren Verwandten ersten Grades festgestellt werden (Steel et al. 2002).

Auch weitere Bereiche der autonomen Funktion des kardiovaskulären und respiratorischen Systems zeigen Auffälligkeiten: So konnte eine verringerte Baroreflexsensitivität (Bär et al. 2007b) , ein verändertes Atemmuster sowie eine veränderte kardio-respiratorische Kopplung (Bär et al. 2012, Berger et al. 2010) gezeigt werden. In Bezug auf die Psychopathologie zeigt sich kein einfacher, linearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der CADF und der Symptomatik, wobei die Studienlage auf eine Tendenz zur Korrelation mit der Ausprägung der wahnhaften Symptomatik hindeutet (Bär 2015).

In der Zusammenschau lassen die beschriebenen Befunde eine grundlegende Veränderung der neurokardialen Steuerung in der Schizophrenie vermuten, die sowohl kortikale als auch subkortikale Strukturen umfasst. Diese Veränderungen scheinen auf Grundlage einer genetischen Disposition zu beruhen. Somit scheint die CADF nicht lediglich Ausdruck einer erhöhten psychischen Belastung im Rahmen der Psychose, sondern auch eine erkrankungsassoziierte Veränderung zu sein.

2. Ziele der Arbeit

Die kardiale autonome Dysfunktion bei schizophrenen Patienten sowie deren Verwandten ersten Grades unter Ruhebedingungen gilt als gesichert. Ebenso wird in der Literatur eine verminderte sportlich-körperliche Fitness schizophrener Patienten beschrieben. Bisher gibt es jedoch kaum gezielte Untersuchungen, die einen Zusammenhang dieser Befunde analysieren. Demzufolge hat die vorliegende Arbeit folgende Ziele:

1. Als **erstes Ziel** sollte die *sportlich-körperliche Leistungsfähigkeit* schizophrener Patienten sowie deren Verwandten ersten Grades anhand von *maximalen und submaximalen (also Motivations-unabhängigen) leistungsphysiologischen Parametern* beschrieben werden.
2. Die **zentrale Hypothese** dieser Arbeit postuliert, dass die CADF eng mit der verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten zusammenhängt. Die Unfähigkeit des Herzens (bzw. der kardialen Innervation) die Herzfrequenz an eine gegebene Belastung adäquat anzupassen (zu steigern), wird als chronotrope Inkompetenz (CI) bezeichnet (Brubaker und Kitzman 2011). Somit war das **zweite Ziel** die *Analyse der chronotropen Response schizophrener Patienten und Verwandter ersten Grades*.
3. Als **drittes Ziel** sollte, gemäß der genannten Hypothese, eine *Korrelation zwischen der chronotropen Response und der sportlich-körperlichen Leistungsfähigkeit* untersucht werden.
4. Das **vierte Ziel** der Arbeit bestand darin, einen *Zusammenhang zwischen klinischen und epidemiologischen Daten* und den *leistungsphysiologischen und kardial-autonomen Parametern* zu prüfen.

3. Methodik

3.1 Teilnehmer

3.1.1 Patientengruppe

An der vorliegenden Studie beteiligten sich 20 Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Studie in stationärer oder ambulanter Behandlung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Jena befanden. Die Diagnose der Schizophrenie wurde durch einen Facharzt für Psychiatrie gestellt, wenn die Kriterien der ICD-10 erfüllt waren. Es wurden ausschließlich Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis eingeschlossen. Die Patienten wurden entsprechend Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und BMI zur Verwandtengruppe ausgewählt.

3.1.2 Verwandtengruppe

Für die Untersuchung konnten wir 20 Verwandte ersten Grades von schizophrenen Patienten rekrutieren. Dabei wurden sowohl Kinder ($n = 8$) als auch Geschwister ($n = 12$) schizophrener Patienten eingeschlossen. Um insbesondere das Bestehen einer psychischen Krankheit auszuschließen, wurden die Teilnehmer speziell hierzu befragt.

3.1.3 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe setzt sich aus 20 Kontrollprobanden zusammen. Die Teilnehmer wurden entsprechend Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und BMI ausgewählt. Um das Bestehen einer psychischen Krankheit auszuschließen, wurden die Teilnehmer speziell hierzu befragt.

3.1.4 Ausschlusskriterien

Studienteilnehmer mit nachweislichen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, des Atemsystems, des peripheren Nervensystems, endokrinologischen Störungen (ausgenommen euthyreot eingestellte Schilddrüsenunterfunktion) oder Alkohol-/Drogenabusus wurden

ausgeschlossen. Nicht zugelassen waren weiterhin Teilnehmer, die regelmäßig mit dem kardiovaskulären System interagierende Medikamente (wie beispielsweise Beta-Blocker) einnahmen. Alle Patienten erhielten entweder eine stabile, antipsychotische Therapie (n = 18) oder nahmen keine psychopharmakologischen Wirkstoffe ein (n = 2). Unter den medizierten Patienten erhielten 11 Patienten einen antipsychotischen Wirkstoff, 7 Patienten waren auf zwei antipsychotische Substanzen eingestellt. Patienten unter Clozapin-Behandlung wurden aus der Studie ausgeschlossen. Andere Psychopharmaka wie Antidepressiva wurden von den Studienteilnehmern nicht eingenommen.

Alle Teilnehmer wurden dazu angehalten, mindestens 2 h vor der Messung nicht zu rauchen, keinen Kaffee zu trinken und keine Mahlzeit zu sich zu nehmen. Außerdem sollten die Teilnehmer mindestens 24 h vorher keinen Alkohol trinken und 48 h vorher keine ungewohnten, körperlichen oder sportlichen Aktivitäten ausüben. Weiterhin wurden alle Teilnehmer ausdrücklich auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen. Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass eine Verweigerung der Teilnahme keinerlei Einfluss auf die weitere Behandlung haben wird. Gegen diese Studie wurden keine Bedenken von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena erhoben. Es wurden nur Teilnehmer eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Messung geschäftsfähig waren.

3.2 Erhebung klinischer Daten

3.2.1 Erfassung anthropometrischer Daten

Die Untersuchung fand in einen wohltemperierten, ruhigen Raum statt. Um tageszeitliche Schwankungen des ANS auszuschließen, erfolgte die Messung immer zur gleichen Tageszeit (zwischen 10:00 Uhr morgens und Nachmittag). Zu Beginn der Untersuchung wurde die Körpergröße des Probanden mit einer Genauigkeit von 1mm mit einem Längenmesssystem (Harpden portable Stadiometer®, Holtain Ltd, Crosswell, Crymych, UK) gemessen. Außerdem wurde mit einer Step-On-Personenwaage (Modell MPD_M® der Firma KERN, Balingen-Frommern, Germany) das Körpergewicht des Probanden mit leichter Sportbekleidung ohne Schuhe auf 1g genau erfasst. Aus diesen Daten konnte weiterhin der *Body Mass Index* (BMI) berechnet werden.

Der Körperfettanteil wurde anhand der Messung von Hautfalten mit einem Messschieber (Harpen skinfold caliper®, Holtain Ltd, Crosswell, Crymych, UK) abgeleitet. Hierzu wurde an vier Punkten der gleichen Körperhälfte (Oberarmvorderseite in der Mitte zwischen

Schulterhöhe und Ellenbeuge, Oberarmrückseite in der Mitte zwischen Schulterhöhe und Ellenbogen, über dem Beckenkamm in Höhe der vorderen Axillarlinie und direkt unterhalb des unteren Schulterblattwinkels) mittels des Messschiebers die Dicke des Unterhautfettgewebes einer Hautfalte gemessen. Bei Rechtshändern erfolgte diese Messung lediglich an der rechten Körperhälfte, bei Linkshändern sowohl an der rechten als auch an der linken Körperhälfte. Aus diesen Werten konnte nun mithilfe linearer Regression die Dichte des Körpers ermittelt (Durnin und Womersley 1974, Davidson et al. 2011) und der prozentuale Körperfettanteil mit der Formel nach Siri (Guerra et al. 2010) bestimmt werden.

3.2.2 Beurteilung des Rauchverhaltens

Um das Rauchverhalten zu beurteilen wurden die Teilnehmer zum Raucherstatus und zum täglichen Zigarettenkonsum befragt. Ein objektiver Wert wurde durch die Messung von Kohlenmonoxid (CO) in der Ausatemluft (Gerät CO-Check®, NEOMED GmbH, Korschbroich, Germany) vor dem Belastungstest erhoben. Die Messung des CO-Gehalts der Ausatemluft stellt ein einfaches Messinstrument zur Abschätzung des Rauchverhaltens dar (Jarvis et al. 1980, Babaoglu et al. 2016).

3.2.3 Beurteilung der sportlichen Aktivität

Alle Probanden wurden weiterhin zu Ihren gewohnheitsmäßigen sportlichen Betätigungen befragt (ob und wie häufig), zudem wurde der „*International Physical Activity Questionnaire*“ (IPAQ) erhoben. Letzterer ist ein international anerkannter Fragebogen zur Selbsteinschätzung der gegenwärtigen körperlichen Aktivität (Craig et al. 2003). Wir nutzten für die vorliegende Studie die Kurzfassung (IPAQ-SF), um die körperliche Aktivität der Probanden überblickend zu beurteilen (siehe Anhang). Dabei wird anhand von drei verschiedenen Items das Bewegungsverhalten (anstrengende körperliche Aktivität, moderate körperliche Aktivität und Fußstrecken) sowie anhand von einem Item die sitzend verbrachte Zeit erfasst wird. Abgefragt wird der Zeitraum der letzten 7 Tage. Die metrischen Variablen werden als MET-Minuten/Woche ausgedrückt. Der IPAQ-SF kann auch in der Gruppe schizophrener Patienten zur adäquaten Beurteilung der körperlichen Aktivität genutzt werden (Duncan et al. 2017).

3.2.4 Erfassung psychotischer Symptome

Zur Erfassung und Quantifizierung von Art und Schwere der schizophrenen Symptomatik unserer Patientengruppe nutzten wir die *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) (Kay et al. 1987) sowie die *Scale for Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) und die *Scale for Assessment of Negative Symptoms* (SANS) (Andreasen et al. 1995a) (siehe Anhang). Die strukturierte Untersuchung erfolgte durch einen erfahrenen Untersucher, welcher gleichzeitig der behandelnde Arzt des Patienten war. Die PANSS besteht aus drei Einzelskalen: eine Positivskala, eine Negativskala und eine Skala der generellen Psychopathologie. Jede Skala umfasst dabei 7 (Positiv- und Negativskala) bzw. 16 (Skala der allgemeinen Psychopathologie) Teilbereiche, welche je nach Ausprägung mit 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem) Punkten bewertet werden können. Die SAPS setzt sich aus 4 Teilbereichen (Halluzinationen, Wahn, bizarres Verhalten, formale Denkstörungen) zusammen, die jeweils 4 – 12 Items enthalten und auf einer Skala von 0 (unauffällig) bis 5 (schwer) geprüft werden. Die SANS setzt sich aus 5 Teilbereichen (Affektverflachung, Alogie, Abulie, Anhedonie und Aufmerksamkeit) mit jeweils 2 – 7 Items zusammen. Die Beurteilung erfolgt analog zur SAPS.

Tabelle 3.1 Anthropometrische und klinische Daten der Studiengruppen

	Kontrollen	Verwandte	Patienten
Anzahl	20	20	20
Anthropometrische Daten			
Alter in Jahren	31,1 ± 8,6	31,1 ± 8,3	33,3 ± 8,2
Geschlecht m/w	10/10	10/10	10/10
Körperhöhe in cm	173,8 ± 8,2	174 ± 9,8	171,3 ± 10,8
Körpergewicht in kg	71,4 ± 13,2	71,9 ± 15,5	72,1 ± 12,7
BMI in kg/m ²	23,6 ± 3,6	23,7 ± 3,9	24,3 ± 2,9
Körperfettanteil in %	23,6 ± 8,5	23,1 ± 8,2	24,6 ± 8,3
Rauchverhalten			
Raucher	3	6	10 ^a
<5 Zigaretten/Tag	2	0	1
5 bis 10 Zigaretten/Tag	1	4	1
>10 Zigaretten/Tag	0	1	3
>20 Zigaretten/Tag	0	1	5 ^b
CO-Konzentration in ppm	5 ± 3	9 ± 9	15 ± 15
Sportverhalten			
Kein regelmäßiger Sport	5	6	7
1-2 h/Woche	7	4	10
3-4 h/Woche	2	5	2
5-6 h/Woche	3	3	1
> 6 h/Woche	3	2	0
IPAQ-total in MET-Minuten/Woche	2834 ± 2140	2824 ± 3259	2535 ± 2885
IPAQ-Wert in MET-Minuten/Woche*kg/60	3624 ± 3523	3477 ± 4703	3325 ± 4336

Anmerkungen:

^a signifikant mehr Raucher in Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Chi-Quadrat 5,58; p<0,05)

^b signifikant höherer Zigarettenkonsum/Tag in Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Chi-Quadrat 10,15; p<0,05)

Tabelle 3.2: Krankheitsspezifische Daten der Patientengruppe

Krankheitsdauer (in Monaten)	63,8 ± 64.9 (1 – 204)
Alter bei Erstmanifestation (in Jahren)	27,5 ± 8,8
Anzahl neuerkrankter Patienten	n = 6
SAPS	65 ± 27
SANS	66 ± 23
PANNS	104 ± 29
PANNSpos	25 ± 8
PANNSneg	28 ± 9
PANNSall	51 ± 16
Medikamente (Anzahl Patienten)	
Olanzapin	10
Risperdal	5
Quetiapin	5
Amisulprid	3
Aripiprazol	1
Haloperidol	1

3.3 Ablauf der leistungsphysiologischen Untersuchung

Vor Beginn der leistungsphysiologischen Untersuchung wurde der Teilnehmer über den Ablauf der Untersuchung unterrichtet.

Die leistungsphysiologische Untersuchung erfolgte mittels eines kardiopulmonalen Belastungstests (*Cardiopulmonary Exercise Test*, CPET) und fand in sitzender Position auf einen Fahrrad-Ergometer (Ergometrics 900®, Ergoline, Bitz, Germany) mit Induktionsbremse (Wirbelstrombremse) statt. Es wurde ein hoch-auflösendes 12-Kanal-EKG (8000 Hz, CardioPart 12 USB der Firma AMEDTECpro®, Aue, Germany) zur kontinuierlichen Messung der Herzaktion etabliert. Weiterhin fand über den gesamten Zeitraum der Untersuchung eine Messung der Herzfrequenz (HF) mittels Trainingscomputer (Polar RS800CX®, Polar Electro GmbH Deutschland, Büttelborn, Germany) statt. Zur Messung der ventilatorischen Parameter und des Gasaustausches wurde ein hochauflösendes Spiroergometriesystem (MetaLyzer 3B®, Cortex Biophysik, Leipzig, Germany) mit *Breath-by-Breath*-Technologie genutzt. Vor jeder Nutzung wurden die Turbine (Messung von Atemvolumen und -fluss) und das Gasanalysesystem gemäß Herstellervorgaben geeicht. Die erfassten Werte wurden jeweils über 15 Atemzüge gemittelt um eine Kurvenglättung zu erhalten.

Für den CPET nutzten wir eine modifizierte Version eines Protokolls, welches von Jones et al. und Koch et al. in großen Studien angewandt wurde (Jones et al. 1985, Koch et al. 2009). Die Untersuchung umfasste eine Ruhephase, den Belastungstest und eine Erholungsphase. Nach der 5-minütigen Ruhephase begann der CPET mit einer 3-minütigen Phase, während der der Proband gegen einen Widerstand von 15 W pedalieren sollte (*unloaded pedaling*). Anschließend wurde der Widerstand um 15 W pro Minute erhöht, bis der Proband seine oder ihre Belastungsgrenze erreichte und den Test abbrach. Während des Tests wurde der Proband angehalten, eine Trittfrequenz von ca. 70 Umdrehungen/ Minute beizubehalten. Nach Belastungsabbruch schloss sich eine Erholungsphase an, in welcher der Proband zunächst noch 3 Minuten bei 15 W Widerstand pedalieren sollte und anschließend 7 Minuten ohne Bewegung auf dem Ergometer saß. Das CPET-Protokoll findet sich im Anhang.

3.4 Messwerte und Analysemethoden

Tabelle 3.3: Verwendete Messwerte und Analysemethoden

	Parameter	Einheit	Bedeutung
Parameter zur Beurteilung der Ausbelastung	RQ_peak	keine	Höchster gemessener Respiratorischer Quotient während des CPET, objektives Maß der Ausbelastung
	Laktat_peak	mmol/l	Höchstes gemessenes Laktat, objektives Maß der Ausbelastung
	RPE_peak	keine	Höchster angegebener Wert auf Borg-Skala, subjektives Maß der Ausbelastung
Aerobe Ausdauer-Leistungsfähigkeit	VO2_peak	ml/min*kg ⁻¹	Höchste gemessene Sauerstoffaufnahme während des CPET
	VO2_VT1	ml/min*kg ⁻¹	Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der VT1; Maß der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit auf submaximalen Level
Kardiale Parameter unter Belastung	HF_peak	1/min	Höchste gemessene Herzfrequenz während des CPET
Herzfrequenz-variabilität	RMSSD	ms	linearer Parameter der Zeitdomäne der HRV, Maß der vagalen Modulation
	SD1	ms	nicht-linearer Parameter der HRV; Maß der vagalen Modulation
	VS	W	Vagale Schwelle: Belastungsstufe, ab der keine weitere HRV-Abnahme zu verzeichnen ist (Messwert: SD1)
Chronotrope Response	Chronotroper Index (MCR)	keine	Verhältnis von Herzfrequenzanstieg zur metabolischen Nachfrage, Definition der chronotropen Response unabhängig vom Grad der Ausbelastung

Anmerkungen

1.) VO2_peak und VO2_VT1 wurden in einen Bezug zum Körpergewicht gesetzt und somit als relative Werte ausgedrückt.

3.4.1 Parameter zur Beurteilung der Ausbelastung

Um einen Anhalt zu bekommen, ob sich die Probanden während des CPET tatsächlich physisch ausbelastet haben, wandten wir folgende etablierte Methode an:

Zum einen nutzten wir die Messung des Laktats, welches durch den anaeroben Stoffwechsel entsteht und bei steigender Belastung oberhalb der aeroben Kapazität akkumuliert (de Marées 2003a). Hierfür entnahmen wir Kapillarblut (20 µl) aus dem Ohrläppchen des Probanden an 3 verschiedenen Zeitpunkten: in Ruhe, 1 Minute und 3 Minuten nach Abbruch der Belastung.

Die Laktatkonzentration im Blut wurde mit Hitado super GL2 analyzer® mittels eines Biosensor-Messprinzips gemessen (Hitado, Dreihausen, Germany). Der höchste, gemessene Laktatwert nach der Belastungsphase wurde als *Laktat_peak* bezeichnet.

Ein weiterer Parameter zur Abschätzung der Ausbelastung ist der Respiratorische Quotient (RQ), welcher das Verhältnis von CO₂-Abgabe (VCO₂) zu O₂-Aufnahme (VO₂) definiert. Er beträgt für die Verbrennung von Kohlenhydraten 1,0 (Verbrennung von 1 mol Glucose verbraucht 6 mol Sauerstoff, gleichzeitig entstehen 6 mol Kohlendioxid), für Fette beträgt er 0,7 und für Eiweiße 0,85. Somit lässt sich zum einen mit diesem Wert abschätzen, welche Art von Substrat im Moment vorwiegend verbrannt wird (Grissmer 2010a). In Ruhe liegt der respiratorische Quotient zwischen 0,8 und 0,9, bei niedriger Belastung kommt es aufgrund der vorrangigen Fettverbrennung zunächst meist zu einem Abfall. Steigt die Belastung, steigt der RQ durch die verstärkte Glukose-Oxidation. Kommt es im Weiteren zur Bildung von Laktat, wird durch die Pufferung der entstehenden Azidose kompensatorisch vermehrt CO₂ abgeatmet und der respiratorische Quotient übersteigt 1,0 (de Marées 2003a). Der höchste, über eine Mittelung von 15 Atemzügen gemessene RQ während des CPET wurde als *RQ_peak* definiert.

Zur Erfassung der subjektiven Erschöpfung nutzten wir die standardisierte *Rating Perceived Exertion* (RPE) 6-to-20 Skala nach Borg (Borg 1982). Auf dieser kann der Patient die aktuelle Intensität der Belastung von 6 (< sehr, sehr leicht) bis 20 (> sehr, sehr anstrengend) bewerten. Die Borg-Skala korreliert dabei gut mit den physiologischen Parametern unter Belastung (Rosales et al. 2016). Der Proband wurde zum Ende jeder Belastungsstufe nach der aktuellen Belastungsintensität befragt. Der höchste angegebene RPE-Wert während des CPET wurde als *RPE_peak* bezeichnet.

Als Parameter der Ausbelastung werteten wir einen *Laktat_peak* ≥ 6 mmol/l, einen *RQ_peak* $\geq 1,10$ und einen Wert auf der Borg-Skala *RPE_peak* > 16 . Die Probanden wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn mindestens zwei der genannten Bedingungen erfüllt wurden.

Tabelle 3.4: Gruppenvergleich der Parameter zur Beurteilung der Ausbelastung

	Kontrollen	Angehörige	Patienten
Laktat_peak in mmol/l	10,8 ± 1,6	9,7 ± 2,0	7,3 ± 2,6
RQ_peak	1,25 ± 0,13	1,26 ± 0,07	1,25 ± 0,13
RPE_peak	19,4 ± 0,7	19,0 ± 1,0	18,4 ± 1,6

3.4.2 Parameter zur Beurteilung der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit

Um eine Aussage über die aerobe Leistungsfähigkeit eines Menschen treffen zu können, gibt es verschiedene Parameter, die teilweise eine Ausbelastung des Probanden voraussetzen oder aber auf submaximalem Level eine Beurteilung erlauben. Für die vorliegende Studie haben wir uns beider Kategorien bedient.

Maximale Sauerstoffaufnahme

Der Anstieg der Sauerstoffaufnahme während steigender Belastung reflektiert die steigende Nutzung des Sauerstoffs durch die Muskulatur. Die maximale Sauerstoffaufnahme während eines sportlichen Ausbelastungstests ist somit ein Wert für den aeroben Energieumsatz und ein wesentliches, allgemein anerkanntes Kriterium für die Leistungsbeurteilung (de Marées 2003a). Durch die Spirometrie und chemische Gasanalyse konnte die Sauerstoffaufnahme des Probanden während des gesamten CPET gemessen werden. Die höchste, über 15 Atemzüge gemittelte VO_2 während des CPET wurde als VO_2_{peak} definiert und gemäß Alter, Geschlecht und BMI entsprechend 95 % Konfidenzintervall mit Referenzwerten aus einer großen deutschen Studie (SHIP-Studie) mit vergleichbarem CPET-Protokoll verglichen (Koch et al. 2009).

Sauerstoffaufnahme an der Ventilatorischen Schwelle 1

Die „Maximalparameter“ wie die maximale Sauerstoffaufnahme VO_2_{peak} sind in der klinischen Diagnostik häufig verwendete Determinanten zur Beurteilung der physischen Fitness, weisen aber einen wesentlichen Nachteil auf: Sie sind abhängig von der Motivation des Patienten den Test bis zur körperlichen Ausbelastung auszuführen. Um auch eine Beurteilung auf submaximalen Stufen zu ermöglichen stehen u.a. sogenannte Schwellenkonzepte zur Verfügung. Physiologisch steht dabei folgender Mechanismus im Mittelpunkt: Übersteigt der Sauerstoffbedarf während einer körperlichen Aktivität das

Sauerstoffangebot, so kommt es ergänzend zum aeroben Stoffwechsel zur anaeroben Oxidation und damit zum Anfall von saurem Laktat. Zu Beginn dieses Laktatanstiegs kann sich ein steady-state einstellen, d.h. die Elimination von Laktat steht mit der Produktion im Gleichgewicht. Durch weitere Steigerung der Belastung sind die Eliminationsmechanismen schließlich nicht mehr ausreichend, es kommt zum progredienten Anstieg des Laktats (Akkumulation) bis zum Abbruch der Belastung (de Marées 2003a, Westhoff et al. 2013). Der Zeitpunkt des ersten Laktatanstiegs über den Ruhewert ist die Laktatschwelle 1 (auch als aerobe Schwelle bezeichnet), der maximale Laktat-steady-state wird als Laktatschwelle 2 (auch anaerobe Schwelle, aerob-anaerobe Schwelle) bezeichnet (Westhoff et al. 2013). Je besser die Ausdauerleistungsfähigkeit des Probanden, desto geringere Laktatwerte werden auf einer Leistungsstufe erwartet, die Schwellen werden also bei höheren Belastungsstufen erreicht. Somit können diese metabolischen Schwellen auch bei submaximaler Belastung eine Aussage über die körperliche Fitness des Probanden treffen (Meyer et al. 2005).

Neben den beschriebenen, metabolischen Schwellenkonzepten, können auch ventilatorische Schwellen definiert werden. Physiologisch ist in diesen Zusammenhang ein weiterer Mechanismus bedeutend: Mit Anstieg des sauren Laktats fallen auch Wasserstoffionen an, welche nun abgepuffert werden müssen. Ein wesentliches, schnell agierendes Puffersystem ist das Bicarbonat/Kohlendioxidssystem. Durch vermehrtes Abatmen von Kohlendioxid, können die Wasserstoffionen eliminiert werden (Wasserman et al. 2005). Der Zeitpunkt, an dem das Volumen des abgegebenen Kohlendioxids steiler ansteigt als das aufgenommene Sauerstoffvolumen liegt sehr nahe an der Laktatschwelle 1. Die beschriebene Methode der Schwellenbestimmung anhand der Beziehung von Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe ist die sogenannte V-Slope Methode, die erhaltene Schwelle wird auch als Ventilatorische Schwelle 1 (VT1) bezeichnet (Westhoff et al. 2013). Durch die zunehmende Azidose bei Überschreiten des Laktat-steady-states kommt es zur überproportionalen Steigerung der Ventilation, die sich insbesondere durch eine starke Zunahme des Atemzeitvolumens gegenüber dem Kohlendioxidvolumen darstellt. Dieser Zeitpunkt wird als Ventilatorische Schwelle 2 (VT2) bezeichnet und liegt nahe der Laktatschwelle 2 (Westhoff et al. 2013). Analog zu den metabolischen Schwellenkonzepten stellen auch die ventilatorischen Schwellen submaximale Parameter zur Beurteilung der körperlichen Fitness da und sind somit weitestgehend unabhängig von der Motivation des Probanden (Meyer et al. 2005).

Wir nutzten in der vorliegenden Studie die Abschätzung der VT1 als einen gut reproduzierbaren, submaximalen Parameter der physischen Fitness. Dazu verwendeten wir ein kombiniertes Modell, welches die drei folgenden Methoden vereint:

- a) die oben beschriebene V-Slope Methode,
- b) mittels der Atemäquivalente: Zeitpunkt, an dem ein Anstieg von Atemzeitvolumen zu Sauerstoffaufnahme (AZV/VO_2) ohne Anstieg von Atemzeitvolumen zu Kohlendioxidabgabe (AZV/VCO_2) festgestellt werden kann und
- c) mittels Kohlendioxidüberschuss ($ExCO_2$): Zeitpunkt, an dem die Produktion von Kohlendioxid aus dem steady-state in eine überschüssige Produktion ansteigt ($ExCO_2 = (VCO_2^2/VO_2) - VCO_2$) (Gaskill et al. 2001). Die somit erhaltene Schwelle drückten wir mittels Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der Schwelle aus (VO_2_VT1).

Die Daten unserer Probanden wurden gemäß Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe entsprechend 95 %-igem Konfidenzintervall mit Referenzwerten (Koch et al. 2009) verglichen.

3.4.3 Parameter der Herzfrequenzvariabilität

Herzfrequenzvariabilität (Herzratenvariabilität, HRV)

Die HRV ist definiert als Schwankungsbreite der Herzfrequenz um ihren Mittelwert und ist Ausdruck der sympathisch-parasympathischen Balance des ANS (van Ravenswaaij-Arts et al. 1993). Eine hohe HRV ist ein Zeichen für die erhaltene Adaptionsfähigkeit des ANS, wobei eine gesteigerte Aktivität des Sympathikus zu einer Verminderung, ein gesteigerter parasympathischer Einfluss zu einer Erhöhung der HRV führt (Birkhofer et al. 2005). Eine verminderte HRV ist ein klinischer Ausdruck der Imbalance des ANS und als Risikofaktor hinsichtlich arrhythmiebedingter Komplikationen und Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt oder bei Herzinsuffizienz hinreichend belegt (Malik et al. 1996). Sie ist jedoch auch mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden, wenn keine klinische Herzerkrankung vorliegt (Tsuji et al. 1996). Der Befund einer verminderten HRV als Ausdruck einer autonomen Dysfunktion zeigt sich bei verschiedenen Krankheitsbildern: Diabetes mellitus (Kudat et al. 2006), koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, neurologische Erkrankungen wie Parkinson, alkoholbedingte Polyneuropathie oder Guillain-Barre-Syndrom und bei chronischer Niereninsuffizienz (van Ravenswaaij-Arts et al. 1993). Auch für einige psychiatrische Erkrankungen wie die Depression, die Schizophrenie, die Panikstörung oder die Demenz vom Alzheimer Typ zeigen eine

verminderte HRV (Birkhofer et al. 2005). Doch auch erhöhte HRV-Parameter sprechen für eine autonome Dysbalance und konnten beispielsweise für Anorexie-Patienten belegt werden (Bär et al. 2006).

Zur Messung der HRV stehen verschiedene Parameter zur Verfügung: lineare Maße der Frequenz- und der Zeitdomäne sowie Methoden der nichtlinearen Analyse (Sammito et al. 2014). Für die vorliegende Studie nutzten wir einen verbreiteten Parameter der Zeitdomäne, den RMSSD (Root Mean Squared of Successive Differences), sowie eine Poincaré Plot Analyse als nicht-lineares Analyseverfahren der HRV. Während der 5 minütigen Ruhephase vor dem CPET saß der Proband zur Aufzeichnung des Ruhe-EKG ruhig auf dem Ergometer, äußere Einflüsse wie Lärm wurden vermieden. Die R-Zacken der Ruhephase wurden mittels Hochpassfilters bestimmt und anhand dieser die R-R-Intervall-Längen berechnet. Etwaige supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen wurden aus dem Roh-EKG herausgefiltert, um eine Zeitreihe zu erhalten, die nur aus NN-Intervallen (normal-zu-normal) besteht (Birkhofer et al. 2005).

Die Zeitdomäne der HRV basiert auf der Betrachtung der Veränderung der NN-Intervalle über die Zeit (Analyse des Zeitbereiches) und liefert eine Wertereihe („Tachogramm“), in dem die regelmäßigen Schwankungen der Herzfrequenz für die Dauer der Aufzeichnung gezeigt werden. Dieser Zeitbereich kann nun mit statistischen oder geometrischen Methoden ausgewertet werden. Die statistischen Methoden werten die NN-Intervalle hinsichtlich ihrer mathematischen Varianz aus und versehen die Rhythmusmaße mit einer Zeitdimension oder einer Prozentangabe (Sammito et al. 2014). Der RMSSD gehört zu jenen statistischen Methoden und ist definiert als Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender NN-Intervalle pro Zeiteinheit. Er stellt somit die Änderung der Intervalllängen aufeinanderfolgender Herzschläge dar. Es handelt sich um einen Indikator der Kurzzeitvariabilität und ist ein Maß für die vagale Modulation (Sammito et al. 2014). Die Nutzung dieses gebräuchlichen Parameters zur Untersuchung der HRV in Ruhe erschien somit sinnvoll.

Die Methoden der nicht-linearen Analyse unterscheiden sich von den linearen Maßen insofern, dass sie nicht die Stärke der HRV anzeigen, sondern eher qualitative Aspekte der NN-Zeitreihen erfassen. Somit gelingt eine genauere Darstellung des hochkomplexen Systemparameters HRV. Der Poincaré Plot eine Form der Visualisierung der NN-Intervall Zeitreihen (Sammito et al. 2014). Dabei handelt es sich um ein Streudiagramm, in dem ein aktuelles NN-Intervall gegen das unmittelbar vorausgegangene NN-Intervall aufgetragen wird. Er stellt sowohl die gesamte Variabilität als auch die Veränderung von einem

Herzschlag zum nächsten dar (Kamen et al. 1996). Legt man nun um die entstandene Punktwolke eine Ellipse (95% Vertrauensellipse) können nun verschiedene Indizes, beispielsweise Länge und Breite der Wolke, ermittelt werden. Weitere wichtige Parameter sind die Standardabweichung der Punktabstände zum Querdurchmesser (SD1) und zum Längsdurchmesser (SD2) der Ellipse. Während SD2 einen Indikator der Langzeitvariabilität darstellt und sowohl sympathische als auch parasympathische Aktivität anzeigt, ist SD1 ein Indikator der Kurzzeitvariabilität und spiegelt die vagale Modulation wieder (Sammito et al. 2014). Somit eignet sich letztgenannter Parameter gut zur Abschätzung der vagalen Funktion in Ruhe und zur Determination der vagalen Schwelle während des CPET.

Vagale Schwellen

Während einer steigenden Belastung nimmt der Einfluss des Parasympathikus auf die kardiale Modulation immer weiter ab, die Stimulation durch den Sympathikus steigt. Dabei ist der initiale Anstieg der Herzfrequenz bei Beginn der Belastung durch die Verminderung des vagalen Tonus zu erklären, erst im Verlauf steigt die sympathische Aktivität mehr und mehr. Somit nehmen auch diejenigen HRV-Indizes, welche als Maß der parasympathischen Modulation gelten, im Verlauf der Belastung ab; dagegen ist ein Anstieg sympathischer Indizes zu verzeichnen (Yamamoto et al. 1991, Tulppo et al. 1996). Der Zeitpunkt, an dem keine weitere Abnahme jener parasympathischen HRV-Indizes registriert werden kann, wird als vagale Schwelle bezeichnet. Sie kennzeichnet den Zeitpunkt, ab dem nahezu keine vagale Modulation der Herzaktivität mehr registriert werden kann. Wird diese überschritten, erfolgt die weitere Steigerung der kardialen Aktivität also nicht mehr durch eine weitere Abnahme des vagalen Einflusses, sondern über eine steigende sympathische Modulation. In den letzten Jahren wurde in einigen Studien versucht, diese Schwelle mit verschiedenen grafischen oder mathematischen Analysemethoden anhand verschiedener HRV-Parameter zu bestimmen. Bisher gibt es somit keinen Konsens darüber, welche die genaueste Methode zur Bestimmung der vagalen Schwelle darstellt. Candido et al. etwa verglichen die visuelle Inspektion und die mathematische Analyse (D_{\max} eines Polynom 3. Grades) der HRV – Zeit (bzw. Leistungsstufe) Kurve von drei Parametern (RMSSD, SDNN, SD1) mit dem Ergebnis, die visuelle Inspektion von SD1 oder RMSSD zu bevorzugen (Candido et al. 2015). Horn et al. verwendeten ebenfalls eine polynomische Funktion und sahen deren Minimum als vagale Schwelle an (Horn et al. 2004). Außerdem wurde in einigen Studien versucht, einen Bezug zu den metabolischen oder ventilatorischen Schwellenkonzepten herzustellen. Dabei scheint die vagale Schwelle zur Abschätzung von ventilatorischer oder laktatbasierter Schwelle geeignet

zu sein (Karapetian et al. 2008, Sales et al. 2011, Simoes et al. 2010, Floter et al. 2012). Die vagale Schwelle reiht sich somit in die submaximalen Schwellen zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit mit ein. Außerdem lässt sie eine Aussage über die parasympathische kardiale Funktion unter körperlicher Belastung zu und unterstreicht somit den engen Zusammenhang zwischen autonomer Funktion und körperlicher Leistungsfähigkeit.

Um die vagale Schwelle in der vorliegenden Arbeit zu definieren, verwendeten wir, angelehnt an die Methode von Horn et al., die mathematische Analyse des Parameters SD1 (Horn et al. 2004). Zur Berechnung der SD1-Werte des Poincaré Plot nutzten wir die EKG-Aufzeichnung während der Ruhephase (2. bis einschließlich 4. Minute), während des unloaded pedaling (2. und 3. Minute) und während jeder Belastungsstufe des CPET. Mithilfe von Matlab 2001© (The Math Works Inc, Natick) wurde in einem gleitenden Fenster von 512 RR-Intervallen (64 RR Vorschub) SD1 berechnet. Ein Polynom 3. Grades wurde an den Zeitverlauf von SD1 angepasst. Dessen Minimum diente als vagale Schwelle V_S .

3.4.4 Untersuchung der chronotropen Response

Um eine Aussage über die chronotrope Antwort auf körperliche Belastung, einen adäquaten Anstieg der Herzfrequenz also, zu beurteilen, stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Zum einen kann eine Abschätzung anhand der altersprognostizierten Herzfrequenz erfolgen, zum anderen kann die Herzfrequenzreserve herangezogen werden. Für beide Methoden ist jedoch eine Ausbelastung nötig (Brubaker und Kitzman 2011, Keytsman et al. 2015).

Um die chronotrope Response auch auf submaximalen Stufen (und somit unabhängig von der Motivation des Probanden zur Ausbelastung) festzustellen nutzten wir den chronotropen Index (auch *Metabolic-Chronotropic Relationship*, MCR) nach Wilkoff: Dabei handelt es sich um ein mathematisches Modell, das das Verhältnis von Herzfrequenzreserve und metabolischer Reserve auf jeder einzelnen Belastungsstufe darstellt. Auf jeder Belastungsstufe wurde der Anteil der aktuellen Herzfrequenz an der Herzfrequenzreserve (HFR) nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Anteil HFR}_{\text{Stufe}} = \frac{\text{HF}_{\text{Stufe}} - \text{HF}_{\text{Ruhe}}}{\text{HF}_{220 - \text{LA}} - \text{HF}_{\text{Ruhe}}}$$

wobei $\text{HF}_{220 - \text{LA}}$ die altersprognostizierte maximale Herzfrequenz nach der Formel

$$\text{HF}_{\text{max}} = 220 - \text{LA} \text{ (Lebensalter)}$$

ist. Analog wird der Anteil der aktuellen metabolischen Aktivität an der metabolischen Reserve (MR) mithilfe der Sauerstoffaufnahme VO₂ wie folgt berechnet:

$$\text{Anteil MR}_{\text{Stufe}} = \text{VO2}_{\text{Stufe}} - \text{VO2}_{\text{Ruhe}} / \text{VO2}_{\text{Peak}} - \text{VO2}_{\text{Ruhe}}$$

(Wilkoff und Miller 1992). Es wird also der relative Anstieg der Herzfrequenz in Abhängigkeit zur relativen, metabolischen Nachfrage (als relativer Sauerstoffverbrauch) betrachtet.

Auf jeder Belastungsstufe wurden für HF und VO₂ die Messwerte der letzten 30 sec der jeweiligen Stufe mithilfe eines stochastischen Modells (Methode der kleinsten Quadrate, KQ-Methode) im Sinne einer linearen Regression analysiert. Nun konnte für den gesamten CPET die stufenbezogene Herzaktivität in Beziehung zur jeweiligen VO₂ aufgetragen werden und der chronotrope Index als Anstieg der Geraden ermittelt werden. Bei gesunden Erwachsenen ist dieser Anstieg etwa 1 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,8 bis 1,3 (Wilkoff und Miller 1992, Brubaker und Kitzman 2011).

3.5 Statistische Auswertungen

Zur statistischen Auswertung wurde SPSS Version 23© (IBM Corp, Armonk, NY, USA) genutzt.

Um zu prüfen, ob sich die drei Studiengruppen hinsichtlich der während des CPET gemessenen, physiologischen Parameter signifikant unterscheiden, wurden multivariate Analysen (MANOVA) durchgeführt. Hierfür wurden zunächst alle abhängigen Variablen mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung in den einzelnen Gruppen getestet. Im Falle einer Ablehnung der Nullhypothese „Normalverteilung“ wurde mithilfe einer logarithmischen Transformation der Variable eine Normalverteilung erreicht. Mithilfe des Levene-Tests wurde eine Homogenität der Varianzen überprüft.

Wir führten insgesamt drei MANOVA durch. Die erste MANOVA wurde für die unabhängige Variable bzw. den Faktor Gruppe (Kontrollen vs. Verwandte vs. Patienten) mit Parametern der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit (VO₂_peak und VO₂_VT1; abhängige Variablen) realisiert. Es folgte die Testung der Zwischensubjekteffekte mithilfe univariater Analysen (ANOVA), um Unterschiede zwischen den Gruppen durch die einzelnen abhängigen Variablen zu demonstrieren. Im Falle einer Signifikanz der ANOVA führten wir eine Post-Hoc Analyse durch, mit welcher Kontrollen, Verwandte und Patienten untereinander anhand des betrachteten Parameters verglichen werden konnten. Wir nutzten

hierfür die Bonferroni-Korrektur des paarweisen t-Tests. Die beschriebene multivariate Analyse wurde mit der Kovariaten CO-Konzentration, Raucherstatus und Zigarettenkonsum wiederholt (MANCOVA), damit der Einfluss des Zigarettenkonsums eine Beachtung fand.

Die zweite MANOVA wurde analog für den Faktor Gruppe mit Parametern der Herzratenvariabilität während der Ruhephase durchgeführt. Dies umfasste HF_base, RMSSD und SD1. Es folgten in gleicher Weise univariate Analysen (ANOVA) und im Falle einer Signifikanz die Post-Hoc Analyse mittels Bonferroni-korrigierten paarweisen t-Test.

Die dritte MANOVA wurde für den Faktor Gruppe mit Werten der autonomen kardialen Funktion unter Belastung vollführt: HF_peak und die vagale Schwelle VS. Auch hier erfolgten die oben beschriebenen univariaten Analysen und die Post-Hoc Analysen.

Um zu überprüfen, inwiefern eine Korrelation zwischen dem chronotropen Index und der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit (VO2_peak und VO2_VT1) vorliegt, wurde für jede Gruppe eine Analyse mit der Spearman-Korrelation durchgeführt. In gleicher Weise wurde die Beziehung von chronotropen Index und HRV-Daten (RMSSD, SD1, VS) untersucht.

Für die Patientengruppe wurde zusätzlich eine Korrelation der klinischen Daten (Erkrankungsdauer, PANSS, SAPS, SANS) mit dem chronotropen Index, den Parametern der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit und den HRV-Daten vollzogen. Außerdem wurde eine mögliche Korrelation zwischen Rauchverhalten (Raucherstatus, Zigarettenkonsum/Tag, CO-Konzentration) und dem chronotropen Index geprüft. Auch hierfür wurde jeweils die Spearman-Korrelation angewendet.

Für alle durchgeführten Tests wurde das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt.

4. Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse der statistischen Analyse zu den Parametern der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit, den HRV-Parametern sowie die Ergebnisse der Korrelationsanalysen beschrieben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur p-Werte signifikanter Analysen angegeben.

Die Abbildungen 4.1 bis 4.6 zeigen anhand von Boxplot die Verteilung der Daten zwischen der 25. und der 75. Perzentile. Der Median wird durch den horizontalen Balken dargestellt, „□“ kennzeichnet den Mittelwert. Die 1. und die 99. Perzentile sind jeweils durch „x“ angezeigt.

4.1 Multivariate Analyse zur Ausdauerleistungsfähigkeit

Die erste MANOVA für die Parameter der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit VO2_VT1 und VO2_peak zeigte einen signifikanten Unterschied [$F(4,112)=4,485$; $p<0,01$] zwischen den untersuchten Gruppen. Dies erlaubte die Berechnung nachfolgender univariater Varianzanalysen (ANOVA).

4.1.1 Sauerstoffaufnahme an der Ventilatorischen Schwelle 1

Für die Sauerstoffaufnahme an der Ventilatorischen Schwelle 1 VO2_VT1 zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied [$F=7,561$; $p<0,01$] zwischen den Gruppen. In der Post-Hoc Analyse wurden signifikant niedrigere Werte der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet ($p<0,001$). Weder zwischen Kontrollen und Verwandten noch zwischen Verwandten und Patienten bestand ein signifikanter Unterschied.

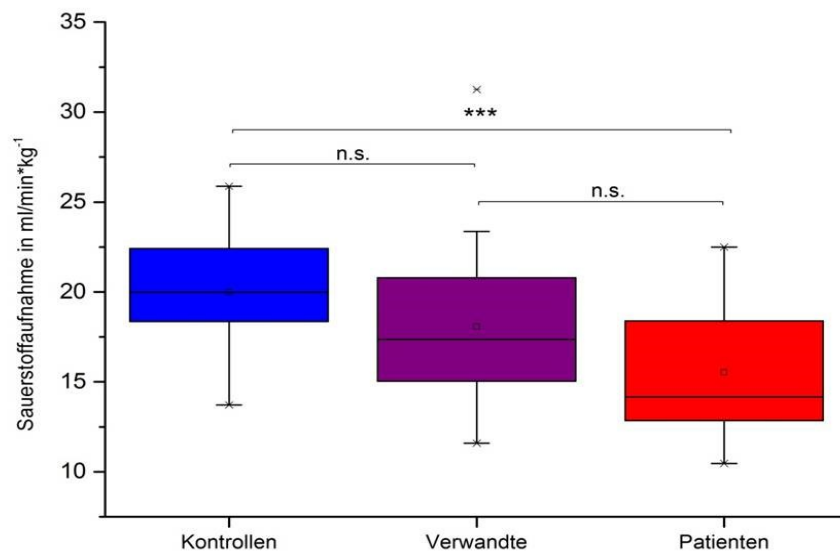


Abb. 4.1 Vergleich der Sauerstoffaufnahme an der Ventilatorischen Schwelle 1 zwischen den Gruppen; (*) $p < 0,001$)**

4.1.2 Maximale Sauerstoffaufnahme

Die nachfolgende, univariate Analyse zeigte einen signifikanten Effekt [$F=8,450$; $p < 0,001$] der abhängigen Variable maximale Sauerstoffaufnahme VO_{2_peak} . In der Post-Hoc Analyse konnte sowohl ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe ($p < 0,001$) als auch zwischen der Verwandtengruppe und der Patientengruppe ($p < 0,05$) im Sinne verminderter Werte der Patientengruppe gefunden werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und Verwandtengruppe beobachtet werden.

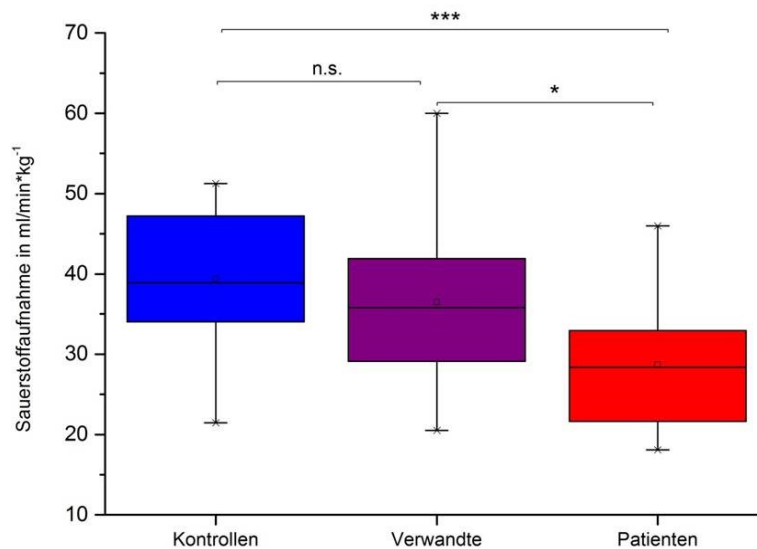


Abb. 4.2 Vergleich der maximalen Sauerstoffaufnahme zwischen den Gruppen; (* $p < 0,05$; * $p < 0,001$)**

4.1.3 Kovarianzanalyse

Die multivariate Analyse wurde mit den Kovariaten CO-Konzentration, Raucherstatus und Zigarettenkonsum wiederholt und zeigte weiterhin einen signifikanten Effekt [$F(4,108)=4,935$; $p < 0,05$] der abhängigen Variablen $VO2_{peak}$ und $VO2_{VT1}$ für den Faktor Gruppe.

4.2 Multivariate Analyse der Herzratenvariabilität in Ruhe

Die zweite MANOVA mit den Ruheparametern (HF_{base} , $RMSSD$, $SD1$) zeigte einen signifikanten Unterschied [$F(6,110)=3,263$; $p < 0,01$] für den Faktor Gruppe. In den nachfolgenden, univariaten Analysen wurde eine Signifikanz für die Parameter $RMSSD$ und $SD1$ gefunden.

4.2.1 RMSSD der Herzratenvariabilität

Für den $RMSSD$ als Maß der vagalen Modulation konnte in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied [$F=3,821$; $p < 0,05$] für den Faktor Gruppe nachgewiesen werden. In

der Post-Hoc Analyse wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten ($p < 0,05$) beobachtet, während Kontrollen und Verwandte sowie Verwandte und Patienten sich nicht signifikant unterschieden.

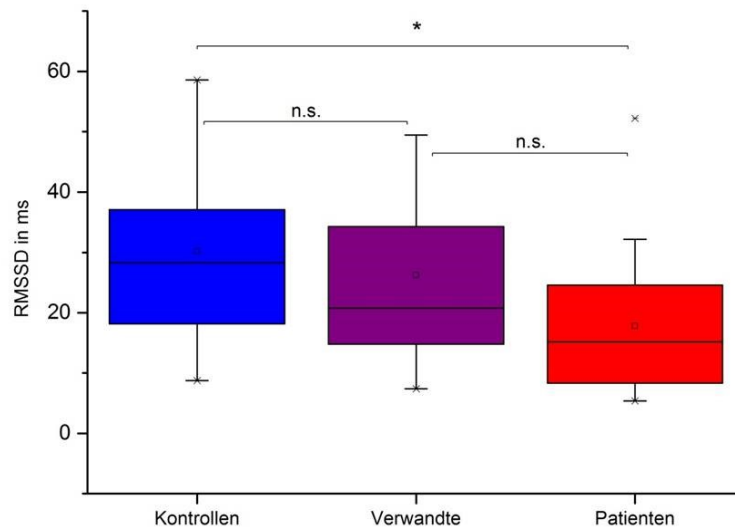


Abb. 4.3 Vergleich der HRV anhand des RMSSD zwischen den Gruppen; ($p < 0,05$)*

4.2.2 SD1 der Poincaré Plot Analyse der Herzratenvariabilität

Für SD1 konnte durch die univariate Analyse ein signifikanter Effekt [$F=3,861$; $p < 0,05$] für den Faktor Gruppe nachgewiesen werden. Die Post-Hoc Analyse zeigte signifikant geringere Werte der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Sowohl Kontrollen und Verwandte als auch Verwandte und Patienten unterschieden sich nicht signifikant.

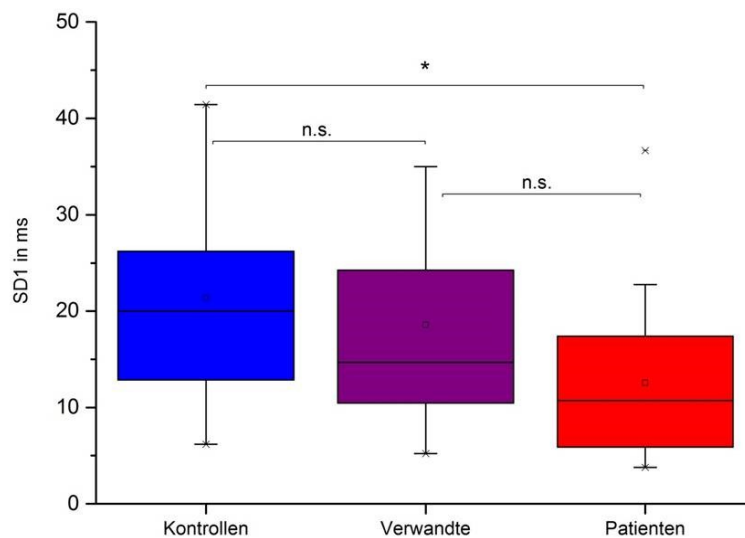


Abb. 4.4 Vergleich der HRV anhand SD1 der Poincaré Plot Analyse zwischen den Gruppen; (* $p < 0,05$)

4.3 Multivariate Analyse der maximalen Herzfrequenz und der Herzratenvariabilität unter Belastung

Die dritte multivariate Analyse mit den abhängigen Variablen HF_peak und der vagalen Schwelle VS zeigte einen signifikanten Unterschied [$F(4,112)=5,126$; $p < 0,001$] für den Faktor Gruppe.

4.3.1 Maximale Herzfrequenz

Die univariate Analyse der maximalen Herzfrequenz HF_peak zeigte einen signifikanten Unterschied [$F=9,767$; $p < 0,001$] für den Faktor Gruppe. In der Post-Hoc Analyse zeigten sich signifikant geringere, maximale Herzfrequenzen der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$) und zur Verwandtengruppe ($p < 0,01$). Kontrollen und Verwandte unterschieden sich dagegen nicht signifikant hinsichtlich der maximalen Herzfrequenz.

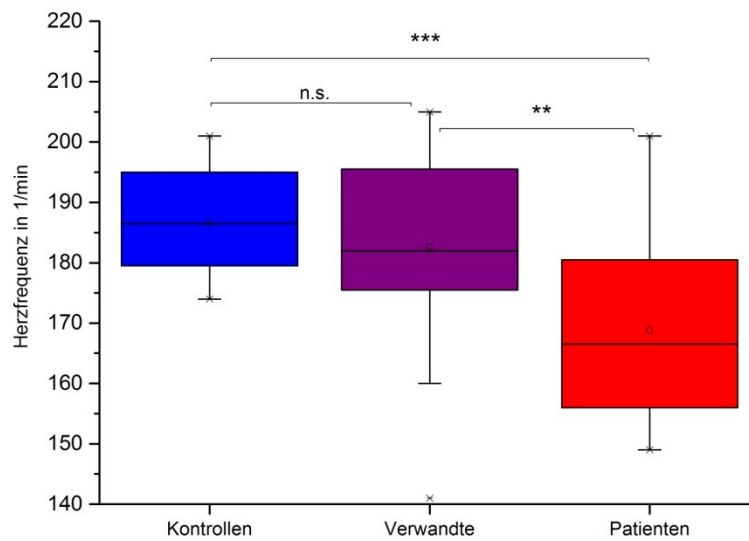


Abb. 4.5 Vergleich der maximal gemessenen Herzfrequenzen während des CPET zwischen den Gruppen; ($p < 0,01$; *** $p < 0,001$)**

4.3.2 Vagale Schwelle

Die vagale Schwelle zeigte in der univariaten Analyse einen signifikanten Effekt [$F=4,604$; $p < 0,05$] für den Faktor Gruppe. Dabei waren die Werte der Patienten signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Weder Kontrollen und Verwandte noch Verwandte und Patienten erreichten einen signifikanten Unterschied bezüglich der vagalen Schwelle.

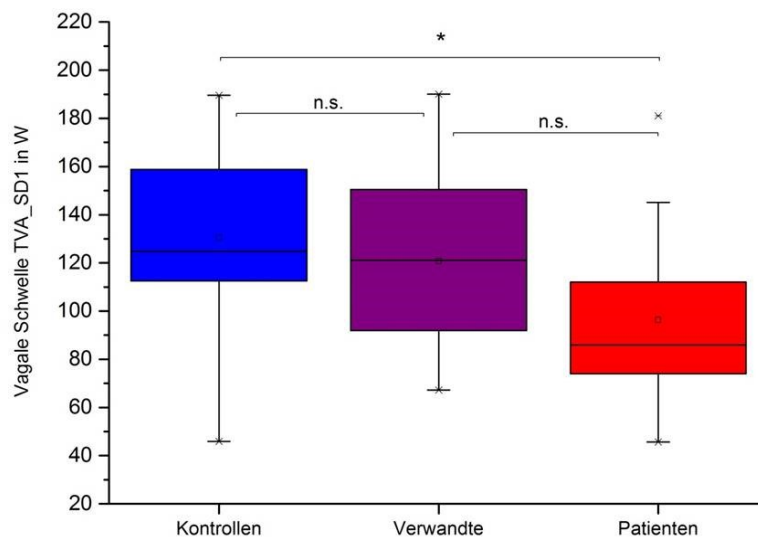


Abb. 4.6 Vergleich der Vagalen Schwellen (TVA_SD1) zwischen den Gruppen; (* $p < 0,05$)

4.4 Zusammenfassung der erhobenen Messwerte des Belastungstests

Tabelle 4.1 gibt die erhobenen Messwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung) des CPET wieder.

Tabelle 4.1: Messwerte des CPET für Kontrollen, Verwandte und Patienten

		Kontrollen	Verwandte	Patienten
Aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit	VO2_peak in ml/min*kg ⁻¹	39,3 \pm 8,0	36,5 \pm 9,5	28,7 \pm 7,6
	VO2_VT1 in ml/min*kg ⁻¹	20,0 \pm 3,1	18,1 \pm 4,7	15,5 \pm 3,8
Ruhephase	HF_base in 1/min	85 \pm 12	90 \pm 12	88 \pm 12
	RMSSD in ms	30,2 \pm 14	26,3 \pm 17,3	17,8 \pm 11,6
	SD1 in ms	21,3 \pm 9,9	18,6 \pm 12,2	12,5 \pm 8,1
Belastungsphase	HF_peak in 1/min	187 \pm 9	183 \pm 16	169 \pm 15
	VS in W	130 \pm 35	120 \pm 36	96 \pm 38

4.5 Determination der chronotropen Inkompetenz

Mithilfe des chronotropen Index nach Wilkoff (*Metabolic Chronotropic Relationship*, MCR) wurde für jeden Probanden die chronotrope Response während des CPET untersucht. Als

Grenze zur chronotropen Inkompetenz (CI) wurde ein Cut-Off-Wert $< 0,8$ angenommen (Wilkoﬀ und Miller 1992).

In der Kontrollgruppe erfüllte keiner der Teilnehmer diese Bedingung, in der Verwandtengruppe lediglich ein Proband. Dagegen zeigten 7 Patienten (35 %) eine CI. Abbildung 4.12 zeigt den chronotropen Index der drei Studiengruppen. In Abbildung 4.13 wurde die Patientengruppe in chronotrop inkompetente Patienten (CI-Patienten) und solche ohne eine CI (non-CI-Patienten) aufgeteilt.

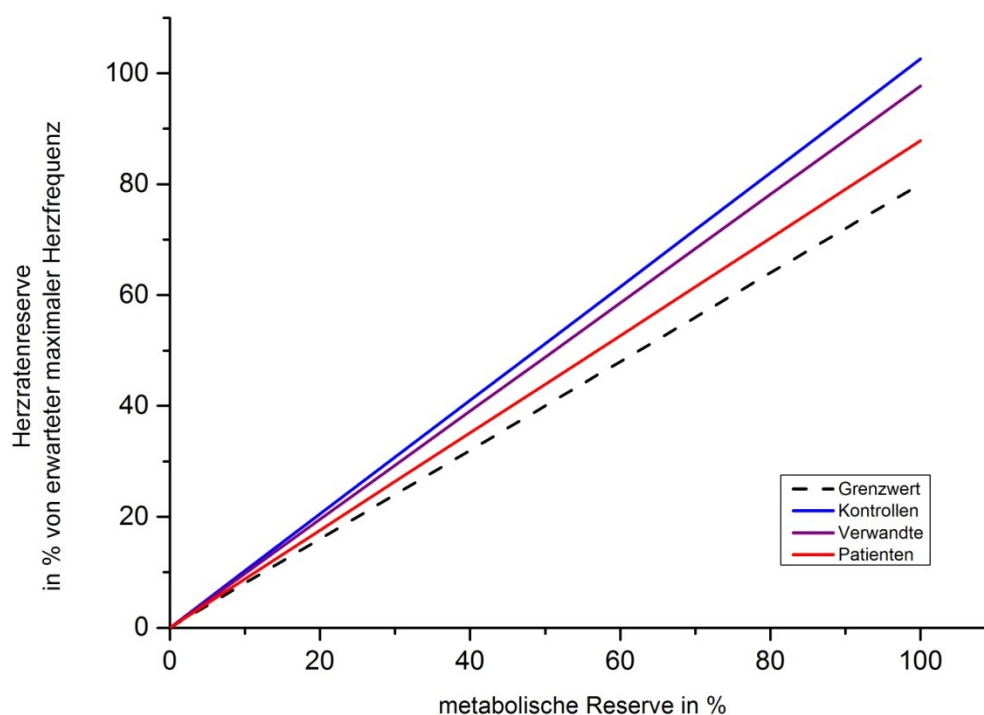


Abb. 4.7 Darstellung des chronotropen Index für Kontrollen, Verwandte und Patienten sowie den Cut-Off-Wert (0,80)

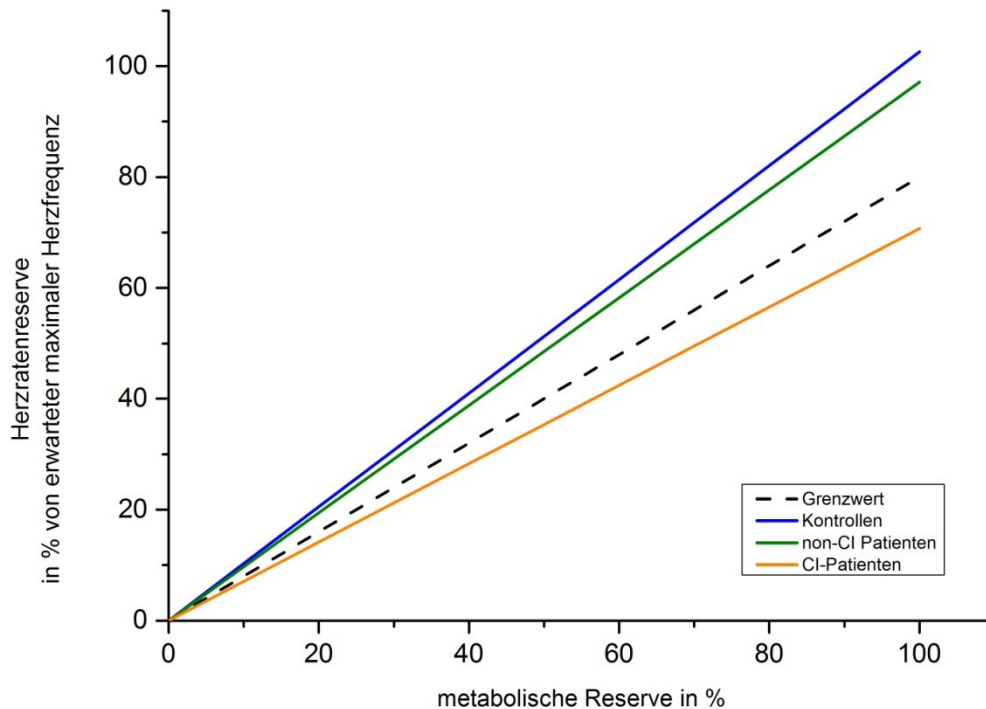


Abb. 4.8 Darstellung des chronotropen Index für Kontrollen, Patienten mit CI (CI-Patienten) und Patienten ohne CI (non-CI-Patienten) und den Cut-Off-Wert (0,80)

Von einer solchen Subgruppierung in CI-Patienten und non-CI-Patienten wird aufgrund der geringen Stichprobengröße im Folgenden abgesehen.

4.6 Korrelationsanalysen

Die nachfolgenden Korrelationsanalysen wurden jeweils nur für die Patientengruppe durchgeführt, da sich lediglich in dieser Gruppe eine relevante Abweichung vom Normwert des chronotropen Index ergab.

4.6.1 Korrelation des chronotropen Index mit Parametern der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit

In der Patientengruppe konnte mit der Korrelation nach Spearman eine signifikante, positive Korrelation zwischen chronotropen Index und den Parametern der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit VO_{2_peak} ($r=0,857$; $p<0,001$) und VO_{2_VT1} ($r=0,864$, $p<0,001$) festgestellt werden.

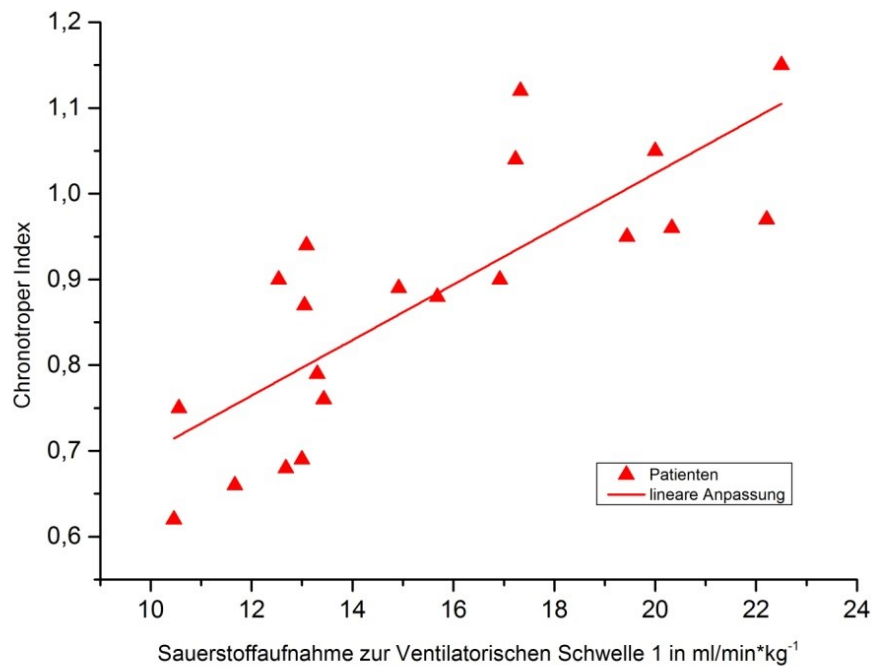


Abb. 4.9 Verhältnis von chronotropen Index zur Sauerstoffaufnahme an der Ventilatorischen Schwelle 1 (VO_2_{VT1}) für die Patientengruppe

4.6.2 Korrelation des chronotropen Index mit HRV-Parametern

Die Korrelation nach Spearman zeigte eine signifikante positive Korrelationen zwischen dem chronotropen Index und der vagalen Schwelle VS ($r=0,475$; $p<0,05$), RMSSD ($r=0,499$; $p<0,05$) sowie SD1 ($r=0,499$; $p<0,05$). Abbildung 4.16 zeigt diese Beziehung beispielhaft anhand des RMSSD.

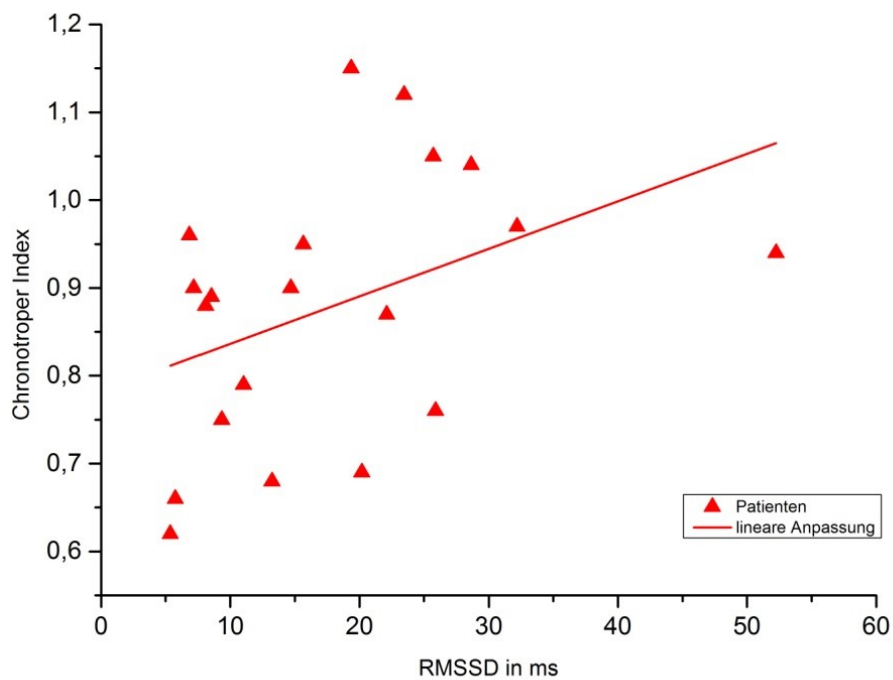


Abb. 4.10 Verhältnis von chronotropen Index zu RMSSD als Parameter der Herzratenvariabilität für die Patientengruppe

4.6.3 Korrelation der klinischen Daten der Patientengruppe

Die krankheitsspezifischen, klinischen Daten der Patientengruppe (Erkrankungsdauer, PANSS, SANS, SAPS) korrelierten weder mit dem Chronotropen Index, noch mit den Parametern der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit oder den HRV-Parametern signifikant. Das Rauchverhalten der Patientengruppe (Raucherstatus, Zigarettenkonsum/Tag, CO-Konzentration) zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Chronotropen Index (MCR).

5. Diskussion

Die verkürzte Lebenserwartung schizophrener Patienten wird zum einen durch eine erhöhte Suizidrate begründet, zum anderen spielen auch natürliche Todesursachen eine Rolle (Osby et al. 2000, Nordentoft et al. 2013). Letztere scheinen insbesondere Erkrankungen des kardiovaskulären Systems zu beinhalten (Ringen et al. 2014, Correll et al. 2017, Azad et al. 2015). Betrachtet man nun wiederum die Ursachen dieser erhöhten, kardiovaskulären Mortalität, so spielt ein ungesunder Lebensstil mit Rauchen, Übergewicht und der Ausbildung eines metabolischen Syndroms eine wichtige Rolle, was vor allem zu einem vermehrten Auftreten der koronaren Herzkrankheit führt (Hennekens et al. 2005). Auch die antipsychotische Medikation könnte einen Beitrag leisten: Neben metabolischen UAW kommt es beispielsweise via QTc-Zeitverlängerung zu einem erhöhten Risiko schwerer, ventrikulärer Arrhythmien mit dadurch bedingten kardialen Todesfällen (Ray et al. 2009, Koponen et al. 2008). Doch zusätzlich zu diesen Aspekten scheint auch eine gemeinsame bzw. überlappende Pathophysiologie zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Schizophrenie von Bedeutung sein (Ringen et al. 2014). So gibt es Hinweise auf einen gemeinsamen, genetischen Hintergrund der Erkrankungen (Andreassen et al. 2013). Auch andere Pathomechanismen werden diskutiert, bspw. die Rolle eines veränderten Kortisolstoffwechsels (Bradley und Dinan 2010). Eine weitere, wesentliche Verbindung zwischen kardiovaskulären Ereignissen und der Schizophrenie stellt die kardiale autonome Dysfunktion (CADF) dar. Eine CADF kann sich klinisch-diagnostisch etwa durch erhöhte Ruheherzfrequenzen, erhöhte Blutdruckwerte oder eine verminderte HRV äußern und ist mit einem erhöhten, kardiovaskulären Risiko verbunden, was in verschiedenen Populationen belegt werden konnte (Zafir et al. 2016, Handa et al. 2012). Bei schizophrenen Patienten wurde auch unabhängig von der Einnahme antipsychotischer Medikation eine derartige Dysfunktion, insbesondere eine verminderte, vagale Aktivität, festgestellt werden (Mujica-Parodi et al. 2005, Chang et al. 2013, Bär 2015). Interessanterweise zeigen sich ähnlich veränderte Funktionen der autonomen Innervation auch bei gesunden Verwandten ersten Grades schizophrener Patienten, wodurch eine genetische Grundlage der Befunde zu vermuten ist (Bär 2015, Berger et al. 2010, Jauregui et al. 2011, Castro et al. 2009). Die CADF in der Schizophrenie ist somit nicht nur als kurzweilige, ausschließlich durch die Angst und Erregung der Krankheit bedingte Veränderung zu verstehen, sondern scheint eine tiefgreifende, vermutlich auch genetisch bedingte Pathologie zu umfassen. Hierbei ist nicht abschließend geklärt, welche Pathomechanismen auf Ebene des ZNS eine Rolle spielen. Axer et al. (2010) konnten in einer Pilotstudie eine erhöhte Anzahl von Neuronen in Kerngebieten

des Nervus Vagus auf Hirnstammebene bei schizophrenen Patienten zeigen (Axer et al. 2010). Eine Studie von Schulz et al. (2016) konnte veränderte Muster der Kopplung zwischen ZNS und ANS schizophrener Patienten mithilfe von EEG-Signalen darstellen (Schulz et al. 2016). Dies lässt eine gemeinsame Pathophysiologie zwischen psychiatrischer Erkrankung und autonomer Dysfunktion auf Ebene des ZNS vermuten.

Sport gilt als protektiver Faktor, sowohl zur Senkung des kardiovaskulären Risikos allgemein (Pagels et al. 2012, Myers et al. 2002) als auch zur Verbesserung der autonomen Innervation des Herzens durch Steigerung der vagalen Aktivität bei gleichzeitiger Senkung der sympathischen Modulation (Sugawara et al. 2001, Hottenrott et al. 2006).

Die vorliegende Studie hatte somit zum Ziel, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Antwort des kardiovaskulären Systems auf sportliche Belastung im Hinblick auf die beschriebene CADF schizophrener Patienten und Verwandter ersten Grades zu untersuchen. Schwerpunkte lagen auf der Untersuchung der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit auf maximalen und submaximalen Level, auf der kardialen autonomen Funktion in Ruhe (HRV-Parameter) und unter Belastung (vagale Schwelle) sowie auf der chronotropen Antwort des Herzens auf Belastung. Wir vermuteten, dass die CADF sich unter körperlicher Belastung als chronotrope Inkompetenz ausdrückt und auf diese Weise die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten einschränkt.

5.1 Aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit auf submaximalem und maximalem Level

Wie bereits in mehreren Studien belegt werden konnte (Malchow et al. 2013, Vancampfort et al. 2016), zeigen die schizophrenen Patienten eine verminderte, aerobe Leistungsfähigkeit. Dabei betrachten die meisten Studien die Leistungsfähigkeit vor allem auf maximalen Level anhand der maximalen Leistung oder der maximalen Sauerstoffaufnahme (Scheewe et al. 2013a, Scheewe et al. 2012, Falkai et al. 2013, Pajonk et al. 2010, Heggelund et al. 2011a). Auch in der vorliegenden Arbeit konnten wir diesen Befund anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme bestätigen. Scheewe et al. (2012) nutzten beispielsweise ein annähernd vergleichbares Testprotokoll (Fahrradergometrie mit Steigerung der Belastung um 20 W/min statt 15 W/min) und konnten ähnliche Messwerte für VO₂_peak der Patienten zeigen (Scheewe et al. 2012).

Da diese Parameter jedoch maßgeblich von der Motivation des Probanden zur körperlichen Ausbelastung abhängig sind und somit insbesondere in der Population der schizophrenen

Patienten unter Umständen an Aussagekraft verlieren können, haben wir mit der Messung der Sauerstoffaufnahme an der Ventilatorischen Schwelle 1 einen Parameter eingeführt, der unabhängig von dieser Beschränkung ist. Auch hier zeigte sich eine signifikant verminderte Leistungsfähigkeit der untersuchten schizophrenen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Analoge Befunde wurden auch in einer Arbeit von Ostermann et al. (2013) beobachtet, die jedoch statt der Ventilatorischen Schwelle 1 laktatbasierte Schwellen nutzten (Ostermann et al. 2013).

Unseres Wissens gab es bisher keine Untersuchung der körperlichen Leistungsfähigkeit Verwandter ersten Grades schizophrener Patienten, obwohl auch hier kardiovaskuläre und metabolische Dysfunktionen beschrieben sind (Mothi et al. 2015). Die Verwandtengruppe zeigte zusammenfassend eine Tendenz zu den Werten der Kontrollgruppe, auch wenn sie interessanterweise nicht die gleiche Kapazität erreichen konnte. An dieser Stelle sei angemerkt, dass eine Verzerrung durch die Rekrutierung der Probanden als Limitation der Interpretation zu diskutieren ist: Während die Patienten aus einem stationären Setting heraus rekrutiert wurden, konnten wir vornehmlich sportlich aktive und somit interessierte Verwandte schizophrener Patienten zur Durchführung des Belastungstests motivieren (vergleiche hierzu Kapitel 5.4).

Es bleibt zu diskutieren, welche Pathologie hinter diesen Befunden steht. Naheliegend sind die Lebensstil-assoziierten Merkmale schizophrener Patienten wie starker Nikotinabusus, ungesunde Ernährungsgewohnheiten, Übergewicht oder verminderte, sportliche Aktivität (de Leon und Diaz 2005, Osborn et al. 2007). Gleichzeitig führt die antipsychotische Behandlung zu metabolischen Nebenwirkungen und Übergewicht (Correll et al. 2011, De Hert et al. 2011). Die Ergebnisse blieben signifikant, wenn das Rauchverhalten als Kovariate anhand der Parameter CO-Konzentration, Raucherstatus und Zigarettenkonsum mit in die statistische Auswertung einbezogen wurde. Somit schlussfolgerten wir, dass die vorliegenden Unterschiede in der Leistungsfähigkeit nicht durch die unterschiedlichen Rauchergewohnheiten der Teilnehmer verursacht wurden.

Als eine weitere Ursache der verminderten, körperlichen Belastungsfähigkeit vermuten wir, dass auch die CADF eine wesentliche Rolle spielt. Ostermann et al. (2013) konnten zeigen, dass die Veränderung der autonomen kardialen und der autonomen respiratorischen Regulation auch unter körperlicher, sportlicher Belastung präsent ist. Dies ist ein weiterer Beleg dafür, dass die autonomen Veränderungen nicht nur Auswirkung der Psychose-assoziierten Erregung und Angst sind, da solche unter Belastung rückläufig sein müssten. Die Autoren vermuteten eine reduzierte, vagale Aktivität bei womöglich gleichzeitig

gesteigertem, sympathischen Einfluss (Ostermann et al. 2013). Im Weiteren könnte bspw. eine verminderte chronotrope Response des Herzens aufgrund einer CADF zu einer verringerten Belastungsfähigkeit führen. Diese Argumentation soll in Kapitel 5.3.1 wieder aufgegriffen werden.

Die maximale Sauerstoffaufnahme spiegelt die Fähigkeit des Organismus wieder, Sauerstoff aufzunehmen und zu verwerten. Sie wird häufig als Maß zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Fitness oder der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit genutzt und stellt einen wichtigen Prädiktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dar (Aspenes et al. 2011). Auch in der Population schizophrener Patienten konnte eine Korrelation zwischen verringerter, maximaler Sauerstoffaufnahme und erhöhtem, kardiovaskulären Risiko dargestellt werden (Heggelund et al. 2011b). Außerdem scheint die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit Auswirkungen auf generelle Aspekte der empfundenen Lebensqualität schizophrener Patienten wie Vitalität, körperliche Funktionalität, generelle Gesundheit oder soziale Funktionalität zu haben (Heggelund et al. 2011b). Dass sich die VO_2 _peak und damit die aerobe Leistungsfähigkeit durch regelmäßige, sportliche Aktivität in der Population schizophrener Patienten verbessern lässt, konnte in Studien gezeigt werden (Vancampfort et al. 2016, Malchow et al. 2013). Scheewe et al. konnten außerdem einen positiven Trend in der Beeinflussung metabolischer Faktoren wie Blutfettwerte, Nüchternblutglukose oder BMI durch regelmäßigen Sport bei schizophrenen Patienten zeigen (Scheewe et al. 2013a).

Auch eine günstige Beeinflussung der Psychopathologie, der kognitiven Funktionen und der generellen Funktionalität im Alltag durch regelmäßigen Sport konnte wiederholt in Studien dargestellt werden (Oertel-Knochel et al. 2014, Firth et al. 2016, Malchow et al. 2015). McEwen et al. (2015) untersuchten Schizophrene während der ersten Krankheitsepisode und konnten feststellen, dass ein geringes Level körperlicher Aktivität mit einer Volumenminderung im Bereich des präfrontalen Kortex und des Hippocampus einhergeht. Die Autoren konnten aufgrund der geringen Fallzahl zwar lediglich einen tendenziellen Zusammenhang zwischen dem Level der körperlichen Aktivität und der kognitiven Funktion finden, vermuteten aber eine Kausalität zwischen geringer, körperlicher Aktivität, verminderten Volumen des Hippocampus und der eingeschränkten, kognitiven Funktion. (McEwen et al. 2015). Mittal et al. (2013) zeigten ähnliche Befunde für eine Gruppe von Probanden mit einem hohen Risiko für eine Schizophrenie (u.a. Prodromalsymptome, Schizophrenie in der Familie): sie fanden ebenfalls eine Reduktion des Hirnvolumens im Bereich des Temporallappens und ein niedrigeres Niveau an körperlicher Aktivität im

Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Mittal et al. 2013). In einigen Studien wurde versucht, mittels bildgebender Verfahren die Auswirkungen regelmäßiger, sportlicher Interventionen auf das Gehirn schizophrener Patienten zu untersuchen. Es zeigte sich eine Zunahme des Volumen des Hippocampus sowohl bei Schizophrenen als auch bei gesunden Kontrollprobanden (Pajonk et al. 2010) und eine Zunahme der Dicke des Kortex im frontalen, temporalen und cingulären Kortex der linken Hemisphäre (Scheewe et al. 2013b). Die Befunde sind jedoch nur bedingt konsistent. Falkei et al. fanden wiederum keinen Effekt auf das Gehirn schizophrener Patienten, aber konnten bei gesunden Kontrollprobanden eine Zunahme der Dicke des Kortex im frontalen und occipitalen Pol beschreiben. Die Autoren vermuten abgeschwächte oder verlangsamte Effekte auf das Gehirn in der chronischen Schizophrenie (Falkai et al. 2013). Auf zellulärer und biochemischer Ebene soll die Sport-assoziierte Veränderung des Gehirns (insbesondere des Hippocampus) durch ein Wachstumshormon ausgelöst werden, den Brain-Derived Neurotrophic Faktor (BDNF). BDNF ist bedeutend für Neurogenese und Plastizität der Synapsen und steigt in seiner Konzentration durch regelmäßige, sportliche Belastung (Gomez-Pinilla et al. 2008, Wagner et al. 2017).

Auch wenn in Zukunft weitere Studien nötig sind, welche die Zusammenhänge detaillierter untersuchen, so deuten diese Befunde darauf hin, dass auch in der schizophrenen Erkrankung Struktur und Funktion des Gehirns und die sportlich-körperliche Leistungsfähigkeit in enger Wechselwirkung miteinander stehen.

Im multidimensionalen Therapieansatz in der Behandlung der Schizophrenie sollte der Aspekt der körperlichen Fitness in Zukunft somit an Bedeutung gewinnen, zum einen um das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten zu senken, zum anderen um die Lebensqualität der Patienten im Hinblick auf die seelische Erkrankung zu steigern.

5.2 Herzratenvariabilität und vagale Schwelle

Sowohl Schizophrene als auch deren Verwandte ersten Grades zeigten in früheren Studien erhöhte Ruheherzfrequenzen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Das deutet auf eine autonome Dysbalance zu Ungunsten des parasympathischen Systems hin (Bär et al. 2010). In der vorliegenden Arbeit haben wir zwar auch erhöhte Werte für die Patientengruppe und die Verwandtengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen, jedoch erreichen diese Befunde keine Signifikanz. Dabei ist der Umstand der „Ruhemessung“ zu beachten: die Probanden saßen bereits „verkabelt“ auf dem Ergometer, in der Erwartung einer sportlichen

Belastung. Somit lagen keine vergleichbaren Ruhebedingungen vor. Im Vergleich zu diversen Voruntersuchungen unserer Arbeitsgruppe liegt die Ruheherzfrequenz der Kontrollgruppe in dieser Arbeit mit 85 Schlägen/Minute über dem erwarteten Ruhenniveau (Boettger et al. 2006, Bär et al. 2008b, Bär et al. 2010).

Weiterhin haben wir in der Ruhephase die Parameter der Herzratenvariabilität betrachtet. Die HRV beschreibt die Schwankungsbreite der Herzfrequenz um einen Mittelwert und ist ein Maß für das Zusammenspiel von beiden Teilen des ANS (Birkhofer et al. 2005, Sammito et al. 2014). RMSSD und SD1 gelten dabei als Maß für die vagale Modulation, (Sammito et al. 2014). In der Schizophrenie gilt eine veränderte HRV im Sinne einer verminderten, vagalen Modulation als gesichert (Bär et al. 2008b, Boettger et al. 2006, Chang et al. 2013). Interessanterweise konnten auch bei Verwandten ersten Grades ähnliche Veränderungen beobachtet werden, was letztlich eine genetische Ursache vermuten lässt (Bär et al. 2010). Auch wir konnten signifikante Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen für die genutzten HRV- Parameter feststellen. Betrachtet man die Werte der Verwandtengruppe in der vorliegenden Untersuchung, so liegen diese „zwischen“ dem Niveau der Kontrollgruppe und der Patientengruppe. Obwohl in früheren Studien signifikant geringere HRV-Werte bei Verwandten ersten Grades im Vergleich zu gesunden Kontrollen gemessen wurden (Bär et al. 2010, Berger et al. 2010), können wir in der vorliegenden Arbeit zumindest keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Jedoch unterscheiden sich die Werte der Verwandten auch nicht signifikant von denen der Patienten. Eine Annahme, die wir aus dieser Konstellation unter Berücksichtigung früherer Studien schließen, ist, dass die untersuchten Verwandten zu einer Population gehören, in denen eine Veränderung der autonomen Innervation des Herzens zumindest nicht auszuschließen ist. An dieser Stelle sei wieder das Argument der nur unzureichenden Ruhemessung angebracht. Betrachtet man die Zahlenwerte für RMSSD, so sind diese in allen drei Gruppen etwa nur halb so groß wie in einer früheren Arbeit Berger et al. (2010). Dieser Aspekt steht im Einklang mit der Physiologie der HRV: mit zunehmendem Stress (wie die Erwartung des Belastungstests) sinkt die vagale Aktivität und die HRV nimmt ab. Eine weitere Limitation, die zu diskutieren ist, liegt in den verwendeten Parametern der HRV. Sie betrachten die HRV, welche eine hochkomplexe Funktion des ANS darstellt, sehr vereinfacht und sind dabei in der Detektion von Veränderungen häufig nur begrenzt sensitiv. Im Gegensatz dazu scheinen neuere Parameter, sogenannte Komplexitätsmaße, eine höhere Sensitivität in der Detektion autonomer Dysfunktionen zu zeigen. (Bär et al. 2007a, Berger et al. 2010) In Abwägung von Nutzen und

Aufwand sowie der praktischen Umsetzbarkeit (längere Dauer der Ruhemessung etc.) hatten wir uns in der vorliegenden Arbeit jedoch für die dargestellten Parameter entschieden.

Neben der Ruhemessung werteten wir auch die EKG-Daten des CPET im Hinblick auf die HRV aus. Die HRV gibt, wie bereits beschrieben, den Einfluss des autonomen Nervensystems auf den Sinusknoten des Herzens wieder und verändert sich folglich unter körperlicher (sportlicher) Belastung. Es kommt zunächst zu einer Abnahme der HRV, die besonders durch einen raschen Verlust der vagalen Aktivität gekennzeichnet ist. Im weiteren Verlauf bildet sich mehr oder minder ein Plateau aus, also eine Phase in der nahezu keine vagale Modulation mehr detektiert werden kann. Die Anpassung erfolgt nun ausschließlich durch weitere Steigerung der sympathischen Aktivität. (Tulppo et al. 1996, Yamamoto et al. 1991) Dieser Punkt, an dem keine weitere Verringerung der vagalen Aktivität mehr gesehen wird, ist die sogenannte vagale Schwelle. Sie stellt ein relativ neues Maß dar und korreliert mit ventilatorischen und metabolischen (laktatbasierten) Schwellenkonzepten der Leistungsphysiologie (Karapetian et al. 2008, Sales et al. 2011, Horn et al. 2004). Somit trifft sie sowohl eine Aussage über die Funktion des ANS als auch über die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit und zeigt damit auf, wie eng diese beiden Bereiche miteinander in Beziehung stehen.

Ostermann et al. wandten die vagale Schwelle in einer Studie mit schizophrenen Patienten an und konnten verringerte Werte im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigen (Ostermann et al. 2013). Diese Ergebnisse können wir anhand der vorliegenden Arbeit bestätigen: Die von uns untersuchte Patientengruppe zeigte signifikant verringerte Werte im Vergleich zu Kontrollgruppe. Dies drückt erneut den verminderten, vagalen Tonus in der Schizophrenie aus.

Die vagalen Schwellen der Verwandtengruppe „pegeln“ sich, wie zu erwarten, zwischen den Werten der Kontrollen und der Patienten ein, ohne einen signifikanten Unterschied zu einer der beiden Gruppen zu erreichen. Schaut man sich den Vergleich der von uns erhobenen Messwerte für die Parameter der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit (VO₂_peak und VO₂_VT1) mit Referenzwerten (gemäß Geschlecht, Alter und BMI) an (Vergleiche Kapitel 5.4), so scheint die hier untersuchte Verwandtengruppe eine überdurchschnittliche, aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit aufzuweisen. Dies limitiert die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse im Sinne einer Verzerrung durch die Rekrutierung der Verwandten (vgl. Kapitel 5.4). Weiterhin könnte man folgende Vermutung anstellen: durch Steigerung der aeroben Leistungsfähigkeit (durch vermehrte sportliche Aktivität) könnte eine (womöglich

präexistente) CADF der Verwandtengruppe positiv beeinflusst worden sein. Bei gesunden Menschen lässt sich durch regelmäßige, sportliche Betätigung der vagale Einfluss auf das Herz erhöhen (Sugawara et al. 2001). Neuere Befunde konnten erste Hinweise auf die zugrundeliegenden Mechanismen auf Ebene des ZNS bei Gesunden geben: So scheint eine veränderte Konnektivität des Hippocampus zu verschiedenen Hirnstrukturen (wie dem ventromedialen präfrontalen Kortex oder dem anterioren cingulären Kortex) durch regelmäßiges Ausdauertraining hervorgerufen zu werden (Bär et al. 2016). Dazu zählt auch eine verminderte Konnektivität zwischen Hippocampus und Kerngebieten des Nervus vagus im Hirnstamm. Dieser Befund geht mit einer erhöhten HRV einher. Somit könnte eine solche Veränderung der Interaktion von Hirnregionen eine wesentliche Rolle in der Beeinflussung autonomer Funktionen spielen (Bär et al. 2016).

Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob regelmäßige, sportliche Aktivität die veränderte, autonome Modulation in der Schizophrenie zu bessern vermag und welche neuronalen Strukturen dabei eine Rolle spielen.

5.3 Chronotrope Response auf körperliche Belastung

Eines unserer Hauptziele der vorliegenden Studie war die Untersuchung der chronotropen Response des Herzens auf eine körperliche (sportliche) Belastung. Um den zunehmenden Sauerstoffbedarf, der durch körperliche Betätigung hervorgerufen wird, zu decken, muss den arbeitenden Geweben (insbesondere der Skelettmuskulatur) mehr Sauerstoff zur Verfügung gestellt werden. Dieser Vorgang ist maßgeblich abhängig von der geleisteten Herzarbeit, welche sich aus Schlagvolumen und Herzfrequenz zusammensetzt. Während das Schlagvolumen des gesunden Herzens um ca. 50% gesteigert werden kann, lässt sich die Herzfrequenz um 200% bis 300% steigern, somit ist der Anstieg der Herzfrequenz wesentlich für die körperliche Belastbarkeit (im Sinne einer Ausdauerbelastung) (Camm und Fei 1996b). Die chronotrope Response wiederum wird insbesondere durch das ANS gesteuert. Zunächst kommt es zu einem starken Abfall der vagalen Funktion, erst bei weiter steigender Belastung rückt die zunehmende, sympathische Aktivität in den Vordergrund (Nobrega et al. 2014). Dabei werden diese Mechanismen durch verschiedene Reflexe moduliert und feinreguliert. Hierzu gehören der Barorezeptorreflex, der Chemorezeptorreflex und durch Mechano- und Chemorezeptoren der Skelettmuskulatur vermittelte Reflexe. Ferner spielen auch zentrale Mechanismen (Central Demand) eine wichtige Rolle, in denen u.a. der insuläre Kortex und der mediale präfrontale Kortex involviert sind (Nobrega et al. 2014).

Der Begriff der Chronotropen Inkompetenz (CI) wurde von Ellestad und Wan (1975) geprägt und definiert einen inadäquaten Anstieg der Herzfrequenz als Antwort auf eine sportliche Belastung (Ellestad und Wan 1975). Eine CI wurde in verschiedenen Krankheitszuständen beschrieben, u.a. für Diabetes mellitus (Keytsman et al. 2015), koronare Herzkrankheit (Camm und Fei 1996a) oder die chronische Herzinsuffizienz (Brubaker und Kitzman 2007). Die CI gilt als starker und unabhängiger Faktor für eine erhöhte Mortalität in selektiven Patientenpopulationen (wie für den Diabetes mellitus (Zafir et al. 2016), die koronare Herzkrankheit (Lauer et al. 1999) oder die chronische Herzinsuffizienz (Brubaker und Kitzman 2011)). In der Framingham Heart Study konnte jedoch auch für Probanden ohne Hinweise auf eine Herzerkrankung gezeigt werden, dass eine CI mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und einer erhöhten Inzidenz für eine (spätere) koronare Herzkrankheit einhergeht (Lauer et al. 1996).

Pathophysiologisch werden je nach Grunderkrankung verschiedene Mechanismen diskutiert. Für die chronische Herzinsuffizienz konnte bereits in den 1980er Jahren eine Desensibilisierung der β -adrenerg vermittelten Sinusknotenaktivierung beschrieben werden (Colucci et al. 1989). Dies ist im Sinne einer Downregulation der Rezeptordichte aufgrund eines ständig erhöhten Levels an Katecholaminen im Blut zu interpretieren (Brubaker und Kitzman 2007). Auch könnte ein Remodelling mit anatomischen und strukturellen Veränderungen des Sinusknotens und daraus resultierender Funktionseinschränkung eine Rolle spielen (Sanders et al. 2004). Ein weiterer interessanter Aspekt ist, dass ein Zusammenhang zwischen verminderter HRV und CI bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gezeigt wurde (Fei et al. 1996). Somit ist auch speziell eine veränderte, kardiale autonome Innervation als ursächlich zu diskutieren. Dabei scheint es sich um einen komplexen Prozess zu handeln, welcher zunächst einen verminderten vagalen Tonus und erst später im Verlauf der Erkrankung eine verminderte Reaktivität des Herzens auf sympathische Modulation umfasst. Letzterer Punkt steht im Einklang mit der β -adrenergen Desensibilisierung (Roche et al. 2001). Kawasaki et al. (2010) zeigten für Probanden mit CI aber ohne strukturelle Herzerkrankung ebenfalls eine gestörte Übermittlung der sympathischen Signale auf die Herzaktivität (Kawasaki et al. 2010). Die CI steht in engen Zusammenhang mit dem Ausmaß einer koronaren Herzkrankheit und den angiografischen Befund (Feng et al. 2006). Bisher ist wenig über die zugrundeliegenden Mechanismen für diesen Fakt bekannt. Eine Hypothese ist, dass die CI als eine Art Schutzmechanismus fungiert, um den im Rahmen der koronaren Herzkrankheit eh schon unterversorgten

Herzmuskel nicht zu überfordern und einen steigenden Sauerstoffbedarf zu vermeiden (Oliveira et al. 2007). Sugumaran et al. (2010) konnten anhand von Fallbeispielen eine Besserung der chronotropen Response nach Revaskularisierung beobachten (Sugumaran et al. 2010). Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus spielt eine kardiale autonome Neuropathie eine zentrale Rolle in der Pathogenese der CI. Die kardiale autonome Neuropathie ist die Folge einer langjährigen, schlechten Blutzuckerkontrolle und betrifft die in erster Linie die vagalen Nervenfasern. Es kommt somit zu einem verminderten, parasymphathischen Tonus bei gleichzeitiger Erhöhung des sympathischen Einflusses (Pop-Busui 2010). Analog zu oben beschriebenen Mechanismen resultiert eine Desensibilisierung der β -adrenergen Aktivität am Sinusknoten durch Reduktion postsynaptischer β -Rezeptoren (Keytsman et al. 2015).

Ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus für die CI bei kardialer oder vaskulärer Grunderkrankung ist der Barorezeptorreflex, beispielsweise aufgrund einer Arteriosklerose der Karotiden (Keytsman et al. 2015). Eine verminderte Baroreflexsensitivität (BRS) ist mit einer verminderten, chronotropen Response auf sportliche Belastung bei kardial erkrankten Patienten vergesellschaftet. Fukuma et al. (2004) konnten zeigen, dass eine verminderte BRS sowohl die parasymphathischen als auch die sympathischen Reaktionswege beeinflusst: Eine verminderte BRS geht mit einem verminderten, vagalen Tonus einher, sodass in der ersten Phase einer Belastung, welche maßgeblich durch die Verminderung der vagalen Aktivität gekennzeichnet ist, der Herzfrequenzanstieg entsprechend niedriger ausfällt. Doch auch bei höherer Belastung, die vor allem durch Steigerung der sympathischen Aktivität verwirklicht wird, war eine verminderte BRS mit einer gestörten, chronotropen Response assoziiert. Neben einer direkten Beeinflussung des Sympathikus stellten die Autoren für diesen Fakt folgende Hypothese auf: Der Barorezeptorreflex zeigt eine enge inhibitorische Interaktion mit dem peripheren Chemorezeptorreflex (Somers et al. 1991), wobei letzterer einen wichtigen Antrieb für die sympathische Aktivität darstellt. Eine gestörte BRS könnte diese Interaktion in Richtung persistierende, sympathische Übererregung lenken und somit zu einer dauerhaft veränderten Chemorezeptorsensitivität führen. Diese wiederum könnte ursächlich für eine verminderte, chronotrope Response auf Belastung sein (Fukuma et al. 2004). Ein gestörter Barorezeptorreflex (und ferner auch Chemorezeptorreflex) scheint also grundlegende Veränderungen der neuronalen Mechanismen in der kardiovaskulären Regulation zu bewirken und könnte somit eine wesentliche Rolle in der Entstehung einer CI spielen.

Eine chronotrope Inkompetenz kann durch verschiedene Methoden definiert werden, gängig sind u.a. eine Beurteilung anhand des Vergleiches zwischen maximal erreichter Herzfrequenz

und der erwarteten, maximalen Herzfrequenz oder mittels erreichter Herzfrequenzreserve und erwarteter Herzfrequenzreserve (wobei Herzfrequenzreserve = maximale Herzfrequenz – Ruheherzfrequenz) (Brubaker und Kitzman 2011). Um eine Beurteilung auf submaximalen Stufen vornehmen und somit unabhängig von der Motivation eine Aussage treffen zu können, nutzten wir den sogenannten Chronotropen Index nach Wilkoff (Wilkoff und Miller 1992) Dieser beschreibt auf jeder Belastungsstufe den Anstieg der Herzfrequenz im Bezug zur metabolischen Nachfrage (Sauerstoffverbrauch).

5.3.1 Kardiale autonome Dysfunktion und chronotrope Inkompetenz schizophrener Patienten

In der vorliegenden Arbeit erfüllten 35% der untersuchten Patienten die Kriterien einer CI. Zum Vergleich: Die Prävalenz einer CI bei Patienten mit Diabetes mellitus wird in einer Größenordnung von 40% (Keytsman et al. 2015), bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liegen Zahlen zwischen 25 und 70% vor (Brubaker und Kitzman 2011). Somit liegt die von uns beobachtete Zahl in vergleichbaren Größenordnungen, muss aber natürlich in Anbetracht der geringen Fallzahl in zukünftigen Studien verifiziert werden. Interessanterweise konnten wir immerhin auch für einen Verwandten die Diagnose einer CI stellen. In Anbetracht des kardiovaskulären Risikos, dass mit der CI verbunden ist, scheint eine weiterführende Untersuchung mit größeren Fallzahlen lohnenswert zu sein.

Abbildung 4.8 zeigt den Chronotropen Index der Kontrollen sowie der Patientengruppe, welche in eine CI-Gruppe und in eine non-CI-Gruppe aufgeteilt wurde. Diese Darstellung verdeutlicht, dass diejenigen Patienten, die eine CI aufweisen sich deutlich von den Patienten ohne CI hinsichtlich der chronotropen Response unterscheiden. Der chronotrope Index der non-CI-Patienten tendiert eher in die Richtung der gesunden Kontrollgruppe. Aufgrund der geringen Stichprobe sahen wir von einer Weiterführung dieser Subgruppierung ab, jedoch sollte in zukünftigen Studien ein Vergleich solcher Subgruppen hinsichtlich anthropometrischer, klinischer und leistungsphysiologischer Daten durchgeführt werden.

Wir konnten somit in der vorliegenden Arbeit zeigen, dass ein beträchtlicher Teil der schizophrenen Patienten eine CI aufweisen, während für die Verwandtengruppe keine wesentliche Manifestation einer CI beobachtet wurde. Dieser Befund könnte einen weiteren wichtigen Marker für ein erhöhtes, kardiovaskuläres Risiko der Schizophrenie darstellen und sollte in zukünftigen Studien weiter evaluiert werden.

Mit dem vorliegenden Studiendesign sind wir nicht in der Lage, die zugrunde liegende Pathophysiologie der CI in der schizophrenen Erkrankung vollständig zu erklären. Betrachtet man die oben beschriebenen Mechanismen, die in anderen Patientenpopulationen diskutiert werden, so können jedoch zumindest Vermutungen angestellt werden: Die CI scheint mit einer komplexen Veränderung der kardialen autonomen Funktion einherzugehen, die sich unter Belastung als gestörte, chronotrope Response manifestiert (Brubaker und Kitzman 2011, Keytsman et al. 2015). Abbildung 4.10 zeigt eine positive Korrelation zwischen chronotropem Index und HRV (RMSSD) in der Patientengruppe. Es gibt also einen statistischen Zusammenhang zwischen CADF und chronotroper Response bei den Patienten. Wir gehen davon aus, dass die CADF schizophrener Patienten eine wesentliche (Teil-) Ursache der CI ist, bzw. anders ausgedrückt: Die CI ist Ausdruck der CADF während körperlicher Belastung. Es wird vermutet, dass die CADF schizophrener Patienten im Gegensatz zu primär kardial erkrankten Patienten nicht durch strukturelle Veränderung am Myokard verursacht wird, sondern durch eine Fehlregulation der autonomen Innervation auf Ebene des Hirnstamms und/oder übergeordneter kortikaler Areale (Williams et al. 2004). Bezüglich der Überlegung zur Ursache der CADF in der Schizophrenie wird an dieser Stelle auf Kapitel 1.4 verwiesen.

Betrachtet man die Abbildung 4.10 genauer, so scheinen nahezu alle Patienten mit einem chronotropen Index $< 0,8$ eine geringe HRV aufzuweisen. Andererseits ist das Bild der Patienten mit chronotropen Index $\geq 0,8$ nicht so eindeutig: auch hier finden sich viele Patienten mit vergleichbar geringer HRV ohne dass sich eine CI manifestiert. Somit scheint kein einfacher Zusammenhang zwischen verminderter HRV und der CI zu bestehen. Es sollen im Folgenden weitere Aspekte autonomer Regulationsstörungen im Hinblick auf die Entstehung der CI bedacht werden:

Ein wesentlicher Aspekt, welcher bei kardialen Erkrankungen im Zusammenhang mit der CI diskutiert wird, ist eine dauerhaft gesteigerte, sympathische Aktivität, die wiederum zu einer Desensibilisierung der β -adrenergen Innervation des Sinusknoten im Sinne einer Gewöhnung führt (Roche et al. 2001). Interessanterweise gibt es bisher relativ wenige Belege für eine gesteigerte, sympathische kardiale Innervation bei an Schizophrenie Erkrankten (Bär et al. 2007c). Ostermann et al. leiteten aus ihren Beobachtungen von erhöhten Atemfrequenzen, verringerter respiratorischer Sinusarrhythmie und verminderter HRV während einer Fahrradergometrischen Untersuchung einen herabgesetzten, vagalen Tonus bei gleichzeitig gesteigerter, sympathischer Aktivität für schizophrene Patienten ab (Ostermann et al. 2013). Eine dauerhafte, sympathische Überstimulation des kardiorespiratorischen Systems erscheint

somit wahrscheinlich. Daraus könnte sich analog zu den Mechanismen der CI in der chronischen Herzinsuffizienz eine Anpassung des Körpers an diesen erhöhten, sympathischen Tonus mit einer Downregulation der β -Rezeptoren am Sinusknoten ergeben. Unter Belastung würde somit ein adäquater Anstieg der Herzfrequenz ausbleiben. Leti et al. zeigten für eine Stichprobe von Probanden mit Down-Syndrom mit und ohne CI, dass die CI mit einer verminderten Konzentration von Katecholaminen im Blut einhergeht (Leti et al. 2015). Zukünftige Studien müssen den autonomen Status zwischen Schizophrenen mit und ohne CI weiterführend untersuchen und dabei auch Marker der sympathischen Aktivität (HRV-Parameter der sympathischen Aktivität, Katecholamine) berücksichtigen.

Auch der Einfluss von Kreislaufreflexen auf die abnorme chronotrope Response in der Schizophrenie ist zu diskutieren: Sowohl für Patienten als auch für Verwandte ersten Grades konnte eine verminderte BRS unter Ruhebedingungen gezeigt werden (Bär et al. 2007b, Bär et al. 2010). Ob und welche Rolle diese Veränderungen auf die autonome Funktion unter körperlicher Belastung und die chronotrope Response haben, ist Gegenstand zukünftiger Untersuchungen. Ebenso sollte die Rolle des Chemorezeptorreflexes sowie der Einfluss von Mechano- und Metaborezeptoren der Skelettmuskulatur in die Überlegung zur Pathophysiologie mit einbezogen werden. Alle genannten Reflexe sind in der Lage die autonome Aktivität während sportlicher Belastung zu beeinflussen (Nobrega et al. 2014) und somit mit der chronotropen Response zu interagieren.

Insgesamt scheint die CI Ausdruck einer CADF bei sportlicher Belastung zu sein, wobei der Einfluss einzelner Komponenten der autonomen Regulation zu klären ist. Allerdings scheint nicht jeder Patient mit einer CADF in Ruhe eine CI zu haben. Weiterhin sind auch die Verwandten ersten Grades schizophrener Patienten eine Population mit einer veränderten autonomen Funktion, jedoch scheint eine CI in dieser Gruppe, zumindest gemäß der vorliegenden Arbeit, selten zu sein. Wir vermuten deshalb, dass zur Manifestation einer CI noch weitere Faktoren hinzutreten müssen. Eine CI bei Probanden ohne (bisherige) klinische Herzerkrankungen zeigt ein erhöhtes Risiko für die Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung an (Lauer et al. 1996) und könnte somit schon in der subklinischen Phase eine arteriosklerotische Veränderung der Koronararterien andeuten (Zafirir et al. 2016, Oliveira et al. 2007). Schizophrene haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung (Tseng et al. 2014). Diese Überlegung unterstreicht natürlich die klinische Relevanz der CI und die Dringlichkeit eines konsequenten Monitorings der kardiovaskulären Gesundheit schizophrener Patienten. Gleichzeitig muss

eine kausale Beziehung zwischen subklinischer Koronararteriosklerose und CI bei Schizophrenen bedacht werden.

Ein weiterer wichtiger Faktor, der in der Überlegung zur Pathophysiologie der CI bei Schizophrenen zu bedenken ist, ist der Zigarettenkonsum. Sowohl die Anzahl der Raucher als auch die Menge der konsumierten Zigaretten pro Tag waren in der Patientengruppe signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe. Rauchen ist mit einer abnormen chronotropen Response vergesellschaftet (Srivastava et al. 2000). Dabei wird vermutet, dass durch das Rauchen die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung begünstigt wird. Außerdem beeinflusst es auch den autonomen Status im Sinne einer dauerhaft erhöhten, sympathischen Aktivität. Beide Aspekte könnten zur verminderten chronotropen Response beitragen (Srivastava et al. 2000). In unserer Untersuchung zeigte sich keine signifikante Korrelation des Rauchverhaltens mit der chronotropen Response der Patientengruppe. Es muss jedoch aufgrund der oben beschriebenen Auswirkungen zumindest als begünstigender Faktor in Betracht gezogen werden.

Auch der Ausbruch der schizophrenen Psychose könnte eine Bedeutung haben. Mentaler Stress geht mit einer verminderten HRV einher (Sammito et al. 2014). In der Schizophrenie kann die kardiale autonome Dysfunktion als Ausdruck des mentalen Stresses infolge der Psychose auf Grundlage einer genetischen Disposition zu kardialen autonomen Veränderungen interpretiert werden (Bär 2015). In vielen Studien wurde versucht, die veränderte, kardiale autonome Funktion mit psychometrischen Scores und anderen klinischen Daten (Erkrankungsdauer) zu korrelieren. Die Befunde sind nicht immer eindeutig und zuverlässig, jedoch zeichnet sich eine Assoziation mit der Positiv-Symptomatik der Schizophrenie ab (Bär 2015). Eine gestörte Interaktion zwischen medialen präfrontalen Kortex und Amygdala und somit der autonomen Funktion bei an Schizophrenie Erkrankten könnte durch die paranoide Psychose und die damit verbundene Erregung exazerbieren (Williams et al. 2004, Bär et al. 2005). In der vorliegenden Arbeit konnten wir keine signifikante Korrelation der HRV oder des chronotropen Index mit den klinischen Daten (psychometrische Scores, Erkrankungsdauer) der Patientengruppe finden. Zukünftige Studien müssen auf Unterschiede in der Psychopathologie und der Erkrankungsdauer zwischen Patienten mit und ohne CI achten.

Ein letzter Punkt, den wir als einen möglichen, pathophysiologischen Faktor in der Manifestation einer CI bei Schizophrenen anbringen möchten, ist die antipsychotische Medikation. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass eine veränderte kardiale autonome Dysfunktion auch bei Schizophrenen ohne Antipsychotika-Behandlung beobachtet

werden kann (Bär et al. 2005, Chang et al. 2013). Trotzdem ist ein zusätzlicher Effekt der Antipsychotika auf das ANS, quasi auf Grundlage der krankheitsbedingten Veränderung, nicht auszuschließen (Mujica-Parodi et al. 2005, Alvares et al. 2016, Bär 2015). Dabei lautet eine Hypothese, dass vor allem die atypischen Substanzen aufgrund des breiteren Rezeptorprofils via anticholinerg und antiadrenerger Effekte zu autonomen Veränderungen führen sollen (Iwamoto et al. 2012). Insbesondere für Clozapin ist eine Verminderung des vagalen Tonus (verminderte HRV) beschrieben (Agelink et al. 2001, Zahn und Pickar 1993, Cohen et al. 2001, Rechlin et al. 1998, Alvares et al. 2016), weshalb wir Patienten unter Clozapin-Behandlung aus der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen haben. Für andere Antipsychotika ist die Studienlage nicht so eindeutig. Cohen et al. konnten zeigen, dass Olanzapin im Gegensatz zu Clozapin keine derartig starken Veränderungen der HRV bewirkt, obwohl es ebenfalls zu den atypischen Substanzen mit breitem Rezeptorprofil zählt. Die Autoren schlossen daraus, dass die Beeinflussung des ANS durch Antipsychotika nicht auf simpler Neurotransmitter-Rezeptor Wirkung beruht, sondern weitaus komplexer zu sein scheint. (Cohen et al. 2001) Olanzapin war die in der vorliegenden Arbeit am häufigsten eingesetzte Substanz zur Behandlung der schizophrenen Psychose. In einigen Studien konnte eine Reduktion des vagalen Tonus durch Behandlung mit Olanzapin gezeigt werden (Bär et al. 2008a, Wang et al. 2014), während andere Arbeiten keinen wesentlichen Effekt durch Olanzapin beobachteten (Agelink et al. 2001, Cohen et al. 2001, Hempel et al. 2009, Mann et al. 2004, Alvares et al. 2016). Eine gesteigerte, sympathische Aktivität konnte ebenfalls gezeigt (Hempel et al. 2009) und negiert (Bär et al. 2008a) werden. Für Amisulprid (Wang et al. 2008) und Risperidon (Chang et al. 2010) wurden sogar positive Effekte auf die sympathovagale Balance beschrieben. Haloperidol, ein hoch-potentes, typisches Antipsychotikum, scheint keinen wesentlichen Effekt auf die vagale Funktion zu zeigen (Cohen et al. 2001), könnte aber die sympathische Funktion abschwächen (Hempel et al. 2009). Man kann somit in Anbetracht der Studienlage keine eindeutigen Effekte der Antipsychotika (abgesehen von Clozapin) auf die kardiale autonome Innervation (und damit auf die chronotrope Response) nachweisen oder ausschließen. Weiterhin muss eine zweite Wirkung v.a. der atypischen Antipsychotika berücksichtigt werden, nämlich die metabolischen UAW wie beispielsweise Gewichtszunahme, Veränderung der Blutfette oder pathologische Glukosetoleranz (Benkert und Hippus 2011). Im Sinne eines metabolischen Syndroms prädisponieren diese Symptome zu Herz-Kreislaufkrankungen und könnten so zu einer gestörten, chronotropen Response beitragen. Unter Behandlung mit Olanzapin

werden eine Gewichtszunahme und andere metabolische UAW im Vergleich zu anderen Substanzen häufig beobachtet (Citrome et al. 2011).

Alle diskutierten Faktoren könnten potentiell auf Grundlage der krankheitsbedingten (genetischen) Disposition zur CADF zur Manifestation einer CI in der Schizophrenie führen. Zukünftige Studien müssen die pathophysiologischen Mechanismen gründlich untersuchen, um optimale Therapiestrategien abzuleiten.

5.3.2 Chronotrope Inkompetenz und körperliche Leistungsfähigkeit

Neben der Ursache der CI in der Schizophrenie sollte man ebenfalls die weitreichenden Folgen des Befundes bedenken. Zum einen ist die CI, wie bereits erwähnt, ein starker und unabhängiger Vorhersagewert für eine erhöhte Mortalität und mit einem gesteigerten Auftreten von kardialen Ereignissen assoziiert (Lauer et al. 1996). Doch auch die körperliche Belastbarkeit und Ausdauerleistungsfähigkeit und damit verbunden die Lebensqualität werden durch eine gestörte, chronotrope Response negativ beeinflusst (Brubaker und Kitzman 2011). An dieser Stelle sei erneut erwähnt, dass die Definition der CI anhand des Chronotropen Index nach Wilkoff, welchen wir in dieser Arbeit eingesetzt haben, die chronotrope Response auch auf submaximalen Stufen analysiert. Somit sind die erhobenen Daten nicht abhängig von einer maximalen (Motivations-bedingten) Ausbelastung. Vielmehr scheint die verminderte, chronotrope Response die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit der Patienten zu beeinträchtigen. Abbildung 4.9 zeigt die Korrelation zwischen chronotropen Index und Parametern der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit für die Patientengruppe. Es zeigt sich eine positive, signifikante Korrelation. Wir schließen daraus, dass die Patienten aufgrund der gestörten, chronotropen Response eine verminderte, aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit aufweisen. Eine verringerte, körperliche Leistungsfähigkeit führt zu Einschränkungen in sämtlichen alltäglichen Situationen, die mit einer erhöhten, körperlichen Belastung verbunden sind. Es resultiert eine Einschränkung der Lebensqualität der Patienten. Ein Teufelskreis aus verminderter, körperlicher Leistungsfähigkeit, Frustration und Reduktion der körperlichen (sportlichen) Aktivität ist eine mögliche Konsequenz, die in Kombination mit dem erhöhten, kardiovaskulären Risiko der Schizophrenen betrachtet werden muss. Auch sollte das (verhältnismäßig junge) Alter der hier untersuchten Stichprobe beachtet werden.

Eine Besserung der chronotropen Response und der Lebensqualität durch regelmäßige, sportliche Betätigung konnte für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gezeigt werden. Dabei steigerte sich sowohl die maximale Herzfrequenz als auch die aerobe

Leistungsfähigkeit (maximale Sauerstoffaufnahme) sowie die Lebensqualität der Patienten (Keteyian et al. 1999, Kavanagh et al. 1996). Hierfür sollen verschiedene Mechanismen wie eine Verbesserung von BRS und HRV sowie eine Minderung der sympathischen Aktivität durch Sport eine Rolle spielen (Brubaker und Kitzman 2011). Auch bei an Schizophrenie Erkrankten konnten verschiedene, positive Effekte von regelmäßigem Sport u.a. auf die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit, auf die Psychopathologie oder auf die kognitiven Fähigkeiten gezeigt werden (vgl. Kapitel 5.1). Es ist naheliegend, dass analog zu den Ergebnissen bei Herzinsuffizienz eine Besserung der chronotropen Response in der Schizophrenie durch Sport möglich sein könnte. In einem Fallbericht verglichen Herbsleb et al. ein Intervalltraining mit Wechsel von Belastung und Erholung mit einem Ausdauertraining bei einem Schizophrenen Patienten. Hierbei zeigte sich ein besseres Outcome in Bezug auf HRV und Ruheherzfrequenzen nach dem Intervalltraining. Die Autoren vermuteten, dass das kontinuierliche Training eher einen weiteren Stressor für den Patienten bedeutete und somit keinen positiven Effekt auf die autonome Funktionslage erbrachte (Herbsleb et al. 2014). Es zeichnet sich anhand der Arbeit ab, dass für die Population schizophrener Patienten eine Sporttherapie zwar vielversprechend ist, jedoch Trainingskonzepte weiter im Hinblick auf Durchführbarkeit und Benefit untersucht werden müssen. Insbesondere sollte hierbei auf Motivation des Patienten, welcher beispielsweise an ausgeprägter Negativsymptomatik leidet, geachtet werden.

Auch andere Lebensstil-assoziierte Faktoren wie die Reduktion von Zigarettenkonsum oder Übergewicht könnten einen positiven Einfluss auf die kardiale Funktion schizophrener Patienten haben. Längsschnittstudien müssen diese Effekte jedoch gründlich untersuchen und auf mögliche pathophysiologische Mechanismen achten. Ein anderer Fokus sollte auf der antipsychotischen Medikation liegen. Wir wissen bisher wenig darüber, ob und wie stark Antipsychotika (Ausnahme Clozapin) auf die kardiale autonome Funktion und damit möglicherweise auf die chronotrope Response wirken. Neben einer negativen Beeinflussung ist auch eine positive Auswirkung der Antipsychotika auf die neurokardiale Innervation denkbar (Wang et al. 2008, Chang et al. 2010), bei der im Zuge des Rückganges der Psychose eine Verbesserung der sympathovagalen Balance auftreten könnte. Als letzten Punkt soll eine erhöhte Aufmerksamkeit für körperliche und insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen bei schizophrenen Patienten angeführt werden.

Die vorliegende Arbeit unterstreicht somit erneut, dass wir es mit einer Patientenpopulation mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zu tun haben. Somit ist es auch in der Psychiatrie wichtig, ein regelmäßiges Monitoring der Herzkreislauffunktion zu etablieren bzw.

auszuweiten, um stark gefährdete Patienten zu erkennen. Außerdem sollten bei entsprechender Indikation frühzeitige Interventionen (sei es Sport- oder internistisch-medikamentöse Therapien) veranlasst werden.

5.4 Limitationen

Eine Limitation der Studie stellt das Rauchen dar. Die von uns untersuchten Patienten waren häufiger Raucher und rauchten mehr als die Verwandten- oder die Kontrollgruppe. Auch in der Verwandtengruppe fanden sich mehr und stärkere Raucher als in der Kontrollgruppe. Der Zigarettenkonsum kann die Aktivität des ANS verändern (Srivastava et al. 2000). Es ist jedoch schwierig nicht-rauchende Schizophrene zu finden, da das Rauchen stark mit der Erkrankung vergesellschaftet ist (de Leon und Diaz 2005). Andererseits ist es ebenso schwierig eine Kontrollgruppe zu erstellen, die ähnlich starken Zigarettenkonsum aufweist. Obwohl wir an einigen Stellen versucht haben den Einfluss des Rauchverhaltens auf die Ergebnisse statistisch zu minimieren, stellt es eine wichtige Störgröße dar.

Weiterhin ist zu bedenken, dass ein Großteil der Patienten antipsychotische Medikamente einnahm. Wir schlossen dabei Patienten unter Clozapin-Behandlung aus, da hier Effekte auf das Herzkreislaufsystem und die kardiale autonome Regulation gesichert scheinen (Alvares et al. 2016). Doch auch für die anderen Antipsychotika, mit denen unsere Patienten zum Zeitpunkt der Messung behandelt wurden, kann ein störender Einfluss auf die von uns erhobenen Messgrößen nicht ausgeschlossen werden. Es ist sehr schwierig unmedizierte Schizophrene in Studien wie die vorliegende einzuschließen, insbesondere da es sich nicht um eine Ruhemessung handelt und somit eine hinreichende Compliance und ein gewisser Grad an Belastungsbereitschaft nötig sind.

Ein weiteres Problem stellte die Rekrutierung dar. Während die Patienten aus dem stationären Setting des Universitätsklinikums Jena kamen, mussten die Kontrollen und Verwandten gewissermaßen „ambulant“ gewonnen werden. Abbildung 5.1 zeigt die Parameter der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit VO_2_{peak} und VO_2_{VT1} für alle drei Studiengruppen. Zusätzlich sind hier die 5., die 50. (Median) und die 95. Perzentile gemäß Alter, Geschlecht und BMI aus einer großen, deutschen Studie (SHIP-Studie) mit vergleichbaren CPET-Protokoll eingezeichnet (Koch et al. 2009). Man erkennt, dass sowohl die Kontroll- als auch die Verwandtengruppe etwas oberhalb des Median liegen und somit Stichproben mit einer etwas überdurchschnittlichen aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit zu sein scheinen. Dies lässt

vermuten, dass eher sportlich aktive und interessierte Kontrollen und Verwandten einer Teilnahme zugestimmt hatten.

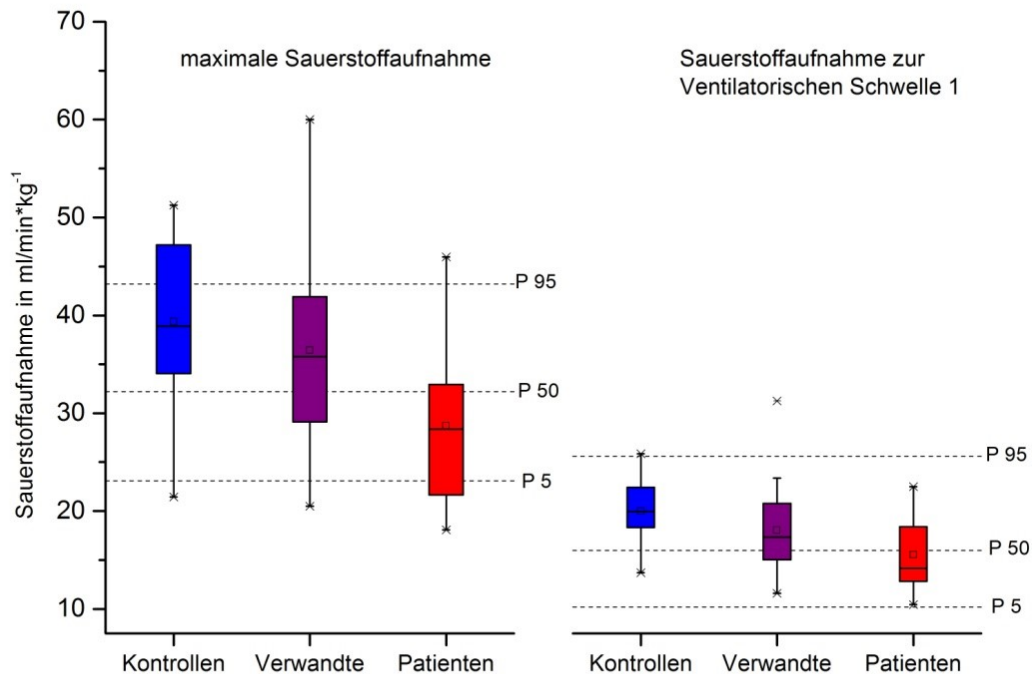


Abb. 5.1 Vergleich der VO_{2_peak} und VO_{2_VT1} der drei Studiengruppen mit der 5., der 50. (Median) und der 95. Perzentile (gemäß Alter, Geschlecht und BMI)

Die Untersuchung fand in Laborräumen statt und stellte für die Probanden keine alltägliche Situation dar. Insbesondere die Ruhemessung, bei welcher die Probanden bereits verkabelt und in Erwartung einer sportlichen Leistung auf dem Fahrradergometer saßen, konnte somit nur unzureichende Ruhebedingungen schaffen. Dies reflektiert sich teilweise in den erhobenen Messparametern (beispielsweise HF_base , vergleiche Kapitel 5.2).

Obwohl keine Probanden mit Hinweisen auf eine Herz-Kreislauf-Erkrankung in die Arbeit eingeschlossen wurden, so haben wir dennoch keine strukturelle Herzerkrankung etwa mittels Echokardiografie ausgeschlossen (vergleiche Kapitel 5.5).

Für die Verwandtengruppe gilt weiterhin die folgende Limitation: Es handelt sich um eine Gruppe mit einem erhöhten Risiko für eine schizophrene Erkrankung und der Ausbruch einer Psychose in Zukunft kann nicht ausgeschlossen werden.

5.5 Ausblick

Ganz wesentlich in der vorliegenden Arbeit war die CI schizophrener Patienten. Zukünftige Studien müssen diesen Befund an größeren Stichproben verifizieren und klären, welche Pathophysiologie hinter der veränderten chronotropen Response steckt. Dabei sollte insbesondere die kardiale autonome Regulation beispielsweise anhand weiterer HRV-Parameter, modulierender Kreislaufreflexe (wie den Barorezeptorreflex) oder auch mittels Untersuchung der Katecholaminausschüttung im Fokus stehen. Doch auch der Einfluss der Psychopathologie, der Erkrankungsdauer und der antipsychotischen Medikation sollte beachtet werden. Für letzteren Punkt kann neben negativen Wirkungen auch mögliche positive und protektive Effekte bedacht werden. Mögliche strukturelle Herzerkrankungen gilt es auszuschließen.

Längsschnittstudien müssen zeigen, wie sich die CADF im Allgemeinen und die chronotrope Response im Speziellen mit zunehmendem Alter der Patienten entwickeln und welchen Anteil an der kardiovaskulären Mortalität der schizophrenen Patienten sie inne haben. Analog dazu sollten auch die Verwandten ersten Grades schizophrener Patienten beobachtet werden, um deren kardiovaskuläres Risiko weiter zu evaluieren und eine mögliche Exazerbation einer CADF mit zunehmendem Lebensalter zu registrieren.

Außerdem sollte ein Fokus auf den therapeutischen Möglichkeiten liegen: Inwieweit lässt sich die CADF und die chronotrope Response in der Schizophrenie beispielsweise durch Sport verbessern? Welche neuronalen Strukturen sind daran beteiligt? Welches „Trainingsprogramm“ ist realistisch und effektiv für Schizophrene?

Die CI könnte einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor in der Schizophrenie darstellen. Dies unterstreicht erneut die Notwendigkeit, ein regelmäßiges Monitoring der kardiovaskulären Funktionen auch in der Psychiatrie zu etablieren oder auszuweiten, um erstens etwaige Hochrisiko-Patienten zu erkennen und zweitens eine geeignete Therapie abzuleiten.

6.Schlussfolgerungen

Die Schizophrenie ist eine schwere, psychiatrische Erkrankung, die mit einer deutlich erhöhten, kardiovaskulären Mortalität einhergeht. Neben einem ungesunden Lebensstil und möglichen UAW der antipsychotischen Medikation scheint eine Ursache in einer veränderten, kardialen autonomen Funktion (Herzfrequenz, HRV) im Sinne einer Verminderung der vagalen Aktivität bei womöglich gleichzeitig gesteigerter, sympathischer Aktivität zu liegen (CADF). Da auch Verwandte ersten Grades derartige Auffälligkeiten zeigen, ist eine genetische Ursache zu vermuten. Auf neuronaler Ebene scheint eine gestörte Interaktion zwischen medialen präfrontalen Kortex auf der einen Seite und der Amygdala und der autonomen Aktivität auf der anderen Seite eine wichtige Rolle zu spielen.

In der vorliegenden Arbeit konnten wir Ergebnisse früherer Untersuchungen bestätigen und eine verminderte HRV als Ausdruck verminderter, vagaler Modulation schizophrener Patienten zeigen. Für die Verwandtengruppe beobachteten wir zwar auch eine verminderte HRV im Vergleich zur Kontrollgruppe, diese Unterschiede erreichten jedoch keine Signifikanz. Es zeigte sich in gleicher Weise eine verminderte, vagale Aktivität unter Belastung durch verringerte vagale Schwellen der Patienten, was frühere Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe bestätigt.

Die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit der schizophrenen Patienten war im Vergleich zur Kontroll- und Verwandtengruppe reduziert.

Für 35% der hier untersuchten Patienten konnte anhand des Chronotropen Index nach Wilkoff eine CI diagnostiziert werden. Lediglich ein Verwandter zeigte eine solche Veränderung. Die chronotrope Response korrelierte dabei in der Patientengruppe sowohl mit der HRV als auch mit der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit. Daraus zogen wir zwei Schlussfolgerungen: zum einen stellt die CI eine Ausprägung der CADF unter körperlicher Belastung dar, wobei genaue Pathomechanismen und begünstigende Einflussgrößen (Antipsychotika, Rauchverhalten, Lebensstil, etc) zukünftig näher zu untersuchen sind. Zum anderen zeigt sich ein enger Zusammenhang zwischen chronotroper Response und körperlicher Leistungsfähigkeit, wobei die verminderte kardiale Leistungsfähigkeit ein begrenzender Faktor für die sportliche Leistungsfähigkeit zu sein scheint. Da die CI einen starken und unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte, kardiovaskuläre Mortalität darstellt, müssen zukünftige Studien die Pathophysiologie tiefgründiger untersuchen. Dies könnte hilfreich sein, um zielgerichtete, diagnostische und therapeutische Strategien zu entwickeln und so das kardiovaskuläre Risiko schizophrener Patienten zu senken.

7. Literaturverzeichnis

- Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Lukas K, Ullrich H, Linka T, Klieser E. 2001. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol*, 21 (1):8-13.
- Allebeck P. 1989. Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull*, 15 (1):81-89.
- Alvares GA, Quintana DS, Hickie IB, Guastella AJ. 2016. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 41 (2):89-104.
- Andreasen NC, Arndt S, Miller D, Flaum M, Nopoulos P. 1995a. Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update. *Psychopathology*, 28 (1):7-17.
- Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. 1995b. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*, 52 (5):341-351.
- Andreassen OA, Djurovic S, Thompson WK, Schork AJ, Kendler KS, O'Donovan MC, Rujescu D, Werge T, van de Bunt M, Morris AP, McCarthy MI, International Consortium for Blood Pressure G, Diabetes Genetics R, Meta-analysis C, Psychiatric Genomics Consortium Schizophrenia Working G, Roddey JC, McEvoy LK, Desikan RS, Dale AM. 2013. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. *Am J Hum Genet*, 92 (2):197-209.
- Aspenes ST, Nilsen TI, Skaug EA, Bertheussen GF, Ellingsen O, Vatten L, Wisloff U. 2011. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc*, 43 (8):1465-1473.
- Axer H, Bernstein HG, Keiner S, Heronimus P, Sauer H, Witte OW, Bogerts B, Bar KJ. 2010. Increased neuronal cell number in the dorsal motor nucleus of the vagus in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*, 22 (1):26-34.
- Azad, Shoosmith, Mamun A, Abdullah, Naing, Phanindranath, Turin. 2015. Cardiovascular diseases among patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr*, 19:28-36.
- Babaoglu E, Karalezli A, Er M, Hasanoglu HC, Oztuna D. 2016. Exhaled carbon monoxide is a marker of heavy nicotine dependence. *Turk J Med Sci*, 46 (6):1677-1681.
- Bär KJ. 2015. Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Schizophrenia and Their Healthy Relatives - A Small Review. *Front Neurol*, 6:139.

- Bär KJ, Letzsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. 2005. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 39 (5):519-527.
- Bär KJ, Herbsleb M, Schumann A, de la Cruz F, Gabriel HW, Wagner G. 2016. Hippocampal-Brainstem Connectivity Associated with Vagal Modulation after an Intense Exercise Intervention in Healthy Men. *Front Neurosci*, 10:145.
- Bär KJ, Boettger MK, Koschke M, Schulz S, Chokka P, Yeragani VK, Voss A. 2007a. Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 118 (9):2009-2015.
- Bär KJ, Boettger MK, Berger S, Baier V, Sauer H, Yeragani VK, Voss A. 2007b. Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia. *J Appl Physiol* (1985), 102 (3):1051-1056.
- Bär KJ, Koschke M, Berger S, Schulz S, Tancer M, Voss A, Yeragani VK. 2008a. Influence of olanzapine on QT variability and complexity measures of heart rate in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 28 (6):694-698.
- Bär KJ, Boettger S, Wagner G, Wilsdorf C, Gerhard UJ, Boettger MK, Blanz B, Sauer H. 2006. Changes of pain perception, autonomic function, and endocrine parameters during treatment of anorectic adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45 (9):1068-1076.
- Bär KJ, Koschke M, Boettger MK, Berger S, Kabisch A, Sauer H, Voss A, Yeragani VK. 2007c. Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Res*, 95 (1-3):115-123.
- Bär KJ, Wernich K, Boettger S, Cordes J, Boettger MK, Löffler S, Kornischka J, Agelink MW. 2008b. Relationship between cardiovagal modulation and psychotic state in patients with paranoid schizophrenia. *Psychiatry Res*, 157 (1-3):255-257.
- Bär KJ, Boettger MK, Schulz S, Harzendorf C, Agelink MW, Yeragani VK, Chokka P, Voss A. 2008c. The interaction between pupil function and cardiovascular regulation in patients with acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 119 (10):2209-2213.
- Bär KJ, Rachow T, Schulz S, Bassarab K, Haufe S, Berger S, Koch K, Voss A. 2012. The phrenic component of acute schizophrenia--a name and its physiological reality. *PLoS One*, 7 (3):e33459.
- Bär KJ, Berger S, Metzner M, Boettger MK, Schulz S, Ramachandraiah CT, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Sauer H. 2010. Autonomic dysfunction in unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Bull*, 36 (5):1050-1058.

- Behrends JC. 2010. Vegetatives Nervensystem. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E, Hrsg. Physiologie Duale Reihe. Georg Thieme Verlag KG, 559-580.
- Beissner F, Meissner K, Bär KJ, Napadow V. 2013. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci*, 33 (25):10503-10511.
- Benkert, Hippus. 2011. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Heidelberg: Springer
- Berger S, Boettger MK, Tancer M, Guinjoan SM, Yeragani VK, Bär KJ. 2010. Reduced cardio-respiratory coupling indicates suppression of vagal activity in healthy relatives of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (2):406-411.
- Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. 1991. Autonomic determinism: the modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychol Rev*, 98 (4):459-487.
- Birkhofer A, Schmidt G, Forstl H. 2005. [Heart and brain -- the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73 (4):192-205.
- Boettger S, Hoyer D, Falkenhahn K, Kaatz M, Yeragani VK, Bär KJ. 2006. Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 117 (12):2715-2722.
- Bondy. 2002. Ätiopathogenese - genetische, biochemische und sonstige biologische Befunde. In: Schmauß, Hrsg. Schizophrenie - Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 92-107.
- Borg GA. 1982. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*, 14 (5):377-381.
- Bradley AJ, Dinan TG. 2010. A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality. *J Psychopharmacol*, 24 (4 Suppl):91-118.
- Brubaker PH, Kitzman DW. 2007. Prevalence and management of chronotropic incompetence in heart failure. *Curr Cardiol Rep*, 9 (3):229-235.
- Brubaker PH, Kitzman DW. 2011. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*, 123 (9):1010-1020.

- Busse R. 2007. Kreislauf. In: Schmidt RF, Lang F, Hrsg. Physiologie des Menschen. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 618-682.
- Camm AJ, Fei L. 1996a. Chronotropic incompetence--Part II: Clinical implications. *Clin Cardiol*, 19 (6):503-508.
- Camm AJ, Fei L. 1996b. Chronotropic incompetence--Part I: Normal regulation of the heart rate. *Clin Cardiol*, 19 (5):424-428.
- Candido N, Okuno NM, da Silva CC, Machado FA, Nakamura FY. 2015. Reliability of the Heart Rate Variability Threshold using Visual Inspection and Dmax Methods. *International Journal of Sports Medicine*, 36 (13):1076-1080.
- Castro MN, Vigo DE, Chu EM, Fahrer RD, de Achaval D, Costanzo EY, Leiguarda RC, Nogues M, Cardinali DP, Guinjoan SM. 2009. Heart rate variability response to mental arithmetic stress is abnormal in first-degree relatives of individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*, 109 (1-3):134-140.
- Chang HA, Chang CC, Tzeng NS, Kuo TB, Lu RB, Huang SY. 2013. Cardiac autonomic dysregulation in acute schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*, 25 (3):155-164.
- Chang JS, Yoo CS, Yi SH, Hong KH, Lee YS, Oh HS, Jung DC, Kim YS, Ahn YM. 2010. Changes in heart rate dynamics of patients with schizophrenia treated with risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (6):924-929.
- Citrome L, Holt RI, Walker DJ, Hoffmann VP. 2011. Weight gain and changes in metabolic variables following olanzapine treatment in schizophrenia and bipolar disorder. *Clin Drug Investig*, 31 (7):455-482.
- Clamor A, Lincoln TM, Thayer JF, Koenig J. 2016. Resting vagal activity in schizophrenia: meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. *Br J Psychiatry*, 208 (1):9-16.
- Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. 2001. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry*, 179:167-171.
- Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, Gauthier DF, Hartley LH. 1989. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation*, 80 (2):314-323.
- Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. 2011. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med*, 17 (2):97-107.

- Correll CU, 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 PB, Gaughran F, Carvalho AF, 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.
- Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. 2003. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 35 (8):1381-1395.
- Crisafulli A, Marongiu E, Ogoh S. 2015. Cardiovascular Reflexes Activity and Their Interaction during Exercise. *Biomed Res Int*, 2015:394183.
- Davidson LE, Wang J, Thornton JC, Kaleem Z, Silva-Palacios F, Pierson RN, Heymsfield SB, Gallagher D. 2011. Predicting fat percent by skinfolds in racial groups: Durnin and Womersley revisited. *Med Sci Sports Exerc*, 43 (3):542-549.
- Davidson RJ. 2002. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry*, 51 (1):68-80.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. 2011. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*, 8 (2):114-126.
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. 2009. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*, 24 (6):412-424.
- de Leon J, Diaz FJ. 2005. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research*, 76 (2-3):135-157.
- de Marées H. 2003a. Sportmedizinische Leistungsdiagnostik. *Sportphysiologie. SPORTVERLAG Strauss*, 437-486.
- de Marées H. 2003b. Herz und Kreislauf. *Sportphysiologie. SPORTVERLAG Strauss*, 245-309.
- De Sutter J, Van de Veire N, Elegeert I. 2006. Chronotropic incompetence: are the carotid arteries to blame? *Eur Heart J*, 27 (8):897-898.

- Deister. 2002. Verlauf schizophrener Psychosen. In: Schmauß, Hrsg. Schizophrenie - Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Bremen: UNI_MED Verlag AG, 80 - 91.
- Duncan MJ, Arbour-Nicitopoulos K, Subramaniepillai M, Remington G, Faulkner G. 2017. Revisiting the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): Assessing physical activity among individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*, 179:2-7.
- Durnin JV, Womersley J. 1974. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*, 32 (1):77-97.
- Ebert D. 2003. Die Schizophrenien. Psychiatrie systematisch. Bremen: UNI-MED Verlag, 151-183.
- Ellestad MH, Wan MK. 1975. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation*, 51 (2):363-369.
- Falkai, Vogele. 2002. Ätiopathogenese - Neuropathologie und bildgebende Verfahren. In: Schmauß, Hrsg. Schizophrenie - Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 108 - 119.
- Falkai P, Malchow B, Wobrock T, Gruber O, Schmitt A, Honer WG, Pajonk FG, Sun F, Cannon TD. 2013. The effect of aerobic exercise on cortical architecture in patients with chronic schizophrenia: a randomized controlled MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263 (6):469-473.
- Fei L, Keeling PJ, Sadoul N, Copie X, Malik M, McKenna WJ, Camm AJ. 1996. Decreased heart rate variability in patients with congestive heart failure and chronotropic incompetence. *Pacing Clin Electrophysiol*, 19 (4 Pt 1):477-483.
- Feng YJ, Yang HD, Min XW, Chen X, Li DF, Xu H. 2006. [Chronotropic incompetence predicts angiographic severity in patients with coronary artery disease]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 34 (10):895-898.
- Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, Elliott R, Nuechterlein KH, Yung AR. 2016. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*.
- Floter N, Schmidt T, Keck A, Reer R, Jelkmann W, Braumann KM. 2012. Assessment of the Individual Anaerobic Threshold from Heart Rate Variability in Interdependency to the Activity of the Sympathetic Activation. *Deutsche Zeitschrift Fur Sportmedizin*, 63 (2):41-45.

- Fukuma N, Oikawa K, Aisu N, Kato K, Kimura-Kato YK, Tuchida T, Mabuchi K, Takano T. 2004. Impaired baroreflex as a cause of chronotropic incompetence during exercise via autonomic mechanism in patients with heart disease. *Int J Cardiol*, 97 (3):503-508.
- Gaskill SE, Ruby BC, Walker AJ, Sanchez OA, Serfass RC, Leon AS. 2001. Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc*, 33 (11):1841-1848.
- Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. 2008. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *European Journal of Neuroscience*, 28 (11):2278-2287.
- Grissmer. 2010a. Energie- und Wärmehaushalt. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E, Hrsg. *Physiologie Duale Reihe*. Georg Thieme Verlag KG, 458-511.
- Grissmer S. 2010b. Blutkreislauf. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E, Hrsg. *Physiologie Duale Reihe*. Georg Thieme Verlag KG, 110-163.
- Guerra RS, Amaral TF, Marques E, Mota J, Restivo MT. 2010. Accuracy of Siri and Brozek equations in the percent body fat estimation in older adults. *J Nutr Health Aging*, 14 (9):744-748.
- Haddad PM, Anderson IM. 2002. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs*, 62 (11):1649-1671.
- Handa R, Poanta L, Rusu D, Albu A. 2012. The role of heart rate variability in assessing the evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rom J Intern Med*, 50 (1):83-88.
- Heggelund J, Nilsberg GE, Hoff J, Morken G, Helgerud J. 2011a. Effects of high aerobic intensity training in patients with schizophrenia-A controlled trial. *Nordic Journal of Psychiatry*, 65 (4):269-275.
- Heggelund J, Hoff J, Helgerud J, Nilsberg GE, Morken G. 2011b. Reduced peak oxygen uptake and implications for cardiovascular health and quality of life in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 11:188.
- Hempel RJ, Tulen JH, van Beveren NJ, Roder CH, Hengeveld MW. 2009. Cardiovascular variability during treatment with haloperidol, olanzapine or risperidone in recent-onset schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 23 (6):697-707.

- Hennekens CH. 2007. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 68 Suppl 4:4-7.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. 2005. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 150 (6):1115-1121.
- Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, Glasser DB, Morrison MF, Strom BL. 2002. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ*, 325 (7372):1070.
- Herbsleb M, Mühlhaus T, Bär KJ. 2014. Differential cardiac effects of aerobic interval training versus moderate continuous training in a patient with schizophrenia: a case report. *Front Psychiatry*, 5:119.
- Hofer, Fleischhacker. 2012. Schizophrenie, schizotyp und wahnhafte Störungen. In: Fleischhacker, Hinterhuber, Hrsg. *Lehrbuch Psychiatrie*. Wien: Springer Verlag 111-152.
- Horn, Grundl, Schulz, Heck. 2004. Minimum der HRV-Leistungskurve, Vergleich zu Kriterien der Ausdauerleistungsfähigkeit und Einfluss des Belastungsprotokolls. In: 142 SdDVfS, Hrsg. *Herzfrequenzvariabilität im Fitness- und Gesundheitssport : Symposium am 8 November 2003 in Halle (Saale) ; [2 Internationales Symposium zur Herzfrequenzvariabilität im Fitness- und Gesundheitssport]*. Hamburg: Czwalina Verlag, 219-236.
- Hoth M, Wischmeyer E. 2010. Herz. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E, Hrsg. *Physiologie Duale Reihe*. Georg Thieme Verlag KG, 72-109.
- Hottenrott K, Hoos O, Esperer HD. 2006. [Heart rate variability and physical exercise. Current status]. *Herz*, 31 (6):544-552.
- Iwamoto Y, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Fujibayashi M, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Taguri M, Hirayasu Y. 2012. Dose-dependent effect of antipsychotic drugs on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 12:199.
- Jänig W. 2007. Vegetatives Nervensystem. In: Schmidt RF, Lang F, Hrsg. *Physiologie des Menschen*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 439-473.
- Jarvis MJ, Russell MA, Saloojee Y. 1980. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *Br Med J*, 281 (6238):484-485.

- Jauregui OI, Costanzo EY, de Achaval D, Villarreal MF, Chu E, Mora MC, Vigo DE, Castro MN, Leiguarda RC, Bar KJ, Guinjoan SM. 2011. Autonomic nervous system activation during social cognition tasks in patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Cogn Behav Neurol*, 24 (4):194-203.
- Jones ME, Campbell G, Patel D, Brunner E, Shatapathy CC, Murray-Thomas T, van Staa TP, Motsko S. 2013. Risk of Mortality (including Sudden Cardiac Death) and Major Cardiovascular Events in Users of Olanzapine and Other Antipsychotics: A Study with the General Practice Research Database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2013:647476.
- Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. 1985. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis*, 131 (5):700-708.
- Kamen PW, Krum H, Tonkin AM. 1996. Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci (Lond)*, 91 (2):201-208.
- Karapetian GK, Engels HJ, Gretebeck RJ. 2008. Use of heart rate variability to estimate LT and VT. *International Journal of Sports Medicine*, 29 (8):652-657.
- Kavanagh T, Myers MG, Baigrie RS, Mertens DJ, Sawyer P, Shephard RJ. 1996. Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 months' aerobic training. *Heart*, 76 (1):42-49.
- Kawasaki T, Kaimoto S, Sakatani T, Miki S, Kamitani T, Kuribayashi T, Matsubara H, Sugihara H. 2010. Chronotropic incompetence and autonomic dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace*, 12 (4):561-566.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13 (2):261-276.
- Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR, Levine TB, Levine AB, Rogers FJ, Goldstein S. 1999. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J*, 138 (2 Pt 1):233-240.
- Keytsman C, Dendale P, Hansen D. 2015. Chronotropic Incompetence During Exercise in Type 2 Diabetes: Aetiology, Assessment Methodology, Prognostic Impact and Therapy. *Sports Med*, 45 (7):985-995.
- Koch B, Schaper C, Ittermann T, Spielhagen T, Dorr M, Volzke H, Opitz CF, Ewert R, Glaser S. 2009. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study. *Eur Respir J*, 33 (2):389-397.

- Koponen H, Alaraisanen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, Savolainen M, Isohanni M. 2008. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nord J Psychiatry*, 62 (5):342-345.
- Kudat H, Akkaya V, Sozen AB, Salman S, Demirel S, Ozcan M, Atilgan D, Yilmaz MT, Guven O. 2006. Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res*, 34 (3):291-296.
- Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. 1996. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 93 (8):1520-1526.
- Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. 1999. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 281 (6):524-529.
- Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. 2014. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*, 10:425-448.
- Laux. 2009. Psychopharmakotherapie. In: Möller, Laux, Deister, Hrsg. *Psychiatrie und Psychotherapie, Duale Reihe*. Georg Thieme Verlag KG, 471 - 506.
- Lawrie SM, Whalley HC, Job DE, Johnstone EC. 2003. Structural and functional abnormalities of the amygdala in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, 985:445-460.
- Lee K, Park J, Choi J, Park CG. 2011. Heart rate variability and metabolic syndrome in hospitalized patients with schizophrenia. *J Korean Acad Nurs*, 41 (6):788-794.
- Leti T, Guinot M, Favre-Juvin A, Bricout VA. 2015. Difference of catecholamine responses to exercise in men with trisomy 21, with or without chronotropic incompetence. *Physiol Behav*, 142:97-103.
- Malchow B, Reich-Erkelenz D, Oertel-Knochel V, Keller K, Hasan A, Schmitt A, Scheewe TW, Cahn W, Kahn RS, Falkai P. 2013. The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263 (6):451-467.
- Malchow B, Keller K, Hasan A, Dorfler S, Schneider-Axmann T, Hillmer-Vogel U, Honer WG, Schulze TG, Niklas A, Wobrock T, Schmitt A, Falkai P. 2015. Effects of Endurance Training Combined With Cognitive Remediation on Everyday Functioning, Symptoms, and Cognition in Multiepisode Schizophrenia Patients. *Schizophr Bull*, 41 (4):847-858.
- Malchow B, Keeser D, Keller K, Hasan A, Rauchmann BS, Kimura H, Schneider-Axmann T, Dechent P, Gruber O, Ertl-Wagner B, Honer WG, 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.
- Malik, Bigger, Camm, Kleiger, Malliani, Moss, Schwartz, Breithardt, Cerutti, Cohen, Coumel, Fallen, Kennedy, Lombardi, Rottman, Schmidt, Singer, *Electrophysiology TFotESoCatNASoPa*. 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 93 (5):1043-1065.
- Mann K, Rossbach W, Muller MJ, Muller-Siecheneder F, Ru H, Dittmann RW. 2004. Heart rate variability during sleep in patients with schizophrenia treated with olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*, 19 (6):325-330.
- Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, Thiruvahindrapuram B, Wu W, Greer DS, Antaki D, Shetty A, Holmans PA, Pinto D, Gujral M, Brandler WM, Malhotra D, Wang Z, Fajardo KVF, Maile MS, Ripke S, Agartz I, Albus M, Alexander M, Amin F, Atkins J, Bacanu SA, Belliveau RA, Jr., Bergen SE, Bertalan M, Bevilacqua E, Bigdeli TB, Black DW, Bruggeman R, Buccola NG, Buckner RL, Bulik-Sullivan B, Byerley W, Cahn W, Cai G, Cairns MJ, Champion D, Cantor RM, Carr VJ, Carrera N, Catts SV, Chambert KD, Cheng W, Cloninger CR, Cohen D, Cormican P, Craddock N, Crespo-Facorro B, Crowley JJ, Curtis D, Davidson M, Davis KL, Degenhardt F, Del Favero J, DeLisi LE, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Donohoe G, Drapeau E, Duan J, Dudbridge F, Eichhammer P, Eriksson J, Escott-Price V, Essioux L, Fanous AH, Farh KH, Farrell MS, Frank J, Franke L, Freedman R, Freimer NB, Friedman JI, Forstner AJ, Fromer M, Genovese G, Georgieva L, Gershon ES, Giegling I, Giusti-Rodriguez P, Godard S, Goldstein JI, Gratten J, de Haan L, Hamshere ML, Hansen M, Hansen T, Haroutunian V, Hartmann AM, Henskens FA, Herms S, Hirschhorn JN, Hoffmann P, Hofman A, Huang H, Ikeda M, Joa I, Kahler AK, Kahn RS, Kalaydjieva L, Karjalainen J, Kavanagh D, Keller MC, Kelly BJ, Kennedy JL, Kim Y, Knowles JA, Konte B, Laurent C, Lee P, Lee SH, Legge SE, Lerer B, Levy DL, Liang KY, Lieberman J, Lonnqvist J, Loughland CM, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Mallet J, Mattheisen M, Mattingdal M, McCarley RW, McDonald C, McIntosh AM, Meier S, Meijer CJ, Melle I, Mesholam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mokrab Y, Morris DW, Muller-Myhsok B, Murphy KC, Murray RM, Myin-Germeys I, Nenadic I, Nertney DA, Nestadt G, Nicodemus KK, Nisenbaum L,

- Nordin A, O'Callaghan E, O'Dushlaine C, Oh SY, Olincy A, Olsen L, O'Neill FA, Van Os J, Pantelis C, Papadimitriou GN, Parkhomenko E, Pato MT, Paunio T, Psychosis Endophenotypes International C, Perkins DO, Pers TH, Pietilainen O, Pimm J, Pocklington AJ, Powell J, Price A, Pulver AE, Purcell SM, Quedsted D, Rasmussen HB, Reichenberg A, Reimers MA, Richards AL, Roffman JL, Roussos P, Ruderfer DM, Salomaa V, Sanders AR, Savitz A, Schall U, Schulze TG, Schwab SG, Scolnick EM, Scott RJ, Seidman LJ, Shi J, Silverman JM, Smoller JW, Soderman E, Spencer CCA, Stahl EA, Strengman E, Strohmaier J, Stroup TS, Suvisaari J, Svrakic DM, Szatkiewicz JP, Thirumalai S, Tooney PA, Veijola J, Visscher PM, Waddington J, Walsh D, Webb BT, Weiser M, Wildenauer DB, Williams NM, Williams S, Witt SH, Wolen AR, Wormley BK, Wray NR, Wu JQ, Zai CC, Adolfsson R, Andreassen OA, Blackwood DHR, Bramon E, Buxbaum JD, Cichon S, Collier DA, Corvin A, Daly MJ, Darvasi A, Domenici E, Esko T, Gejman PV, Gill M, Gurling H, Hultman CM, Iwata N, Jablensky AV, Jonsson EG, Kendler KS, Kirov G, Knight J, Levinson DF, Li QS, McCarroll SA, McQuillin A, Moran JL, Mowry BJ, Nothen MM, Ophoff RA, Owen MJ, Palotie A, Pato CN, Petryshen TL, Posthuma D, Rietschel M, Riley BP, Rujescu D, Sklar P, St Clair D, Walters JTR, Werge T, Sullivan PF, O'Donovan MC, Scherer SW, Neale BM, Sebat J, Cnv, Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics C. 2017. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*, 49 (1):27-35.
- McEwen SC, Hardy A, Ellingson BM, Jarrahi B, Sandhu N, Subotnik KL, Ventura J, Nuechterlein KH. 2015. Prefrontal and Hippocampal Brain Volume Deficits: Role of Low Physical Activity on Brain Plasticity in First-Episode Schizophrenia Patients. *J Int Neuropsychol Soc*, 21 (10):868-879.
- Messer, Schmauß. 2002. Diagnostik und Differentialdiagnostik der Schizophrenie. In: Schmauß, Hrsg. Schizophrenie - Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 62 - 79.
- Meyer T, Lucia A, Earnest CP, Kindermann W. 2005. A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters--theory and application. *Int J Sports Med*, 26 Suppl 1:S38-48.
- Mittal VA, Gupta T, Orr JM, Pelletier-Baldelli A, Dean DJ, Lunsford-Avery JR, Smith AK, Robustelli BL, Leopold DR, Millman ZB. 2013. Physical activity level and medial temporal health in youth at ultra high-risk for psychosis. *J Abnorm Psychol*, 122 (4):1101-1110.

- Möller. 2009. Schizophrenie. In: Möller, Laux, Deister, Hrsg. *Psychiatrie und Psychotherapie, Duale Reihe*. Georg Thieme Verlag KG, 139-167.
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370 (9584):319-328.
- Mothi SS, Tandon N, Padmanabhan J, Mathew IT, Clementz B, Tamminga C, Pearlson G, Sweeney J, Keshavan MS. 2015. Increased cardiometabolic dysfunction in first-degree relatives of patients with psychotic disorders. *Schizophr Res*, 165 (1):103-107.
- Mujica-Parodi LR, Yeragani V, Malaspina D. 2005. Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 51 (1):10-15.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. 2002. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*, 346 (11):793-801.
- Nobrega AC, O'Leary D, Silva BM, Marongiu E, Piepoli MF, Crisafulli A. 2014. Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents. *Biomed Res Int*, 2014:478965.
- Nordentoft M, Wahlbeck K, Hallgren J, Westman J, Osby U, Alinaghizadeh H, Gissler M, Laursen TM. 2013. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One*, 8 (1):e55176.
- Oertel-Knochel V, Mehler P, Thiel C, Steinbrecher K, Malchow B, Tesky V, Ademmer K, Prvulovic D, Banzer W, Zopf Y, Schmitt A, Hansel F. 2014. Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264 (7):589-604.
- Oliveira JL, Goes TJ, Santana TA, Silva IS, Travassos TF, Teles LD, Barreto MA, Barreto-Filho JA, D'Oliveira A, Jr., Sousa AC. 2007. Exercise stress echocardiography in the identification of coronary artery disease in the elderly with chronotropic incompetence. *Arq Bras Cardiol*, 89 (2):100-106, 111-108.
- Osborn DP, Nazareth I, King MB. 2007. Physical activity, dietary habits and Coronary Heart Disease risk factor knowledge amongst people with severe mental illness: a cross sectional comparative study in primary care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 42 (10):787-793.

- Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. 2000. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res*, 45 (1-2):21-28.
- Ostermann S, Herbsleb M, Schulz S, Donath L, Berger S, Eisentrager D, Siebert T, Müller HJ, Puta C, Voss A, Gabriel HW, Koch K, Bär KJ. 2013. Exercise reveals the interrelation of physical fitness, inflammatory response, psychopathology, and autonomic function in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 39 (5):1139-1149.
- Pagels P, Raustorp A, Archer T, Lidman U, Alricsson M. 2012. Influence of moderate, daily physical activity on body composition and blood lipid profile in Swedish adults. *J Phys Act Health*, 9 (6):867-874.
- Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, Kierer A, Müller S, Oest M, Meyer T, Backens M, Schneider-Axmann T, Thornton AE, Honer WG, Falkai P. 2010. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (2):133-143.
- Pecanha T, Silva-Junior ND, Forjaz CL. 2014. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clin Physiol Funct Imaging*, 34 (5):327-339.
- Peupelmann J, Quick C, Berger S, Hocke M, Tancer ME, Yeragani VK, Bär KJ. 2009. Linear and non-linear measures indicate gastric dysmotility in patients suffering from acute schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33 (7):1236-1240.
- Pop-Busui R. 2010. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*, 33 (2):434-441.
- Quintana DS, Westlye LT, Kaufmann T, Rustan OG, Brandt CL, Haatveit B, Steen NE, Andreassen OA. 2016. Reduced heart rate variability in schizophrenia and bipolar disorder compared to healthy controls. *Acta Psychiatr Scand*, 133 (1):44-52.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. 2009. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*, 360 (3):225-235.
- Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. 2001. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry*, 58 (12):1161-1167.
- Rechlin T, Beck G, Weis M, Kaschka WP. 1998. Correlation between plasma clozapine concentration and heart rate variability in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 135 (4):338-341.
- Remschmidt, Theisen. 2011. *Schizophrenie*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

- Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. 2014. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front Psychiatry*, 5:137.
- Roche F, Pichot V, Da Costa A, Isaaz K, Costes F, Dall'Acqua T, Duverney D, Lacour JR, Barthelemy JC. 2001. Chronotropic incompetence response to exercise in congestive heart failure, relationship with the cardiac autonomic status. *Clin Physiol*, 21 (3):335-342.
- Rosales W, Cofre C, Alejandra C, Bertona C, Vizcaya A, Gonzalez J, Bajuk J, Rodriguez M. 2016. [Validation of the Borg scale in participants with type 2 diabetes mellitus]. *Rev Med Chil*, 144 (9):1159-1163.
- Saha S, Chant D, McGrath J. 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 64 (10):1123-1131.
- Sales MM, Campbell CS, Morais PK, Ernesto C, Soares-Caldeira LF, Russo P, Motta DF, Moreira SR, Nakamura FY, Simoes HG. 2011. Noninvasive method to estimate anaerobic threshold in individuals with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 3 (1):1.
- Sammito, Thielmann, Seibt, Klussmann, Weippert, Böckelmann. 2014. AWMF-Leitlinie: Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzratenvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft AWMF.
- Sanders P, Kistler PM, Morton JB, Spence SJ, Kalman JM. 2004. Remodeling of sinus node function in patients with congestive heart failure: reduction in sinus node reserve. *Circulation*, 110 (8):897-903.
- Scheewe TW, Takken T, Kahn RS, Cahn W, Backx FJ. 2012. Effects of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with schizophrenia. *Med Sci Sports Exerc*, 44 (10):1834-1842.
- Scheewe TW, Backx FJ, Takken T, Jorg F, van Strater AC, Kroes AG, Kahn RS, Cahn W. 2013a. Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*, 127 (6):464-473.
- Scheewe TW, van Haren NE, Sarkisyan G, Schnack HG, Brouwer RM, de Glinth M, Hulshoff Pol HE, Backx FJ, Kahn RS, Cahn W. 2013b. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23 (7):675-685.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511 (7510):421-427.

- Schulz S, Bolz M, Bär KJ, Voss A. 2016. Central- and autonomic nervous system coupling in schizophrenia. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 374 (2067).
- Silva BM, Fernandes IA, Vianna LC. 2012. Welcome the carotid chemoreflex to the 'neural control of the circulation during exercise' club. *J Physiol*, 590 (12):2835-2836.
- Simoes RP, Mendes RG, Castello V, Machado HG, Almeida LB, Baldissera V, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A. 2010. Heart-rate variability and blood-lactate threshold interaction during progressive resistance exercise in healthy older men. *J Strength Cond Res*, 24 (5):1313-1320.
- Somers VK, Mark AL, Abboud FM. 1991. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest*, 87 (6):1953-1957.
- Srivastava R, Blackstone EH, Lauer MS. 2000. Association of smoking with abnormal exercise heart rate responses and long-term prognosis in a healthy, population-based cohort. *Am J Med*, 109 (1):20-26.
- Steel RM, Whalley HC, Miller P, Best JJ, Johnstone EC, Lawrie SM. 2002. Structural MRI of the brain in presumed carriers of genes for schizophrenia, their affected and unaffected siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72 (4):455-458.
- Sugawara J, Murakami H, Maeda S, Kuno S, Matsuda M. 2001. Change in post-exercise vagal reactivation with exercise training and detraining in young men. *Eur J Appl Physiol*, 85 (3-4):259-263.
- Sugumaran RK, Lollo T, Poornima IG. 2010. Chronotropic incompetence as a manifestation of coronary artery disease and its reversal with revascularization. *J Nucl Cardiol*, 17 (2):333-337.
- Taylor D. 2009. Typical and atypical antipsychotics increase risk of sudden cardiac death. *Evid Based Ment Health*, 12 (3):92.
- Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. 2012. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36 (2):747-756.
- Trepel M. 2012. Vegetatives Nervensystem. *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. München: Urban & ischer Verlag, 295-314.
- Tseng PT, Wang HY, Cheng YS, Shen FC, Lin PY, Wu CK. 2014. The metabolic syndrome and risk of coronary artery disease in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder in a chronic mental institute. *Kaohsiung J Med Sci*, 30 (11):579-586.

- Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. 1996. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 94 (11):2850-2855.
- Tulppo MP, Makikallio TH, Takala TE, Seppanen T, Huikuri HV. 1996. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol*, 271 (1 Pt 2):H244-252.
- van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. 1993. Heart rate variability. *Ann Intern Med*, 118 (6):436-447.
- Vancampfort D, Rosenbaum S, Schuch F, Ward PB, Richards J, Mugisha J, Probst M, Stubbs B. 2016. Cardiorespiratory Fitness in Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*.
- Verberne AJ, Owens NC. 1998. Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog Neurobiol*, 54 (2):149-168.
- Wagner G, Herbsleb M, de la Cruz F, Schumann A, Kohler S, Puta C, Gabriel HW, Reichenbach JR, Bär KJ. 2017. Changes in fMRI activation in anterior hippocampus and motor cortex during memory retrieval after an intense exercise intervention. *Biol Psychol*, 124:65-78.
- Wang J, Liu YS, Zhu WX, Zhang FQ, Zhou ZH. 2014. Olanzapine-induced weight gain plays a key role in the potential cardiovascular risk: evidence from heart rate variability analysis. *Sci Rep*, 4:7394.
- Wang YC, Yang CC, Bai YM, Kuo TB. 2008. Heart rate variability in schizophrenic patients switched from typical antipsychotic agents to amisulpride and olanzapine. 3-month follow-up. *Neuropsychobiology*, 57 (4):200-205.
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. 2005. Measurements during Integrative Cardiopulmonary Exercise Testing. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Lippincott Williams & Wilkins, 76-110.
- Westhoff M, Ruhle KH, Greiwing A, Schomaker R, Eschenbacher H, Siepmann M, Lehnigk B. 2013. [Positional paper of the German working group "cardiopulmonary exercise testing" to ventilatory and metabolic (lactate) thresholds]. *Dtsch Med Wochenschr*, 138 (6):275-280.
- WHO. 2016. ICD-10, Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. 8. Auflage Aufl. Bern: Hogrefe Verlag.
- Wilkoff BL, Miller RE. 1992. Exercise testing for chronotropic assessment. *Cardiol Clin*, 10 (4):705-717.

- Williams LM, Das P, Harris AW, Liddell BB, Brammer MJ, Olivieri G, Skerrett D, Phillips ML, David AS, Peduto A, Gordon E. 2004. Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161 (3):480-489.
- Williamson JW, Fadel PJ, Mitchell JH. 2006. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. *Exp Physiol*, 91 (1):51-58.
- Williamson JW, McColl R, Mathews D, Mitchell JH, Raven PB, Morgan WP. 2001. Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: cardiovascular responses and brain activation. *J Appl Physiol* (1985), 90 (4):1392-1399.
- Williamson JW, Nobrega AC, McColl R, Mathews D, Winchester P, Friberg L, Mitchell JH. 1997. Activation of the insular cortex during dynamic exercise in humans. *J Physiol*, 503 (Pt 2):277-283.
- Winterer G, Coppola R, Egan MF, Goldberg TE, Weinberger DR. 2003. Functional and effective frontotemporal connectivity and genetic risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 54 (11):1181-1192.
- Wittling W, Block A, Schweiger E, Genzel S. 1998. Hemisphere asymmetry in sympathetic control of the human myocardium. *Brain Cogn*, 38 (1):17-35.
- Yamamoto Y, Hughson RL, Peterson JC. 1991. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. *J Appl Physiol* (1985), 71 (3):1136-1142.
- Zafir B, Azencot M, Dobrecky-Mery I, Lewis BS, Flugelman MY, Halon DA. 2016. Resting heart rate and measures of effort-related cardiac autonomic dysfunction predict cardiovascular events in asymptomatic type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol*, 23 (12):1298-1306.
- Zahn TP, Pickar D. 1993. Autonomic effects of clozapine in schizophrenia: comparison with placebo and fluphenazine. *Biol Psychiatry*, 34 (1-2):3-12.
- Zahn TP, Carpenter WT, Jr., McGlashan TH. 1981. Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: I. method and comparison with normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, 38 (3):251-258.

8. Anhang

8.1 Erhebungsmaterialien

8.1.1 PANSS

PANSS-Positivskala

1	Wahn	1	2	3	4	5	6	7
2	Formale Denkstörungen	1	2	3	4	5	6	7
3	Halluzinationen	1	2	3	4	5	6	7
4	Erregung	1	2	3	4	5	6	7
5	Größenideen	1	2	3	4	5	6	7
6	Misstrauen/Verfolgungsideen	1	2	3	4	5	6	7
7	Feindseligkeit	1	2	3	4	5	6	7

PANSS-Negativskala

1	Affektverflachung	1	2	3	4	5	6	7
2	Emotionaler Rückzug	1	2	3	4	5	6	7
3	Mangelnder affektiver Rapport	1	2	3	4	5	6	7
4	Passiver/apathischer Sozialer Rückzug	1	2	3	4	5	6	7
5	Schwierigkeiten beim abstrakten Denken	1	2	3	4	5	6	7
6	Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit des Gesprächsflusses	1	2	3	4	5	6	7
7	Stereotype Gedanken	1	2	3	4	5	6	7

PANSS-Skala der generellen Psychopathologie

1	Sorge um körperliche Gesundheit	1	2	3	4	5	6	7
2	Angst	1	2	3	4	5	6	7
3	Schuldgefühle	1	2	3	4	5	6	7
4	Anspannung	1	2	3	4	5	6	7
5	Manierismen und unnatürliche Körperhaltung	1	2	3	4	5	6	7
6	Depression	1	2	3	4	5	6	7
7	Motorische Verlangsamung	1	2	3	4	5	6	7
8	Unkooperatives Verhalten	1	2	3	4	5	6	7
9	Ungewöhnliche Denkinhalte	1	2	3	4	5	6	7
10	Desorientiertheit	1	2	3	4	5	6	7
11	Mangelnde Aufmerksamkeit	1	2	3	4	5	6	7
12	Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht	1	2	3	4	5	6	7
13	Willensschwäche	1	2	3	4	5	6	7
14	Mangelnde Impulskontrolle	1	2	3	4	5	6	7
15	Selbstversunkenheit	1	2	3	4	5	6	7
16	Aktives soziales Vermeidungsverhalten	1	2	3	4	5	6	7

Summe Positivsymptomatik:

Summe Negativsymptomatik:

Summe generelle Psychopathologie:

Gesamtsumme:

Score	Bewertung der Symptomatik
1	nicht vorhanden
2	minimal ausgeprägt
3	leicht ausgeprägt
4	mäßig ausgeprägt
5	mäßig bis schwer ausgeprägt
6	schwer ausgeprägt
7	extrem ausgeprägt

8.1.2 SANS

Score	Bewertung der Negativsymptomatik
0	normaler (unauffälliger) Befund
1	fragliche Symptomatik
2	leichte Symptomatik
3	mäßige Symptomatik
4	deutliche Symptomatik
5	schwere Symptomatik

Affektverflachung oder Affektstarrheit

1. *Starrer Gesichtsausdruck*: das Gesicht des Patienten erscheint hölzern; der Gesichtsausdruck wechselt weniger, als es der gefühlsmäßige Inhalt des Gespräches erwarten lässt
2. *Verminderte Spontanbewegung*: der Patient zeigt wenig oder keine Spontanbewegung, wie z.B. das Wechseln der Sitzhaltung, Bewegung von Händen oder Beinen
3. *Armut der Ausdrucksbewegungen*: der Patient benutzt seinen Körper nicht als Ausdrucksmittel, durch z.B. Handbewegungen

4. *Geringer Augenkontakt*: der Patient vermeidet Blickkontakt, schaut selbst beim Sprechen durch den Untersucher hindurch
5. *Fehlende affektive Auslenkbarkeit*: dem Patienten misslingt es, situationsadäquat zu lächeln oder zu lachen
6. *Unangemessener Affekt*: der Affekt ist nicht flach oder abgestumpft, sondern unangemessen und widerspruchsvoll
7. *Mangel an sprachlicher Ausdrucksfähigkeit*: dem Patienten misslingt ein normales sprachliches Betonungsmuster, weitgehend monotone Sprache
8. *Globale Beurteilung der affektiven Verminderung*: Die Globalbeurteilung sollte sich auf den allgemeinen Schweregrad der Affektverflachung und Affektstarrheit beziehen, wie Teilnahmslosigkeit, Augenkontakt, Gesichtsausdruck (Mimik) und monotone Sprache.

Alogie

9. *Verarmung der Sprechweise*: die Antwort ist in Umfang und Differenzierung eingeschränkt, einsilbig, konkretistisch, unpräzise.
10. *Verarmung des Gesprächsinhaltes*: die Antworten enthalten wenig oder keinen konkreten Inhalt, sind banalisiert oder zu verallgemeinernd
11. *Gedankenabreißen*: der Patient berichtet spontan oder auf Nachfrage, dass seine Gedanken plötzlich weg sind
12. *Erhöhte Antwortlatenz*: der Patient braucht unverhältnismäßig lange, um Fragen zu beantworten; bei Nachfragen zeigt sich jedoch, dass der Patient die Frage aufgefasst hat
13. *Globalbeurteilung der Alogie*: Beurteilt werden soll die Verarmung des Sprechens und des Gesprächsinhaltes.

Abuli-Apathie

14. *Pflege und Hygiene*: der Patient vernachlässigt seine Kleidung und seine Körperpflege
15. *Unstetigkeit in Beruf und Ausbildung*: der Patient muss zur Arbeits- und Beschäftigungstherapie angehalten werden oder weigert sich, dort hinzugehen; nimmt nicht an den Aktivitäten der Station teil
16. *Körperliche Energielosigkeit*: der Patient tendiert zu körperlicher Trägheit, sitzt Stunden nur da, ohne spontane Aktivitäten zu unternehmen
17. *Globalbeurteilung*: Bei Vorhandensein von 1-2 auffallenden Symptomen sollte nur deren Ausprägungsgrad beurteilt werden.

Anhedonie-sozialer Rückzug

18. *Freizeitvergnügen und Aktivitäten*: der Patient hat wenig oder keine Interessen, Aktivitäten oder Hobbys; sowohl Qualität als auch Quantität sollen beurteilt werden

19. *Sexuelles Interesse*: der Patient berichtet über nachlassende Libido oder unbefriedigende sexuelle Kontakte

20. *Fähigkeit, Intimitäten und Nähe zu fühlen*: der Patient ist unfähig, zu einer Kontaktperson eine persönliche Beziehung aufzubauen und/oder aufrechtzuerhalten, insbesondere seinem Partner oder seiner Familie gegenüber

21. *Verhältnis zu Verwandten und Freunden*: der Patient hat wenige oder keine Freunde; zieht es vor, alleine zu sein.

22. *Globale Beurteilung von Anhedonie-sozialem Rückzug*: Beurteilt werden soll der allgemeine Schweregrad des Anhedonie-sozialen Rückzug-Komplexes unter Berücksichtigung von Alter und sozialem Status.

Aufmerksamkeit

23. *Soziale Unaufmerksamkeit*: der Patient scheint desinteressiert und unaktiviert; er wirkt abwesend

8.1.3 SAPS

Score	Bewertung der Positivsymptomatik
0	keine Symptomatik
1	fragliche Symptomatik
2	leicht: eindeutig einmal pro Woche vorhandene, aber sehr selten auftretende Symptomatik, die mitunter vom Patienten in Zweifel gezogen wird
3	mäßig: recht lebhaft, gelegentlich auftretende Symptomatik, die den Patienten in gewissem Ausmaß quält
4	ausgeprägt: sehr lebhaft, häufig auftretende und das Leben des Patienten stark beeinflussende Symptomatik
5	schwer: die Symptomatik tritt täglich auf, sie ist bizarr, ungewöhnlich, sehr lebhaft und äußerst störend

Halluzinationen

1. *Akustische Halluzinationen (außer kommentierende bzw. dialogische Stimmen)*: Haben Sie in den letzten Wochen Stimmen oder andere Geräusche gehört, auch wenn niemand in der Nähe war? Was haben die Stimmen gesagt? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

2. *Kommentierende Stimmen*: Haben Sie in der letzten Wochen Stimmen oder andere Geräusche gehört, die Ihr Tun oder Ihre Gedanken mit Kommentaren begleitet haben? Was haben sie gesagt? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

3. *Dialogische Stimmen*: Haben Sie zwei oder mehrere Stimmen miteinander reden gehört? Was haben sie gesagt? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

4. *Leibliche oder taktile Halluzinationen*: Haben Sie in der letzten Woche ein Brennen oder andere seltsame Empfindungen in Ihrem Körper verspürt? Welche waren es? Hatten Sie das Gefühl, dass sich dabei Form und Größe Ihres Körpers verändert? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

5. *Olfaktorische Halluzinationen*: Hatten Sie im letzten Monat merkwürdige Gerüche wahrgenommen, die andere nicht bestätigen konnten? Wenn ja, wie häufig traten diese auf?

6. *Optische Halluzinationen*: Hatten Sie im letzten Monat Visionen oder sahen Sie Dinge, die andere nicht sehen konnten? Was haben Sie gesehen? Trat dies beim Einschlafen oder Aufwachen auf? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

7. *Globalbeurteilung des Schweregrades der Halluzination*: Grundlage der Globalbeurteilung sind Dauer und Schweregrad, Intensität der Beschäftigung, Überzeugungsgrad und Auswirkungen auf die Handlungen des Patienten. Zu beachten ist das Ausmaß, in dem die Halluzinationen als bizarr oder ungewöhnlich zu betrachten sind. Außerdem sollen bisher nicht berücksichtigte Sinnestäuschungen in diese Bewertung eingehen.

Wahnerleben

8. *Verfolgungswahn*: Hatten Sie in der letzten Woche Schwierigkeiten im Umgang mit anderen Menschen? Hatten Sie das Gefühl, dass andere gegen Sie sind? Hat im letzten Monat jemand versucht, Ihnen Schaden zuzufügen?

9. *Eifersuchtswahn*: Hatten Sie im letzten Monat befürchtet, dass Ihr Partner untreu war? Welche Beweise hatten Sie?

10. *Schuld oder Versündigungswahn*: Hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, etwas Schreckliches getan zu haben, wofür Sie eine Strafe verdienen?

11. *Größenwahn*: Sind Sie ein ungewöhnlicher Mensch? Haben Sie besondere Kräfte oder Fähigkeiten? Glaubten Sie dies während des letzten Monats? Glauben Sie, dass Sie Großes erreichen werden?

12. *Religiöser Wahn*: Sind Sie ein religiöser Mensch? Welche religiöse Erziehung hatten Sie als Kind? Hatten Sie im letzten Monat ungewöhnliche religiöse Erlebnisse ?

13. *Körperbezogener Wahn*: Stimmt etwas mit Ihrem Körper nicht? Hatten Sie dafür im letzten Monat einen Hinweis? Haben Sie im letzten Monat eine Veränderung Ihres Aussehens bemerkt?

14. *Beziehungsideen und Beziehungswahn*: Hatten Sie im letzten Monat beim Betreten des Raumes einmal den Eindruck, dass Menschen über Sie sprechen? Hatten Sie in Zeitschriften oder im Fernsehen etwas gesehen, das sich offenbar auf Sie bezog? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

15. *Kontrollwahn*: Hatten Sie im letzten Monat das Gefühl gehabt, von einer fremden Kraft von außen gesteuert zu werden? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

16. *Gedankenlesen*: Hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass andere Menschen Ihre Gedanken lesen können? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

17. *Gedankenausbreitung*: Hatten Sie im letzten Monat Ihre Gedanken laut werden gehört, als wären die Stimmen außerhalb des Kopfes? Hatten Sie das Gefühl, dass sich Ihre Gedanken ausbreiten, so dass andere Menschen sie hören können? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

18. *Gedankeneingebung*: Hatten Sie in der letzten Woche das Gefühl, dass Ihnen Gedanken von fremder Hand eingegeben wurden? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

19. *Gedankenentzug*: Hatten Sie in der letzten Woche das Gefühl, dass Ihnen Gedanken von einer fremden Macht entzogen worden sind? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

20. *Globalbeurteilung des Schweregrades des Wahnerlebens*: Grundlage der Globalbeurteilung sind Dauer und Schweregrad, Intensität der Beschäftigung, Überzeugungsgrad und Auswirkungen auf die Handlungen des Patienten. Zu beachten ist, inwieweit das Wahnerleben als bizarr oder ungewöhnlich angesehen werden kann. Bisher nicht berücksichtigte Wahnerlebnisse sollen in diese Bewertung eingehen.

Bizarres Verhalten

21. *Kleidung und Erscheinungsbild*: Hat sich an Ihrem Äußerem etwas Ungewöhnliches verändert? Wie war das im letzten Monat?

22. *Soziales und sexuelles Verhalten*: Haben Sie im letzten Monat etwas getan, das anderen ungewöhnlich erschien oder das Aufmerksamkeit auf Sie gelenkt hat?

23. *Aggressives und agitiertes Verhalten*: Haben Sie im letzten Monat irgendetwas unternommen, um Tieren und Menschen Schaden zuzufügen? Waren Sie zornig auf jemanden? Haben Sie diesbezüglich etwas unternommen?

24. *Repetitives oder Stereotypes*: Gab es im letzten Monat Dinge, die Sie immer wieder tun mussten?

25. *Globalbeurteilung des Schweregrades bizarrer Verhaltensweisen*: Zu berücksichtigen sind Art des Verhaltens, das Ausmaß seiner Abweichung von den sozialen Normen, das Ausmaß der Einsicht des Patienten in sein abweichendes Verhalten und das Ausmaß, in welchem das Verhalten eindeutig bizarr ist.

Positive formale Denkstörungen

26. *Entgleisung (Assoziationslockerung)*: spontanes Sprechen, bei dem die Gedanken von einem Thema zum anderen abgleiten, das in einem klaren, aber schiefen Zusammenhang steht oder keinen Zusammenhang erkennen lässt; einzelne Aussagen können nebeneinander gestellt sein, ohne einen Bedeutungszusammenhang zu besitzen; der Kranke kann isosynkretisch von einem Bezugsrahmen zu einem anderen wechseln; das ursprüngliche Denkziel kommt abhanden

27. *Danebenreden*: danebenliegende, tangential oder sogar irrelevante Beantwortung einer Frage; die Antwort kann einen losen Bezug zur Frage haben, aber auch ohne jeden thematischen Zusammenhang sein; das Konzept des Danebenredens bezieht sich nur auf die Beantwortung von Fragen, nicht jedoch auf Übergänge beim spontanen Reden

28. *Inkohärenz (Zerfahrenheit, Wortsalat, Schizophrenie)*: zeitweise Veränderung der Sprache bis zur Unverständlichkeit; Inkohärenz geht oft mit Entgleisungen einher; Unterscheidungsmerkmal ist die Störung innerhalb eines Satzes, wobei Wörter oder Satzteile zusammenhangslos verbunden werden

29. *Unlogisches Denken*: Sprechmuster, bei dem unlogische Schlüsse gezogen werden; Ergebnis sind nicht folgerichtige Aussagen; induktive Schlüsse, die auf falschen Prämissen ohne echte Wahnvorstellungen beruhen

30. *Umständliches Denken*: ein Sprachmuster, welches indirekt und nur auf Umwegen sein Ziel erreicht; beim Versuch etwas zu erklären, verliert sich der Patient in Einzelheiten und macht mitunter Nebenbemerkungen; Denkziel wird jedoch erreicht, wenn man dem Patient erlaubt, lange genug zu sprechen

31. *Rededrang*: durchschnittliches und im Vergleich zu den sozialen Geflogenheiten vermehrtes spontanes Sprechen; der Patient redet rasch, lässt sich nur schwer unterbrechen; einige Sätze werden nicht beendet, um eine neue Idee aufzugreifen

32. *Ablenkbarkeit*: während einer Diskussion oder eines Interviews hört der Patient mitten in einem Satz auf zu sprechen, wechselt das Thema auf Grund des eben erlebten Reizes

33. *Klangassoziationen*: Sprachmuster, bei dem die Auswahl der Wörter mehr vom Klang als von der Bedeutung bestimmt wird, so dass die Verständlichkeit der Rede schlechter wird

34. *Globalbeurteilung positiver formaler Denkstörungen*: Der Interviewer muss bei der Bewertung den Typ der Störung, das Ausmaß der Beeinträchtigung der Kommunikationsfähigkeit des Patienten, die Häufigkeit des Auftretens und den Schweregrad der Denkstörung berücksichtigen.

8.1.4 IPAQ

Wir sind daran interessiert herauszufinden welche Arten von körperlichen Aktivitäten Menschen in ihrem alltäglichen Leben vollziehen. Die Befragung bezieht sich auf die Zeit die Sie während der **letzten 7** Tage in körperlicher Aktivität verbracht haben. Bitte beantworten Sie alle Fragen (auch wenn Sie sich selbst nicht als aktive Person ansehen). Bitte berücksichtigen Sie die Aktivitäten im Rahmen Ihrer Arbeit, in Haus und Garten, um von einem Ort zum anderen zu kommen und in Ihrer Freizeit für Erholung, Leibesübungen und Sport.

Denken Sie an all Ihre **anstrengenden** und **moderaten** Aktivitäten in den **vergangenen 7 Tagen**. **Anstrengende** Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten die starke körperliche Anstrengungen erfordern und bei denen Sie deutlich stärker atmen als normal. **Moderate** Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten mit moderater körperlicher Anstrengung bei denen Sie ein wenig stärker atmen als normal.

Denken sie nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben.

1. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **anstrengende** körperliche Aktivitäten wie Aerobic, Laufen, schnelles Fahrradfahren oder schnelles Schwimmen in ihrer Freizeit verrichtet?

_____ **Tage pro Woche**

Keine anstrengenden Aktivitäten



Weiter zu Frage 3

2. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **anstrengender** körperlicher Aktivität verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

Weiß nicht / Nicht sicher

3. Denken Sie nur an die **moderate** körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **moderate** körperliche Aktivitäten wie Fahrradfahren bei gewöhnlicher Geschwindigkeit, Schwimmen bei gewöhnlicher Geschwindigkeit oder Doppel-Tennis verrichtet? Fußwegstrecken bitte nicht mit einbeziehen.

_____ **Tage pro Woche**

Keine moderaten körperlichen Aktivitäten



Weiter zu Frage 5

4. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **moderater** körperlicher Aktivität verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

Weiß nicht / Nicht sicher

Denken Sie jetzt nur an **Fußstrecken** die Sie in den vergangenen **7 Tagen** zurückgelegt haben. Dies beinhaltet Wege zur Arbeit, nach Hause, Botenwege, sowie für Wegstrecken von einem Ort zum anderen, während sportlicher Aktivitäten oder in der Freizeit.

5. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **Fußwegstrecken** von mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung zurückgelegt?

_____ **Tage pro Woche**

Keine Fußwegstrecken zurückgelegt

➔ **Weiter zu Frage 7**

6. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **Wegstrecken** verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

Weiß nicht / Nicht sicher

Bei den letzten Fragen geht es um die Zeit die Sie bei der Arbeit, zu Hause, bei Seminaren und in der Freizeit im **Sitzen** verbracht haben. Dies kann Zeiten beinhalten wie Sitzen am Schreibtisch, Besuchen von Freunden und vor dem Fernseher sitzen oder liegen.

7. Wie viel Zeit haben Sie in den **vergangenen 7 Tagen** mit **Sitzen** an **Wochentagen** verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

Weiß nicht / Nicht sicher

8.1.5 CPET-Protokoll

Zeit [min]	P [W]	HF [min ⁻¹]	RR [mmHg]	Borg	Laktat	CO- Messung	Temperatur	Bemerkungen
0	0							
3min	unloaded							
1	15							
2	30							
3	45							
4	60							
5	75							
6	90							
7'	105							
8'	120							
9	135							
10'	150							
11'	165							
12'	180							
13'	195							
14'	210							
15'	225							
16'	240							
17'	255							
18'	270							

Zeit [min]	P [W]	HF [min ⁻¹] Polaruhr	RR [mmHg] sys/dias	Borg	Laktat	CO- Messung	Temperatur	Bemerkungen
P1	pedal.							
P3	pedal.							
P5	0							
P10								

8.2 Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär für das Überlassen des Themas und die exzellente Betreuung dieser Arbeit bedanken. In zahllosen anregenden Gesprächen haben Sie es geschafft mein Interesse an dem Thema zu bekräftigen. Nie haben Sie sich anmerken lassen, wenn ich mal zu einer unpassenden Zeit oder mit einem unüberlegten und sicher nicht immer zielgerichteten Anliegen an Sie herangetreten bin. Auch haben Sie lange es geschafft, mich in schwierigen Phasen und Zeiten der fehlenden Motivation in die richtige Richtung zu lenken, mich zu unterstützen und zu motivieren. Das habe ich nie als selbstverständlich angesehen. Herzlichen Dank hierfür.

Mein Dank gilt ferner allen Mitgliedern der Psychiatric Brain & Body Research Group, die ein äußerst angenehmes Arbeitsumfeld geschaffen haben. Hierbei gilt mein Dank insbesondere Marco Herbsleb für tiefe Einblicke in die Sport- und Leistungsphysiologie, Andy Schumann für zahlreiche Denkanstöße und mathematische Hilfestellungen, Birgit Dorschner für ihre grenzenlose Geduld und Alexander Refisch für die Motivation, das Selbstvertrauen und die Unterstützung (sowie das Korrekturlesen).

8.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena,

Michael Grabarse