

Aus dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Untersuchungen zum Einfluss von sportinduzierter Neuroplastizität bei kognitiv gesunden Senioren im Kontext der Demenzprävention

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. rer. medic.

(doctor rerum medicarum)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von M. A. Patrick Müller

aus Magdeburg

Magdeburg 2018

Bibliographische Beschreibung

Müller, Patrick:

Untersuchungen zum Einfluss von sportinduzierter Neuroplastizität bei kognitiv gesunden Senioren im Kontext der Demenzprävention. – 2018. – 88 Bl., 1 Tab., 13 Abb., 4 Anl.

Kurzreferat

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Untersuchung der Auswirkungen von multimodalem Tanzen im Vergleich zu aerobem Gesundheitssport auf die Neuroplastizität und die Sturzprophylaxe bei gesunden Senioren. Im Rahmen einer 18-monatigen randomisierten kontrollierten Interventionsstudie wurde erstmals der Einfluss eines Tanztrainings im Vergleich zu einem klassischen Gesundheitssporttraining auf kognitive Parameter, Gleichgewichtsfähigkeiten, kardiovaskuläre Fitness, neurotrophe Wachstumsfaktoren sowie strukturelle Hirnveränderungen bei kognitiv gesunden Senioren im Alter von 63 bis 80 Jahren untersucht. Mittels voxelbasierter Morphometrie (VBM) konnten in der Tanzgruppe nach 18-monatiger Trainingsintervention signifikante Volumenzunahmen der grauen Hirnsubstanz in prämotorischen und parahippocampalen Regionen gezeigt werden. Diese Volumenzunahmen gingen mit einem signifikanten Anstieg des Nervenwachstumsfaktors BDNF (brain-derived neurotrophic factor) im Blutplasma einher. Des Weiteren zeigte sich lediglich in der Tanzgruppe eine signifikante Verbesserung der Gleichgewichtsfähigkeiten nach 18-monatiger Intervention. Kardiovaskuläre Fitnessfaktoren sowie kognitive Parameter konstatieren keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Befunde dieser Arbeit weisen darauf hin, dass ein multimodales Tanztraining einem klassischen Gesundheitstraining bezüglich der Neuroplastizität und der Sturzprophylaxe überlegen sein könnte und somit einen wichtigen Beitrag zur Autonomie im Alter liefern kann.

Schlüsselwörter

Alzheimer-Demenz, Neuroplastizität, Demenzprävention, Tanzen, Sport, Sturzprophylaxe, Erfolgreiches Altern

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Notger G. Müller, der mir die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Forschung neben dem Medizinstudium eröffnet hat. Für sein Vertrauen und die intensive Betreuung bedanke ich mich von ganzem Herzen.

Ebenso gilt mein herzlicher Dank Frau Prof. Dr. phil. Anita Hökelmann, die mich seit meinem Studium der Sportwissenschaft begleitet. Ihre Unterstützung und Ihr Rat waren zentrale Stützen in den letzten Jahren. Mein herzlicher Dank gilt an dieser Stelle auch Herrn Prof. Dr. phil. Peter Blaser, der mir auf dem eingeschlagenen Weg viel Unterstützung schenkte.

Bedanken möchte ich mich auch bei all jenen Personen, die mit ihrer fachlichen und moralischen Hilfe, durch anregende Diskussionen und sonstige Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. An dieser Stelle gilt mein Dank insbesondere Frau Dr. phil. Kathrin Rehfeld für die Zusammenarbeit in den letzten Jahren. Zudem danke ich den zahlreichen Coautorinnen und Coautoren. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit hat mir eine Vielzahl an Möglichkeiten eröffnet, mich persönlich als auch fachlich weiterzuentwickeln.

Diese Arbeit wäre jedoch ohne die Mitwirkung vieler Menschen nie entstanden. Mein Dank gilt in diesem Rahmen den Mitarbeitern des Instituts für Sportwissenschaft und dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere Frau Dr. rer. nat. Marlen Schmicker und Herrn Milos Dordevic für deren Hilfsbereitschaft und die herzliche Arbeitsatmosphäre im Büro. Ein besonderes Anliegen ist es mir diesbezüglich auch, den Teilnehmern der Interventionsstudie zu danken. Für das Lektorat dieser Arbeit gilt mein Dank Frau Wilma Träger.

Der wärmste Dank gebührt jedoch meiner Familie. Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mich in allen Lebenssituationen bedingungslos unterstützt und immer an mich geglaubt haben. Meinem Bruder Marcus, der mir in vielen Lebenssituationen als Vorbild gedient hat. Zu guter Letzt danke ich meiner Frau, die mich immer zum Lächeln bringt, mich immer wieder auf den Boden der Tatsachen zurückholt und als beste Lehrerin der Welt jede Arbeit von mir Korrektur liest.

INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNG	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
LISTE DER REFERENZPUBLIKATIONEN	7
1 EINLEITUNG	8
2 THEORETISCHER HINTERGRUND	9
2.1 Die alternde Gesellschaft im Kontext des demographischen Wandels	9
2.2 Auswirkungen des Alterungsprozesses auf Kognition und Hirnstrukturen	10
2.3 Pathologische Alterungsprozesse	13
2.4 Adulte Neuroplastizität und Demenzprävention	16
2.5 Neuroplastizität und Tanzen	18
2.6 Sturzprophylaxe und Autonomie im Alter	18
3 PROBLEM- UND ZIELSTELLUNG	20
4 VERÖFFENTLICHUNGEN UND ERGEBNISSE	21
4.1 Präventionsstrategien gegen Demenz	22
4.2 Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly	22
4.3 Evolution of Neuroplasticity in Response to Physical Activity in Old Age: The Case for Dancing	23
4.4 Dancing or Fitness Sport? The Effects of Two Training Programs on Hippocampal Plasticity and Balance Abilities in Healthy Seniors	24
5 DISKUSSION UND AUSBLICK	25
5.1 Körperliche und kognitive Aktivität zur Demenzprävention	25
5.2 Auswirkungen von Tanzen und Gesundheitssport auf die Neuroplastizität	26
5.3 Einfluss von Tanzen und Gesundheitssport auf das Hippocampusvolumen	27
5.4 Bedeutung von Tanzen und Gesundheitssport für die Gleichgewichtsfähigkeiten	27
5.5 Neurobiologische Mechanismen sportinduzierter Neuroplastizität	28
5.6 Ausblick	29

6 ZUSAMMENFASSUNG.....	30
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	31
SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....	36
CURRICULUM VITAE	37
PUBLIKATIONSLISTE	38
ANLAGEN.....	40

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CA	Cornus ammonis
DG	Dentate Gyrus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
EILISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
IGF	Insulin-like growth factor
ISPW	Institut für Sportwissenschaft
LTP	Langzeitpotenzierung
MCI	Mild cognitive impairment
MRT	Magnetresonanztomographie
NGF	Nervenwachstumsfaktor
NT-3	Neurotrophin 3
PAR	Populationsbasierte attributable Risiken
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SPM 12	Statistical parametric mapping 12
VBM	Voxelbasierter Morphometrie
VEGF	Vascular endothelial growth factor

LISTE DER REFERENZPUBLIKATIONEN

Publikation 1

MÜLLER P, Schmicker M & Müller NG (2017). Präventionsstrategien gegen Demenz. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie. 50 (Suppl 2): 89–95.
doi: 10.1007/s00391-017-1202-x.

Publikation 2

Rehfeld K, Lüders K, Hökelmann A, Lessmann V, Kaufmann J, Brigadski T, MÜLLER P, Müller NG (2018). Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly. PLoS One.
doi: 10.1371/journal.pone.0196636

Publikation 3

MÜLLER P, Rehfeld K, Schmicker M, Hökelmann A, Dordevic M, Lessmann V, Brigadski T, Kaufmann J & Müller NG (2017). Evolution of neuroplasticity in response to physical activity in old age: the case for dancing. Frontiers in Aging Neuroscience. 9:56.
doi: 10.3389/fnagi.2017.00056

Publikation 4

Rehfeld K*, MÜLLER P*, Aye N, Schmicker M, Dordevic M, Kaufmann J, Hökelmann A & Müller NG (2017). Dancing or fitness sport? The effects of two training programs on hippocampal plasticity and balance abilities in healthy seniors. Frontiers in Human Neuroscience.
doi: 10.3389/fnhum.2017.00305

* These authors have contributed equally to this work.

1 EINLEITUNG

Der Alterungsprozess manifestiert sich in der öffentlichen Diskussion oftmals wie die zwei Seiten derselben Medaille. Auf der einen Seite prägen positive Begriffe, wie der Gewinn an Erfahrung, die Weisheit sowie die Selbstverwirklichung und zunehmende Gelassenheit, die Vorstellung des Menschen vom Altern. Auf der Kehrseite stehen hingegen das langsame Vergessen, Depression, Isolation und Einsamkeit im Alltag.

Historisch betrachtet hat sich das Bild vom Alter und dem Altsein mehrfach radikal verändert. Antike Philosophen wie Platon und Cicero verehrten den Greis als lebenserfahrenen Weisen (Wahl et al., 2004). Im eindimensionalen Entwicklungsmodell des Mittelalters hingegen dominierte ein defizitäres Bild vom Altern, wobei die zweite Lebenshälfte lediglich durch Verluste charakterisiert war. Im 20. Jahrhundert setzte im Kontext zahlreicher gesellschaftlicher Veränderungen ein Paradigmenwechsel bezüglich des Alterungsprozesses ein. Zwar postulierten Vertreter der Existenzphilosophie, wie beispielsweise Jean Améry, einen defizitären Ansatz, wonach der Alterungsprozess primär durch kognitive und körperliche Abbauprozesse gekennzeichnet ist. Moderne Entwicklungskonzepte hingegen betonten die lebenslange Entwicklung und gewannen sowohl gesellschaftlich als auch wissenschaftlich an Bedeutung (Montada, 2002; Baltes, 1990). In diesem Kontext gewinnen zunehmend Theorien des erfolgreichen Alterns an Bedeutung.

Zentrales Ziel erfolgreichen Alterns ist es, die Gesundheit und Selbstständigkeit im Herbst des Lebens zu erhalten. Im Rahmen einer wissenschaftlich fundierten Diskussion muss jedoch berücksichtigt werden, dass das Alter für zahlreiche Erkrankungen, unter anderem auch für die Alzheimer-Demenz¹, den Hauptrisikofaktor darstellt (Alzheimer's Disease International, 2015). Lebensstilfaktoren wie körperliche und geistige Aktivität, soziale Integration, gesunde Ernährung und weitere Faktoren können den Alterungsprozess jedoch positiv beeinflussen und einen fundamentalen Beitrag zum gesunden Altern liefern (Fratiglioni et al., 2004, Steiner et al., 2011).

Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift wird der Einfluss von Sport auf die Neuroplastizität bei gesunden Senioren im Kontext der Demenzprävention untersucht. Dabei geht es um die Fragestellung, welchen Beitrag vor allem kognitiv-motorische Sportarten, insbesondere das Tanzen, zum erfolgreichen Altern darstellen können.

1 Demenz ist der Oberbegriff für Krankheitsbilder, die mit einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses sowie anderer kognitiver Funktionen einhergehen (Oswald, 2004). Mit einem Anteil von 50 bis 75 % ist Morbus Alzheimer die häufigste Demenzerkrankung (Alzheimer's Disease International, 2015).

2 THEORETISCHER HINTERGRUND

Grundlage für die Thematik der Dissertationsschrift bilden gesundheitspolitische Aspekte des demographischen Wandels, allgemeine Auswirkungen des Alterungsprozesses auf kognitive und neuronale Parameter sowie die Fähigkeit des adulten Organismus zur neuronalen Plastizität.

2.1 Die alternde Gesellschaft im Kontext des demographischen Wandels

Der demographische Wandel manifestiert sich in modernen Gesellschaften im Allgemeinen durch geringe Geburtenzahlen bei gleichzeitig steigender Lebenserwartung. Basierend auf zahlreichen medizinischen, hygienischen und technischen Fortschritten hat sich die Lebenserwartung, speziell in westlichen Ländern, seit dem 19. Jahrhundert deutlich erhöht. So betrug die Lebenserwartung beispielsweise im Jahr 1850 ca. 33 Jahre und im Jahr 2015 bereits 78,2 Jahre bei Männern und 83,1 Jahre bei Frauen (Statistisches Bundesamt, 2015). Aktuelle Analysen prognostizieren für das Jahr 2060 eine Lebenserwartung von 85 bis 90 Jahre (ebd.) Diese Entwicklungen führen zu gravierenden Veränderungen in der Altersstruktur. Speziell die Altersgruppe der über 80-Jährigen wird sich von aktuell ca. 5 % bis zum Jahr 2060 auf fast 13 % verdreifachen (Abb. 1).

Bevölkerung nach Altersgruppen
in %

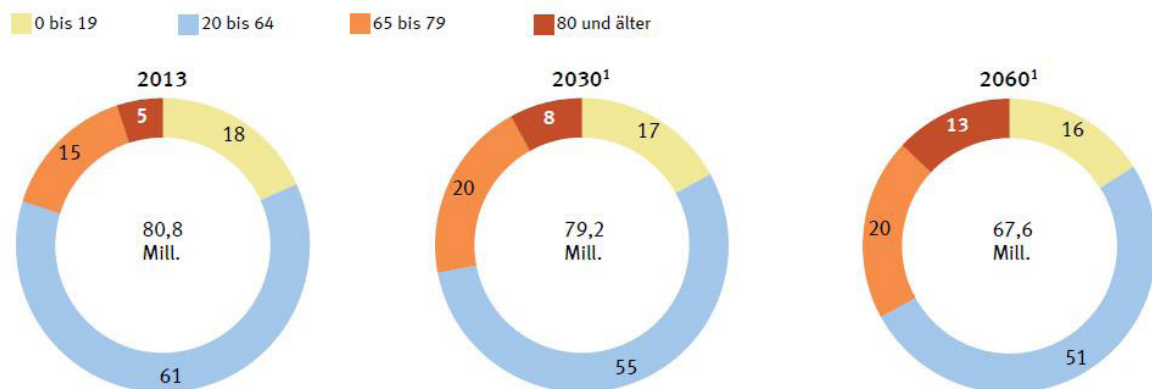


ABB. 1: Prognostizierte Bevölkerung nach Altersgruppen in Prozent (Statistisches Bundesamt, 2015, S. 19).

Diese Veränderungen führen dazu, dass es erheblich mehr Senioren im Verhältnis zur Bevölkerung im Erwerbsalter geben wird. Diese Verschiebung manifestiert sich speziell im sogenannten Altenquotienten. Er gibt an, wie viele Senioren auf 100 Erwerbstätige kommen. So entfielen im Jahr 2013 auf 100 Erwerbstätige (von 20 bis 64 Jahre) 34 Personen im Alter von über 65 Jahre. Nach aktuellen Prognosen des Statistischen Bundesamtes werden im Jahr 2060 (bei schwachen Migrationsbewegungen) ungefähr 65 Senioren auf 100 Erwerbstätige kommen (Abb. 2). Diese Veränderungen stellen für das Renten- und das Gesundheitssystem erhebliche Belastungen dar und erfordern innovative Lösungsansätze, um zukünftig auch Senioren als Bestandteil der Gesellschaft und Arbeitswelt fester zu integrieren.

Speziell das Zusammenspiel von biologischen Alterungsprozessen und dem demographisch bedingten Alterungsprozess resultiert in einem Anstieg chronischer, altersassoziierter Krankheiten. Aktuelle Prognosen des Robert-Koch-Instituts (2009) konstatieren eine drastische Zunahme nicht-infektiöser Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und Demenz in den kommenden Jahrzehnten. Insbesondere neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer-Demenz werden zukünftig stark an Bedeutung gewinnen. Basierend auf unterschiedlichen Analysen mittels Krankenkassen- und Surveydaten ist mit einem Anstieg dementieller Erkrankungen von aktuell 1 bis 1,5 Millionen bis zum Jahr 2050 auf bis zu 3,5 Millionen Menschen zu rechnen (Ziegler & Doblhammer, 2010; Doblhammer et al., 2012; Rothgang et al., 2010). Zahlreiche internationale Studien weisen auf einen positiven Einfluss von gesunden Lebensstilfaktoren, speziell körperliche Aktivität, auf zahlreiche chronische Volkskrankheiten hin (Penedo et al, 2005, Warburton et al., 2006, WHO, 2011).

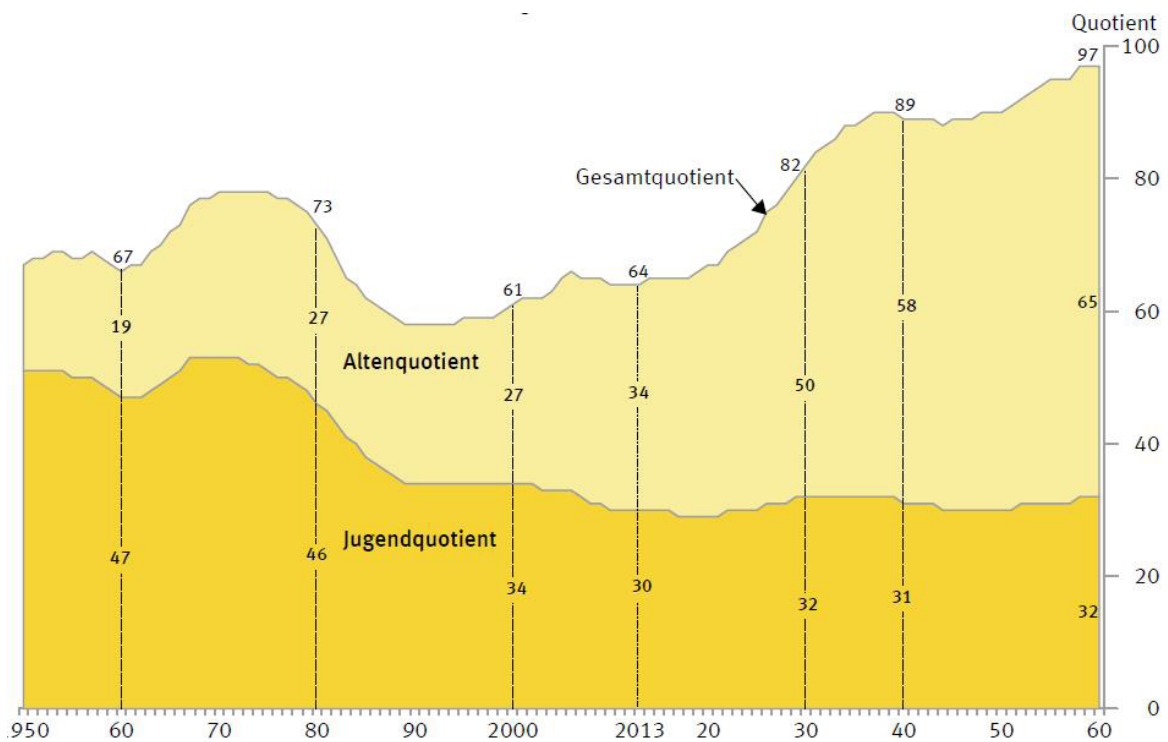


ABB. 2: Prognostizierter Jugend-, Alten- und Gesamtquotient bis zum Jahr 2060, basierend auf Ergebnissen der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Statistisches Bundesamt, 2015, S. 26).

2.2 Auswirkungen des Alterungsprozesses auf Kognition und Hirnstrukturen

Der Alterungsprozess ist interindividuell charakterisiert durch heterogene morphologische und funktionelle Veränderungen im menschlichen Organismus und umfasst nahezu alle physiologischen Systeme. Die zu Grunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen des Alterungsprozesses sind multimodal vielfältig und bis heute noch nicht vollständig entschlüsselt (von Zglinicki, 2017).

Oxidative Sauerstoffradikale, telomerasevermittelte Seneszenz, Akkumulation von falsch gefalteten bzw. geschädigten Proteinen und die Akkumulation von genomischen Mutationen, insbesondere der mitochondrialen DNA, sind beispielhafte zelluläre Mechanismen des Alterns (ebd.). Aber nicht nur auf interindividueller, auch auf intraindividuelle Ebene manifestiert sich der Alterungsprozess mit einer breiten Heterogenität.

Obwohl der Alterungsprozess durch eine breite inter- und intraindividuelle Heterogenität charakterisiert ist, lässt sich ein allgemeiner, jedoch nicht linearer, Abbau physiologischer, motorischer und kognitiver Parameter ab dem frühen bis mittleren Erwachsenenalter konstatieren (Müller, Schmicker & Müller, 2017). Folgend sollen spezifisch der Einfluss des Alterungsprozesses auf kognitive Parameter und die zu Grunde liegenden strukturellen und funktionellen Hirnveränderungen betrachtet werden.

Vom Alterungsprozess besonders stark betroffen sind Aufmerksamkeitsleistungen, Exekutivfunktionen, das Arbeitsgedächtnis sowie das episodische Gedächtnis (Hedden & Gabrieli, 2004). Kristalline Intelligenzleistungen hingegen unterliegen im normalen Alterungsprozess zumeist keinen Involutionsprozessen (Mayr, 2012). Die subjektiv am stärksten empfundenen kognitiven Effekte des Alterns manifestieren sich im Bereich nachlassender episodischer Gedächtnisleistungen. Insbesondere das Enkodieren und der Zugriff auf deklarative Informationen unter erhöhten exekutiven Anforderungen zeigen einen starken Alterseffekt (Prull et al., 2000). Abbildung 3 veranschaulicht altersbedingte kognitive Veränderungen basierend auf Daten der Seattle Longitudinal Study (Hedden & Gabrieli, 2004).

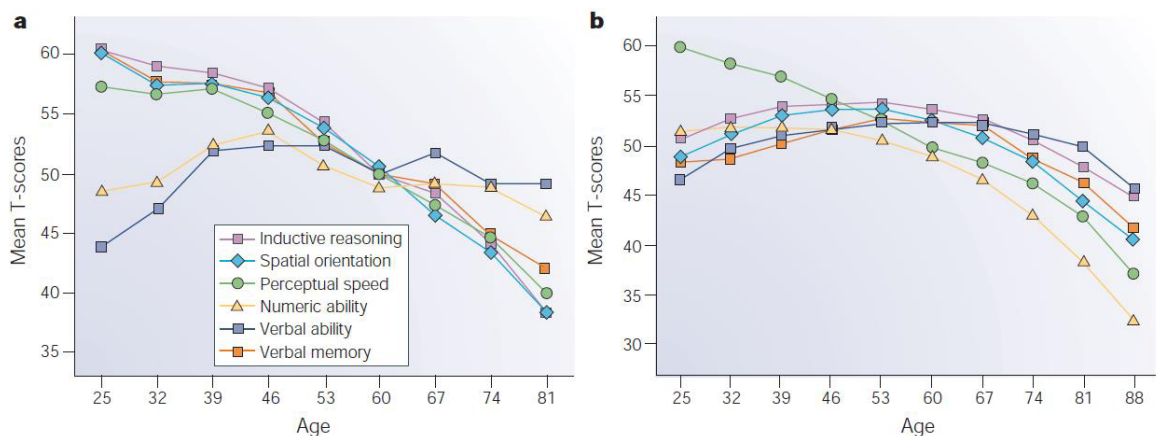


ABB. 3: Altersbedingte kognitive Veränderungen. a) Querschnittsdaten der Seattle Longitudinal Study b) 7-jährige Longitudinaldaten derselben Studie (Hedden & Gabrieli, 2004).

Morphologisches Korrelat der kognitiven Veränderungen sind sowohl Volumenverluste der grauen Hirnsubstanz (Raz et al., 2005) als auch Integritätsverluste der weißen Hirnsubstanz (Salat et al., 2005, Vernooij et al., 2008). Altersbedingte strukturelle Involutionsprozesse der grauen Hirnsubstanz zeigen sich nahezu in allen kortikalen und subkortikalen Regionen, wobei die Ausprägung in den einzelnen Regionen unterschiedlich ausfällt (Good et al., 2001, Driscoll et al., 2009, Gregory, Parker & Thompson, 2012, Müller et al., 2016). Die stärksten altersbedingten Veränderungen manifestieren sich in präfrontalen und temporalen Hirnregionen (Raz et al., 2005, Abb. 4).

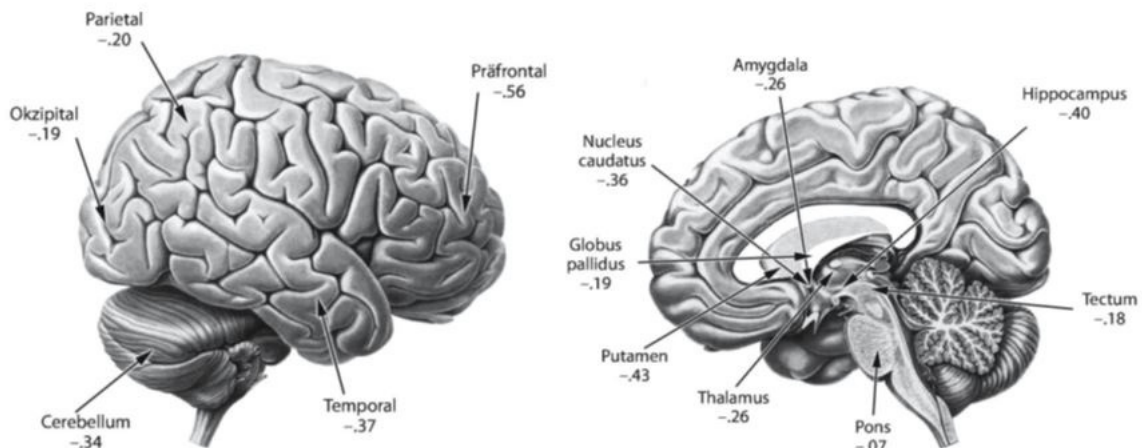


ABB. 4: Altersabhängige Volumenveränderungen der grauen Hirnsubstanz in verschiedenen Gehirnregionen. Der Zusammenhang zwischen Alter und Volumen ist mittels Korrelationskoeffizienten dargestellt (Raz, 2000, 2005; vgl. Mayr, 2012).

Mittels longitudinaler Magnetresonanztomographie-Untersuchungen konnten Raz et al. (2005) eine beginnende Volumenatrophie der grauen Hirnsubstanz im frühen Erwachsenenalter feststellen. Diese beschleunigt sich im Alterungsverlauf, so dass ab dem 60. Lebensjahr eine Volumenabnahme von fünf bis zehn Prozent pro Dekade zu verzeichnen ist (Abb. 5). Der Volumenabnahme scheint dabei auf pathophysiologischer Ebene keine Verringerung der Neuronenzahl, sondern eine Schrumpfung der Neuronen zu Grunde zu liegen (Peters, 2002).

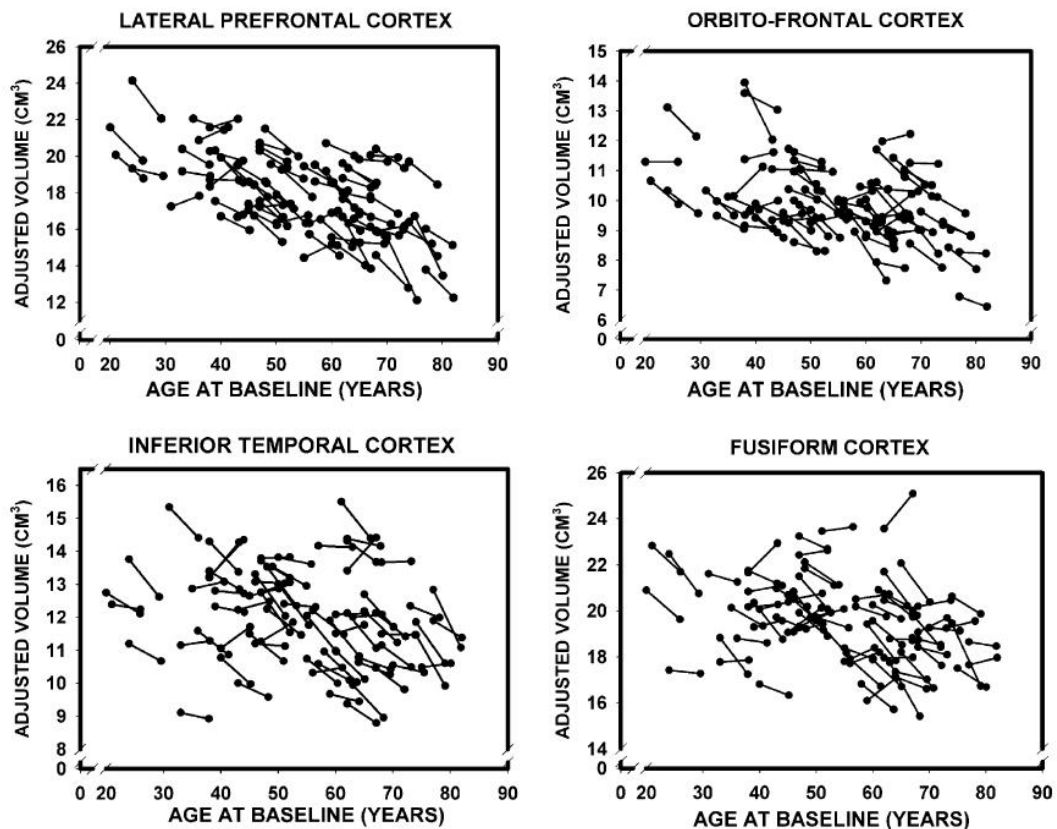


ABB. 5: Longitudinale altersbedingte Volumenveränderungen der grauen Hirnsubstanz im a) lateral-präfrontalen, b) orbito-frontalen, c) inferior-temporalen und d) fusiformen Cortex (Raz et al., 2005).

Weitere Bildgebungskorrelate des Alterungsprozesses sind unter anderem Eisenablagerungen in den Stammganglien (Schenk et al., 2006), Perfusionsabnahmen der grauen Hirnsubstanz (Wenz et al., 1996) sowie Ablagerungen von β -Amyloid und Tau-Fibrillen (Maass et al., 2017, Braak & Braak, 1997, Landau et al., 2013).

Auf funktioneller Ebene zeigt sich ein heterogenes Bild altersbedingter Hirnaktivitätsveränderungen. Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) berichten sowohl von Aktivitätsabnahmen als auch Aktivitätszunahmen, speziell in präfrontalen und temporalen Hirnregionen. Ein potentieller Erklärungsansatz der Überaktivierung kortikaler Regionen könnte in Kompensationsmechanismen begründet sein. Die Compensatory Recruitment Utilization of Neural Circuits (CRUNCH)-Hypothese (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008) postuliert, dass ältere Personen neuronale Veränderungen bei leichten bis mittelschweren kognitiven Beanspruchungen durch eine Zunahme der cerebralen Aktivität kompensieren können. Bei zunehmender Aufgabenschwere zeigt sich jedoch im Vergleich zu jungen Erwachsenen eine Unteraktivierung, welche sich auch in einem Leistungsabfall widerspiegelt. Weitere Modelle zur Erklärung der Überaktivierungsmuster bei älteren Erwachsenen sind die Hemispheric Asymmetric Reduction in Older Adults (HAROLD)-Theorie (Cabeza, 2002) sowie die Posterior-Anterior Shift in Aging (PASA)-Theorie (Davis et al., 2008). Leal & Yassa (2013) postulieren insbesondere die hippocampale Hyperaktivität als einen potentiellen Biomarker zur Detektion pathologischer Alterungsprozesse. Abbildung 6 veranschaulicht in einem hypothetischen Modell diese kompensatorische hippocampale Hyperaktivität im Übergangsbereich zur leichten kognitiven Beeinträchtigung (engl.: mild cognitive impairment; MCI).

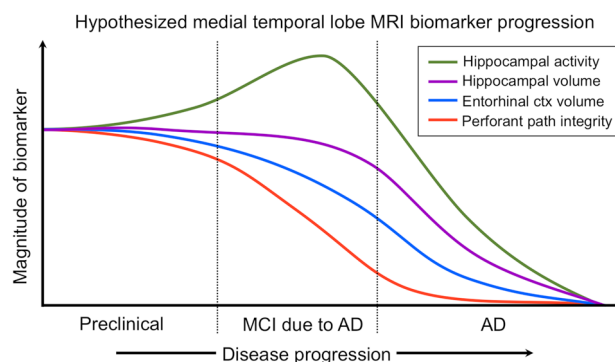


ABB. 6: Hypothetisches Modell des Verlaufs von hippocampaler Aktivität und Volumen im Kontext der präklinischen bis klinisch manifestierten Alzheimer-Demenz (Leal & Yassa, 2013).

2.3 Pathologische Alterungsprozesse

Der Übergangsbereich zwischen normalem und pathologischem Altern, speziell der Alzheimer-Demenz, ist fließend und klinisch schwer zu diagnostizieren. Im Rahmen zahlreicher Untersuchungen zur Charakterisierung des Übergangs vom normalen zum pathologischen Alterungsprozess sind in den letzten Jahrzehnten über 20 Konzepte für eine entsprechende Differenzierung entstanden. Das derzeit

relevanteste Modell ist das „mild cognitive impairment“-Modell von Petersen et al. (MCI, Petersen et al., 1999). Im deutschsprachigen Klinik-Bereich hat sich hierbei der Begriff der „leichten kognitiven Beeinträchtigung“ etabliert. Die leichte kognitive Beeinträchtigung ist dabei definiert als kognitive Leistungsver schlechterung bei erhaltener Alltagskompetenz und ist mit einem erhöhten Risiko für eine Alzheimer-Demenz assoziiert (Mitchell & Shiri-Feshhki, 2009).

Zur Diagnostik einer Demenz werden nach ICD-10 folgende vier Kriterien gefordert:

1. Störungen der Gedächtnisfunktion
2. Beeinträchtigung mindestens eines weiteren neuropsychologischen Teilbereiches (z.B.: Sprache, Orientierung)
3. Einschränkung der Alltagskompetenz
4. Bestehende Symptomatik seit mindestens 6 Monaten (vgl. Förstl, Kurz & Hartmann, 2011)

Die 1906 erstmals beschriebene Alzheimer-Demenz ist eine neurodegenerative Erkrankung mit unbekannter Ätiologie und typischen neuropathologischen Veränderungen (intrazelluläre Tau-Neurofibrillen und extrazelluläre β -Amyloid-Plaques; Förstl, Kurz & Hartmann, 2011). Beginnende neuropathologische β -Amyloid-Ablagerungen manifestieren sich im präklinischen Stadium in kortikalen Regionen, Tau-Neurofibrillen speziell in entorhinalen Regionen. In diesem Kontext kommt es unter anderem zum Untergang cholinergischer Neurone (speziell im Ncl. basalis Meynert). Die exakten pathophysiologischen Mechanismen sind dabei noch nicht im Detail aufgeklärt (De Strooper & Karran, 2016). Studien deuten an, dass weniger die β -Amyloid-Plaques, sondern vielmehr lösliche β -Amyloid-Oligomere die der Neurodegeneration zu Grunde liegende Ursache sein könnten (Lublin & Gandy, 2010).

Die Prävalenz und somit das Risiko einer Alzheimer-Erkrankung nimmt mit dem Alter kontinuierlich zu (Lobo et al. 2000). Die statistische Auftretenswahrscheinlichkeit der Alzheimer-Erkrankung ist in Tabelle 1 für verschiedene Altersgruppen nach Lobo et al. (2000) zusammengefasst.

TAB. 1: Prävalenz der Alzheimer-Demenz für verschiedene Altersgruppen (Lobo et al. 2000).

	Prävalenz der Alzheimer-Demenz	
	Männer (%)	Frauen (%)
65–69	0,6	0,7
70–74	1,5	2,3
75–79	1,8	4,3
80–84	6,3	8,4
85–89	8,8	14,2
> 90	17,6	23,6

Genetische Dispositionen sind ein weiterer Hauptrisikofaktor. Der familiären Form² der Alzheimer-Demenz liegen über 160 bisher bekannte Mutationen in drei verschiedenen Genen auf drei verschiedenen Chromosomen zu Grunde, die alle in einer Überproduktion von β -Amyloid resultieren (Förstl, Kurz & Hartmann, 2011). Genetischer Risikofaktor der sporadischen Alzheimer-Demenz ist das Apolipoprotein ϵ (De Strooper & Karran, 2016).

Weitere nicht genetische Risikofaktoren sind: Schädel-Hirn-Traumata, psychische Erkrankungen (speziell Depressionen), geringe Schulbildung, körperliche Inaktivität, soziale Isolation, Rauchen und Übergewicht (Förstl, Kurz & Hartmann, 2011).

2 Die familiäre Variante der Alzheimer-Demenz betrifft weniger als 1% der Demenzen und manifestiert sich mit einem Symptombeginn vor dem 65. Lebensjahr

Gegenwärtige pharmakologische Therapieansätze sind die Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sowie der nichtkompetitive NMDA-Antagonist Memantin (Deuschl et al., 2009). Diese Pharmaka wirken jedoch nur symptomatisch und greifen nicht in die ursächlichen pathophysiologischen Mechanismen ein. In den letzten 30 Jahren wurden über 200 potentielle Pharmaka in klinischen Studien getestet, jedoch ohne bisherigen Durchbruch (Mangialasche et al., 2010; Schneider et al., 2014). Aktuell befinden sich 105 Pharmaka in Phase-1- bis Phase-3-Studien (Cummings et al., 2017). Abbildung 7 fasst die derzeitigen Studien zur pharmakologischen Therapie der Alzheimer-Demenz schematisch zusammen. Potentielle Ursachen bisher fehlender pharmakologischer Therapien sind, dass diese zum einen an falsche Angriffsorte angesetzt haben und zum anderen, dass die Therapie zu spät im Verlauf der Krankheit eingesetzt wurde, also konkret zu einem Zeitpunkt als schon ein irreparabler neuronaler Schaden vorlag (Müller, Schmicker & Müller, 2017). Einen potentiell vielversprechenden Ansatz könnte der monoklonale Antikörper Aducanumab darstellen, welcher sich aktuell in Phase 3 befindet. Ergebnisse aus Phase 1 haben eine vielversprechende Reduktion von β -Amyloid-Ablagerungen und einen reduzierten kognitiven Abbau belegt (Sevigny et al., 2016).

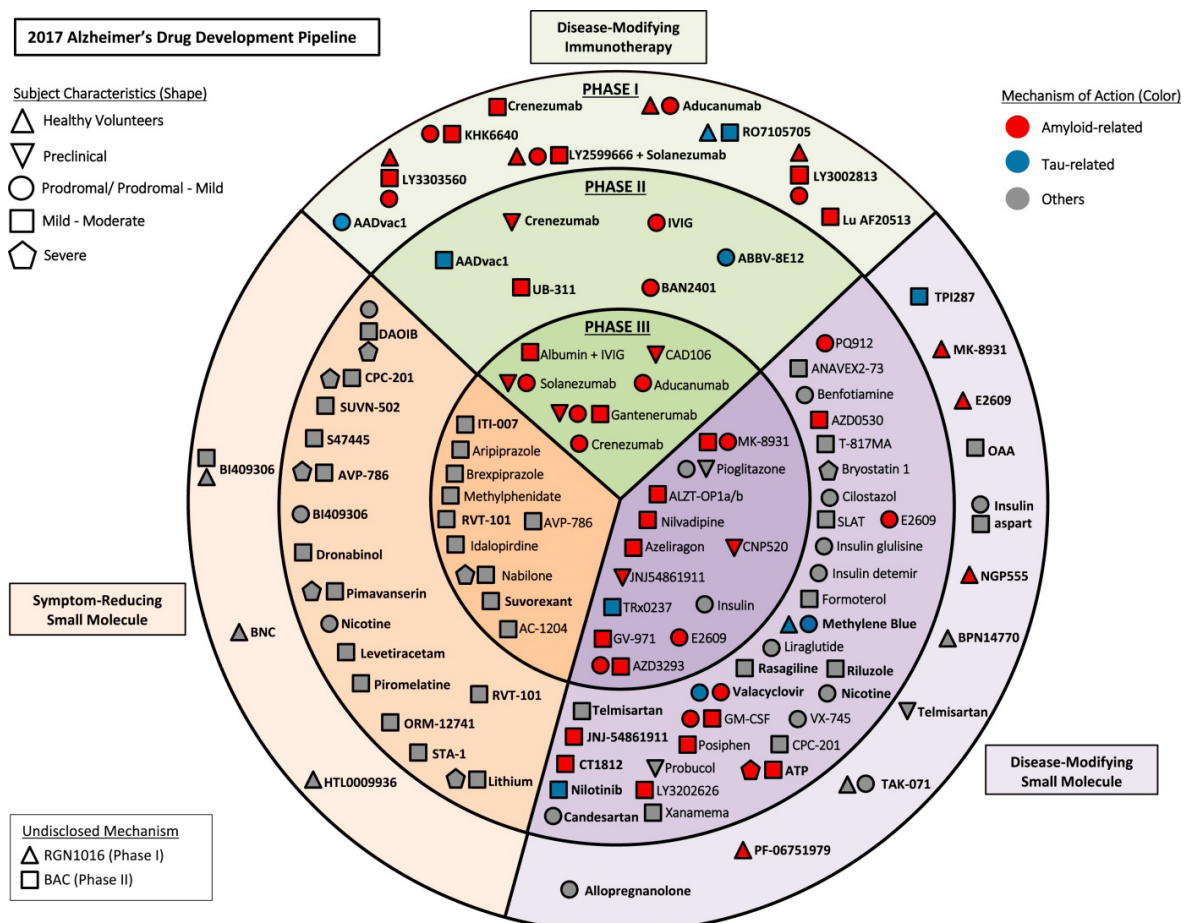


ABB. 7: Überblick über aktuelle klinische Studien zur pharmakologischen Therapie der Alzheimer-Demenz (Cummings et al., 2017).

2014 haben die G8-Staaten als Forschungsziel erklärt, bis 2025 eine kausal wirksame pharmakologische Therapie gegen die Alzheimer-Demenz zu entwickeln (Cummings et al., 2016). In Anbetracht der massiven Entwicklungskosten würde ein solches Medikament, trotz des großen Absatzmarktes, aller Voraussicht nach so hohe Investitionskosten verlangen, dass sich Millionen Menschen in Entwicklungsländern dieses ohne staatliche oder internationale Hilfe nicht leisten könnten. Entwicklungs- und Schwellenländer werden jedoch in den kommenden 30 Jahren im Kontext des demographischen Wandels den größten prozentualen als auch absoluten Zuwachs an Menschen mit Demenz zu verzeichnen haben (Alzheimer's Disease International, 2015). Abbildung 8 stellt die prognostizierte Entwicklung der Menschen mit Demenz in Ländern mit niedrigem bzw. mittlerem Einkommen und hohem Einkommen gegenüber. Aber auch für westliche Gesundheitssysteme stellt sowohl die Pflege als auch eine potentielle pharmakologische Therapie eine massive finanzielle Herausforderung dar. Diesbezüglich erfordert es nicht-pharmakologische, präventive Interventionsansätze, die gesundes Altern im Sinne der Resilienz fördern.

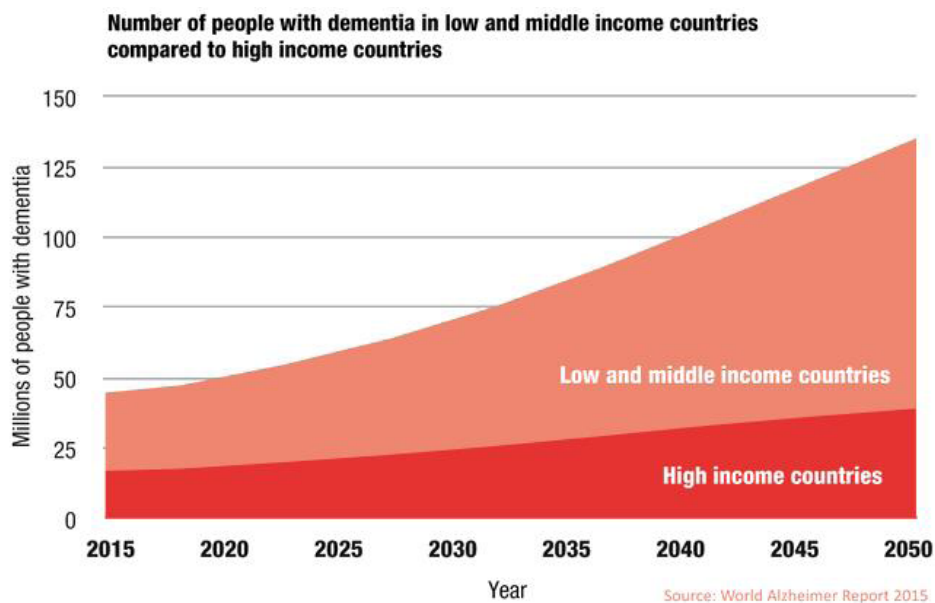


ABB. 8: Prognostizierte Entwicklung der Menschen mit Demenz in Ländern mit hohem bzw. niedrigem und mittlerem Einkommen (Alzheimer's Disease International, 2015, S.23).

2.4 Adulte Neuroplastizität und Demenzprävention

Das menschliche Gehirn ist bis in das hohe Alter in der Lage, sich morphologisch und funktionell an Belastungen zu adaptieren, eine Fähigkeit, die als neuronale Plastizität bezeichnet wird (Bischofberger & Schmidt-Hieber, 2006). Neurobiologische Grundlagen der adulten Neuroplastizität sind unter anderem die Bildung neuer Gefäße (Angiogenese), die Neubildung von Kontaktstellen zwischen Nervenzellen (Synaptogenese) sowie die Neubildung von Nervenzellen (Neurogenese) (Zatorre et al., 2012).

In der Medizin und den Neurowissenschaften galt bis in die 1990er Jahre das Dogma, dass nach der Geburt keine neuen Nervenzellen im menschlichen Gehirn gebildet werden können. Mittels

Bromodeoxyuridine (BrdU)-Markierung konnten Eriksson et al. (1998) erstmals die Neurogenese im adulten Hippocampus nachweisen. Speziell in der subgranulären Zone des Gyrus dentatus und im Bulbus olfactorius existieren teilungsfähige Stamm- oder Vorläuferzellen. Aus diesen können über Differenzierungsprozesse Neuronen und Gliazellen entstehen (Biebl et al., 2000). Die funktionelle Bedeutung der neugebildeten Neurone ist wissenschaftlich nicht eindeutig geklärt. Forschungsergebnisse von van Praag et al. (1999) zeigen, dass adulte Neurogenese mit einer gesteigerten Langzeitpotenzierung (LTP) einhergeht, was für eine funktionelle Integration in bestehende Neuronenverbände spricht. Ein Stimulus, der die adulte Neurogenese induziert, ist körperliche Aktivität (Pereira et al., 2007). Der effektivste Stimulus zur Induzierung von Neurogenese ist im Tiermodell eine körperliche Aktivität in Kombination mit einer abwechslungsreichen Umwelt (engl.: social enrichment, Fabel et al., 2009). Das Modell des social enrichments im Tierversuch ist in Abbildung 9 schematisch dargestellt. Nach 5-wöchiger Intervention im Tiermodell konnten Kempermann et al. (2010) speziell die abwechslungsreiche Umwelt als zentralen Stimulus für die Integration der neugebildeten Neurone in neuronale Netzwerke nachweisen (siehe Abb. 9.).



ABB. 9: Links: Modell des social enrichment im Tierversuch. Rechts: Effekte von körperlicher Aktivität mit und ohne social enrichment auf die Anzahl neugebildeter Neurone im Gyrus dentatus nach 5-wöchiger Intervention im Tiermodell (van Praag et al., 2000; Kempermann et al., 2010).

Neuroplastizität im Sinne der Neuroprotektion stellt einen wichtigen Beitrag zum erfolgreichen Altern und zur Demenzprävention dar. Insbesondere die lange präklinische Prodromalphase der Alzheimer-Demenz bietet die Möglichkeit zur gezielten nicht-pharmakologischen Intervention. Statistischen Analysen zufolge sind ein Drittel der globalen Alzheimer-Erkrankungen auf modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen (Norton et al., 2014). Den höchsten prognostizierten Einfluss hat in Deutschland die körperliche Inaktivität (PAR = 21,7%; Luck & Riedel-Heller, 2016). Einem Rechenzenario zufolge könnte eine 10- bis 50-prozentige Reduktion der modifizierbaren Risikofaktoren die Anzahl der Alzheimer-Demenz-Erkrankungen in Deutschland um 23.000 bis 130.000 Fälle mindern (ebd.).

In westlichen Ländern stellen speziell Lebensstilfaktoren (Bewegungsmangel, Über- und Fehlernährung) und damit einhergehende Begleitsymptome (Diabetes mellitus, Übergewicht, Bluthochdruck) modifizierbare Risikofaktoren und Ansatzpunkte für Präventionsmaßnahmen dar (Steiner, Witte & Flöel, 2011). Der Einfluss von körperlicher Aktivität auf kognitive Fähigkeiten ist seit über 20 Jahren ein zentraler Forschungsschwerpunkt der Neurowissenschaft. Diesbezüglich deuten zahlreiche

epidemiologische, Querschnitts- und Interventionsstudien an, dass sowohl kognitive Aktivität als auch körperliches Training positive Auswirkungen auf die Demenzprävention und den Krankheitsverlauf haben (Müller, Schmicker & Müller, 2017)³.

2.5 Neuroplastizität und Tanzen

Basierend auf Forschungsergebnissen, dass körperliche Aktivität in Kombination mit anregenden Umweltstimuli (social enrichment) die effektivste Methode zur Induzierung von Neurogenese im Tiermodell darstellt (Kempermann et al., 2010), haben Kattenstroh et al. (2010) postuliert, dass Tanzen ein Äquivalent dieser Bedingungen für den Menschen darstellen könnte. Das Leistungsprofil des Tanzens ist charakterisiert durch azyklisch-koordinierte Bewegungen und dem kontinuierlichen Speichern und Abrufen neuer Bewegungsmuster. Dabei werden motorische, sensorische und kognitive Fähigkeiten beansprucht und trainiert (Rehfeld et al., 2014; Müller et al., 2016). Zusätzlich werden durch gemeinsames Tanzen soziale Interaktionen gefördert und es erfolgt eine musikalische Stimulierung (Kattenstroh et al., 2010).

Verghese et al. (2003) berichten in einer Analyse von 469 gesunden Senioren im Alter von über 75 Jahren über eine 76-prozentige Reduktion des Demenzrisikos durch Tanzen. Positive Effekte einer Tanzintervention auf kognitive, sensomotorische und Gleichgewichtsfähigkeiten konnten auch Kattenstroh et al. (2013) in einer randomisierten Interventionsstudie mit einem Interventionszeitraum von 6 Monaten nachweisen. Positive Auswirkungen des Tanzens auf kognitive Parameter wurden durch Rehfeld et al. (2014) in einer 15-monatigen Interventionsstudie verifiziert. Beide Interventionsstudien beinhalteten jedoch keine bildgebenden Diagnostikverfahren, so dass keine quantifizierbaren Aussagen über die strukturellen Neuroplastizitätsprozesse abgeleitet werden können.

2.6 Sturzprophylaxe und Autonomie im Alter

1985 schrieb der kolumbianische Literatur-Nobelpreisträger Gabriel Garcia-Marquez in dem zeitgenössischen Roman *Die Liebe in Zeiten der Cholera*: „Der erste Sturz bringt Alter und der zweite Sturz den Tod“. Oftmals sind Stürze einschneidende Punkte in der Biographie von Senioren und gelten als Kristallisationspunkt beim Verlust der Autonomie. Eine sturzbedingte Verletzung insbesondere im Bereich der Hüfte kann eine Kaskade bedingen, die über einen langen Krankenhausaufenthalt mit Immobilisation oftmals in einem Verlust der Selbstständigkeit mündet. Epidemiologische Studien zeigen eine zunehmende Sturzinzidenz ab dem späten Erwachsenenalter (Close et al., 1999). So stürzen 30 % der 65-Jährigen und 50 % der 80-Jährigen mindestens einmal im Jahr oder häufiger (Grob, 2006). Bei

³ Eine ausführliche Analyse zu den Auswirkungen von kognitiver und körperlicher Aktivität auf die Demenzprävention befindet sich in der Referenzpublikation 1 (Präventionsstrategien gegen Demenz. Müller, Schmicker & Müller, 2017)

den sturzbedingten Oberschenkelhalsfrakturen zeigt sich eine Einjahresmortalität von mehr als 30 % im Folgejahr (Becker et al., 1999).

Stürze sind multifaktoriell durch altersbedingte Defizite in sensorischen und motorischen Komponenten (Gleichgewicht, Propriozeption, Sehkraft), in koordinativen Fähigkeiten und in kognitiven Funktionen bedingt (Faulkner et al., 2009). Studien deuten an, dass speziell altersbedingte Abnahmen in Dual-Task-Leistungen mit einem erhöhten Sturzrisiko einhergehen (Schwenk et al., 2010). Nachlassende sensorische Leistungen müssen durch einen verstärkten Einsatz kognitiver Fähigkeiten, insbesondere Aufmerksamkeitsleistungen, kompensiert werden (Rankin et al., 2001).

3 PROBLEM- UND ZIELSTELLUNG

Ausgangspunkt der vorliegenden Dissertationsschrift sind offene Forschungsthemen und Fragestellungen zur Thematik der sportinduzierten Neuroplastizität. So sind diesbezüglich zum einen die neurobiologischen Wirkungsmechanismen bisher nur rudimentär analysiert (Kempermann, 2015), zum anderen ist bisher wissenschaftlich nicht geklärt, welche Sportart mit welchen Belastungsparametern (Trainingsintensität, Trainingsumfang, Trainingshäufigkeit etc.) die effektivste Methode zur Induzierung von Neuroplastizität darstellt.

Schwerpunkt bisheriger Untersuchungen und Studien sind die Auswirkungen von aerobem Ausdauertraining auf strukturelle und funktionelle Neuroplastizität. Diese sind geprägt durch repetitive Bewegungsabläufe und zielen primär auf Stärkungen des muskuloskelettalen Systems sowie Herz-Kreislauf-Systems ab. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO, 2011) empfiehlt für den Seniorensport insbesondere Sportarten wie Fahrradfahren, Schwimmen und Walking.

Forschungsergebnisse aus dem Tiermodell zeigen, dass Ausdauertraining in Kombination mit einer stimulusreichen Umgebung einem alleinigen Ausdauertraining in der Induzierung von Neurogenese überlegen ist und eröffnen die Fragestellung, ob dies auch auf den Menschen übertragen werden kann. Tanzen, eine Sportart, die Kondition, Koordination und Kognition vereint, könnte ein Äquivalent zur optimalen Induzierung von Neuroplastizität im Menschen darstellen.

Die abgeleitete Zielstellung der Dissertationsschrift soll die Auswirkungen eines Tanztrainings bei gesunden Senioren untersuchen und mit einem klassischen Gesundheitssporttraining vergleichen. Im Besonderen sollen die Effekte beider Trainingsformen auf die Neuroplastizität und deren zu Grunde liegenden Mechanismen durch bildgebende Diagnostikverfahren im Fokus der Arbeit stehen.

4 VERÖFFENTLICHUNGEN UND ERGEBNISSE

Referenzpublikation 1 (Müller, Schmicker & Müller, 2017) beinhaltet einen Übersichtsartikel zu Präventionsstrategien gegen Demenz, insbesondere die Alzheimer-Demenz. Die Referenzpublikationen 2 bis 4 (Müller et al., 2017; Rehfeld et al., 2017, 2018) beziehen sich auf eine randomisierte 18-monatige Interventionsstudie zu den Auswirkungen eines sportiven Tanztrainings im Vergleich zu einem klassischen Gesundheitssporttraining auf die Neuroplastizität gesunder Senioren. Die Studie war ein Kooperationsprojekt zwischen dem Institut für Sportwissenschaft (ISPW) an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Die Intervention bestand aus zwei aktiven Gruppen, einer Tanz- und einer Gesundheitssporttrainingsgruppe. Als Probandenkollektiv dienten kognitiv gesunde Senioren im Alter zwischen 63 und 80 Jahren (ausführliche Beschreibung der Stichprobe in Müller et al., 2016). Das speziell konzipierte Tanzprogramm stellte hohe koordinative Anforderungen, basierend auf dem Einspeichern und dem Abrufen neuer Bewegungsmuster in sukzessiven Kombinationen. Die Teilnehmer lernten kontinuierlich neue, zunehmend schwierigere Choreographien. So kamen zu bereits automatisierten Bewegungsfolgen immer wieder neue Bewegungsmuster hinzu, die eine hohe Aufmerksamkeit erforderten und zunächst erlernt werden mussten, bevor sie in einer Choreographie getanzt werden konnten. Das Tanzen von Choreographien erfordert das zeitlich exakte Abrufen von sukzessiven Bewegungskombinationen und fordert so das Arbeitsgedächtnis (Müller et al., 2016). Das Gesundheitssporttraining hingegen war als zyklisch-aerobes Training konzipiert,

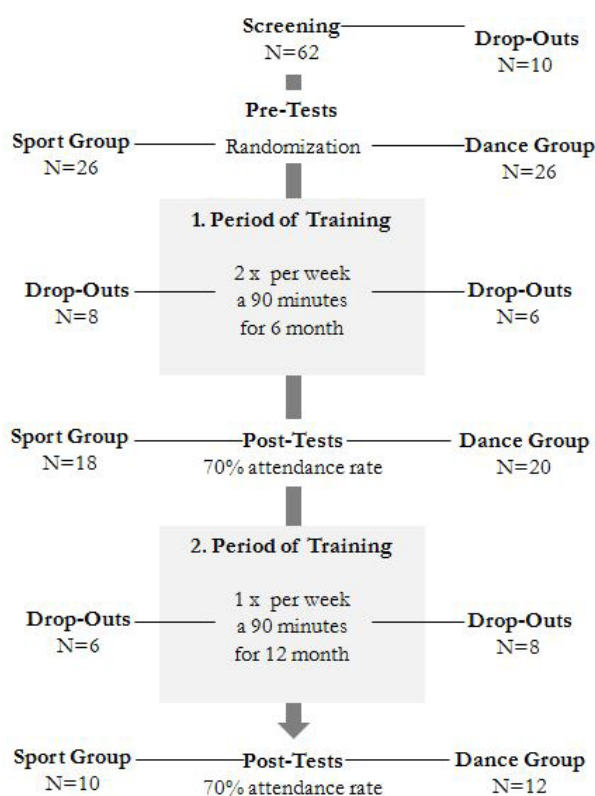


ABB. 10: Studiendesign der 18-monatigen randomisierten Interventionsstudie (Müller et al., 2017).

charakterisiert durch automatisierte und alternierende Bewegungen. Beide Interventionen waren als frontales Gruppentraining angelegt und wurden musikalisch begleitet, um emotionale und psychosoziale Rahmenbedingungen in den Gruppen vergleichbar zu halten (ausführliche Interventionsbeschreibung in Müller et al., 2016). Die konditionelle Belastung wurde durch die Dokumentation der Pulswerte während der Trainingseinheiten kontrolliert und orientierte sich an der individuell berechneten Trainingsherzfrequenz nach Karvonen (1957) mit dem Faktor 0,6 für extensives Ausdauertraining, so dass die Trainingsbedingungen in den beiden Gruppen bezüglich Intensität, Dauer und Frequenz vergleichbar waren. Das Studiendesign ist in Abbildung 10 dargestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der vier Referenzpublikationen beschrieben.

4.1 Präventionsstrategien gegen Demenz⁴

Im Rahmen eines Übersichtsartikels erfolgte eine umfassende Analyse des aktuellen Forschungsstandes zum Einfluss verschiedener Interventionsformen auf die Prävention der neurodegenerativen Demenzen. Gesellschaftliche Transformationsprozesse im Kontext des demographischen Wandels bedingen eine Zunahme der Prävalenz und Inzidenz der altersbedingten Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer. Fehlende pharmakologische Therapien erfordern diesbezüglich innovative, interdisziplinäre Präventionsstrategien. Ansatzpunkt für Präventionsmaßnahmen sind insbesondere die Modifikation von Risikofaktoren (Übergewicht, körperliche und geistige Inaktivität, soziale Isolation etc.). Die Effekte unterschiedlicher sportlicher Trainingsmaßnahmen (Aerobes Ausdauertraining, Krafttraining, Motorisches Training, Tanzen) sowie kognitiver Aktivität wurden aufgedeckt.

4.2 Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly⁵

Publikation 2 beschreibt die Ergebnisse der randomisierten und kontrollierten Interventionsstudie nach einem Interventionszeitraum von 6 Monaten. Mittels einer breiten Testbatterie wurden die Auswirkungen eines Tanz- und eines Gesundheitssporttrainings auf körperliche Leistungsfähigkeit, kognitive Parameter, neurotrophe Wachstumsfaktoren und strukturelle Hirnveränderungen bei gesunden Senioren (63–80 Jahre) untersucht. Sowohl in der Tanz- (N = 20) als auch in der Gesundheitssporttrainingsgruppe (N = 18) zeigten sich signifikante Verbesserungen in Aufmerksamkeits- und räumlichen Gedächtnisleistungen, jedoch keine Interaktionseffekte. Die Analyse der strukturellen T1-gewichteten Magnetresonanztomographie-Aufnahmen (MRT) erfolgte mittels einer pairwise longitudinal registration Analyse unter Verwendung des statistical parametric mapping (SPM 12). Im Kontrast Tanzen > Gesundheitssport zeigten sich Volumenunterschiede in der grauen Hirnsubstanz im Cortex insularis, dem Gyrus cinguli sowie dem sensomotorischen Kortex. Im gleichen Kontrast zeigten sich in der weißen Hirnsubstanz Volumenunterschiede insbesondere im Corpus callosum. Blutplasmaanalysen mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (EILSA) demonstrierten einen signifikanten Anstieg des brain-derived neurotrophic factors (BDNF) lediglich in der Tanzgruppe. Basierend auf den positiven Studienergebnissen wurde die Interventionsstudie auf einen Interventionszeitraum von 18 Monaten verlängert. Die Ergebnisse der Fortführung sind Bestandteil der daran anschließenden Studien in Publikation 3 und 4.

4 Müller P, Schmicker M & Müller NG (2017). Präventionsstrategien gegen Demenz. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, doi: 10.1007/s00391-017-1202-x.

5 Rehfeld K, Lüders K, Hökelmann A, Lessmann V, Kaufmann J, Brigadski T, Müller P, Müller NG (2018). Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly. PLoS One. doi: 10.1371/journal.pone.0196636

4.3 Evolution of Neuroplasticity in Response to Physical Activity in Old Age: The Case for Dancing⁶

Veröffentlichung 3 beschreibt die Auswirkungen der randomisierten Interventionsstudie nach 18-monatiger Dauer⁷. Bezüglich der kardiovaskulären Fitness zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Auf Verhaltensebene konnten in beiden Interventionsgruppen signifikante Verbesserungen in Aufmerksamkeitsleistungen, Reaktionsgeschwindigkeiten sowie im verbalen Gedächtnis festgestellt werden. Mittels voxelbasierter Morphometrie (VBM) der grauen Hirnsubstanz zeigten sich signifikante Volumenzunahmen lediglich in der Tanzgruppe. Diese waren zum einen im Gyrus praecentralis sowie im Gyrus parahippocampalis lokalisiert (Abb. 11). BDNF Plasma- und Serumlevel wiesen nach 18-monatiger Intervention keine Gruppenunterschiede auf.

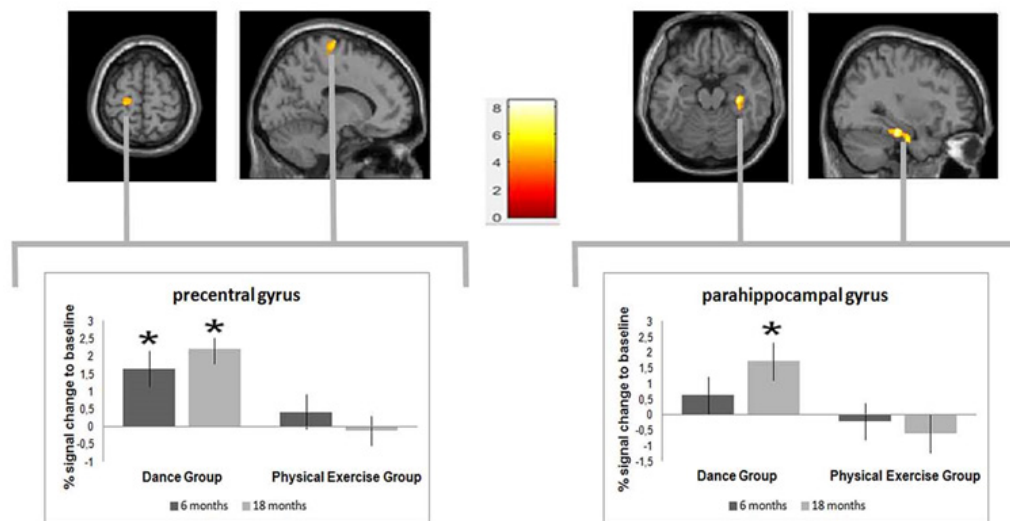


ABB. 11: Zeit x Gruppe Interaktionsanalyse für die graue Hirnsubstanz. Ein signifikanter Volumenanstieg zeigt sich im linken präcentralen Gyrus (MNI-Koordinaten: $x = -16$; $y = -18$; $z = 77$) und im rechten parahippocampalen Gyrus (MNI-Koordinaten: $x = 34$; $y = -26$; $z = -20$). Die Box Plots zeigen relative Veränderungen der lokalen grauen Substanz ($p \leq 0.05$).

6 Müller P, Rehfeld K, Schmicker M, Hökelmann A, Dordevic M, Lessmann V, Brigadski T, Kaufmann J & Müller NG (2017). Evolution of neuroplasticity in response to physical activity in old age: the case for dancing. *Front. Aging Neurosci.* 9:56. doi: 10.3389/fnagi.2017.00056

7 Nach 18-monatiger Intervention konnten in der Datenauswertung in der Tanzgruppe 12 und in der Gesundheitssportgruppe 10 Probanden berücksichtigt werden.

4.4 Dancing or Fitness Sport? The Effects of Two Training Programs on Hippocampal Plasticity and Balance Abilities in Healthy Seniors⁸

Publikation 4 analysiert die Auswirkungen der 18-monatigen Trainingsinterventionen auf das Hippocampusvolumen mittels struktureller Magnetresonanztomographie sowie die Gleichgewichtsfähigkeiten. Eine hippocampale Subfeldanalyse mittels SPM Anatomy Toolbox wies in beiden Interventionsgruppen Volumenzunahmen, insbesondere linkshemisphärisch, nach. Jedoch fand sich nur in der Tanzgruppe eine signifikante Volumenzunahme im Subfeld des Cornus ammonis 4/Gyrus dentatus (Abb. 12).

Untersuchungen der Gleichgewichtsfähigkeiten zeigten einen signifikanten Interaktionseffekt, basierend auf Verbesserungen in der Tanz- als auch Verschlechterungen in der Gesundheitssportgruppe nach 18-monatiger Intervention.

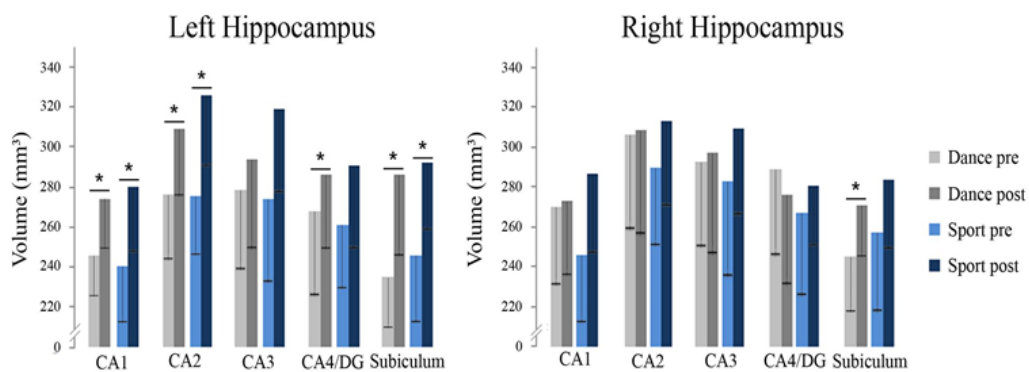


ABB. 12: Hippocampusvolumen der einzelnen Subfelder nach 18-monatiger Intervention. CA = Cornus ammonis, DG = Dentate Gyrus.

8 Rehfeld K, Müller P, Aye N, Schmicker M, Dordevic M, Kaufmann J, Hökelmann A & Müller NG (2017). Dancing or fitness sport? The effects of two training programs on hippocampal plasticity and balance abilities in healthy seniors. *Frontiers in Human Neuroscience*, doi: 10.3389/fnhum.2017.00305

5 DISKUSSION UND AUSBLICK

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Referenzpublikationen unter Bezugnahme auf die Problem- und Zielstellung diskutiert.

5.1 Körperliche und kognitive Aktivität zur Demenzprävention

Untersuchungen zu den Auswirkungen von körperlicher und kognitiver Aktivität auf kognitive Fähigkeiten und potentielle neuroprotektive Effekte bilden seit Jahrzehnten einen Schwerpunkt der neurowissenschaftlichen Forschung. Theoretische Grundlage ist dabei die Fähigkeit des adulten Gehirns, sich lebenslang funktionell und strukturell an neue Belastungsparameter adaptieren zu können.

Zur Thematik der körperlichen Aktivität zeigt sich insbesondere im Bereich des aeroben Ausdauertrainings eine wissenschaftlich sehr ausführliche Studienlage. Epidemiologische-, Querschnitts-, und Interventionsstudien sprechen insgesamt für positive Effekte von aerobem Ausdauertraining auf strukturelle Hirnparameter, kognitive Funktionen und das Demenzrisiko (Bamadis et al., 2014; Larson et al., 2006). Eine Metaanalyse von Hamer & Chida (2009), welche 16 prospektive Studien inkludierte, resümierte eine Reduktion des Demenzrisikos um 28 bis 45 Prozent durch erhöhte körperliche Aktivität.

Bezüglich des Kraft- und des motorischen Trainings ist die Forschungslage insgesamt weniger dicht. Gleichgewichtsinterventionen (Sehm et al., 2014) sowie Jonglierstudien (Boyke et al., 2008) haben jedoch eindrucksvoll die Fähigkeit zum Neuerwerb motorischer Bewegungsprogramme und den zu Grunde liegenden strukturellen Hirnveränderungen im höheren Lebensalter bewiesen.

Die Effekte kognitiver Aktivität auf die Neuroplastizität zeigen insgesamt ein heterogenes Bild (Mayr, 2012). Anspruchsvolle Arbeitstätigkeiten (Schooler et al., 1999), lebenslange Bilingualität (Bialystok et al., 2004) sowie ein allgemein intellektuell aktiver Lebensstil (Vemuri et al., 2012) werden mit einem reduzierten kognitiven Altersabbau und einem reduzierten Demenzrisiko assoziiert. Kognitive Trainingsinterventionen zeigen jedoch oftmals keine generellen Transfereffekte, sondern trainieren häufig nur die angesprochene Domäne. Kreuzworträtsel beispielsweise verbessern zwar die Fähigkeit Kreuzworträtsel zu lösen, jedoch nicht die generellen kognitiven Fähigkeiten (Hambrick et al., 1999).

Die Ergebnisse des Übersichtsartikels der Referenzpublikation 1 konstatieren, dass noch zahlreiche Forschungslücken zur Wirksamkeit und den Wirkmechanismen von körperlicher und kognitiver Aktivität auf die Demenzprävention bestehen. Bisherige Interventionsstudien haben oftmals weder eine repräsentative Stichprobe noch vorher festgelegte Outcomes, wie sie beispielsweise in pharmakologischen Studien erfordert werden (Müller, Schmicker & Müller, 2017). Ebenso fehlen noch randomisierte Langzeitstudien.

5.2 Auswirkungen von Tanzen und Gesundheitssport auf die Neuroplastizität

Die aktuellen Ergebnisse der Referenzpublikation 2 bis 4 deuten erstmalig an, dass ein multimodales Tanztraining im Vergleich zu einem konventionellen Gesundheitssporttraining in der Induzierung von Neuroplastizität bei gesunden Senioren leicht überlegen sein könnte. Diese Resultate werden gleichzeitig durch Veränderungen auf der Verhaltensebene sowie durch strukturelle Magnetresonanztomographie analytisch nachgewiesen.

Im Rahmen der Studie konnten erstmalig nach 6- und 18-monatiger Intervention signifikante Verbesserungen in Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen in beiden Interventionsgruppen gezeigt werden. Gruppenunterschiede konnten im Rahmen der angefertigten Studie nicht berichtet werden. Potentielle Ursache der fehlenden Detektion könnte eine mangelnde Sensitivität neuropsychologischer Testsysteme sein. Daten der strukturellen Magnetresonanztomographie zeigten einen signifikanten Gruppe x Zeit-Interaktionseffekt in der grauen Hirnsubstanz, basierend auf Volumenzunahmen in der Tanzgruppe. Dabei offenbarte sich eine differentielle, zeitliche Dynamik der Volumenveränderungen. In präcentralen Regionen konnten Volumenzunahmen in der grauen Hirnsubstanz bereits nach 6 Monaten, in parahippocampalen Regionen hingegen erst nach 18 Monaten beobachtet werden. Im Kontext der Demenzprävention sind insbesondere die parahippocampalen Effekte von Interesse. Der Gyrus parahippocampalis ist Bestandteil des limbischen Systems und funktionell mit Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen assoziiert (Pantel et al., 2003). Volumenabnahmen in parahippocampalen Regionen haben weitreichende Effekte auf kognitive Leistungen (Cabeza et al., 2004). Echavarrí et al. (2011) postulieren, dass Atrophien im Gyrus parahippocampalis einen frühen Biomarker der Alzheimer-Demenz darstellen könnten. Die Ursache der Volumenzunahmen könnte in der tanzspezifischen Leistungsstruktur begründet sein, insbesondere dem kontinuierlichen Abspeichern und Abrufen neuer Bewegungsabläufe unter räumlichen und zeitlichen Belastungskomponenten (Rehfeld et al., 2014).

Ein Mediator der Volumenveränderungen in der Tanzgruppe könnte im signifikanten Anstieg des neurotrophen Wachstumsfaktor BDNF begründet sein. Nach 6-monatiger Intervention wurde ein signifikanter Interaktionseffekt im BDNF-Plasmalevel nachgewiesen ($F(1,35)=4,3$; $p=0.046$; $\eta^2=,115$). Neurotrophe Wachstumsfaktoren wie der brain-derived neurotrophic factor (BDNF), der Insulin-like growth factor (IGF), der Nervenwachstumsfaktor (NGF) und das Neurotrophin 3 (NT-3) spielen eine zentrale Rolle bei der adulten Neuroplastizität (Edelmann et al., 2014; Lessmann & Brigadski, 2009)

Diese Wachstumsfaktoren stimulieren unter anderem die Synaptogenese (Aguado et al., 2003; Arancio, 2007) und das axonale Wachstum von Moosfasern (Tamura et al., 2009). Insbesondere der BDNF spielt eine Schlüsselrolle im Kontext der hippocampalen synaptischen Plastizität und entsprechender Gedächtnisfunktionen (Tapia-Arancibia, 2008).

5.3 Einfluss von Tanzen und Gesundheitssport auf das Hippocampusvolumen

Das neurowissenschaftliche Forschungsinteresse am Hippocampus resultiert aus dessen funktioneller Bedeutung bei Gedächtniskonsolidierungsprozessen, aus der ausgeprägten Beeinträchtigung des Hippocampus im Kontext der Alzheimer-Demenz und aus der adulten Neurogenese im Gyrus dentatus im Hippocampus.

Die Subfeldanalyse des Hippocampusvolumens in Referenzpublikation 4 belegt insbesondere linkshemisphärische Volumenzunahmen sowohl in der Tanz- als auch in der Gesundheitssportgruppe. Lediglich im Subfeld CA4/Gyrus dentatus konnte nur in der Tanzgruppe von einer signifikanten Volumenzunahme berichtet werden. Die Ergebnisse stehen in Einklang mit der aktuellen Forschungslage (Niemann, Godde & Voelcker-Rehage 2014), dass sowohl ein aerobes Ausdauertraining als auch ein motorisches Training mit hippocampaler Plastizität assoziiert sind. In einer zentralen Exercise Studie identifizierten Erickson et al. (2009) die kardiorespiratorische Fitness als Prädiktor des hippocampalen Volumens. Mehrere Interventionsstudien berichten über Volumenzunahmen nach aeroben Ausdauerinterventionen (Erickson et al., 2011). Hippocampale Volumenzunahmen nach 12-monatiger Intervention beobachteten Niemann, Godde & Voelcker-Rehage (2014) sowohl in Folge eines Ausdauer- als auch eines Koordinationstrainings. Boyke et al. (2008) zeigten bei Senioren Volumenzunahmen im linken Hippocampus nach dreimonatigem Jonglieren. Für die zukünftige Identifizierung potentieller Unterschiede in den Effekten von Tanzen und Gesundheitssport erfordert es zum einen sensitivere Messmethoden als auch größere Stichproben. Insbesondere quantitative MRT-Protokolle sowie 7-Tesla-MRT könnten diesbezüglich potentielle Ansätze darstellen.

5.4 Bedeutung von Tanzen und Gesundheitssport für die Gleichgewichtsfähigkeiten

Die Befunde aus der vierten Referenzpublikation beweisen, dass ein multimodales Tanztraining einem klassischen Gesundheitssporttraining bezüglich der Verbesserung von Gleichgewichtsfähigkeiten überlegen ist. Gleichgewichtsfähigkeiten sind von elementarer Bedeutung für die Gangstabilität und die Sturzprophylaxe. Stürze und deren Folgen verursachen bis zu 1,5 % der Gesamtausgaben des Gesundheitssystems (Heinrich et al., 2010) und stellen oftmals den Beginn des Verlustes der Autonomie im Alter dar. Die Verbesserungen in den somatosensorischen, visuellen und vestibulären Subsystemen und dem Composite Equilibrium Score lassen sich auf die spezielle Anforderungsstruktur des Tanzens zurückführen. Besonders das Training von Dual-Task-Leistungen, wie sie beim Abrufen von Bewegungsprogrammen zu schnellen musikalischen Rhythmen gefordert sind, könnte hierbei von zentraler Rolle sein (Schwenk et al., 2010; Müller et al., 2016). Zusätzlich trainiert Tanzen gezielt die Muskulatur der unteren Extremitäten, die Propriozeption und kognitive Leistung und trägt dadurch zu einem verbesserten Gangbild und einer reduzierten Sturzgefahr bei (Hamacher et al., 2015).

5.5 Neurobiologische Mechanismen sportinduzierter Neuroplastizität

Um die grundlegenden Mechanismen sportinduzierter Neuroplastizität zu verstehen, die das Demenzrisiko senken, sind vielfältige Wirkprozesse im menschlichen Gehirn zu betrachten. Dabei ist es von essentieller Bedeutung, Wissenserkenntnisse aus Tierstudien auf das Humanmodell zu übertragen und zu überprüfen. Insbesondere hochauflösende Magnetresonanztomographie, neue MRT-Bildgebungssequenzen, kombinierte MR-PET-Geräte und neue PET-Tracer bieten gute Ausgangsbedingungen zur Erforschung neurobiologischer Prozesse.

Die Befunde der vorliegenden Dissertation bekräftigen die aktuelle Forschungslage, dass der Wachstumsfaktor BDNF eine Mediatorrolle in der sportinduzierten Neuroplastizität spielt. Die aus den Studien gefertigten strukturellen MRT-Daten belegen, dass ein multimodales Tanztraining im Vergleich zu einem Gesundheitssporttraining zu differentiellen morphologischen Adaptionen der grauen Hirnsubstanz führt. Die der Volumenveränderungen zu Grunde liegenden neuronalen Mechanismen können mittels voxelbasierter Morphometrie T1-gewichteter MRT-Daten jedoch nicht aufgeklärt werden.

Als Erklärungsansatz für die neuroprotektive und neuroplastische Wirkung von Ausdauersport werden in der Fachliteratur verschiedene Ansatzpunkte und Theorien diskutiert. Die neurobiologischen Mechanismen sind jedoch noch größtenteils unbekannt (Kempermann, 2015). In Untersuchungen von Kirk-Sanchez & McGough (2014) wird vermutet, dass Sport über zwei Wirkungsmechanismen auf die Gehirnneuroplastizität wirkt. So führe Ausdauersport zum einen zu einer allgemein verbesserten kardiovaskulären Gesundheit und zum anderen zu einem Anstieg an Neurotrophinen. Durch diese beiden Faktoren würden Neurogenese, Synaptogenese und weitere neuroplastische Vorgänge angeregt, die sich in verbesserten kognitiven Leistungen manifestierten. Da kardiovaskuläre Erkrankungen (Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus) bekanntermaßen einen Risikofaktor für dementielle Erkrankungen darstellen, könnte dieser Wirkmechanismus einen allgemein gültigen Erklärungsansatz für die neuroprotektive Wirkung von sportlicher Aktivität liefern (Nelson et al., 2007). Bezüglich der Bedeutung von neurotrophen Wachstumsfaktoren wie BDNF (brain-derived neurotrophic factor), IGF-1 (insulin-like growth factor) und dem VEGF (vascular endothelial growth factor) liegen konträre Forschungsergebnisse vor (Cotman et al., 2007). Auf der einen Seite konnten zahlreiche Studien einen Anstieg, speziell des BDNF-Spiegels, in Folge einer Sportintervention beobachten (Müller et al., 2017; Erickson et al., 2012), wohingegen andere Studien keine Veränderungen feststellen konnten (Maas et al., 2015; Voss et al., 2010). Im Tiermodell zeigt sich auf molekularer Ebene jedoch eine homogenere Forschungslage, wonach ein aerobes Training zu einem Anstieg an BDNF, IGF-1, VEGF, NGF und Antioxidantien führt (Constans et al., 2016). Speziell BDNF wird daher als wesentlicher Mediator von sportinduzierter Neuroplastizität angenommen. In Abbildung 13 ist ein vereinfachtes theoretisches Modell zu den neuroprotektiven Effekten von Sport und den dazugehörigen molekularen Mediatoren dargestellt.

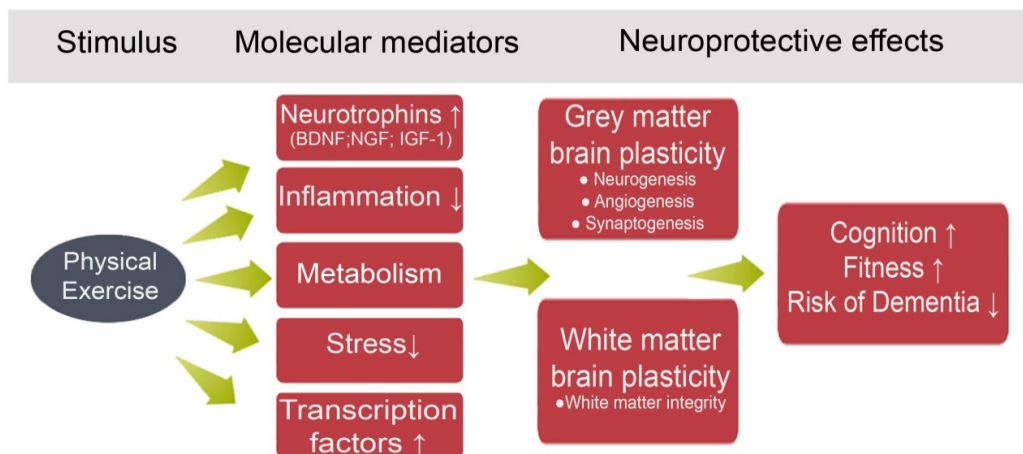


ABB.13: Vereinfachtes theoretisches Modell der sportinduzierten Neuroplastizität und der zu Grunde liegenden neurobiologischen Mechanismen (Müller, Hökelmann & Müller, 2017).

5.6 Ausblick

Die Prävention von altersbedingten Erkrankungen und der möglichst lange Erhalt der Selbstständigkeit im Alter erfordern einen interdisziplinären Forschungsansatz. Aufgrund bisher fehlender kausaler pharmazeutischer Behandlungsmöglichkeiten gewinnen nicht-medikamentöse Interventionen zunehmend an Bedeutung. Zukünftige Studien sollten die Auswirkungen eines Tanztrainings bei einer größeren Stichprobe untersuchen. Zusätzlich sind klinische Studien erforderlich, die den Einfluss von Tanzen bei multimorbiden und dementen Personen hinsichtlich der Sturzprophylaxe und einer möglichen therapeutischen Wirkung auf den Verlauf der Demenz untersuchen.

Ein zukünftig vielversprechendes Forschungsgebiet könnte ein individualisiertes Training im Kontext der Demenzprävention darstellen. Eine detaillierte Analyse zahlreicher Interventionsstudien offenbart eine breite Variabilität in den Studienergebnissen. Diese Variabilität könnte durch individuelle genetische Unterschiede erklärt werden (Bouchard et al., 2015). Basierend auf verschiedenen physiologischen Adaptionen auf einen identischen Stimulus werden in der Sportwissenschaft bereits seit der 80er Jahren „Responder“ und „Non-Responder“ kategorisiert (Buford et al., 2013). Dabei werden „Responder“ als Personen definiert, welche auf einen bestimmten Trainingsstimulus mit einer positiven physiologischen Reaktion (z.B.: Signifikante Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness nach einem Ausdauertraining) reagieren. „Non-Responder“ hingegen zeigen keine signifikanten positiven physiologischen Adaptationen, sondern ausbleibende bzw. negative Anpassungen (vgl. Buford et al., 2013). Das Potential der Individualisierung wird in der Sportwissenschaft im Allgemeinen bisher noch unzureichend genutzt (Hottenrott, 2017). Individualisierte Sporttrainingsprogramme in der Demenzprävention fehlen gänzlich. Neben einer fehlenden Berücksichtigung von „Respondern“ und „Non-Respondern“ finden eine individuelle Leistungsdiagnostik sowie moderne Möglichkeiten zur wirkungsvollen Belastungs-Beanspruchungs-Trainingssteuerung (z.B. Herzfrequenzvariabilität via Wearables) keine Anwendung in bisherigen Interventionsstudien zur Neuroplastizität.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Zielstellung der vorliegenden Dissertation war die Untersuchung der Auswirkungen von multimodalem Tanzen im Vergleich zu aerobem Gesundheitssport auf die Neuroplastizität und die Sturzprophylaxe bei gesunden Senioren. Im Rahmen der Promotionsarbeit wurde diesbezüglich erstmals der Einfluss einer 18-monatigen randomisierten Tanz- im Vergleich zu einer Gesundheitssportintervention auf kognitive Parameter, Gleichgewichtsfähigkeiten, kardiovaskuläre Fitness, neurotrophe Wachstumsfaktoren sowie strukturelle Hirnveränderungen bei kognitiv gesunden Senioren im Alter von 63 bis 80 Jahren untersucht. Mittels voxelbasierter Morphometrie (VBM) von strukturellen Magnetresonanztomographie-Aufnahmen konnten nach 18-monatiger Trainingsintervention signifikante Volumenzunahmen der grauen Hirnsubstanz in prämotorischen und parahippocampalen Regionen in der Tanzgruppe gezeigt werden. Die Volumenzunahmen gingen mit einem signifikanten Anstieg des Nervenwachstumsfaktors BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) im Blutplasma einher. Eine hippocampale Subfeldanalyse wies in beiden Interventionsgruppen Volumenzunahmen, insbesondere linkshemisphärisch, nach. Jedoch fand sich nur in der Tanzgruppe eine signifikante Volumenzunahme im Subfeld des Cornus ammonis 4 / Gyrus dentatus. Des Weiteren zeigte sich in der Tanzgruppe eine signifikante Verbesserung der Gleichgewichtsfähigkeiten nach 18-monatiger Intervention.

Die Befunde dieser Arbeit zeigen, dass ein multimodales Tanztraining einem klassischen Gesundheitstraining bezüglich der Neuroplastizität und der Sturzprophylaxe überlegen sein könnte und somit einen wichtigen Beitrag zur Autonomie im Alter liefern kann. Die Prävention von altersbedingten Erkrankungen und der möglichst lange Erhalt der Selbstständigkeit im Alter erfordern einen interdisziplinären Forschungsansatz. Aufgrund fehlender kausaler pharmazeutischer Behandlungsmöglichkeiten gewinnen nicht-medikamentöse Interventionen zunehmend an Bedeutung. Zukünftige Studien sollten die Auswirkungen eines Tanztrainings bei einer größeren Stichprobe untersuchen. Zusätzlich sind klinische Studien erforderlich, die den Einfluss von Tanzen bei multimorbiden und dementen Personen hinsichtlich der Sturzprophylaxe und einer möglichen therapeutischen Wirkung auf den Verlauf der Demenz untersuchen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Alzheimer's Disease International (2015). World Alzheimer Report 2015. London: ADI.
- Aguado F, Carmona M, Pozas E, Aguilo A, Martinez-Guijarro F, Alcantara S, Borrell V, Yuste R, Ibanez C & Soriano E (2003). BDNF regulates spontaneous correlated activity at early developmental stages by increasing synaptogenesis and expression of the K⁺/Cl⁻ cotransporter KCC2. *DEVELOPMENT*, 130 (7), 1267–80.
- Arancio O & Moses C (2007). Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *CURRENT OPINION IN NEUROBIOLOGY*, 17, 325–330.
- Baltes PB (1990). ENTWICKLUNGSPSYCHOLOGIE DER LEBENSSPANNE: THEORETISCHE LEITSÄTZE. *Psychologische Rundschau*, 41, 1–24.
- Bamadis P, Vivas A, Styliadis C, Frantzidis M, Klados M, Schlee W, Siountas A & Papageorgiou S (2014). A review of physical and cognitive interventions in aging. *NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS*, 44 (7), 206–220.
- Becker CI, Fleischer S, Hack A, Hinderer J, Horn A, Scheible S, Can H, Muche R, Gebhard F, Kinzl L & Nikolaus (1999). Disabilities and handicaps due to hip fractures in the elderly. *Z GERONTOL GERIATR*, 32 (5): 312–317
- Bialystok E, Craik FIM, Klein RM & Viswanathan M (2004). Bilingualism, aging, and cognitive control: evidence from the Simon task. *PSYCHOLAGING*, 19: 290–303. 10.1037/0882-7974.19.2.290
- Biebl M, Cooper CM, Winkler J, Kuhn HG (2000). Analysis of neurogenesis and programmed cell death reveals a self-renewing capacity in the adult rat brain. *NEUROSCI LET*, 291: 17–20.
- Bischofberger J & Schmidt-Hieber C (2006). Adult Neurogenesis im Hippokampus. *NEUROFORUM*, 7 (3), 212–221.
- Bouchard C, Antunes-Correa LM, Ashley EA, Franklin N, Hwang PM, Mattsson CM, et al. (2015). Personalized preventive medicine: genetics and the response to regular exercise in preventive interventions. *PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES*. doi: 10.1016/j.pcad.2014.08.005
- Boyke J, Driemeyer J, Gaser C, Buchel C & May A (2008). Training-induced Brain Structure Changes in the Elderly. *JOURNAL OF NEUROSCIENCE*, 28 (28), 7031–7035.
- Braak H & Braak E (1997) Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *NEUROBIOL AGING*. 18: 351–357.
- Buford TW, Roberts M & Church TS (2013). Towards Exercise as Personalized Medicine. *SPORTS MED*, 43 (3): 57–165, doi: 10.1007/s40279-013-0018-0
- Cabeza R (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *PSYCHOLAGING* 17, 85.
- Cabeza R, Daselaar SM, Dolcos F, Prince SE, Budde M & Nyberg L (2004). Task-independent and Task-specific Age Effects on Brain Activity during Working Memory, Visual Attention and Episodic Retrieval. *CEREBRAL CORTEX*, 14 (4), 364–375.
- Close J, Ellis M, Hooper R, Glucksman E, Jackson S & Swift C (1999). Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomised controlled trial. *LANCET* 353 (9147): 93–97.
- Cotman CW, Berchtold NC & Christie LA (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *TRENDS IN NEUROSCIENCES*. 30, 464–472.
- Constans A, Pin-barre C, Temprado JJ, Decherchi P & Laurin J. (2016). Influence of aerobic training and combinations of interventions on cognition and neuroplasticity after stroke. *FRONT.AGING NEUROSCI*. 8: 164. doi: 10.3389/fnagi.2016.00164
- Cummings J, Aisen PS, DuBois B, Frölich L, Jack CR Jr, Jones RW, Morris JC, Raskin J, Dowsett SA & Scheltens P (2016) Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *ALZHEIMERS RESTHER*. 8: 39
- Cummings J, Lee G, Mortsdorf T, Ritter A & Zhong K (2017). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimer's & Dementia : TRANSLATIONAL RESEARCH & CLINICAL INTERVENTIONS*, 3 (3), 367–384. doi: 10.1016/j.trci.2017.05.002

- Davis SW, Dennis NA, Daselaar SM, Fleck MS & Cabeza R (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *CEREB. CORTEX*, 18, 1201–1209.
- Deuschl G, Maier W et al. (2009). S3 LEITLINIE DEMENZEN. In: Diagnose- und Behandlungsleitlinie Demenz. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Berlin
- De Strooper B. & Karran E. (2016). The cellular phase of Alzheimer's disease. *CELL* 164, 603–615. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.056
- Doblhammer G, Schulz A, Steinberg J et al. (2012). DEMOGRAFIE DER DEMENZ. Verlag Hans Huber, Bern.
- Driscoll I, Davatzikos C, An Y, Wu X, Shen D, Kraut M & Resnick SM (2009). Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *NEUROLOGY*, 72 (22), 1906–1913.
- Echávvarri C, Aalten P, Uyling HBM, Jacobs HIL, Visser PJ, Gronenschild J et al. (2011). Atrophy in the parahippocampal gyrus as an early biomarker of Alzheimer's disease. *BRAIN STRUCT.FUNCT.* 215, 265–271. doi: 10.1007/s00429-010-0283-8
- Edelmann E, Lessmann V & Brigadski, T. (2014). Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *NEUROPHARMACOLOGY*, 76, 610–627. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.05.043
- Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wójcicki TR, McAuley E & Kramer, AF (2009). Aerobic Fitness is Associated With Hippocampal Volume in Elderly Humans. *HIPPOKAMPUS*, 19 (10), 1030–1039.
- 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 (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES*, 108 (7), 3017–3022.
- Erickson KI, Miller DI & Roecklein KA (2012). The aging hippocampus: interactions between exercise, depression and BDNF. *NEUROSCIENTIST*, 18, 82–97.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, et al. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *NAT MED*, 4 (11): 1313–17
- Fabel K, Wolf SA, Ehninger D, Babu H, Galicia PL & Kempermann G (2009). Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice. *FRONT.NEUROSCI*, 3, 50. doi: 10.3389/neuro.22.002.2009.
- Faulkner KA, Cauley JA, Studenski SA, Landstittel DP, Cummings SR, Ensurd KE, Donaldson MG & Nevitt MC (2009). Lifestyle predicts falls independent of physical risk factors. *OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL*, 20 (12), 2025, 2034.
- Förstl H, Kurz A, Hartmann A (2011) ALZHEIMER-DEMENZ. In: Först H (Eds.) Demenzen in Theorie und Praxis (47–72). Berlin: Springer-Verlag
- Fratiglioni L, Paillard-Borg S & Winblad B (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *LANCET NEUROLOGY*, 3 (6), 343–353.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ & Frackowiak RSJ (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NEUROIMAGE*, 14, 21–36.
- Gregory SM, Parker B & Thompson PD (2012). Physical Activity, Cognitive Function, and Brain Health: What Is the Role of Exercise Training in the Prevention of Dementia? *BRAIN SCIENCES*, 2 (4), 684–708.
- Hamacher D, Hamacher D, Rehfeld K, Hökelmann A & Schega L (2015). The Effects of a Six-Month Dancing Program on Motor-Cognitive Dual-Task Performance in Older Adults. *JOURNAL OF AGING AND PHYSICAL ACTIVITY*, 23, 647–652.
- Hambrick DZ, Salthouse TA & Meinz EJ (1999). Predictors of crossword puzzle proficiency and moderators of age-cognition relations. *J.EXP.PSYCHOL*, 128, 131–164. doi: 10.1037/0096-3445.128.2.131
- Hamer M & Chida Y (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *PSYCHOLOGICAL MEDICINE*, 39 (1), 311.
- Hedden T & Gabrieli JD (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *NAT REV NEUROSCI*, 5(2): 87–96.
- Heinrich S, Rapp K, Rissmann U, Becker C & König HH (2010). Cost of fall in old age: a systematic review. *OSTEOPOROSIS INT*, 21, 891–902. doi: 10.1007/s00198-009-1100-1

- Hottenrott K (2017). Potenziale der Individualisierung im Sport und Gesundheitscoaching stärker nutzen. *DTSCH Z SPORTMED*, 68: 187–188.
- Kattenstroth JC, Kolankowska I, Kalisch T & Dinse HR (2010). Superior sensory, motor, and cognitive performance in elderly individuals with multi-year dancing activities. *FRONTIERS IN AGING NEUROSCIENCE*, 2 (31), 1–9.
- Karvonen MJ (1957). The effects of training on heart rate: a longitudinal study. *ANNALES MEDICINAE EXPERIMENTALIS ET BIOLOGIAE FENNIAE*, 35 (3), 307–315.
- Kattenstroth JC, Kalisch T, Holt S, Tegenthoff M & Dinse HR (2013). Six months of dance intervention enhances postural, sensorimotor, and cognitive performance in elderly without affecting cardio-respiratory functions. *FRONTIERS IN AGING NEUROSCIENCE*, 5 (5), 1–16.
- Kempermann G, Fabel K, Ehninger D, Babu H, Leal-Galicia P, Garthe A, et al. (2010). Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. *FRONT. NEUROSCI.* 4: 189. doi: 10.3389/fnins.2010.00189
- Kempermann G (2015). Neurodegenerative Erkrankungen und zelluläre Plastizität als sportmedizinische Herausforderung. *DEUTSCHE ZEITSCHRIFT FÜR SPORTMEDIZIN*, 66 (1), 31–35.
- Kirk-Sanchez NJ, McGough EL. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *CLIN INTERV AGING* (2014) 9: 51–62. doi: 10.2147/CIA.S39506
- Landau SM, Breault C, Joshi AD, Pontecorvo M, Mathis CA, Jagust WJ, Mintun MA. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2013). Amyloid- β imaging with Pittsburgh compound B and florbetapir: comparing radiotracers and quantification methods. *J NUCL MED OFF PUBL SOC NUCL MED.*, 54:70–77.
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P & Kukull W (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years and older. *ANNALS OF INTERNAL MEDICINE*, 144 (2), 73–81.
- Leal SL, Yassa MA (2013). Perturbations of neural circuitry in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *AGEING RES REV.*, 12: 823–831. doi: 10.1016/j.arr.2013.01.006
- Lessmann V & Brigadski T (2009). Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update. *NEUROSCI.RES.*, 65, 11–22. doi: 10.1016/j.neures.2009.06.004
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al. (2000) Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *NEUROLOGY* 54 (11 Suppl 5). 4–9.
- Lublin AL, Gandy S (2010). Amyloid- β -oligomers: possible roles as key neurotoxins in Alzheimer's disease. *MT SINAI J MED.*, 77: 43–9
- Luck T & Riedel-Heller SG (2016). Prävention von Alzheimer-Demenz in Deutschland. *NERVENARZT*, 87: 1194 doi: 10.1007/s00115-015-0045-1.
- Maass A, Düzel S, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Neumann K et al. (2015). Relationship between peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels and exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *NEUROIMAGE*, 131, 142–154. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.084
- Maass A, Landau S, Horng A, Lockhart SN, Rabinovici GD, Jagust WJ, et al. (2017). Comparison of multiple tau-PET measures as biomarkers in aging and Alzheimer's disease. *NEUROIMAGE*, 157: 448–63.
- Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M (2010). Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *LANCET NEUROL.* 9, 702–716. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70119-8
- Mayr U (2012). Normales kognitives Altern. In H.O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *NEUROPSYCHOLOGIE* (777–788). Berlin: Springer Verlag.
- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M (2009) Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *ACTA PSYCHIATR SCAND*, 119: 252–265
- Montada L (2002). FRAGEN, KONZEPTE, PERSPEKTIVEN. In: Oerter, R. & Montada, L. Hrsg.), *Entwicklungspsychologie* (3–53). Beltz, Weinheim.
- Müller P, Hökelmann A & Müller NG (2017). THE IMPACT OF PHYSICAL ACTIVITIES ON AGE-RELATED BRAIN FUNCTION AND STRUCTURE AND THE UNDERLYING NEURAL MECHANISMS In: Meeusen R, Schäfer S, Tomporowski P & Bailey R (eds). *Physical Activity and Educational Achievement: Insights from Exercise Neuroscience*. London: Routledge.
- Müller P, Rehfeld K, Lüders A et al (2016). Effekte eines Tanz- und eines Gesundheitssporttrainings auf die graue Hirnsubstanz gesunder Senioren. *SPORTWISSENSCHAFT*, 46 (3): 213–222. doi: 10.1007/s12662-016-0411-6

- Müller P, Schmicker M & Müller NG (2017). Präventionsstrategien gegen Demenz. ZEITSCHRIFT FÜR GERONTOLOGIE UND GERIATRIE, 50 (Suppl 2): 89–95. doi: 10.1007/s00391-017-1202-x.
- Müller P, Rehfeld K, Schmicker M, Hökelmann A, Dordevic M, Lessmann V, Brigadski T, Kaufmann J & Müller, N.G. (2017). Evolution of neuroplasticity in response to physical activity in old age: the case for dancing. FRONT.AGING NEUROSCI., 9: 56. doi: 10.3389/fnagi.2017.00056
- Niemann C, Godde B & Voelcker-Rehage C (2014). Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. FRONT.AGING NEUROSCI., 6: 170. doi: 10.3389/fnagi.2014.00170
- Nelson M, Rejeski W, Blair S, Duncan P, Judge J, King A, Macera C & Sceppe C (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. CIRCULATION, 116 (9), 1094–1105.
- Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K & Brayne C (2014) Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. LANCET NEUROL, 13: 788–794.
- Oswald W (2004). Kognitive und körperliche Aktivität. Ein Weg zur Erhaltung von Selbstständigkeit und zur Verzögerung dementieller Prozesse. ZEITSCHRIFT FÜR GERONTOPSYCHOLOGIE & -PSYCHIATRIE, 17 (3), 147–159.
- Pantel J, Kratz B, Essig M & Schröde, J. (2003). Parahippocampal volume deficits in subjects with aging-associated cognitive decline. AM.J.PSYCHIATRY, 160, 379–382. doi: 10.1176/appi.ajp.160.2.379
- Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov A, Hen R, McKhann GM et al. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. PROC.NATL.ACAD.SCI.U.S.A., 104, 5638–5643. doi: 10.1073/pnas.0611721104
- Peters A. (2002). The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review. J. Neurocytol. 31, 581–593. doi: 10.1023/A:1025731309829
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. ARCH NEUROL, 56 (3): 303–308.
- Penedo FJ, Dahn JR (2005). Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. Curr Psychiatr, (2): 189–193.
- Prull MW, Gabrieli JE & Bunge SA (2000). AGE-RELATED CHANGES IN MEMORY: A COGNITIVE NEUROSCIENCE PERSPECTIVE. In: Salthouse FIM (Eds.). The handbook of aging and cognition (91–153). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D & Acker JD (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. CEREBRAL CORTEX, 15 (11), 1676–1689.
- Rehfeld K, Hökelmann A, Lehmann W & Blaser P (2014). Auswirkungen einer Tanz- und einer Kraft-Ausdauer-Intervention auf kognitive Fähigkeiten älterer Menschen. ZEITSCHRIFT FÜR NEUROPSYCHOLOGIE, 25 (2), 99–108.
- Rehfeld K, Lüders K, Hökelmann A, Lessmann V, Kaufmann J, Brigadski T, Müller P & Müller NG (2018). Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly. PLOS ONE. doi: 10.1371/journal.pone.0196636
- Rehfeld K, Müller P, Aye N, Schmicker M, Dordevic M, Kaufmann J, Hökelmann A & Müller NG (2017). Dancing or fitness sport? The effects of two training programs on hippocampal plasticity and balance abilities in healthy seniors. FRONTIERS IN HUMAN NEUROSCIENCE, doi: 10.3389/fnhum.2017.00305
- Reuter-Lorenz PA & Cappell K (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. CURR.DIR.PSYCHOL.SCI., 17, 177–182.
- Robert-Koch-Institut (2009). GESUNDHEIT UND KRANKHEIT IM ALTER. Berlin: Eigendruck.
- Rothgang H, Iwansky S, Müller R et al. (2010) BARMER GEK PFLEGEREPORT 2010. SCHWERPUNKTTHEMA: DEMENZ UND PFLEGE. BARMER GEK, Schwäbisch Gmünd
- Salat DH, Tuch DS, Hevelone ND et al (2005). AGE-RELATED CHANGES IN PREFRONTAL WHITE MATTER MEASURED BY DIFFUSION TENSOR IMAGING. ANN N Y ACAD SCI, 1064: 37–49.
- Schenck JF, Zimmerman EA, Li Z et al. (2006) High-field magnetic resonance imaging of brain iron in Alzheimer disease. TOP MAGN RESON IMAGING, 17 (1): 41–50

- Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, Feldman H, Giacobini E, Jones R & Kivipelto M (2014). Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE*, 275 (3), 251–283. doi.org/10.1111/joim.12191
- Schwenk M, Zieschang T, Oster P, Hauer K (2010). Dual-task performances can be improved in patients with dementia: a randomized controlled trial. *NEUROLOGY*, 74 (24): 1961–1968.
- Sehm B, Taubert M, Conde V, Weise D, Classen J, Dukart J, Draganski B, Villringer A & Ragert P (2014). Structural brain plasticity in Parkinson's disease induced by balance training. *NEUROBIOLOGY OF AGING*, 35, 232–239.
- Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, Weinreb PH, Williams L, Maier M (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *NATURE*, 537: 50–56.
- Statistisches Bundesamt (2015). BEVÖLKERUNG DEUTSCHLANDS BIS 2060, 13. KOORDINIERT BEVÖLKERUNGSVORAUSBERECHNUNG. Verfügbar unter: <http://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61541/altersstruktur>. [26.03.2018].
- Steiner B, Witte V, Flöel A (2011). Lebensstil und Kognition. *NERVENARZT*, 82: 1566–1577.
- Tamura M, Tamura N, Ikeda T, Koyama R, Ikegaya Y, Mutsuki N & Yamada MK (2009). Influence of brain-derived neurotrophic factor on pathfinding of dentate granule cell axons, the hippocampal mossy fibers. *MOLECULAR BRAIN*, 2 (2), 1–9.
- Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M & Arancibia S (2008). New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *BRAIN RESEARCH REVIEWS*, 59 (1), 201–220.
- Vernooij MW, de Groot M, Van der Lugt A et al. (2008). White matter atrophy and lesion formation explain the loss of structural integrity of white matter in aging. *NEUROIMAGE*, 43 (3): 470–477.
- van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH (1999). Running enhances neurogenesis, learning and long-term potentiation in mice. *PROC. NATL. ACAD. SCI. U.S.A.*, 96: 13427–13431.
- van Praag H, Kempermann G, Gage FH (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *NAT REV NEUROSCI*, 1: 191–198
- Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Roberts RO, Lowe VJ, et al. (2012). Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. *ANN. NEUROL.*, 72, 730–738. doi: 10.1002/ana.23665
- Vergheze J, Lipton RB & Katz MJ (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, 348 (25), 2508–2016.
- von Zglinicki T (2017). ALTER UND ALTERN. In: Schmidt R.F., Lang F. (eds.) *Physiologie des Menschen*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Voss M, Prakash R, Basak C, Chaddock L, Kim J, Szabo A & Erickson K (2010). Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *FRONTIERS IN AGING NEUROSCIENCE*, 32 (2), 1–17.
- Wahl HW & Heyl V (2004). *GERONTOLOGIE – EINFÜHRUNG UND GESCHICHTE*. Kohlhammer, Stuttgart.
- Warburton DE, Nicol CW & Bredin SS (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*, 174, 801–809. doi: 10.1503/cmaj.051351
- Wenz F, Rempp K, Brix G et al. (1996). Age dependency of the regional cerebral blood volume (rCBV) measured with dynamic susceptibility contrast MR imaging (DSC). *MAGN RESON IMAGING*, 14(2): 157–162.
- World Health Organization (2011). *GLOBAL RECOMMENDATIONS ON PHYSICAL ACTIVITY FOR HEALTH*. Geneva.
- Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. (2012). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *NAT NEUROSCI.*, 15: 528–536. doi: 10.1038/nn.3045.
- Ziegler U & Doblhammer G (2010.) PROJECTIONS OF THE NUMBER OF PEOPLE WITH DEMENTIA IN GERMANY 2002 THROUGH 2047. In: Doblhammer G, Scholz R (Hrsg) *Ageing, Care Need and Quality of Life The Perspective of Care Givers and People in Need of Care*. Springer VS, Wiesbaden, S. 94–111.

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Ich erkläre, dass ich die an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Untersuchungen zum Einfluss von sportinduzierter Neuroplastizität bei gesunden Senioren im Kontext der Demenzprävention

am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
mit Unterstützung durch

Prof. Dr. med. Notger G. Müller

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das recht, weitere Kopien einer Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 05.06.2018

PATRICK MÜLLER

CURRICULUM VITAE

Studium/Akademischer Werdegang

seit 10/2015

Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

seit 05/2015

Wissenschaftliche Mitarbeiter am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in der AG Neuroprotektion

10/2013–06/2015

Studium der Sportwissenschaft (Master of Arts) an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

10/2009–9/2013

Studium der Sportwissenschaft & Psychologie (Bachelor of Arts) an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Fachgesellschaften

Seit 10/2017

Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Auszeichnungen/Preise

10/2017

Theo und Friedel Schöller-Preis für Altersforschung 2017 (20.000 €)

09/2017

Travel Grant; EASD Lissabon; Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (1500 €)

04/2017

Poster Award der „4th international conference on Aging and Cognition 2017“ Zürich (150 €)

09/2016

Travel Grant; Diabetes Herbsttagung 2016; Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (300 €)

Magdeburg, 05.06.2018

PATRICK MÜLLER

PUBLIKATIONSLISTE

Begutachtete Zeitschriftenartikel mit Peer-Review-Verfahren

- Rehfeld K, Lüders K, Hökelmann A, Lessmann V, Kaufmann J, Brigadski T, MÜLLER P, Müller NG (2018). Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly. PLOS ONE. doi: 10.1371/journal.pone.0196636
- MÜLLER P, Rehfeld K, Schmicker M, Hökelmann A, Dordevic M, Lessmann V, Brigadski T, Kaufmann J & Müller NG (2017). Evolution of neuroplasticity in response to physical activity in old age: the case for dancing. FRONT.AGING NEUROSCI. 9 :56. doi: 10.3389/fnagi.2017.00056
- MÜLLER P, Schmicker M & Müller NG (2017). Präventionsstrategien gegen Demenz. ZEITSCHRIFT FÜR GERONTOLOGIE UND GERIATRIE. doi: 10.1007/s00391-017-1202-x.
- Rehfeld K*, MÜLLER P*, Aye N, Schmicker M, Dordevic M, Kaufmann J, Hökelmann A & Müller NG (2017). Dancing or fitness sport? The effects of two training programs on hippocampal plasticity and balance abilities in healthy seniors. FRONTIERS IN HUMAN NEUROSCIENCE, doi: 10.3389/fnhum.2017.00305
- Schmicker M, MÜLLER P, Schwefel M & Müller NG (2017). Cognitive transfer effects of attentional filter training and working memory training on real-life decision-making. FRONTIERS IN HUMAN NEUROSCIENCE, doi: 10.3389/fnhum.2017.00138
- Dordevic M, Hökelmann A, MÜLLER P, Rehfeld K & Müller NG (2017). Improvements in Orientation and Balancing Abilities in Response to One Month of Intensive Slackline Training. A Randomized Controlled Feasibility Study. FRONT.HUM.NEUROSCI. 11: 55. doi: 10.3389/fnhum.2017.00055
- Dordevic M, Müller-Fotti A, MÜLLER P, Schmicker M, Kaufmann J & Müller NG (2017). Optimal Cut-Off Value for Locus Coeruleus-to-Pons Intensity Ratio as Clinical Biomarker for Alzheimer's Disease: A Pilot Study. JOURNAL OF ALZHEIMER'S DISEASE REPORTS, doi: 10.3233/ADR-170021
- MÜLLER P, Rehfeld K, Lüders A, Hökelmann A, Kaufmann J & Müller NG (2016). Effekte eines Tanz- und eines Gesundheitssporttrainings auf die graue Hirnsubstanz gesunder Senioren. SPORTWISSENSCHAFT, doi: 10.1007/s12662-016-0411-6

* These authors have contributed equally to this work.

Buchbeiträge

MÜLLER P, Hökelmann A, Müller NG (2017). THE IMPACT OF PHYSICAL ACTIVITIES ON AGE-RELATED BRAIN FUNCTION AND STRUCTURE AND THE UNDERLYING NEURAL MECHANISMS. In: Meeusen R, Schäfer S, Tomporowski P & Bailey R (eds). Physical Activity and Educational Achievement: Insights from Exercise Neuroscience. London: Routledge.

MÜLLER P, Rehfeld K, Hökelmann A, Kaufmann J, Müller NG (2016). DANCE TRAINING INDUCED GREY MATTER BRAIN PLASTICITY IN THE ELDERLY. In: Proceedings. International Conference of Sports and Neuroscience. S.117–121.

Allendorf, J. & MÜLLER, P. (2014). PAUSENEXPRESS AN DER OVGU -TRAINERMANUAL-. Magdeburg: Eigendruck

ANLAGEN

Anlage 1

Publikation 1

MÜLLER P, Schmicker M & Müller NG (2017). Präventionsstrategien gegen Demenz. ZEITSCHRIFT FÜR GERONTOLOGIE UND GERIATRIE. 50 (Suppl 2): 89–95. doi: 10.1007/s00391-017-1202-x.

Anlage 2

Publikation 2

Rehfeld K, Lüders K, Hökelmann A, Lessmann V, Kaufmann J, Brigadski T, MÜLLER P, Müller NG (2018). Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly. PLOS ONE. doi: 10.1371/journal.pone.0196636

Anlage 3

Publikation 3

MÜLLER P, Rehfeld K, Schmicker M, Hökelmann A, Dordevic M, Lessmann V, Brigadski T, Kaufmann J & Müller NG (2017). Evolution of neuroplasticity in response to physical activity in old age: the case for dancing. FRONT.AGING NEUROSCI. 9: 56. doi: 10.3389/fnagi.2017.00056

Anlage 4

Publikation 4

Rehfeld K*, MÜLLER P*, Aye N, Schmicker M, Dordevic M, Kaufmann J, Hökelmann A. & Müller NG (2017). Dancing or fitness sport? The effects of two training programs on hippocampal plasticity and balance abilities in healthy seniors. FRONTIERS IN HUMAN NEUROSCIENCE, doi: 10.3389/fnhum.2017.00305

* These authors have contributed equally to this work.

Anlage 1

Beiträge zum Themenschwerpunkt

Z Gerontol Geriat
 DOI 10.1007/s00391-017-1202-x
 Eingegangen: 27. September 2016
 Überarbeitet: 16. Januar 2017
 Angenommen: 26. Januar 2017
 © Springer Medizin Verlag GmbH 2017



Patrick Müller¹ · Marlen Schmicker¹ · Notger G. Müller^{1,2,3}

¹ AG Neuroprotektion, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Magdeburg, Deutschland

² Universitätsklinik für Neurologie, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Deutschland

³ Center for Behavioral Brain Sciences (CBBS), Magdeburg, Deutschland

Präventionsstrategien gegen Demenz

Im Kontext des demografischen Wandels, primär bedingt durch geringe Geburtenzahlen bei gleichzeitig noch steigender Lebenserwartung, ist mit der Zunahme von Demenzerkrankungen zu rechnen. Diese Entwicklung stellt das Renten- und das Gesundheitssystem und damit moderne Gesellschaften insgesamt vor große Herausforderungen. Aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise für medikamentöse Therapien gewinnen zunehmend präventive nichtpharmakologische Interventionsansätze an Bedeutung, die gesundes Altern im Sinne der Resilienz fördern können.

Hintergrund

Demenz ist der Oberbegriff für Krankheitsbilder, die mit einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses sowie anderer kognitiver Funktionen einhergehen und die Aktivitäten des täglichen Lebens relevant beeinträchtigen (ICD-10). Demenzen können unterteilt werden in primäre und sekundäre Demenzen. Primäre Demenzen basieren auf neurodegenerativen und vaskulären Prozessen und machen über 90 % der Demenzerkrankungen in der Altersklasse der über 65-Jährigen aus. Mit einem Anteil von 50 bis 75 % ist die Alzheimer-Demenz die häufigste primäre Demenzerkrankung [1]. Weitere primäre Demenzformen sind die frontotemporale Demenz, die Lewy-Körperchen-Demenz und vaskuläre Demenzformen.

Bei sekundären Demenzen ist der geistige Abbau Folge einer anderen or-

ganischen Erkrankung oder einer systemischen Intoxikation (Stoffwechselstörung, Vitaminmangel, Drogenkonsum). Nur etwa 2 % der Demenzerkrankungen sind sekundär bedingt; trotzdem ist deren Kenntnis wichtig, da sie durch die Behandlung der Grunderkrankung potenziell reversibel sind.

In Anbetracht der Sonderausgabe zum 110. Jahrestag der Erstbeschreibung der Alzheimer-Demenz und aufgrund ihrer Häufigkeit konzentriert sich der vorliegende Beitrag primär auf Präventionsstrategien gegen die Alzheimer-Demenz, obgleich die meisten Studien in diesem Zusammenhang nicht zwischen den verschiedenen Demenzformen unterscheiden.

Notwendigkeit interdisziplinärer Präventionsstrategien

In den letzten Jahren wurden in mehr als 130 klinischen Studien neue, potenziell vielversprechende, medikamentöse Therapieansätze an Menschen mit Demenz getestet. Anders als in den vorangegangenen Tierversuchen waren die Ergebnisse ernüchternd, und ein klinischer Behandlungserfolg blieb aus. Trotz eines potenziell lukrativen Absatzmarktes kürzten daher einige große pharmazeutische Unternehmen das Budget für die weitere Forschung im Bereich der Demenzen drastisch [42]. Für das Scheitern, insbesondere der Immuntherapien, werden im Wesentlichen zwei mögliche Gründe genannt: Zum einen wird postuliert, dass die der Krankheit zugrunde liegenden neuropathologischen Mechanismen noch nicht wirklich verstanden sind

und möglicherweise die falschen Zielpunkte in Angriff genommen wurden. Zum anderen wird oft angeführt, dass die Therapien im Verlauf der Krankheit zu spät eingesetzt worden waren, nämlich zu einem Zeitpunkt, als schon irreparabler Schaden am Gehirn der Behandelten vorlag. Ungeachtet der Ursache des Scheiterns der klinischen Studien richtet sich angesichts der aktuell fehlenden pharmazeutischen Behandlungsansätze und der drohenden Belastung für das Gesundheitssystem der Blick zunehmend auf nichtpharmakologische, präventive Interventionsansätze, die gesundes Altern im Sinne der Resilienz fördern können.

Normales Altern, leichte kognitive Beeinträchtigungen und Morbus Alzheimer

Der Alterungsprozess verläuft interindividuell sehr heterogen, jedoch lässt sich ein allgemeiner, allerdings nichtlinearer Abbau physiologischer, motorischer und kognitiver Parameter ab dem späten Erwachsenenalter feststellen [3]. Aufgrund der zentralen Rolle kognitiver Funktionen für ein erfolgreiches Altern versuchen Neurowissenschaftler, die neuronalen Mechanismen nachlassender intellektueller Leistungen im Alter unter Berücksichtigung von Anlage- und Umwelteinflüssen aufzuklären. Es ist Konsens, dass die altersbedingten Veränderungen des Gedächtnisses und weiterer kognitiver Funktionen durch strukturelle und funktionelle Veränderungen des alternden Gehirns bedingt sind [19].

Beiträge zum Themenschwerpunkt

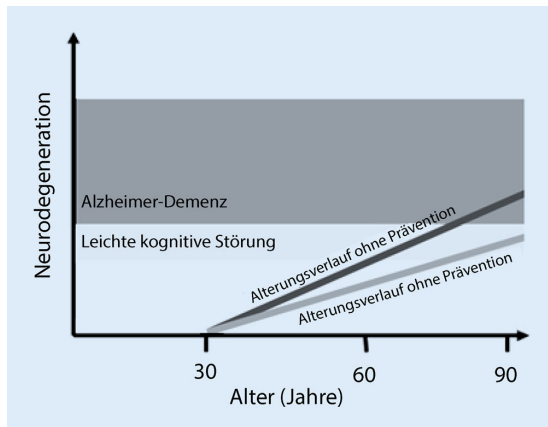


Abb. 1 ◀ Zusammenhang des möglichen Einflusses von Präventionsmaßnahmen auf die neurodegenerativen Vorgänge und die klinische Symptomatik während des Alterns

„Normaler“ Alterungsprozess

Altersbedingte strukturelle Involutions- und Umbauprozesse zeigen sich nahezu in allen kortikalen und subkortikalen Regionen [18], wobei die deutlichsten Veränderungen in präfrontalen und temporalen Regionen zu verzeichnen sind [40]. In Analogie zu den unterschiedlich stark ausgeprägten strukturellen und funktionellen Hirnveränderungen im Verlauf des normalen Alterns sind auch einzelne kognitive Domänen unterschiedlich stark vom Alterungsprozess betroffen. Speziell lassen Exekutivfunktionen, episodisches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis sowie Aufmerksamkeit im Alter in ihrer Leistung nach. Kognitive Funktionen im Bereich des autobiografischen Gedächtnisses sind hingegen beim normalen Altern kaum betroffen [21].

Leichte kognitive Störung

Der Übergang zwischen normalem Altern und pathologischem Altern im Rahmen einer Demenz ist fließend und klinisch mitunter nur schwer festzumachen. Das derzeit gebräuchlichste Modell für diesen Übergangsbereich ist das des „mild cognitive impairment“ (MCI, [38]). Im deutschsprachigen Bereich hat sich hierfür der Begriff der „leichten kognitiven Störung/Beeinträchtigung“ (ICD-10 F06.7) etabliert. Diese ist definiert als eine subjektiv wahrgenommene Verschlechterung der geistigen Leistung, die sich durch unterdurchschnitt-

liche Testergebnisse objektivieren lässt. Anders als bei der Demenz ist die Alltagskompetenz erhalten. Insbesondere, wenn als kognitive Leistung primär das Gedächtnis betroffen ist (amnestisches MCI), ist MCI mit einem erhöhten Risiko für eine spätere Alzheimer-Demenz assoziiert [32].

Morbus Alzheimer

Die 1906 erstmals von Alois Alzheimer beschriebene und später nach ihm benannte neurodegenerative Erkrankung wird nach ICD-10-Kriterien bei Erfüllung allgemeiner Demenzkriterien und dem Ausschluss anderer potenzieller Ursachen (Hirnerkrankungen, systematische Erkrankungen, Alkohol- und Drogenmissbrauch etc.) diagnostiziert. Die klinische Verdachtsdiagnose kann allerdings erst nach dem Tod durch post mortem durchgeführte histologische Untersuchungen des Gehirns gesichert werden. Diese zeigen dann die bereits von Alzheimer beschriebenen typischen neuropathologischen Veränderungen, intrazelluläre τ -Neurofibrillen und extrazelluläre β -Amyloid-Plaques bei gleichzeitigem Nervenzellverlust [16]. Aktuelle Medikamente zur Behandlung von Kernsymptomen der Alzheimer-Demenz sind der nichtkompetitive N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Antagonist Memantin sowie die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin [12]. Diese Medikamente wirken lediglich symptomatisch; auf die neuro-

degenerativen Prozesse selbst haben sie keinen Einfluss. Eine Markteinführung von Medikamenten, die kausal in das Krankheitsgeschehen eingreifen und den Krankheitsverlauf relevant modifizieren können, ist derzeit nicht absehbar [11].

Norton et al. [35] postulieren, dass ein Drittel der weltweiten Alzheimer-Erkrankungen auf modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen sei. Als modifizierbare Risikofaktoren für eine Alzheimer-Demenz [4] gelten u. a.:

- niedrige Bildung,
- Bewegungsmangel,
- Depression,
- Übergewicht,
- Bluthochdruck,
- Diabetes mellitus.

Den wissenschaftlich am besten gesicherten Risikofaktor der Alzheimer-Demenz stellt der Bluthochdruck im mittleren Erwachsenenalter [25] dar. Hier böte sich die Möglichkeit zur gezielten Prävention. Einem Rechenzenario zufolge könnte eine 10%ige Reduktion der Risikofaktoren pro Dekade zu einer Abnahme der weltweiten Alzheimer-Prävalenz um 8,3% bis 2050 beitragen [4].

Präventionsansätze

Neurodegenerative Demenzen, speziell M. Alzheimer, sind multifaktoriell bedingte Erkrankungen. Die Alzheimer-Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine lange präklinische Prodromalphase, in der zwar bereits hirnpathologische Prozesse voranschreiten, die aber aufgrund von Kompensationsmechanismen klinisch stumm verläuft [46]. Aufgrund dieser Vorlaufzeit ist es möglich, dass eine kognitiv unbeeinträchtigt erscheinende Person bereits an der Alzheimer-Demenz erkrankt ist. Die lange präklinische Phase bietet indes auch Möglichkeiten zur gezielten Intervention im Sinne der Neuroprotektion. Dabei ist hervorzuheben, dass angesichts des hohen durchschnittlichen Erkrankungsalters bereits eine relativ geringe Verzögerung des Krankheitsverlaufs eine große klinische Wirkung im Sinne der Förderung der Lebensqualität entfalten kann. Durch geeignete Präventionsmaßnahmen kann

Zusammenfassung · Abstract	
<p>der Verlauf der Erkrankung im Idealfall so verlangsamt werden, dass schwere Krankheitsstadien nicht mehr erreicht werden und die Selbstständigkeit bis zum Tode erhalten bleibt. In Abb. 1 ist der Zusammenhang des möglichen Einflusses von Präventionsmaßnahmen auf die neurodegenerativen Vorgänge und die klinische Symptomatik während des Alterns schematisch dargestellt. Bereits eine geringfügige Verzögerung der Neurodegeneration kann aufgrund des hohen mittleren Erkrankungsalters eine relevante klinische Wirkung im Sinne der Lebensqualität entfalten.</p> <p>Ansatzpunkt für Präventionsmaßnahmen sind die Beeinflussung von kardiovaskulären Risikofaktoren (Bluthochdruck, Adipositas, Diabetes mellitus) und Lebensstilfaktoren (Ernährung, Bewegung Bildung) sowie weitere modifizierbare Stellschrauben [47]. Neuroprotektion umfasst sämtliche Maßnahmen zur allgemeinen Reduzierung von Risikofaktoren und auch zur gezielten Induktion von neuroplastischen Prozessen (Abb. 2). Grundlage bildet die Fähigkeit des menschlichen Organismus im Allgemeinen und des Gehirns im Speziellen, sich lebenslang dynamisch an sich ändernde Anforderungen funktionell und strukturell anpassen zu können (Neuroplastizität). Im Folgenden wird der Einfluss verschiedener Lebensstilfaktoren auf die Neuroplastizität und die Demenzprävention dargestellt, wobei nicht alle Faktoren (z.B. Ernährung, Schlaf) im Rahmen dieses Beitrags ausführlich dargestellt werden können. Der Fokus richtet sich zuerst auf den Einfluss von sportlicher Aktivität, da Bewegungsmangel in westlichen Industrienationen einen der größten modifizierbaren Risikofaktoren darstellt [4]. In anderen Gesellschaften, wie in sich entwickelnden Ländern, sind die Risikofaktoren möglicherweise anders zu bewerten; so dürfte unzureichender Bildung dort eine wichtigere Rolle zukommen als Bewegungsmangel, zumal diese vermutlich mit einer Unkenntnis des gesunden Lebensstils einhergeht.</p>	<p>Z Gerontol Geriat DOI 10.1007/s00391-017-1202-x © Springer Medizin Verlag GmbH 2017</p> <p>P. Müller · M. Schmicker · N. G. Müller</p> <h3>Präventionsstrategien gegen Demenz</h3> <p>Zusammenfassung Im Kontext des demografisch bedingten Anstiegs der Prävalenz von Demenzerkrankungen bei gleichzeitig fehlenden kausalen pharmakologischen Therapien gewinnen Präventionskonzepte zunehmend an Bedeutung. Durch gezielte Reduzierung von Risikofaktoren und Maßnahmen zur Induktion von Neuroplastizität kann erfolgreiches Altern unterstützt werden. Der Beitrag fasst die aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der Demenzprävention durch Modifikation von Lebensstilfaktoren zusammen. Den Schwerpunkt bildet die Betrachtung des Einflusses von kognitiver und körperlicher Aktivität auf die Neuroprotektion. Ein vielversprechender Ansatz vereint die beiden Aktivitäten in einem Tanztraining. Auf die Notwendigkeit weiterer Studien, die den hohen Anforderungen einer randomisierten klinischen Studie gerecht werden, wird nachdrücklich hingewiesen.</p> <p>Schlüsselwörter Neuroplastizität · Alzheimer-Krankheit · Sport · Tanzen · Altern</p> <hr/> <p>Preventive strategies for dementia</p> <p>Abstract In the context of the demographically induced increase in the prevalence of dementia and the simultaneous lack of causal pharmacological therapies, preventive approaches are gaining in importance. By reducing risk factors and with measures which induce neuroplasticity successful aging can be supported. This article summarizes the current developments in preventing dementia by modification of life style factors. The main focus lies on the impact of cognitive and physical activity on neuroprotection. A promising approach combines both activities within a dance training program. Further studies that meet the demanding criteria of a randomized clinical trial are urgently needed.</p> <p>Keywords Neuroplasticity · Alzheimer disease · Physical exercise · Dancing · Aging</p>

Neuroprotektion

Sportliche Aktivität

Epidemiologische Studien

Epidemiologische Studien untersuchen, welche Lebensstilfaktoren mit der Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bzw. mit der Entwicklung einer Demenz korrelieren. Belege für positive Effekte körperlicher Aktivität auf Neuroplastizität bei Älteren fanden sich sowohl in Querschnitt- als auch in Längsschnittstudien [3]. In Querschnittstudien wurde gezeigt, dass ältere Menschen, die im bisherigen Leben einen körperlich aktiven Lebensstil pflegten, ein geringeres Demenzrisiko aufwiesen als solche, die wenig körperlich aktiv waren [28, 54]. Larson et al. [28] erfassten die Häufigkeit sportlicher Aktivität bei 1740 gesunden Senioren im Alter über 65 Jahren. Nach

einer mittleren Beobachtungszeit von 6,2 Jahren wiesen Personen, die mindestens 3-mal wöchentlich körperlich aktiv waren, ein 34 %ig geringeres Demenzrisiko auf. Eine Metaanalyse, die 16 prospektive Studien inkludierte, konstatierte ein um 28–45 % geringeres Demenzrisiko bei erhöhter körperlicher Aktivität [20]. Querschnittstudien unterscheiden nicht zwischen Korrelation und Kausalität, weshalb auch ein umgekehrter Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Demenzrisiko denkbar ist: Aufgrund einer bereits vorhandenen, sich noch in der präklinischen Phase befindenden Demenzerkrankung könnten betroffene Personen möglicherweise weniger motiviert oder fähig sein, an sportlichen Aktivitäten teilzunehmen. Dies würde in retrospektiven Studien zu einer Überschätzung des protektiven Einflusses von körperlicher Aktivität

Beiträge zum Themenschwerpunkt

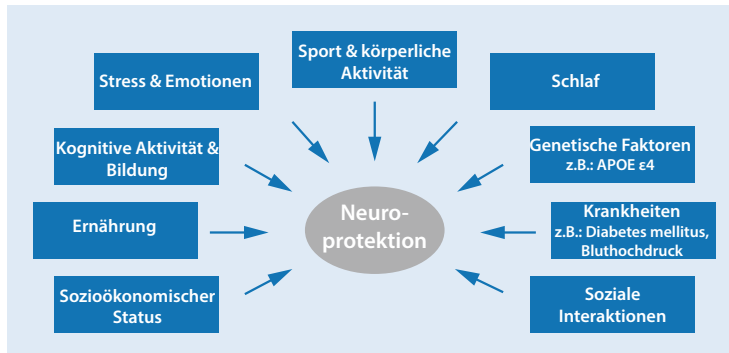


Abb. 2 ▲ Einflussfaktoren der Neuroprotektion. *APOE*ε4 Isoform des Apolipoprotein E

führen [54]. Tatsächlich war in der Studie von Verghese et al. [54], in der über 469 Probanden im Alter über 75 Jahren untersucht worden, der positive Effekt von Freizeitaktivitäten auf das Demenzrisiko nicht mehr festzustellen, wenn solche Personen ausgeschlossen wurden, die in den ersten 9 Jahren des Beobachtungszeitraums eine manifeste Demenz entwickelten, sich demnach zum Einschlusszeitpunkt wahrscheinlich bereits in einer präklinischen Phase der Erkrankung befunden hatten. Auch fanden die Autoren keine Korrelation zwischen dem Grad der Aktivität und der Demenzprävalenz, d. h., ob Personen nur wenig oder viel aktiv waren, hatte keinen Einfluss auf das Demenzrisiko. Diese fehlende Dosis-Wirkung-Beziehung lässt gewisse Zweifel an den in der Studie genannten hohen Effektstärken aufkommen.

Aber auch prospektive longitudinale Studien identifizierten körperliche Inaktivität als einen Risikofaktor für Demenz, begleitet von strukturellen Abbauprozessen im Gehirn (Review: Bamadis et al. [3]). Die ausführlichste Studienlage zeigt sich diesbezüglich im Bereich des Ausdauerports.

Aerobes Ausdauertraining

Allgemeine gesundheitssportliche Trainingsempfehlungen der Weltgesundheitsorganisation [55] favorisieren im Bereich des Seniorensports klassische Ausdauersportarten wie Fahrradfahren oder Walking. Diese sind primär durch repetitive Bewegungen geprägt und zielen auf eine Kräftigung des Herz-

Kreislauf-Systems. Gleichzeitig bergen sie nur ein geringes Verletzungsrisiko.

Der Zusammenhang zwischen aerober Fitness, gemessen mithilfe maximaler Sauerstoffaufnahme (VO_2max), und dem Gehirnvolumen wurde erstmals 2003 von Colcombe et al. untersucht [8]. In dieser Querschnittstudie fanden sich typische altersbedingte Volumenabnahmen der grauen Substanz in frontalen, temporalen und parietalen Regionen sowie in der anterioren weißen Substanz. Speziell in den vom Alterungsprozess am stärksten betroffenen Regionen zeigten Personen mit hoher aerober Fitness im Vergleich zu Personen mit geringer aerober Fitness erhöhte Volumina. Erickson et al. [14] identifizierten bei einer Querschnittstudie mit 165 Teilnehmern (Durchschnittsalter: 66,55 Jahre; Standardabweichung $\pm 5,6$ Jahre) die kardiorespiratorische Fitness, ebenfalls operationalisiert durch die VO_2max , als Prädiktor für das Volumen des linken und des rechten Hippocampus. Weiterhin postulierten die Autoren, dass der Hippocampus als Mediator zwischen aerober Fitness und Gedächtnisleistung fungiert.

Interventionelle Längsschnittstudien bieten im Gegensatz zu Querschnittstudien die Möglichkeit Kausalitäten abzuleiten. Zahlreiche dieser Studien demonstrierten einen positiven Effekt von Ausdauertraining auf kognitive Funktionen und Gehirnplastizität von Älteren (Überblick in: Bamadis et al. [3]). Es ist jedoch zu konstatieren, dass viele Studien mit methodologischen Problemen belastet sind [31]. In der Interventionsstudie

von Erickson et al. [15] zeigte beispielsweise die Trainingsgruppe zwar einen stärkeren Anstieg in bestimmten Hirnvolumina als die passive Kontrollgruppe. Es fand sich jedoch keine deutlichere Verbesserung der Gedächtnisleistung in der Trainingsgruppe. Ferner gab es keine signifikante Korrelation zwischen Verbesserung der Fitness und der Gedächtnisleistung, und die Veränderungen im neurotrophen Wachstumsfaktor „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) korrelierten ebenfalls nicht mit dieser.

Krafttraining

Die aktuelle Studienlage bezüglich der Auswirkungen von Krafttraining auf die Neuroplastizität und die Demenzprävention ist defizitär. Einige Studien berichten über positive Effekte eines Krafttrainings auf kognitive Funktionen bei gesunden Senioren [6, 30]. Die Verbesserungen zeigten sich unabhängig von der Trainingshäufigkeit (ein- oder 2-mal wöchentlich) und der Trainingsintensität (moderat bis hochintensiv). Kimura et al. [24] fanden hingegen nach einem 12-wöchigen Krafttrainingsprogramm mit 3 wöchentlichen Trainingseinheiten keine signifikanten Verbesserungen der exekutiven Funktionen. Diese widersprüchlichen Ergebnisse legen die Notwendigkeit weiterer Forschung über die Wirkung von Krafttraining im Kontext der Demenzprävention nahe.

Motorisches Training

Die Fähigkeit zum Erlernen neuer und komplexer Bewegungsmuster ist auch im höheren Lebensalter erhalten. So ließen Boyke et al. [5] 93 gesunde Senioren über 3 Monate das Jonglieren üben. Mithilfe der voxelbasierten Morphometrie (VBM) von Magnetresonanztomographiebildern des Gehirns fanden sie bei den Jonglierern im Vergleich zur Kontrollgruppe Volumenzunahmen im visuellen Kortex, im linken Hippocampus und bilateral im Nucleus accumbens. Die Volumenzunahmen in Hippocampus und Nucleus accumbens waren jedoch nicht beständig und konnten in einem Follow-up-Test nach 3 Monaten ohne Training nicht mehr beobachtet werden. Volumenzunahmen im linken Hippocampus bei gesunden Senioren

konnten Sehm et al. [44] auch nach einem 6-wöchigen Gleichgewichtstraining mit einer 45-minütigen Übungseinheit/Woche demonstrieren.

Kognitive Aktivität

Kognitive und soziale Stimulation

Daten aus epidemiologischen Studien betonen die Relevanz eines intellektuell aktiven [53] Lebensstils im Hinblick auf die Demenzprävention. Eine hohe Bildung und lebenslange kognitive Aktivität gelten als Schutzfaktoren für M. Alzheimer (z. B. Ball und Birge [2]; Verghese et al. [54]). Beide Faktoren können als „kognitive Stimulation“ (KS) dazu beitragen, dass Menschen eine sog. kognitive Reserve aufbauen [48]. Bei älteren Gesunden, die während ihres gesamten Lebens mehr kognitiver Beanspruchung ausgesetzt waren, ließen sich über 3 Jahre hinweg weniger Volumenabnahmen in gedächtnisrelevanten Arealen wie dem Hippocampus beobachten als bei weniger mental aktiven Senioren [52]. Klinische Studien legen nahe, dass Menschen, die mental aktiver sind, ein geringeres Demenzrisiko aufweisen [51]. Studien konnten zeigen, dass die unterschiedlichsten neuen Erfahrungen im Alltag wie beispielsweise das Erlernen eines Musikinstruments [54], die Teilnahme an einem Computerkurs [27], aber auch einfaches Problemlösen in sozialen Kontexten [49] die kognitive Reserve älterer Menschen erhöhen können. Ein Programm, das die Motivation für kognitiv stimulierende Aktivitäten erhöhen sollte (Aktive kognitive Stimulation – Vorbeugung im Alter, AKTIVA), führte dazu, dass die Probanden mehr Freizeitaktivitäten ausführten. Dies hatte zur Folge, dass sich die Leistung der Teilnehmer in kognitiven Aufgaben verbesserte [50]. Neben einer hohen kognitiven Stimulation wirkt auch ein sozial integrierter Lebensstil präventiv [17]. Oft greifen kognitive Stimulation und soziale Interaktion ineinander. Bei der Ursache-Wirkung-Beziehung von Präventionsfaktoren dürfen aus diesem Grund soziale Moderatoren nicht vernachlässigt werden.

Kognitive Intervention

Nicht zuletzt, weil kognitive Defizite Kernsymptome der Alzheimer-Demenz darstellen, nehmen kognitive Trainingsprogramme zur Prävention bei Risikogruppen einen hohen Stellenwert ein [33]. Kognitives Training (KT) zeigt vielversprechende, direkte Effekte auf geistige Leistungen bei gesunden Erwachsenen. Doch, ob KT – ähnlich wie KS – den Eintritt der Alzheimer-Demenz verzögern kann, ist durch die aktuelle Forschungslage nicht geklärt [37]. In den letzten Jahren wurde neben Gedächtnistrainingsprogrammen auch eine Vielzahl anderer Domänen wie Verarbeitungsgeschwindigkeit, schlussfolgerndes Denken oder Aufmerksamkeit untersucht. Starke Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit gesunder Älterer wurden durch multimodale Trainingsdesigns erzielt, die unterschiedliche kognitive Funktionen umfassten [7] oder sowohl kognitive als auch physische Komponenten trainierten [3]. Unklar bei diesen Ergebnissen bleibt die Ursache-Wirkung-Beziehung. Vor allem die Frage, ob kurzzeitige Interventionen wirklich präventiv gegen neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer-Demenz wirken, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig beantwortet werden und bedarf kontrollierter Langzeitstudien. Bisher konnten die Zusammenhänge zwischen Demenzrisiko und kognitiver Aktivität vorwiegend in epidemiologischen Querschnittuntersuchungen gezeigt werden.

Kognitive Transfereffekte

Für die klinische Relevanz eines kognitiven Trainings ist es entscheidend, dass das Training Transfereffekte auf andere kognitive Fähigkeiten induziert [29]. Dass solche Transfereffekte nur schwer zu erzielen sind, wurde in einer Untersuchung zu den populären Gehirnjogging-Programmen gezeigt, die lediglich die Leistungen in der jeweils trainierten Aufgabe selbst verbesserten [36]. Ein anderer Ansatz besteht darin, Kernfunktionen wie die Aufmerksamkeit zu trainieren, was dann Leistungsverbesserungen in anderen kognitiven Funktionen wie dem Gedächtnis nach sich ziehen kann. Es ist bekannt, dass im Alter weni-

ger Ressourcen für die Enkodierung und das Einspeichern von Informationen zur Verfügung stehen [9, 10], und dass die Fähigkeit, relevante Information in das Gedächtnis aufzunehmen und gleichzeitig irrelevante Informationen auszublenden, reduziert ist [45]. Eine sinnvolle Präventionsstrategie könnte daher das Stärken der selektiven Aufmerksamkeit sein; eine Fähigkeit, die anders als Gedächtnisleistungen auch noch in der späten Adoleszenzphase weiterentwickelt werden kann [39]. Tatsächlich konnten wir in einer eigenen Trainingsstudie zeigen, dass ein Aufmerksamkeitstraining die Arbeitsgedächtnisleistungen bei jungen, gesunden Probanden verbessern kann [43]. Ob dieser Mechanismus auch im höheren Erwachsenenalter Verbesserungen erzielen kann, wird in einer Studie mit 60- bis 80-jährigen, gesunden Probanden aktuell untersucht.

Die Überlappung von Aufmerksamkeit und anderen kognitiven Leistungen könnte auch die Voraussetzung für eine Generalisierung anderer Interventionseffekte bilden. Ob allerdings eine solche Verbesserung kognitiver Leistungen durch Training tatsächlich vor der Entwicklung einer Demenz schützen könnte, muss erst noch gezeigt werden.

Kombination aus körperlicher und kognitiver Stimulation

Tanzen als optimale Maßnahme zur Demenzprävention?

Forschungsergebnisse aus Tierstudien legen nahe, dass eine Kombination aus körperlicher und kognitiver Aktivität einem eindimensionalen Ausdauertraining bezüglich der Induktion von Neuroplastizität überlegen ist [23]. So stimuliert Bewegung bei Mäusen die Neurogenese im Hippocampus. Die neu entstandenen Nervenzellen können dennoch nur in einer abwechslungsreichen Umwelt dauerhaft im Gehirn integriert werden. Sofern sensorische Stimulation dagegen ausbleibt, sterben die neu entstandenen Nervenzellen wieder ab [23]. Eine Sportart, die differenzielle konditionelle, koordinative und kognitive Aspekte anspricht und verbindet, stellt das Tanzen dar [22]. Eine kürzlich erschienene Studie aus der eigenen

Beiträge zum Themenschwerpunkt

Arbeitsgruppe zeigte im Rahmen einer 18-monatigen Interventionsstudie mit 26 gesunden Senioren, dass ein Tanztraining, das das ständige Lernen neuer Choreographien erfordert, im Vergleich zu einem klassischen Fitnesstraining zu Volumenzunahmen in der grauen Hirnsubstanz in parahippokampalen und präzentralen Regionen führt [34]. Die mithilfe der VBM erhobenen Daten lassen jedoch keine Schlüsse auf die zugrunde liegenden neurobiologischen Prozesse der Volumenzunahmen zu. Potenzielle Prozesse könnten eine Zunahme an neuen Nervenzellen (Neurogenese), an neuen Synapsen (Synaptogenese) oder an Blutgefäßen sein (Angiogenese). Darüber hinaus beinhaltet Tanzen zusätzlich zu der körperlichen und kognitiven Komponente auch sensorische Stimulation und soziale Interaktionen, die ebenfalls positive Auswirkungen auf die Demenzprävention haben könnten. Rehfeld et al. [41] verweisen zudem auf den emotionalen Aspekt des Tanzens, der in Verbindung mit dem Hören von Musik, positive Effekte auf kognitive Funktionen haben könnte.

Insgesamt deuten die Ergebnisse an, dass ein Tanztraining für die Demenzprävention besonders geeignet ist, da Volumenabnahmen in parahippokampalen Regionen als ein Frühzeichen der Alzheimer-Erkrankung diskutiert werden [13].

Tatsächlich berichtete die bereits erwähnte Studie von Verghese et al. [54], dass von allen untersuchten Freizeitaktivitäten Tanzen mit der größten Reduktion des Demenzrisikos gegenüber Inaktivität einherging, die Risikominimierung wurde mit 76 % angegeben. Allerdings wurden für andere Freizeitaktivitäten wie Musizieren (69 %) und Brettspiele spielen (74 %) ähnlich starke Effekte berichtet. Wie bereits dargelegt, verringern das Fehlen einer Dosis-Wirkung-Beziehung und der mögliche Einschluss präklinischer Patienten die Aussagekraft dieser Beobachtungen. Bezüglich unserer eigenen Studie ist kritisch anzumerken, dass zwar die Hirnveränderungen, nicht aber die Verbesserungen der kognitiven Leistungen bei den Tänzern ausgeprägter waren, als bei den Sportlern.

Schlussfolgerungen

Insgesamt bestehen jedoch noch erhebliche Erkenntnislücken, die aktuell durchgeführte größere Interventionsstudien (z. B. FINGER, [26]) zu mindern suchen. Es fehlen derzeit noch randomisierte klinische Studien („randomized controlled trial“, RCT), die den Einfluss von Interventionsprogrammen auf das Demenzrisiko im Langzeitverlauf untersuchen. Solche Studien sollten den strengen Kriterien, denen pharmakologische klinische Studien unterliegen (repräsentatives Sample, doppelte Verblindung, vorher festgelegte Outcomes), gerecht werden. Auch fehlen Untersuchungen darüber, welche Sportart mit welchen Belastungsparametern (Dauer, Intensität, Trainingshäufigkeit) die effektivste ist und welche Kombination von verschiedenen Ansätzen (Bewegung, Ernährung, geistige Aktivität etc.) besonders sinnvoll sein könnte. Weiterhin sollten individuelle Unterschiede und Präferenzen im Sinne einer individualisierten (präzisierten) Prävention berücksichtigt werden, um zum einen die individuell effektivste Interventionsform zu identifizieren und zum anderen, um die Compliance zu stärken. Denn die beste Präventionsmaßnahme nützt nichts, wenn sie nicht motiviert durchgeführt wird.

Fazit für die Praxis

- Die Prävention von altersassoziierten Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz scheint durch Modifikation von Lebensstilfaktoren in begrenztem Ausmaß möglich zu sein. Zahlreiche epidemiologische, Querschnitt- und Interventionsstudien legen nahe, dass insbesondere langfristige körperliche und kognitive Aktivität bzw. deren Kombination das Demenzrisiko zu senken vermag.
- Es empfiehlt sich daher, schon im gesunden Erwachsenenalter einen aktiven Lebensstil zu pflegen, der sowohl kognitive als auch motorische und soziale Komponenten umfasst. Schon geringfügige Veränderungen des Lebensstils erscheinen sinnvoll, wie z. B. das Erlernen ei-

nes neuen Musikinstruments, das Fahrrad als Verkehrsmittel für kurze Wege nutzen, Treppensteigen statt Fahrstuhlnutzung und Pflegen von sozialen Kontakten.

- Bezüglich kognitiver Trainingsprogramme erscheint eine Schwerpunktssetzung bei den Kernfunktionen wie Aufmerksamkeit sinnvoll. Die Verwendung von Material zu individuell bedeutsamen Themen könnte eine große Rolle für die Motivation älterer Erwachsener spielen.

Korrespondenzadresse

P. Müller, M.A.

AG Neuroprotektion, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
Leipziger Str. 44/Haus 64, 39120 Magdeburg, Deutschland
patrick.mueller@dzne.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Müller, M. Schmicker und N.G. Müller geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Alzheimer's Disease International (2014) World Alzheimer report 2014. ADI, London
2. Ball LJ, Birg SJ (2002) Preventions of brain aging and dementia. Clin Geriatr Med 18:485–503
3. Bamadis PD, Vivas AB, Styliadis C et al (2014) A review of physical and cognitive interventions in aging. Neurosci Biobehav Rev 44:206–220
4. Barnes DE, Yaffe K (2011) The projected impact of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol 10:819–828
5. Boyke J, Driemeyer J, Gaser C et al (2008) Training-induced brain structure changes in the elderly. J Neurosci 28:7031–7035
6. Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V et al (2007) The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. Med Sci Sports Exerc 39(8):1401–1407
7. Cheng Y, Wu W, Feng W et al (2012) The effects of multi-domain versus single-domain cognitive training in non-demented older people: a randomized controlled trial. BMC Med 27:10–30

8. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N et al (2003) Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol Med Sci* 58 A(2):176–180
9. Craik FIM (1983) On the transfer of information from temporary to permanent memory. *Philos Trans Royal Soc London Ser B* 302:341–359
10. Craik FM, Byrd M (1982) Aging and cognitive deficits: the role of attentional resources. In: Craik FIM, Treub SE (Hrsg) *Aging and cognitive processes*. Plenum Press, New York, S 191–211
11. Cummings JL, Morstoft T, Zhong K (2014) Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther* 6:37–42
12. Deuschl G, Maier W et al (2009) S3 Leitlinie Demenz. In: *Diagnose- und Behandlungsleitlinie Demenz*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Berlin
13. Echavarrí C, Aalten P, Uyling HBM et al (2011) Atrophy in the parahippocampal gyrus as an early biomarker of Alzheimer's disease. *Brain Struct Funct*. doi:10.1007/s00429-010-0283-8
14. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW et al (2009) Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 19(10):1030–1039
15. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS et al (2011) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(7):3017–3022
16. Förstl H, Kurz A, Hartmann A (2011) Alzheimer-Demenz. In: Först H (Eds.) *Demenzen in Theorie und Praxis* (47–72). Berlin: Springer-Verlag
17. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B (2004) An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 3(6):343–353
18. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J et al (2001) A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14:21–36
19. Gregory SM, Parker B, Thompson PD (2012) Physical activity, cognitive function, and brain health: what is the role of exercise training in the prevention of dementia? *Brain Sci* 2(4):684–708
20. Hamer M, Chida Y (2009) Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 39(1):3–11
21. Hedden T, Gabrieli JD (2004) Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 5(2):87–96
22. Kattenstroth JC, Kalisch T, Holt S et al (2013) Six months of dance intervention enhances postural, sensorimotor, and cognitive performance in elderly without affecting cardiorespiratory functions. *Front Aging Neurosci* 5:1–16
23. Kempermann G, Fabel K, Ehninger D et al (2010) Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. *Front Neurosci* 4:189
24. Kimura K, Obuchi S, Arai T et al (2010) The influence of short-term strength training on health-related quality of life and executive cognitive function. *J Physiol Anthropol* 29(3):95–101
25. Kivipelto M, Mangialasche F (2014) Alzheimer disease: to what extent can Alzheimer disease be prevented? *Nat Rev Neurol* 10:552–553
26. Kivipelto M, Solomon A, Ahitluoto S et al (2013) The Finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement* 9:657–665
27. Klusmann V, Evers A, Schwarzer R et al (2010) Complex mental and physical activity in older women and cognitive performance: a 6-month randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 65(6):680–688
28. Larson EB, Wang L, Bowen JD et al (2006) Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years and older. *Ann Intern Med* 144(2):73–81
29. Li SC, Schmiedek F, Huxhold O et al (2008) Working memory plasticity in old age: practice gain, transfer, and maintenance. *Psychol Aging* 23(4):731–742
30. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P et al (2010) Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 170(2):170–178
31. Miller DJ, Taler V, Davidson PS, Messier C (2012) Measuring the impact of exercise on cognitive aging: methodological issues. *Neurobiol Aging* 33(3):622–643
32. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M (2009) Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 119:252–265
33. Mowszowski L, Batchelor J, Naismith SL (2010) Early intervention for cognitive decline: can cognitive training be used as a selective prevention technique? *Int Psychogeriatr* 22(4):537–548
34. Müller P, Rehfeld K, Lüders A et al (2016) Effekte eines Tanz- und eines Gesundheitssporttrainings auf die graue Hirnsubstanz gesunder Senioren. *Sportwissenschaft* 46(3):213–222. doi:10.1007/s12662-016-0411-6
35. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C (2014) Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 13:788–794
36. Owen AM, Hampshire A, Grahn R et al (2010) UKPMC funders group putting brain training to the test. *Burns* 46(7):7299:775–778
37. Papp KV, Walsh SJ, Snyder PJ (2009) Immediate and delayed effects of cognitive interventions in healthy elderly: a review of current literature and future directions. *Alzheimers Dement* 5(1):50–60
38. Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56(3):303–308
39. Peveerill M, McLaughlin KA, Finn AS, Sheridan MA (2016) Working memory filtering continues to develop into late adolescence. *Dev Cogn Neurosci* 18:78–88
40. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM et al (2005) Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex* 15(11):1676–1689
41. Rehfeld K, Hökelmann A, Lehmann W, Blaser P (2015) Auswirkungen einer Tanz- und Kraft-Ausdauer-Intervention auf kognitive Fähigkeiten älterer Menschen. *Z Neuropsychol* 25:99–108
42. Rubinstein E, Duggan C, Van Landingham B, Thompson D, Warburton W (2015) A call to action: the global response to dementia through policy innovation. Report of the WISH dementia forum 2015. http://mhinnovation.net/sites/default/files/downloads/resource/WISH_Dementia_Forum_Report_08.01.15_WEB.pdf. Zugegriffen: 14.12.2016
43. Schmicker M, Schwefel M, Vellage AK, Müller NG (2016) Training of attentional filtering, but not of memory storage, enhances working memory efficiency by strengthening the neuronal gatekeeper network. *J Cogn Neurosci* 28(4):636–642
44. Sehm B, Taubert M, Conde V et al (2014) Structural brain plasticity in Parkinson's disease induced by balance training. *Neurobiol Aging* 35:232–239
45. Simone PM, Baylis GC (1997) The role of attention in a spatial memory task in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11(3):140–152
46. Sperling RA, Aisen PS et al (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:280–292
47. Steiner B, Witte V, Flöel A (2011) Lebensstil und Kognition. *Nervenarzt* 82:1566–1577
48. Stern Y (2009) Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47:2015–2028
49. Stine-Morrow EA, Parisi JM, Morrow DG, Park DC (2008) The effects of an engaged lifestyle on cognitive vitality: a field experiment. *Psychol Aging* 23(4):778–786
50. Teskey V, Thiel C, Banzer W, Pantel J (2011) Effects of a group program to increase cognitive performance through cognitively stimulating leisure activities in healthy older subject. *Geropsych (Bern)* 24(2):83–92
51. Valenzuela M, Sachdev P (2009) Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry* 17(3):179–187
52. Valenzuela MJ, Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H (2008) Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. *PLOS ONE* 3(7):e2598
53. Vemuri PI, Lesnick TG, Przybelski SA et al (2012) Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. *Ann Neurol* 72(5):730–738
54. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ (2003) Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *New Engl J Med* 348(25):2508–2016
55. Weltgesundheitsorganisation (WHO) (2010) World Health Report 2010: Global Recommendations on Physical Activity for Health. WHO, Switzerland

Anlage 2

**Dance training is superior to repetitive physical exercise in
inducing brain plasticity in the elderly**

Kathrin Rehfeld^{1,2*}, Angie Lüders¹, Anita Hökelmann², Volkmar Lessmann^{4,5}, Joern Kaufmann³, Tanja Brigadski^{4,5}, Patrick Müller¹, Notger G. Müller^{1,3,5}

¹German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Magdeburg, Saxony-Anhalt, Germany

²Institute for Sport Science, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Saxony-Anhalt, Germany

³University Clinic for Neurology, Magdeburg, Saxony Anhalt, Germany

⁴Institute for Physiology, Magdeburg, Saxony-Anhalt, Germany

⁵Center of Behavioral Brain Sciences (CBBS), Magdeburg, Saxony-Anhalt, Germany

* Corresponding author:

E-mail: kathrin.rehfeld@ovgu.de (KR)

Abstract

Animal research indicates that a combination of physical activity and sensory enrichment has the largest and the only sustaining effect on adult neuroplasticity. Dancing has been suggested as a human homologue to this combined intervention as it poses demands on both physical and cognitive functions. For the present exploratory study, we designed an especially challenging dance program in which our elderly participants constantly had to learn novel and increasingly difficult choreographies. This six-month-long program was compared to conventional fitness training matched for intensity. An extensive pre/post-assessment was performed on the 38 participants (63-80 y), covering general cognition, attention, memory, postural and cardio-respiratory performance, neurotrophic factors and – most crucially – structural MRI using an exploratory analysis. For analysis of MRI data, a new method of voxel-based morphometry (VBM) designed specifically for pairwise longitudinal group comparisons was employed. Both interventions increased physical fitness to the same extent. Pronounced differences were seen in the effects on brain volumes: Dancing compared to conventional fitness activity led to larger volume increases in more brain areas, including the cingulate cortex, insula, corpus callosum and sensorimotor cortex. Only dancing was associated with an increase in plasma BDNF levels. Regarding cognition, both groups improved in attention and spatial memory, but no significant group differences emerged. The latter finding may indicate that cognitive benefits may develop later and after structural brain changes have taken place. The present results recommend our challenging dance program as an effective measure to counteract detrimental effects of aging on the brain.

Introduction

Aging is associated with a reduction in brain volumes, mainly in the prefrontal and temporal cortices. Regions such as the occipital cortex, on the other hand, show relatively few alterations throughout the lifespan [1,2]. The changes affect both gray [2,3] and white matter [4]. The cortical volume decrease (i.e., atrophy) is not primarily caused by a loss of neurons but is due to an age-related shrinking of cells and reduced synaptic density [2,5]. In white matter, aging generates axonal deflections, resulting in defective neuronal transmission. Again, the most deflections are observed in the prefrontal cortex [6] and are associated with working memory and executive dysfunction [7].

These age-related changes, however, are not inevitable. It has become clear over the past several years that the aging brain is capable of neuroplasticity. This raises the possibility of counteracting the detrimental effects of aging on the brain. Most studies in this regard have investigated the effects of physical fitness on the aging brain. For example, Colcombe et al. (2006) reported that six months of aerobic training, in comparison to an anaerobic stretching program, led to a significant volume increase at multiple sites of the elderly subjects' brains [8]. Others found volume and perfusion of the hippocampus, a brain region crucial for memory consolidation, to be related to the physical fitness levels of seniors [9, 10, 11]. It has been suggested that this adult neuroplasticity is mediated by BDNF, a neurotrophic factor that is also found in human blood [12, 13]. BDNF is an important growth factor supporting multiple functions in the CNS, including synaptic plasticity [14, 15, 16, 17, 18]. It has been suggested that release of BDNF from the brain is the source for circulating BDNF after physical exercise [19, 20]. An increase in circulating BDNF levels due to physical exercise has already been investigated by different groups [21] and seems to depend on exercise intensity and the type of training [22, 23, 24]. Erickson et al. (2011), for instance, demonstrate that increased hippocampal volume is associated with a greater volume of serum BDNF in seniors engaged in one year of aerobic training. From animal research, it is known that a combination of physical exercise and sensory enrichment has the strongest impact on neuroplasticity [25, 26]. Moreover, only this combination guarantees that newborn neurons survive in the long run [26]. For humans, dancing has been suggested as a homologue of this combined training, as it involves sensory, motor and cognitive challenges [27, 28]. To the best

of our knowledge, only three published studies have assessed the possible impact of dancing on the brain so far [29, 30, 31]. However, these studies were cross-sectional observational studies that compared the brains of professional dancers to those of non-professionals. With such studies, there is an inevitable possibility that life-style factors other than those of interest contributed to the observed differences. Moreover, professional dancing is hardly comparable to what can be achieved in untrained healthy seniors. Therefore, in the current study, we designed a novel dance program that, on the one hand, was tailored to the needs of healthy seniors (e.g., safety) but, on the other hand, was designed to continuously challenge them by introducing new and increasingly difficult choreographies throughout the intervention. The effects of this dancing program were compared with an active, not passive, well-established sport fitness program, as we wanted to test whether our new intervention is truly superior to conventional ones. Hence, the control group engaged in sportive exercises that involved mainly repetitive exercises such as cycling. These activities were comparable regarding their cardiovascular demands but not their cognitive and coordinative demands. With this approach, we should be able to distinguish the specific effects of the dance training program from other factors, especially physical fitness. Consistent with this approach, on the brain level, we made use of a new symmetric VBM analysis method especially designed to compare longitudinal group differences.

Materials and Methods

Subjects

Approval for the study was obtained from the ethics committee of the Otto-von-Guericke University, Magdeburg. All subjects signed a written informed consent and received payment for their participation. This study has been registered subsequently at DRKS (DRKS00012605), a WHO-accepted platform, in terms of omission. The authors confirm that all ongoing and related trials for this intervention are registered. Sixty-two normal volunteers, who responded to a local advertisement, were screened. Subjects with any neurological condition, metallic implants, claustrophobia, tinnitus, BMI ≤ 30 , high blood pressure (systolic ≤ 140 mmHg), diabetes mellitus, intensive physical engagement (more than 1 hour/week) and abnormal performance

in a cognitive screening test (MMSE < 27)[32] and a test devoted to depressive symptoms (BDI-II > 13) [33] were excluded. Fifty-two seniors (25 males; 27 females) aged 63-80 years were then randomly assigned to the experimental dance group (DG) and the control sport group (SG) controlling for age, MMSE status and physical fitness. We had some drop-outs during the training period (Fig 1), including subjects who did not reach the adherence rate of 70% (6 subjects) or got seriously sick (6 subjects) or who were unsatisfied with the group assignment (2 subjects). This left us with 38 complete data sets (S1 Table).

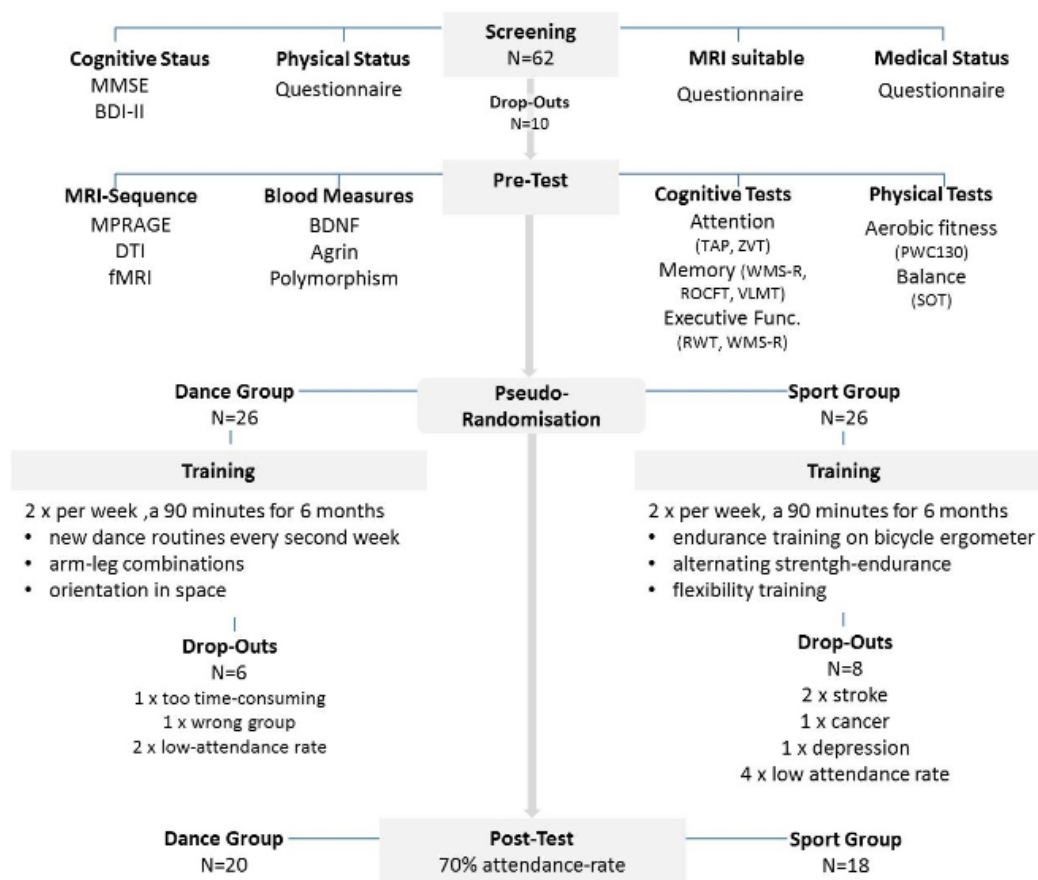


Fig 1. Flow chart of the study design. After all drop outs, we compared the data from 20 individuals in the experimental dance group with the data sets from 18 sportspersons in the control group.

Interventions

The training conditions in both groups were almost identical regarding intensity, frequency and duration. We also controlled for psychosocial effects by providing a group-based program in both study arms. Furthermore, the SG also enjoyed musical accompaniment. Both interventions occurred twice a week, lasted 90 minutes per

session and were provided for six months. To control for the conditional load in both groups, we measured the heart frequency in every single training session after warm-up twice: during the main part and after cool down.

Dance intervention

A qualified dance instructor supervised every training session. The focus of this program was on continuous learning of new movement patterns and choreographies, thereby including coordination training and learning of specific dancing skills. Subjects were trained to accurately memorize and access different rhythms and step sequences in space, all under accuracy and time pressure. In brief, the dance intervention was divided into two blocks, each lasting three months. Each block comprised the teaching of choreographies of five different genres: line dance, jazz dance, rock 'n' roll, Latin-American dance and square dance. Coordinative demands and time pressure were increased in the second block by demanding more complex dance moves and introducing more beats per minute in the music.

Sport intervention

The SG trained according to scientific guidelines and recommendations of health sports [34] and was also supervised by a qualified trainer. Unlike the dancers, SG participants performed the same exercises repeatedly. Each session included three different units: endurance training, strength-endurance training and flexibility training. Each unit lasted 20 minutes. The endurance training was performed on bicycle ergometers with the intensity adjusted to the individual training heart frequency. The strength-endurance unit implied training with equipment such as barbells, rubber bands, Redondo balls, gymnastic sticks and fitness balls. We avoided combined arm and leg movements in order to keep coordinative demands low.

Structural MRI Scanning Protocol

Magnetic resonance imaging was performed on a 3 Tesla Siemens MAGNETOM Verio scanner (Syngo MR B17). A 3-D structural MRI was acquired of each subject using a T-1-weighted MPRAGE sequence (224 sagittal slices, voxel size: 0.8 x 0.8 x 0.8 mm³, TR: 2500 ms, TE: 3,47 ms, TI: 1000 ms, flip angle: 7°).

Voxel-based morphometry for pairwise longitudinal group comparison

Since systematic bias in longitudinal image registration has recently become an issue, we used a relatively new VBM method implemented in SPM 12. This method has been developed especially for the analysis within longitudinal studies [35]. It counteracts biases from asymmetric processing, where within-subject image processing often treats one time-point differently from the others. With this new approach, it is possible to directly compare the effects of one intervention vs the other (dance vs sport) on gray and white matter structures [36].

Analysis of BDNF

The BDNF serum and plasma levels were determined using a sandwich ELISA system (BDNF DuoSets; R&D Systems, Wiesbaden, Germany) as described previously [40, 41]. Blood samples were taken in the morning under fasting conditions.

Cognitive assessments

We applied an extensive battery of cognitive tests that probed attention (alertness, Go/Nogo, divided attention, flexibility) [42], processing speed (trail making test) [43], verbal word fluency [44], short-term and working memory (digit span forward and backward of the Wechsler-Memory Scale) [45], verbal episodic memory (verbal learning and memory task) [46] and visuospatial memory (Rey-Osterrieth-Complex-Figure Test) [47].

Physical fitness assessment

We employed the Physical Working Capacity 130 Test (PWC130) on a bicycle ergometer to assess endurance-related fitness. The test reflects the linear relationship between the heart rate during submaximal exercise and exercise load and highly correlates to VO₂max [48].

Statistical Analysis

MRI data processing and analysis

Before preprocessing, all structural images were checked for artifacts, and the center point was placed on the anterior commissure. T1-weighted images of baseline and post measures of each subject were taken to run a pairwise longitudinal registration. The second step included the segmentation of gray and white matter as well of CSF for all average images. To measure volumetric changes in gray and white matter, every average image of each subject was disguised with the 3-D segmented maps of gray and white matter. Subsequently, spatial normalization using DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) [36] was applied in the standardized MNI space. The normalized, segmented images were smoothed using an 8-mm FWHM isotropic Gaussian kernel. For each subject, normalized and smoothed images displaying volume changes in gray and white matter were created. Since we were especially interested in group differences, we investigated only average images for each individual, as in previous studies [37]. Group analyses using t-tests for independent samples compared volume changes in both gray and white matter between the two intervention groups. Co-variables such as age, sex and intracranial volume were entered in the analysis. For both groups, aligned t-contrasts (dance>sport; sport>dance) were calculated. As in previous longitudinal studies [38, 39], we applied a threshold of $p < 0.001$ (uncorrected) across the whole brain with a minimal cluster size of 50 voxel for gray and white matter.

Cognitive and physical data

Explorative analysis for cognitive and physical data was performed using SPSS (SPSS 22 Inc./IBM). Intervention effects were tested using repeated-measurement ANOVAS with group (dance, sport) as the between-subject factor and time (pre, post) as the within-subject factor.

Results

To assess baseline differences between the dance and sport groups we analyzed gray and white matter volume using voxel-based morphometry. Two-sample t-tests revealed no significant group differences. Baseline values of gray ($p = .340$) and white matter volume ($p = .497$) were similar for both groups and did not differ.

Gray matter changes

After the intervention, compared to the SG, DG participants showed significantly larger volumes in multiple frontal and temporal cortical areas, including the anterior and medial cingulate cortex, the left supplementary motor area, the left precentral gyrus, the left medial frontal gyrus, the left insula, the left superior temporal gyrus and the left postcentral gyrus. The red-colored regions in Fig 2 give an overview of these brain areas. The participants from the SG showed greater volume increases compared to the dancers in occipital and cerebellar regions. These included the primary visual cortex, the left lingual gyrus, the right fusiform gyrus, the right temporal pole and the right lobe of the cerebellum. The blue-colored regions in Fig 2 give an overview of these brain regions. The corresponding MNI-coordinates and specific values for the contrast dance > sport and sport > dance are presented in S2 Table.

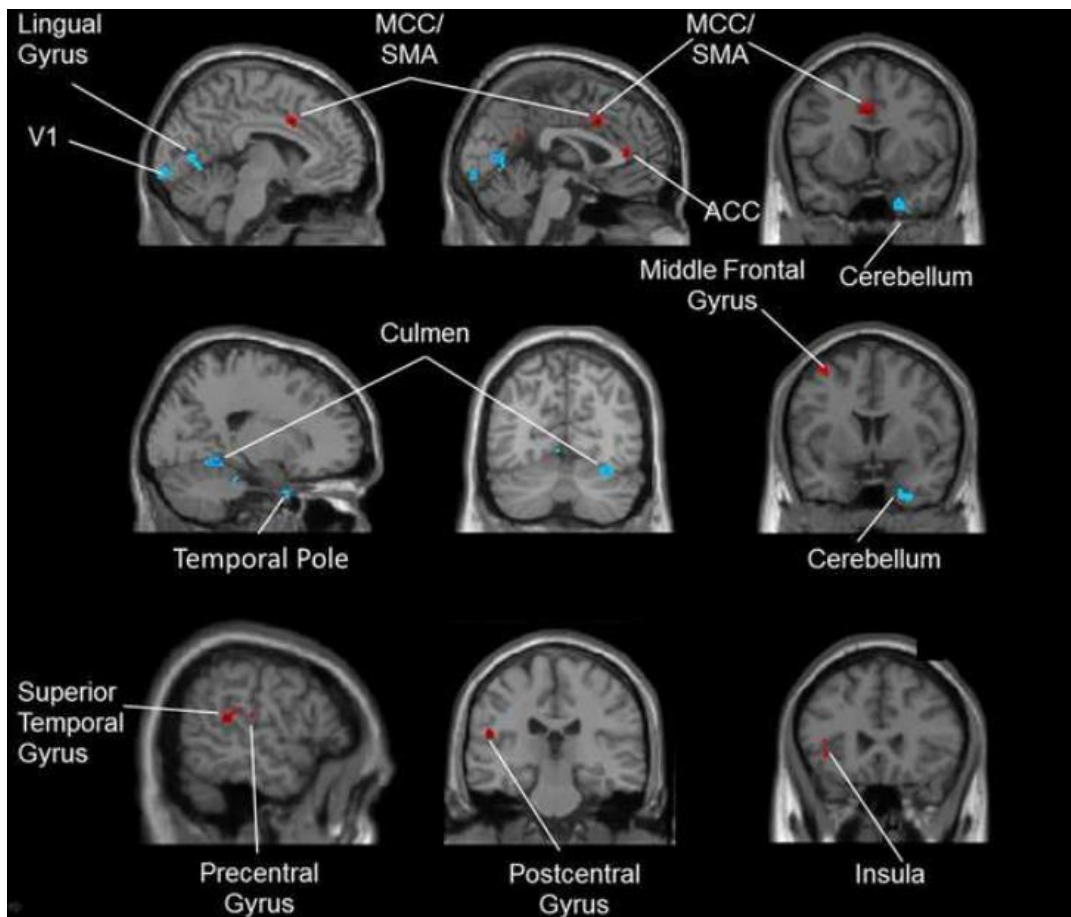


Fig 2. Gray matter volume increases for the contrast dance > sport (red-colored) and for the contrast sport > dance (blue-colored). Annotation. ACC: anterior cingulate cortex, MCC: medial cingulate cortex, SMA: supplementary motor area, V1: primary visual cortex.

White matter changes

Participants from the DG demonstrated larger volume increases in the truncus and splenium of the corpus callosum. An increased volume was also observed in the right and left frontal and right parietal white matter. These regions are presented in Fig 3. The SG showed greater volume increases than the dancers in the right temporal and right occipital white matter. Further information about MNI-coordinates and specific values for contrast dance > sport and sport > dance is given in S3 Table.

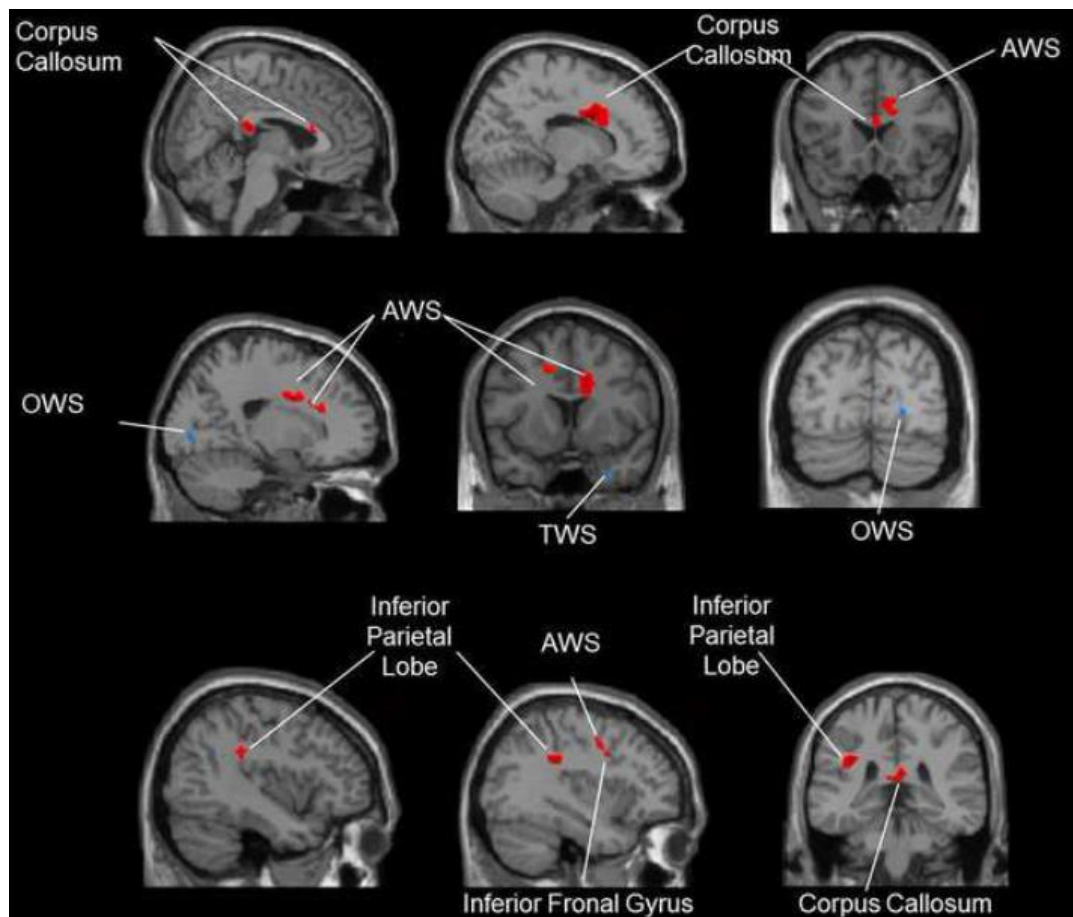


Fig 3. Comparison of white matter volume increases for the contrast dance > sport (red-colored) and for the contrast sport > dance (blue-colored). Annotation. AWS: anterior white matter, OWS: occipital white matter, TWS: temporal white matter.

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

Whereas no intervention effects were observed in BDNF serum values, the plasma values showed an increase after dance training. This is confirmed by a time x group interaction with $F(1,35) = 4,3$; $p = 0.046$; $\eta^2 = ,115$. Although the dance group started with a lower plasma BDNF level, a t-test did not reveal a significant between-group difference at baseline (S4 Table). To exclude interindividual variations, we calculated intraindividual changes in BDNF levels after intervention. Again, DG participants showed significantly larger increases in plasma BDNF level than SG participants (Fig 4). As it is evident from the figure, the increase in BDNF level was significantly increased in the DG compared with the SG (Mann-Whitney's U-test, $p < 0.018$).

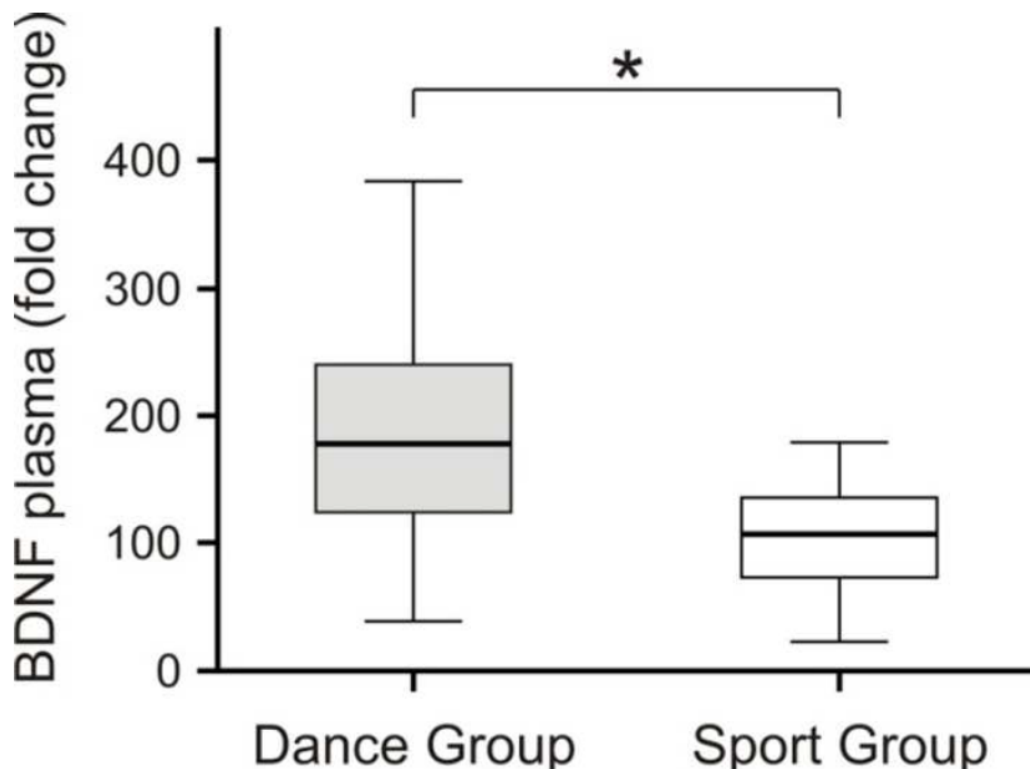


Fig 4. Intraindividual changes in plasma BDNF level after intervention.

Cognitive results

We found a main effect of time for alertness with acoustic cues ($F(1,37) = 9,48$; $p = .004$; $\eta^2 = ,218$) but no time \times group interaction. Visuospatial memory improved after both trainings, demonstrated by a main effect of time for immediate ($F(1,37) = 38,04$; $p < .001$; $\eta^2 = ,54$) as well as for delayed recall ($F(1,37) = 28,37$; $p < .001$; $\eta^2 = ,455$). There was, however, no significant group \times time interaction (all p -values > 0.6). Other cognitive functions did not change in either group (all p -values > 0.28). For detailed information see S5 to S7 Tables.

Physical fitness results

After six months of training, both groups enhanced their aerobic fitness, indicated by a significant main effect of time for the PWC 130 test ($F(1,32) = 11,4$; $p = 0.002$; $\eta^2 = ,275$). No group differences emerged.

Discussion

This study examined the effects of a specially designed dance training program requiring constant learning of new choreographies compared to a conventional sportive fitness training with mainly repetitive exercises on brain structure and function in healthy seniors. We used a new voxel-based morphometry approach specifically designed for a pairwise longitudinal group comparison. Both groups improved their fitness levels. However, as there was no group difference, the observed differences in brain plasticity cannot simply be attributed to physical fitness but must reflect the specific components of the intervention programs.

Gray matter changes in dancers

In general, dancing induced more wide-spread gray matter increases than the sportive control program. The dancers showed gray matter volume increases after training in the anterior and medial cingulate cortex, in the left supplementary motor area, in the left sided precentral gyrus, in the left medial frontal gyrus, in the left superior temporal gyrus, in the left insula and in the left post-central gyrus.

The anterior cingulate cortex and the medial frontal gyri are mainly associated with working memory [49, 50]. These areas also form the basis of executive functions, cognitive control and attention regulation. In addition, the cingulate gyrus is also a part of the limbic system and is engaged in the storage of new information in long-term-memory, as well as in the retrieval of stored information [50]. In the insula, the networks of working memory and attention overlap and potentially interact [51, 52]. Dancing poses demands on both attention and memory. Our dancing program was intended to keep the dancers in a constant learning process by confronting them continuously with novel motion sequences. They had to attentively follow the movements of the instructor to retain, retrieve and perform the choreographies under several conditions of pressure. Since the genre or the dancing style was changed every second week, no monotony could evolve. Rather this approach placed high demands on attentional and memory processes, especially working memory [53]. These cognitive functions usually underlie an age-related degradation making the results especially promising with respect to a preventive potential.

Enhanced volumes after dance training were also seen in motor and somatosensory areas. Among these were the precentral gyri and the supplementary motor area.

These areas have a preprocessing and executive function within the motor system [54, 55]. Again, the increased volumes of these regions can be attributed to the complexity of the dance movement patterns. The simultaneous use of different body parts for different rhythms promotes the coordination of the whole body. In addition, the changing tempi of the music induce a dynamic and temporal variability in the execution of partial (segmented) and whole-body movements. Dancing also increased the volume of the postcentral gyrus. In this area, somatosensory fibers end, which convey information from proprioceptive organs such as neuromuscular spindles, joint and sinew receptors. Other than the fitness program, our dancing program involved manifold steps and constant shifts of balance and regular turns. Hence, it can be assumed that body movement perception was trained as well as the perception of the location and position of the body and body segments to each other in space. This kind of feedback (reafference) to the cortex is needed to align and refine movement processes.

Additionally, the superior temporal gyrus displayed an increased gray matter volume after six months of dance training. This part of the temporal lobe is associated with episodic memory and deteriorates early in Alzheimer's disease [8]. Furthermore, it is closely linked to the adjacent superior temporal sulcus, which is crucial for auditory short-term memory [56] and audio-visual integration [57, 58]. While learning to dance, participants needed to keep the verbal instructions of the teacher in mind. Another important aspect constitutes the audio-visual integration of stimuli because dancing involves multisensory stimulation with visual, sensory and auditory input. For example, dancers have to visually observe and sense their movements while they listen to music and have to set these pieces of information in accordance with each other.

White matter changes in dancers

White matter volume increases associated with dancing were seen in close spatial proximity to the cortical changes in frontal and parietal parts of the brains. Most outstanding was the enlargement of the corpus callosum, which carries the largest part of the commissure fibers and connects nearly all parts of the hemispheres. Hence, the corpus callosum ensures the communication between both cerebral hemispheres. Aging leads to degradation of this region, a process that has been associated with age-related loss in cognitive performance [59]. The present findings

indicate that dancing can intensify the connectivity and interaction between both cerebral hemispheres. This appears plausible given that different motor, somatosensory and cognitive areas have to communicate in order to accomplish the complex task of dancing.

Brain changes after sport training

Compared to dancing, the completion of the sport program led to fewer and smaller brain volume increases. For both white and gray matter, they were seen mainly in the cerebellum and higher visual and adjacent areas. The increased volume in the cerebellum seems plausible. Compared to dancing, the movements of the sport group had a cyclic and repetitive character. After the initial phase of training, these routines hardly required any conscious control; instead, they were performed automatically [28]. The cerebellum is crucial for unconscious planning and execution of movements [60]. Furthermore, together with the basal ganglia, it constitutes the basis of procedural memory [61, 62]. In procedural memory, the retrieval of movement programs does not underlie conscious cognitive control and does not require focused attention. In sum, in contrast to dancing, the fitness training required less cognitive resources.

The volume change in visual areas including the right fusiform gyrus came rather unexpectedly. Initially, it is unclear why fitness training should boost areas related to visual perception, especially that of faces, more than dancing [63]. However, as outlined above, dancing stresses audio-visual integration rather than visual perception per se. The fitness training, on the other hand, with its low cognitive demands, may have seduced participants to focus their attention on visual input – especially the faces of the other participants.

Possible neurophysiological basis of the observed volume changes

Animal models have suggested that age limits the capacity for adaptive changes related to dynamic neural network modulations induced by environmental and intrinsic changes [64]. On the other hand, it is known that new neurons are generated in the vertebrate brain throughout the life span [65]. This neurogenesis increases with physical exercise and occurs in the hippocampus as well as in the subventricular zone around the lateral ventricles [66]. However, a large fraction of the new neurons does not survive [26]. It was stated that while exercise increases the rate of

neurogenesis, environmental enrichment increases the ratio of new neurons that survive and get incorporated into the lattice of the existing neural network [67]. In this respect, dancing, which can be considered a combination of exercise and sensory enrichment, may have a similar potential for inducing long-lasting survival of newly created neurons. BDNF may be a possible mediating factor of adult neuroplasticity [13]. In the present study, BDNF plasma levels increased during the dance training. BDNF is known to be important for synaptogenesis, dendritogenesis as well as neurogenesis [14, 15, 16, 17, 18]. Activity-dependent release of BDNF during dancing, a training program that involves attention and memory process could underlie the observed volume increases of gray matter. In Alzheimer's disease, known for its neurodegenerative process and cognitive decline, BDNF levels in the brain and also in the blood were found to be significantly reduced [68]. Therefore, the observed increase in gray matter volume associated with the increase in circulating BDNF support the idea of BDNF-induced structural changes in the brain.

Cognitive Effects

Compared with the effects on the brain, the effects of the trainings on cognitive functions were rather low and showed no significant differences between the groups. Improvements of some attentional processes and of visual spatial memory were observed in both groups. This raises the general question of why the effects on cognition were so small compared to those induced in the brain. Two explanations will be discussed: First, the tests were not sensitive for revealing changes in cognitive processes. Second, the brain changes may precede the changes in measurable behavior, so that the latter would have required a longer intervention program. This assumption is currently under investigation in our laboratory.

Limitations

Like other studies on training induced neuroplasticity [38, 39], our MRI results are based on uncorrected data because with the small sample size, the results would not have survived traditional corrections such as FDR. Next, we tested highly selected, healthy and motivated samples of elder adults; hence, whether the results generalize to the elderly population as a whole needs to be investigated in future studies. Lastly, the assessment of subcortical structures with VBM has been criticized as being less

reliable [69]. Future studies should make use of DTI white matter tractography to assess white matter changes.

Conclusions

We were able to demonstrate in a randomized intervention trial that dancing has a strong potential to induce more positive effects on brain volumes in elderly people. Previous research has mainly focused on other, more monotonic aerobic exercises such as running, walking, cycling (endurance training) or on anaerobic strength and stretching exercises. Compared to these standard fitness programs, our specially designed six-month dancing program increased volumes in regions which relate to higher cognitive processes such as working memory and attention and which are especially affected by age-related decline. In our view, the more pronounced effects of dancing on the human brain can be explained by the fact that dancing promotes a large number of processes at the same time: spatial orientation, movement coordination, balance, endurance, interaction and communication. Furthermore, by presenting our participants with ever new choreographies, our program induced a constant learning processes. This dance training program does not need special requirements, has a low risk of accidents and can be implemented at low costs. Therefore, it endorses itself as an appropriate measure to counteract age-related declines in brain structure.

References

1. Hedden T, Gabrieli J-D (2004) Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature reviews neuroscience* 5(2): 87-96.
2. Resnick S-M, Pham D-L, Kraut M-A, Zonderman A-B, Davatzikos C (2003) Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *Journal of Neuro-science* 23(8): 3295-3301.
3. Haug H, Eggers R (1991) Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. *Neurobiology of aging* 12(4): 336-338.
4. Gunning-Dixon F-M, Brickman A-M, Cheng J-C, Alexopoulos G-S (2009) Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International journal of geriatric psychiatry* 24(2): 109-117.
5. Terry R-D, Katzman R (2001) Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiology of Aging* 22(3): 347-348.
6. Buckner R-L (2004) Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron* 44(1): 195-208.
7. Berchtold N-C, Cotman C-W (2009) Normal and pathological aging: from animals to humans. In *Animal Models of Human Cognitive Aging* (Humana Press), pp 1-28.
8. Colcombe S-J, Erickson K-I, Scaif P-E, Kim J-S, Prakash R, McAuley E, et al. (2006) Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 61(11): 1166-1170.
9. Erickson K-I, Prakash R-S, Voss M-W, Chaddock L, Hu L, Morris K-S, et al. (2009) Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 19(10): 1030-1039.
10. Erickson K-I, Voss M-W, Prakash R-S, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. (2011) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(7): 3017-3022.

11. Maass A, Düzel S, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Neumann K, et al. (2015). Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Molecular psychiatry* 20(5): 585-593.
12. Pereira A-C, Huddleston D-E, Brickman A-M, Sosunov A-A, Hen R, McKhann G-M, et al. (2007) An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104(13): 5638-5643.
13. Flöel A, Ruscheweyh R, Krüger K, Willemer C, Winter B, Völker K, et al. (2010) Physical activity and memory functions: are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link?. *Neuroimage* 49(3): 2756-2763.
14. Edelman E, Leßmann V, Brigadski T (2014) Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology* 76: 610-627.
15. Huang E-J, Reichardt L-F (2001) Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual review of neuroscience* 24: 677-736.
16. Klein R (1994) Role of neurotrophins in mouse neuronal development. *The FASEB Journal* 8(10): 738-744.
17. Leßmann V, Brigadski T (2009) Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update. *Neuroscience research* 65(1): 11-22.
18. Park H, Poo M-M (2013) Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews Neuroscience* 14(1): 7-23.
19. Brigadski T, Leßmann V (2014) BDNF: a regulator of learning and memory processes with clinical potential. *e-Neuroforum* 5(1): 1-11.
20. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen M-V, Leick L, Hart E, et al. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental physiology* 94(10): 1062-1069.
21. Huang T, Larsen K-T, Ried-Larsen M, Møller N-C, Andersen L-B (2014) The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 24(1): 1-10.

22. Vega S-R, Strüder H-K, Wahrmann B-V, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W (2006) Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain research* 1121(1): 59-65.
23. Zoladz J-A, Pilc A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K (2008) Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *J Physiol Pharmacol* 59: 119-132.
24. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, et al. (2010) Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 298(2): R372-R377.
25. Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage F-H (2005) Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *The Journal of neuroscience* 25(38): 8680-8685.
26. Kempermann G, Fabel K, Ehninger D, Babu H, Leal-Galicia P, Garthe A, et al. (2010) Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. *Frontiers in neuroscience* 4(189): 1-9.
27. Kattenstroth J-C, Kolankowska I, Kalisch T, Dinse H-R (2010) Superior sensory, motor, and cognitive performance in elderly individuals with multi-year dancing activities. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2(31): 1-9.
28. Rehfeld K, Hökelmann A, Lehmann W, Blaser P (2014) Auswirkungen einer Tanz- und Kraft-Ausdauer-Intervention auf kognitive Fähigkeiten älterer Menschen. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 25(2): 99-108.
29. Brown S, Martinez M-J, Parsons L-M (2006) The neural basis of human dance. *Cerebral cortex* 16(8): 1157-1167.
30. Hänggi J, Koeneke S, Bezzola L, Jäncke L (2010) Structural neuroplasticity in the sensorimotor network of professional female ballet dancers. *Human brain mapping* 31(8): 1196-1206.
31. Hüfner K, Binetti C, Hamilton D-A, Stephan T, Flanagin V-L, Linn J, et al. (2011) Structural and functional plasticity of the hippocampal formation in professional dancers and slackliners. *Hippocampus* 21(8): 855-865.

32. Folstein M-F, Folstein S-E, McHugh P-R (1975) "Mini-mental" state. A practical method for grading the state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12(3): 189-198.
33. Beck A-T, Brown G-K, Steer R-A (2006) *Beck-Depressions-Inventar*. BDI-II, Manual. 2. Auflage (Harcourt Test Services, Frankfurt/M).
34. Brehm W, Janke A, Sygusch R, Wagner P (2006) *Gesund durch Gesundheitssport* (Juventa, München), pp 16-23.
35. Ashburner J, Ridgway G-R (2013) Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI. *Frontiers in neuroscience* 6 (197): 1-19.
36. Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38(1): 95-113.
37. Melzer T-R, Myall D-J, MacAskill M-R, Pitcher T-L, Livingston L, Watts R, et al. (2015) Tracking Parkinson's Disease over One Year with Multimodal Magnetic Resonance Imaging in a Group of Older Patients with Moderate Disease. *PloS one* 10(12): 1-14.
38. Boyke J, Driemeyer J, Gaser C, Büchel C, May A (2008) Training-induced brain structure changes in the elderly. *The Journal of neuroscience* 28(28): 7031-7035.
39. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A (2004) Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427(6972): 311-312.
40. Schega L, Peter B, Brigadski T, Leßmann V, Isermann B, Hamacher D, et al. (2016) Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people. *Journal of Science and Medicine in Sport*.
41. Petzold A, Psotta L, Brigadski T, Endres T, Lessmann V (2015) Chronic BDNF deficiency leads to an age-dependent impairment in spatial learning. *Neurobiology of learning and memory* 120: 52-60.
42. Zimmermann P, Fimm B (2002) *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)*, Version 1.7, Handbuch (Psytest, Würselen).

43. Oswald W-D, Roth E (1978) *Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)*, Ein sprachfreier Intelligenz-Test zur Messung der "kognitiven Leistungsgeschwindigkeit", Handanweisung, 2. Auflage (Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen).
44. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange K-W (2000) *Manual zum RWT (Regensburger Wortflüssigkeits-Test)*, Handanweisung (Hogrefe Verlag, Göttingen).
45. Härting C, Markowitsch H-J, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J (2000) *Wechsler Gedächtnis Test-Revidierte Fassung (WMS-R)* (Huber, Bern).
46. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S (2001) *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, VLMT, Manual* (Beltz Test, Göttingen).
47. Meyers J-E, Meyers K-R (1995) *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial*. (Psychological Assessment Resources, Florida).
48. Stemper, T (2003) *Lehrbuch Lizenziertes Fitness-Trainer DSSV* (SSV-Verlag, Hamburg).
49. McCarthy G, Puce A, Constable R-T, Krystal J-H, Gore J-C, Goldman-Rakic P (1996) Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cerebral Cortex* 6(4): 600-611.
50. Kukulja J, Fink G-R (2011) Amnesie. *Neurologische Differenzialdiagnostik. Evidenzbasierte Entscheidungsprozesse und diagnostische Pfade*, eds Bewermeyer H, Fink G-R, Limmroth V (Schattauer, Stuttgart), pp 41-50.
51. Mayer J-S, Bittner R-A, Nikolić D, Bledowski C, Goebel R, Linden D-E-J (2007) Common neural substrates for visual working memory and attention. *Neuroimage* 36(2): 441–453.
52. Soros P, Marmurek J, Tam F, Baker N, Staines W-R, Graham S-J (2007) Functional MRI of working memory and selective attention in vibrotactile frequency discrimination. *BMC. Neuroscience* 8(1): 48.
53. Kattenstroth J-C, Kalisch T, Holt S, Tegenthoff M, Dinse H-R (2013) Six months of dance intervention enhances postural, sensorimotor, and cognitive performance in elderly without affecting cardio-respiratory functions. *Frontiers in aging neuroscience* 5(5): 1-9.

54. Picard N, Strick P-L (2001) Imaging the premotor areas. *Current opinion in neurobiology* 11(6): 663-672.
55. Ball T, Schreiber A, Feige B, Wagner M, Lücking C-H, Kristeva-Feige R (1999) The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. *Neuroimage* 10(6): 682-694.
56. Leff A-P, Schofield T-M, Crinion J-T, Seghier M-L, Grogan A, Green D-W, et al. (2009) The left superior temporal gyrus is a shared substrate for auditory short-term memory and speech comprehension: evidence from 210 patients with stroke. *Brain* 132(12): 3401–3410.
57. Stevenson R-A, James T-W (2008) Audiovisual integration in human superior temporal sulcus: Inverse effectiveness and the neural processing of speech and object recognition. *Neuroimage* 44(3): 1210–1223.
58. Willems R-M, Özyürek A, Hagoort P (2009) Differential roles for left inferior frontal and superior temporal cortex in multimodal integration of action and language. *NeuroImage*, 47(4): 1992-2004.
59. O’Sullivan M, Jones D-K, Summers P-E, Morris R-G, Williams S-C-R, Markus H-S (2001) Evidence for cortical “disconnection” as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* 57(4): 632–638.
60. Thach W-T (1998) A role for the cerebellum in learning movement coordination. *Neurobiology of learning and memory* 70(1): 177-188.
61. Doyon J, Penhune V, Ungerleider L-G (2003) Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 41(3): 252-262.
62. Haber S-N, Calzavara R (2009) The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain research bulletin* 78(2): 69-74.
63. Kanwisher N, McDermott J, Chun M-M (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of neuroscience* 17(11): 4302-4311.

64. Wagner A-P, Schmoll H, Badan I, Platt D, Kessler C (2000) Brain plasticity: to what extent do aged animals retain the capacity to coordinate gene activity in response to acute challenges. *Experimental gerontology* 35(9): 1211-1227.
65. Colucci-D'Amato L, di Porzio U (2008) Neurogenesis in adult CNS: from denial to opportunities and challenges for therapy. *Bioessays*: 30(2): 135-145.
66. Van Praag H, Kempermann G, Gage F-H (1999) Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature neuroscience* 2(3): 266-270.
67. Kronenberg G, Reuter K, Steiner B, Brandt M-D, Jessberger S, Yamaguchi M, et al. (2003) Subpopulations of proliferating cells of the adult hippocampus respond differently to physiologic neurogenic stimuli. *Journal of Comparative Neurology* 467(4): 455-463.
68. Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S (2008) New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain research reviews* 59(1): 201-220.
69. Smith S-M, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols T-E, Mackay C-E, et al. (2006) Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31(4): 1487-1505.

Anlage 3



Evolution of Neuroplasticity in Response to Physical Activity in Old Age: The Case for Dancing

Patrick Müller^{1*}, Kathrin Rehfeld², Marlen Schmicker¹, Anita Hökelmann², Milos Dordevic¹, Volkmar Lessmann^{3,4}, Tanja Brigadski^{3,4,5}, Jörn Kaufmann⁶ and Notger G. Müller^{1,4,6}

¹Neuroprotection Laboratory, German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Magdeburg, Germany, ²Institute of Sport Science, Otto-von-Guericke-University, Magdeburg, Germany, ³Medical Faculty, Institute of Physiology, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany, ⁴Center for Behavioral Brain Sciences (CBBS), Magdeburg, Germany, ⁵Informatics and Microsystem Technology, University of Applied Science Kaiserslautern, Kaiserslautern, Germany, ⁶Medical Faculty, Clinic for Neurology, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

From animal research, it is known that combining physical activity with sensory enrichment has stronger and longer-lasting effects on the brain than either treatment alone. For humans dancing has been suggested to be analogous to such combined training. Here we assessed whether a newly designed dance training program that stresses the constant learning of new movement patterns is superior in terms of neuroplasticity to conventional fitness activities with repetitive exercises and whether extending the training duration has additional benefits. Twenty-two healthy seniors (63–80 years) who had been randomly assigned to either a dance or a sport group completed the entire 18-month study. MRI, BDNF and neuropsychological tests were performed at baseline and after 6 and 18 months of intervention. After 6 months, we found a significant increase in gray matter volume in the left precentral gyrus in the dancers compared to controls. This neuroplasticity effect may have been mediated by the increased BDNF plasma levels observed in the dancers. Regarding cognitive measures, both groups showed significant improvements in attention after 6 months and in verbal memory after 18 months. In addition, volume increases in the parahippocampal region were observed in the dancers after 18 months. The results of our study suggest that participating in a long-term dance program that requires constant cognitive and motor learning is superior to engaging in repetitive physical exercises in inducing neuroplasticity in the brains of seniors. Therefore, dance is highly promising in its potential to counteract age-related gray matter decline.

Keywords: neuroplasticity, VBM, exercise, dancing, neurodegeneration, BDNF

OPEN ACCESS

Edited by:

Aurel Popa-Wagner,
University of Rostock, Germany

Reviewed by:

Daniel Ortúño-Sahagún,
Centro Universitario de Ciencias de la
Salud, Mexico
Raluca Sandu Vintilescu,
University of Medicine and Pharmacy
of Craiova, Romania

*Correspondence:

Patrick Müller
patrick.mueller@dzne.de

Received: 23 December 2016

Accepted: 27 February 2017

Published: 14 March 2017

Citation:

Müller P, Rehfeld K, Schmicker M,
Hökelmann A, Dordevic M,
Lessmann V, Brigadski T, Kaufmann J
and Müller NG (2017) Evolution of
Neuroplasticity in Response to
Physical Activity in Old Age:
The Case for Dancing.
Front. Aging Neurosci. 9:56.
doi: 10.3389/fnagi.2017.00056

INTRODUCTION

The current demographic change in Western societies, involving both a relative and an absolute increase in the number of older people, has sparked increasing scientific interest in geriatric issues. In this context, concepts of successful aging are becoming increasingly important. Several studies have indicated that physical exercise may play a key role in healthy aging and in the prevention of cognitive decline and neurodegenerative diseases (Colcombe et al., 2006; Erickson et al., 2011). Recent reviews summarizing epidemiological, cross-sectional and interventional studies support

physical activity as a propitious method to induce neuroplasticity in late adulthood (Gregory et al., 2012; Voelcker-Rehage and Niemann, 2013; Bamadis et al., 2014). Erickson et al. (2012) have concluded that higher cardiorespiratory fitness and aerobic physical activity levels are associated with larger gray matter volumes in the prefrontal regions and the hippocampus. However, not only cardiovascular fitness but also coordinative exercise (Niemann et al., 2014) and cognitive training (Bamadis et al., 2014) have been shown to induce gray matter plasticity and enhance cognitive functions in older adults.

Animal research has suggested that a combination of physical exercise with sensory enrichment has the strongest effect on the genesis of new neurons—predominantly in the hippocampus—and that only this combination ensures the enduring survival of the newborn cells (Kempermann et al., 1997; van Praag et al., 2005). Kattenstroth et al. (2013) have suggested that “dancing activities should be regarded as an equivalent of enriched environmental conditions for humans since they provide an individual with increased sensory, motor and cognitive demands.” Despite this encouraging statement, studies examining the effects of dance training on brain structure or function are scarce. After a 6-month dancing intervention, Kattenstroth et al. (2010) have reported significant improvements in cognitive, tactile and motor performance in participating seniors. The results of a prospective study of 469 subjects older than 75 years over a median follow-up period of 5.1 years have indicated that dancing is associated with a markedly reduced risk of dementia (Verghese et al., 2003). However, Hüfner et al. (2011) have reported reduced volumes in several brain regions including the anterior hippocampal formation and parts of the parieto-insular vestibular cortex in professional dancers and slackliners compared with non-professionals. This finding may indicate that intensive and repetitive training of the same motor skills leads in context of specialization to reduced volumes of some brain regions. In this study, we therefore design a special dance training program that constantly required the participants to learn new movement patterns (Müller et al., 2016). To assess the specific benefits of this intervention, we compared our newly designed dance program to an active rather than a passive control group, which took part in a conventional health sport fitness program in which participants typically performed repetitive physical exercises such as bicycling on an ergometer. Furthermore, because we were interested in the temporal dynamics of the interventions, we assessed the effects on brain structure and function after 6 and 18 months of training. In doing so, we sought to assess whether it is beneficial to extend interventions, because some brain regions may require more training than others, or whether there is a limit after which more training becomes detrimental. Finally, in search of a potential mechanism underlying neuroplasticity, we measured the BDNF levels in the peripheral blood. Several studies have suggested that BDNF promotes the differentiation of new neurons and synapses (Huang and Reichardt, 2001; Lessmann and Brigadski, 2009; Park and Poo, 2013; Edelmann et al., 2014). BDNF, therefore, has been proposed to be a mediator of adult neuroplasticity (Flöel et al., 2010).

MATERIALS AND METHODS

Participants and Experimental Design

The study was designed as an 18-month controlled intervention. The study was approved by the ethics committee of Otto-von-Guericke University, Magdeburg, and all subjects signed a written informed and they did not receive payment for their participation. Sixty-two healthy elderly individuals (63–80 years) recruited via announcements in local newspapers were screened for the study. The exclusion criteria were claustrophobia, tinnitus, metal implants, tattoos, diabetes mellitus, depression (Beck-Depressions Inventory, BDI-II > 13), cognitive deficits (Mini-Mental State Examination, MMSE < 27), neurological diseases and regular exercising (≥ 1 h/week). On the basis of these criteria, 10 subjects were excluded. The remaining 52 participants were then randomly assigned to either the dance or the sport group by using the website www.randomization.com and controlling for age, MMSE status and physical fitness. Assessments were performed at baseline, after 6 and after 18 months of training (Figure 1). Twenty-two participants completed the entire intervention and all measurements. Table 1 provides detailed demographic data for these participants. No group differences regarding the demographic data were found.

Interventions

The interventions were separated into two periods. In the first period, the subjects trained twice per week in 90-min sessions for

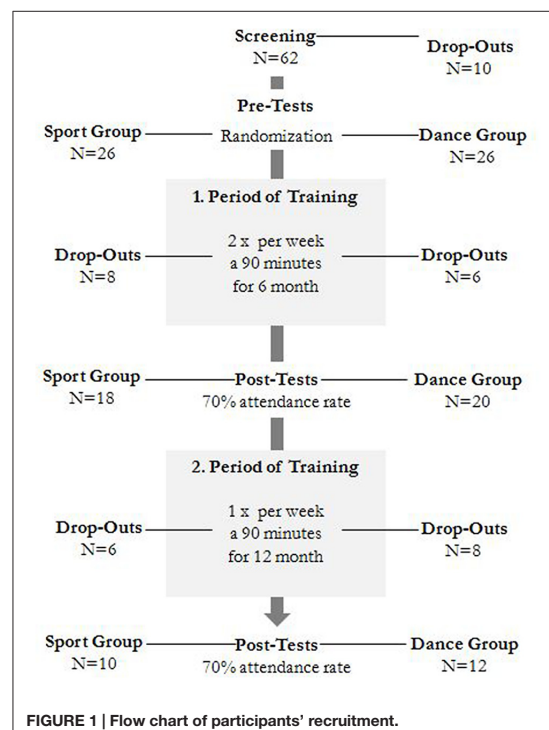


TABLE 1 | Demographic information on the participants at baseline.

Measure	Dancing group	Sport group
N	12	10
Age (years)	68.25 (3.91)	68.60 (2.79)
Gender (% female)	50%	40%
BMI	27.51 (3.87)	27.24 (2.94)
BDI-II	5.50 (2.94)	3.00 (3.77)
Education	15.50 (2.11)	16.40 (1.35)
MMSE	28.33 (1.07)	29.10 (0.57)

BMI, body mass index; MMSE, Mini-Mental State Examination; BDI-II, Beck-Depressions Inventory.

6 months. For practical reasons (availability of participants and trainers), the second 12-month intervention period comprised a reduced training frequency of once per week. Both intervention programs were performed in a group context with music to control for psychosocial interactions. Conditional load was examined by recording the pulse values during the training sessions and by calculating the individual training heart rate according to Karvonen et al. (1957) with a factor 0.6 for extensive endurance training. Hence, the two training programs were comparable in terms of intensity, duration and frequency. Both were supervised by experienced instructors.

Dance Group

Participants in the dance group attended a newly designed training program in which they were constantly asked to learn new movement sequences. These choreographies required the coordination of different body parts (i.e., legs, arms, trunk) in space under different strain conditions (physical strain, precision, situation and time pressure). The subjects had to learn the choreographies by heart, thus imposing high demands on memory as well. The program comprised five different genres (line dance, jazz dance, rock “n” roll and square dance), which were switched after every fourth session. Over the course of the intervention, coordinative demands and time pressure were increased by introducing more complex dance moves and choreographies and by increasing the beats per minute in the music.

Sport Group

Participants in the sport group completed a conventional strength-endurance training program with mainly repetitive exercises and low demands in terms of whole-body coordination and memory. Each session comprised 20-min units of endurance, strength-endurance and flexibility training. The endurance training was performed on cycle ergometers. In the strength-endurance unit, alternating movements (e.g., biceps curls, squats, sit-ups) were performed, but complex whole body movements were avoided to keep coordinative demands low. The flexibility unit mainly consisted of stretching exercises.

Outcome Measures

Cardiovascular Fitness

Cardiovascular fitness was assessed by the Physical Working Capacity 130 Test (PWC 130). PWC 130 is the power output (measured in watts) that a subject is able to achieve on a cycle

ergometer under a heart rate of 130 bpm. For calculations, we used resting heart rate [min^{-1}] and relative physical capacity [watt/kg].

Neuropsychological Testing

An extensive battery of neuropsychological tests were performed on the subjects. For the purpose of the current study, only the results of a verbal short- and long-term memory test, the “VLMT” (an adapted German version of the “Rey Auditory Verbal Learning Test”; Helmstaedter and Durwen, 1990) and an attention test battery (Test of Attentional Performance (TAP); Zimmermann and Fimm, 2002) are reported.

BDNF

Fasting blood samples were taken in the mornings of the neuropsychological assessments. From the blood samples, plasma concentrations of BDNF were determined by sandwich ELISAs (BDNF DuoSets; R&D Systems, Wiesbaden, Germany) as previously described (Schega et al., 2016).

MRI

MR images were acquired on a 3 Tesla Siemens MAGNETOM Verio (Syngo MR B17) using a 32-channel head coil. High-resolution T1-weighted MPRAGE sequences were acquired using a 3D magnetization-prepared rapid gradient echo imaging protocol (224 sagittal slices, voxel size: $0.8 \times 0.8 \times 0.8 \text{ mm}^3$, TR: 2500 ms, TE: 3.47 ms, TI: 1100 ms, flip angle: 7°). The MR images were analyzed using voxel-based morphometry (VBM) implemented in SPM 12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). VBM is a whole-brain unbiased technique for analysis of regional gray matter volume and tissue changes (Ashburner and Friston, 2000).

Preprocessing involved gray-matter segmentation, template creation via DARTEL, spatial normalization to standardized Montreal Neurological Institute (MNI) space and smoothing with an Gaussian kernel of 8 mm full width at half maximum (FWHM).

To analyze the difference in gray matter volume changes between groups, a full-factorial design with the factors group (dance, sport) and time (0, 6 and 18 months) was applied. In the case of significant group \times time interactions, *post hoc t*-tests between consecutive pairs of time points (0 vs. 6; 0 vs. 18; 6 vs. 18 months) were calculated separately for each group. A threshold of $p < 0.001$ (uncorrected) was applied for all analyses.

RESULTS

The presentation of the results is structured as follows. We first looked for a general intervention effect (factor time), then looked for differential effects of the two interventions (interaction group \times time); finally, a more detailed analysis of the temporal dynamics was performed via *post hoc* pairwise comparisons.

Cardiovascular Fitness

Cardiovascular fitness as measured by the PWC 130 (Table 2, relative physical capacity) did not differ between groups at

baseline. Furthermore, the PWC 130 score did not increase significantly throughout the time course of either intervention.

Neuropsychological Tests

A significant main effect of time was observed for verbal short-term memory (VLMT early recall; $F_{(2,19)} = 6.438$, $p = 0.004$, $\eta^2 = 0.253$), verbal long-term free recall (VLMT late recall; $F_{(2,19)} = 3.387$, $p = 0.049$, $\eta^2 = 0.244$), verbal long-term recognition (VLMT recognition; $F_{(2,19)} = 5.352$, $p = 0.009$, $\eta^2 = 0.220$) and attention reaction time (subtest flexibility; $F_{(2,19)} = 19.156$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.489$). No significant time \times group interactions emerged.

Post hoc pairwise comparisons showed significant improvements from baseline to 18 months and from 6 to 18 months in all three VLMT subcategories in both groups. Regarding TAP reaction times, a significant improvement was seen in the comparison of the baseline to the 18-month data in both groups.

BDNF

Plasma levels of BDNF were analyzed in blood samples before the onset of training as well as 6 months and 18 months after the onset of training. Absolute BDNF plasma levels are summarized in Table 2. The intraindividual changes in BDNF level revealed a significant increase in the dancing group, whereas the intraindividual BDNF level remained constant after 6 months of training in the sport group. No further changes in BDNF occurred after 18 months in any group (Figure 2).

MRI

A significant group \times time interaction was observed in the left precentral gyrus and the right parahippocampal. *Post hoc* *t*-tests between the baseline and 6-month data showed a significant increase in gray matter volume in the left precentral gyrus of only the dancers. In the comparison of the baseline and the 18-month data in addition to the precentral gyrus, the dancers exhibited a significant gray matter volume increase in the right parahippocampal gyrus, which was also the only significant change in the interval from 6 to 18 months. Thus, the volume increase in the precentral gyrus emerged after 6 months and remained stable over the remaining dance training interval, whereas the change in

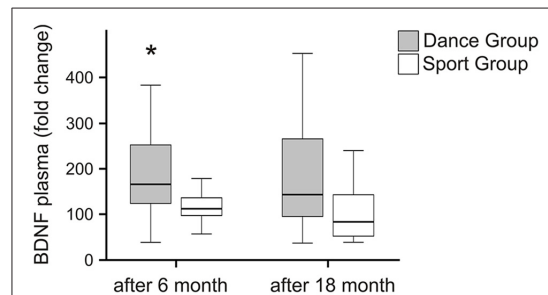


FIGURE 2 | Intraindividual changes in BDNF plasma levels after intervention. BDNF plasma levels were analyzed in blood samples of participants performing a dancing training program or a sport training program before the onset of training, after 6 months of training and after 18 months of training. The relative increase in BDNF levels was quantified. The BDNF levels significantly increased in the dance group after 6 months of training (Mann-Whitney *U*-test, $p < 0.004$) and declined nearly to baseline of the pretreatment value after 18 months of dancing training. There was no change over the entire time course in the sport group (Friedman test, $p = 0.319$), whereas a significant change over the entire time course was observed in the dance group (Friedman test, $p = 0.028$). Box plots: minimum, 25th percentile, median, 75th percentile. * $p \leq 0.05$.

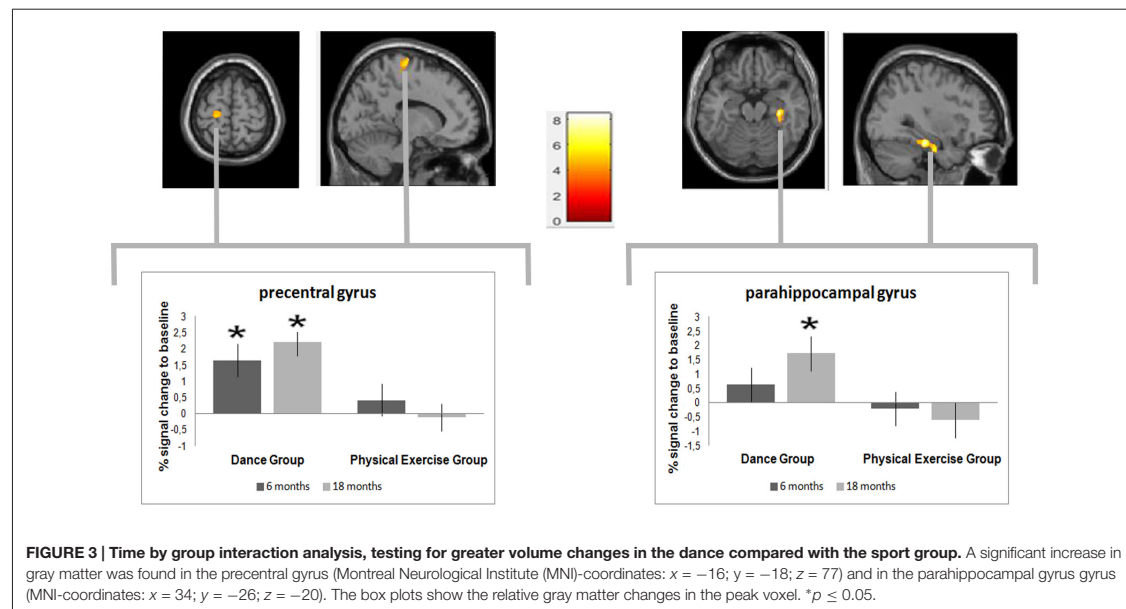
the parahippocampal gyrus occurred during the later training interval only (Figure 3).

DISCUSSION

In this study, we compared the effects of participation in either a dance program or a conventional physical fitness sport program on brain function and volume in healthy seniors. The dance program was a newly designed intervention that required constantly learning new dance choreographies. The conventional sport program focused mainly on repetitive motor exercises. As a main finding, we observed that after 6 months of training, the volumes in the left precentral gyrus of the dancers had increased more than those in the sport group. After another 12 months of training, an additional volume increase was observed in the right parahippocampal gyrus of the dancers. BDNF levels increased during the first 6 months of dance training and returned to the pre-treatment values after 18 months. In the conventional sport group, a similar

TABLE 2 | Means and (SD) for fitness, cognitive functioning, BDNF plasma levels and total gray matter volume within training groups over the intervention.

Variable	Dance group			Sport group		
	Baseline	6 months	18 months	Baseline	6 months	18 months
Relative physical capacity (Watt/kg)	1.28 (0.33)	1.19 (0.29)	1.36 (0.38)	1.19 (0.33)	1.39 (0.30)	1.21 (0.31)
Resting heart frequency (min^{-1})	77.50 (12.64)	76.08 (10.21)	73.83 (7.66)	72.00 (14.86)	69.75 (15.96)	75.00 (12.58)
VLMT early recall (points)	47.83 (10.24)	43.92 (8.29)	52.42 (6.86)	53.10 (8.00)	53.30 (8.68)	56.22 (5.19)
VLMT late recall (points)	10.25 (3.34)	9.08 (2.94)	9.90 (4.15)	12.00 (3.23)	11.70 (3.09)	14.00 (1.73)
VLMT recognition (points)	10.25 (3.08)	8.92 (3.42)	11.17 (2.21)	11.40 (3.20)	11.80 (2.86)	12.89 (1.965)
TAP flexibility reaction time (ms)	978.58 (241.15)	901.75 (288.62)	772.92 (168.97)	873.70 (234.04)	863.50 (277.63)	792.70 (162.17)
BDNF plasma	1469.57 (1038.87)	2189.59 (1116.28)	1725.83 (778.27)	1861.17 (1284.69)	2170.76 (1285.04)	1610.80 (848.59)
Gray matter volume (mm^3)	601.95 (32.26)	597.03 (33.66)	611.27 (33.23)	593.75 (40.44)	585.89 (34.54)	602.16 (40.75)



increase in BDNF was not evident. Because the cardiovascular fitness levels over the course of the interventions remained constant in both groups, the observed effects could not be attributed to improvements in physical fitness but instead seemed to be related to the specific features of the dance program. These features included the requirement to constantly learn new choreographies (i.e., memory), to integrate multisensory information, to coordinate the whole body and to navigate in space.

Brain Changes

The precentral gyrus is essential for the control of voluntary motor functions. The increase in gray matter volume in the precentral gyrus in the dance group may, therefore, have been based on the complex and ever-changing movement patterns that the dancers had to perform. These movements required the simultaneous coordination of several parts of the body in different directions and adjustment to the varying rhythms of the music (polycentric and polyrhythmic). Reflecting on these complex coordination requirements, Brown et al. (2006) have reported dance-induced activations in the putamen, the primary motor cortex and the supplementary motor area (SMA), as shown by PET. Other studies have indicated an association between coordination demands (e.g., balancing, juggling) and neuroplasticity in the precentral region (Boyke et al., 2008; Taubert et al., 2010). Hence, the dance-related volume increase in this area was consistent with expectations based on the literature.

The parahippocampal gyrus is part of the outer arc of the limbic system and plays an important role in working memory and episodic memory retrieval (Pantel et al., 2003). According

to Bliss and Lomo (1973), the parahippocampal gyrus constitutes the interface between memory and the experiential consciousness of the present, because it is interconnected by the perforant tract both to regions of the frontal lobe, which are associated with working memory, and to the hippocampus, the central structure in episodic memory encoding and spatial navigation. Many VBM studies have reported an age-related volume loss in parahippocampal regions (Tisserand et al., 2002). Furthermore, Echávarri et al. (2011) have suggested that parahippocampal atrophy is an early biomarker of AD. The observation that engaging in a dance program for a longer period can induce neuroplastic processes in this crucial memory region, therefore, particularly encouraging in terms of developing prevention strategies.

Temporal Dynamics of Gray Matter Brain Plasticity

The observed volume increases in the two brain regions developed at different times. Dancing led to a volume increase in the motor areas after 6 months (see also Rehfeld et al., 2016), which remained stable during the subsequent 12 months. The dance-associated volume increase in the parahippocampal gyrus emerged later and was observed only in the 18-month data. The different temporal dynamics in the evolution of the two brain regions may be related to differences in the underlying cellular mechanisms. Animal research has suggested that angiogenesis and the formation of new dendrites (Thomas et al., 2012) occur rapidly, whereas changes in the neuropil occur much slower (Black et al., 1990). In humans, rapid increases in gray matter volume in the prefrontal regions have been observed after only 2 weeks of motor learning in younger adults (Taubert et al.,

2010). To induce neuroplasticity in the hippocampus, longer training periods have been recommended (Erickson et al., 2012; Niemann et al., 2014).

Interestingly, the aforementioned volume increases from our study are in contrast to the results of Hänggi et al. (2010), which revealed that professional ballet dancers have decreased gray matter volumes in the left premotor cortex, SMA, Putamen and superior frontal gyrus and the results of Hüfner et al. (2011), which report reduced volumes in several brain regions including the anterior hippocampal formation in professional dancers and slackliners compared with non-professionals. However, these studies were cross-sectional observational studies which compared the brains of professional dancers to those of non-professionals. In addition, our dance group consisted of old aged novices. It has been shown that learning of a new skill first leads to recruitment of additional neural resources. Later, when the skill becomes more automatic, less neuronal resources are needed which may lead to volume decreases in those with long-term experience. Based on these initial conditions (novices, older adults) and our special designed dancing training program, which required constantly new learning of movement patterns, it is possible that effects of specialization induced volume decreases as reported by Hänggi et al. (2010) are not observed.

It is generally thought that motor training initially induces brain volume increases. However, prolonged training leads to automatization, which may have the opposite effects on cortical volume, because less cortical control is needed after the motor skills have been fully established (Taube, 2008). Our dance training program, therefore, was specially designed to avoid such automatization, which may explain why, at least within 18 months, no cortical volume decreases were observed in our study.

Cognitive functions also showed nonlinear development, whereby verbal memory increased only during the second training period. Regarding attention performance, significant improvements were observable after only 6 months in both groups (Rehfeld et al., 2016). These findings support prior reports regarding the beneficial effects of physical interventions on neuropsychological tests (Bamadis et al., 2014). However, in cognitive ability data, in contrast to the brain data, no group differences emerged. Others have reported superior effects of combined cognitive and physical training as opposed to single interventions (Oswald et al., 2006). We will extend our interventions further to test whether group differences in cognition might emerge at even later time points.

Underlying Cellular and Molecular Mechanisms of Gray Matter Plasticity

Although VBM is an imaging modality that reveals volume changes in the brain, this technique does not allow causal conclusions regarding the underlying neurophysiological processes. Neurogenesis, synaptogenesis and angiogenesis are just a few of the mechanisms that have been suggested to be the basis of brain volume changes (Zatorre et al., 2012).

As mediators of the effects of cardiovascular fitness on the brain, growth factors such as BDNF, insulin-like growth factor (IGF) and nerve growth factor (NGF) are being studied (Kirk-Sanchez and McGough, 2014). However, in our study, in contrast to previous ones (Erickson et al., 2011; Maass et al., 2015), no differences in cardiovascular fitness were present between groups, and the fitness levels did not change during the interventions. The latter observation was probably related to our control of the individual heart frequency, which we aimed to maintain in the aerobic zone. However, BDNF changes have also been associated with physical activity, social interaction and positive stress (Mattson, 2008), and not all studies have observed a BDNF increase after cardiovascular training (Vital et al., 2014). Finally, animal research has suggested that coordination but not endurance training induces synaptogenesis and glial changes (Black et al., 1990). Together, the named additional factors that drive BDNF secretion may have been more crucial during dancing than during fitness activities, thus explaining why only dancers showed a BDNF increase in the first 6 months. The observation that BDNF levels returned to baseline in the following 12 months while volume increases were simultaneously observed in the parahippocampal gyrus, however, indicates that there must be other factors involved in adult brain plasticity than the ones represented by BDNF levels in the peripheral blood.

Regarding neurobiological mechanisms of exercised-induced plasticity also concept of brain reserve (Satz et al., 2011) should be considered. The concept of brain reserve describe individual differences in an increased baseline adaptive neuroplasticity, which provide greater dynamic capacity for remodeling cortical circuits to different stressors (Barulli and Stern, 2013; Freret et al., 2015).

Perspectives

The results of our study suggest that a long-term dancing intervention could be superior to repetitive physical exercise in inducing neuroplasticity in the aging human brain. We presume that this advantage is related to the multimodal nature of dancing, which combines physical, cognitive and coordinative challenges. To our knowledge, this is the first longitudinal, randomized study to recommend dancing programs as a means of preventing gray matter and cognitive decline in the elderly. Further research is needed to clarify in greater detail the temporal dynamics and the underlying neurobiological mechanisms of dance-induced neuroplasticity and whether this intervention truly has the potential to reduce the risk of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PM designed and performed the research, analyzed the data, wrote the article. KR designed and performed the research. MS analyzed the data. AH and VL designed the research. MD: data collection, article revision. TB and JK designed the research, analyzed the data. NGM designed the research, wrote the article.

REFERENCES

- Ashburner, J., and Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 11, 805–821. doi: 10.1006/nimg.2000.0582
- Bamadis, P. D., Vivas, A. B., Styliadis, C., Frantziadis, M., Klados, M., Schlee, W., et al. (2014). A review of physical and cognitive interventions in aging. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 44, 206–220. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.019
- Barulli, D., and Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn. Sci.* 17, 502–509. doi: 10.1016/j.tics.2013.08.012
- Black, J. E., Isaacs, K. R., Anderson, B. J., Alcantara, A. A., and Greenough, W. T. (1990). Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 87, 5568–5572. doi: 10.1073/pnas.87.14.5568
- Bliss, T. V., and Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* 232, 331–356. doi: 10.1113/jphysiol.1973.sp1010273
- Boyke, J., Driemeyer, J., Gaser, C., Büchel, C., and May, A. (2008). Training-induced brain structure changes in the elderly. *J. Neurosci.* 28, 7031–7035. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0742-08.2008
- Brown, S., Martinez, M., and Parsons, M. (2006). The neuronal basis of human dance. *Cereb. Cortex* 16, 1157–1167. doi: 10.1093/cercor/bhj057
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., et al. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 61, 1166–1170. doi: 10.1093/geronol/61.11.1166
- Echavarrri, C., Aalten, P., Uyling, H. B. M., Jacobs, H. I. L., Visser, P. J., Gronenschild, M., et al. (2011). Atrophy in the parahippocampal gyrus as an early biomarker of Alzheimer's disease. *Brain Struct. Funct.* 215, 265–271. doi: 10.1007/s00429-010-0283-8
- Edelmann, E., Lessmann, V., and Brigadski, T. (2014). Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology* 76, 610–627. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.05.043
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., et al. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 108, 3017–3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108
- Erickson, K. I., Weinstein, A. M., and Lopez, O. L. (2012). Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Arch. Med. Res.* 43, 615–621. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.09.008
- Flöel, A., Ruscheweyh, R., Krüger, K., Willemer, C., Winter, B., Völker, K., et al. (2010). Physical activity and memory functions: are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link? *Neuroimage* 49, 2756–2763. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.043
- Freret, T., Gaudreau, P., Schumann-Bard, P., Billard, J. M., and Popa-Wagner, A. (2015). Mechanisms underlying the neuroprotective effect of brain reserve against late life depression. *J. Neural. Transm. (Vienna)* 122, S55–S61. doi: 10.1007/s00702-013-1154-2
- Gregory, S. M., Parker, B., and Thompson, P. D. (2012). Physical activity, cognitive function, and brain health: what is the role of exercise training in the prevention of dementia? *Brain Sci.* 2, 684–708. doi: 10.3390/brainsci2040684
- Hänggi, J., Koenke, S., Bezzola, L., and Jäncke, L. (2010). Structural neuroplasticity in the sensorimotor network of professional female ballet dancers. *Hum. Brain Mapp.* 31, 1196–1206. doi: 10.1002/hbm.20928
- Helmstaedter, C., and Durwen, H. F. (1990). The verbal learning and retention test. A useful and differentiated tool in evaluating verbal memory performance. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* (1985) 141, 21–30.
- Huang, E. J., and Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 677–736. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677
- Hüfner, K., Binetti, C., Hamilton, D. A., Stephan, T., Flanagin, V. L., Linn, J., et al. (2011). Structural and functional plasticity of the hippocampal formation in professional dancers and slackliners. *Hippocampus* 21, 855–865. doi: 10.1002/hipo.20801
- Karvonen, M. J., Kentala, E., and Mustala, O. (1957). The effects of training on heart rate: a longitudinal study. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* 35, 307–315.
- Kattenstroth, J. C., Kalisch, T., Holt, S., Tegethoff, M., and Dinse, H. R. (2013). Six months of dance intervention enhances postural, sensorimotor, and cognitive performance in elderly without affecting cardio-respiratory functions. *Front. Aging Neurosci.* 5:5. doi: 10.3389/fnagi.2013.00005
- Kattenstroth, J. C., Kolankowska, I., Kalisch, T., and Dinse, H. R. (2010). Superior sensory, motor, and cognitive performance in elderly individuals with multi-year dancing activities. *Front. Aging Neurosci.* 2:31. doi: 10.3389/fnagi.2010.00031
- Kempermann, G., Kuhn, H. G., and Gage, F. H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*. 386, 493–495. doi: 10.1038/386493a0
- Kirk-Sanchez, N. J., and McGough, E. L. (2014). Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clin. Interv. Aging* 9, 51–62. doi: 10.2147/CIA.S39506
- Lessmann, V., and Brigadski, T. (2009). Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update. *Neurosci. Res.* 65, 11–22. doi: 10.1016/j.neures.2009.06.004
- Maass, A., Düzel, S., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., et al. (2015). Relationship between peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels and exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage* 131, 142–154. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.084
- Mattson, M. P. (2008). Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1144, 97–112. doi: 10.1196/annals.1418.005
- Müller, P., Rehfeld, K., Lüders, A., Schmicker, M., Hökelmann, A., Kaufmann, J., et al. (2016). Effekte einer Tanz- und eines Gesundheitssporttrainings auf die graue Hirnsubstanz gesunder Senioren. *Sportwiss.* 46, 213–222. doi: 10.1007/s12662-016-0411-6
- Niemann, C., Godde, B., and Voelcker-Rehage, C. (2014). Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. *Front. Aging Neurosci.* 6:170. doi: 10.3389/fnagi.2014.00170
- Oswald, W. D., Gunzelmann, T., Rupperecht, R., and Hagen, B. (2006). Differential effects of single versus combined cognitive and physical training with older adults: the SimA study in a 5-year perspective. *Eur. J. Ageing* 3, 179–192. doi: 10.1007/s10433-006-0035-z
- Pantel, J., Kratz, B., Essig, M., and Schröder, J. (2003). Parahippocampal volume deficits in subjects with aging-associated cognitive decline. *Am. J. Psychiatry* 160, 379–382. doi: 10.1176/appi.ajp.160.2.379
- Park, H., and Poo, M. M. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 7–23. doi: 10.1038/nrn3379
- Rehfeld, K., Hökelmann, A., Kaufmann, J., and Müller, N. G. (2016). "Effects of a dance vs. a fitness training on brain plasticity, balance performance and attention in healthy seniors: a new approach with SPM 12 for pairwise longitudinal group comparison," in *Proceeding-International Conference of Sports and Neuroscience* (Magdeburg), 127–138.
- Satz, P., Cole, M. A., Hardy, D. J., and Rassovsky, Y. (2011). Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 33, 121–130. doi: 10.1080/13803395.2010.493151
- Schega, L., Peter, B., Brigadski, T., Lefsmann, V., Isermann, B., Hamacher, D., et al. (2016). Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people. *J. Sci. Med. Sport* 19, 941–945. doi: 10.1016/j.jsams.2016.02.012
- Taube, W. (2008). Neurophysiological adaptations in response to balance training. *Dtsch. Z. Sportmed.* 63, 273–277. doi: 10.5960/dzsm.2012.030
- Taubert, M., Draganski, B., Anwander, A., Müller, K., Horstmann, A., Villringer, A., et al. (2010). Dynamic properties of human brain structure: learning related changes in cortical areas and associated fiber connections. *J. Neurosci.* 30, 11670–11677. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2567-10.2010
- Thomas, A. G., Dennis, A., Bandettini, P. A., and Johansen-Berg, H. (2012). The effects of aerobic activity on brain structure. *Front. Psychol.* 3:86. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00086
- Tisserand, D. J., Pruessner, J. C., Sanz Arigita, E. J., van Bostel, M. P., Evans, A. C., Jolles, J., et al. (2002). Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage* 17, 657–669. doi: 10.1016/s1053-8119(02)91173-0
- van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., and Gage, F. H. (2005). Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J. Neurosci.* 25, 8680–8685. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005

- Verghese, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Dervy, C. A., Kuslansky, G., et al. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 348, 2508–2516. doi: 10.1056/NEJMoa022252
- Vital, T. M., Stein, A. M., de Melo Coelho, F. G., Arantes, F. J., Teodorov, E., Santos-Galduróz, R. F., et al. (2014). Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: a systematic review. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 59, 234–239. doi: 10.1016/j.archger.2014.04.011
- Voelcker-Rehage, C., and Niemann, C. (2013). Structural and functional brain changes related to different types of physical activity across the life span. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 2268–2295. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.028
- Zatorre, R. J., Fields, R. D., and Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat. Neurosci.* 15, 528–536. doi: 10.1038/nn.3045
- Zimmermann, P., and Fimm, B. (2002). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Version 1.7, Handbuch—Teil1*. Würselen: Psytest.

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2017 Müller, Rehfeld, Schmicker, Hökelmann, Dordevic, Lessmann, Brigadski, Kaufmann and Müller. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution and reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Anlage 4



Dancing or Fitness Sport? The Effects of Two Training Programs on Hippocampal Plasticity and Balance Abilities in Healthy Seniors

Kathrin Rehfeld^{1,2*}, Patrick Müller^{1,3†}, Norman Aye^{1,2}, Marlen Schmicker¹, Milos Dordevic^{1,2}, Jörn Kaufmann⁴, Anita Hökelmann² and Notger G. Müller^{1,3,5}

¹ German Center for Neurodegenerative Diseases, Magdeburg, Germany, ² Institute for Sport Science, Otto von Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany, ³ Medical Faculty, Otto von Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany, ⁴ Department of Neurology, Otto von Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany, ⁵ Center for Behavioral Brain Sciences, Magdeburg, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Claudia Voelcker-Rehage,
Technische Universität Chemnitz,
Germany

Reviewed by:

Dieter J. Meyerhoff,
University of California,
San Francisco, United States
Marco Taubert,
Otto von Guericke University
Magdeburg, Germany

*Correspondence:

Kathrin Rehfeld
kathrin.rehfeld@ovgu.de

[†] These authors have contributed
equally to this work.

Received: 08 November 2016

Accepted: 26 May 2017

Published: 15 June 2017

Citation:

Rehfeld K, Müller P, Aye N,
Schmicker M, Dordevic M,
Kaufmann J, Hökelmann A and
Müller NG (2017) Dancing or Fitness
Sport? The Effects of Two Training
Programs on Hippocampal Plasticity
and Balance Abilities in Healthy
Seniors.
Front. Hum. Neurosci. 11:305.
doi: 10.3389/fnhum.2017.00305

Age-related degenerations in brain structure are associated with balance disturbances and cognitive impairment. However, neuroplasticity is known to be preserved throughout lifespan and physical training studies with seniors could reveal volume increases in the hippocampus (HC), a region crucial for memory consolidation, learning and navigation in space, which were related to improvements in aerobic fitness. Moreover, a positive correlation between left HC volume and balance performance was observed. Dancing seems a promising intervention for both improving balance and brain structure in the elderly. It combines aerobic fitness, sensorimotor skills and cognitive demands while at the same time the risk of injuries is low. Hence, the present investigation compared the effects of an 18-month dancing intervention and traditional health fitness training on volumes of hippocampal subfields and balance abilities. Before and after intervention, balance was evaluated using the Sensory Organization Test and HC volumes were derived from magnetic resonance images (3T, MP-RAGE). Fourteen members of the dance (67.21 ± 3.78 years, seven females), and 12 members of the fitness group (68.67 ± 2.57 years, five females) completed the whole study. Both groups revealed hippocampal volume increases mainly in the left HC (CA1, CA2, subiculum). The dancers showed additional increases in the left dentate gyrus and the right subiculum. Moreover, only the dancers achieved a significant increase in the balance composite score. Hence, dancing constitutes a promising candidate in counteracting the age-related decline in physical and mental abilities.

Keywords: dancing, fitness training, balance, hippocampus, aging

INTRODUCTION

The human hippocampus (HC) is affected not only by pathological aging such as in Alzheimer's disease but also by the normal aging process resulting in deficits in memory, learning, and spatial navigation at old age (Driscoll et al., 2003; Barnes et al., 2009). Magnetic resonance-studies indicate an atrophy rate of the hippocampus and the nearby parahippocampal gyrus of 2–3% per decade (Raz et al., 2004, 2005), which is further accelerated in the very old age where there is an annual loss

of 1% over the age of 70 (Jack et al., 1998). On the other hand more recent research has shown that the HC counts among the few brain regions with the ability to generate new neurons throughout the lifespan (Kempermann et al., 2010; Spalding et al., 2013). In animal models physical activity has been identified as a key mechanism that can drive this adult neuroplasticity (van Praag et al., 1999; Kronenberg, 2003). In humans, research has focused on the effects of aerobic fitness and training on volumes and perfusion of the HC. Results reveal that higher cardiorespiratory fitness levels (VO_2 max) are associated with larger hippocampal volumes in late adulthood, and that larger hippocampal volumes may, in turn, contribute to better memory function (Erickson et al., 2011; Szabo et al., 2011; Bugg et al., 2012; Maass et al., 2015). Furthermore, some investigations also assessed possible physiological mediators of the observed neuroplasticity, such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) (Flöel et al., 2010; Erickson et al., 2011; Ruscheweyh et al., 2011; Maass et al., 2016). Whereas Erickson et al. (2011) reported a positive correlation between levels of serum BDNF, hippocampal volume and cardiorespiratory fitness during 1 year of aerobic training, neither Ruscheweyh et al. (2011) nor Maass et al. (2016) found fitness-related BDNF changes after 6 or 3 months of training, respectively. Moreover, other studies failed to find correlations between volumes of the medial temporal lobe area or the hippocampus and cardiovascular fitness in healthy elderly (Honea et al., 2009; Smith et al., 2011). Therefore, the role of cardio-respiratory fitness in modulating hippocampal gray matter volume is still under debate.

The hippocampus is also involved in spatial navigation (O'Keefe, 1990) and in motor sequence consolidation (Albouy et al., 2008) suggesting that motor skill learning and motor fitness can have impact on hippocampal volume without any cardio-respiratory change. In this respect, Niemann et al. (2014) tested whether 12 months of cardiovascular or coordination training induces larger increases in hippocampal volume in healthy older participants. After training, the cardio-vascular group revealed a significant volume increase in the left HC of 4.22% and a non-significant increase of 2.98% for the right HC. Effects of the coordinative training were more pronounced in the right HC with an increase of 3.91%, whereas the changes in the left HC (1.78%) were non-significant. Further correlation analyses between motor fitness and hippocampal volume failed to reach significant results. Still there is compelling evidence that the human brain undergoes morphological alterations in response to motor-skill learning (Draganski et al., 2004; Boyke et al., 2008; Taubert et al., 2010; Sehm et al., 2014). Along these lines, a recent study demonstrated structural brain changes already after two sessions of dynamic balance training that correlated with the individual motor skill learning success of the participants (Taubert et al., 2010). Sehm et al. (2014) could demonstrate that 6 weeks of balance training induced increases in the gray matter of the left HC in healthy seniors. These findings highlight the behavioral relevance of structural brain plasticity in the HC

for the learning process. Hüfner et al. (2011) stated that long-term balance training with its extensive vestibular, visual and sensorimotor stimulation is associated with altered hippocampal formation volumes in professional ballet dancers and slackliners. Hence, the HC seems not only crucial for long-term memory consolidation, learning and spatial navigation, but also for balancing. Intact balance is essential for social mobility and quality of life in aging (Dordevic et al., 2017). Hence, physical intervention programs should take this function into account, too.

In this respect dancing seems to be a promising intervention since it requires the integration of sensory information from multiple channels (auditory, vestibular, visual, somatosensory) and the fine-grained motor control of the whole body. Behavioral studies have already provided evidence of better performance in balance and memory tasks in elderly dancers (Kattenstroth et al., 2010, 2013; Rehfeld et al., 2014), but the underlying neural mechanisms have not been addressed comprehensively so far. Knowing that aerobic, sensorimotor and cognitive training contribute to hippocampal volume, which also seems to be associated with balancing capabilities, we initialized a prospective, randomized longitudinal trial over a period of 18 months in healthy seniors. Two interventions were compared: a specially designed dance program, during which subjects constantly had to learn new choreographies, and a traditional fitness program with mainly repetitive exercises, such as cycling on an ergometer or Nordic walking. Whole-brain analyzes of the acquired data using voxel based morphometry had shown dance-associated volume increases mainly in the precentral and the parahippocampal gyrus (Müller et al., 2016). Knowing that dancing/slacklining (Hüfner et al., 2011) and endurance sport (e.g., Erickson et al., 2011) have different impact on anterior and posterior parts of the hippocampus in the present analysis we ran a region of interest analysis of this specific brain region. To do so we first computed a restricted VBM analysis with a hippocampal mask. In the next step we divided the hippocampus in five subfields in order to allow a detailed analysis of the interventions' effects on different parts of the HC. The hippocampus is not a homogeneous structure but consists of histologically specialized subfields, such as the subiculum, cornu ammonis (CA) 1–4 and dentate gyrus (DG). The subiculum has been implicated in working memory and spatial relations (Riepert et al., 2004; O'Mara, 2005). CA3 and DG have been suggested to be involved in memory and early retrieval, whereas CA1 in late retrieval, consolidation and recognition. Especially the DG is one of the few regions of the adult brain where neurogenesis takes places, which is important in the formation of new memories and spatial memory (Saab et al., 2009). Nevertheless all these subfields are tightly interconnected (Duvernoy, 2005). Since dancing seems to promote spatial orientation, working memory and might promote neurogenesis, we expected volume changes in more subfields of the HC after this intervention. Moreover, given the importance of intact balance for successful aging on the one hand and its dependence on the hippocampus on the other hand, we also assessed effects of the interventions on balancing capabilities and their relation to hippocampal subfield volumes.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Subjects

This investigation, comprising hippocampal volume alterations and changes in balance abilities, is part of a large prospective longitudinal study which compares the effects of dancing versus aerobic training on brain structure and function, mediating neuroplasticity factors, such as BDNF, as well as cognitive and motor performances in healthy elderly seniors. The cognitive development and BDNF changes are highlighted in our recent report (see Müller et al., 2017). The intervention was provided for 18 months and contained three time-points of measurement: baseline pre-test, first post-test after 6 months of training and second post-test after 18 months of training (see Figure 1). Again, the temporal dynamics of gray matter brain plasticity are already stated by Müller et al. (2017), showing a significant increase of gray matter volume in parahippocampal gyrus only for the dancers. Based on that finding, we assume only changes from baseline to the second post-test (18 months).

The approval for the study was obtained from the ethics committee of the Otto von Guericke University, Magdeburg. All subjects signed a written informed consent and received a reimbursement for their participation.

The timeline of the study can be depicted from Figure 1. Primarily, we invited 62 healthy elderly volunteers aged 63–80 years for cognitive and physical screening as well as for verification of magnetic resonance imaging suitability. Exclusion criteria were defined as follows: any history of severe neurological conditions, metal implants, claustrophobia, tinnitus, intensive physical engagement (more than 1 h/week), cognitive impairments as evidenced in the MMSE (Folstein et al., 1975) and depressive symptoms (BDI-II > 13) (Beck et al., 2006). Fifty two seniors met the inclusion criteria and were then randomly assigned to the experimental dance group and the control sport group. After 18 months of training we were left with 26 complete data sets, including 14 dancers and 12 sportsmen. Both groups (mean age = 67.9 ± 3.3 years) did not differ concerning age, sex, education, and BMI. For detailed information about demographic data see Table 1.

Interventions

The precise description of the interventions is published elsewhere (Müller et al., 2016). In brief, the first period of training was provided for 6 months, twice a week for both groups. Each dancing or fitness class lasted 90 min. Because of organizational reasons we had to change the training frequency from twice a week to once a week after 6 months of training. The second training period was run for 12 months and the training sessions were reduced to once a week for 90 min in both groups. The content of the dance classes induced a permanent learning situation with constantly changing choreographies, which participants had to memorize accurately. The training focused on elementary longitudinal turns, head-spins, shifts of center of gravity (COG), single-leg stances, skips and

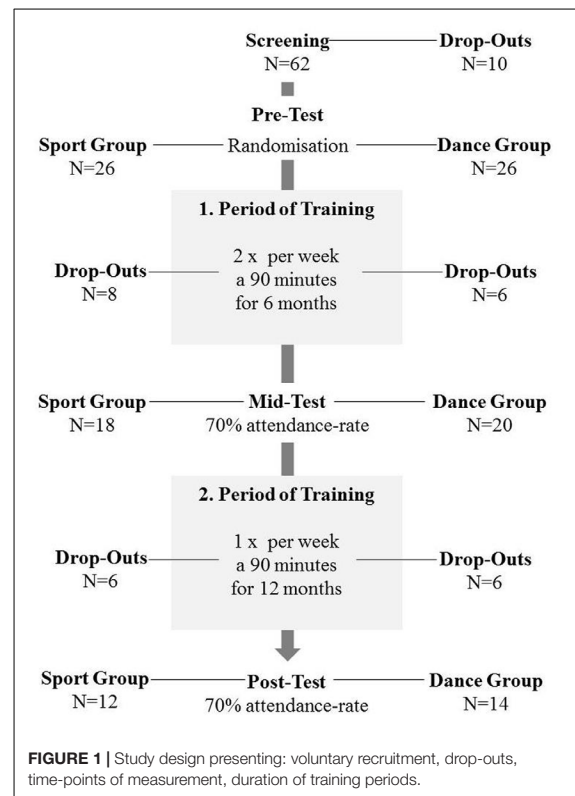


FIGURE 1 | Study design presenting: voluntary recruitment, drop-outs, time-points of measurement, duration of training periods.

hops, different steps like chassée, mambo, cha cha, grapevine, jazz square to challenge the balance system. Additional arm patterns enforced imbalances (moving arms away from center of pressure).

The program for the sport group was adjusted according to the recommended guidelines for health sport (Brehm et al., 2006) and included endurance training, strength-endurance training, and flexibility training (stretching and mobility). Each part of the mentioned topics (endurance; strength-endurance; and flexibility) was exercised for 20 min, whereby a 10 min warm-up, a 10 min cool-down and short breaks between the different exercises adding to another 10 min completed each 90 min lasting session. So both groups exercised for 90 min in each training session. In the first 6 months, endurance training was performed on bicycle ergometers with the intensity adjusted to the individual training heart rate (HR) using the Karvonen Formula:

$$\text{Target training HR} = \text{Resting HR} + (0.6[\text{maximum HR} - \text{resting HR}]).$$

The factor 0.6 is a representative for an extensive aerobic training (Davis and Convertino, 1975). In the second training period (12 months) the participants completed a Nordic Walking program. The strength-endurance training aimed to strengthen major muscles of the muscular skeleton. In this program we

TABLE 1 | Demographic information at baseline of analyzed participants ($N = 26$).

	Dance group [$N = 14$]		Sport group [$N = 12$]		t-value	p-value
	M	SD	M	SD		
Age [years]	67.21	3.78	68.67	2.57	-1.12	0.272
Sex [%]	50% male		58% male		0.154	0.695
MMSE [points]	28.07	0.92	29.17	0.58	-3.011	0.003
BDI-II [points]	4.5/5.54	3.37/2.97	3.75/3.39	3.79/3.77	0.53	0.598
Education [years]	15.40	2.05	16.10	1.45	-1.395	0.175
BMI [kg/m^2]	27.51	3.87	27.24	2.94	-0.275	0.786

BMI, Body-Mass-Index; BDI-II, Beck's-Depressions-Inventar II; MMSE, Mini Mental State Examination; M, Mean; SD, Standard deviation; $p \leq 0.05$ = statistical significance.

avoided combined arm and leg movements in order to keep coordinative demands low.

Structural MRI Acquisition, Preprocessing, and Analysis

Magnetic resonance (MR) images were acquired on a 3 Tesla Siemens MAGNETOM Verio (Syngo MR B17) using a 32-channel head coil. T-1 weighted MPRAGE sequence (224 sagittal slices, voxel size: $0.8 \text{ mm} \times 0.8 \text{ mm} \times 0.8 \text{ mm}$, TR: 2500 ms, TE: 3.47 ms, TI: 1100 ms, flip angle: 7°) were analyzed using region of interest (ROI) defined voxel-based morphometry with SPM 12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, United Kingdom) running under Matlab (The Math Works). The data preprocessing involved gray matter segmentation, DARTEL based template creation, spatial normalization to MNI-Space and a 5 mm smoothing with a Gaussian kernel as previously described.

Voxel-Based Morphometry with Hippocampal Mask

In order to incorporate our *a priori* hypotheses concerning hippocampal gray matter volume changes we first conducted a ROI-VBM with hippocampal masks. The longitudinal analysis for hippocampal gray matter volume changes was performed using repeated measurement ANOVAs in a full factorial design. We applied a threshold of $p < 0.05$ (FDR corrected).

Hippocampal Subfield Volume Measurements

In a second step we analyzed volume changes in five subfields of the HC. Up to now there is no real gold standard in analyzing HC subfield volumes and each of the current manifold analytic techniques has its strengths and weaknesses (Bandettini, 2009; Kuhnt et al., 2013). Here for the hippocampal subfield segmentation in order to obtain ROI volumes we chose the SPM ANATOMY Toolbox v.2.2.c (Eickhoff et al., 2007) with normalized images. This segmentation included the cornu ammonis (CA1-CA3), the dentate gyrus (DG, including CA4) and the subiculum (Figure 2). In SPM Anatomy toolbox, definition of anatomical regions is based on maximum probability cytoarchitectonic maps.

Postural Control

Postural control was assessed with the Sensory Organization Test (SOT) implemented in the Balance Master System (Neurocom International, Inc., United States). This test provides information about the contribution of the visual, somatosensory, and vestibular system to the maintenance of balance. The system consists of a dual force platform including force transducers measuring the angular displacement of the COG under certain conditions and visual surround. Both, visual surround and platform enable anterior/posterior sway and this sway can be assessed under different conditions. The six conditions are: normal vision and fixed support (condition 1), absent vision and fixed support (condition 2), sway-referenced vision and fixed support (condition 3), normal vision and sway-referenced support (condition 4), absent vision and sway-referenced support (condition 5), and sway-referenced vision and sway-referenced support (condition 6). These conditions were performed in three trials for 20 s, resulting in equilibrium scores. Those equilibrium scores range from 0% (balance loss) to 100% (perfect stability). From the equilibrium scores a sensory analysis was performed by calculating average scores of specific pairs of SOT conditions: the participant's ability to use input from the somatosensory system to maintain balance is reflected by the average of condition 2 divided by the average of condition 1, the contribution of the visual system by the average of condition 4 divided by the average of condition 1 and that of the vestibular system by the average of condition 5 divided by the average of condition 1.

The composite score was calculated by averaging the score for conditions 1 and 2; adding these two scores to the equilibrium scores from each trial of sensory conditions 3, 4, 5, and 6; and dividing that sum by the total number of trials (NeuroCom Natus Medical Incorporated, 2008).

Statistical Analysis

Statistical analysis of hippocampal volumes and balance data were performed with SPSS (SPSS 22, inc./IBM). Intervention effects were tested using repeated-measurement ANOVAs with group (dance, sport) as between-subject factor and time (pre, post) as within-subject factor. Hereby, age, gender, and total hippocampal volume were included as covariates. Additionally, hypothesis driven *t*-tests (with Bonferroni

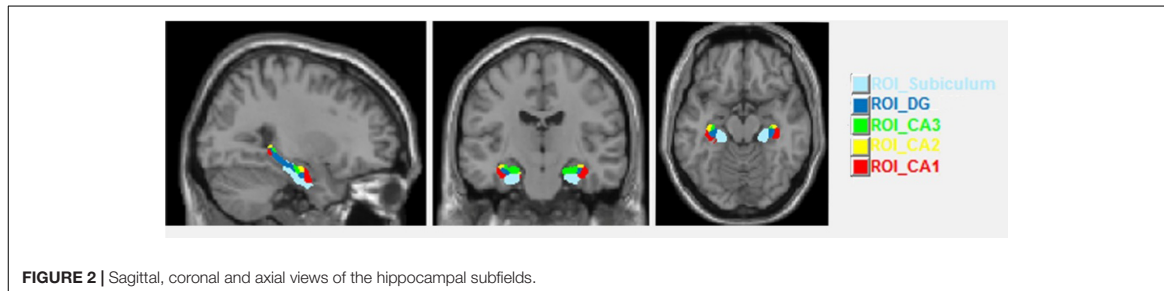


FIGURE 2 | Sagittal, coronal and axial views of the hippocampal subfields.

adjustment) were performed to determine longitudinal changes in the dance and the sports group separately. In case of missing normal distribution we used the Mann–Whitney-*U*-test or Wilcoxon instead of *t*-tests. Pearson-Correlation analysis was performed between percentage change of hippocampal subfield volumes and the balance composite score.

RESULTS

The presentation of the results is structured as follows. We first tested for hippocampal volume differences after intervention using both masked VBM and subfield volume measurements. In the next step we investigated balance data and finally we looked for correlations between improvements in balance and hippocampal volume.

Voxel-Based Morphometry with Hippocampal Mask

A two-sample *t*-test revealed no group differences at baseline. To explore hippocampal gray matter volume changes during intervention we used repeated measurement ANOVA for comparison between baseline and post-test. There was a significant interaction effect in the right hippocampus [MNI-coordinates: $x = 28, y = -16, z = -23$; $p(\text{FDR}) = 0.049, F = 17.03$]. *Post hoc* paired *t*-tests showed only in the dance group significant volume increases in the right hippocampus [MNI-coordinates: $x = 29, y = -16, z = -27$; $p(\text{FDR}) = 0.001, t = 6.10$] (Figure 3).

Hippocampal Subfield Volume Measurements

A two-sample *t*-test revealed no group differences of total hippocampal volumes at baseline [$t(25) = -1.078, p = 0.658, d = -0.424$]. The repeated measurement ANOVA of hippocampal subfield volumes showed a main effect of time regarding left CA1, left CA2, left and right subiculum and left CA4/dentate gyrus (Table 2). There were no significant interactions with group. Paired *t*-tests showed significant volume increases for the dancers in left CA1, left CA2, left CA4/dentate gyrus and left and right subiculum and for the sportsmen in the left CA1, left CA2, and left subiculum (Figure 4).

Postural Control

Repeated measurement ANOVAs of balance data showed an interaction effect with group for the composite equilibrium score (see Table 3 and Figure 5).

There was a main effect of time regarding the somatosensory and vestibular contribution but no significant time \times group interaction effects after 18 months of training (see Table 3). *Post hoc* tests revealed that the dancers improved in the use of all three sensory systems somatosensory system [$t(13) = -2.902, p = 0.004$], visual system [$t(12) = -2.525, p = 0.027$] vestibular system [$t(12) = -3.271, p = 0.007$] to maintain balance. Members of the sports group improved in the use of the somatosensory system [$t(9) = -3.579, p = 0.006$] and the vestibular system [$t(9) = -3.881, p = 0.004$] but not in the visual system. Table 3 presents an overview of significant alterations related to employment of sensory information to maintain balance from baseline to post-intervention for both groups.

Correlation Analysis

Correlation analysis between all hippocampal subfields and balance did not yield any significant results irrespective of whether the groups were analyzed separately or jointly.

DISCUSSION

Animal research has shown that combining aerobic training with sensory enrichment has a superior effect on inducing neuroplasticity in the HC compared to physical exercise or sensory stimulation alone (Kempermann et al., 2010). This sparked our idea to investigate the impact on neuroplasticity in elderly humans of a specially designed, sensorimotor and cognitive challenging dance program in comparison to a classical cardiovascular fitness program. In addition to our previous work (Müller et al., 2017), in the present study we ran a dedicated ROI analysis, which was focused on subfield volumes of the HC. The HC is of special interest as this brain structure is (a) especially affected by normal and pathological aging and (b) plays a key role in major cognitive processes, e.g., memory and learning and (c) is also involved in keeping one's balance, a function which is crucial for well-being and quality of life.

We observed that both, dancing and fitness training led to increases in hippocampal subfield volumes. Although there was no significant group \times time interaction in the ANOVA omnibus

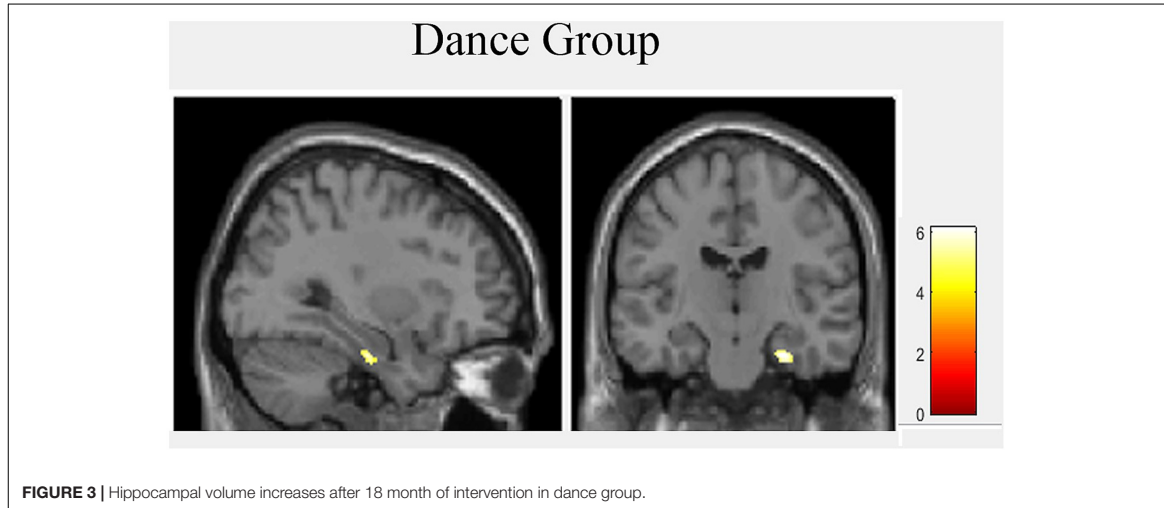


TABLE 2 | Statistical values of repeated-measures ANOVAs for hippocampal subfields.

Hippocampal subfield	Main effect of time				Main effect of group				Interaction (time × group)			
	F	df	p	η ²	F	df	p	η ²	F	df	p	η ²
Left CA1	16.920	1.25	0.001***	0.413	0.000	1.25	0.985	0.000	0.469	1.25	0.500	0.019
Right CA1	2.952	1.25	0.099	0.110	0.116	1.25	0.736	0.005	2.189	1.25	0.152	0.084
Left CA2	21.126	1.25	0.001***	0.468	0.427	1.25	0.520	0.017	0.941	1.25	0.342	0.038
Right CA2	2.020	1.25	0.162	0.078	0.212	1.25	0.650	0.009	1.431	1.25	0.243	0.056
Left CA3	4.237	1.25	0.51	0.150	0.347	1.25	0.561	0.014	0.986	1.25	0.331	0.039
Right CA3	2.680	1.25	0.115	0.100	0.011	1.25	0.916	0.000	1.376	1.25	0.252	0.054
Left subiculum	49.926	1.25	0.001***	0.675	0.959	1.25	0.337	0.038	0.094	1.25	0.762	0.004
Right subiculum	12.976	1.25	0.001***	0.351	2.025	1.25	0.168	0.079	0.001	1.25	0.976	0.000
Left CA4/DG	9.480	1.25	0.005*	0.283	0.541	1.25	0.469	0.022	0.001	1.25	0.961	0.000
Right CA4/DG	0.002	1.25	0.963	0.000	0.595	1.25	0.448	0.024	2.32	1.25	0.141	0.088

CA, cornu ammonis; DG, dentate gyrus; $p \leq 0.05$ = statistical significance. Level of significance: $0.01 \leq \alpha < 0.05$: **significant*; $0.001 \leq \alpha < 0.01$: ***high significant*; $\alpha < 0.001$: ****highly significant*.

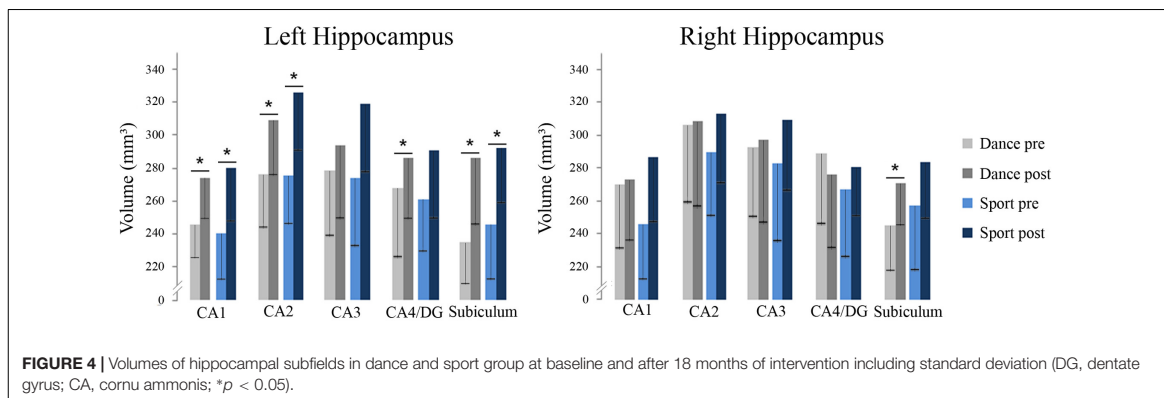
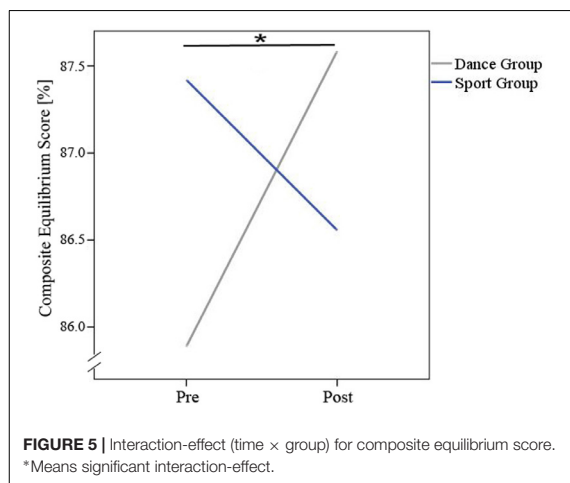


TABLE 3 | Statistical values of repeated-measures ANOVAs for sensory organization of balance.

Sensory organization of balance [%]	Time				Group				Interaction (time × group)			
	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	η^2	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	η^2	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	η^2
Somatosensory system	30.340	1,25	0.001***	0.591	1.208	1,25	0.284	0.054	0.692	1,25	0.415	0.032
Visual system	6.094	1,25	0.022*	0.225	0.363	1,25	0.553	0.017	0.296	1,25	0.592	0.014
Vestibular system	17.722	1,25	0.001***	0.458	0.229	1,25	0.637	0.011	1.326	1,25	0.262	0.059
Composite equilibrium score	0.514	1,25	0.481	0.024	0.092	1,25	0.764	0.004	4.851	1,25	0.039*	0.188

Level of significance: $0.01 \leq \alpha < 0.05$: **"significant"; $0.001 \leq \alpha < 0.01$: ***"high significant"; $\alpha < 0.001$: ****"highly significant".



analysis, exploratory *post hoc t*-tests indicated that participants of the dance group showed volume increases in more subfields (four out of five, including the DG) of the left HC and that only dancing led to an increase in one subfield of the right HC, namely the subiculum. Regarding balance abilities dancing was superior to standard fitness as expressed by a larger increase in the composite score of our balance test and improved use of all three sensory systems. We, however, did not observe a correlation between changes in HC subfield volumes changes and those in balance; in other words whether the observed skill improvement can be attributed to the HC cannot be fully answered yet.

Regarding the HC volume increases observed in both groups, our results support the assumption that HC volume can be enhanced by physical fitness alone, as this was the overlapping feature of both trainings. Animal studies have shown that adult neurogenesis takes place mainly in the DG part of the HC (van Praag et al., 1999). Interestingly, only the dancers showed an increase in this brain region. Whether adult neurogenesis was indeed the basis of the here observed volume change, however, must remain an open question as there is no direct way in addressing this process in humans.

The dancers showed increases in some HC subfields where there was no change to be observed in the sports group. This

indicates that apart from physical fitness, other factors inherent in dancing, contribute to HC volume changes, too. Animal research has suggested that sensory enrichment may be such a factor whereby physical fitness and enrichment have different effects on HC neurons: running in a wheel generates new neurons in the HC of mice but these only survive when sensory stimulation is also present (Kempermann et al., 2010). Again, with our own data we cannot differentiate between these different processes. We nevertheless can conclude that the additional challenges involved in our dance program, namely cognitive and sensorimotor stimulation, induced extra HC volume changes in addition to those attributable to physical fitness alone. It is noteworthy, that other studies in elderly humans, which did not boost physical fitness but which were sensorimotor demanding, such as learning to juggle (Boyke et al., 2008), have observed HC volume increases as well.

Only the dancers showed an increased balance composite score and they improved in all three involved sensory systems. This indicates that dancing drives all three senses and presumably also improves the integration of sensorimotor, visual and vestibular information. Balancing is an important everyday function, crucial for example for social mobility. Impaired balance often results in falls, which constitutes a major health risk factor with consequences both on morbidity (and even mortality) and health care costs (see also Dordevic et al., 2017). Although the ability to balance has been also linked to the HC and its connections, for example, to the vestibular system (Brandt et al., 2005), we did not observe a correlation between HC subfield volumes and improvements in balance. Given the small size of our sample, this needs to be interpreted with care but may suggest that other brain regions, probably those described in our earlier analysis (Müller et al., 2017) were involved in these improvements or that changes in the HC other than those expressed in measurable volumes, e.g., synaptic function, perfusion, etc. contributed to this effect.

There are other limitations in the present study which should not be left unmentioned. As already mentioned above (see Materials and Methods), we had to change the training intervention frequency from twice a week to once a week after 6 months of training. Hence, it must remain unclear whether more pronounced effects could have been observed if we had been able to stick to the initial training intensity. Next the ANOVAs failed to reach significant group interaction effects, only the exploratory *t*-tests became significant which may be

a consequence of the large number of factors and levels in the ANOVAs on the one hand, and the small sample size on the other hand. A further limitation can be seen in the use of fully automated segmentation tools. Finally, the small sample size accompanied by a high drop-out rate as well as the highly selective inclusion, a missing inactive control group and exclusion criteria must be mentioned as they limit the generalizability of our results.

In sum, the present results indicate that both dance and fitness training can induce hippocampal plasticity in the elderly, but only dance training improved balance capabilities.

However, larger studies with more representative samples are required in the future. They should include additional analysis of mediating factors and they should try to find ways to optimally adjust the training protocol to an individual's needs and preferences. Most of all, it needs to be investigated in longitudinal randomized clinical trials whether the proposed interventions indeed have the potential to reduce or postpone the risk of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's as suggested in large non-interventional studies (Verghese et al., 2003).

REFERENCES

- Albouy, G., Sterpenich, V., Baletau, E., Vandewalle, G., Desseilles, M., Dang-Vu, T., et al. (2008). Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron* 58, 261–272. doi: 10.1016/j.neuron.2008.02.008
- Bandettini, P. A. (2009). What's new in neuroimaging methods? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1156, 260–293. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04420.x
- Barnes, J., Bartlett, J. W., van de Pol, L. A., Loy, C. T., Scabill, R. I., Frost, C., et al. (2009). A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 30, 1711–1723. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.010
- Beck, A. T., Brown, G. K., and Steer, R. A. (2006). *Beck-Depressions-Inventar. BDI-II, Manual*. 2. Auflage. Frankfurt: Harcourt Test Services.
- Boyke, J., Driemeyer, J., Gaser, C., Büchel, C., and May, A. (2008). Training-induced brain structure changes in the elderly. *J. Neurosci.* 28, 7031–7035. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0742-08.2008
- Brandt, T., Schautzer, F., Hamilton, D. A., Brüning, R., Markowitsch, H. J., Kalla, R., et al. (2005). Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain* 128, 2732–2741. doi: 10.1093/brain/awh617
- Brehm, W., Janke, A., Sygusch, R., and Wagner, P. (2006). *Gesund durch Gesundheitssport*. München: Juventa, 16–23.
- Bugg, J. M., Shah, K., Villareal, D. T., and Head, D. (2012). Cognitive and neural correlates of aerobic fitness in obese older adults. *Exp. Aging Res.* 38, 131–145. doi: 10.1080/0361073X.2012.659995
- Davis, J. A., and Convertino, V. A. (1975). A comparison of heart rate methods for predicting endurance training intensity. *Med. Sci. Sports* 7, 295–298. doi: 10.1249/00005768-197500740-00010
- Dordevic, M., Hökelmann, A., Müller, P., Rehfeld, K., and Müller, N. G. (2017). Improvements in orientation and balancing abilities in response to one month of intensive slackline training. a randomized controlled feasibility study. *Front. Hum. Neurosci.* 11:55. doi: 10.3389/fnhum.2017.00055
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., and May, A. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427, 311–312. doi: 10.1038/427311a
- Driscoll, I., Hamilton, D. A., Petropoulos, H., Yeo, R. A., Brooks, W. M., Baumgartner, R. N., et al. (2003). The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. *Cereb. Cortex* 13, 1344–1351. doi: 10.1093/cercor/bhg081
- Duvernoy, H. M. (2005). *The Human Hippocampus: Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI*. Berlin: Springer Science and Business Media.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

KR was responsible for the study organization and execution, as well as writing the text of the manuscript (Introduction, Discussion, and some parts of the Materials and Methods: Study Design and Subjects). PM contributes equally to this work. He has written some parts of the manuscript (Materials and Methods, Results, Discussion). NA assessed balance abilities and analyzed the data. He has written some parts of the Materials and Methods and Results (postural control). MS contributes to the Statistical Analysis and did some corrections of this manuscript. MD supported hippocampal subfield analysis and corrected this manuscript. JK contributes to the MRI measurements and for structural brain analysis. He corrected this manuscript. AH is the chief coordinator of this study and selected the motor skill tasks and organized the framework. NM is the second chief coordinator of this study and provided MRI measurements. He also worked on the Introduction and Discussion of this manuscript.

- Eickhoff, S. B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M. H., Evans, A. C., Zilles, K., et al. (2007). Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *Neuroimage* 36, 511–521. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.060
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., et al. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 3017–3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108
- Flöel, A., Ruscheweyh, R., Krüger, K., Willemer, C., Winter, B., Völker, K., et al. (2010). Physical activity and memory functions: are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link? *Neuroimage* 49, 2756–2763. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.043
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental" state. A practical method for grading the state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Honea, R., Thomas, G. P., Harsha, A., Anderson, H. S., Donnelly, J. E., Brooks, W. M., et al. (2009). Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 23, 188–197. doi: 10.1097/WAD.0b013e31819cb8a2
- Hüfner, K., Binetti, C., Hamilton, D. A., Stephan, T., Flanagan, V. L., Linn, J., et al. (2011). Structural and functional plasticity of the hippocampal formation in professional dancers and slackliners. *Hippocampus* 21, 855–865. doi: 10.1002/hipo.20801
- Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., et al. (1998). Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 51, 993–999. doi: 10.1212/WNL.51.4.993
- Kattenstroth, J. C., Kalisch, T., Holt, S., Tegenthoff, M., and Dinse, H. R. (2013). Six months of dance intervention enhances postural, sensorimotor, and cognitive performance in elderly without affecting cardio-respiratory functions. *Front. Aging Neurosci.* 5:5. doi: 10.3389/fnagi.2013.00005
- Kattenstroth, J. C., Kolankowska, I., Kalisch, T., and Dinse, H. R. (2010). Superior sensory, motor, and cognitive performance in elderly individuals with multi-year dancing activities. *Front. Aging Neurosci.* 2:31. doi: 10.3389/fnagi.2010.00031
- Kempermann, G., Fabel, K., Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P., Garthe, A., et al. (2010). Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. *Front. Neurosci.* 4:189. doi: 10.3389/fnins.2010.00189
- Kronenberg, H. M. (2003). Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 423, 332–336. doi: 10.1038/nature01657
- Kuhnt, D., Bauer, M. H., Egger, J., Richter, M., Kapur, T., Sommer, J., et al. (2013). Fiber tractography based on diffusion tensor imaging compared with high-angular-resolution diffusion imaging with compressed sensing: initial experience. *Neurosurgery* 72, 165–175. doi: 10.1227/NEU.0b013e318270d9fb

- Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., et al. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage* 131, 142–154. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.084
- Maass, A., Düzel, S., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., et al. (2015). Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Mol. Psychiatry* 20, 585–593. doi: 10.1038/mp.2014.114
- Müller, P., Rehfeld, K., Lüders, A., Schmicker, M., Hökelmann, A., Kaufman, J., et al. (2016). Effekte eines Tanz- und eines Gesundheitssporttrainings auf die graue Hirnsubstanz gesunder Senioren. *Sportwissenschaft* 46, 213–222. doi: 10.1007/s12662-016-0411-6
- Müller, P., Rehfeld, K., Schmicker, M., Hökelmann, A., Dordevic, M., Lessmann, V., et al. (2017). Evolution of neuroplasticity in response to physical activity in old age: the case for dancing. *Front. Aging Neurosci.* 9:56. doi: 10.3389/fnagi.2017.00056
- NeuroCom Natus Medical Incorporated (2008). *Balance Manager Systems, Clinical Interpretation Guide*. Clackamas, OR: NeuroCom International, Inc.
- Niemann, C., Godde, B., and Voelcker-Rehage, C. (2014). Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. *Front. Aging Neurosci.* 6:120. doi: 10.3389/fnagi.2014.00170
- O'Keefe, J. (1990). A computational theory of the hippocampal cognitive map. *Prog. Brain Res.* 83, 301–312. doi: 10.1016/S0079-6123(08)61258-3
- O'Mara, S. (2005). The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *J. Anat.* 207, 271–282. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00446.x
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., et al. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb. Cortex* 15, 1676–1689. doi: 10.1093/cercor/bhi044
- Raz, N., Rodrigue, K. M., Head, D., Kennedy, K. M., and Acker, J. D. (2004). Differential aging of the medial temporal lobe: a study of a five-year change. *Neurology* 62, 433–438. doi: 10.1212/01.WNL.0000106466.09835.46
- Rehfeld, K., Hökelmann, A., Lehmann, W., and Blaser, P. (2014). Auswirkungen einer Tanz- und Kraft-Ausdauer-Intervention auf kognitive Fähigkeiten älterer Menschen. *Z. Neuropsychol.* 25, 99–108. doi: 10.1024/1016-264X/a000124
- Riegert, C., Galani, R., Heilig, S., Lazarus, C., Cosquer, B., and Cassel, J. C. (2004). Electrolytic lesions of the ventral subiculum weakly alter spatial memory but potentiate amphetamine-induced locomotion. *Behav. Brain Res.* 152, 23–34.
- Ruscheweyh, R., Willemer, C., Krüger, K., Duning, T., Warnecke, T., Sommer, J., et al. (2011). Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol. Aging* 32, 1304–1319. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.001
- Saab, B. J., Georgiou, J., Nath, A., Lee, F. J., Wang, M., Michalon, A., et al. (2009). NCS-1 in the dentate gyrus promotes exploration, synaptic plasticity, and rapid acquisition of spatial memory. *Neuron* 63, 643–656. doi: 10.1016/j.neuron.2009.08.014
- Sehm, B., Taubert, M., Conde, V., Weise, D., Classen, J., Dukart, J., et al. (2014). Structural brain plasticity in Parkinson's disease induced by balance training. *Neurobiol. Aging* 35, 232–239. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.021
- Smith, J. C., Nielson, K. A., Woodard, J. L., Seidenberg, M., Durgierian, S., Antuono, P., et al. (2011). Interactive effects of physical activity and APOE-ε4 on BOLD semantic memory activation in healthy elders. *Neuroimage* 54, 635–644. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.070
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., et al. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 153, 1219–1227. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.002
- Szabo, A. N., McAuley, E., Erickson, K. I., Voss, M., Prakash, R. S., Mailey, E. L., et al. (2011). Cardiorespiratory fitness, hippocampal volume, and frequency of forgetting in older adults. *Neuropsychology* 25, 545–553. doi: 10.1037/a0022733
- Taubert, M., Draganski, B., Anwander, A., Müller, K., Horstmann, A., Villringer, A., et al. (2010). Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *J. Neurosci.* 30, 11670–11677. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2567-10.2010
- van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., and Gage, F. H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96, 13427–13431. doi: 10.1073/pnas.96.23.13427
- Verghese, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Dervy, C. A., Kuslansky, G., et al. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 348, 2508–2516. doi: 10.1056/NEJMoa022252

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The reviewer MT declared a shared affiliation, though no other collaboration, with several of the authors KR, NA, MD, JK and AH to the handling editor, who ensured that the process met the standards of a fair and objective review.

Copyright © 2017 Rehfeld, Müller, Aye, Schmicker, Dordevic, Kaufmann, Hökelmann and Müller. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.