Müller P

Körperliche Aktivität und Sport in der Prävention und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen

Physical Activity and Sports in the Prevention and Therapy of Neurodegenerative Diseases

EDITORIAL

ACCEPTED: December 2019
PUBLISHED ONLINE: June 2020
DOI: 10.5960/dzsm.2020.418

Müller P. Körperliche Aktivität und Sport in der Prävention und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen. Dtsch Z Sportmed. 2020; 71: 113-116.

Dr. Patrick Müller
Junior Editor German Journal of Sports Medicine

Aufgrund zahlreicher medizinischer, hygienischer und technischer Fortschritte ist die Lebenserwartung in Deutschland von knapp 30 Jahren im 19. Jahrhundert auf aktuell über 80 Jahre angestiegen. Demographische Daten besagen, dass jedes zweite heutzutage geborene Kind 100 Jahre alt werden wird. Diese positive Entwicklung geht jedoch mit einer Zunahme altersassoziierter Erkrankungen des metabolischen Systems (Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas etc.), des Herz- und Kreislaufsystems (Koronare Herzkrankheit, Hypertonie etc.), des Bewegungsapparates (Sarkopenie, Arthrose etc.) und des zentralen Nervensystems (Demenzen, Amyotrophe Lateralsklerose, Parkinson etc.) einher. Insbesondere die Zunahme von neurodegenerativen Erkrankungen (speziell Demenzen) stellt das Gesundheitssystem vor gravierende Herausforderungen.

Neurodegenerative Erkrankungen

Neurodegenerative Erkrankungen bilden einen Oberbegriff für Krankheitsbilder, die durch einen progredienten Nervenzelluntergang charakterisiert sind. Die häufigsten neurodegenerative Erkrankungen sind mit einem Anteil von ca. 60-70% dementielle Erkrankungen (z. B. Morbus Alzheimer, Frontotemporale Demenz, Vaskuläre Demenz). Weitere neurodegenerative Erkrankungen sind unter anderem Morbus Parkinson (zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung), Chorea Huntington und Motoneuronenerkrankungen (z. B. Amyotrophe Lateralsklerose). Der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen ist das Alter. Unter anderem aufgrund der hohen Inzidenz und Prävalenz liegt der Fokus der derzeitigen Forschung zu neurodegenerativen Erkrankungen bei den Demenzen. So ist basierend auf Krankenkassen- und Surveydaten in Deutschland mit einem Anstieg dementieller Erkrankungen von aktuell 1 bis 1,5 Millionen auf bis zu 3,5 Millionen im Jahr 2050 zu rechnen.

Demenz ist wiederum ein weiterer Oberbegriff für Krankheitsbilder, welche durch eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses sowie weiterer kognitiver Fähigkeiten charakterisiert sind. Demenzen können in primäre und sekundäre Demenzen unterschieden werden, wobei den primären Demenzen ein neurodegenerativer Pathomechanismus zu Grunde liegt und die sekundären Demenzen Folge einer anderen (zumeist) organischen Erkrankung (z. B. Hyponatriämie, Vitaminmangel) bzw. Intoxikation sind. Obwohl sekundäre Demenzformen nur 2% aller Demenzen bedingen, ist deren Kenntnis und Diagnostik elementar, da sie oftmals durch eine Behandlung der Grunderkrankung reversibel sind. Primäre Demenzformen sind die Alzheimer-Demenz (häufigste Form mit einem Anteil von 50-75%), Frontotemporale Demenz, Lewy-Body-Demenz, vaskuläre Demenzen sowie gemischte Demenzformen. Bisher gibt es für die Behandlung der Demenzen jedoch keine kausal wirksamen pharmakologischen Therapien, die derzeitigen Acetylcholinesterase-Hemmer (Galantamin, Donepezil und Rivastigmin) sowie der NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor) Antagonist Memantin können den Progress der Erkrankung lediglich verlangsamen (10, 11). In diesem Kontext gewinnen nichtpharmakologische, präventive Interventionsansätze zunehmend an Bedeutung. Ansatzpunkt für Präventionsmaßnamen sind modifizierbare Risikofaktoren wie Bewegungsmangel, Depression, Übergewicht, Bluthochdruck und Diabetes mellitus. In Deutschland (und weiteren westlichen Ländern) hat die körperliche Inaktivität den höchsten prognostizierbaren Einfluss auf dementielle Erkrankungen. Aktuelle Hochrechnungen gehen davon aus, dass eine 10- bis 50-prozentige Reduktion der modifizierbaren Risikofaktoren die Anzahl der Demenz-Erkrankungen in Deutschland um 23.000 bis 130.000 Fälle reduzieren könnte.

Insbesondere die lange, aysmptomatisch verlaufende präklinische Phase (ca. 20 Jahre) der Alzheimer-Demenz bietet viel Potential zur gezielten präventiven Intervention durch Lebensstilmodifikationen und sportives Training (9).

Sportinduzierte Neuroplastizität

Der Einfluss von körperlicher Aktivität und sportlichen Trainings auf Kognition ist bereits seit Jahrzehnten ein zentraler Forschungsschwerpunkt der Neurowissenschaft. Diesbezüglich zeigt die aktuelle Studienlage, dass sowohl eine einmalige Sporteinheit (acute exercise) (2) als auch regelmäßige körperliche Aktivität und sportliches Training (chronic exercise) (3) positive Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten haben. Das menschliche Gehirn ist dabei bis in das hohe Lebensalter in der Lage, sich strukturell und funktionell an Belastungen anzupassen, eine Fähigkeit, die als neuronale Plastizität bezeichnet wird. Neurobiologische Mechanismen der Neuroplastizität sind unter anderem die Neubildung von ›

Article incorporates the Creative Commons Attribution – Non Commercial License.
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

QR-Code scannen und Artikel online lesen.

KORRESPONDENZADRESSE:
Dr. rer. medic. Patrick Müller
Neuroprotection Lab (AG Müller), German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) within the Helmholtz Association
c/o Universitätsklinikum Magdeburg
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
: patrick.mueller@dzne.de

Nervenzellen (Neurogenese), die Bildung neuer Gefäße (Angiogenese) und die Bildung neuer Kontaktstellen zwischen den Nervenzellen (Synaptogenese).

Ein aktuell kontrovers diskutierter Aspekt in der Neurowissenschaft ist die adulte Neurogenese. Bis in die 1990er Jahre galt in der Medizin und der Neurowissenschaft das Dogma, dass nach der Geburt keine neuen Nervenzellen im menschlichen Gehirn gebildet werden können. Im Jahr 1998 konnten Erickson und Kollegen erstmals die Neubildung von Nervenzellen im adulten Hippocampus, einer zentralen Struktur für Gedächtnisfunktionen, nachweisen (5). Studien im Tiermodell haben gezeigt, dass insbesondere körperliche Aktivität und eine abwechslungsreiche Umgebung die Anzahl der neugebildeten Nervenzellen und deren Integration in bestehende neuronale Netzwerke fördert. In den vergangenen zwei Jahren wurden jedoch unter anderem im Journal Nature mehrere Studien publiziert, die die adulte Neurogenese negieren (18). Diesbezüglich resultiert auch die Fragestellung, inwiefern körperliche Aktivität und sportliches Training die Neurogenese induzieren oder ob die positiven Effekte über andere neurobiologische Mechanismen (Angiogenese, Synaptogenese etc.) vermittelt wird. In diesem Kontext ist jedoch auch zu konstatieren, dass die neurobiologischen Mechanismen von sportinduzierter Neuroplastizität bis heute kaum verstanden sind (8). Potentielle molekulare und zelluläre Wirkmechanismen sind unter anderem:

- Wachstumfsfaktoren (z. B. brain-derived neurotrophic factors [BDNF], vascular endothelial growth factor [VEGF], insuline-like growth factor 1 [IGF-1]
- gesteigerte cerebrale Durchblutung
- reduzierte systemische Inflammation (22, 23).

Körperliche Aktivität und Sport in der Prävention dementieller Erkrankungen

Zahlreiche epidemiologische, Querschnitts- und Interventionsstudien deuten an, dass körperliche Aktivität und sportliches Training das Demenzrisiko signifikant reduzieren kann (12). Eine Metaanalyse von Hamer & Chida aus dem Jahr 2009, welche 16 prospektive Studien inkludierte, resümierte eine Reduktion des Demenzrisikos von 28 Prozent und des Alzheimer-Demenzrisikos um bis zu 45 Prozent durch körperliche Aktivität (6). In mehreren Querschnittstudien wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit (ermittelt mittels $\dot{V}O_2max$), dem Hippocampusvolumen und kognitiven Fähigkeiten gezeigt (12). Randomisierte Interventionsstudien zeigen hingegen zum Teil gemischte Ergebnisse (1). In einer Landmark-Studie aus dem Jahr 2011 konnten Erickson und Kollegen zeigen, dass ein einjähriges aerobes Ausdauertraining zu einer Zunahme des Hippcampusvolumen und einer Verbesserung von Gedächtnisleistungen führt (4). Ein aktueller Cochrane-Review (basierend auf 12 Studien mit 754 Teilnehmern) resümiert jedoch keine Evidenz für positive Effekte eines aeroben Ausdauertraining auf kognitive Fähigkeiten bei älteren Menschen (21). Potentielle Ursachen könnten zu kleine Stichproben, zu kurze Interventionszeiträume mit einer zu geringen Intensität, Testbatterien mit geringer Sensitivität und weitere sein. Aufgrund der teilweise inkonsistenten Forschungslage stehen Leitlinien zur Bedeutung von körperlicher Aktivität und Sport in der Prävention von dementiellen Erkrankungen noch aus. Diesbezüglich empfehlen Voss und Kollegen Richtlinien für die zukünftige Forschung, um die Erstellung von Leitlinien zu beschleunigen (20). In diesem Kontext soll unter anderem ein Fokus auf hippocampale Gedächtnisfähigkeiten (z. B. mittels pattern separation) gelegt werden.

Aufgrund der multifaktoriellen Genese dementieller Erkrankungen wurde in den letzten Jahren verstärkt der Einfluss multidimensionaler Interventionskonzepte auf die Demenzprävention untersucht (9). Abgeschlossene Studien mit einer Probandenanzahl von jeweils über 1000 sind FINGER (Finnland, n=1260), PreDIVA (Niederlande, n=3526) und MAPT (Frankreich, n=1680). Ergebnisse der FINGER-Studie haben gezeigt, dass eine zweijährige multidimensionale Intervention (Sport, Ernährung, kognitives Training, Vaskuläres Monitoring) kognitive Abbauprozesse bei Personen mit einem erhöhten Demenzrisiko aufhalten kann (14). Ergebnisse der 5- bzw. 7-Jahres Follow-up Untersuchungen sind aktuell in Bearbeitung.

Die primären Ergebnisse der MAPT sowie PreDIVA-Studie waren weniger eindrücklich. Sekundäre Analysen haben jedoch auch in diesen zwei Studien gezeigt, dass Personen mit einem erhöhten Demenzrisiko von der Intervention besonders profitierten. Rosenberg und Kollegen resultieren drei zentrale Schlussfolgerungen aus den bisherigen multidimensionalen Ansätzen. So ist es (i) elementar, die richtige Zielgruppe (insbesondere Personen mit einem erhöhten Demenzrisiko), (ii) so früh wie möglich (höchste Potential der Prävention bei kognitiv-gesunden und jüngeren Senioren) und (iii) mit einer intensiven Intervention zu untersuchen (17). Basierend auf den positiven Ergebnissen der finnischen FINGER-Studie läuft aktuell eine World-Wide FINGERS-Studie (https://alz.org/wwfingers).

Körperliche Aktivität und Sport in der Therapie dementieller Erkrankungen

Die Anzahl randomisierter, kontrollierter Interventionsstudien zu den Effekten von Sport bei dementiellen Erkrankungen (bzw. leichter kognitiver Beeinträchtigung) ist deutlich geringer als bei kognitiv-gesunden Senioren. Eine aktuelle Metaanalyse (basierend auf 13 randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien mit 673 Demenzpatienten) konstatiert, dass körperliche Aktivität und Sport kognitive Fähigkeiten und Aktivitäten des täglichen Lebens verbessern können. Die Effektstärke und Evidenzlage sind jedoch gering.

Ein weiterer wichtiger Aspekt im Kontext dementieller Erkrankungen sind neuropsychiatrische Komorbiditäten. Metaanalysen berichten eine Prävalenz von neuropsychiatrischen Symptomen (Depression, psychomotorische Unruhe, Angst, Aggressivität, Schlafstörungen) von 60 bis 90 Prozent. Diese stellen einen gravierenden Einschnitt in die Autonomie und Lebensqualität der Patienten dar. Die dänische ADEX-Studie konnte diesbezüglich zeigen, dass eine moderat bis hochintensive Sportintervention zu einer signifikanten Verbesserung der neuropsychiatrischen Symptome bei Demenz-Patienten führt.

Körperliche Aktivität und Sport in der Prävention und Therapie weiterer neurodegenerativer Erkrankungen

Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Pathophysiologischer Mechanismus der Parkinson-Erkrankung ist ein Nervenzelluntergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra. Klinisch manifestiert sich Parkinson mit der klassischen Trias aus Akinese, Rigor und Ruhetremor sowie posturaler Instabilität. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass körperliche Aktivität das Parkinsonrisiko signifikant reduzieren kann. Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien haben positive Effekte von Physiotherapie und Sport auf motorische Fähigkeiten und Neuroplastizität bei Parkinson-Patienten gezeigt (15) und sollen nach aktueller S3-Leitlinie der DGN (Deutsche Gesellschaft

für Neurologie) Bestandteil der Therapie sein. Welche Trainingsform (Ausdauertraining, Krafttraining, Tanztraining etc.) mit welcher Belastungsintensität die optimalste Therapieform darstellt, muss in weiteren Interventionsstudien verifiziert werden.

Die Forschungslage bezüglich der Effekte von körperlicher Aktivität und Sport in der Prävention und Therapie seltener neurodegenerativer Erkrankungen (z. B. ALS (amyotrophischer Lateralsklerose), Chorea Huntington) ist inkonsistent (24). Bei der ALS und Chorea Huntington weisen mehrere Fall-Kontroll-Studien mit geringen Patientenzahlen auf einen Zusammenhang von körperlicher Aktivität und dem Krankheitsrisiko bzw. der Krankheitsprogression hin. Bei der ALS konnte eine europäische Fall-Kontroll-Studie (mit 652 ALS-Patienten) jedoch keinen negativen Effekt von körperlicher Aktivität feststellen (16). Tierexperimentelle und humane Studien mit geringen Patientenzahlen weisen darauf hin, dass niedrig bis moderates körperliches Training die Leistungsfähigkeit bei ALS-Patienten verbessern kann (24). Für die sportmedizinische Praxis fehlen jedoch klare Leitlinien für den Einsatz von Bewegung und Sport in der Prävention und Therapie seltener neurodegenerativer Erkrankungen. Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien sind deshalb zwingend erforderlich.

Fazit & Ausblick

In den vergangenen Jahren ist das Forschungsinteresse bezüglich der Effekte von körperlicher Aktivität und Sport auf neurodegenerative Erkrankungen zunehmend gewachsen. Körperliche Aktivität und Sport sind kostengünstige und nebenwirkungsarme (-freie) Interventionsformen, die während der gesamten Lebensspanne zahlreiche positive Gesundheitsvorteile mit sich bringen. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass sowohl körperliche Aktivität als auch Sport besonders in der Prävention dementieller Erkrankungen eine zentrale Rolle spielen. Die Effekte von Trainingsinterventionen bei Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI) und Demenz sind deutlich geringer. Dies impliziert, dass eine frühzeitige Intervention notwendig ist. Aus neurowissenschaftlicher und sportmedizinischer Sicht sind lebenslange körperliche Aktivität und Sporttraining optimal für die Prävention dementieller Erkrankungen. Für die sportmedizinische Praxis fehlen jedoch klare Leitlinien für den Einsatz von Bewegung und Sport in der Prävention und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen.

Zukünftige Studien sollten den Dosis-Wirkungsmechanismus verschiedener Interventionsformen (7, 19), das Potential personalisierter Sportinterventionen (13) und die neurobiologischen Mechanismen von sportinduzierter Neuroplastizität untersuchen.

Literatur

(1) **BRINI S, SOHRABI HR, PEIFFER JJ, KARRASCH M, HÄMÄLÄINEN H, MARTINS RN, FAIRCHILD TJ.** Physical Activity in Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline: A Narrative Review. Sports Med. 2018; 48: 29-44. doi:10.1007/s40279-017-0787-y

(2) **CHANG YK, LABBAN JD, GAPIN JI, ETNIER JL.** The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. Brain Res. 2012; 1453: 87-101. doi:10.1016/j.brainres.2012.02.068

(3) **COLCOMBE S, KRAMER AF.** Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. Psychol Sci. 2003; 14: 125-130. doi:10.1111/1467-9280.t01-1-01430

(4) **ERICKSON KI, VOSS MW, PRAKASH RS, BASAK C, SZABO A, CHADDOCK L, KIM JS, HEO S, ALVES H, WHITE SM, WOJCICKI TR, MAILEY E, VIEIRA VJ, MARTIN SA, PENCE BD, WOODS JA, MCAULEY E, KRAMER AF.** Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108: 3017-3022. doi:10.1073/pnas.1015950108

(5) **ERIKSSON PS, PERFILIEVA E, BJÖRK-ERIKSSON T, ALBORN AM, NORDBORG C, PETERSON DA, GAGE FH.** Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat Med. 1998; 4: 1313-1317. doi:10.1038/3305

(6) **HAMER M, CHIDA Y.** Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. Psychol Med. 2009; 39: 3-11. doi:10.1017/S0033291708003681

(7) **HEROLD F, MÜLLER P, GRONWALD T, MÜLLER NG.** Dose-Response Matters! - A Perspective on the Exercise Prescription in Exercise-Cognition Research. Front Psychol. 2019; 10: 2338. doi:10.3389/fpsyg.2019.02338

(8) **KEMPERMANN G.** Neurodegenerative Erkrankungen und zelluläre Plastizität als sportmedizinische Herausforderung. Dtsch Z Sportmed. 2015; 66: 31-35. doi:10.5960/dzsm.2015.163

(9) **KIVIPELTO M, MANGIALASCHE F, NGANDU T.** Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2018; 14: 653-666. doi:10.1038/s41582-018-0070-3

(10) **MASTERS CL, BATEMAN R, BLENNOW K, ROWE CC, SPERLING RA, CUMMINGS JL.** Alzheimer's disease. Nat Rev Dis Primers. 2015; 1: 15056. doi:10.1038/nrdp.2015.56

(11) **MÜLLER P, FENDT M, MÜLLER NG.** Pharmakologische Therapie der Alzheimer-Demenz : Aktueller Stand und Perspektiven. Internist (Berl). 2019; 60: 761-768. doi:10.1007/s00108-019-0625-4

(12) **MÜLLER P, SCHMICKER M, MÜLLER NG.** Präventionsstrategien gegen Demenz. Z Gerontol Geriatr. 2017; 50: 89-95. doi:10.1007/s00391-017-1202-x

(13) **MÜLLERS P, TAUBERT M, MÜLLER NG.** Physical Exercise as Personalized Medicine for Dementia Prevention? Front Physiol. 2019; 10. doi:10.3389/fphys.2019.00672

(14) **NGANDU T, LEHTISALO J, SOLOMON A, LEVÄLAHTI E, AHTILUOTO S, ANTIKAINEN R, BÄCKMAN L, HÄNNINEN T, JULA A, LAATIKAINEN T, LINDSTRÖM J, MANGIALASCHE F, PAAJANEN T, PAJALA S, PELTONEN M, RAURAMAA R, STIGSDOTTER-NEELY A, STRANDBERG T, TUOMILEHTO J, SOININEN H, KIVIPELTO M.** 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. Lancet. 2015; 385: 2255-2263. doi:10.1016/S0140-6736(15)60461-5

(15) **PETZINGER GM, FISHER BE, MCEWEN S, BEELER JA, WALSH JP, JAKOWEC MW.** Exercise-enhanced Neuroplasticity Targeting Motor and Cognitive Circuitry in Parkinson's Disease. Lancet Neurol. 2013; 12: 716-726. doi:10.1016/S1474-4422(13)70123-6

(16) **PUPILLO E, MESSINA P, GIUSSANI G, LOGROSCINO G, ZOCCOLELLA S, CHIÒ A, CALVO A, CORBO M, LUNETTA C, MARIN B, MITCHELL D, HARDIMAN O, ROONEY J, STEVIC Z, DI BANDETTINI 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

(17) **ROSENBERG A, MANGIALASCHE F, NGANDU T, SOLOMON A, KIVIPELTO M.** Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. J Prev Alzheimers Dis. 2020; 7: 29-36. doi:10.14283/jpad.2019.41

(18) **SORRELLS SF, PAREDES MF, CEBRIAN-SILLA A, SANDOVAL K, QI D, KELLEY KW, JAMES D, MAYER S, CHANG J, AUGUSTE KI, CHANG EF, GUTIERREZ AJ, KRIEGSTEIN AR, MATHERN GW, OLDHAM MC, HUANG EJ, GARCIA-VERDUGO JM, YANG Z, ALVAREZ-BUYLLA A.** Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. Nature. 2018; 555: 377-381. doi:10.1038/nature25975

(19) **STRÖHLEIN JK, VAN DEN BONGARD F, BARTHEL T, REINSBERGER C.** Dose-response-relationship between physical activity and cognition in elderly. Dtsch Z Sportmed. 2017; 68: 234-242. doi:10.5960/dzsm.2017.300

(20) **VOSS MW, SOTO C, YOO S, SODOMA M, VIVAR C, VAN PRAAG H.** Exercise and Hippocampal Memory Systems. Trends Cogn Sci. 2019; 23: 318-333. doi:10.1016/j.tics.2019.01.006

(21) **YOUNG J, ANGEVAREN M, RUSTED J, TABET N.** Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2015; CD005381. doi:10.1002/14651858.CD005381.pub4

(22) **ZIMMER P, BANSI J, RADEMACHER A, SCHLAGHECK ML, WALZIK D, PROSCHINGER S, BLOCH W, JOISTEN N.** Exercise-neuroimmunology – from bench to bedside. Dtsch Z Sportmed. 2019; 70: 227-234. doi:10.5960/dzsm.2019.392

(23) **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

(24) **ZÜGEL M, WEYDT P.** Sports and Physical Activity in Patients Suffering from Rare Neurodegenerative Diseases: How Much is too Much, how Much is too Little? Dtsch Z Sportmed. 2015; 66: 300-307. doi:10.5960/dzsm.2015.206