

ACCEPTED: October 2015

PUBLISHED ONLINE: November 2015

DOI: 10.5960/dzsm.2015.206

Zügel M, Weydt P. Sport und Bewegung bei Patienten mit seltenen neurodegenerativen Erkrankungen: Was ist zu viel, was ist zu wenig? Dtsch Z Sportmed. 2015; 66: 300-307.

Sport und Bewegung bei Patienten mit seltenen neurodegenerativen Erkrankungen: Was ist zu viel, was ist zu wenig?

Sports and Physical Activity in Patients Suffering from Rare Neurodegenerative Diseases: How Much is too Much, how Much is too Little?

1. UNIVERSITÄTSKLINIK ULM, Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin, Ulm
2. UNIVERSITÄTSKLINIKUM ULM, Abteilung für Neurologie, Ulm

Zusammenfassung

- › **Neurodegenerative Erkrankungen** sind durch den unaufhaltsam fortschreitenden Niedergang von anatomisch oder physiologisch definierten Nervenzellverbänden gekennzeichnet. Obwohl das klinische Bild der verschiedenen Erkrankungen sehr unterschiedlich ausfallen kann, sind die Pathomechanismen oft eng verwandt. Allen neurodegenerativen Erkrankungen ist gemein, dass die Inzidenz altersabhängig ist und dass sie einen unaufhaltsam fortschreitenden Verlauf zeigen, der zum Tode führt.
- › **Eine reduzierte zelluläre oxidative Kapazität** ist einer der Pathomechanismen bei neurodegenerativen Erkrankungen, die potentiell durch Bewegung und körperliche Aktivität positiv beeinflusst werden können. Daten aus tierexperimentellen Studien legen den Schluss nahe, dass moderat intensiv durchgeführte körperliche Aktivität das Manifestationsalter sowie die Progression der Krankheitssymptome verzögert. Besonders für Patienten, die an seltenen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Huntington Krankheit (HK) oder der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) leiden, fehlen konkrete Leitlinien bezüglich wirksamer und risikoarmer Trainingsprogramme.
- › **Die derzeitige Datenlage** kann die Frage, wieviel Bewegung bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen als sicher und wirksam betrachtet werden kann, nicht klar beantworten. Es fehlen kontrollierte longitudinale Trainingsstudien, die gezielt Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen verschiedenen Trainingsformen- und Intensitäten auf muskulärer, motorischer und psychologischer Steuerungsebene untersuchen.

SCHLÜSSELWÖRTER:

Neurodegenerative Erkrankungen, Skelettmuskel, Morbus Huntington, Amyotrophe Lateralsklerose

Summary

- › **Neurodegenerative diseases** are characterized by a progressive, irreversible degeneration of anatomically and physiologically defined nerve cell clusters. Even though the clinical picture of different neurodegenerative diseases can vary significantly, the underlying pathomechanisms are often closely related. The incidence for all neurodegenerative diseases is age-dependent and symptoms progress continuously until death.
- › **The reduced cellular oxidative capacity** is one of the pathomechanisms which can potentially be influenced by sports and physical activity. Data from animal studies suggest that moderate physical activity can shift the age at onset and delay the progression of symptoms. Clear guidelines for safe and effective training programs are missing, in particular for patients suffering from rare neurodegenerative diseases, such as Huntington's disease (HD) or amyotrophic lateral sclerosis (ALS).
- › **The question** how much sports and physical activity is beneficial and safe for patients with neurodegenerative diseases cannot be clearly answered based on existing data. There is a lack of controlled longitudinal training studies, investigating dose-response relations between different training modalities and intensities on the regulation of skeletal muscle, motor and psychological outcomes.

KEY WORDS:

Neurodegenerative Diseases, Skeletal Muscle, Huntington's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis

Einleitung

Obwohl der Begriff „neurodegenerative Erkrankung“ weitverbreitet ist, fehlt eine allgemeingültige Definition (46). In der Praxis versteht man darunter eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die durch den unaufhaltsam fortschreitenden Niedergang (Degeneration) von anatomisch oder physiologisch definierten Nervenzellverbänden (Neuronen) gekennzeichnet sind (32). Die klinischen Besonderheiten der jeweiligen neurodegenerativen Erkrankungen erklären sich aus den jeweils betroffenen neuronalen Subpopulationen (Tab. 1). Die mit Abstand häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen sind die Alzheimer Demenz und

die Parkinson Krankheit (5). Obwohl das klinische Erscheinungsbild und der Verlauf der verschiedenen Erkrankungen sehr unterschiedlich sein können, geht man davon aus, dass die zugrundeliegenden Pathomechanismen eng verwandt sind. Dies eröffnet die Möglichkeit, dass Erkenntnisse zur Pathogenese einer Krankheitsentität auch zum Verständnis anderer neurodegenerativer Erkrankungen beitragen können. Allen neurodegenerativen Erkrankungen ist gemein, dass die Inzidenz altersabhängig ist und dass sie einen unaufhaltsam fortschreitenden Verlauf zeigen, der immer zum Tode führt.



QR-Code scannen und Artikel online lesen.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Martina Zügel
Universitätsklinikum Ulm
Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin
Molekulares Muskellabor
Parkstraße 11, 89075 Ulm
✉: martina.zuegel@uniklinik-ulm.de

Körperliche Inaktivität zählt neben Diabetes, Bluthochdruck und Übergewicht im mittleren Lebensalter, Depression, Rauchen und niedrigem Bildungsstand zu den modifizierbaren Risikofaktoren für kardiovaskuläre (29) sowie altersbedingte, neurodegenerative Erkrankungen (39). Bei der Alzheimerdemenz ist körperliche Inaktivität einer der wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren und eine relative Reduktion des Risikofaktors um 10% würde die Alzheimer Prävalenz weltweit geschätzt um ca. 8,3% senken (39).

Es gibt derzeit allerdings kaum konkrete Empfehlungen der Fachgesellschaften für Bewegung und körperliches Training für Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) verweist zwar auf eine Studie des Karolinska Instituts in Stockholm, in der tägliche, moderate körperliche Aktivität das Risiko, an Morbus Parkinson zu erkranken erwiesenermaßen signifikant verringerte (69), dennoch existieren noch keine Leitlinien für körperliches Training bei neurodegenerativen Erkrankungen. Die Leitlinien des American College of Sports Medicine (ACSM) für den Einsatz von Bewegung bei Erkrankungen und Behinderungen (1) beschreiben in einem Kapitel ‚Neuromuskuläre Funktionsstörungen‘ Methoden zur Ermittlung des individuellen Fitnesszustands sowie Trainingsempfehlungen bei: Schlaganfall und Hirnverletzungen, Muskeldystrophie, Epilepsie, Multiple Sklerose (MS), Polio und Polio-assoziierten Erkrankungen, Amyotropher Lateralsklerose (ALS), Zerebralparese und Morbus Parkinson (PD). Empfehlungen für körperliches Training bei M. Huntington (HK) fehlen hingegen auch in diesem Sammelwerk. Im schwedischen FYSS Handbuch (<http://www.fyss.se/fyss-in-english/>) werden in 33 Kapiteln konkrete Empfehlungen für den Einsatz von Bewegung bei verschiedenen Populationen und bei kardiovaskulären, metabolischen, psychiatrischen, orthopädischen, nephrologischen, pulmologischen, rheumatologischen sowie gastro-intestinalen Erkrankungen gegeben. Bei den neurologischen bzw. neurodegenerativen Erkrankungen sind hingegen lediglich Bewegungsempfehlungen nach einem Schlaganfall und bei PD sowie MS zu finden. Insgesamt fehlen evidenzbasierte Richtlinien für sportliche Aktivitäten bei Patienten, die an seltenen neurodegenerativen Erkrankungen wie HK oder ALS leiden.

Der Fokus dieses Übersichtsartikels richtet sich daher auf die bestehende Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit sowie dem sicheren Einsatz von Sport und Bewegung zur Prävention und Therapie bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf den selteneren neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere ALS und HK, die mit Prävalenzen von 4-10:100 000 deutlich seltener sind als PD (100-200/100 000) und Alzheimerdemenz (1500:100 000) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, DGN). In Europa liegt die Zahl der HK-Patienten derzeit bei ca. 30 000 und für ALS bei ca. 45 000 (34, 45) (Abb. 1). Die Inzidenzraten sind besonders für PD und Alzheimer stark altersabhängig, und nehmen mit ansteigendem Alter zu. Während in der Altersgruppe der 65-69-Jährigen, 1% unter Alzheimer leiden, sind es 40% bei den über 90-Jährigen (Deutsche Alzheimer Gesellschaft).

Bei den seltenen neurodegenerativen Erkrankungen beginnt die Manifestation der Krankheitssymptome meist schon im mittleren Lebensalter. Demnach haben diese Erkrankungen eine kürzere, klinisch stumme Vorlaufphase im Vergleich zu den alters-assoziierten neurodegenerativen Erkrankungen (26). Dieser Unterschied ist relevant hinsichtlich des Beginns körperlicher Aktivität im Rahmen der Prävention (Manifestationsalter). Der Einfluss von Sport und Bewegung auf die Neurogenese sowie neuronale Plastizität wurde bereits vielfach beschrieben

(22, 50, 71). Im Gegensatz dazu gibt es deutlich weniger Berichte hinsichtlich der peripheren Effekte körperlicher Aktivität bei neurodegenerativen Erkrankungen. In diesem Artikel werden deshalb gezielt Veränderungen in der Skelettmuskulatur von Patienten mit seltenen neurodegenerativen Erkrankungen beschrieben. Besonders moderate Ausdauerbelastungen könnten den pathologischen, mitochondrialen Veränderungen in der Skelettmuskulatur entgegenwirken, mit dem Ziel die funktionelle Kapazität der Patienten zu verbessern, und dadurch einen längeren unabhängigen Lebensstil zu ermöglichen.

HK und ALS: Pathogenese und Therapien

Die ALS ist eine der häufigsten Motoneuronerkrankungen des Erwachsenenalters (59). Das Lebenszeitrisko an ALS zu erkranken liegt bei 1:350 für Männer und 1:400 für Frauen (34). Klinisch zeigen Patienten charakteristischerweise parallel Zeichen einer Beteiligung des ersten Motoneurons (Tonuserhöhung, Spastik, Reflexsteigerung) und des zweiten Motoneurons (Paresen, Atrophien, Faszikulationen). Während die Lähmungen kontinuierlich fortschreiten, bleiben die kognitiven Fähigkeiten typischerweise unbeeinträchtigt. Die ALS kann Erwachsene in jedem Alter treffen und die meisten Patienten versterben 3 bis 5 Jahre nach Symptombeginn. Von den bekannten neurodegenerativen Erkrankungen hat die ALS daher mit den raschesten Verlauf. Die meisten ALS Fälle sind „sporadisch“, d.h. sie treten nicht familiär gehäuft auf. Allerdings lässt sich bei etwa 10 % der Fälle doch ein autosomal dominanter Erbgang nachweisen und die raschen Fortschritte bei der Identifizierung der zugrundeliegenden Mutationen hat dazu geführt, dass inzwischen auch bei einer zunehmenden Zahl von scheinbar sporadischen Fällen eine genetische Ursache identifiziert werden kann (63).

Die Huntington Krankheit (HK) gehört zu den häufigsten autosomal-dominant vererbten neurodegenerativen Erkrankungen des Erwachsenenalters (64). Die Prävalenz beträgt weltweit etwa 4-10 pro 100 000 Personen, was bedeutet, dass es in Europa etwa 30 bis 40 000 Betroffene gibt. Wenn man die Definition eines „Betroffenen“ auf Risikoträger, also Verwandte ersten Grades von Huntington-Patienten erweitert, erhöht sich diese Zahl auf das Dreifache. Klinisch ist die Huntington Krankheit durch eine Trias aus Bewegungsstörung (Chorea), kognitivem Abbau (Demenz) und psychiatrischen Auffälligkeiten gekennzeichnet, die von George Huntington 1871 in seinem klassischen Bericht beschrieben wurde (24). Der Symptombeginn ist schleichend und setzt typischerweise zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr ein. Es sind allerdings teilweise erhebliche Abweichungen möglich, so gibt es Fallberichte über Erstmanifestationen vom ersten bis zum 80. Lebensjahr. Der Verlauf selbst zieht sich meist über 15-20 Jahre und ist von schweren und zunehmenden Einschränkungen der körperlichen und geistigen Fähigkeiten gekennzeichnet. Trotz enormer Fortschritte beim Verständnis der zugrundeliegenden pathologischen und genetischen Mechanismen ist die Krankheit bislang unheilbar und die Interventionsmöglichkeiten beschränken sich auf Symptomkontrolle und palliative Maßnahmen.

Körperliches Training bei HK und ALS

Risiken, Evidenz und Möglichkeiten

Körperliche Aktivität stimuliert bei Nagern Prozesse der adulten Neurogenese sowie der synaptischen Plastizität im Hippocampus (20, 27, 42). Fraglich ist jedoch, inwiefern sich diese Mechanismen auf Trainingseffekte beim Menschen übertragen lassen (50). >

Tabelle 1

Übersicht zu den Charakteristika ausgewählter neurodegenerativer Erkrankungen (2, 5, 53).

ERKRANKUNG	LEITSYMPTOM	TYPISCHER KRANKHEITSBEGINN	NEUROANATOMISCHE PRÄDILEKTION	LEBENSZEITRISIKO OHNE FAMILIÄRE BELASTUNG	PRÄVALENZ	GENETIK
Alzheimer Krankheit	Demenz	>60 Jahre (juvenile Formen <5% der Fälle)	Kortex und Hippocampus	1:6	1500:100 000	>75% sporadisch
Parkinson Krankheit	Bewegungsstörung (Rigor, Tremor, Akinese, posturale Instabilität)	>50 Jahre, aber Frühformen und juvenile Formen sind auch beschrieben	Substantia nigra	1:50-100	100-200/100 000	variabel
ALS	Atrophien und Paresen	>40 Jahre, aber Frühformen und juvenile Formen sind auch beschrieben	Motorkortex und Vorderhörer des Rückenmarks	1:400	4-10:100 000	ca. 90% sporadisch
Huntington Krankheit	Bewegungsstörung, Demenz, psychiatrische Symptome	variabel und abhängig von der CAG repeat-Länge, 35-44 Jahre (juvenile Formen <10% der Fälle)	Striatum, Basalganglien	de novo Mutationen in Einzelfällen beschrieben (bei familiärer Belastung (autosomal-dominant) 50%)	4-10:100 000	autosomal-dominant

ALS-Patienten

Bei den seltenen neurodegenerativen Erkrankungen wird die Rolle körperlicher Aktivität besonders hinsichtlich der ALS Manifestation und Progression sehr kritisch diskutiert. Zum einen wird spekuliert, dass erhöhter oxidativer Stress, hohe kontraktionsbedingte intramuskuläre Kalziumspiegel sowie erhöhte neuronale Aktivität während körperlicher Belastung, die Degeneration der Motoneurone beschleunigt (30). Des Weiteren gibt es einige prominente Sportler, die in jungen Jahren an ALS verstorben sind. Der Bekannteste ist sicher der amerikanische Baseballstar Lou Gehrig, der 1941 kurz vor seinem 38. Geburtstag an der ALS verstorben ist und dessen Name in den USA untrennbar mit der Erkrankung verbunden ist (15). Seit dem Tod mehrerer italienischer Profi-Fußballspieler (13, 43) wird auch eine Assoziation zwischen traumatischen Ereignissen bei Kontakt- bzw. Ballsportarten und ALS diskutiert. In Deutschland ist der Fall des Wolfsburger Mittelfeld-Stars Krzysztof Nowak bekannt geworden, der seine Fußball-Karriere mit 25 Jahren beenden musste und kurz vor Vollendung seines 30. Lebensjahrs der ALS erlegen ist. Der Einfluss umweltbedingter Faktoren auf die Entstehung der Erkrankung kann allerdings einen mindestens ebenso großen Einfluss haben und nur Kohorten und Fall-Kontroll-Studien können eine definitive Antwort auf die Frage nach einer Assoziation zwischen sportlicher Aktivität und ALS geben (3).

Eine Fall-Kontroll-Studie mit 61 Patienten und 112 Kontrollen hat einen positiven Zusammenhang zwischen Lebenslanger, beanspruchender körperlicher Arbeit und ALS ergeben. Ein Zusammenhang zwischen traumatischen Verletzungen und ALS konnte nicht bestätigt werden (4). Weitere Fall-Kontroll-Studien mit 219 Patienten und 254 Kontrollen (62) bzw. 652 Patienten und 1166 Kontrollen (48) konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen lebenslanger körperlicher Aktivität und dem ALS-Manifestationsalter bzw. der Progression der Erkrankung feststellen.

ALS-Patienten im frühen Erkrankungsstadium weisen bereits eine reduzierte maximale Ausdauerleistungsfähigkeit (VO_{2peak} /kg Skelettmuskelmasse), aber keine signifikanten Defizite der kardiovaskulären bzw. ventilatorischen Funktion auf (37). Ein moderates, tägliches Trainingsprogramm führte bei 14 ALS-Patienten im Vergleich zu 11 Kontrollen zu Verbesserungen der funktionellen Kapazität (ALS functional rating scale). Nach 9 und 12 Monaten war die Zahl der Studienteilnehmer jedoch soweit reduziert, dass keine statistische Auswertung durchgeführt werden konnte (19). Patienten im späteren Erkrankungsstadium, die bereits Mobilitätshilfen benötigen, verbesserten ihre funktionelle Kapazität durch ein modifiziertes

Laufbandtraining (30 Minuten, 3 x/Woche, 8 Wochen) (56). Das 30-minütige Trainingsprogramm wurde von regelmäßigen Pausen unterbrochen (5 Minuten Belastung gefolgt von 5 Minuten Pause). Die Zahl der Teilnehmer, die das Trainingsprogramm erfolgreich absolvierten war mit n=3 allerdings äußerst gering und die Verträglichkeit und Machbarkeit des Trainings muss prospektiv in einem größeren Probandenkollektiv untersucht werden.

Die Intensität der gesamten Trainings- und Wettkampfbelastungen könnte hingegen mit der ALS Manifestation/Progression zusammenhängen. Eine retrospektive Analyse von 185 ALS-Patientendaten in Israel ergab, dass Triathleten in der ALS-Population nach Adjustierung relevanter Einflussfaktoren signifikant überrepräsentiert waren und häufiger unter der bulbären ALS-Form litten (21). Tiermodelle der ALS bestätigen, dass die Intensität körperlicher Belastung eine zentrale Rolle spielen kann. Während hochintensives Laufbandtraining einen negativen Einfluss auf die motorische Leistung männlicher transgener ALS-Mäuse (G93A) hatte (36), führte ein moderates Schwimmtraining im Gegensatz zu einem intensiven Laufbandtraining zu reduzierter Degeneration der Motoneurone, verbesserter motorischer Leistung sowie einer verlängerten Lebensdauer (18). Auch konnte im Vergleich zu einem intensiven Laufbandtraining (60 min/Tag, 5 Tage/Woche, 20 m/min) gezeigt werden, dass sich die Manifestation motorischer Defizite durch ein moderat intensives Laufbandtraining (30 min/Tag, 3 Tage/Woche, 10m/min) verzögerte (11).

Insgesamt deuten die bislang durchgeführten tierexperimentellen sowie humanen Studien und Übersichtsarbeiten darauf hin, dass niedrig bis moderat intensiv durchgeführte körperliche Aktivität die körperliche Leistungsfähigkeit von ALS-Patienten verbessert (17, 41). Darüber hinaus spielt der Ernährungszustand der Patienten aufgrund des häufig schnellen Verlusts des Körpergewichts eine wichtige Rolle. Der Einfluss eines muskelaufbauenden Krafttrainings in Kombination mit gezielter Nahrungsintervention sollte in diesem Zusammenhang in weiteren Studien untersucht werden.

HK-Patienten

Bei der HK wird ebenfalls ein Zusammenhang zwischen exzessivem körperlichen Training und früherer Manifestation/Progression der Erkrankung diskutiert. Bei einem HK Genträger (43 CAG repeats), gleichzeitig ein ambitionierter Marathonläufer, wurde Jahre vor dem Eintreten der ersten HK-Symptome eine progressive Myopathie, verbunden mit muskulärer Ermüdung, erhöhten Kreatinkinasespiegeln und abnehmender Laufleistung festgestellt. Untersuchungen der Muskulatur ergaben

ein Defizit der mitochondrialen Atmungskette (28). Dieser Befund wirft Fragen nach dem Nutzen körperlicher Aktivität hinsichtlich einer Verschiebung des Manifestationsalters der Erkrankung auf. Tierexperimentelle Untersuchungen hingegen zeigen, dass moderate, freiwillige Bewegung im Laufstad die Manifestation von HK-Symptomen verzögert, wohingegen kein Einfluss auf motorische Koordinationsfähigkeiten nachgewiesen werden konnte (40). Andere Untersuchungen haben ergeben, dass körperliche Aktivität bei transgenen HK-Mäusen im juvenilen Stadium beginnen muss, um motorische Verbesserungen zu erzielen (60). Dies ist ein wichtiger Punkt hinsichtlich der Wirksamkeit von Training und Bewegung bei prä-symptomatischen HK-Mutationsträgern. Untersuchungen in der Zukunft sollten gezielt Unterschiede in der Wirksamkeit von Trainingsprogrammen bezüglich des krankheitsmodifizierenden

Einflusses bei jungen Mutationsträgern vs. HK-Patienten unterschiedlichen Alters im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium untersuchen. Eine weitere interessante Frage ist der Zusammenhang zwischen CAG Repeat Anzahl und der systemischen sowie muskulären Adaptationsfähigkeit auf akute sowie chronische Ausdauer- und Kraftbelastungen.

Besonders die HK ist mit einer großen Bandbreite an psychiatrischen Auffälligkeiten verbunden, die von Depressivität bis zu wahnhaften Störungen und Antriebslosigkeit und Apathie bis zu Reizbarkeit und Agitiertheit reichen können (16). Sportliche Betätigung kann depressives Verhalten erwiesenermaßen positiv beeinflussen. Im Tiermodell wurde bereits gezeigt, dass freiwilliges Lauftraining depressives Verhalten bei transgenen HK-Mäusen reduzierte und den Monoamin-Stoffwechsel (erhöhte Serotoninspiegel) des Gehirns anregte (51, 52). Darüber hinaus führte gezieltes Koordinationstraining zu einem verminderten Sturzrisiko (10). Bei HK-Patienten ist das Sturzrisiko häufig durch Defizite in der Koordination und Balance schon im frühen Erkrankungsstadium erhöht (67).

Es gibt derzeit nur wenige kontrollierte Studien am Menschen, welche die Wirksamkeit unterschiedlicher Trainingsprogramme bei HK-Patienten untersucht haben und zugleich die Interventionsmethoden ausführlich genug beschreiben, um einen Vergleich zwischen den Studien zuzulassen (7). In einer randomisiert, kontrollierten Studie mit 31 HK-Patienten wurde festgestellt, dass 81% der Probanden eine 12-wöchige Intervention, bestehend aus einem supervidierten Ausdauer- und Krafttraining einmal pro Woche plus einem zweimal pro Woche durchgeführten selbstständigem Lauftraining, ohne Komplikationen erfolgreich absolvierten (9). Dieselbe Arbeitsgruppe plant derzeit die Durchführung einer größeren randomisiert kontrollierten Trainingsstudie (ENGAGE-HD) mit 62 Patienten über einen Zeit-

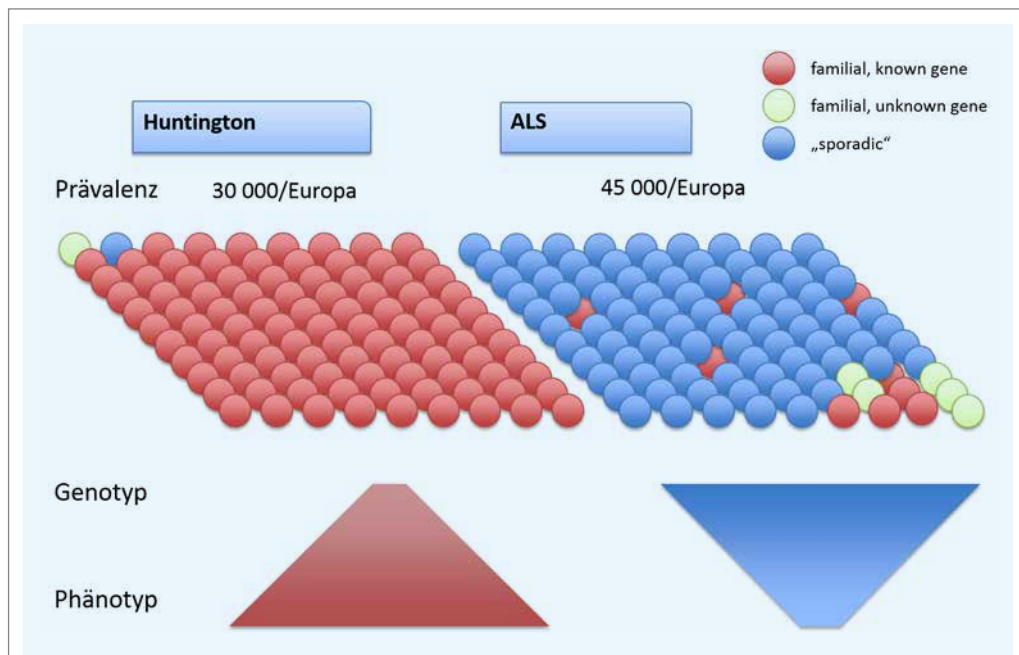


Abbildung 1

Veranschaulichender Vergleich zwischen HK und ALS bezüglich Prävalenzen, Genotyp und Phänotyp. Trotz unterschiedlicher Inzidenzen ist die Prävalenz der beiden Krankheitsentitäten aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsdauer vergleichbar (siehe Text). Die HK ist eine genetisch definierte Erkrankung. Außer der Huntington-Mutation (rote Kugeln, links) gibt es nur sehr selten „Huntington-ähnliche Erkrankungen“, sog. Phänokopien, die klinisch und genetisch heterogen sind (66). Die ALS ist klinisch definiert, so dass ein relativ breiter Genotyp (polygenetische Ursachen) mit einem vergleichsweise homogenen Phänotyp assoziiert ist und in der Mehrzahl der Fälle keine genetische Ursache erkennbar ist (sporadische ALS, blaue Kugeln, rechts).

raum von 26 Wochen (8). In einer laufenden gemeinsamen Studie der Abteilungen Sportmedizin und Neurologie am Universitätsklinikum Ulm wird derzeit der Einfluss einer akuten moderaten Fahrradbelastung auf metabolische Prozesse in der Muskulatur untersucht (siehe Abschnitt: Einfluss akuter körperlicher Belastung auf muskuläre Genexpressionsmuster bei HK- und ALS-Patienten: EINSTEIN-Studie). Ziel ist es, durch kontrollierte Studien in Zukunft konkrete Trainingsempfehlungen und Leitlinien für Therapeuten erstellen zu können.

Metabolische Dysfunktion

Einfluss des transkriptionellen Co-Regulators PGC-1 α

Neurodegenerative Erkrankungen, wie HK und ALS sind mit metabolischen Veränderungen nicht nur im zentralen Nervensystem (ZNS) sondern auch in metabolisch aktiven Geweben der Peripherie (z.B. Skelettmuskulatur) verbunden (33, 35).

Mutiertes Huntington (Htt) Protein inhibiert einzelne Faktoren der Atmungskette und stört so die mitochondriale Funktion (58). Die daraus resultierende verminderte oxidative Kapazität der Skelettmuskulatur konnte mittels 31P-Magnetresonanztomographie in der Muskulatur von HK-Patienten und prä-symptomatischen Genträgern nach akuter körperlicher Belastung nachgewiesen werden (55). Demnach ist eine gestörte mitochondriale Funktion ein früher Indikator der HK-Pathogenese. Die Entstehung neuer Mitochondrien (mitochondriale Biogenese) wird bei Gesunden u.a. durch die Expression des ‚Masterregulators‘ der mitochondrialen Biogenese, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* (PGC-1 α) reguliert (31, 47) (Abb. 2). Es handelt sich um einen zentralen Regulator des Zellstoffwechsels und dieser wurde 1998 erstmals von Puigserver und Kollegen als Regulator der zitterfreien Wärmebildung im braunen Fettgewebe beschrieben (47). ➤

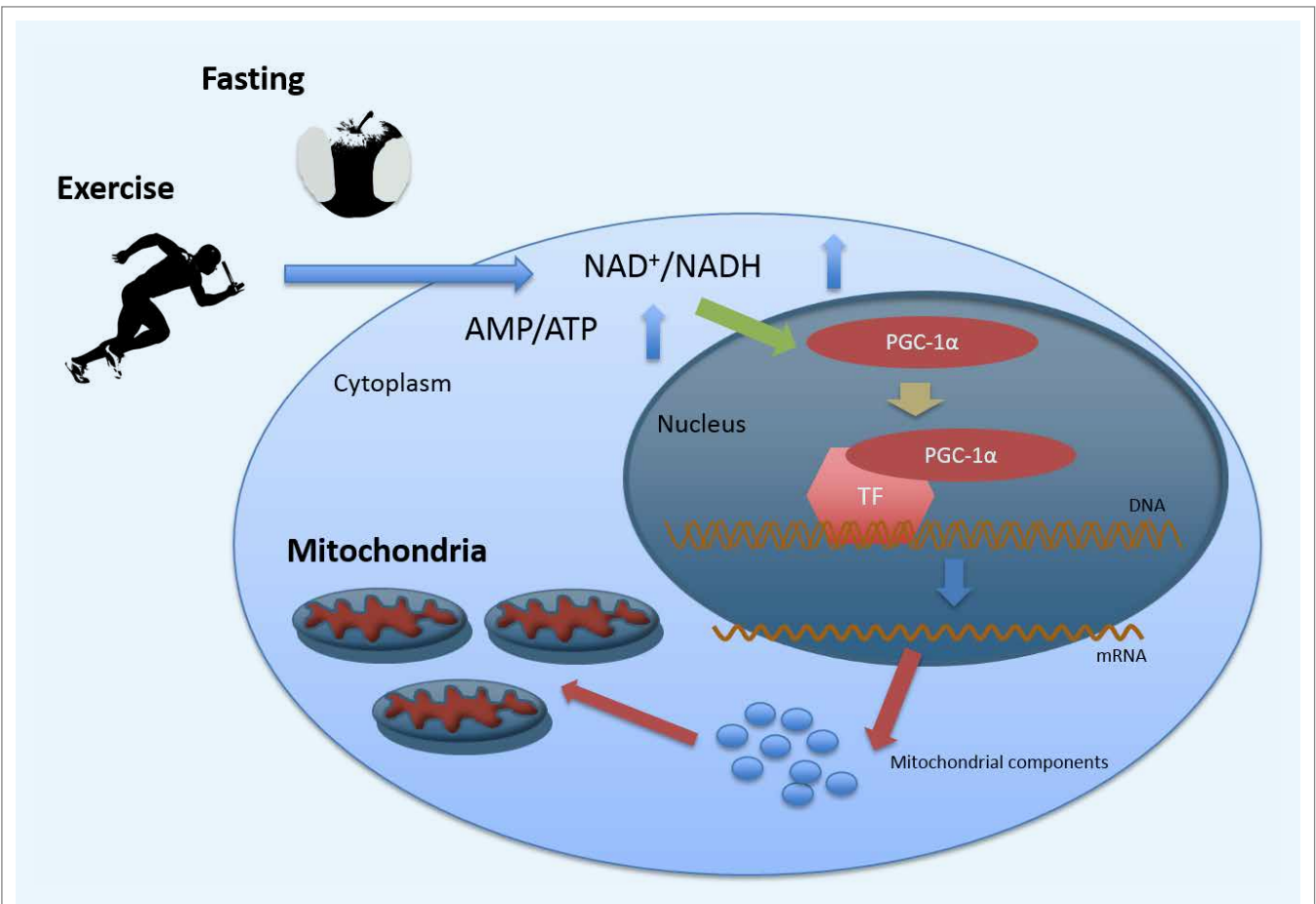


Abbildung 2

Regulation des Masterregulators der mitochondrialen Biogenese PGC-1 α . Körperliche Aktivität, insbesondere Ausdauerbelastungen, sowie Restriktionen der Energiezufuhr erhöhen die NAD⁺/NADH sowie AMP/ATP Verhältnisse in beanspruchten Geweben, wie z.B. der Skelettmuskulatur. Dadurch kommt es durch AMPK vermittelte Phosphorylierung sowie SIRT1 vermittelte De-Azetylierung zu einer erhöhten PGC-1 α Aktivität. PGC-1 α ist ein transkriptioneller Co-Regulator diverser nukleär kodierter mitochondrialer Gene. Eine gesteigerte PGC-1 α Aktivität erhöht die oxidative Funktion des Gewebes. Dies geschieht zum einen durch gezieltes ‚Remodelling‘ bestehender Mitochondrien und Peroxisomen sowie durch eine Vermehrte Anzahl von Organellen (Biogenese); PGC-1 α = peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma coactivator 1-alpha; TF = Transkriptionsfaktor.

Im Corpus Striatum in den Basalganglien, einer Region die schon im frühen Krankheitsstadium von HK betroffen ist (25, 49), kommt es zu einer verminderten Expression von PGC-1 α bei HK-Patienten (65). Auch in der Skelettmuskulatur von HK-Mäusen (12) und ALS-Patienten (57) wurden reduzierte PGC-1 α Werte festgestellt. Die PGC-1 α gesteuerte Stoffwechselregulation geschieht in erster Linie durch die Aktivierung von nukleär kodierten Genen der Atmungskette in den Mitochondrien, aber auch andere Begleitprozesse, z.B. die Abwehr von oxidativem Stress, werden durch PGC-1 α mitreguliert. Dadurch ergibt sich ein komplexes Netzwerk an Regulation und Gegenregulation, das bei vielen Stoffwechselerkrankungen von Adipositas und Diabetes mellitus bis Kachexie gestört ist. Die Komplexität der Wechselwirkungen macht es sehr schwierig auf molekularer Ebene mit herkömmlichen pharmakologischen Instrumenten zu intervenieren ohne unakzeptable Nebenwirkungen zu riskieren. Eine interessante Alternative, das PGC-1 α Regulationsnetzwerk zu beeinflussen, stellen nicht-pharmakologische Interventionen, wie z.B. körperliche Aktivität oder reduzierte Kalorienzufuhr (Fasten) dar.

PGC-1 α reguliert auch die Expression von Myokinen (hormonähnliche Faktoren, die in der Skelettmuskulatur während der Muskelkontraktion produziert und ausgeschüttet werden), wie z.B. dem neuartigen Myokin Irisin (FNDC5) (6). Irisin stimuliert die Umwandlung von weißem Fettgewebe in metabolisch

aktiveres braunes/beiges Fettgewebe. Dadurch werden Thermogenese und Energieumsatz gesteigert. Neuere Studien zeigen, dass die Behandlung mit Irisin den oxidativen Stoffwechsel und die Expression von PGC-1 α in kultivierten Muskelzellen anregt (61). Irisin spielt auch eine wichtige Rolle für die Neurogenese im Hippocampus (38) und erhöht die Expression des neuroprotektiven *brain derived neurotrophic factor* (BDNF). Es konnte gezeigt werden, dass Ausdauertraining zu einer erhöhten FNDC5-Expression durch PGC-1 α im Hippocampus führt (68). Eine vermehrte Myokinausschüttung könnte einer der protektiven Mechanismen körperlicher Aktivität bei neurodegenerativen Erkrankungen sein.

Einfluss akuter körperlicher Belastung auf muskuläre Genexpressionsmuster bei HK- und ALS-Patienten

EINSTEIN-Studie

Akute körperliche Ausdaueraktivität führt in der gesunden Skelettmuskulatur zu einem schnellen, transienten Anstieg in der Expression muskulärer Stoffwechselgene (54, 70). Ein mehrwöchiges moderates Ausdauertraining hingegen ist ein wirksamer Stimulus zur Steigerung der mitochondrialen Biogenese (23, 44) und führt auf diesem Wege zu einer verbesserten Stoffwechsellaenge in der Skelettmuskulatur. Bei HK-Patienten sowie bei prä-symptomatischen Genträgern wurde eine niedrigere

anaerobe Schwelle im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt, begleitet von deutlich höheren Plasma-Laktatkonzentrationen (14). Darüber hinaus produzieren kultivierte Muskelzellen von HK-Patienten deutlich mehr Laktat als Zellen gesunder Probanden (14). Zusätzlich wurden in der Muskulatur von HK-Patienten strukturelle mitochondriale Veränderungen detektiert, die für die veränderte Stoffwechselantwort auf eine intensive Ausdauerbelastung verantwortlich sein könnten (14).

Ziel der EINSTEIN-Studie (ExercIse for NeuroSkeleTal Enhancement in Neurodegenerative diseases) ist es, Unterschiede des muskulären Expressionsmusters (DNA Microarrays, qPCR, Proteinexpression) sowie des muskulären Stoffwechsels (31P MRS) vor und nach akuter Ausdauerbelastung zwischen HK-/ALS-Patienten, präsymptomatischen Genträgern und gesunden Kontrollen herauszustellen. Darüber hinaus wird die Aktivität der mitochondrialen Atmungskette in vitalen Muskelzellen mittels high-resolution Spirometrie (Oroborso, O2k) sowie der metabolische Grundumsatz mittels Atemgasanalyse untersucht.

Die EINSTEIN-Studie (Abb. 3) wird am Universitätsklinikum Ulm in der Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin in Kooperation mit der Abteilung für Neurologie durchgeführt.

Die Neurologie am Universitätsklinikum Ulm ist sowohl für die ALS als auch für die HK ein international ausgewiesenes Forschungs- und Behandlungszentrum. Von dort werden die jeweiligen europäischen (www.euro-hd.net) und nationalen (www.mnd-als.net) Netzwerke koordiniert. Zum einen erlaubt die enge Verzahnung von Forschung und Klinik einschließlich eines großen klinischen Studienzentrums die effiziente Umsetzung von grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen über die Pathogenese in rationale Therapiekonzepte und deren Prüfung in Therapiestudien. Zum anderen bewirkt die enge Anbindung der Grundlagenwissenschaftler an die Klinik, dass ein direkter Zugang zu Biomaterialien und klinischen Informationen besteht und somit ein direkter Krankheitsbezug der Forschungen gewährleistet wird.

Im Rahmen der EINSTEIN-Studie findet zunächst eine Eingangsuntersuchung bestehend aus einer Belastung auf dem Fahrradergometer zur Bestimmung der maximalen Ausdauerleistungsfähigkeit (VO_{2peak}) sowie einer Sporttauglichkeitsuntersuchung statt (Abb. 3). Mindestens 5 Tage (aber weniger als 4 Wochen) nach der Eingangsuntersuchung wird eine Muskelbiopsie (M. vastus lateralis) in Ruhe vor akuter, moderater Belastung (30 Minuten bei 65% P_{max}) auf dem Fahrradergometer durchgeführt. 3 Stunden nach Beenden der Belastung wird eine weitere Muskelbiopsie aus der Oberschenkelmuskulatur entnommen. Ziel ist es, im Rahmen dieser Studie jeweils 12 HK-, 12 ALS-, 12 HK-prä-symptomatische Genträger, und 12 gesunde Kontrollpersonen (jeweils 6 ♀ und 6 ♂) als Studienteilnehmer einzuschließen. Weitere longitudinale Ausdauer- und Krafttrainingsstudien sind geplant, um den Einfluss der Trainingsformen und Intensitäten entsprechend der Krankheitsentitäten in Zukunft genauer zu beleuchten und dadurch Trainingsempfehlungen entwickeln zu können.

Zusammenfassung und Ausblick

Bislang existieren nur sehr wenige kontrolliert durchgeführte Fall-Kontrollstudien, die den Einfluss von Bewegung und Training bei Patienten mit seltenen neurodegenerativen Erkrankungen untersucht haben. Daten aus tierexperimentellen Studien legen zwar den Schluss nahe, dass moderat intensiv durchgeführte körperliche Aktivität das Manifestationsalter sowie die Progression der HK und ALS verzögert sowie die funktionelle Kapazität der Patienten steigert, allerdings muss

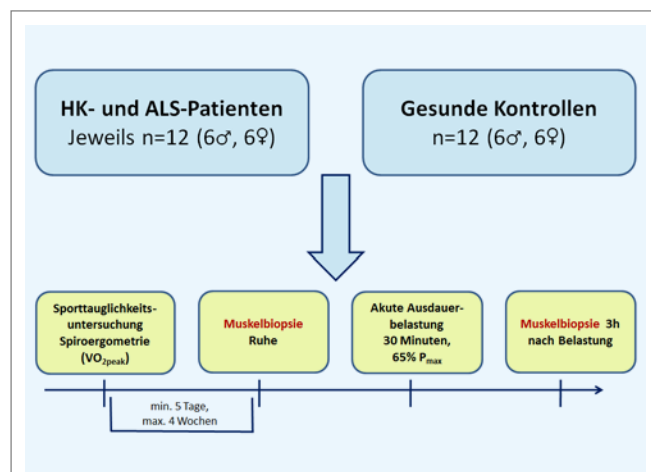


Abbildung 3

EINSTEIN-Studienschema. Jeweils 12 HK und ALS Patienten sowie 12 gesunde Kontrollpersonen werden zunächst auf ihre Sporttauglichkeit sowie maximale Ausdauerleistungsfähigkeit hin geprüft. Nach Studieneinschluss findet eine Muskelbiopsie in Ruhe gefolgt von einer akuten, moderaten Ausdauerbelastung sowie einer weiteren Muskelbiopsie 3h nach Belastungsende statt. Zu den Messgrößen der Studie gehören funktionale Parameter (Ausdauerleistungsfähigkeit) sowie molekulare Endpunkte (mitochondriale Funktion, Gen/Proteinexpression).

die Übertragbarkeit von Daten aus Versuchen mit transgenen Tieren auf den Menschen kritisch betrachtet werden. Besonders bei polygenetischen Erkrankungen wie der ALS können transgene Tiermodelle das komplexe Krankheitsbild nur sehr bedingt abbilden.

In der therapeutischen Praxis fehlen klare Leitlinien für den Einsatz von Bewegung und Sport bei Patienten mit seltenen neurodegenerativen Erkrankungen. Es besteht dringender Bedarf an kontrolliert durchgeführten Trainingsstudien, die mechanistische Ansätze für den Nutzen unterschiedlicher Trainingsformen und Intensitäten liefern, sowie die Machbarkeit verschiedener Trainingsprogramme differenziert evaluieren. Ziel ist es, die funktionelle Kapazität von Patienten zu verbessern und die Lebensqualität zu erhöhen. Primäres Ziel bei prä-symptomatischen Genträgern hingegen ist die Verschiebung des Manifestationsalters der Erkrankung.

Zusammenfassend kann die Frage, nach der optimalen Dosis körperlicher Aktivität bei seltenen neurodegenerativen Erkrankungen basierend auf der existierenden Datenlage nicht klar und eindeutig beantwortet werden. Moderates Ausdauertraining kann aufgrund der förderlichen Effekte auf Stoffwechselprozesse in der metabolisch aktiven Muskulatur generell empfohlen werden. Zukünftige Studien sollten gezielt Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen verschiedenen Trainingsformen- und Intensitäten auf muskuläre, motorische und psychologische Steuerungsebenen untersuchen. Besonders Krafttraining in Kombination mit Ernährungsinterventionen könnte dem Muskelschwund bei neurodegenerativen Erkrankungen entgegenwirken und somit die Mobilität und Unabhängigkeit der Patienten länger zu gewährleisten. ■

Danksagung

Die EINSTEIN-Studie wird mit finanzieller Unterstützung von EHDN (European Huntington's Disease Network) durchgeführt (Seed Fund 584).

Abbildung 2 mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Anke Witting, Abt Neurologie, Universitätsklinikum Ulm.

Literatur

- (1) **ACSM.** ACSM's Exercise Management for Persons with Chronic Diseases and Disabilities. 3rd Edition Human Kinetics; 2009.
- (2) **BATES GP, TABRIZI SJ, JONES L.** Huntington's Disease: Oxford University Press; 2014.
- (3) **BEGHI E.** Are professional soccer players at higher risk for ALS? Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2013; 14: 501-506. doi:10.3109/21678421.2013.809764
- (4) **BEGHI E, LOGROSCINO G, CHIO A, HARDIMAN O, MILLUL A, MITCHELL D, SWINGLER R, TRAYNOR BJ.** Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: results of a population-based pilot case-control study. Amyotroph Lateral Scler. 2010; 11: 289-292. doi:10.3109/17482960903384283
- (5) **BERTRAM L, TANZI RE.** The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. J Clin Invest. 2005; 115: 1449-1457. doi:10.1172/JCI24761
- (6) **BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI MP, KORDE A, YE L, LO JC, RASBACH KA, BOSTRÖM EA, CHOI JH, LONG JZ, KAJIMURA S, ZINGARETTI MC, VIND BF, TU H, CINTI S, HÖJLUND K, GYGI SP, SPIEGELMAN BM.** A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012; 481: 463-468. doi:10.1038/nature10777
- (7) **BUSSE M, KHALIL H, BROOKS S, QUINN L, ROSSER A.** Practice, progress and future directions for physical therapies in huntingtons disease. Journal of Huntington's disease. 2012; 1: 175-185.
- (8) **BUSSE M, QUINN L, DAWES H, JONES C, KELSON M, POILE V, TRUBEY R, TOWNSON J, EDWARDS RT, ROSSER A, HOOD K.** Supporting physical activity engagement in people with Huntington's disease (ENGAGE-HD): study protocol for a randomized controlled feasibility trial. Trials. 2014; 15: 487.
- (9) **BUSSE M, QUINN L, DEBONO K, JONES K, COLLETT C, PLAYLE R, KELLY M, SIMPSON S, BACKX K, WASLEY D, DAWES H, ROSSER A.** A randomized feasibility study of a 12-week community-based exercise program for people with Huntington's disease. J Neurol Phys Ther. 2013; 37: 149-158. doi:10.1097/NPT.0000000000000016
- (10) **CADORE EL, RODRIGUEZ-MANAS L, SINCLAIR A, IZQUIERDO M.** Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review. Rejuvenation Res. 2013; 16: 105-114. doi:10.1089/rej.2012.1397
- (11) **CARRERAS I, YURUKER S, AYTA N, HOSSAIN L, CHOI JK, JENKINS BG, KOWALL NW, DEDEOGLU A.** Moderate exercise delays the motor performance decline in a transgenic model of ALS. Brain Res. 2010; 1313: 192-201. doi:10.1016/j.brainres.2009.11.051
- (12) **CHATURVEDI RK, ADHISETTY P, SHUKLA S, HENNESSY T, CALINGASAN N, YANG L, STARKOV A, KIAEI M, CANNELLA M, SASSONE J, CIAMMOLA A, SQUITIERI F, BEAL MF.** Impaired PGC-1alpha function in muscle in Huntington's disease. Hum Mol Genet. 2009; 18: 3048-3065. doi:10.1093/hmg/ddp243
- (13) **CHIO A, BENZI G, DOSSENA M, MUTANI R, MORA G.** Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. Brain: a journal of neurology. 2005; 128: 472-476.
- (14) **CIAMMOLA A, SASSONE J, SCIACCO M, MENCACCI NE, RIPOLONE M, BIZZI C, COLCIAGO C, MOGGIO M, PARATI G, SILANI V, MALFATTO G.** Low anaerobic threshold and increased skeletal muscle lactate production in subjects with Huntington's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2011; 26: 130-137.
- (15) **CLEVELAND DW, ROTHSTEIN JD.** From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS. Nat Rev Neurosci. 2001; 2: 806-819. doi:10.1038/35097565
- (16) **CRAUFURD D, THOMPSON JC, SNOWDEN JS.** Behavioral changes in Huntington Disease. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 2001; 14: 219-226.
- (17) **DALBELLO-HAAS V, FLORENCE JM, KRIVICKAS LS.** Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008; CD005229.
- (18) **DEFORGES S, BRANCHU J, BIONDI O, GRONDARD C, PARISSET C, LÉCOLLE S, LOPES P, VIDAL P-P, CHANOINE C, CHARBONNIER F.** Motoneuron survival is promoted by specific exercise in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. J Physiol. 2009; 587: 3561-3572. doi:10.1113/jphysiol.2009.169748
- (19) **DRORY VE, GOLTSMAN E, REZNIK JG, MOSEK A, KORCZYN AD.** The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 2001; 191: 133-137.
- (20) **FERREIRA AF, REAL CC, RODRIGUES AC, ALVES AS, BRITTO LR.** Short-term, moderate exercise is capable of inducing structural, BDNF-independent hippocampal plasticity. Brain Res. 2011; 1425: 111-122. doi:10.1016/j.brainres.2011.10.004
- (21) **GOTKINE M, FRIEDLANDER Y, HOCHNER H.** Triathletes are over-represented in a population of patients with ALS. Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration. 2014; 15: 534-6.
- (22) **HOLLMANN W, STRÜDER H.** Gehirngesundheit, -leistungsfähigkeit und körperliche Aktivität. Dtsch Z Sportmed. 2003; 54: 265-266.
- (23) **HOOD DA, SALEEM A.** Exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007; 17: 332-337. doi:10.1016/j.numecd.2007.02.009
- (24) **HUNTINGTON G.** On Chorea. Medical and Surgical Reporter; 1872: 317-321.
- (25) **KASSUBEK J, JUENGLING FD, KIOSCHIES T, HENKEL K, KARITZKY J, KRAMER B, ECKER D, ANDRICH J, SAFT C, KRAUS P, ASCHOFF AJ, LUDOLPH AC, LANDWEHRMEYER GB.** Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75: 213-220. doi:10.1136/jnnp.2002.009019
- (26) **KEMPERMANN G.** Neurodegenerative Erkrankungen und zelluläre Plastizität als sportmedizinische Herausforderung. Dtsch Z Sportmed. 2015; 66: 31-35. doi:10.5960/dzsm.2015.163
- (27) **KOHMAN RA, RODRIGUEZ-ZAS SL, SOUTHEY BR, KELLEY KW, DANTZER R, RHODES JS.** Voluntary wheel running reverses age-induced changes in hippocampal gene expression. PLoS ONE. 2011; 6: e22654. doi:10.1371/journal.pone.0022654
- (28) **KOSINSKI CM, SCHLANGEN C, GELLERICH FN, GIZATULLINA Z, DESCHAUER M, SCHIEFER J, YOUNG AB, LANDWEHRMEYER GB.** Myopathy as a first symptom of Huntington's disease in a Marathon runner. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. 2007; 22: 1637-1640.
- (29) **LENGFELDER W.** [Physical inactivity: a modifiable risk factor in primary prevention?]. Med Klin (Munich). 2001; 96: 661-669. doi:10.1007/PL00002157
- (30) **LIEBETANZ DHK, VON LEWINSKI F, KAHLER E, PAULUS W.** Extensive exercise is not harmful in amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurosci. 2004; 20: 3115-3120. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03769.x
- (31) **LIN J, WU H, TARR PT, ZHANG CZ, WU Z, BOSS O, MICHAEL LF, PUIGSERVER P, ISOTANI E, OLSON EN, LOWELL BB, BASSEL-DUBY R, SPIEGELMAN BM.** Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. Nature. 2002; 418: 797-801. doi:10.1038/nature00904
- (32) **LIN MT, BEAL MF.** Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Nature. 2006; 443: 787-795. doi:10.1038/nature05292
- (33) **LODI R, SCHAPIRA AH, MANNERS D, STYLES P, WOOD NW, TAYLOR DJ, WARNER TT.** Abnormal in vivo skeletal muscle energy metabolism in Huntington's disease and dentatorubropallidolysian atrophy. Ann Neurol. 2000; 48: 72-76. doi:10.1002/1531-8249(200007)48:1<72::AID-ANA11>3.0.CO;2-I
- (34) **LOGROSCINO G, TRAYNOR BJ, HARDIMAN O, CHIÒ A, MITCHELL D, SWINGLER RJ, MILLUL A, BENN E, BEGHI E.** Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010; 81: 385-390. doi:10.1136/jnnp.2009.183525
- (35) **LUO G, YI J, MA C, CHIÒ A, MITCHELL D, SWINGLER RJ, MILLUL A, BENN E, BEGHI E.** Defective mitochondrial dynamics is an early event in skeletal muscle of an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. PLoS ONE. 2013; 8: e82112. doi:10.1371/journal.pone.0082112
- (36) **MAHONEY DJ, RODRIGUEZ C, DEVRIES M, YASUDA N, TARNOPOLSKY MA.** Effects of high-intensity endurance exercise training in the G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2004; 29: 656-662. doi:10.1002/mus.20004
- (37) **MEZZANI A, PISANO F, CAVALLI A, TOMMASI MA, CORRÀ U, COLOMBO S, GRASSI B, MARZORATI M, PORCELLI S, MORANDI L, GIANNUZZI P.** Reduced exercise capacity in early-stage amyotrophic lateral

- sclerosis: Role of skeletal muscle. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012; 13: 87-94. doi:10.3109/17482968.2011.601463
- (38) **MOON HS, DINGER F, MANTZOROS CS.** Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism.* 2013; 62: 1131-1136. doi:10.1016/j.metabol.2013.04.007
- (39) **NORTON S, MATTHEWS FE, BARNES DE, YAFFE K, BRAYNE C.** Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 788-794.
- (40) **PANG TY, STAM NC, NITHIANANTHARAJAH J, HOWARD ML, HANNAN AJ.** Differential effects of voluntary physical exercise on behavioral and brain-derived neurotrophic factor expression deficits in Huntington's disease transgenic mice. *Neuroscience.* 2006; 141: 569-584. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.04.013
- (41) **PATEL BP, HAMADEH MJ.** Nutritional and exercise-based interventions in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Nutr.* 2009; 28: 604-617. doi:10.1016/j.clnu.2009.06.002
- (42) **PATTEN AR, SICKMANN H, HRYCIW BN, KUCHARSKY T, PARTON R, KERNICK A, CHRISTIE BR.** Long-term exercise is needed to enhance synaptic plasticity in the hippocampus. *Learn Mem.* 2013; 20: 642-647. doi:10.1101/lm.030635.113
- (43) **PIAZZA O, SIREN AL, EHRENREICH H.** Soccer, neurotrauma and amyotrophic lateral sclerosis: is there a connection? *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 505-508. doi:10.1185/030079904125003296
- (44) **PILEGAARD H, SALTIN B, NEUFER PD.** Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1alpha gene in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2003; 546: 851-858. doi:10.1113/jphysiol.2002.034850
- (45) **PRINGSHEIM T, WILTSHIRE K, DAY L, DYKEMAN J, STEEVES T, JETTE N.** The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2012; 27: 1083-91.
- (46) **PRZEDBORSKI S, VILA M, JACKSON-LEWIS V.** Neurodegeneration: what is it and where are we? *J Clin Invest.* 2003; 111: 3-10. doi:10.1172/JCI200317522
- (47) **PUIGSERVER P, WU Z, PARK CW, GRAVES R, WRIGHT M, SPIEGELMAN BM.** A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell.* 1998; 92: 829-839. doi:10.1016/S0092-8674(00)81410-5
- (48) **PUPILLO E, MESSINA P, GIUSSANI G, LOGROSCINO G, ZOCCOLELLA S, CHI A, CALVO A, CORBO M, LUNETTA C, MARIN B, MITCHELL D, HARDIMAN O, ROONEY J, STEVIC Z, BANDETTINI DI POGGIO M, FILOSTO M, COTELLI MS, PERINI M, RIVA N, TREMOLIZZO L, VITELLI E, DAMIANI D, BEGHI E.** Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study. *Ann Neurol.* 2014; 75: 708-716. doi:10.1002/ana.24150
- (49) **REINER A, ALBIN RL, ANDERSON KD, D'AMATO CJ, PENNEY JB, YOUNG AB.** Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988; 85: 5733-5737. doi:10.1073/pnas.85.15.5733
- (50) **REINSBERGER C.** Of running mice and exercising humans – the quest for mechanisms and biomarkers of exercise induced neurogenesis and plasticity. *Dtsch Z Sportmed.* 2015; 66: 36-41. doi:10.5960/dzsm.2015.165
- (51) **RENOIR T, CHEVARIN C, LANFUMEY L, HANNAN AJ.** Effect of enhanced voluntary physical exercise on brain levels of monoamines in Huntington disease mice. *PLoS Curr.* 2011; 3: RRN1281. doi:10.1371/currents.RRN1281
- (52) **RENOIR T, PANG TY, ZAJAC MS, CHAN G, DU X, LEANG L, CHEVARIN C, LANFUMEY L, HANNAN AJ.** Treatment of depressive-like behaviour in Huntington's disease mice by chronic sertraline and exercise. *Br J Pharmacol.* 2012; 165: 1375-1389. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01567.x
- (53) **ROBERTS JS, UHLMANN WR.** Genetic susceptibility testing for neurodegenerative diseases: ethical and practice issues. *Prog Neurobiol.* 2013; 110: 89-101. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.02.005
- (54) **RUSSELL AP, HESSELINK MK, LO SK, SCHRAUWEN P.** Regulation of metabolic transcriptional co-activators and transcription factors with acute exercise. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2005; 19: 986-8.
- (55) **SAFT C, ZANGE J, ANDRICH J, MÜLLER K, LINDENBERG K, LANDWEHRMEYER B, VORGERD M, KRAUS PH, PRZUNTEK H, SCHÖLS L.** Mitochondrial impairment in patients and asymptomatic mutation carriers of Huntington's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2005; 20: 674-679.
- (56) **SANJAK M, BRAVVER E, BOCKENEK WL, NORTON HJ, BROOKS BR.** Supported treadmill ambulation for amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010; 91: 1920-1929. doi:10.1016/j.apmr.2010.08.009
- (57) **THAU N, KNIPPENBERG S, KORNER S, RATH KJ, DENGLER R, PETRI S.** Decreased mRNA expression of PGC-1alpha and PGC-1alpha-regulated factors in the SOD1G93A ALS mouse model and in human sporadic ALS. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012; 71: 1064-1074. doi:10.1097/NEN.0b013e318275df4b
- (58) **TURNER C, COOPER JM, SCHAPIRA AH.** Clinical correlates of mitochondrial function in Huntington's disease muscle. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2007 15; 22: 1715-1721.
- (59) **TURNER MR, BOWSER R, BRUIJN L, DUPUISDE L, LUDOLPHE A, MCGRATHF M, MANFREDIG G, MARAGAKISH N, MILLERI RG, PULLMANJ SL, RUTKOVEK SB, SHAWL PJ, SHEFNERM J, FISCHBECKN KH.** Mechanisms, models and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration.* 2013; 14: 19-32.
- (60) **VAN DELLEN A, CORDERY PM, SPIRES TL, BLAKEMORE C, HANNAN AJ.** Wheel running from a juvenile age delays onset of specific motor deficits but does not alter protein aggregate density in a mouse model of Huntington's disease. *BMC Neurosci.* 2008; 9: 34. doi:10.1186/1471-2202-9-34
- (61) **VAUGHAN RA, GANNON NP, BARBERENA MA, GARCIA-SMITH R, BISOFFI M, MERMIER CM, CONN CA, TRUJILLO KA.** Characterization of the metabolic effects of Irisin on skeletal muscle in vitro. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 711-718. doi:10.1111/dom.12268
- (62) **VELDINK JH, KALMIJN S, GROENEVELD GJ, TITLAER MJ, WOKKE JH, VAN DEN BERG LH.** Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology.* 2005; 64: 241-245. doi:10.1212/01.WNL.0000149513.82332.5C
- (63) **WEYDT P, HÜBERS A, LUDOLPH AC, WEISHAUPT JH.** Genetische Diagnostik der amyotrophen Lateralsklerose. *Med Genetik.* 2013; 25: 352-357. doi:10.1007/s11825-013-0408-6
- (64) **WEYDT P, LANDWEHRMEYER GB, LUDOLPH AC.** Huntington's disease: Etiology pathology, and pathogenesis. In: Schapira AHV, Lang AET, Fahn S, editors. *Movement disorders 4.* Saunders Elsevier, Philadelphia, PA. 2010; 417-431.
- (65) **WEYDT P, PINEDA VV, TORRENCE AE, LIBBY RT, SATTERFIELD TF, LAZAROWSKI ER, GILBERT ML, MORTON GJ, BAMMLER TK, STRAND AD, CUI L, BEYER RP, EASLEY CN, SMITH AC, KRAINC D, LUQUET S, SWEET IR, SCHWARTZ MW, LA SPADA AR.** Thermoregulatory and metabolic defects in Huntington's disease transgenic mice implicate PGC-1alpha in Huntington's disease neurodegeneration. *Cell Metab.* 2006; 4: 349-362. doi:10.1016/j.cmet.2006.10.004
- (66) **WILD EJ, TABRIZI SJ.** Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20: 681-687. doi:10.1097/WCO.0b013e3282f12074
- (67) **WILLIAMS S, HERON L, FRANCE K, MULROONEY P, EDMONDSTON SJ.** Huntington's Disease: Characteristics of Fallers. *Physiother Res Int.* 2014. doi:10.1002/pri.1577
- (68) **WRANN CD, WHITE JP, SALOGIANNIS J, LAZNIK-BOGOSLAVSKI D, WU J, MA D, LIN JD, GREENBERG ME, SPIEGELMAN BM.** Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1alpha/FNDC5 pathway. *Cell Metab.* 2013; 18: 649-659. doi:10.1016/j.cmet.2013.09.008
- (69) **YANG F, TROLLE LAGERROS Y, BELLOCCO R, ADAMI H-O, FANG F, PEDERSEN NL, WIRDEFELDT K.** Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain: a journal of neurology.* 2015; 138: 269-275. doi:10.1093/brain/awu323
- (70) **YANG Y, CREER A, JEMIOLO B, TRAPPE S.** Time course of myogenic and metabolic gene expression in response to acute exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2005; 98: 1745-1752. doi:10.1152/jappphysiol.01185.2004
- (71) **ZIMMER P, OBERSTE M, BLOCH W.** Einfluss von Sport auf das zentrale Nervensystem – Molekulare und zelluläre Wirkmechanismen. *Dtsch Z Sportmed.* 2015; 66: 42-49. doi:10.5960/dzsm.2015.164