

# Sporttherapie bei schizophrenen Psychosen: Von der Idee bis zur Leitlinie

## Sports Therapy for Schizophrenia Psychoses: from the Idea to the Guideline



Autorinnen/Autoren

Peter Falkai<sup>1, 2</sup>, Rebecca Schwaiger<sup>1</sup>, Andrea Schmitt<sup>1, 3</sup>, Lukas Röhl<sup>1</sup>, Isabel Maurus<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Department of Psychiatry and Psychotherapy, LMU University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany
- 2 Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany
- 3 Laboratory of Neurosciences (LIM-27), Institute of Psychiatry, University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

### Schlüsselwörter

Schizophrenie, Sport, Ausdauertraining, Behandlungsleitlinien, Therapie

### Key words

Schizophrenia, sports, endurance training, treatment guidelines, therapy

### Bibliografie

Gesundheitswesen 2023; 85 (Suppl. 3): 212–217

DOI 10.1055/a-2129-7421

ISSN 0949-7013

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Falkai  
Department of Psychiatry and Psychotherapy  
LMU University Hospital, LMU Munich  
Nussbaumstrasse 7  
80336 München  
Germany  
[peter.falkai@med.uni-muenchen.de](mailto:peter.falkai@med.uni-muenchen.de)



English version at:

<https://doi.org/10.1055/a-2129-7421>

### ZUSAMMENFASSUNG

Schizophrene Psychosen sind aufgrund der Einführung von Antipsychotika vor ca. 70 Jahren in Verbindung mit der Implementierung spezifischer Psychotherapien heute deutlich besser behandelbar. Im Bereich der Negativsymptomatik und krankheitsassoziierten kognitiven Defiziten sind die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten jedoch weiter limitiert. In den letzten 15 Jahren konnten randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) zeigen, dass körperliches Training und insbesondere Ausdauertraining einen umfassenden ergänzenden Behandlungsansatz darstellen könnte und zu einer signifikanten Verbesserung der Positiv-, aber insbesondere auch der Negativsymptomatik und von kognitiven Defiziten zu führen vermag. In der Folge hat Sporttherapie bei schizophrenen Psychosen Eingang in die nationale Behandlungsleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), aber auch in europäische Empfehlungen, wie der European Psychiatric Association (EPA) Einzug gehalten. Im nächsten Schritt muss eine breite Implementierung in die Versorgung erfolgen, was mit der Einführung des „Living guideline“ Formats (hier erfolgt mindestens einmal jährlich eine Aktualisierung) besser als bisher möglich sein wird. Die vorliegende Arbeit bildet, basierend auf einem narrativen Review, den Prozess der Implementierung von Sporttherapie bei schizophrenen Psychosen von ihren Anfängen bis zur Verankerung in Leitlinien ab und kann analog für andere Therapieformen gelten.

### ABSTRACT

Schizophrenia psychoses can be treated much better today due to the introduction of antipsychotics about 70 years ago in conjunction with the implementation of specific psychotherapies. However, current treatment options are still limited in the area of negative symptoms and disease-associated cognitive deficits. In the last 15 years, randomised controlled trials (RCTs) have been able to show that physical training and especially endurance training could represent a comprehensive complementary treatment approach and could lead to a significant

improvement in positive, but especially also in negative symptoms and cognitive deficits. As a result, sports therapy for schizophrenia psychoses has found its way not only into the national treatment guidelines of the German Society for Psychiatry, Psychotherapy, Psychosomatics and Neurology (DGPPN), but also into European recommendations such as those of the European Psychiatric Association (EPA). With the introduction of

the “Living guideline” format (here an update takes place at least once a year), a broader implementation in health care will be easier in the future. Based on a narrative review, this paper describes the process of implementing sports therapy for schizophrenia psychoses from its beginnings to its incorporation into guidelines and can be applied analogously to other forms of therapy.

## Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung schizophrener Psychosen

### Recoveryfähigkeit

Schizophrene Psychosen sind klinisch gekennzeichnet sowohl durch sogenannte Positiv- als auch Negativsymptomatik [1]. Die Positivsymptomatik spiegelt sich in Störungen des Denkens (z. B. Verfolgungserleben), der Wahrnehmung (z. B. akustische Halluzinationen wie kommentierende Stimmen) und der Ich-Integrität (z. B. andere Personen können eigene Gedanken wahrnehmen) wider und sind bei 50–70 % der Betroffenen durch die Gabe von Antipsychotika in Kombination mit spezifischen Psychotherapien (v. a. kognitive Verhaltenstherapie und Metakognitives Training) gut behandelbar [2]. Negativsymptomatik hingegen ist definiert als ein Defizit im Antrieb und der Belastbarkeit, sowie einer reduzierten Fähigkeit Emotionen zu empfinden [3]. Meist wird sie begleitet von einer Störung der Kognition, gekennzeichnet durch eine eingeschränkte Fähigkeit Informationen in adäquater Geschwindigkeit wahrzunehmen und abzuspeichern. Dies hat insbesondere eine Verschlechterung des Verbalgedächtnisses, des Lernvermögens und der Aufmerksamkeit zur Folge [4]. Negativsymptome und kognitive Störungen sind aktuell nicht hinreichend durch Antipsychotika oder spezifische Psychotherapien behandelbar [5, 6] und führen zu einer deutlichen Einschränkung im Bereich einer Lebensführung, in welcher beruflich wie privat gesteckte Ziele meist nur schwer erreicht werden können [7, 8]. Die Recovery-Rate bei dieser Gruppe von Erkrankungen liegt folglich nur bei 15–20 %, d. h. 80 % der Betroffenen können kein von der Erkrankung unbeeinträchtigtes Leben führen [9].

### Komorbidität und Mortalität

Menschen mit einer schizophrenen Psychose haben eine um 10–15 Jahre reduzierte Lebenserwartung [10–13]. Diese ist nicht vorrangig durch eine erhöhte Suizidrate zu erklären, sondern durch einen Lebensstil, der ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil zur Folge hat. So ernähren sich Menschen mit Schizophrenie sehr fett- und kohlenhydratreich, sind überwiegend körperlich inaktiv, rauchen, mehrheitlich und trinken auch mehr Alkohol als die Durchschnittsbevölkerung [14, 15]. Darüber hinaus tragen Psychopharmaka zu einer vermehrten Gewichtszunahme und Dyslipidämie bei. Diese Faktoren resultieren in erhöhten Prävalenzen von Diabetes mellitus Typ2 [16, 17], Adipositas [18], Hypertonie, Dyslipidämie und metabolischem Syndrom [19], was wiederum die erhöhten Raten an koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und

rebrovaskulären Erkrankungen bei Menschen mit Schizophrenie bedingt [20].

Um die Prognose von Menschen mit schizophrenen Psychosen zu verbessern, muss letztlich sowohl die Krankheitslast durch persistierende Symptome als auch die erhöhte Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen verringert werden [21]. Da Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Psychopharmakotherapie in den letzten 20 Jahren in diesen Bereichen keine durchschlagenden Erfolge erbrachten, ist es von großer Bedeutung, weitere Therapien zu entwickeln und zu etablieren, welche Symptombereiche verbessern, in welchen Standardverfahren bisher nicht ausreichend wirksam sind. Als ideal angesehen werden hierbei Verfahren, welche insbesondere die Negativsymptomatik, sowie die kognitiven Störungen zu reduzieren vermögen und gleichzeitig aber auch einen positiven Einfluss auf die Lebensstilfaktoren und die damit verbundenen somatischen Erkrankungen haben. Sportinterventionen stellen hierbei eine vielversprechende Behandlungsoption dar, wie im Folgenden dargestellt werden soll.

## Evidenz für die Wirksamkeit von Sporttherapie bei schizophrenen Psychosen

### Einfluss auf die psychische Symptomatik

In einer ersten kontrollierten dreiarmligen Studie [22] unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass ein dreimonatiges Fahrradergometertraining mit drei Trainingseinheiten à 30 Minuten pro Woche zu einer Reduktion der Negativsymptomatik und der kognitiven Beeinträchtigungen zu führen vermochte. In einer Folgestudie [23, 24] konnten wir zudem nachweisen, dass die zusätzliche Kombination aus einem dreimonatigen Fahrradergometertraining mit einem kognitiven Training bessere Effekte für die Funktionsfähigkeit (gemessen mit dem Global Assessment of Functioning (GAF), der Social Assessment Scale (SAS)) und der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Kontrollkondition (Tischfußball) brachten. Hiermit gelang der Nachweis, dass der Einsatz von größeren Muskelgruppen bei der Intervention im Unterschied zu eher koordinativen Bewegungsabläufen in der Kontrollkondition notwendig ist, um einen positiven Einfluss auf die Psychopathologie und Kognition zu erzielen. In einer daraufhin durchgeführten multizentrischen Studie unserer Gruppe fand sich in einer Gesamtstichprobe von 180 Patienten mit einer schizophrenen Psychose ein klarer positiver Effekt von aerobem Training auf die Positiv-, Negativ- und kognitive Symptomatik [25, in review].

In der Folge wurden mehrere weitere randomisierte, kontrollierte Studien durchgeführt, deren Effekte in einer Metaanalyse von

Firth et al. zusammengefasst wurden. In dieser wurde festgestellt, dass Sportinterventionen die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit, das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit bei Menschen mit einer Schizophrenie zu verbessern vermag [26]. Weitere Metaanalysen konnten eine Reduktion der Negativ- und Positivsymptomatik, von depressiven Symptomen [27–31] sowie eine Steigerung von Lebensqualität und des Funktionsniveaus im Alltag nachweisen [27, 32–35].

Unter den Sportarten, die bei Menschen mit einer Schizophrenie therapeutische Anwendung finden, ist bis heute **Ausdauertraining** am besten untersucht. Zu dieser Form des Trainings wird vom American College of Sports Medicine (ACSM) jede Bewegung gezählt, bei der große Muskelgruppen beansprucht werden, die kontinuierlich aufrechterhalten werden kann und einen rhythmischen Charakter hat [36]. In zwei Metaanalysen [26, 37] zeigte sich, dass Ausdauersport die allgemeine kognitive Funktionsfähigkeit von Menschen mit Schizophrenie sowie Gedächtnisdomänen-spezifisch das Arbeitsgedächtnis, die soziale Kognition und die Aufmerksamkeit verbessert. Diese Ergebnisse konnten in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von Shimada et al. bestätigt werden [37]. Zwei weitere Metaanalysen hingegen konnten den Effekt auf Kognition [38] bzw. auf die Positivsymptomatik jedoch nicht replizieren [39].

Eine Kombination aus **Kraft- und Ausdauertraining** scheint bei Menschen mit einer Schizophrenie hingegen zu einer größeren Reduktion der schizophreniespezifischen Symptomatik und zu einer vermehrten Verbesserung der körperlichen Fitness als jede der beiden Trainingsarten separat zu führen [29, 40]. Aber auch dieser metaanalytische Befund bleibt in der Literatur bisher nicht unwidersprochen [39], so dass weitere, sorgfältig geplante und idealerweise multizentrische Studien notwendig sind, um Klarheit in diesen Teil der Forschung zu bringen. Darüber hinaus kann Krafttraining ebenfalls zur Prävention körperlicher Erkrankungen beitragen, da bekannt ist, dass Muskelkraft in der Allgemeinbevölkerung invers mit dem langfristigen Mortalitätsrisiko assoziiert ist [41].

**Yoga** verbindet Bewegung und Techniken zur Körperwahrnehmung [42, 43]. Vancampfort und Kollegen konnten in einer systematischen Übersichtsarbeit aufzeigen, dass Yoga zu einer Verbesserung der Psychopathologie und Lebensqualität bei Menschen mit einer Schizophrenie führt [44], was durch die Arbeit von Dauwan et al. [27] bestätigt wurde. Zwei Metaanalysen konnten diese Befundlage jedoch nicht bestätigen [45, 46], so dass auch hier weitere Studien durchgeführt werden sollten, um die Evidenzlage zu klären.

Zusammenfassend vermögen Sportinterventionen trotz noch gemischter Studienlage bei Menschen mit einer Schizophrenie als Zusatztherapie zu Pharmako- und Psychotherapie zu weiteren Verbesserungen der Kognition und Psychopathologie zu führen, welche sich auch in einer Steigerung der Lebensqualität und einem gesteigerten Funktionsniveau im Alltag widerspiegeln. Sport stellt also einen wichtigen therapeutischen Ansatz insbesondere für Bereiche wie Negativsymptomatik und Kognition dar, die mit bisherigen Standardtherapieverfahren nur unzureichend adressiert werden können.

## Einfluss auf die körperliche Fitness

Wie bereits dargestellt leiden Menschen mit einer Schizophrenie unter einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität auf Grund

kardiovaskulärer Erkrankungen, an deren erster Stelle häufig eine deutliche Gewichtszunahme der Betroffenen steht. Betrachtet man den Effekt präventiver Maßnahmen auf die Gewichtszunahme, so ist dieser durch die Umstellung der Antipsychotika meist nur geringfügig, hingegen am höchsten durch Maßnahmen zur Lebensstilmodifikation und hier insbesondere durch die Durchführung von regelmäßigem Ausdauertraining zu erreichen [47]. Programme, die eine Reduktion des Übergewichtes z. B. bei Menschen mit einem BMI über 25 kg/m<sup>2</sup> zum Ziel haben, sind dann erfolgreich, wenn sie nicht nur das Thema Bewegung, sondern weitere Domänen der Lebensstilmodifikation integrieren [48]. In einer Metaanalyse mit 13 Studien konnte gezeigt werden, dass der BMI durch Ausdauertraining kombiniert mit Krafttraining bei Menschen mit Schizophrenie reduziert werden kann [29]. Auch die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) ist ein Indikator für kardiovaskuläre Fitness und kann durch Sportinterventionen verbessert werden [49, 50]. Eine Metaanalyse über sieben Studien bei Menschen mit Schizophrenie ermittelte einen Anstieg von durchschnittlich 2.87 ml/kg/min [49] durch Sportintervention. Verbesserungen der kardiovaskulären Fitness sind von großem prädiktivem Wert, was dadurch belegt ist, dass eine Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme um 3.5 ml/kg/min in der Allgemeinbevölkerung das Risiko der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Erkrankungen um 13–15% verringert [51, 52]. Darüber hinaus wurde ein Trend zur Reduktion von Triglyceriden festgestellt [29]. Sport vermag also auf mehreren Ebenen das kardiovaskuläre Risikoprofil zu reduzieren.

Die Veränderung des Lebensstils mit dem Ziel einer besseren körperlichen Gesundheit ist ein längerfristiger Prozess, der unter dem Absatz „Implementierung“ besondere Beachtung findet.

## Wirkung von Sporttherapie auf das Gehirn

Mit dem Nachweis klinisch relevanter Veränderungen unter Sporttherapie bei Menschen mit einer Schizophrenie, liegt die Vermutung nahe, dass bei diesen Patienten auch hirnstrukturelle Veränderungen als Folge der Intervention zu finden sind. In der oben bereits genannten dreiarmligen klinischen Studie von Pajonk et al. [22] konnten wir nicht nur im Interventionsarm einen Effekt auf die Negativsymptomatik und Kognition feststellen, sondern es fand sich auch eine bilaterale Volumenzunahme des Hippocampus. Obwohl es hierfür Belege beim gesunden Menschen [53] und auch tierexperimentell bei Mäusen gibt [54, 55], konnte der Befund in einer Folgestudie unserer eigenen Arbeitsgruppe [23, 24] und auch von anderen Arbeitsgruppen metaanalytisch nicht belegt werden [56–58]. Jedoch konnten wir in der Folge zeigen, dass eine signifikante Volumenzunahme unter Sport nicht für das Gesamtvolumen des Hippocampus, wohl aber für sein Subsequent CA4 zu finden war, was mit einer Aktivierung regenerativer genetischer Pathways im Polygenetischen Risiko Score (PRS) insbesondere für synaptische Plastizität assoziiert war [59]. Bei der Anwendung des zellspezifischen PRS fand sich ein Zusammenhang zwischen der Volumenzunahme in CA4 und Risikogenen für die Reifung von Oligodendrozytenvorläuferzellen [60]. Dies ist insofern interessant, als dass wir in zwei unabhängigen post-mortem Stichproben im CA4 Subsegment eine signifikante Reduktion des Oligodendrozyten bei schizophrenen Psychosen nachweisen konnten [61–63], was eine Konsequenz einer unzureichenden Reifung von Oligodendrozytenvor-

läuferzellen sein könnte. Diese und andere Befunde lassen den Schluss zu, dass eine Störung der myelinassozierten Plastizität Grundlage für die kognitiven Störungen bei der Schizophrenie ist [64].

Jenseits des Hippocampus wurden einige wenige weitere Gehirnregionen bzgl. möglicher plastischer Effekte durch sportliches Training untersucht. So fand sich eine Zunahme der Dicke des Cortex im vorderen Cingulum [65], eine Volumenzunahme der linken Hemisphäre [66] und eine Verbesserung der Integrität der weißen Substanz [67]. In einer eigenen großen multizentrischen Studie konnten wir einen positiven Effekt auf die Kortexdicke, die Gyrfizierung als Maß für die Atrophie und zentral wichtige funktionale Netzwerke nachweisen [68, 69]. Zusammenfassend hat aerobes Training einen Effekt auf Gehirnstruktur und -funktion, wobei nach unseren näheren Erkenntnissen insbesondere eine Subgruppe von 40 % der PatientInnen zu profitieren vermögen und somit auch einen proplastischen Effekt zeigen [70], was die Heterogenität in der Literatur erklärt.

## Verankerung in Leitlinien und Implementierung

Die World Health Organization weist in ihrer **Guideline zum Management physischer Gesundheit bei Erwachsenen mit schweren psychischen Erkrankungen** darauf hin, dass Sportinterventionen einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren haben können, wie gegebenenfalls eine Reduktion von Übergewicht und eine Verbesserung des Blutzuckerspiegels [71].

In der aktuellen **S3-Leitlinie Schizophrenie** der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie und Nervenheilkunde [72] sind Bewegungsinterventionen wie Physiotherapie oder Interventionen mit psychotherapeutischem Ansatz, mit dem Empfehlungsgrad B versehen, was eine sogenannte „sollte-Empfehlung“ darstellt [72]. Eine starke Empfehlung konnte aufgrund der derzeitigen uneinheitlichen Studienlage nicht vergeben werden. Sportinterventionen wie aerobes Ausdauertraining, Yoga oder Krafttraining haben den Empfehlungsgrad KKP (Klinischer Konsenspunkt), was bedeutet, dass es zwar eine Übereinstimmung durch klinische Erfahrungswerte gibt, aber weitere wissenschaftliche Untersuchungen benötigt werden [72]. Aufgrund der derzeit noch unzureichenden Studienlage kann aktuell noch keine stärkere Empfehlung für Sporttherapien vergeben werden. In bisherigen Metaanalysen wurden zwar verschiedene klinische Studien zusammen betrachtet, bisherige Einzelstudien waren jedoch meistens monozentrisch angelegt und waren durch eine geringe Fallzahl sowie kurze Beobachtungsphasen gekennzeichnet [72]. Um dies zu adressieren und belastbare Evidenz zu schaffen, sollten künftige Studien multizentrisch angelegt werden, eine angemessene Zahl an Teilnehmern einschließen und nach der derzeitigen Studienlage ausreichende Beobachtungszeiträume von bis zu einem Jahr [70] verwenden. Zudem sollten zukünftige Metaanalysen verschiedene Sportinterventionen wie Ausdauertraining, Krafttraining oder Yoga getrennt voneinander sowie in Kombination betrachten, um klare Empfehlungen geben zu können [72]. Das **Guidance Paper der Europäischen Gesellschaft für Psychiatrie (EPA)** für die Therapie von Negativsymptomatik gibt der Sporttherapie für Menschen mit einer Schizophrenie gegenwärtig eine „sollte-Empfeh-

lung“ (Empfehlungsgrad B) [73] aufbauend auf der oben genannten Literatur.

Betrachtet man die aktuelle Behandlungsrealität gegenüber diesen Leitlinienempfehlungen, so erhalten aktuell Menschen mit einer Schizophrenie überwiegend ausschließlich im stationären Setting Physiotherapie, die qualitativ und quantitativ hinter einem Ausdauertraining dreimal pro Woche für jeweils 30–50 Minuten für drei Monate liegt. Was muss geändert werden, um den Betroffenen Sporttherapie als add-on zukommen zu lassen, die sowohl ihre psychische wie auch physische Gesundheit signifikant verbessern würde:

- Es bedarf mindestens einer **multizentrischen Studie**, die den positiven Effekt von Sporttherapie bei Menschen mit einer Schizophrenie überzeugend belegt.
- Es müssen weitere **Implementierungsstudien** durchgeführt werden, die erlauben möglichst vielen Menschen mit einer Schizophrenie regelmäßig Sporttherapie zukommen lassen und vermehrt Angebote für diese Zielgruppe schaffen, die persönliche Anleitung und Betreuung in der Gruppe benötigt. Dies ist insbesondere durch den Einsatz von qualifiziertem Personal (Sporttherapeuten, Physiotherapeuten) zum Beispiel im Rahmen der Spezialisierung „Psychiatrie, Psychosomatik, Sucht“ des Deutschen Verbandes für Gesundheitssport und Sporttherapie (DVGS) möglich. Hierzu könnte sich nach erwiesener Evidenz eine zusätzliche digitale Gesundheitsanwendung via App als hilfreich erweisen, die jedoch eine adäquate persönliche Anleitung und Begleitung einschließt und die Bildung einer digitalen Motivationsgruppe sowie ein regelmäßiges „Motivations-Follow-up“ erlaubt.
- Es muss eine **Inzentivierung** geschaffen werden, die es sowohl für interdisziplinäre TherapeutInnen als auch für die Betroffenen settingübergreifend interessant macht, Teil eines Sporttherapienetzes zu werden und langfristig in einem solchen zu verbleiben.
- Großangelegte Studien würden die **Identifizierung von Respondern** vs. Nicht-Respondern ermöglichen, und somit könnte die Sporttherapie zukünftig für eben diese Subgruppen angeboten werden (Stichwort: Precision Psychiatry).

## Interessenkonflikt

RS, AS, LR und IM haben keinen Interessenkonflikt. PF ist Mitherausgeber der deutschen (DGPPN) Schizophrenie-Behandlungsleitlinien und Mitverfasser der Schizophrenie-Behandlungsleitlinien der WFSBP; er ist in Beiräten tätig und erhält Vortragshonorare von Janssen, Lundbeck, Otsuka, Servier und Richter.

## Literatur

- [1] Weber S, Scott JG, Chatterton ML. Healthcare costs and resource use associated with negative symptoms of schizophrenia: A systematic literature review. *Schizophr Res* 2022; 241: 251–259. DOI: 10.1016/j.schres.2022.01.051

- [2] Leucht S, Leucht C, Huhn M et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 927–942. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16121358
- [3] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* 2016; 388: 86–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6
- [4] Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 124–131. DOI: 10.1001/archpsyc.1994.03950020048005
- [5] Erhart SM, Marder SR, Carpenter WT. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophr Bull* 2006; 32: 234–237. DOI: 10.1093/schbul/sbj055
- [6] Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull* 2015; 41: 892–899. DOI: 10.1093/schbul/sbu170
- [7] Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G et al. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res* 2012; 137: 147–150. DOI: 10.1016/j.schres.2012.01.015
- [8] Tseng P-T, Zeng B-S, Hung C-M et al. Assessment of Noninvasive Brain Stimulation Interventions for Negative Symptoms of Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022; 79: 770–779. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1513
- [9] Häfner H, der Heiden W an. Course and Outcome of Schizophrenia 2003; 101–141. DOI: 10.1002/9780470987353.ch8
- [10] Crump C, Winkleby MA, Sundquist K et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 324–333. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12050599
- [11] Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150: 1115–1121. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.02.007
- [12] Osby U, Correia N, Brandt L et al. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000; 321: 483–484. DOI: 10.1136/bmj.321.7259.483
- [13] Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620–627. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60742-X
- [14] Coustals N, Martelli C, Brunet-Lecomte M et al. Chronic smoking and cognition in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2020; 222: 113–121. DOI: 10.1016/j.schres.2020.03.071
- [15] Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 675–712. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30132-4
- [16] Mitchell AJ, Vancampfort D, de Herdt A et al. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013; 39: 295–305. DOI: 10.1093/schbul/sbs082
- [17] Stubbs B, Vancampfort D, de Hert M et al. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 144–157. DOI: 10.1111/acps.12439
- [18] Smith E, Singh R, Lee J et al. Adiposity in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2021; 144: 524–536. DOI: 10.1111/acps.13365
- [19] de Hert M, Schreurs V, Vancampfort D et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009; 8: 15–22. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2009.tb00199.x
- [20] Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. 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* 2017; 16: 163–180. DOI: 10.1002/wps.20420
- [21] Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 795–808. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2
- [22] Pajonk F-G, Wobrock T, Gruber O et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 133–143. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.193
- [23] Malchow B, Keller K, Hasan A et al. Effects of Endurance Training Combined With Cognitive Remediation on Everyday Functioning, Symptoms, and Cognition in Multiepisode Schizophrenia Patients. *Schizophr Bull* 2015; 41: 847–858. DOI: 10.1093/schbul/sbv020
- [24] Malchow B, Keeser D, Keller K et al. Effects of endurance training on brain structures in chronic schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res* 2016; 173: 182–191. DOI: 10.1016/j.schres.2015.01.005
- [25] Maurus I, Roell L, Lembeck M et al. Exercise as an Add-on Treatment in Individuals with Schizophrenia: Results from a Large Multicentre Randomized Controlled Trial
- [26] Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S et al. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull* 2017; 43: 546–556. DOI: 10.1093/schbul/sbw115
- [27] Dauwan M, Begemann MJH, Heringa SM et al. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016; 42: 588–599. DOI: 10.1093/schbul/sbv164
- [28] Kim M, Lee Y, Kang H. Effects of Exercise on Positive Symptoms, Negative Symptoms, and Depression in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20: DOI: 10.3390/ijerph20043719
- [29] Vera-Garcia E, Mayoral-Cleries F, Vancampfort D et al. A systematic review of the benefits of physical therapy within a multidisciplinary care approach for people with schizophrenia: An update. *Psychiatry Res* 2015; 229: 828–839. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.07.083
- [30] Firth J, Cotter J, Elliott R et al. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med* 2015; 45: 1343–1361. DOI: 10.1017/S0033291714003110
- [31] Schuch FB, Vancampfort D, Richards J et al. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res* 2016; 77: 42–51. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.02.023
- [32] Ashdown-Franks G, Firth J, Carney R et al. Exercise as Medicine for Mental and Substance Use Disorders: A Meta-review of the Benefits for Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes. *Sports Med* 2020; 50: 151–170. DOI: 10.1007/s40279-019-01187-6
- [33] Fernández-Abascal B, Suárez-Pinilla P, Cobo-Corrales C et al. In- and outpatient lifestyle interventions on diet and exercise and their effect on physical and psychological health: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in patients with schizophrenia spectrum disorders and first episode of psychosis. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 125: 535–568. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.005
- [34] Vogel JS, van der Gaag M, Slofstra C et al. The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2019; 279: 295–305. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.03.012
- [35] Sabe M, Kaiser S, Sentissi O. Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2020; 62: 13–20. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2019.11.002

- [36] Patel H, Alkhawam H, Madanieh R et al. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World J Cardiol* 2017; 9: 134–138. DOI: 10.4330/wjc.v9.i2.134
- [37] Shimada T, Ito S, Makabe A et al. Aerobic exercise and cognitive functioning in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2022; 314: 114656. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114656
- [38] Xu Y, Cai Z, Fang C et al. Impact of aerobic exercise on cognitive function in patients with schizophrenia during daily care: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2022; 312: 114560. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114560
- [39] Bredin SSD, Kaufman KL, Chow MI et al. Effects of Aerobic, Resistance, and Combined Exercise Training on Psychiatric Symptom Severity and Related Health Measures in Adults Living With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 753117. DOI: 10.3389/fcvm.2021.753117
- [40] Keller-Varady K, Varady PA, Röh A et al. A systematic review of trials investigating strength training in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2018; 192: 64–68. DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.008
- [41] Rantanen T, Harris T, Leveille SG et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M168–M173. DOI: 10.1093/gerona/55.3.m168
- [42] Feuerstein G. *The yoga tradition: Its history, literature, philosophy and practice*. Prescott, Ariz.: Hohm Pr 2008
- [43] Iyengar BKS. *Light on yoga: Yoga dipika*. 4th ed. New York: Schocken Books; 1995
- [44] Vancampfort D, Vansteelandt K, Scheewe T et al. Yoga in schizophrenia: a systematic review of randomised controlled trials. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 126: 12–20. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2012.01865.x
- [45] Broderick J, Crumlish N, Waugh A et al. Yoga versus non-standard care for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD012052. DOI: 10.1002/14651858.CD012052.pub2
- [46] Cramer H, Lauche R, Klose P et al. Yoga for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 32. DOI: 10.1186/1471-244X-13-32
- [47] Vancampfort D, Firth J, Correll CU et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019; 18: 53–66. DOI: 10.1002/wps.20614
- [48] Green CA, Yarbrough BJH, Leo MC et al. The STRIDE weight loss and lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications: a randomized trial. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 71–81. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14020173
- [49] Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB et al. Exercise improves cardiorespiratory fitness in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2015; 169: 453–457. DOI: 10.1016/j.schres.2015.09.029
- [50] Curcic D, Stojmenovic T, Djukic-Dejanovic S et al. Positive impact of prescribed physical activity on symptoms of schizophrenia: randomized clinical trial. *Psychiatr Danub* 2017; 29: 459–465. DOI: 10.24869/psyd.2017.459
- [51] Anderson L, Oldridge N, Thompson DR et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.044
- [52] Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 2024–2035. DOI: 10.1001/jama.2009.681
- [53] Erickson KI, Leckie RL, Weinstein AM. Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiol Aging* 2014; 35: S20–S28. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034
- [54] van Praag H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Med* 2008; 10: 128–140. DOI: 10.1007/s12017-008-8028-z
- [55] van Praag H, Shubert T, Zhao C et al. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 2005; 25: 8680–8685. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005
- [56] Firth J, Stubbs B, Vancampfort D et al. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage* 2018; 166: 230–238. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.11.007
- [57] van der Stouwe ECD, van Busschbach JT, de Vries B et al. Neural correlates of exercise training in individuals with schizophrenia and in healthy individuals: A systematic review. *Neuroimage Clin* 2018; 19: 287–301. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.04.018
- [58] Vancampfort D, Probst M, de Hert M et al. Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia: a systematic review. *Disabil Rehabil* 2014; 36: 1749–1754. DOI: 10.3109/09638288.2013.874505
- [59] Papiol S, Popovic D, Keeser D et al. Polygenic risk has an impact on the structural plasticity of hippocampal subfields during aerobic exercise combined with cognitive remediation in multi-episode schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2017; 7: e1159. DOI: 10.1038/tp.2017.131
- [60] Papiol S, Keeser D, Hasan A et al. Polygenic burden associated to oligodendrocyte precursor cells and radial glia influences the hippocampal volume changes induced by aerobic exercise in schizophrenia patients. *Transl Psychiatry* 2019; 9: 284. DOI: 10.1038/s41398-019-0618-z
- [61] Falkai P, Malchow B, Wetzstein K et al. Decreased Oligodendrocyte and Neuron Number in Anterior Hippocampal Areas and the Entire Hippocampus in Schizophrenia: A Stereological Postmortem Study. *Schizophr Bull* 2016; 42: S4–S12. DOI: 10.1093/schbul/sbv157
- [62] Schmitt A, Steyskal C, Bernstein H-G et al. Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 395–407. DOI: 10.1007/s00401-008-0430-y
- [63] Schmitt A, Tatsch L, Vollhardt A et al. Decreased Oligodendrocyte Number in Hippocampal Subfield CA4 in Schizophrenia: A Replication Study. *Cells* 2022; 11. DOI: 10.3390/cells11203242
- [64] Falkai P, Rossner MJ, Raabe FJ et al. Disturbed Oligodendroglial Maturation Causes Cognitive Dysfunction in Schizophrenia: A New Hypothesis. *Schizophr Bull* 2023. DOI: 10.1093/schbul/sbad065
- [65] McEwen SC, Jarrahi B, Ventura J et al. A combined exercise and cognitive training intervention induces fronto-cingulate cortical plasticity in first-episode psychosis patients. *Schizophr Res* 2023; 251: 12–21. DOI: 10.1016/j.schres.2022.12.001
- [66] Scheewe TW, van Haren NEM, Sarkisyan G et al. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 675–685. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.008
- [67] Svatkova A, Mandl RCW, Scheewe TW et al. Physical Exercise Keeps the Brain Connected: Biking Increases White Matter Integrity in Patients With Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull* 2015; 41: 869–878. DOI: 10.1093/schbul/sbv033
- [68] Roell L, Maurus I, Keeser D et al. Association between aerobic fitness and the functional connectome in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2022; 272: 1253–1272. DOI: 10.1007/s00406-022-01411-x
- [69] Takahashi S, Keeser D, Rauchmann B-S et al. Effect of aerobic exercise on cortical thickness in patients with schizophrenia-A dataset. *Data Brief* 2020; 30: 105517. DOI: 10.1016/j.dib.2020.105517

- [70] Falkai P, Maurus I, Schmitt A et al. Improvement in daily functioning after aerobic exercise training in schizophrenia is sustained after exercise cessation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021; 271: 1201–1203. DOI: 10.1007/s00406-021-01282-8
- [71] World Health Organization. Management of physical health conditions in adults with severe mental disorders: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2018
- [72] Gaebel W, Hasan A, Falkai P. S3-Leitlinie Schizophrenie. Springer-Verlag; 2019
- [73] Galderisi S, Kaiser S, Bitter I et al. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2021; 64: e21. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.13