#### Aus dem

Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Robert-Bosch-Krankenhaus
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Geriatrische Rehabilitation

# Zusammenhang zwischen dem Muskelvolumen und der Muskelleistung bei älteren Frauen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Holdermann, Christian, geb. Mohr
2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Becker

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Steinhilber

Tag der Disputation: 30.03.2022

## Inhaltsverzeichnis

	Abb	ildungs	verzeichnis	iν
	Tab	ellenvei	rzeichnis	Vi
	Abk	ürzung	sverzeichnis	viii
ı	Einl	eitung		2
	1.1	Diagn	ose und Therapie der Sarkopenie als Schlüssel zu einer erhöhte	en
		behin	derungsfreien Lebenserwartung	2
	1.2	Defini	tion & Diagnose der Sarkopenie	3
		1.2.1	Diagnose-Algorithmus der EWGSOP	5
	1.3	Relev	anz im klinischen Alltag	7
		1.3.1	Prävalenz der Sarkopenie	8
		1.3.2	Stürze	8
		1.3.3	Folgen für das Gesundheitswesen	9
	1.4	Ursac	hen der Sarkopenie	9
		1.4.1	Veränderungen der Muskelmasse während des Lebens	9
		1.4.2	Multifaktorielle physiologische Ursachen	9
	1.5	Muske	elleistung im Rahmen der Sarkopenie	12
	1.6	Thera	pieansätze der Sarkopenie	12
		I.6.1	Trainingsprogramme	13
		1.6.2	Ernährungstherapie	14
		1.6.3	Medikamentöse Behandlung	14
		1.6.4	Vibrationstherapie	15
	17	Frage	stellung und Hynothesen	15

i

II	Mate	erial ur	nd Methoden	17
	II.1	Studie	enart	17
	II.2	Studie	enkollektiv	17
	II.3	Metho	den zur Beschreibung des Probandinnenkollektives	19
		II.3.1	Alter, Größe, Gewicht und Body Mass Index	19
		II.3.2	Stürze in den letzten 12 Monaten	20
		II.3.3	Funktionaler Komorbiditätsindex	20
		II.3.4	Allgemeine Depressionsskala	21
		II.3.5	Short Orientation Memory Concentration Test	21
	11.4	Metho	den zur Bestimmung der Muskelfunktion	22
		II.4.1	Bestimmung der Balance	22
		II.4.2	Bestimmung der Gehgeschwindigkeit	23
		II.4.3	Short Physical Performance Battery	24
		11.4.4	Five Chair Rise	24
	II.5	Metho	den zur Bestimmung der Muskelkraft	25
		II.5.1	Bestimmung der Handkraft	25
		II.5.2	Isometrische Kraft des Oberschenkels	26
	II.6	Metho	den zur Bestimmung der Muskelleistung	26
		II.6.1	Sit-To-Stand - Linear Encoder	26
		II.6.2	Nottingham Power Rig	28
	11.7	Metho	den zur Muskelvolumenbestimmung	29
	11.8	Statist	tik	34
Ш	Erae	ebnisse	e e	35
	_		opometrie der Probandinnen	35
			e und Komorbiditäten	39
			nisse der Muskelfunktionstests	40
		•	nisse der Muskelkraftmessungen	44
		•	nisse der Muskelleistungsmessungen	45
		•	elvolumenquantifizierung mittels MRT	46
	111.0	ייייייייייייייייייייייייייייייייייייייי	moralistic series and series are series and series are series and series and series and series are series and series are series and series and series are series are series and series are	ŦŪ

	III.7	7 Korrelationen		
	III.7.1 Korrelationen Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelfunk-			
			tion	48
		III.7.2	Korrelationen Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelkraft	
			sowie Muskelleistung	49
		III.7.3	Korrelationen Körpergrößen-standardisiertes Oberschenkel-	
			muskelvolumen	52
		III.7.4	Korrelationen Muskelleistungstests	52
	III.8	Regre	ssionsmodell	54
IV	Disk	ussior	1	56
	IV.1	Diskus	ssion der Ergebnisse	56
	IV.2	Limitat	tionen	60
	IV.3 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Forschungsentwicklung			61
	IV.4	Ausbli	ck	62
V	Zusa	ammen	nfassung	64
VI	Liter	aturvei	rzeichnis	65
VII Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift				81
Da	Danksagung 8			82

## **Abbildungsverzeichnis**

II.1	Ausschluss der Probandinnen im Studienverlauf				
II.2	An der Hüfte einer Probandin befestigter Linearer Encoder (linke				
	Bildhälfte), Messung der Geschwindigkeit der Hüfte in Abhängigkeit				
	von de	er Zeit (rechte Bildhälfte); (Lindemann et al. (2016))	27		
II.3	Progra	ammoberfläche Matlab-Anwendung (Lindemann et al. (2016))	30		
II.4	Auswa	hlbild zur Muskelsequenzierung mit ROI-Umrandung	32		
II.5	Kontro	ollbilder zur Muskelsequenzierung (Lindemann et al. (2016))	33		
III.1	Boxplo	ot Alter und Größe aller Probandinnen (Legende III.1, Seite 38)	37		
	III.1a	Alter der Probandinnen in Jahren	37		
	III.1b	Größe der Probandinnen in cm	37		
III.2	Boxplo	ot Gewicht und BMI aller Probandinnen (Legende III.1, Seite 38)	37		
	III.2a	Gewicht der Probandinnen in kg	37		
	III.2b	BMI der Probandinnen in kg/m²	37		
III.3	BMI al	ler Probandinnen gruppiert	38		
III.4	Boxplo	ot Balance und Five Chair Rise (Legende III.1, Seite 38)	43		
	III.4a	Balance in Sekunden aller Probandinnen	43		
	III.4b	Five Chair Rise in Sekunden aller Probandinnen	43		
III.5	Boxplo	ot komfortable und maximale Gehgeschwindigkeit in m/s aller			
	Proba	ndinnen (Legende III.1, Seite 38)	43		
III.6	Boxplot Ergebnisse Sit-To-Stand - Linear Encoder Leistung in Watt				
	aller P	robandinnen (Legende III.1, Seite 38)	45		

III.7 Boxplot Muskelvolumen des rechten und linken Oberschenk			
	aller P	robandinnen (Legende III.1, Seite 38)	47
III.8	Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelkraft		
	III.8a	Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und kombinierte	
		Handkraft	50
	III.8b	Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Isometrische	
		Kraftmessung	50
III.9	Korrela	ation Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelleistung	50
	III.9a	Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Sit-To-Stand	
		(Lindemann et al. (2016))	50
	III.9b	Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Nottingham	
		Power Rig	50

## **Tabellenverzeichnis**

l.1	Definition der Sarkopenie nach EWGSOP (Cruz-Jentoft et al. (2019))	4
III.1	Anthropometrie aller Probandinnen (Lindemann et al. (2016))	36
III.2	Stürze, Komorbiditäten, Allgemeine Depressionsskala und Short	
	Orientation Memory Concentration Test aller Probandinnen (Lin-	
	demann et al. (2016))	40
III.3	Muskelfunktion aller Probandinnen (Lindemann et al. (2016))	42
III.4	Die Ergebnisse der Handkraftmessung in kg aller Probandinnen .	44
III.5	Ergebnisse der Isometrischen Kraftmessung des Oberschenkels in	
	Nm aller Probandinnen (Lindemann et al. (2016))	44
III.6	Ergebnisse der Sit-To-Stand Leistung gemessen mittels Linear En-	
	coder in Watt aller Probandinnen (Lindemann et al. (2016))	46
III.7	Ergebnisse des Nottingham Power Rig in Watt aller Probandinnen	
	(Lindemann et al. (2016))	46
III.8	Ergebnisse der Muskelvolumenbestimmung aller Probandinnen (Lin-	
	demann et al. (2016))	48
III.9	Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelfunktion (Lin-	
	demann et al. (2016))	48
III.10	Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelkraft sowie Mus-	
	kelleistung (Lindemann et al. (2016))	49
III.11	Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Nottingham Power	
	Rig sowie Handkraft der linken Seite	51

III.12Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Nottingham Power	
Rig sowie Handkraft der rechten Seite	52
III.13 Korrelation Muskelleistungstests und Muskelfunktionstests (Linde-	
mann et al. (2016))	53
III.14Korrelation Muskelleistungtests und Muskelkrafttests (Lindemann	
et al. (2016))	54
III.15 Ergebnis Regressionsanalyse (Lindemann et al. (2016))	54
III.16 Signifikanz des Regressionsmodells (ANOVA)	55
III.17 Koeffizienten des Regressionsmodells	55

## Abkürzungsverzeichnis

ADS Allgemeine Depressionsskala

BIA Bioelektrische Impedanzanalyse

BMI Body-Mass-Index

CES-D Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

COPD Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen

CRP C-reaktives Protein

CT Computertomographie

DALYs Disability adjusted life years

DNA Desoxyribonukleinsäure

DXA Dual Energy X-Ray Absorptiometry

EWGSOP European Working Group on Sarcopenia in Older People

ICD-10-GM Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und

verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision,

German Modification

IL-6 Interleukin-6

LIFE Lifestyle Interventions and Independence for Elders

MRT Magnetresonanztomographie

ROI region of interest

SARC-F Screeningtest auf Sarkopenie

#### **A**BKÜRZUNGSVERZEICHNIS

SOMC Short Orientation Memory Concentration Test

SPPB Small Physical Performance Batterie

SPRINTT Sarcopenia and Physical fRailty IN older people:

multi-componenT Treatment strategies

TNF- $\alpha$  Tumornekrose-Faktor alpha

TUG Timed Up and Go

WHO Weltgesundheitsorganisation

ZNS Zentrale Nervensystem

## Kapitel I

## **Einleitung**

## I.1 Diagnose und Therapie der Sarkopenie als Schlüssel zu einer erhöhten behinderungsfreien Lebenserwartung

Der demographische Veränderungsprozess in Deutschland und den industrialisierten Ländern ist in vollem Gange. Im Mittelpunkt der Debatte steht dabei meist die Veränderung der Lebenserwartung (Life Span), die damit verbundenen erhöhten Gesundheitskosten und die Frage, ob dies aus wirtschaftlicher und gesellschaftlicher Perspektive leistbar ist. Dabei wird oft unterstellt, dass eine erhöhte Lebenserwartung unmittelbar zu erhöhten Gesundheitskosten führen muss. Dies ist aber bislang nicht ausreichend belegt. Denkbar - und aus individueller Sicht erwünscht - ist auch, dass eine erhöhte Lebenserwartung mit einer erhöhten gesunden behinderungsfreien Lebenserwartung (Health Span) gekoppelt ist. Hierfür ist neben der kognitiven Leistung die motorische Kompetenz entscheidend. Mobilitätsprobleme beim Gehen und bei Bewegungsabläufen wie bei Positionswechseln sowie das Auftreten von Stürzen und daraus resultierenden Verletzungen gehören zu den zentralen Determinanten von "disability adjusted life years" [DALYs]. Hierbei sind die muskuläre Leistung und deren

Kontrolle durch das zentrale Nervensystem [ZNS] die wichtigsten Komponenten. Umso erstaunlicher ist es, dass die Diagnostik und Therapie der Sarkopenie erst seit etwa 20 Jahren zu einem Forschungsthema der Medizin geworden ist und weiterhin viele Facetten der Diagnostik und Therapie umstritten sind.

Mit der zweiten überarbeiteten Europäischen Definition und den Diagnoseoptionen der 'European Working Group on Sarcopenia in Older People' [EWGSOP] rückt die Sarkopenie nun weiter in den Fokus der Medizin. Neue klare Richtlinien und benannte Cut-Off Werte bei verschiedenen geriatrischen Testverfahren erleichtern in Zukunft hoffentlich die Diagnosestellung im klinischen Alltag (Cruz-Jentoft et al. (2019)).

## I.2 Definition & Diagnose der Sarkopenie

Die Sarkopenie beschreibt den zunehmenden Verlust von Muskelmasse sowie die Minderung der Muskelfunktion bei älteren Menschen.

Erstmals beschrieben wurde das Phänomen des Muskelschwunds bei älteren Menschen 1988 von Irwin H. Rosenberg auf einem Kongress in Albuquerque, New Mexico, als starker Zusammenhang zwischen Alter und Abnahme der Magermasse (Körpergewicht minus dem Fettanteil) des Körpers. Er nannte diese Beobachtung Sarkopenie. Die Bedeutung ergibt sich aus dem Griechischen sarx – Menschenfleisch und penia – Verlust (Rosenberg (1997)). In dieser ersten Beschreibung der Sarkopenie lag der Fokus ausschließlich auf dem Muskelvolumen. 2010 veröffentlichte die EWGSOP eine neue Definition der Sarkopenie, in welcher die Muskelkraft zusätzlich zu geringem Muskelvolumen als Faktor einbezogen wurde (Cruz-Jentoft et al. (2010)).

#### Aktuelle Europäische Konsensus-Definition

2018 hat die EWGSOP die zweite Version ihrer Definition der Sarkopenie veröffentlicht. Nun wird die Muskelkraft als Hauptmerkmal der Definition der Sarkopenie angesehen. Um die Diagnose zu stellen, wird die Muskelmasse und die Qualität der Muskulatur gewertet. Außerdem wird die schwere Form der Sarkopenie dadurch definiert, dass zusätzlich zur geringen Muskelstärke und Muskelmasse auch die Funktionsfähigkeit eingeschränkt ist (Siehe Tabelle I.1) (Cruz-Jentoft et al. (2019)).

Eine Sarkopenie ist bei Vorhandensein des 1. Kriteriums möglich

Die Diagnose ist bei zusätzlichem Vorliegen des 2. Kriteriums gesichert

Liegen sowohl Kriterium 1, 2 und 3 vor, liegt eine schwere Sarkopenie vor

- 1. Geringe Muskelstärke
- 2. Geringe Muskelmasse oder -qualität
- 3. Geringe Muskelleistungsfähigkeit

Tabelle I.1: Definition der Sarkopenie nach EWGSOP (Cruz-Jentoft et al. (2019))

Die Erkrankung Sarkopenie wurde 2014 offiziell in die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification [ICD-10-GM] mit dem Code M62.50 aufgenommen (DIMDI (2020)), Goisser et al. (2019)). Damit ist die Sarkopenie nun auch formal als Erkrankung anerkannt.

Die Sarkopenie wird von der EWGSOP in Untergruppen unterteilt. Als eine akute Sarkopenie wird die Sarkopenie bezeichnet, wenn sie seit weniger als sechs Monaten besteht. Die akute Sarkopenie tritt logischerweise zusammen mit akuten Erkrankungen oder Unfällen auf, während die chronische Sarkopenie bei chronischen und voranschreitenden Erkrankungen vorliegt (Cruz-Jentoft et al. (2019)). Bei Vorliegen einer Sarkopenie und gleichzeitiger Adipositas spricht

man von "Sarcopenic obesity". Durch die Infiltration von Fett in das Muskelgewebe kommt es zur Abnahme der Muskelmasse (Prado et al. (2012)).

#### I.2.1 Diagnose-Algorithmus der EWGSOP

Die EWGSOP empfiehlt in der 2018 veröffentlichten Konsensus-Definition ein mehrschrittiges Vorgehen, um den Verdacht einer Sarkopenie zu erhärten und eine Sarkopenie zu diagnostizieren. Die Schritte unterteilen sich in das Erkennen von Verdachtsfällen, das Bewerten der Muskelstärke, das Bestätigen durch die Bestimmung der Muskelmasse bzw. -Quantität und zuletzt das Bestimmen des Schweregrades durch Messung der physischen Leistungsfähigkeit. Bereits bei einer geringen Muskelstärke empfiehlt die EWGSOP den Einsatz von interventionellen Maßnahmen (Cruz-Jentoft et al. (2019)).

#### Screening auf Sarkopenie

Zum schnellen und einfachen Screening auf ein mögliches Vorliegen einer Sarkopenie liegt inzwischen ein einfacher Fragebogen [SARC-F] bestehend aus fünf Fragen, die Patienten selbst aus den Erfahrungen in ihrem täglichen Leben beantworten können, vor (Malmstrom et al. (2016)). Durch die geringe Sensitivität und die hohe Spezifität zur Vorhersage der Muskelstärke eignet sich der SARC-F besonders, schwere Fälle einer Sarkopenie schnell und zuverlässig zu erkennen (Bahat et al. (2018)). Der Test wird von der EWGSOP als Screening-Tool zum früheren Erkennen möglicher Patienten mit Sarkopenie empfohlen (Cruz-Jentoft et al. (2019)).

#### Bewerten der Muskelstärke

Bei positivem SARC-F oder bei Vorliegen eines Verdachts auf Sarkopenie sieht die EWGSOP als nächsten Schritt die Bewertung der Muskelstärke mittels Messungen der Handkraft oder dem Chair-Rise-Test vor (Cruz-Jentoft et al. (2019),

Guralnik et al. (1994)).

#### Quantifizierung der Muskelmasse

Um die Muskelmasse von Patienten zu bestimmen, stehen neben der Magnetresonanztomographie [MRT] und der Computertomographie [CT] zwei weitere Verfahren zur Verfügung, die "Dual Energy X-Ray Absorptiometry" [DXA] und die Bioelektrische Impedanzanalyse [BIA] (Cruz-Jentoft et al. (2019)). Die Bestimmung der Muskelmasse mittels MRT gilt zusammen mit der Bestimmung mittels CT als Gold-Standard. Mitsiopoulos et al. (1998) verdeutlichen die hohe Korrelation zwischen dem durch MRT bestimmten Muskelvolumen und dem tatsächlich vorliegenden Muskelvolumen. Im Gegensatz zur Anwendung des CT zur Bestimmung der Muskelmasse sind die Patienten dabei keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Beide Methoden sind in der klinischen Versorgung allerdings durch hohe Kosten und die geringe Verfügbarkeit nur eingeschränkt nutzbar, spielen jedoch in der Forschung der Sarkopenie eine große Rolle (Beaudart et al. (2016)). DXA und BIA sind beide zwar weit verbreitete Methoden, allerdings kann DXA intramuskuläres Fett nicht messen und hat Abweichungen bei Messungen verschiedener Populationen, während die BIA das Muskelvolumen unterschätzt (Beaudart et al. (2016), Cawthon (2015)).

#### **Bestimmung des Schweregrads**

Der Schweregrad der Sarkopenie kann mittels mehrerer einfach zu erhebender Testverfahren wie der Gehgeschwindigkeit, der Short Physical Performance Battery [SPPB] oder dem Timed Up and Go [TUG] bestimmt werden (Cruz-Jentoft et al. (2019), Beaudart et al. (2019), Podsiadlo, Richardson (1991)). Die EWGSOP definiert Cut-Off-Punkte für diese Tests. Man spricht demnach von einer geringen Leistungsfähigkeit und damit einer schweren Sarkopenie bei einer Gehgeschwindigkeit von  $\leq$  0.8 m/s, einem SPPB Ergebnis von  $\leq$  8 Punkten oder einem Timed Up and Go von  $\geq$  20 s (Cruz-Jentoft et al. (2019)).

Zur Verwendung der Diagnose Sarkopenie im klinischen Alltag ist die Überprüfung der Validität der Muskelleistungs- und Muskelkraftparameter wichtig, um eine ausreichende diagnostische Sicherheit zu erzielen.

## I.3 Relevanz im klinischen Alltag

Dank vieler medizinischer und technischer Fortschritte ist die Lebenserwartung in den letzten Jahren deutlich gestiegen (Izekenova et al. (2015)). Durch diese Entwicklung kommt der Altersmedizin eine entscheidende Rolle zu, die sich mit immer mehr und immer älter werdenden Menschen beschäftigen muss. In den letzten 20 Jahren stieg der Anteil der über 70-jährigen in Deutschland um 34 % auf insgesamt 13,2 Millionen Menschen. Damit macht diese Bevölkerungsgruppe im Jahr 2019 knapp 16 % der Gesamtbevölkerung Deutschlands aus (Statistisches Bundesamt (2020)). Eine Hauptaufgabe der Altersmedizin ist es, den älteren Menschen soviel Lebensqualität wie möglich zu erhalten und Funktionseinschränkungen, wie durch die Sarkopenie verursacht, zu minimieren. Im Alltag der von Sarkopenie betroffenen Personen kommt es ohne Interventionen durch den kontinuierlichen Verlust der Muskelmasse zu zunehmenden Einschränkungen bei alltäglichen Aufgaben wie Haushalt und Hygiene, zu zunehmenden Schwierigkeiten in der Mobilität wie Treppensteigen und schließlich zu gravierenden Einschnitten durch Schwierigkeiten bei dem Aufstehen aus dem Bett. Der Verlust von Muskelmasse und -funktion ist zudem assoziiert mit vielen anderen Erkrankungen wie Diabetes Typ 2 und weiteren endokrinologischen Erkrankungen (Leenders et al. (2013), Beaudart et al. (2014)). Auch eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Sarkopenie konnte gezeigt werden (Chang, Lin (2016)).

#### I.3.1 Prävalenz der Sarkopenie

Die Sarkopenie ist eine sehr häufige Erkrankung. Je nachdem, welche Definition der Sarkopenie herangezogen wird, wird bei älteren Personen in der Altersgruppe 60 - 80 Jahre eine Prävalenz von 5 - 13 % angegeben (Morley et al. (2014)). Betrachtet man Personen mit einem Alter von mehr als 80 Jahren, liegt die Prävalenz sogar bei mehr als 30 % (Morley (2012)). Wie entwickelt sich die Prävalenz der Sarkopenie in Europa weiter? Ethgen et al. (2017) haben dies mit einem Modell berechnet und kommen bei der Annahme der aktuell geringsten geschätzten Prävalenz auf eine Zunahme um 72,4 % der Menschen mit Sarkopenie bis 2045, bei Annahme der höchsten aktuell geschätzten Prävalenz auf eine Zunahme von 63,8 %.

#### I.3.2 Stürze

Für Menschen in hohem Alter bergen Stürze ein großes Risiko für gravierende Einschnitte und Veränderungen in ihrem Leben. Unter anderem durch die Verminderung der Gleichgewichtsbalance erhöht sich das Risiko für einen Sturz enorm. In einer großen Umfrage in den USA gaben 2014 28,7 % der über 65-Jährigen an, im letzten Jahr mindestens einen Sturz erlitten zu haben (Bergen et al. (2016)). Menschen, die nach der EWGSOP an Sarkopenie leiden, stürzen signifikant häufiger als Menschen, bei denen keine Sarkopenie vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit eines Sturzes ist um das Dreifache erhöht (Yang et al. (2019), Landi et al. (2012)). Ursächlich für Stürze ist dabei neben möglichen sensorischen Einschränkungen die verminderte motorische Kontrolle bedingt durch Sarkopenie (Becker et al. (2000), Kron (2003)). Eine häufige Folge von Stürzen sind Frakturen der Extremitäten, wie exemplarisch Frakturen des Femurs (Stevens (2005)). In einer in Deutschland durchgeführten Studie mussten 19 % der Patienten mit einer Femurfraktur in den folgenden sechs Monaten Pfelge in Anspruch nehmen oder sich in eine Pflegeeinrichtung begeben, 17 % verstarben in Folge der Fe-

murfraktur (Becker et al. (1999)).

#### I.3.3 Folgen für das Gesundheitswesen

Für das Gesundheitswesen entstehen durch die Sarkopenie enorme Kosten, hauptsächlich durch zusätzliche Krankenhausaufenthalte, Reha-Programme und Folgeerkrankungen (Heinrich et al. (2010)). Geringe Muskelmasse oder niedrige Werte in Muskelfunktionstests gehen mit Zunahme der Hospitalisierungsrate einher (Cawthon et al. (2009)). Sousa et al. konnten zeigen, dass die Kosten für einen Krankenhausaufenthalt bei über 65-jährigen, bei denen zusätzlich Sarkopenie vorliegt, gegenüber Patienten ohne Sarkopenie um 34 % erhöht sind, da die Dauer des Krankenhausaufenthalts länger ist (Sousa et al. (2016)).

## I.4 Ursachen der Sarkopenie

### I.4.1 Veränderungen der Muskelmasse während des Lebens

Es wird angenommen, dass die Sarkopenie nicht erst isoliert im hohen Alter auftritt, sondern auch davon abhängt, welche Muskelmasse und -leistung in jüngerem Lebensalter erreicht werden (Sayer et al. (2008)). Es gibt zudem Hinweise, dass die Muskelkraft im Alter nur teilweise durch körperliche Aktivität beeinflussbar ist und schon mit dem Geburtsgewicht bzw. der Muskelkraft bei Geburt assoziiert ist (Dodds et al. (2012)). Eine longitudinale Studie mit Probanden im Alter zwischen 15 und 83 Jahren legt zudem nahe, dass die Muskelatrophie bereits ab dem 25. Lebensjahr beginnt und mit zunehmendem Alter immer schneller voranschreitet (Lexell et al. (1988)).

### I.4.2 Multifaktorielle physiologische Ursachen

Die pathophysiologischen Ursachen, die zu den altersbedingten Veränderungen der Muskulatur führen, sind noch nicht endgültig geklärt, es können jedoch

verschiedene Mechanismen benannt werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Einfluss auf die Veränderung der Muskelmasse, -Muskelfunktion und Muskelleistung im Alter haben und damit die multifaktorielle Grundlage für die Entwicklung der Sarkopenie darstellen.

Verlust von Muskelfasern Eine Ursache der Reduktion der Muskelmasse ist die Abnahme sowohl von Muskelfasern Typ I als auch Typ II. Zudem wird eine Abnahme der Größe der Muskelfasern beschrieben, dies betrifft hauptsächlich die Muskelfasern Typ II. Typ II Muskelfasern sind für die Schnellkraft entscheidend, welche eine besondere Bedeutung in der Kontrolle des Gleichgewichtes spielen (Lexell et al. (1988), Larsson et al. (1997)).

**Myostatin** Myostatin selbst reguliert das Muskelwachstum negativ, sodass es sowohl die Zunahme an Muskelmasse als auch an Muskelfasern inhibiert (Bonnieu et al. (2007)). Es konnte gezeigt werden, dass die Myostatin - Konzentration gerade mit dem Alter zunimmt und bei besonders physisch geschwächten Personen am höchsten ist (White, LeBrasseur (2014)).

**Verlust von** α**-Motoneuronen** Die Anzahl der α-Motoneuronen nimmt generell mit zunehmendem Alter ab (Brown (1972)). Drey et al. konnten zeigen, dass bei Probanden, die nach der (ersten) EWGSOP-Definition an Sarkopenie leiden, signifikant weniger α-Motoneuronen nachweisbar sind als bei Probanden ohne die Diagnose Sarkopenie (Drey et al. (2014), Cruz-Jentoft et al. (2010)).

Reduzierte Regeneration von Muskelgewebe durch Satellitenzellen Aktive Satellitenzellen in Muskeln sind wichtig für die Regeneration von Muskelgewebe. Allerdings zeigt sich, dass im Alter ein erheblicher Anteil der Satellitenzellen nicht mehr in der Lage ist, die Proliferation von Muskelgewebe zu ermöglichen (McCroskery et al. (2003)). Darüberhinaus wurde nachgewiesen, dass auch Myostatin die Regeneration von Satellitenzellen direkt beeinträchtigt (Tedesco et al.

(2010)). Möglicherweise begünstigt die abnehmende Menge der Satellitenzellen die Entwicklung der Sarkopenie (Bowen et al. (2015)).

Zunahme der Insulinresistenz Mit zunehmendem Alter und bei körperlicher Inaktivität nimmt die Insulinresistenz in den Muskelzellen immer weiter zu. Durch die dadurch bedingte gestörte Energieerzeugung innerhalb der Muskelzellen kommt es zur abgeschwächten Muskelleistung. Durch die erhöhte Insulinresistenz kommt es auch zu einer Infiltration von Fett in Muskelgewebe mit einer damit einhergehenden Abnahme der Muskelkraft (Abbatecola et al. (2011)).

**Entzündungsprozesse** Schaap et al. konnten in ihrer Übersichtsarbeit zeigen, dass über die Norm erhöhte Entzündungswerte wie Tumornekrose-Faktor alpha [TNF-α], Interleukin-6 [IL-6] und/oder C-reaktives Protein [CRP] mit einer stärkeren Abnahme des Muskelvolumens assoziiert sind (Schaap et al. (2009)).

Mitochondriale Dysfunktion Mitochondrien sind an vielen wichtigen Prozessen in den Muskelzellen beteiligt. Unter anderem scheint die Induktion des apoptotischen Zelltods im Alter deutlich erhöht (Bowen et al. (2015)). Reaktive Sauerstoffspezies entstehen unter anderem als Nebenprodukt in den Mitochondrien. Um den oxidativen Stress in den Mitochondrien zu minimieren, existieren komplexe Mechanismen, die das Redox-Gleichgewicht aufrechterhalten. Mit zunehmendem Alter werden diese Mechanismen unzuverlässiger, wodurch es zu einer Schädigung der mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure [DNA] unter anderem in Muskelzellen kommt (Bowen et al. (2015), Bua et al. (2006), Cesari et al. (2004)). Diese Beobachtungen könnten in Zusammenhang mit der Sarkopenie stehen.

## I.5 Muskelleistung im Rahmen der Sarkopenie

Leistung ist definiert als das Produkt der Kraft und der Zeit, in der diese Kraft erbracht wird (Sapega, Drillings (1983)), Muskelleistung selbst beschreibt die Kraft und Geschwindigkeit der Muskelkontraktion (Reid, Fielding (2012)).

Welche Bedeutung hat die Muskelleistung im Alltag und im Rahmen der Sarkopenie? Die Muskelleistung als Parameter der Schnellkraft ist entscheidend für die Mobilität wie beispielsweise das Aufstehen von einem Stuhl oder das Halten des Gleichgewichts zur Vermeidung von Stürzen (Bean et al. (2003)) und dadurch von wesentlicher Bedeutung für die Lebensqualität (siehe Abschnitt I.3). Metter et al. konnten zeigen, dass der Verlust der Muskelleistung bereits ab dem 40. Lebensjahr beginnt und die Muskelleistung bei Männern sogar stärker abnimmt als die reine Muskelkraft (Metter et al. (1997)). Zur Bestimmung der Muskelleistung stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Der Gold-Standard nach Bassey und Short ist die Bestimmung der Muskelleistung mittels des Nottingham Power Rig (Bassey, Short (1990)). Eine Entwicklung ist die Leistungsmessung durch den Sit-To-Stand Transfer, welche durch einen Linear Encoder (Lindemann et al. (2015)) oder durch am Körper getragene Sensoren bestimmt werden kann (Zijlstra et al. (2010)).

Trotz der vorhandenen Methoden und der Bedeutung der Leistung für den Alltag gesunder älterer Menschen findet die Bestimmung der Muskelleistung zur Diagnosestellung und zur Therapie der Sarkopenie in den aktuellen Diskussionen wenig Beachtung (Cruz-Jentoft et al. (2014), Lindemann et al. (2016)).

## I.6 Therapieansätze der Sarkopenie

Es existieren eine Vielzahl unterschiedlicher Ansätze zur Therapie und Prävention der Sarkopenie. Fiatarone et al. haben gezeigt, dass intensives Krafttraining prinzipiell auch mit Hochbetagten möglich ist (Fiatarone et al. (1990)) und auch zu funktionellen Verbesserungen führen kann (Fiatarone et al. (1994)).

Aktuelle Therapiekonzepte beinhalten daher unter anderem individuelle Trainingspläne und die Kombination mit einer angepassten Ernährungstherapie wird diskutiert (Cruz-Jentoft et al. (2014). Ebenso werden Ansätze zu medikamentösen Therapieoptionen in Studien untersucht.

#### I.6.1 Trainingsprogramme

Körperliches Training mit dem Ziel den Muskelaufbau zu fördern ist eine naheliegende Therapieoption. Die "Lifestyle Interventions and Independence for Elders" [LIFE] Studie konnte zeigen, dass mit Hilfe eines strukturierten Trainingsprogrammes die physische Leistung aufrechterhalten werden kann (Pahor et al. (2014)). Dabei werden Kombinationen von Maximalkraft- und Ausdauertraining bei gleichzeitiger Ernährungsoptimierung empfohlen (Goisser et al. (2019)). Auch Cruz-Jentoft et al. zeigen in ihrer Metaanalyse, dass Training die Muskelstärke und Leistungsfähigkeit erhöhen kann (Cruz-Jentoft et al. (2014)). Durch intensives Krafttraining können Muskelmasse und Muskelkraft bei älteren Menschen deutlich gesteigert werden (Mayer et al. (2011), Boyd Foster-Burns (1999), Fiatarone et al. (1994)). Im Oktober 2020 wurde die Phase III Studie "Sarcopenia and Physical fRailty IN older people: multi-component Treatment strategies" [SPRINTT] abgeschlossen, in der ein strukturiertes Programm, das auf Bewegung, Ernährung und Information basiert, mit einem Programm zur Gesundheitserziehung verglichen wird (SPRINTT Consortium (2016), Landi et al. (2017)). Neben der Mobilität als primären Endpunkt werden auch Ergebnisse zu Veränderungen in Muskelfunktion und -masse sowie unter anderem der Sturzhäufigkeit erwartet. Mit den Ergebnissen erhoffen sich Landi et al. eine grundlegende Verbesserung der Therapie und Unterstützung bei Sarkopenie (Landi et al. (2012)).

### I.6.2 Ernährungstherapie

Ein weiterer Baustein zur erfolgreichen Therapie bzw. dem Aufrechterhalten der Funktionsfähigkeit ist die Ernährung. Dabei ist für den Muskelstoffwechsel besonders das Vorhandensein von Proteinen entscheidend (Martone et al. (2015)). Um den Proteinbedarf zu decken, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung generell eine höhere Menge an Proteinen ab dem 65. Lebensjahr (1,0 g/Kilogramm [kg] Körpergewicht/Tag) (Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (2016)). Bei Vorliegen einer Sarkopenie sollte die Menge noch weiter auf 1,2 -1,5 g/kg Körpergewicht/Tag gesteigert werden (Martone et al. (2015)). Allerdings ist der positive Einfluss auf Muskelmasse und Muskelfunktion nicht eindeutig (Cruz-Jentoft et al. (2014)). Auch eine Ernährungsergänzung mit Leucin und Vitamin D, aber auch Kreatin, Antioxidantien und Omega-3-Fettsäuren, die im Muskelstoffwechsel eine Rolle spielen, scheint einen Effekt auf das Muskelwachstum zu haben, allerdings ist dies nicht unumstritten (Goisser et al. (2019), Bauer et al. (2015)).

### I.6.3 Medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse Behandlung der Sarkopenie hat das Ziel, deren Fortschritt zu verlangsamen und umzukehren. Besonders in den Fokus geraten sind dabei Myostatin-Inhibitoren. Myostatin selbst reguliert das Muskelwachstum negativ, sodass es sowohl die Zunahme an Muskelmasse als auch an Muskelfasern inhibiert (Bonnieu et al. (2007)). Es konnte gezeigt werden, dass die Myostatin-Konzentration mit dem Alter zunimmt und bei besonders physisch geschwächten Personen am höchsten ist (White, LeBrasseur (2014)). Unter diesen Gesichtspunkten wurden in den letzten Jahren vermehrt Versuche mit Myostatin - Antikörpern unternommen, mit dem Ziel, durch gezielte Inhibition des Myostatins die Muskelmasse von Personen mit Sarkopenie zu erhöhen und dadurch deren Leistungsfähigkeit zu steigern und das Risiko für Folgeerkrankungen zu reduzie-

ren (Becker et al. (2015)). Auch wenn eine Zunahme der reinen Muskelmasse gezeigt werden konnte, sind weitere Untersuchungen zur funktionellen Steigerung noch ausstehend (White, LeBrasseur (2014)).

#### I.6.4 Vibrationstherapie

Sowohl eine Ganzkörpervibrationstherapie, bei der die Patienten auf einer Vibrationsplatte stehen, als auch die lokale Anwendung von Vibration direkt über betroffenen Muskelgruppen kann die Muskelleistung bei Sarkopenie erhöhen (Wu et al. (2020)).

Vor dem Hintergrund der Durchführung neuer klinischer Studien zur nichtmedikamentösen als auch zur medikamentösen Therapie, bei denen das
Muskelvolumen als primärer Endpunkt gewertet wird, ist es essentiell, das
Muskelvolumen mit den Muskelleistungs- sowie den Muskelfunktions- und Muskelkraftparametern in Verbindung zu bringen, die als Grundlage zur Diagnose
der Sarkopenie im klinischen Alltag verwendet werden und entscheidend für ein
beschwerdefreies Leben im Alter sind.

## I.7 Fragestellung und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit ist es, die Assoziation zwischen dem kernspintomographisch gemessenen Oberschenkelmuskelvolumen mit Messungen der funktionellen Muskelleistungsfähigkeit bei älteren Frauen zu untersuchen und zu beschreiben. Insbesondere interessierten dabei die Validität der Nutzung des Nottingham Power Rig und der mittels Linear Encoder bestimmten Sit-To-Stand Leistung.

Die Hauptfragestellung für diese Arbeit ist die Quantifizierung der Korrelation zwischen dem Muskelvolumen des Oberschenkels und der Muskelleistung bei Frauen über 70 Jahren. Daraus ergibt sich folgende Fragestellung:

Wie ausgeprägt ist die Korrelation zwischen dem Muskelvolumen des Oberschenkels und der Muskelleistung bei Frauen über 70 Jahren?

Als Nebenhypothese wurde formuliert, dass die Messung der Schnellkraft (mittels Linear Encoder) eine höhere Korrelation mit dem Muskelvolumen des Oberschenkels hat als die isometrisches Handkraftmessung.

Weiterhin soll die Korrelation zwischen den verschiedenen geriatrischen Funktionstests und der Muskelleistung sowie die Korrelation zwischen den beiden Muskelleistungstests Sit-To-Stand Power und Nottingham Power Rig verglichen und diskutiert werden. Dafür wird die Korrelation zwischen dem Five Chair Rise, der komfortablen und maximalen Gehgeschwindigkeit, der SPPB sowie dem Linear Encoders und dem Nottingham Power Rig quantifiziert.

Zeigt die Messung der Sit-To-Stand Leistung mittels Linear Encoder eine höhere Korrelation zum Muskelvolumen des Oberschenkels als die Handkraftmessung?

Übertrifft die Korrelation der Sit-To-Stand Leistung mittels Linear Encoder zum Muskelvolumen des Oberschenkels die Korrelation des Nottingham Power Rigs zum Muskelvolumen des Oberschenkels ?

Besteht zwischen den verschiedenen geriatrischen Muskelfunktionstests und den Muskelleistungstests einen hohe Korrelation?

## Kapitel II

## **Material und Methoden**

#### II.1 Studienart

Die Studie ist eine Querschnittstudie. Das Ethikkommitee der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen, Deutschland, hat die Studie geprüft (578/2011BO2) und ein positives Votum erteilt.

### II.2 Studienkollektiv

Für diese Studie wurden gesunde Probandinnen über die Krankenkasse angeschrieben und um Teilnahme an den Untersuchungen gebeten. Alle Teilnehmerinnen gaben vor der ersten Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

Einschlusskriterien für diese Studie waren ein Alter über 70 Jahren, weibliches Geschlecht und selbstständiges Wohnen.

Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt festgelegt:

- mangelnde Compliance
- Herzerkrankungen

- funktionelle Erkrankungen, die eine wesentliche Beeinträchtigung der unteren Extremitäten hervorrufen
- unheilbare Erkrankungen
- Mögliche Depression (Bestimmt mittels Short Orientation Memory Test, Ausschluss bei einem Ergebnis > 10)

Insgesamt konnten 93 Probandinnen für die Untersuchungen gewonnen werden. Mit den Probandinnen wurden an zwei Terminen verschiedene Tests zur Bestimmung der kognitiven und physischen Leistungsfähigkeit und eine MRT-Aufnahme der Oberschenkel durchgeführt. Während der verschiedenen Untersuchungen und der Auswertung ergaben sich weitere Ausschlusskriterien bestimmter Probandinnen in dieser Studie. Bei sechs Probandinnen konnten aufgrund von akuten Erkrankungen nicht alle Funktionstest durchgeführt werden, aus selbem Grunde fehlen drei MRT-Datensätze. Während der Bearbeitung der MRT-Datensätze wurde festgestellt, dass bei einem weiteren MRT-Datensatz die bereits im Vorfeld der Analyse festgelegte Grenzschicht nicht abgebildet war. Außerdem haben durch Knie und Hüftprothesen entstehende sowie weitere Artefakte in den MRT-Aufnahmen von 15 Probandinnen eine genaue Festlegung der anatomischen Strukturen und die Auswertung des Muskelgewebes nicht ermöglicht. Insgesamt werden in dieser Arbeit die Daten von 68 Probandinnen ausgewertet (siehe Abbildung II.1).

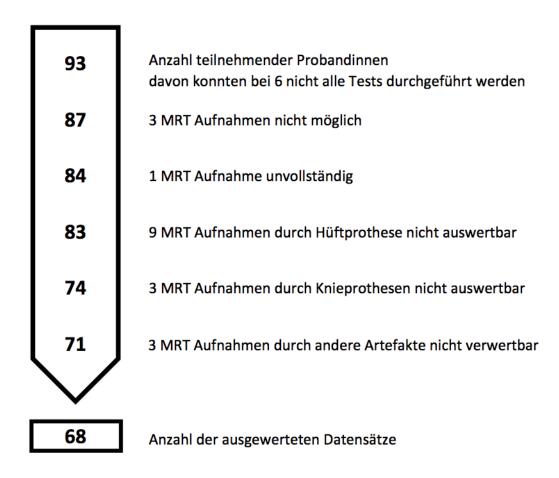


Abbildung II.1: Ausschluss der Probandinnen im Studienverlauf

## II.3 Methoden zur Beschreibung des Probandinnenkollektives

### II.3.1 Alter, Größe, Gewicht und Body Mass Index

Der Body Mass Index [BMI] ist ein sehr weit verbreitetes und in der klinischen Versorgung routinemäßig verwendetes Maß zur Bewertung des Körpergewichts

eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße (Garrow, Webster (1985)). Der BMI wird wie folgt berechnet:

BMI = (Gewicht in kg) / (Körpergröße in m)<sup>2</sup> (Garrow, Webster (1985))

Laut der Weltgesundheitsorganisation [WHO] gelten Werte < 18,5 kg/m² als untergewichtig und Werte im Bereich zwischen 18,5 kg/m² und 24,99 kg/m² als idealgewichtig. Liegt der BMI zwischen 25 kg/m² und 29,9 kg/m², gilt dies als Übergewicht. Ab einem Wert von 30 kg/m² spricht man von Adipositas (Fettleibigkeit), diese wird zusätzlich in drei Schweregrade unterteilt. Ein BMI von 30 kg/m² bis 34,99 kg/m² entspricht einer Adipositas Grad 1, von 35 kg/m² bis 39,99 kg/m² entspricht Adipositas Grad 2, und Adipositas dritten Grades, auch extreme Adipositas genannt, liegt ab Werten > 40 kg/m² vor (Garrow, Webster (1985), WHO/Europe (2021)).

#### II.3.2 Stürze in den letzten 12 Monaten

Die Probandinnen wurden gebeten, anzugeben, wie oft sie in den letzten 12 Monaten gestürzt sind. Wild et al. (1981) haben gezeigt, dass die Mortalität bei Patienten mit einem Sturz in den letzten 12 Monaten deutlich erhöht ist und mit einer eingeschränkten Mobilität assoziiert ist.

#### II.3.3 Funktionaler Komorbiditätsindex

Die Komorbidität der Probandinnen wurde mittels des Funktionalen Komorbiditäts – Index [FCI] nach Groll et al. (2005) bestimmt. Der FCI beinhaltet 18 Fragen, die verschiedene Komorbiditäten wie Myokardinfarkte, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen [COPD] oder neurologische Krankheitsbilder und beispielsweise Beeinträchtigungen beim Hören oder Sehen abbilden. Der Patient kann jeweils

mit Ja, sofern die Erkrankung vorliegt (entspricht einem Punkt), oder Nein antworten. Die addierte Punktzahl stellt die Menge der Erkrankungen und die damit verbundene funktionale Einschränkung des Probanden dar. Besonders ist, dass der FCI im Gegensatz zu anderen Tests zur Bestimmung der Komorbidität wie dem Charlson-Index zusätzlich rheumatologische Erkrankungen wie die Arthritis mit einbezieht. Der FCI eignet sich durch die Abbildung von im Alter relevanten Diagnosen im Gegensatz zum Charlson Index besser zur Anwendung in geriatrischen Rehabilitationen (Kabboord et al. (2020)). Groll et al. (2005) zeigen, dass die Assoziation des FCI mit der Lebensqualität anderen Indizes zur Bestimmung der Komorbidität deutlich überlegen ist.

### II.3.4 Allgemeine Depressionsskala

Die Allgemeine Depressionsskala [ADS] wird benutzt, um mögliche depressive Tendenzen bei Patienten zu erkennen. Für diese Arbeit wurde die Langform ADS-L benutzt, welche 20 Fragen beinhaltet. Es werden depressive Merkmale, wie Verunsicherung, Antriebslosigkeit und Angst abgefragt. Jede der Frage bietet vier Antwortmöglichkeiten, die die Häufigkeit der abgefragten Merkmale von "selten" bis "häufig" in der letzten Woche abfragt. Der Test basiert auf der von Radloff (1977) entwickelten Center for Epidemiologic Studies Depression Scale [CES-D] und wurde 1993 von Hautzinger und Bailer für den deutschsprachigen Raum adaptiert (Verlag (2012), Hautzinger et al. (2012)). Als Cut-Off Wert für das Vorliegen einer depressiven Störung ist ein Ergebnis von 22 oder mehr Punkten definiert. Hautzinger et al. (2012) zeigen für die ADS eine hohe Validität.

### **II.3.5 Short Orientation Memory Concentration Test**

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mit Hilfe des Short Orientation Memory Concentration Test [SOMC] nach Katzman et al. (1983) bestimmt. Der SOMC besteht aus einem Fragebogen, bei dem unter anderem die zeitliche Orientierung,

Merkfähigkeit und das Rückwärtszählen getestet wird. Der ermittelte Ergebniswert liegt auf einer Punktskala zwischen 0 (bestes Ergebnis) und 28 Punkten (schlechtestes Ergebnis). Ab einer Punktzahl von 11 liegt nach (Katzman et al. (1983)) eine mögliche Demenz vor. Wade, Vergis (1999) zeigen für den SOMC eine sehr hoher Reliabilität.

## II.4 Methoden zur Bestimmung der Muskelfunktion

#### II.4.1 Bestimmung der Balance

Die Balance wurde mittels eines Tests bewertet, bei der vier unterschiedliche Standpositionen berücksichtigt wurden. In jeder der Standpositionen wurden die Probandinnen aufgefordert für zehn Sekunden das Gleichgewicht zu halten. Konnte das Gleichgewicht zehn Sekunden gehalten werden, wurde die nächste, schwierigere Standposition des Tests durchgeführt. In der ersten Standposition sollte die Probandin mit geöffneten Augen im offenen Stand stehen, in der zweiten Standposition wurden beiden Füße direkt nebeneinander in den geschlossenen Stand gestellt. In der dritten Standposition wurde der Semi-Tandem Stand getestet, d.h. die Probandin stand mit beiden Füßen nebeneinander, jedoch um eine Fußlänge versetzt, auf dem Boden (großer Zeh auf Höhe der Ferse des anderen Fußes). Die vierte Standposition bestand aus einem echten Tandemstand, also direkt voreinander stehenden Füßen. Der Untersucher stand während der gesamten Balance-Tests direkt in unimttelbarer Nähe der Probandinnen, sodass keine Gefahr eines unkontrollierten Sturzes für die Probandinnen bestand. Bei einer uneingeschränkten Balance konnte somit der Höchstwert von 40 Sekunden erreicht werden. Gadelha et al. (2018) haben gezeigt, dass die Balance bei Patienten mit Sarkopenie eingeschränkt ist. Des Weiteren geht ein eingeschränktes Gleichgewicht mit einem höheren Risiko für Stürze einher (Ganz et al. (2007)).

### II.4.2 Bestimmung der Gehgeschwindigkeit

Zur Bestimmung der Gehgeschwindigkeit für diese Arbeit wurde eine Sensormatte (GAITRite®, CIR Systems, Haverton, USA) genutzt. Diese auf dem Boden ausgelegte Laufmatte enthält Sensoren, die durch den Druck des darüber hinweg laufenden Probanden reagieren und ihre Messwerte an einen verbundenen Computer senden. Diese Messwerte können von der Anwendungssoftware ausgewertet werden und Daten zu Geschwindigkeit und Schrittanzahl liefern. Die Strecke für die Messung betrug acht Meter. Zusätzlich hatten die Probandinnen sowohl für den Anlauf als auch für den Auslauf nach der Messstrecke drei Meter (Lindemann et al. (2008)). Das Benutzen von Gehhilfen wie zum Beispiel einem Gehstock war erlaubt. Die Probandinnen sollten die Strecke in ihrer alltäglichen, komfortablen Gehgeschwindigkeit zurücklegen. Bei einem weiteren Durchgang wurden sie dazu motiviert, die Strecke schnellstmöglich, aber sicher, zurückzulegen. Zur Sicherheit ging ein Untersucher neben den Probandinnen her, um mögliche Stürze abzusichern. Zur Auswertung für diese Studie wurde die komfortable und die maximale Gehgeschwindigkeit herangezogen.

Die Ganganalyse findet Einsatz in verschiedenen Bereichen wie zum Beispiel der Neurologie und lässt Probleme beim Gehen erkennen. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Risiko und der Häufigkeit von Stürzen und der komfortablen Gehgeschwindigkeit (Verghese et al. (2009)). Die Gehgeschwindigkeit ist ein wichtiger Parameter zur selbstständigen Ausübung von Alltagsaktivitäten bei älteren Menschen (Potter et al. (1995)). Studenski et al. (2011) konnten zeigen, dass die komfortable Gehgeschwindigkeit mit der Mortalität assoziiert ist und die Lebenserwartung bei einer Gehgeschwindigkeit von 0,8 m/s der vorhergesagten mittleren Lebenserwartung entspricht. Die EWGSOP wertet eine Gehgeschwindigkeit von 0,8 m/s als Schwelle für eine geringe Leistung im Rahmen des Assessments der Sarkopenie (Cruz-Jentoft et al. (2019)).

#### **II.4.3 Short Physical Performance Battery**

Die Short Physical Performance Battery [SPPB] ist ein Leistungstest der unteren Extremität, der für ältere Menschen ausgelegt ist. Der Test wurde 1994 von Guralnik et al. etabliert und besteht aus drei Teilen: dem Balance Test, einer Messung der Gehgeschwindigkeit und einem Test, bei dem die Zeit für fünfmal Aufstehen und wieder Hinsetzen aus einem Stuhl gemessen wird. Für den Balance Test sollen die Probandinnen je 10 Sekunden mit beiden Füßen nebeneinander, dann im Semi-Tandem Stand (Füße eine halbe Fußlänge nach hinten versetzt, Fußinnenseiten berühren sich und der große Zeh des hinteren Fußes berührt die Ferse des vorderen Fußes) und zuletzt im Tandem Stand (Füße stehen mit Berührung direkt voreinander) stehen. Zur Messung der Gehgeschwindigkeit werden die Probandinnen aufgefordert, mit maximaler Geschwindigkeit eine Strecke von vier Metern zurückzulegen. Jeder der drei Tests wird mit einem Punktwert zwischen 0 (schlechtestes Ergebnis) und 4 (bestes Ergebnis) bewertet und dann am Ende aller Tests addiert (Guralnik et al. (1994)). Die SPPB besitzt eine hohe Reliabilität (Gómez Montes et al. (2013)). Pavasini et al. (2016) zeigen, dass die Sterblichkeit bei einem SPPB Ergebnis von weniger als 10 Punkten erhöht ist und empfehlen die SPPB daher als prognostisches Testverfahren in der klinischen Routine. Ein geringer Punktwert beim SPPB deutet auch auf ein erhöhtes Risiko auf einen Sturz hin und ist mit einer schlechten Lebensqualität assoziiert (Lauretani et al. (2019), Oh et al. (2014)). Die EWGSOP hat in ihrem Konsenspapier basierend auf den Werten von Pavasini et al. ein Ergebnis von 8 Punkten oder weniger bei der SPPB als das Vorliegen einer geringen körperlichen Leistungsfähigkeit festgelegt (Pavasini et al. (2016), Cruz-Jentoft et al. (2019)).

#### II.4.4 Five Chair Rise

Beim Five Chair Rise wird die Zeit gemessen, die die Probandinnen zum Aufstehen benötigen. Insgesamt wird die Dauer von fünfmaligem Aufstehen und an-

schließendem Absetzen ohne Unterbrechung gemessen. Bei diesem Test war es den Probandinnen erlaubt, die Arme zur Unterstützung mitzubenutzen. Der Five Chair Rise ist ein weit verbreitetes und häufig angewendetes sowie valides Messinstrument in der Geriatrie (Hellmers et al. (2019), Whitney et al. (2005)). Nach Judge et al. ist eine längere Dauer des Five Chair Rise mit einer Abnahme der täglichen Aktivtäten assoziiert (Judge et al. (1996)). Basierend auf Ergebnissen von Cesari et al. hat die EWGSOP eine benötigte Zeit von mehr als 15 Sekunden für den Five Chair Rise als Cut-Off Wert für eine geringe Muskelstärke empfohlen (Cesari et al. (2009), Cruz-Jentoft et al. (2019)).

## II.5 Methoden zur Bestimmung der Muskelkraft

#### II.5.1 Bestimmung der Handkraft

Die maximale Handkraft wurde mit einem Dynamometer (Jamar, MSD, Londerzeel, Belgium) bestimmt. Dabei kann der Dynamometer passend zur Handgröße eingestellt werden. Für eine standardisierte Messung mussten die Probandinnen ihren Oberarm an ihrem Körper halten und das Ellenbogengelenk 90 Gad flexieren. Für die linke und rechte Seite war je ein Maximalversuch erlaubt, die Ergebnisse dieser beiden Maximalversuche wurden zudem für einen kombinierten Wert addiert und die Summe durch zwei geteilt. In dieser Arbeit werden die einzelnen Werte und der kombinerte Wert der Handkraft analyisert. Für die Messung der Handkraft konnte gezeigt werden, dass diese einen Vorhersagewert für Mortalität und Komplikationen bietet (Bohannon (2008)). Durch die einfache und praktikable Anwendung ist die Messung der Handkraft auch im klinischen Alltag weit verbreitet und wird unter anderem zu Verlaufskontrolle von Funktionseinschränkungen verwendet (Norman et al. (2011)). Dodds et al. (2014) haben für die Handkraft basierend aus 12 Studien Cut-Off Werte für eine geringe Handkraft bei weniger als 27 kg für Männern und weniger als 16 kg für Frauen definiert, dies entspricht 2,5 Standardabweichungen unter dem Höchstwert des Median.

Die EWGSOP hat diese Cut-Off Werte in ihre aktuelle Definition übernommen (Cruz-Jentoft et al. (2019))

#### II.5.2 Isometrische Kraft des Oberschenkels

Die isometrische Kraft des Oberschenkels bzw. das Drehmoment des Oberschenkels wurde mit einem Dynamometer (microFET2, Biometrics, Almere, The Netherlands) erfasst. Dazu wurde der Dynamometer vom Untersucher in der Hand gehalten und am Schienbein ungefähr 5 cm oberhalb des oberen Sprunggelenks positioniert. Aus einer sitzenden Position mit 90 Grad flexiertem Bein wurden die Probandinnen nun angewiesen, ihr Bein mit maximaler Kraft auszustrecken. Der Untersucher drückt seinerseits das Dynamometer mit der entsprechenden Kraft gegen das Schienbein, die Kraft wird daraufhin vom Dynamometer auf dessen Display angezeigt. Die Distanz in Metern [m] wurde zwischen der Dynamometerposition und dem Condylus medialis gemessen, die aufgebrachte maximale Kraft in Newton [N] konnte direkt auf dem Dynamometer abgelesen werden. Aus Distanz und Kraft wurde dann das maximale Drehmoment in Newtonmeter [Nm] berechnet. Beide Beine wurden einzeln getestet und die beiden Werte für die Analyse zusätzlich zu einem gemeinsamen Wert addiert. Für die isometrische Kraftmessung mit einem von einem Untersucher in der Hand gehaltenen Dynamometer konnte eine hohe Reliabilität und Validiät geziegt werden (Buckinx et al. (2017), Stark et al. (2011)).

## II.6 Methoden zur Bestimmung der Muskelleistung

#### II.6.1 Sit-To-Stand - Linear Encoder

Der Sit-To-Stand Test ist eine klinische Untersuchung, bei der die Probandinnen aufgefordert werden, so schnell wie möglich aus dem Sitzen auf einem Stuhl vollständig aufzustehen (Thapa et al. (1994)). Dieser komplexe Bewegungsab-

lauf eines alltäglichen und wichtigen Vorgangs wurde durch den Linear Encoder (MuscleLab Powermodel MLPRO, Ergotest Technology, Langesund, Norway) quantifiziert, um die Muskelleistung beim Vorgang vom Sitzen zum Stehen zu berechnen. Die Probandinnen saßen hierzu auf einem Stuhl mit der Standardhöhe von 46cm. Der Linear Encoder wurde an der Hüfte auf Höhe des Wirbelkörpers L5 angebracht (siehe Abbildung II.2, linke Bildhälfte).

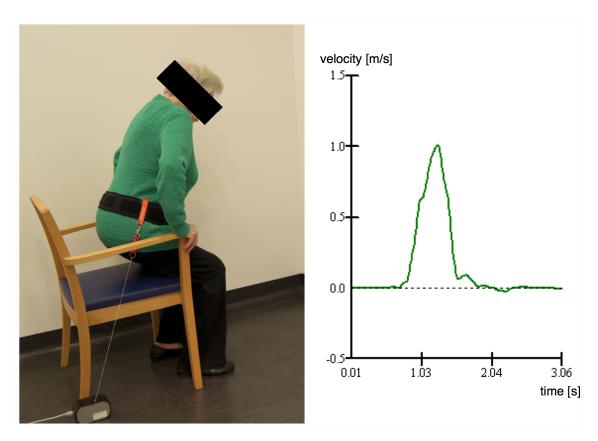


Abbildung II.2: An der Hüfte einer Probandin befestigter Linearer Encoder (linke Bildhälfte), Messung der Geschwindigkeit der Hüfte in Abhängigkeit von der Zeit (rechte Bildhälfte); (Lindemann et al. (2016))

Nach einer Demonstration des Vorgangs bekamen die Probandinnen die Möglichkeit, den Vorgang einmal mit nicht maximaler Geschwindigkeit zu üben. Nun wurden die Probandinnen aufgefordert, so schnell wie möglich aufzustehen und ruhig stehen zu bleiben. Mit den Daten des Linear Encoder (Geschwindigkeit in Metern pro Sekunde [m/s]) und der Körpermasse in Kilogramm [kg], multipliziert mit der Erdbeschleunigung (9,81 m/s²) wurde die aufgebrachte Leistung in

Watt berechnet (siehe Abbildung II.2, rechte Bildhälfte) (Lindemann et al. (2003)). Lindemann et al. haben gezeigt, dass die beim Linear Encoder gemessenen Leistungen valide sind und im Vergleich mit dem im klinischen Alltag weit verbreiteten und genutzten Nottingham Power Rig vergleichbare Ergebnisse liefern (Lindemann et al. (2015)).

## II.6.2 Nottingham Power Rig

Die Leistung der Beinmuskulatur der Probandinnen wurde zusätzlich mit Hilfe des in der Klinik etablierten Nottingham Power Rig gemessen (Bassey, Short (1990)). Die Messung durch das Nottingham Power Rigs wurde durchgehend im Sitzen durchgeführt. Dadurch wurde eine Beeinflussung der Messergebnisse durch die Balance der Probanden vermieden. Außerdem ist es hierdurch möglich, mit diesem Gerät auch Probanden mit erhöhter Sturzgefahr zu messen. Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurde der Sitz des Nottingham Power Rigs auf die Beinlänge der jeweiligen Probandin angepasst. Zur Durchführung wurde nach Aufforderung jeweils ein Bein nach vorne durchgestreckt. Es kommt dabei zu einem dem Treppensteigenn gleichzustellenden Bewegungsablauf (Bassey, Short (1990)). Das Hüft- und das Kniegelenk werden gestreckt (Extension) und der Fuß flektiert. Durch die Beschleunigung der Fußplatte, die der Proband von sich wegdrückt, wird über eine Kette ein Schwungrad beschleunigt. Das Schwungrad ist mit einem Computer verbunden. Mit Hilfe der von einem Computer verarbeiteten Daten und dem Gewicht der Probandin kann so die Leistung in Watt [W] errechnet werden (Bassey, Short (1990)). Es wurden je Seite drei Versuche durch die Probandinnen gemessen, wovon der höchste Wert zur Analyse verwendet wurde. Zusätzlich wurden die maximalen Werte beider Beine addiert, um so einen gemeinsamen Wert zu erhalten, der ebenfalls in dieser Arbeit verwendet wird.

## II.7 Methoden zur Muskelvolumenbestimmung

Die Bestimmung des Muskelvolumens mittels MRT gilt als Gold-Standard und übertrifft bei der Genauigkeit der Messung andere Methoden wie DXA und BIA (Maden-Wilkinson et al. (2013)).

Für diese Studie wurden MRT-Datensatze beider Oberschenkel der Probandinnen zur Ermittlung des Volumens der Oberschenkelmuskulatur mit einer halbautomatisierten Anwendung nach Boettcher et al. analysiert (Boettcher et al. (2009)).

**Erstellung der MRT-Datensätze** Die MRT-Datensätze wurden im Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart mit einem 1,5 Tesla Ganzkörpertomographen (MAGENTOM Aeral 1.5 T von Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) akquiriert.

Um die komplette Oberschenkelmuskulatur zu erfassen wurde der gesamte Bereich beider Oberschenkel von der Hüfte bis zum Knie geplant und abgebildet. Die MRT-Datensätze wurden in axialer Ausrichtung mit einer T1-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenz aufgenommen. Zusätzliche Messparameter sind eine Echozeit TE von 9,8ms, eine Repetitionszeit TR von 567 ms, eine Matrixgröße von 346x512 Pixel und eine Flächenauflösung von 0.8x0.9 mm. Die Schichtdicke beträgt 8 mm.

Ausgewerteter Bereich Nach Betrachtung sämtlicher gewonnener MRT-Datensätze und in Bezug auf die für die Fragestellung relevanten und durchgeführten Leistungstests der Oberschenkel wurde als Startpunkt für die Muskelvolumenmessung der Trochanter major festgelegt. Die erste Schicht von kranial, auf der der Trochantor major sichtbar war, wurde damit als erste berücksichtigte Schicht für die folgende Muskelsegmentierung festgelegt. Als Endpunkt der Sequenzierung wurde der Übergang des M. Rectus femoris des Quadriceps femoris in seine Sehne definiert. Durch diese Festlegung war es möglich, bei jedem

Oberschenkel einen standardisierten Bereich auszuwerten, in welche Ursprung und Ansatz des Musculus Quadriceps femoris dargestellt sind und dadurch ein wichtiger Oberschenkelmuskel komplett abgebildet ist.

Sequenzierung mit Matlab Das Muskelvolumen wurde mit Hilfe einer halbautomatisierten Anwendung, die eigens für diesen Zweck programmiert wurde, errechnet. Die Anwendung basiert auf Matlab (Matlab 8.4, the MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) und wurde auf Matlab R2014b für die Auswertung ausgeführt. Mit der Anwendung ist es möglich, das Muskelgewebe beider Oberschenkel einzeln zu analysieren und das Volumen des Muskelgewebes getrennt von Knochengewebe und intramuskulärem Fettgewebe zu bestimmen. Boettcher et al. konnten für diese Anwendung eine hohe Reliabilität zeigen (Boettcher et al. (2009)).

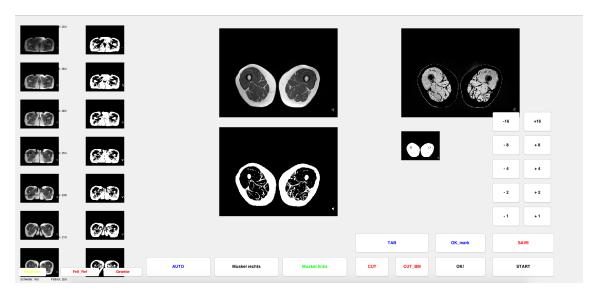


Abbildung II.3: Programmoberfläche Matlab-Anwendung (Lindemann et al. (2016))

Nach dem Start der Anwendung erscheint ein Fenster (siehe Abbildung II.3), in welchem links eine Übersicht aller Schnitte des geladenen Datensatzes zu finden ist, in der Mitte und rechts Kontrollbilder zur Grauwerteinstellung und rechts Auswahlknöpfe zur Einstellung der Grauwertschwelle. Die Anwendung sortiert

die Grauwerte jedes MRT-Schnittes in einem Grauwerthistogramm. In den Grauwerten sind sämtliche Informationen über die Strukturen des MRT-Schnittes enthalten. Sämtliche unterschiedliche Gewebearten wie z.B. Muskelgewebe, Fettgewebe oder Knochen besitzen unterschiedliche Eigenschaften, die im MRT-Bild als unterschiedliche Grauwerte angezeigt werden (in Abbildung II.5 werden die unterschiedlichen Gewebebereiche dargestellt). Um das Muskelgewebe zu segmentieren, muss der Grauwertbereich, der das Muskelgewebe abbildet, eingestellt werden. Der obere Schwellenwert wird bei der Anwendung manuell für jede Schicht so angepasst, dass das gesamte Muskelgewebe ausgewählt ist, das Fettgewebe aber nicht. Dazu bietet die Anwendung eine optische Kontrolle, die das bei der aktuellen Schwelle berücksichtigte Muskelgewebe sowie als Negativkontrolle auch das nicht berücksichtige, restliche Gewebe anzeigt. Der obere Schwellenwert ist idealerweise der erste Grauwert, der Muskelgewebe darstellt. Damit kann eine genaue Differenzierung zwischen Fettgewebe (auch zwischen den einzelnen Muskelsträngen) und Muskelgewebe erreicht werden.

Der untere Schwellenwert, d.h. der letzte Grauwert mit der Information Muskelgewebe, ist fest eingestellt und muss nicht einzeln angepasst werden, da er sich nur gegen das Rauschen in gewebefreien Arealen abgrenzt.

Mit diesem Grauwertbereich konnte nun die Muskelfläche in jedem MRT-Schnitt berechnet werden, indem die Anzahl der Pixel in diesem addiert wurden. Automatisch wurde diese Pixelanzahl mit der Flächenauflösung und der Schichtdicke der MRT-Aufnahmen multipliziert. Dieser berechnete Wert entspricht dem Anteil der Muskulatur pro MRT-Schnitt in ml. Die Addition der einzelnen Volumina jedes Schnittes ergibt unter Berücksichtigung der Schichtdicke das Gesamtvolumen der Muskulatur im Oberschenkel. Zur Differenzierung zwischen rechter und linker Oberschenkelmuskulatur wurde danach in jedem Schnitt sowohl die rechte als auch linke Oberschenkelmuskulatur mit einem region of interest [ROI] – Tool umrandet. Dazu wurde bei jeder Schicht das Muskelgewebe des linken und dann des rechten Oberschenkels umfahren (siehe Abbildung II.4). Neben der Unter-

scheidung zwischen links und rechts konnten damit auch besonders im Bereich des Beckens störende Strukturen wie Darm-, Blasen- und Beckenbodenmuskulatur ausgeschnitten werden. Das Programm berechnet aus diesen Informationen das Volumen, sodass neben dem Gesamtmuskelvolumen auch das Volumen des linken und des rechten Oberschenkels getrennt ausgewertet werden können.

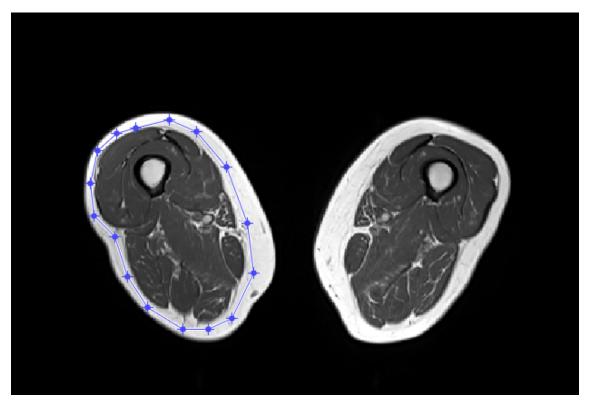


Abbildung II.4: Auswahlbild zur Muskelsequenzierung mit ROI-Umrandung

In dieser Arbeit wird das Muskelvolumen des linken und des rechten Oberschenkels sowie das addierte Muskelvolumen beider Oberschenkel verwendet. Zusätzlich wurde das Gesamtmuskelvolumen des Oberschenkels auf die Körpergröße standardisiert, um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die unterschiedliche Körpergröße der Probandinnen zu untersuchen.

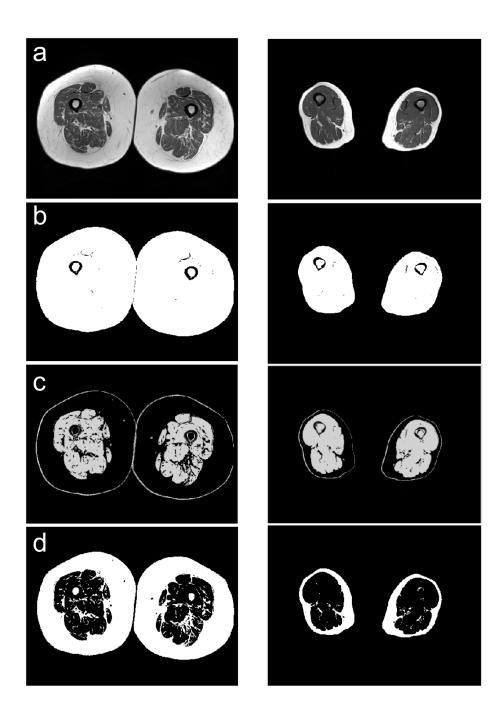


Abbildung II.5:
MRT-Aufnahmen zweier Probandinnen mit Kontrollbildern zur
Muskelsequenzierung

a) Originalbild b) Analysierbares Gewebe

c) Selektiertes Muskelgewebe (hell) d) Selektiertes Fettgewebe (hell)

(Lindemann et al. (2016))

### **II.8** Statistik

Die Korrelationen zwischen den erhobenen Parametern wurden mit Hilfe des Pearsons Korrelationskoeffizient berechnet. Dazu wurde das Statistikprogramm SPSS Version 16 (IBM Corp., Armonk, USA) verwendet.

Weiter wurde ein lineares Regressionsmodell zur möglichen Vorhersage des Oberschenkelmuskelvolumens erstellt. Dabei wurden ausschließlich Parameter verwendet, deren Korrelation zum Oberschenkelmuskelvolumen größer als 0,4 waren. Als abhängige Variable für die Regressionsanalyse wurde das Muskelvolumen des Oberschenkels definiert, als unabhängige Variablen zur Vorhersage wurden die Sit-To-Stand Leistung mittels Linear Encoder (r = 0,628), Isometrische Kraft des Oberschenkels (r = 0,442) und der BMI (r = 0,411) der Probandinnen verwendet.

## Kapitel III

## **Ergebnisse**

Die Ergebnisse der folgenden Abschnitte wurden bereits vorab veröffentlicht in:

Lindemann Ulrich, Mohr Christian, Machann Juergen, Blatzonis Konstantinos, Rapp Kilian, Becker Clemens. Association between Thigh Muscle Volume and Leg Muscle Power in Older Women // PLOS ONE. 6 2016. 11, 6. e0157885.

## III.1 Anthropometrie der Probandinnen

#### Alter, Größe & Gewicht

Die anthropometrischen Werte der Probandinnen zeigen ein Patientinnenkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von 77,6 Jahren. Die jüngste Probandin war zum Zeitpunkt der Datenerhebung 70 Jahre alt, die älteste 89 Jahre alt. Die Probandinnen zeigten eine normalverteilte Größenverteilung mit einer minimalen Körpergröße von 145 cm und einer maximalen Körpergröße von 173 cm (siehe Abbildung III.1a und Abbildung III.1b). Der Mittelwert der Körpergröße lag bei 159,6 cm. Ebenso normalverteilt ist das ermittelte Körpergewicht der Probadinnen mit einer Spanne von 44 kg bis zu einem Höchstgewicht von 102 kg (siehe Abbildung III.2a). Der Mittelwert des Gewichtes betrug 68,5 kg. Zwei Probandin-

nen hatten ein besonders hohes Gewicht. Die Details des Probandinnenkollektives sind Tabelle III.1 zu entnehmen.

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min	Max
Alter [Jahre]	77,6	76	5	70	89
Größe [cm]	159,6	159	6,3	145	173
Gewicht [kg]	68,5	68	11,9	44	102
BMI [kg/m²]	26,9	26,9	4,2	17,2	38,4

Tabelle III.1: Anthropometrie aller Probandinnen (Lindemann et al. (2016))

#### BMI

Der Mittelwert des BMI liegt bei unserem ausgewerteten Kollektiv bei 26,86 kg/m², mit dem niedrigsten berechneten BMI von 17,2 kg/m² und dem höchsten BMI von 38,4 kg/m². Der Mittelwert des BMI liegt damit im Bereich des Präadipositas (siehe Tabelle III.1). Im Gesamtkollektiv kann man sehen, dass der größte Anteil der Probandinnen (n = 31, 45,6 %) einen BMI zwischen 25 kg/m² und 29,9 kg/m² hat und damit an Präadipositas leiden. Weitere 20 Probandinnen (29,4 %) haben laut BMI ein Normalgewicht. Nur zwei Probandinnen (2,9 %) waren untergewichtig. Insgesamt 22,1 % der Probandinnen waren adipös, vier von ihnen mit BMI-Werten von über 35 kg/² sogar in der Gruppe Adipositas II (siehe Abbildung III.2b und Abbildung III.3).

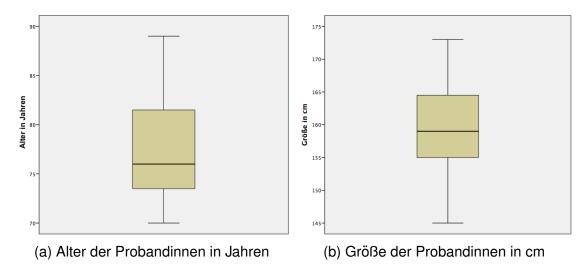


Abbildung III.1: Boxplot Alter und Größe aller Probandinnen (Legende III.1, Seite 38)

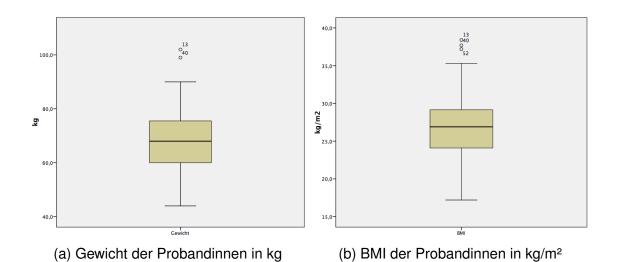


Abbildung III.2: Boxplot Gewicht und BMI aller Probandinnen (Legende III.1, Seite 38)

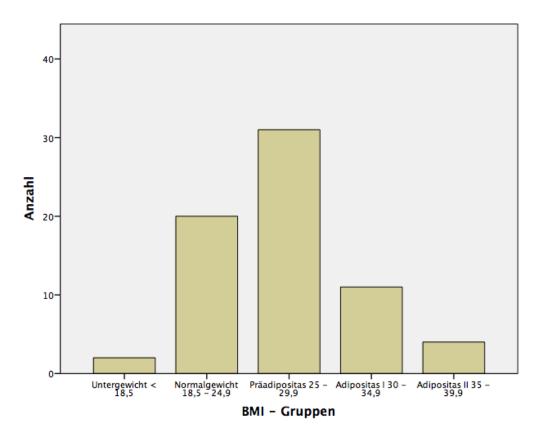


Abbildung III.3: BMI aller Probandinnen gruppiert

- T Maximum (mit Ausnahme von Extremwerten und Ausreißern)
  - ☐ Eingefärbte Box: Interquartilsabstand
    - Waagerechte Linie: Median
- ⊥ Minimum (mit Ausnahme von Extremwerten und Ausreißern)
- o Extremwerte: Sind 1,5 bis 3 Balkenlängen vom oberen/unteren Rand der Box entfernt
- \* Ausreißer: Sind mehr als 3 Balkenlängen vom oberen/unteren Rand der Box entfernt

Legende III.1: Box-und-Whiskers-Plots

## III.2 Stürze und Komorbiditäten

In Tabelle III.2 sind Mittelwert und Median sowie die Standardabweichung und die gemessenen Minimal- und Maximalwerte für die Anzahl der Stürze, die Komorbiditäten, den ADS und die die SOMC aufgeführt.

#### Stürze in den letzten 12 Monaten

Die Probandinnen dieser Studie stürzten in den 12 Monaten vor Studienteilnahme im Mittel 0,5-mal. Insgesamt deutet die geringe Anzahl an Stürzen auf ein mobiles Kollektiv hin. 46 Probandinnen gaben an, in den letzten 12 Monaten nicht gestürzt zu sein, 12 Probandinnen stürzten einmal, sieben zwei Mal und drei Probandinnen drei Mal.

#### Komorbiditätsindex

Das Ergebnis des Komorbiditätsindex betrug im Mittel 2,66 und zeigt ein gesundes Patientenkollektiv mit wenigen Erkrankungen. Der maximale Wert von sechs deutet bei 18 möglichen Punkten auf wenige Begleiterkrankungen hin. Dieses Ergebnis wurde bei zwei Probandinnen ermittelt. 47 % der Probandinnen hatten zwei oder weniger Punkte, sechs Probandinnen erreichten 0 Punkte und waren damit ohne Begleiterkrankungen.

#### Allgemeine Depressionsskala

Die Probandinnen zeigten keine Anzeichen auf eine vorliegende Depression im ADS. Der maximal erreichte Wert betrug 15 Punkte, der Mittelwert liegt bei 4,04 Punkten. Weniger als 10 % der Probandinnen hatten einen Wert über sieben Punkten, sieben Probandinnen hatten ein Ergebnis von 0.

#### **Short Orientation Memory Concentration Test**

Der Mittelwert des SOMC liegt bei 2,62, der Höchstwert bei 10. Damit lag bei keiner der Probandinnen eine Demenz vor, wie bereits als Ausschlusskriterium definiert. 27 Probandinnen erreichten den Bestwert mit 0 Punkten.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass es sich bei dem in dieser Arbeit untersuchten Probandinnenkollektiv um ein gesundes und rüstiges Kollektiv handelt.

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min	Max
Anzahl Stürze in den letzten 12 Monaten	0,51	0	0,86	0	3
Komorbidität	2,66	3	1,68	0	6
ADS	4,04	3	3,31	0	15
SOMC	2,62	2	3,06	0	10

Tabelle III.2: Stürze, Komorbiditäten, Allgemeine Depressionsskala und Short Orientation Memory Concentration Test aller Probandinnen (Lindemann et al. (2016))

## III.3 Ergebnisse der Muskelfunktionstests

#### **Balance**

Wie in Tabelle III.3 ablesbar, konnten die Probandinnen das Gleichgewicht im Mittel 37 Sekunden halten. Dieser Wert liegt sehr nahe am Optimum von 40 Sekunden, ein Großteil der Probandinnen hatte damit keine eingeschränkte Balancefähigkeit, dies zeigt auch die Verteilung in Abbildung III.4a. Insgesamt konnten 47 Probandinnen und damit 52,8 % aller Probandinnen den optimalen Wert mit 40 Sekunden erreichen. Allerdings deutet das Minimum darauf hin, dass auch ei-

ne Probandin mit deutlich eingeschränkter Fähigkeit das Gleichgewicht zu halten an dieser Studie teilgenommen hat.

#### Gehgeschwindigkeit

Die Ergebnisse der Gehgeschwindigkeit zeigen einen deutlichen Unterschied zwischen der komfortablen und der maximalen Gehgeschwindigkeit. Tabelle III.3 zeigt die Ergebnisse für die komfortablen und maximale Gehgeschwindigkeit. Im Mittel liefen die Probandinnen mit einer komfortabeln Geschwindigkeit von 1,10 m/s und damit schneller als die Schwelle ( $\leq 0.8$  m/s) für eine geringe Leistung im Rahmen des Assessments der Sarkopenie (Cruz-Jentoft et al. (2019)). 10,3 % der Probandinnen (n = 7) erreichten eine komfortable Gehgeschwindigkeit, die langsamer als der von der EWGSOP festgelegten Schwellenwert war, und hatten damit eine geringe Leistung.

Die Auswertung der Gehgeschwindigkeit zeigt einen signifikanten Unterschied (p = 0,008) zwischen der komfortablen und der maximalen Gehgeschwindigkeit. Im Schnitt liefen die Probandinnen mit maximaler Gehgeschwindigkeit 0,66 m/s schneller als in ihrer komfortablen Gehgeschwindigkeit. Die Ergebnisse der beiden Gehgeschwindigkeiten im Vergleich sind in Abbildung III.5 abgebildet.

#### **Short Physical Performance Battery**

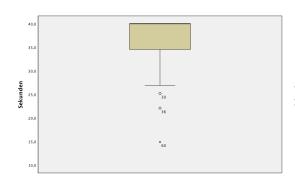
Der Mittelwert des SPPB liegt bei 11,03 und damit über den 8 Punkten, die von der EWGSOP als Vorliegen einer geringen Muskelfunktion definiert ist (Cruz-Jentoft et al. (2019)). Drei Probandinnen liegen unter diesem Schwellenwert, einmal wurde ein Wert von sieben erreicht und zwei Probandinnen erreichten den minimalen gemessenen Wert von vier. Die Ergebnisse sind in Tabelle III.3 dargestellt.

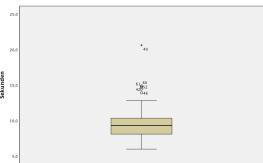
#### **Five Chair Rise**

Die Probandinnen benötigten im Mittel 9,5 Sekunden für den Five Chair Rise. Der Maximalwert liegt mit 20,6 Sekunden über dem Cut-Off Wert von 15 Sekunden der EWGSOP (Cruz-Jentoft et al. (2019)). Der Maximalwert einer Probandin ist auch der einzige Wert, der über dem genannten Cut-Off Wert liegt. In der Tabelle III.3 sind die Ergebnisse des Five Chair Rise ablesbar. Die Verteilung der Ergebnisse in Abbildung III.4b bestätigt, dass die teilnehmenden Probandinnen auch körperlich sehr fit waren.

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min	Max
Balance [s]	37,19	40	5,07	14,9	40
komfortable Gehgeschwin- digkeit [m/s]	1,10	1,13	0,22	0,49	1,54
maximale Geh- geschwindigkeit [m/s]	1,76	1,83	0,34	0,73	2,39
SPPB	11,03	12	1,66	4	12
Five Chair Rise [s]	9,5	9,3	2,5	5,95	20,60

Tabelle III.3: Muskelfunktion aller Probandinnen (Lindemann et al. (2016))





- (a) Balance in Sekunden aller Probandinnen
- (b) Five Chair Rise in Sekunden aller Probandinnen

Abbildung III.4: Boxplot Balance und Five Chair Rise (Legende III.1, Seite 38)

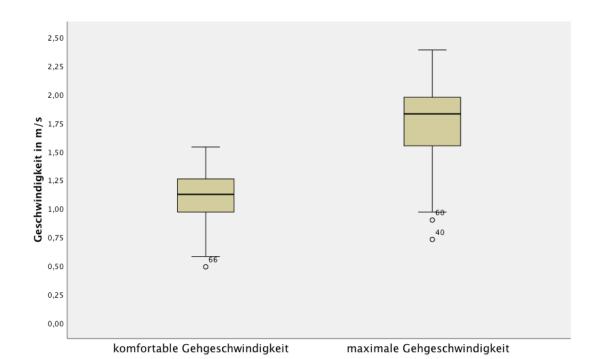


Abbildung III.5: Boxplot komfortable und maximale Gehgeschwindigkeit in m/s aller Probandinnen (Legende III.1, Seite 38)

## III.4 Ergebnisse der Muskelkraftmessungen

#### Handkraft

Der Mittelwert der Handkraft der rechten Seite liegt etwas höher als der der linken Seite. Die kombinerte Handkraft liegt, wie die Handkraft rechts und Handkraft links, mit im Mittel 22,83 kg deutlich über der von der EWGSOP definierten Schwelle von 16 kg für eine geringe Muskelkraft (Cruz-Jentoft et al. (2019)). Die Ergebnisse sind in Tabelle III.4 aufgeführt.

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min	Max
Handkraft rechts [kg]	23,82	24	4,36	12	33
Handkraft links [kg]	21,85	22,25	4,6	9	30
Handkraft kombiniert [kg]	22,83	23	4,16	13,50	31,00

Tabelle III.4: Die Ergebnisse der Handkraftmessung in kg aller Probandinnen

#### Isometrische Kraftmessung des Oberschenkels

Die Mittelwerte der isometrischen Kraftmessung des linken und des rechten Oberschenkels unterscheiden sich kaum. Tabelle III.5 zeigt die erreichten Werte der isometrischen Kraftmessung.

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min	Max
Isometrische Kraftmes- sung rechts [Nm]	62,81	60,20	18,84	32,46	127,84
Isometrische Kraftmes- sung links [Nm]	63,49	60,76	16,92	32,88	111,79
Isometrische Kraftmes- sung gesamt [Nm]	126,30	123,95	33,39	56,34	232,45

Tabelle III.5: Ergebnisse der Isometrischen Kraftmessung des Oberschenkels in Nm aller Probandinnen (Lindemann et al. (2016))

## III.5 Ergebnisse der Muskelleistungsmessungen

#### Sit-To-Stand - Linear Encoder

Tabelle III.6 stellt die Resultate der Sit-To-Stand Leistung mittels Linear Encoder dar. Der Mittelwert der erreichten Leistung betrug 727,27 Watt. Wie in Abbildung III.6 zu sehen, sind die meisten erreichten Leistungswerte nah am Mittelwert bei einer Standardabweichung von 174,687 Watt. Es finden sich aber besonders niedrige gemessene Leistungswerte (Minimum 365,29 Watt) und in gleichem Maße sehr hohe Werte (Maximum 1161,01 Watt).

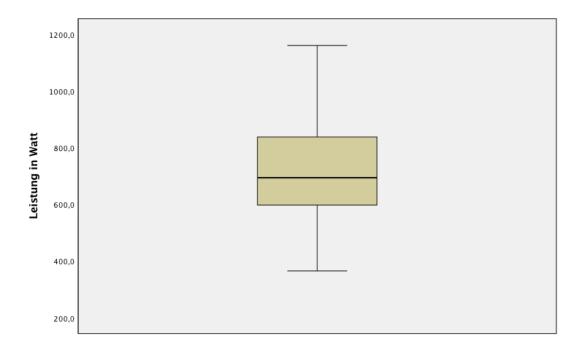


Abbildung III.6: Boxplot Ergebnisse Sit-To-Stand - Linear Encoder Leistung in Watt aller Probandinnen (Legende III.1, Seite 38)

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min	Max
Sit-To-Stand Leistung [W]	727,27	694,40	174,69	365,29	1161,01

Tabelle III.6: Ergebnisse der Sit-To-Stand Leistung gemessen mittels Linear Encoder in Watt aller Probandinnen (Lindemann et al. (2016))

### **Nottingham Power Rig**

Tabelle III.7 zeigt die Ergebnisse des Nottingham Power Rig für die Gesamtleistung beider Beine und die Leistung des linken und rechten Beines. Der Mittelwert des rechten Beines liegt mit 101,88 Watt minimal unter dem Mittelwert des linken Beines (110,82 Watt). Der minimale Wert sowie der maximal erreichte Wert ist bei beiden Beinen nahezu identisch.

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min	Max
Nottingham Power Rig gesamt [W]	212,706	192,00	73,081	123,00	464,00
Nottingham Power Rig rechts [W]	101,88	87,00	36,699	48	235
Nottingham Power Rig links [W]	110,82	100,50	38,609	47	232

Tabelle III.7: Ergebnisse des Nottingham Power Rig in Watt aller Probandinnen (Lindemann et al. (2016))

## III.6 Muskelvolumenquantifizierung mittels MRT

Tabelle III.8 zeigt die Ergebnisse des bestimmten Gesamtvolumens beider Oberschenkel, dem bestimmten Muskelvolumen beider Oberschenkel sowie dem bestimmten Muskelvolumen des linken und rechten Oberschenkels getrennt. Bemerkenswert ist, dass sowohl der Mittelwert als auch der Median des Muskelvolumens des rechten Oberschenkels geringer ist als beim linken Oberschenkel

und ebenso das größte Muskelvolumen über beide Seiten betrachtet auf der linken Seite ermittelt wurde.

Die Ergebnisse des Muskelvolumens des linken und des rechten Oberschenkels sind im Vergleich in Abbildung III.7 dargestellt.

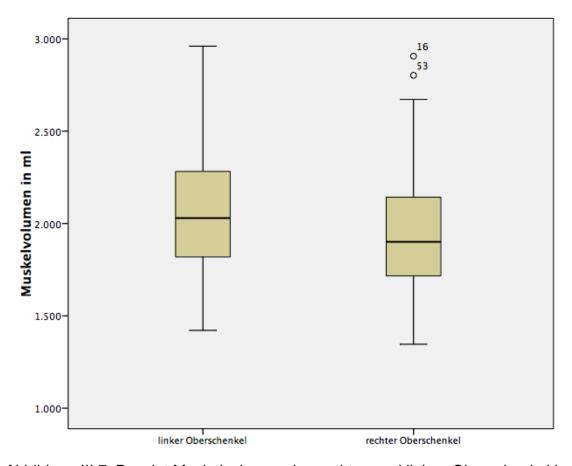


Abbildung III.7: Boxplot Muskelvolumen des rechten und linken Oberschenkel in ml aller Probandinnen (Legende III.1, Seite 38)

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
gesamtes Oberschenkelvolumen [ml]	12349,33	12076,96	2721,85	7092,51	20472,49
Muskelvolumen gesamt [ml]	4020,72	3891,80	684,98	2767,59	5638,81
Muskelvolumen rechts [ml]	1952,91	1900,75	347,83	1346,26	2906,34
Muskelvolumen links [ml]	2067,81	2029,43	351,62	1421,33	2960,43

Tabelle III.8: Ergebnisse der Muskelvolumenbestimmung aller Probandinnen (Lindemann et al. (2016))

## III.7 Korrelationen

## III.7.1 Korrelationen Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelfunktion

Die Korrelation zwischen Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelfunktionstests war schwach mit einem Maximalwert von r=0,291 mit der maximalen Gehgeschwindigkeit. Die Korrelation zwischen dem auf die Körpergröße standardisierten Muskelvolumen zu den Muskelfunktionstests war nahezu gleich. Die Details der Korrelationen sind in Tabelle III.9 aufgeführt.

	Balance	komfortable Gehgeschwindigkeit	maximale Gehgeschwindigkeit	SPPB	Five Chair Rise
Oberschenkel- muskelvolumen	0,116	0,256*	0,291*	0,009	-0,075
Auf Körpergröße standardisiertes Ober- schenkelmuskelvolumen	0,104	0,270*	0,237*	0,024	-0,089

<sup>\*\*</sup> Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (1-seitig) signifikant.

Tabelle III.9: Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelfunktion (Lindemann et al. (2016))

<sup>\*</sup> Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (1-seitig) signifikant.

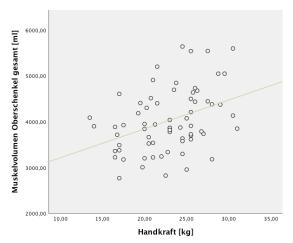
## III.7.2 Korrelationen Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelkraft sowie Muskelleistung

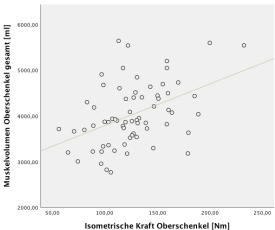
Die Korrelationen zwischen Oberschenkelmuskelvolumen und Kraftparametern war schwach (kombinierte Handkraft r=0,382; Isometrische Kraft des Oberschenkel r=0,442). Deutlich besser waren die Korrelationen zwischen dem Oberschenkelmuskelvolumen und den Parametern der Leistung, mit der besten Korrelation zu der Sit-To-Stand Leistung (r=0,628). Die Muskelkraft- und Muskelleistungstest zeigen niedrigere Korrelationen zum auf die Körpergröße standardisierten Oberschenkelmuskelvolumen als zum reinen Oberschenkelmuskelvolumen. Die Details sind in Tabelle III.10 dargestellt. Die Korrelationen der Muskelkraftparameter sowie der Muskelleistungsparameter zum Oberschenkelmuskelvolumen sind in Abbildung III.8 sowie Abbildung III.9 grafisch dargestellt.

	kombinierte Handkraft	Isometrische Kraftmessung	Sit-To-Stand Leistung	Nottingham Power Rig
Oberschenkel- muskelvolumen	0,382**	0,442**	0,628**	0,550**
Auf Körpergröße standardisiertes Ober- schenkelmuskelvolumen	0,288**	0,392**	0,546**	0,478**

<sup>\*\*</sup> Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (1-seitig) signifikant.

Tabelle III.10: Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelkraft sowie Muskelleistung (Lindemann et al. (2016))

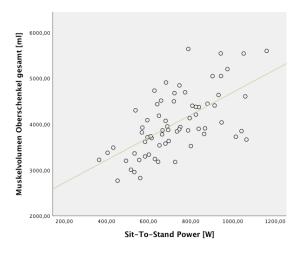


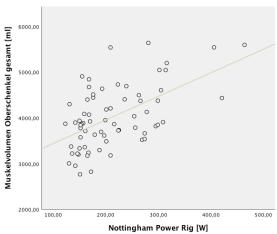


(a) Korrelation
Oberschenkelmuskelvolumen und
kombinierte Handkraft

(b) Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Isometrische Kraftmessung

Abbildung III.8: Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelkraft





(a) Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Sit-To-Stand (Lindemann et al. (2016))

(b) Korrelation
Oberschenkelmuskelvolumen und
Nottingham Power Rig

Abbildung III.9: Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Muskelleistung

## Korrelationen Oberschenkelmuskelvolumen und Nottingham Power Rig sowie Handkraft im Seitenvergleich

Betrachtet man die Ergebnisse für nur eine Körperseite, zeigen das Nottingham Power Rig und die Bestimmung der Handkraft sowohl für die linke als auch für die rechte Seite zum auf die Körpergröße standardisierten Oberschenkelmuskelvolumen eine höhere Korrelation als zum reinen Oberschenkelmuskelvolumen (siehe Tabelle III.11 und Tabelle III.12). Auffällig ist, dass die Korrelation des Nottingham Power Rigs zum Oberschenkelmuskelvolumen links (r = 0,574) deutlich ausgeprägter ist als die Korrelation der rechten Seite (r = 0,431), gleiches gilt für das auf die Körpergröße standardisierte Oberschenkelmuskelvolumen. Im Gegensatz dazu sind bei der Handkraft die Korrelationen auf der rechten Körperseite leicht höher als die Korrelationen der linken Seite.

	Nottingham Power Rig links	Handkraft links
Oberschenkelmuskel- volumen links	0,574**	0,323**
Auf Körpergröße stan- dardisiertes Oberschenkel- muskelvolumen links	0,614**	0,371**

<sup>\*\*</sup> Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (1-seitig) signifikant.

Tabelle III.11: Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Nottingham Power Rig sowie Handkraft der linken Seite

	Nottingham Power Rig rechts	Handkraft rechts
Oberschenkelmuskel- volumen rechts	0,431**	0,366**
Auf Körpergröße stan- dardisiertes Oberschenkel- muskelvolumen rechts	0,471**	0,434**

<sup>\*\*</sup> Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (1-seitig) signifikant.

Tabelle III.12: Korrelation Oberschenkelmuskelvolumen und Nottingham Power Rig sowie Handkraft der rechten Seite

## III.7.3 Korrelationen Körpergrößen-standardisiertes Oberschenkelmuskelvolumen

Das auf die Körpergröße standardisierte Oberschenkelmuskelvolumen der Probandinnen zeigt eine sehr hohe Korrelation (r = 0.979) zum Muskelvolumen des Oberschenkels und eine moderate Korrelation zur Körpergröße (r = 0.418).

## III.7.4 Korrelationen Muskelleistungstests

Die beiden Muskelleistungstests Sit-To-Stand Transfer mittels Linear Encoder und Nottingham Power Rig zeigen mit r=0,608 eine hohe Korrelation zueinander. Dies zeigt für eine hohe Reliabilität und Validität des Sit-To-Stand Transfers zur Bestimmung der Muskelleistung.

#### Korrelationen Muskelleistungstests und Muskelfunktionstests

Zwischen den Muskelleistungstests Sit-To-Stand sowie Nottingham Power Rig und den Muskelfunktionstests zeigen sich vergleichbare Korrelationen, die mit Ausnahme zur maximalen Gehgeschwindigkeit schwach ausgeprägt sind. Die Korrelation zur maximalen Gehgeschwindigkeit ist mit r = 0,507 für die Sit-To-Stand Leistung und r = 0,5 für das Nottingham Power Rig hoch. Das Nottingham Power Rig zeigt im Vergleich eine wesentlich höhere Korrelation zum SPPB (r = -0,393) als die Sit-To-Stand Leistung (r = -0,07). Die Details der Korrelation der Muskelleistungsparameter zu den Muskelfunktionstests sind in Tabelle III.13 zu finden.

	Balance	komfortable Geh- geschwindigkeit	maximale Gehge- schwindigkeit	SPPB	Five Chair Rise
Sit-To-Stand Leistung	0,154	0,173	0,507**	-0,07	-0,260**
Nottingham Power Rig	0,294*	0,147	0,500**	-0,393**	-0,009

<sup>\*\*</sup> Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle III.13: Korrelation Muskelleistungstests und Muskelfunktionstests (Lindemann et al. (2016))

#### Korrelationen Muskelleistungstests und Muskelkrafttests

Die mittels Sit-To-Stand Transfer bestimmte Muskelleistung zeigt zu den beiden Muskelkrafttests moderate Korrelationen, das Nottingham Power Rig zeigt besonders zur isometrischen Kraftmessung (r = 0,607) eine deutlich höhere Korrelation. Die Details der Korrelation der Muskelleistungsparameter zu den Muskelkrafttests sind in Tabelle III.14 zu finden.

<sup>\*</sup> Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

	kombinierte Handkraft	Isometrische Kraftmessung
Sit-To-Stand Leistung	0,447**	0,404**
Nottingham Power Rig	0,521**	0,607**

<sup>\*\*</sup> Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle III.14: Korrelation Muskelleistungtests und Muskelkrafttests (Lindemann et al. (2016))

## III.8 Regressionsmodell

Mit den unabhängigen Variablen Sit-To-Stand Leistung mittels Linear Encoder, Isometrischer Kraft des Oberschenkels und dem BMI können 49,7 % der Varianz des Muskelvolumens des Oberschenkels erklärt werden (siehe Tabelle III.15), das Regressionsmodell hat eine hohe Anpassungsgüte.

R	R-Quadrat	Korrigiertes R- Quadrat	Standardfehler des Schätzers
0,721	0,520	0,497	487,104

Tabelle III.15: Ergebnis Regressionsanalyse (Lindemann et al. (2016))

**Signifikanz des Regressionsmodells** Die Prädiktoren Sit-To-Stand Leistung mittels Linear Encoder, Isometrische Kraft des Oberschenkels und der BMI sagen statistisch signifikant das Muskelvolumen des Oberschenkels voraus, F(3, 63) = 22,76, p < 0.001 (Details siehe Tabelle III.16).

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Regression	16200681,36	3	5400227,123	22,76	0,000 b
Nicht standardi- sierte Residuen	14948034,712	63	237270,392		
Gesamt	31148716,081	66			

b Einflussvariablen : (Konstante), BMI, Isometrie, Sit-To-Stand Leistung

Tabelle III.16: Signifikanz des Regressionsmodells (ANOVA)

**Koeffizienten** Die Koeffizienten des Regressionsmodells sind in Tabelle III.17 dargestellt.

	Regressionskoeffizient B	StdFehler	Beta	Т	Sig.
(Konstante)	671,934	463,707		1,449	0,152
Sit-To-Stand Leistung	1,793	0,393	0,449	4,561	0,000
Isometrie Ober- schenkel	5,424	1,976	0,264	2,745	0,008
ВМІ	50,483	14,913	0,305	3,385	0,001

Tabelle III.17: Koeffizienten des Regressionsmodells

## Kapitel IV

## **Diskussion**

Die EWGSOP und auch andere Forschungsgruppen versuchen, Kriterien und eine Standardisierung der Diagnose der Sarkopenie im klinischen Alltag zu etablieren. Damit soll es möglich werden, die Diagnose einfacher zu stellen und Interventionen besser zu bewerten. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, dass die dafür verwendeten Parameter das Muskelvolumen gut beschreiben und dabei einfach zu erfassen sind.

## IV.1 Diskussion der Ergebnisse

Studienkollektiv Die Daten in dieser Arbeit stammen ausschließlich von Probandinnen im Alter zwischen 70 und 90 Jahren. Um einen geschlechtsspezifischen Bias zu vermeiden wurden nur Frauen als Teilnehmer ausgewählt. Es besteht ein ein erheblicher Unterschied zwischen den Geschlechtern für die Schnellkraftproduktion (Bassey, Short (1990)), auch für die Handkraft konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern gezeigt werden (Puh (2010)). Da ausschließlich Frauen ohne funktionelle Erkrankungen der unteren Extremität eingeschlossen wurden, kann verhindert werden, dass diese die erhobenen Werte beeinflussen. Im weiteren Verlauf der Datenerhebung mussten diejenigen Probandinnen, die eine Prothese in Knie oder Hüfte implantiert hat-

ten, ausgeschlossen werden, da die Aufnahmen der MRT-Daten durch Artefakte nicht zuverlässig ausgewertet werden konnten. Auch übergewichtige Frauen haben an dieser Studie teilgenommen. Das gleichzeitige Vorhandensein von Sarkopenie und Übergewicht zeigt gegenüber der isoliert betrachteten Sarkopenie je nach Definition unterschiedliche Korrelationen zur Muskelfunktion bei älteren Menschen (Khor et al. (2020), Cauley (2015)). Hier sind noch weitere Untersuchungen mit getrennten Gruppen mit Sarkopenie und mit Übergewicht und Sarkopenie notwendig.

Durch den Ausschluss relevanter funktionseinschränkender Diagnosen und den dadurch gegebenen niedrigen Ergebniswerten der ADS, dem SOMC und dem Komorbiditätsindex sind die Ergebnisse nicht durch mögliche andere Effekte wie fehlerhafte Ausführung einer Methode bedingt durch eine Demenz beeinträchtigt. Allerdings bedeutet dies im Umkehrschluss, dass die in dieser Studie gezeigten Ergebnisse in einem gebrechlichen Kollektiv noch validiert werden müssen.

**Muskelfunktion** Die Ergebnisse der Muskelfunktionstests in dieser Arbeit offenbaren ein rüstiges und mobiles Kollektiv. Hervorzuheben sind die guten Werte der komfortablen und maximalen Gehgeschwindigkeit, die das Bild des rüstigen Kollektivs festigen.

Muskelkraft Zur Bestimmung der Muskelkraft wurde die Handkraft und die isometrische Kraft des Oberschenkels der Probandinnen bestimmt. Die Bestimmung der Handkraft ist als sehr einfache Messung der Muskelkraft im klinischen Alltag weit verbreitet (Norman et al. (2011)). Samuel et al. (2012) haben gezeigt, dass die Handkraft im Alter weniger stark abnimmt als die Kraft der Oberschenkelmuskulatur. Bei der Bestimmung der Isometrischen Kraft des Oberschenkels wird die Kraft gegen einen Widerstand aufgebracht. Zu beachten ist dabei, dass dies nicht dem physiologischen Ablauf der Bewegung entspricht und abhängig davon ist, wie gut der Dynamometer zur Kraftmessung am Bein der Probandin fixiert ist. Zudem besteht durch die hohe Isometrische Kraft, die die Oberschenkel-

muskulatur aufbringen kann, das Risiko, dass der Untersucher den Gegendruck leicht reduziert und dadurch die volle Kraft gemessen wird (Goebel (2002)). Allerdings findet sich sowohl bei der Handkraft als auch bei der isometrischen Kraft des Oberschenkels eine eher geringe Korrelation zum Muskelvolumen des Oberschenkels.

Muskelleistung Der Sit-To-Stand Linear Encoder zeigt eine hohe Korrelation mit dem Oberschenkelmuskelvolumen. Als kostengünstige Methode eignet sich dieser Parameter damit gut, die Muskelleistung zu messen. Dies trifft besonders auf Kliniken zu, da sich diese etwas komplexere Methode dort gut durchführen lässt. Die Messung der Muskelleistung mit dem Nottingham Power Rig zeigt eine etwas geringere Korrelation mit dem Oberschenkelmuskelvolumen aber eine bessere Korrelation als die reinen Kraftparameter Handkraft und Isometrische Kraft des Oberschenkels. Damit eignet sich auch dieser Parameter zur Abschätzung des Muskelvolumens. Allerdings ist das Nottingham Power Rig in dieser Form nicht mehr erhältlich. Das Nottingham Power Rig misst die Kraft während des Sitzens, sodass Körpergewicht und Körpergröße der Probandinnen als beeinflussende Faktoren weitgehend minimiert werden. Beim Sit-To-Stand Linear Encoder hingegen sind Körpergewicht und Körpergröße wichtige Faktoren. Der Sit-To-Stand Linear Encoder bildet den physiologischen Bewegungsablauf im Alltag wesentlich besser ab als das Nottingham Power Rig, was auch für die Durchführung des Sit-To-Stand Linear Encoders spricht.

**Muskelvolumen** In dieser Arbeit wurde das Muskelvolumen mittels MRT bestimmt. Die durchgeführte Quantifizierung des Muskelvolumens mit Hilfe eines auf MATLAB basierenden Computerprogrammes zur detaillierten Analyse des Muskelvolumens ist zeitaufwendig und dadurch auch wesentlich teurer als die Bestimmung mittels DXA. Zudem ist das Erstellen der MR-Datensätze zeitaufwendig und teuer und nur für Forschungszwecke in Kliniken möglich. Im Gegensatz zur wesentlich schnelleren und einfacheren Bestimmung durch DXA wer-

den die Probandinnen beim MRT allerdings keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Maden-Wilkinson et al. (2013) haben gezeigt, dass DXA das Muskelvolumen des Oberschenkels im Vergleich zur Quantifizierung mittels MRT unterschätzt. Auch deswegen ist in der Forschung der Einsatz des MRT zu befürworten. Mit der in dieser Arbeit durchgeführten Sequenzierung wird das Muskelvolumen noch genauer quantifiziert als mit einer einfachen Umrandung der Muskulatur und Berechnung des Muskelvolumens, da intramuskuläre Fetteinschlüsse nicht mit zur Muskulatur gerechnet werden. Für diese Arbeit wurde das Oberschenkelsmuskelvolumen der Probandinnen bestimmt, dies ermöglicht einen besseren Vergleich mit den Muskelleistungstests, die die Beinkraft bestimmen. Auf der anderen Seite wurden die für die Handgriffkraft - welche in der aktuellen Konsensus-Definition der EWGSOP als Test empfohlen wird - entscheidenden Muskelgruppen in dieser Arbeit nicht bestimmt. Im Gegensatz dazu ist das Muskelvolumen der Oberschenkel jedoch maßgeblich für viele Funktionen, die im Alltag bewältigt werden müssen wie Aufstehen aus der sitzenden Position oder das Laufen. Die Oberschenkelmuskulatur - insbesondere der Quadriceps femoris - ist zudem von der altersbedingten Muskelatrophie stark betroffen (Maden-Wilkinson et al. (2013)). Daher ist es ist sinnvoll, das Muskelvolumen des Oberschenkels im Rahmen der Sarkopenie zu quantifzieren.

#### Beantwortung der Fragestellung

Wie ausgeprägt ist die Korrelation zwischen dem Muskelvolumen des Oberschenkels und der Muskelleistung bei Frauen über 70 Jahren? Die Bestimmung des gesamten Oberschenkelmuskelvolumens korreliert stark mit der Muskelleistung bei Frauen über 70 Jahren (r = 0,628 für die Sit-To-Stand Leistung und r = 0,55 für das Nottingham Power Rig).

Zeigt die Messung der Sit-To-Stand Leistung mittels Linear Encoder eine höhere Korrelation zum Muskelvolumen des Oberschenkels als die

#### Handkraftmessung?

Es bestätigt sich die Hypothese, dass die Korrelation zwischen der Sit-To-Stand Leistung mittels Linear Encoder zum Muskelvolumen des Oberschenkels mit r = 0,628 deutlich höher ist als die Korrelation der Handkraft zum Oberschenkelmuskelvolumen (r = 0,382).

Übertrifft die Korrelation der Sit-To-Stand Leistung mittels Linear Encoder zum Muskelvolumen des Oberschenkels die Korrelation des Nottingham Power Rigs zum Muskelvolumen des Oberschenkels?

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Korrelation der Sit-To-Stand Leistung zum Oberschenkelmuskelvolumen mit r = 0,628 höher ist als die des Nottingham Power Rigs zum Oberschenkelmuskelvolumen (r = 0,55).

## Besteht zwischen den verschiedenen geriatrischen Muskelfunktionstests und den Muskelleistungstests eine hohe Korrelation?

Es zeigen sich unterschiedliche Korrelation zwischen den Muskelleistungstests und den geriatrischen Muskelfunktionstests. Während die Leistung eine mittlere Korrelation zur maximalen Gehgeschwindigkeit zeigt, ist die Korrelation zu allen anderen Leistungstest gering ausgeprägt.

## IV.2 Limitationen

Eine Einschränkung dieser Arbeit ist, dass die Ergebnisse nur für diese Kohorte gesunder älterer Frauen gültig sind. Zukünftige Studien sollten die Ergebnisse in einem gebrechlicheren Patientenkollektiv und mit beiden Geschlechtern bestätigen. In dieser Arbeit wurde der Timed Up and Go nicht bestimmt, der heute von der EWGSOP empfohlen wird und in der primären Versorgung häufig und einfach bestimmt wird (Cruz-Jentoft et al. (2019), Krupp et al. (2019)).

# IV.3 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Forschungsentwicklung

In diesem Patientenkollektiv wurde die höchste Korrelation zwischen dem Muskelvolumen und der Sit-To-Stand Leistung mittels Linear Encoder gefunden (Vergleiche Abschnitt III.7.2). Die Sit-To-Stand Leistung zeigt auch eine moderate Assoziation zu Muskelfunktionsparametern wie der maximalen Gehgeschwindigkeit (Lindemann et al. (2015)), dies konnte in dieser Arbeit validiert werden. Die EWGSOP empfiehlt in ihrer aktuellen Konsensus-Definition die Bestimmung der Handkraft zur Überprüfung von Hinweisen auf Sarkopenie (Cruz-Jentoft et al. (2019)). In der Subpopulation gesunder älterer Frauen in dieser Arbeit konnte allerdings nur ein mäßiger Zusammenhang sowohl zwischen dem mittels MRT bestimmten Oberschenkelmuskelvolumen und der Bestimmung der Muskelkraft und dabei insbesondere der Handkraft gezeigt werden. Es muss durch diese Ergebnisse die Frage gestellt werden, inwieweit dieser Parameter für ein Screening auf Sarkopenie hilfreich ist. In der aktuellen Konsensus-Definition ist der Cut-Off Wert für die Handkraft reduziert worden (Cruz-Jentoft et al. (2010), Cruz-Jentoft et al. (2019)), was zu einer Veränderung der Prävalenz der Sarkopenie geführt hat (Van Ancum et al. (2020)). Auch die komfortable Gehgeschwindigkeit zeigte nur eine geringe Assoziation mit dem Muskelvolumen des Oberschenkels. Es erscheint daher ebenfalls problematisch, diese Parameter als Surrogatparameter in Studien mit pharmazeutischen Interventionen oder, wie von der EWGSOP empfohlen, zur Abschätzung des Schweregrades zu verwenden. Zudem werden die Handkraft und die komfortable Gehgeschwindigkeit als einfach zu bestimmende Parameter oft in Studien verwendet, die Leistungsmessung des Oberschenkels hingegen ist aufwendiger und teurer und wird daher häufig nicht bestimmt und in der aktuellen Konsensus-Definition nicht berücksichtigt (Lindemann et al. (2016), (Cruz-Jentoft et al. (2019))). Becker et al. haben in einer Phase 2 Studie mit einem Myostatin-Inhibitor als Therapieoption bei Sarkopenie den Chair Rise, das Treppensteigen und die maximale Gehgeschwindigkeit als sekundäre Endpunkte bestimmt und konnten Verbesserungen unter der Myostatin-Inhibitor Therapie zeigen (Becker et al. (2015)). Die genannten Methoden (Chair Rise und Treppensteigen) ähneln einer Leistungsbestimmung, da sie die Kraft über Zeit bestimmen (Lindemann et al. (2016)). Für die maximale Gehgeschwindigkeit konnte in dieser Arbeit ebenfalls eine hohe Korrelation zur Muskelleistung gezeigt werden, beides untermauert die Ergebnisse dieser Arbeit und unterstreicht die Sinnhaftigkeit der Bestimmung der Muskelleistung auch in der klinischen Forschung.

Mit dem Sit-To-Stand Linear Encoder steht eine Methode zur Verfügung, die die Leistung der unteren Extremität einfach und zuverlässig bestimmen kann und dazu die höchste Korrelation mit dem Muskelvolumen der Oberschenkelmuskulatur im Vergleich zu den weiteren in dieser Arbeit beschriebenen Methoden zeigt.

#### IV.4 Ausblick

Die Kriterien zur weiteren Abklärung der Sarkopenie als auch zur Bestimmung der Diagnose der Sarkopenie der EWGSOP müssen hinterfragt werden und sollten um eine Leistungsbestimmung (Sit-To-Stand Leistung mittels Linear Encoder) erweitert werden. Dieser Parameter ist in Bezug auf das Muskelvolumen wesentlich aussagekräftiger als die Bestimmung der isometrischen Handkraft. Die Parameter der EWGSOP sind sehr einfach gewählt und damit in der Primärversorgung gut zu erfassen, allerdings sind sie auch ungenau. Es muss jedoch ebenfalls bedacht werden, dass der Aufwand zur Erfassung der Muskelleistung durch die Sit-To-Stand Leistung mittels Linear Encoder im primärärztlichen Sektor kaum praktikabel ist und damit nicht zu rechtfertigen ist, jedoch kann die Leistungsbestimmung in Kliniken und in der Forschung als relativ einfaches Instrument zur Abschätzung des Muskelvolumens angesehen werden.

Basierend auf den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen erscheint das Muskelvolumen als Endpunkt in klinischen Studien zur Therapie der Sarkopenie nicht sinnvoll, da das Muskelvolumen zu den Muskelfunktionstests nur eine geringe Korrelation zeigt. Daher sollten in Zukunft bei der Bewertung von Therapieerfolg sowohl Muskelleistungs- als und Muskelfunktionstests mit betrachtet werden.

Welche Möglichkeiten bieten sich unter Alltagsbedingungen im primärärztlichen Sektor?

Zijlstra et al. haben bereits gezeigt, dass die erbrachte Leistung beim Aufstehen (Sit-To-Stand Transfer) mittels am Körper angebrachter Sensoren genau und zuverlässig bestimmt werden kann (Zijlstra et al. (2010)). In Zukunft besteht die Möglichkeit, älteren Menschen mit digitalen Verfahren ein einfaches Mittel an die Hand zu geben, Leistungstests wie die Sit-To-Stand Leistung oder den Timed Up and Go automatisch zu erfassen und ein Screening auf den Verdacht auf das Vorliegen einer Sarkopenie selbst durchzuführen. Cerrito et al. haben gezeigt, dass die Aufstehbewegung mit Hilfe eines Smartphones reliabel und valide bestimmt werden kann (Cerrito et al. (2015)). Solche vereinfachten Methoden können dann auch eine praktikable und sichere Methode im primärärztlichen Sektor sein und die Diagnosestellung der Sarkopenie schneller und genauer machen und so zu einer erhöhten behinderungsfreien Lebenserwartung beitragen.

# Kapitel V

# Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde das Oberschenkelmuskelvolumen von 68 rüstigen Probandinnen über 70 Jahren bestimmt und dann dessen Korrelation mit verschiedenen etablierten und neuen geriatrischen Muskelkraft-, Muskelleistung- und Muskelfunktionstests untersucht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Muskelleistung im untersuchten Kollektiv die höchste Assoziation zum Oberschenkelmuskelvolumen zeigt. Die Erfassung der Muskelleistung des Sit-To-Stand Transfers mittels Linear Encoder besitzt eine noch höhere Assoziation mit dem Oberschenkelmuskelvolumen als das Nottingham Power Rig. Die Korrelationen sind deutlich höher als die der Handkraft und der isometrischen Kraftbestimmung des Oberschenkels zum Muskelvolumen des Oberschenkels, was sowohl die Nutzung der Handkraft und der isometrischen Kraftbestimmung des Oberschenkels zum Screening auf Sarkopenie als auch die Nutzung als mögliche Endpunkte in klinischen Studien zu Therapieoptionen bei vorliegender Sarkopenie in Frage stellt. Dahingegen ist es zu empfehlen, Muskelleistungstests in der aktuellen Forschung zu Sarkopenie verstärkt einzusetzen.

## Literaturverzeichnis

- Abbatecola Angela Marie, Paolisso G., Fattoretti P., Evans W. J., Fiore V., Dicioccio L., Lattanzio F. Discovering pathways of sarcopenia in older adults: A role for insulin resistance on mitochondria dysfunction // Journal of Nutrition, Health and Aging. 12 2011. 15, 10. 890–895.
- Bahat Gülistan, Yilmaz O., Kiliç C., Oren M. M., Karan M. A. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures // Journal of Nutrition, Health and Aging. 10 2018. 22, 8. 898–903.
- Bassey E. J., Short A. H. A new method for measuring power output in a single leg extension: feasibility, reliability and validity // European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology. 9 1990. 60, 5. 385–390.
- Bauer Jürgen M., Verlaan Sjors, Bautmans Ivan, Brandt Kirsten, Donini Lorenzo M., Maggio Marcello, McMurdo Marion E.T., Mets Tony, Seal Chris, Wijers Sander L., Ceda Gian Paolo, De Vito Giuseppe, Donders Gilbert, Drey Michael, Greig Carolyn, Holmbäck Ulf, Narici Marco, McPhee Jamie, Poggiogalle Eleonora, Power Dermot, Scafoglieri Aldo, Schultz Ralf, Sieber Cornel C., Cederholm Tommy. Effects of a Vitamin D and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement on Measures of Sarcopenia in Older Adults, the PROVIDE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // Journal of the American Medical Directors Association. 9 2015. 16, 9. 740–747.
- Bean J. F., Leveille S. G., Kiely D. K., Bandinelli S., Guralnik J. M., Ferrucci L. A Comparison of Leg Power and Leg Strength Within the InCHIANTI Study:

Which Influences Mobility More? // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 8 2003. 58, 8. M728–M733.

Beaudart Charlotte, McCloskey Eugène, Bruyère Olivier, Cesari Matteo, Rolland Yves, Rizzoli René, Carvalho Islène Araujo de, Amuthavalli Thiyagarajan Jotheeswaran, Bautmans Ivan, Bertière Marie Claude, Brandi Maria Luisa, Al-Daghri Nasser M., Burlet Nansa, Cavalier Etienne, Cerreta Francesca, Cherubini Antonio, Fielding Roger, Gielen Evelien, Landi Francesco, Petermans Jean, Reginster Jean Yves, Visser Marjolein, Kanis John, Cooper Cyrus. Sarcopenia in daily practice: assessment and management // BMC Geriatrics. 10 2016. 16, 1. 1–10.

Beaudart Charlotte, Rizzoli René, Bruyère Olivier, Reginster Jean-Yves, Biver Emmanuel. Sarcopenia: burden and challenges for public health // Archives of Public Health. 12 2014. 72, 1.

Beaudart Charlotte, Rolland Yves, Cruz-Jentoft Alfonso J., Bauer Jürgen M., Sieber Cornel, Cooper Cyrus, Al-Daghri Nasser, Carvalho Islene Araujo de, Bautmans Ivan, Bernabei Roberto, Bruyère Olivier, Cesari Matteo, Cherubini Antonio, Dawson-Hughes Bess, Kanis John A., Kaufman Jean Marc, Landi Francesco, Maggi Stefania, McCloskey Eugene, Petermans Jean, Rodriguez Mañas Leocadio, Reginster Jean Yves, Roller-Wirnsberger Regina, Schaap Laura A., Uebelhart Daniel, Rizzoli René, Fielding Roger A. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice: A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). 7 2019.

Becker C., Fleischer S., Hack A., Hinderer J., Horn A., Scheible S., Can H., Muche R., Gebhard F., Kinzl L., Nikolaus Th. Unfallfolgen nach Sturz: Funktionelle Defizite und soziale Beeinträchtigungen nach proximalen Femurfrakturen älterer // Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie. 10 1999. 32, 5.

- Becker Clemens, Lindemann U., Scheible S. Gangstörungen und Stürze // Klinische Geriatrie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000.
- Becker Clemens, Lord Stephen R, Studenski Stephanie A, Warden Stuart J, Fielding Roger A, Recknor Christopher P, Hochberg Marc C, Ferrari Serge L, Blain Hubert, Binder Ellen F, Rolland Yves, Poiraudeau Serge, Benson Charles T, Myers Stephen L, Hu Leijun, Ahmad Qasim I, Pacuch Kelli R, Gomez Elisa V, Benichou Olivier. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial // The Lancet Diabetes & Endocrinology. 12 2015. 3, 12.
- Bergen Gwen, Stevens Mark R., Burns Elizabeth R. Falls and Fall Injuries Among Adults Aged 65 Years United States, 2014 // MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. 9 2016. 65, 37. 993–998.
- Boettcher Michael, Machann Jürgen, Stefan Norbert, Thamer Claus, Häring Hans-Ulrich, Claussen Claus D., Fritsche Andreas, Schick Fritz. Intermuscular adipose tissue (IMAT): Association with other adipose tissue compartments and insulin sensitivity // Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2009. 29, 6. 1340–1345.
- Bohannon Richard W. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults // Journal of Geriatric Physical Therapy. 2008. 31, 1. 3–10.
- Bonnieu Anne, Carnac Gilles, Vernus Barbara. Myostatin in the Pathophysiology of Skeletal Muscle // Current Genomics. 11 2007. 8, 7.
- Bowen T. Scott, Schuler Gerhard, Adams Volker. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 9 2015. 6, 3. 197–207.
- Boyd Foster-Burns S. Sarcopenia and decreased muscle strength in the elderly woman: Resistance training as a safe and effective intervention // Journal of Women and Aging. 1999. 11, 4. 75–85.

- Brown W. F. A method for estimating the number of motor units in thenar muscles and the changes in motor unit count with ageing. // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 12 1972. 35, 6. 845–852.
- Bua Entela, Johnson Jody, Herbst Allen, Delong Bridget, McKenzie Debbie, Salamat Shahriar, Aiken Judd M. Mitochondrial DNA–Deletion Mutations Accumulate Intracellularly to Detrimental Levels in Aged Human Skeletal Muscle Fibers // The American Journal of Human Genetics. 9 2006. 79, 3. 469–480.
- Buckinx Fanny, Croisier Jean-Louis, Reginster Jean-Yves, Dardenne Nadia, Beaudart Charlotte, Slomian Justine, Leonard Sylvain, Bruyère Olivier. Reliability of muscle strength measures obtained with a hand-held dynamometer in an elderly population // Clinical Physiology and Functional Imaging. 5 2017. 37, 3. 332–340.
- Cauley Jane A. An Overview of Sarcopenic Obesity // Journal of Clinical Densitometry. 10 2015. 18, 4. 499–505.
- Cawthon Peggy M. Assessment of lean mass and physical performance in sarcopenia // Journal of Clinical Densitometry. 10 2015. 18, 4. 467–471.
- Cawthon Peggy Mannen, Fox Kathleen M., Gandra Shravanthi R., Delmonico Matthew J., Chiou Chiun-Fang, Anthony Mary S., Sewall Ase, Goodpaster Bret, Satterfield Suzanne, Cummings Steven R., Harris Tamara B. Do Muscle Mass, Muscle Density, Strength, and Physical Function Similarly Influence Risk of Hospitalization in Older Adults? // Journal of the American Geriatrics Society. 8 2009. 57, 8.
- Cerrito Adrien, Bichsel Lukas, Radlinger Lorenz, Schmid Stefan. Reliability and validity of a smartphone-based application for the quantification of the sit-to-stand movement in healthy seniors // Gait and Posture. 2 2015. 41, 2. 409–413.
- Cesari Matteo, Kritchevsky Stephen B., Newman Anne B., Simonsick Eleanor M., Harris Tamara B., Penninx Brenda W., Brach Jennifer S., Tylavsky Frances A.,

- Satterfield Suzanne, Bauer Doug C., Rubin Susan M., Visser Marjolein, Pahor Marco. Added Value of Physical Performance Measures in Predicting Adverse Health-Related Events: Results from the Health, Aging and Body Composition Study // Journal of the American Geriatrics Society. 2 2009. 57, 2. 251–259.
- Cesari Matteo, Pahor Marco, Bartali Benedetta, Cherubini Antonio, Penninx Brenda WJH, Williams G Rhys, Atkinson Hal, Martin Antonio, Guralnik Jack M, Ferrucci Luigi. Antioxidants and physical performance in elderly persons: the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study // The American Journal of Clinical Nutrition. 2 2004. 79, 2. 289–294.
- Chang Shu-Fang, Lin Pei-Ling. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of the Association of Sarcopenia With Mortality // Worldviews on Evidence-Based Nursing. 4 2016. 13, 2.
- Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F. C., Michel J.-P., Rolland Y., Schneider S. M., Topinkova E., Vandewoude M., Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // Age and Ageing. 7 2010. 39, 4. 412–423.
- Cruz-Jentoft Alfonso J, Bahat Gülistan, Bauer Jürgen, Boirie Yves, Bruyère Olivier, Cederholm Tommy, Cooper Cyrus, Landi Francesco, Rolland Yves, Sayer Avan Aihie, Schneider Stéphane M, Sieber Cornel C, Topinkova Eva, Vandewoude Maurits, Visser Marjolein, Zamboni Mauro, Bautmans Ivan, Baeyens Jean-Pierre, Cesari Matteo, Cherubini Antonio, Kanis John, Maggio Marcello, Martin Finbarr, Michel Jean-Pierre, Pitkala Kaisu, Reginster Jean-Yves, Rizzoli René, Sánchez-Rodríguez Dolores, Schols Jos. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // Age and Ageing. 1 2019. 48, 1.
- Cruz-Jentoft Alfonso J., Landi Francesco, Schneider Stéphane M., Zúñiga Clemente, Arai Hidenori, Boirie Yves, Chen Liang Kung, Fielding Roger A., Martin Finbarr C., Michel Jeanpierre, Sieber Cornel, Stout Jeffrey R., Studenski

- Stephanie A., Vellas Bruno, Woo Jean, Zamboni Mauro, Cederholm Tommy. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS) // Age and Ageing. 11 2014. 43, 6. 48–759.
- DIMDI. ICD10-GM Code Sarkopenie M63. 2020. https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-m60-m63.htm#M62, [Zugriff 12.03.21].
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) . Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr: Protein. 2016. https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/protein/, [Zugriff 21.03.21].
- Dodds Richard, Denison H. J., Ntani G., Cooper R., Cooper C., Sayer A. A., Baird J. Birth weight and muscle strength: A systematic review and meta-analysis // The journal of nutrition, health & aging. 8 2012. 16, 7.
- Dodds Richard M., Syddall Holly E., Cooper Rachel, Benzeval Michaela, Deary Ian J., Dennison Elaine M., Der Geoff, Gale Catharine R., Inskip Hazel M., Jagger Carol, Kirkwood Thomas B., Lawlor Debbie A., Robinson Sian M., Starr John M., Steptoe Andrew, Tilling Kate, Kuh Diana, Cooper Cyrus, Sayer Avan Aihie. Grip Strength across the Life Course: Normative Data from Twelve British Studies // PLoS ONE. 12 2014. 9, 12. e113637.
- Drey Michael, Krieger Benjamin, Sieber Cornel C., Bauer Jürgen M., Hettwer Stefan, Bertsch Thomas. Motoneuron loss is associated with sarcopenia // Journal of the American Medical Directors Association. 6 2014. 15, 6. 435–439.
- Ethgen O., Beaudart C., Buckinx F., Bruyère O., Reginster J. Y. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action // Calcified Tissue International. 2017. 100, 3.

- Fiatarone Maria A., Marks Elizabeth C., Ryan Nancy D., Meredith Carol N., Lipsitz Lewis A., Evans William J. High-Intensity Strength Training in Nonagenarians: Effects on Skeletal Muscle // JAMA: The Journal of the American Medical Association. 6 1990. 263, 22. 3029–3034.
- Fiatarone Maria A., O'Neill Evelyn F., Ryan Nancy Doyle, Clements Karen M., Solares Guido R., Nelson Miriam E., Roberts Susan B., Kehayias Joseph J., Lipsitz Lewis A., Evans William J. Exercise Training and Nutritional Supplementation for Physical Frailty in Very Elderly People // New England Journal of Medicine. 6 1994. 330, 25. 1769–1775.
- Gadelha André Bonadias, Neri Silvia Gonçalves Ricci, Oliveira Ricardo Jacó de, Bottaro Martim, David Ana Cristina de, Vainshelboim Baruch, Lima Ricardo M. Severity of sarcopenia is associated with postural balance and risk of falls in community-dwelling older women // Experimental Aging Research. 3 2018. 1–12.
- Ganz David A., Bao Yeran, Shekelle Paul G., Rubenstein Laurence Z. Will my patient fall? // Journal of the American Medical Association. 1 2007. 297, 1. 77–86.
- Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H2) as a measure of fatness // International journal of obesity. 1985. 9, 2. 147—153.
- Goebel Sven. Entwicklung, Überprüfung und Normierung eines Kraftmessverfahrens. 7 2002. Medizinische Dissertationsschrift, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, https://bonndoc.ulb.uni-bonn.de/xmlui/handle/20.500.11811/1859.
- Goisser S., Kob R., Sieber C. C., Bauer J. M. Diagnosis and therapy of sarcopenia—an update // Der Internist. 2 2019. 60, 2. 141–148.
- Gómez Montes José Fernando, Curcio Carmen Lucía, Alvarado Beatriz, Zunzunegui María Victoria, Guralnik Jack. Validity and reliability of the Short Physical

- Performance Battery (SPPB): A pilot study on mobility in the Colombian Andes // Colombia Medica. 2013. 44, 3. 165–171.
- Groll Dianne L., To Teresa, Bombardier Claire, Wright James G. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome // Journal of Clinical Epidemiology. 6 2005. 58, 6. 595–602.
- Guralnik J M, Simonsick E M, Ferrucci L, Glynn R J, Berkman L F, Blazer D G, Scherr P A, Wallace R B. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. // Journal of gerontology. 3 1994. 49, 2. 85–94.
- Hautzinger Martin, Bailer Maja, Hofmeister D, Keller F. Allgemeine Depressionss-kala (ADS) // Psychiatrische Praxis. 2012. 39, 06. 302–304.
- Heinrich S., Rapp K., Rissmann U., Becker C., König H.-H. Cost of falls in old age: a systematic review // Osteoporosis International. 6 2010. 21, 6.
- Hellmers Sandra, Fudickar Sebastian, Lau Sandra, Elgert Lena, Diekmann Rebecca, Bauer Jürgen, Hein Andreas. Measurement of the Chair Rise Performance of Older People Based on Force Plates and IMUs // Sensors. 3 2019. 19, 6. 1370.
- *Izekenova A K, Kumar A B, Abikulova A K, Izekenova A K.* Trends in ageing of the population and the life expectancy after retirement: A comparative country-based analysis // J Res Med Sci. 2015. 20, 3. 250–252.
- Judge James O., Schechtman Kenneth, Cress Elaine, Group FICSIT. The Relationship Between Physical Performance Measures and Independence in Instrumental Activities of Daily Living // Journal of the American Geriatrics Society. 11 1996. 44, 11. 1332–1341.

- Kabboord Anouk D., Godfrey Deborah, Gordon Adam L., Gladman John R.F., Van Eijk Monica, Van Balen Romke, Achterberg Wilco P. The modified functional comorbidity index performed better than the Charlson index and original functional comorbidity index in predicting functional outcome in geriatric rehabilitation: A prospective observational study // BMC Geriatrics. 3 2020. 20, 1.
- Katzman Robert, Peck Arthur, Schechter Ruben, Fuld Paula. Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of Cognitive Impairment // Am J Psychiatry. 1983. 1, 40. 735.
- Khor E. Q., Lim J. P., Tay L., Yeo A., Yew S., Ding Y. Y., Lim W. S. Obesity Definitions in Sarcopenic Obesity: Differences in Prevalence, Agreement and Association with Muscle Function // The Journal of frailty & aging. 8 2020. 9, 1. 37–43.
- *Kron M.* Risk Indicators for Falls in Institutionalized Frail Elderly // American Journal of Epidemiology. 10 2003. 158, 7.
- Krupp Sonja, Frohnhofen Helmut, Bauer Jürgen, Denkinger Michael, Freiberger Ellen, Geser Claudine, Hofmann Werner, Iglseder Bernhard, Jamour Michael, Neubart Rainer, Renner Caroline, Sommeregger Ulrike, Strotzka Stefan, Swoboda Walter, Trögner Jens, Wolter Dirk K. S1-Leitlinie Geriatrisches Assessment der Stufe 2 // Deutsche Gesellschaft für Geriatrie. 2019.
- Landi Francesco, Cesari Matteo, Calvani Riccardo, Cherubini Antonio, Di Bari Mauro, Bejuit Raphael, Mshid Jerome, Andrieu Sandrine, Sinclair Alan J, Sieber Cornel C, others. The "Sarcopenia and Physical fRailty IN older people: multi-componenT Treatment strategies" (SPRINTT) randomized controlled trial: design and methods // Aging clinical and experimental research. 2017. 29, 1. 89–100.
- Landi Francesco, Liperoti Rosa, Russo Andrea, Giovannini Silvia, Tosato Matteo, Capoluongo Ettore, Bernabei Roberto, Onder Graziano. Sarcopenia as a risk

- factor for falls in elderly individuals: Results from the ilSIRENTE study // Clinical Nutrition. 10 2012. 31, 5. 652–658.
- Larsson L., Li X., Frontera W. R. Effects of aging on shortening velocity and myosin isoform composition in single human skeletal muscle cells // American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2 1997. 272, 2.
- Lauretani Fulvio, Ticinesi Andrea, Gionti Luciano, Prati Beatrice, Nouvenne Antonio, Tana Claudio, Meschi Tiziana, Maggio Marcello. Short-Physical Performance Battery (SPPB) score is associated with falls in older outpatients // Aging Clinical and Experimental Research. 10 2019. 31, 10. 1435–1442.
- Leenders Marika, Verdijk Lex B., Hoeven Letty van der, Adam Jos J., Kranenburg Janneau van, Nilwik Rachel, Loon Luc J.C. van. Patients With Type 2 Diabetes Show a Greater Decline in Muscle Mass, Muscle Strength, and Functional Capacity With Aging // Journal of the American Medical Directors Association. 8 2013. 14, 8. 585–592.
- Lexell Jan, Taylor Charles C., Sjöström Michael. What is the cause of the ageing atrophy? // Journal of the Neurological Sciences. 1988. 84, 2-3. 275–294.
- Lindemann U., Farahmand P., Klenk J., Blatzonis K., Becker C. Validity of linear encoder measurement of sit-to-stand performance power in older people // Physiotherapy (United Kingdom). 9 2015. 101, 3. 298–302.
- Lindemann U., Najafi B., Zijlstra W., Hauer K., Muche R., Becker C., Aminian K. Distance to achieve steady state walking speed in frail elderly persons // Gait & Posture. 1 2008. 27, 1. 91–96.
- Lindemann Ulrich, Claus Holger, Stuber Michael, Augat Peter, Muche Rainer, Nikolaus Thorsten, Becker Clemens. Measuring power during the sit-to-stand transfer // European journal of applied physiology. 2003. 89, 5. 466–470.

- Lindemann Ulrich, Mohr Christian, Machann Juergen, Blatzonis Konstantinos, Rapp Kilian, Becker Clemens. Association between Thigh Muscle Volume and Leg Muscle Power in Older Women // PLOS ONE. 6 2016. 11, 6. e0157885.
- Maden-Wilkinson T. M., Degens H, Jones D A, McPhee J. S. Comparison of MRI and DXA to measure muscle size and age-related atrophy in thigh muscles // Journal of musculoskeletal & neuronal interactions. 2013. 13, 3. 320–328.
- Malmstrom Theodore K., Miller Douglas K., Simonsick Eleanor M., Ferrucci Luigi, Morley John E. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2016. 7, 1.
- Martone Anna, Lattanzio Fabrizia, Abbatecola Angela, Carpia Domenico, Tosato Matteo, Marzetti Emanuele, Calvani Riccardo, Onder Graziano, Landi Francesco. Treating Sarcopenia in Older and Oldest Old // Current Pharmaceutical Design. 3 2015. 21, 13. 1715–1722.
- Mayer Frank, Scharhag-Rosenberger Friederike, Carlsohn Anja, Cassel Michael, Müller Steffen, Scharhag Jürgen. The Intensity and Effects of Strength Training in the Elderly // Deutsches Arzteblatt international. 5 2011. 108, 21. 359–364.
- McCroskery Seumas, Thomas Mark, Maxwell Linda, Sharma Mridula, Kambadur Ravi. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal // Journal of Cell Biology. 9 2003. 162, 6. 1135–1147.
- Metter E. J., Conwit R., Tobin J., Fozard J. L. Age-Associated Loss of Power and Strength in the Upper Extremities in Women and Men // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 9 1997. 52A, 5. B267–B276.
- Mitsiopoulos N., Baumgartner R. N., Heymsfield S. B., Lyons W., Gallagher D., Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic reso-

- nance imaging and computerized tomography // Journal of Applied Physiology. 1998. 85, 1. 115–122.
- Morley J. E. Sarcopenia in the elderly // Family Practice. 4 2012. 29, suppl 1. i44–i48.
- Morley John E., Anker Stefan D., Haehling Stephan von. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014 // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 12 2014. 5, 4. 253–259.
- Norman Kristina, Stobäus Nicole, Gonzalez M. Cristina, Schulzke Jörg Dieter, Pirlich Matthias. Hand grip strength: Outcome predictor and marker of nutritional status // Clinical Nutrition. 2011. 30, 2. 135–142.
- Oh Bumjo, Cho Belong, Choi Ho Chun, Son Ki Young, Park Sang Min, Chun Sohyun, Cho Sung II. The influence of lower-extremity function in elderly individuals' quality of life (QOL): An analysis of the correlation between SPPB and EQ-5D // Archives of Gerontology and Geriatrics. 3 2014. 58, 2. 278–282.
- Pahor Marco, Guralnik Jack M., Ambrosius Walter T., Blair Steven, Bonds Denise E., Church Timothy S., Espeland Mark A., Fielding Roger A., Gill Thomas M., Groessl Erik J., King Abby C., Kritchevsky Stephen B., Manini Todd M., McDermott Mary M., Miller Michael E., Newman Anne B., Rejeski W. Jack, Sink Kaycee M., Williamson Jeff D. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: The LIFE study randomized clinical trial // JAMA Journal of the American Medical Association. 6 2014. 311, 23. 2387–2396.
- Pavasini Rita, Guralnik Jack, Brown Justin C., Bari Mauro di, Cesari Matteo, Landi Francesco, Vaes Bert, Legrand Delphine, Verghese Joe, Wang Cuiling, Stenholm Sari, Ferrucci Luigi, Lai Jennifer C., Bartes Anna Arnau, Espaulella Joan, Ferrer Montserrat, Lim Jae Young, Ensrud Kristine E., Cawthon Peggy, Turusheva Anna, Frolova Elena, Rolland Yves, Lauwers Valerie, Corsonello Andrea,

- Kirk Gregory D., Ferrari Roberto, Volpato Stefano, Campo Gianluca. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: Systematic review and meta-analysis // BMC Medicine. 12 2016. 14, 1. 1–9.
- Podsiadlo Diane, Richardson Sandra. The Timed "Up & Diane, Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons // Journal of the American Geriatrics Society. 2 1991. 39, 2. 142–148.
- Potter Jan M, Evans Alan L, Duncan George. Gait speed and activities of daily living function in geriatric patients // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 11 1995. 76, 11. 997–999.
- Prado C.M.M., Wells J.C.K., Smith S.R., Stephan B.C.M., Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence // Clinical Nutrition. 10 2012. 31, 5.
- Puh Urška. Age-related and sex-related differences in hand and pinch grip strength in adults // International Journal of Rehabilitation Research. 3 2010. 33, 1.4–11.
- Radloff Lenore. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population // Applied Psychological Measurement. 1977. 1, 3. 385.
- Reid Kieran F., Fielding Roger A. Skeletal muscle power: A critical determinant of physical functioning in older adults // Exercise and Sport Sciences Reviews. 1 2012. 40, 1. 4–12.
- Rosenberg I H. Sarcopenia: origins and clinical relevance // J Nutr. 1997. 127, 5 Suppl. 990S–991S.
- SPRINTT Consortium. The SPRINTT clinical trial has been completed. 2016. http://www.mysprintt.eu/en/sprintt-clinical-trial-has-been-completed, [Zugriff 12.05.21].

- Samuel Dinesh, Wilson Keely, Martin Helen J., Allen Robert, Sayer Avan Aihie, Stokes Maria. Age-associated changes in hand grip and quadriceps muscle strength ratios in healthy adults // Aging Clinical and Experimental Research. 7 2012. 24, 3. 245–250.
- Sapega A. A., Drillings G. The definition and assessment of muscular power // Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy. 1983. 5, 1. 7–9.
- Sayer A. A., Syddall H., Martin H., Patel H., Baylis D., Cooper C. The developmental origins of sarcopenia // Journal of Nutrition, Health and Aging. 7 2008. 12, 7. 427.
- Schaap L. A., Pluijm S. M. F., Deeg D. J. H., Harris T. B., Kritchevsky S. B., Newman A. B., Colbert L. H., Pahor M., Rubin S. M., Tylavsky F. A., Visser M. Higher Inflammatory Marker Levels in Older Persons: Associations With 5-Year Change in Muscle Mass and Muscle Strength // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 11 2009. 64A, 11. 1183–1189.
- Sousa A S, Guerra R S, Fonseca I, Pichel F, Ferreira S, Amaral T F. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs // European Journal of Clinical Nutrition. 9 2016. 70, 9.
- Stark Timothy, Walker Bruce, Phillips Jacqueline K., Fejer René, Beck Randy. Hand-held Dynamometry Correlation With the Gold Standard Isokinetic Dynamometry: A Systematic Review // PM&R. 5 2011. 3, 5. 472–479.
- Statistisches Bundesamt . Altenquotient. 2020. https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/Aspekte/demografie-altenquotient.html, [Zugriff 13.02.21].
- Stevens J A. Gender differences for non-fatal unintentional fall related injuries among older adults // Injury Prevention. 4 2005. 11, 2.

- Studenski Stephanie, Perera Subashan, Patel Kushang, Rosano Caterina, Faulkner Kimberly, Inzitari Marco, Brach Jennifer, Chandler Julie, Cawthon Peggy, Connor Elizabeth Barrett, Nevitt Michael, Visser Marjolein, Kritchevsky Stephen, Badinelli Stefania, Harris Tamara, Newman Anne B., Cauley Jane, Ferrucci Luigi, Guralnik Jack. Gait speed and survival in older adults // JAMA Journal of the American Medical Association. 1 2011. 305, 1.50–58.
- Tedesco Francesco Saverio, Dellavalle Arianna, Diaz-Manera Jordi, Messina Graziella, Cossu Giulio. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells // Journal of Clinical Investigation. 1 2010. 120, 1.
- Thapa Purushottam B, Gideon Patricia, Fought Randy L, Kormicki Maciej, Ray Wayne A. Comparison of Clinical and Biomechanical Elderly Nursing Home Residents // Journal of the American Geriatrics Society. 1994. 42, 42. 493–500.
- Van Ancum Jeanine M., Alcazar Julian, Meskers Carel G.M., Nielsen Barbara Rubæk, Suetta Charlotte, Maier Andrea B. Impact of using the updated EWGSOP2 definition in diagnosing sarcopenia: A clinical perspective // Archives of Gerontology and Geriatrics. 9 2020. 90.
- Verghese J., Holtzer R., Lipton R. B., Wang C. Quantitative Gait Markers and Incident Fall Risk in Older Adults // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 8 2009. 64A, 8. 896–901.
- Verlag Hogrefe. ADS Allgemeine Depressionsskala Hogrefe Verlag. 2012. https://www.hogrefe.com/at/shop/allgemeine-depressionsskala.html, [Zugriff 04.02.21].
- WHO/Europe . Nutrition Body mass index BMI. 2021. https:
  //www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/
  a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi, [Zugriff 22.03.21].

- Wade D T, Vergis E. The Short Orientation-Memory-Concentration Test: a study of its reliability and validity // Clin Rehabil. 1999. 13, 2. 164–170.
- White Thomas A, LeBrasseur Nathan K. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges a mini-review. // Gerontology. 2014. 60, 4. 289–93.
- Whitney Susan L, Wrisley Diane M, Marchetti Gregory F, Gee Michael A, Redfern Mark S, Furman Joseph M. Clinical Measurement of Sit-to-Stand Performance in People With Balance Disorders: Validity of Data for the Five-Times-Sit-to-Stand Test // Physical Therapy. 10 2005. 85, 10. 1034–1045.
- Wild Deidre, Nayak U. S.L., Isaacs B. How dangerous are falls in old people at home? // British Medical Journal (Clinical research ed.). 1 1981. 282, 6260. 266–268.
- Wu Shuang, Ning Hong Ting, Xiao Su Mei, Hu Ming Yue, Wu Xin Yin, Deng Hong Wen, Feng Hui. Effects of vibration therapy on muscle mass, muscle strength and physical function in older adults with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis // European Review of Aging and Physical Activity. 9 2020. 17, 1. 14.
- Yang Ming, Liu Ying, Zuo Yun, Tang Huairong. Sarcopenia for predicting falls and hospitalization in community-dwelling older adults: EWGSOP versus EWGS-OP2 // Scientific Reports. 12 2019. 9, 1.
- Zijlstra Wiebren, Bisseling Robertus Wilhelmus, Schlumbohm Stephan, Baldus Heribert. A body-fixed-sensor-based analysis of power during sit-to-stand movements // Gait and Posture. 2 2010. 31, 2. 272–278.

### Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde im Robert-Bosch Krankenhaus unter Betreuung von Prof. Dr. Clemens Becker und PD Dr. Jürgen Machann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Clemens Becker und Dr. Ulrich Lindemann.

Die Muskelvolumenbestimmung der MRT-Datensätze wurde nach Anleitung von PD Dr. Jürgen Machann von mir eigenständig durchgeführt, die weiteren Untersuchungen wurden von Dr. Ulrich Lindemann durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. Ulrich Lindemann durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 27. April 2022

Christian Holdermann

### **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Herrn Prof. Dr. Clemens Becker danke ich für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen und für die andauernde Unterstützung während des gesamten Medizinstudiums und darüber hinaus.

Herrn PD Dr. Jürgen Machann danke ich sehr für die Einweisung und Hilfe in Matlab und bei den Muskelvolumenmessungen sowie der freundlichen und hilfsbereiten Unterstützung während der Anfertigung dieser Promotionsarbeit.

Herrn Dr. Ulrich Lindemann danke ich für seine stete Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Ganz besonders danke ich natürlich meiner Frau Helen, die meiner Arbeit viel Verständnis und Geduld entgegenbrachte und mir jederzeit den Rücken frei gehalten hat sowie meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglichten und mich jederzeit unterstützt haben.