

This manuscript is the accepted author manuscript of the article

**Sarkopenie und Frailty in der Neurologie**  
***Sarcopenia and frailty in neurological diseases***

by Walter Maetzler<sup>1,2</sup>, Michael Drey<sup>3</sup> und Andreas H. Jacobs<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration, Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Universitätsklinikum Tübingen

<sup>2</sup> Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Tübingen

<sup>3</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Schwerpunkt Akutgeriatrie, Klinikum der Universität München (LMU)

<sup>4</sup> Klinik für Geriatrie mit Neurologie und Tagesklinik, Johanniter-Krankenhaus Bonn

<sup>5</sup> European Institute for Molecular Imaging (EIMI), Westfälische Wilhelms Universität (WWU), Münster

Nervenarzt. 2015 Mar 20. [Epub ahead of print]

doi: 10.1007/s00115-014-4181-9

The final publication is available at <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00115-014-4181-9>

## **Sarkopenie und Frailty in der Neurologie** ***Sarcopenia and frailty in neurological diseases***

Walter Maetzler<sup>1,2</sup>, Michael Drey<sup>3</sup> und Andreas H. Jacobs<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration, Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Universitätsklinikum Tübingen

<sup>2</sup> Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Tübingen

<sup>3</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Schwerpunkt Akutgeriatrie, Klinikum der Universität München (LMU)

<sup>4</sup> Klinik für Geriatrie mit Neurologie und Tagesklinik, Johanniter-Krankenhaus Bonn

<sup>5</sup> European Institute for Molecular Imaging (EIMI), Westfälische Wilhelms Universität (WWU), Münster

### **Korrespondenz:**

Prof. Dr. med. Andreas H. Jacobs, MSc  
Klinik für Geriatrie mit Neurologie und Tagesklinik  
Johanniter Krankenhaus Bonn  
Johanniter Str. 1-3  
53111 Bonn  
Andreas.Jacobs@johanniter-kliniken.de

## **Zusammenfassung**

Sarkopenie und Frailty sind ausgesprochen häufige, alltagsrelevante und Lebensqualität- beeinflussende geriatrische Syndrome. Das Vorkommen dieser Syndrome in, und der Einfluss dieser Syndrome auf alters-assozierte neurologische Erkrankungen wie Parkinson-, Alzheimer-Erkrankung und Schlaganfall ist jedoch wenig verstanden. Dieser Übersichtsartikel stellt die Konzepte von Sarkopenie und Frailty vor, arbeitet die Relevanz der Symptome beim alten Menschen heraus, und stellt dann die bis dato vorliegende Literatur zum Thema Sarkopenie/Frailty bei den oben genannten neurologischen Erkrankungen beispielhaft vor. Erste Studien weisen auf eine hohe Ko-Inzidenz, und einen großen Einfluss dieser Syndrome auf Parkinson-, Alzheimer-Erkrankung und Schlaganfall hin. Auch gibt es Hinweise auf gemeinsame Ursachen / Pathophysiologien von Sarkopenie / Frailty, und z.B. der Alzheimer-Erkrankung. Zusammenfassend besteht ein ausgeprägtes Defizit an Wissen über die Zusammenhänge zwischen den beiden geriatrischen Syndromen Sarkopenie und Frailty, und alters-assozierten neurologischen Erkrankungen. Eine umfassende und Alltags-orientierte neurologische Therapie ist nur möglich, wenn die Interaktion dieser geriatrischen Syndrome mit neurologischen Erkrankungen besser verstanden, und die gewonnenen Ergebnisse in Therapiekonzepte adäquat eingebettet werden.

## **5 deutsche Schlüsselwörter**

Alters-assozierte Syndrome; Alzheimer-Demenz, Geriatrisches Syndrom; Parkinson-Erkrankung, Schlaganfall

## **Abstract**

Sarcopenia and frailty are very common geriatric syndromes and are associated with adverse health outcomes and impaired health-related quality of life. Co-occurrences of these two syndromes with age-related neurological diseases are potentially high however not well investigated. Moreover, it is not well understood how these syndromes interact with neurological diseases such as Parkinson's and Alzheimer's disease, and stroke. This article introduces the currently most accepted concepts of sarcopenia and frailty, discusses the potential relevance of the syndromes for the geriatric patient, and presents examples of studies that investigated potential interactors between the above-mentioned geriatric and neurological syndromes / conditions. First results indicate that (i) the co-occurrences of the above-mentioned geriatric syndromes and age-related neurological diseases are indeed high, (ii) sarcopenia and frailty can obviously influence the clinical state of neurological diseases to a relevant extent, and (iii) at least some common causes and pathophysiological processes confer the geriatric and neurological conditions. In summary, it is obvious that a profound knowledge about the interaction of sarcopenia / frailty and age-associated neurological conditions is actually not available. Such knowledge would have an enormous potential for improved therapy of these neurological conditions.

## **5 englische Keywords**

Age-associated syndromes; Alzheimer's disease; geriatric syndrome; Parkinson's disease; Stroke

## Einführung

Sarkopenie und Frailty sind die wohl meist-diskutierten und -untersuchten Syndrome der Geriatrie der letzten 10 Jahre (**Abbildung 1**). Sie haben nun einen berechtigt wichtigen Platz in der Geriatrie eingenommen, da sie mit ausgeprägten Einschränkungen der Alltagskompetenz (ADL), der Lebensqualität und der Lebenserwartung des alternden und alten Menschen einhergehen. Die Relevanz dieser Syndrome im Rahmen von neurologischen Erkrankungen ist bisher nur ansatzweise verstanden, obwohl viel dafür spricht, dass die Interaktion dieser geriatrischen Syndrome insbesondere mit altersassoziierten neurologischen Erkrankungen enorm sein dürfte. Dieser Artikel bietet einen Überblick über diese beiden geriatrischen Syndrome aus dem neurogeriatrischen Blickwinkel.

## Sarkopenie

### *Begriffsbestimmung und Epidemiologie*

Sarkopenie entstammt dem Griechischen und setzt sich aus dem Wort *sarx* (Fleisch) und *penia* (Mangel) zusammen. In der Geriatrie wird darunter heute der altersassoziierte Muskelschwund und der damit verbundene Muskelkraftverlust verstanden. Den Begriff Sarkopenie hat Rosenberg erstmals 1989 eingeführt [1]. Sarkopenie (Verlust von Muskel und Körpergewicht) ist abzugrenzen von Mangelernährung (Verlust von Fettgewebe und Körpergewicht) und Kachexie (kombinierter Verlust von Fett, Muskel und Körpergewicht). Wissenschaftlich hat man sich zunächst vorwiegend mit der Bestimmung der Muskelmasse beschäftigt. Gegenwärtig findet vor allem die Doppelröntgen-Absorptiometrie (*dual energy X-ray absorptiometry*, DXA) bzw. die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) zur Messung der Muskelmasse Anwendung. Die Diagnose der Sarkopenie stützte sich in dieser Zeit ausschließlich auf die Muskelmasse und wurde beim Unterschreiten eines bestimmten Grenzwertes gestellt. Im Verlauf haben Untersuchungen gezeigt, dass die Muskelmasse alleine den Kraftverlust und vor allem den Verlust von muskulärer Funktionalität nicht erklärt [2]. Die muskuläre Funktionalität ist eine für den Betroffenen hochrelevante Größe in Bezug auf Mobilität, Selbstständigkeit und Lebensqualität. Die Folge sind Beeinträchtigungen vielfältiger Alltagsfunktionen (*activities of daily living*, ADL; *instrumented ADL*, IADL) mit Einschränkungen von Bewegung, Ausdauer, Belastbarkeit, körperlicher Aktivität und Mobilität mit konsekutiver Gefahr von Stürzen und Frakturen. Damit gehen auch Einschränkungen der Lebensqualität und eine erhöhte Mortalität sowie einher. Deshalb wird in der heutigen Definition der Sarkopenie gemäß der europäischen Konsensusdefinition neben der Muskelmasse zusätzlich ein Maß für die Muskelkraft (Handkraft) und für die Muskelfunktion (Ganggeschwindigkeit) berücksichtigt [3] (**Tabelle 1**). Untersuchungen bezüglich der Häufigkeit von Sarkopenie mittels der vorgenannten Konsensusdefinition zeigen, dass 32% der Männer und 17% der Frauen über 65 Jahre von Sarkopenie betroffen sind [4]. Der wichtigste Risikofaktor für Sarkopenie scheint die physikalische Inaktivität zu sein [5].

Als Ursache des zunehmenden Muskelabbaus werden unterschiedliche Faktoren diskutiert. Insgesamt kommt es zu einem Missverhältnis anaboler Stimuli zugunsten kataboler Einflüsse. Dabei spielen hormonelle Veränderungen (Testosteron, Wachstumshormon, IGF-1), pro-inflammatorische Zytokine (IL-6, TNF-alpha), mitochondriale Dysfunktion und mikrovaskuläre Veränderungen ebenso eine Rolle wie genetische Faktoren (Vitamin D

Rezeptor, Myf-5, Myogenin), körperliche Inaktivität, Komorbiditäten und Mangel an Vitamin- und proteinreicher Kost [3]. Neben der klinisch offensichtlichen (i) Muskelatrophie an den Extremitäten (**Abbildung 2**) dienen als Maße für die Sarkopenie ein (ii) verminderter Umfang des Unterschenkels, die (iii) verminderte Muskelkraft (gemessen mittels Hand-Dynamometer), die (iv) verminderte Ganggeschwindigkeit und die (v) verminderte Muskelmasse [3], [6]. Mittels Ultraschall, CT oder MRT kann der Muskelabbau bildgebend dokumentiert werden (**Abbildung 3**). Bisher gibt es wenig Daten über elektroneurographische und –myographische Veränderungen, die mit der Sarkopenie vergesellschaftet sind [7]. Eine Stufendiagnostik der Sarkopenie in Anlehnung an [8] ist in **Abbildung 4** dargestellt.

### *Sarkopenie in der Geriatrie*

Da die Muskulatur eine zentrale Rolle für die Mobilität und folglich für die Selbstständigkeit spielt, ist Sarkopenie mit dem Auftreten von Mobilitätseinschränkungen verbunden [9]. Darüber hinaus ist Sarkopenie mit einer um den Faktor 3.2 erhöhten Sturzwahrscheinlichkeit beim alten Menschen assoziiert [10]. Neben den funktionellen Auswirkungen der Sarkopenie auf die Betroffenen können metabolische Veränderungen des in der Qualität verringerten Muskels einen pro-inflammatorischen Zustand begünstigen. Dadurch kann v.a. der Anteil an viszeralem Fettgewebe zunehmen und damit das kardiovaskuläre Risiko erhöhen und das Entstehen von Diabetes, Krebs, Demenz und Depression fördern [11]. Damit ist es nicht verwunderlich, dass Sarkopenie mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [12].

### *Sarkopenie in der Neurologie*

Das Syndrom des Verlustes von Masse und Funktion von Muskel hat, ausgenommen im Bereich der Muskelerkrankungen, bis dato wenig Beachtung in der Neurologie gefunden. Es gibt allerdings immer mehr Hinweise, dass die Sarkopenie nicht nur eine „bystander“ Rolle (nach dem Motto: Immobilität = Muskelverlust = Schwäche) spielt, sondern vielmehr ein mit akuten und chronischen neurologischen Krankheiten pathophysiologisch verzahntes Syndrom darstellt. So untersuchte eine vor wenigen Jahren publizierte Arbeit [13] 70 Patienten mit früher Alzheimer-Demenz (AD) sowie 70 nicht demente Kontrollen mittels MRI, neuropsychologischer Testung und DXA. In der Arbeit war die fettfreie Körpermasse (FFM, *lean mass*, korreliert hochgradig mit Muskelmasse) in der AD-Gruppe signifikant erniedrigt, auch nach Korrektur für die (in der AD-Gruppe ebenfalls reduzierte) physikalische Aktivität. Dies deutet darauf hin, dass AD und Sarkopenie gemeinsame pathogenetische Mechanismen haben, die über physikalische Inaktivität hinausgehen. Interessanterweise waren auch Hirnatrophie (hier insbesondere der weißen Substanz), die Insulinspiegel und kognitive Leistungsfähigkeit signifikant mit FFM korreliert. Insulin spielt eine Rolle im Erhalt von weisser Substanz [14], und die Autoren spekulieren dass eine - über Insulin vermittelte - reduzierte anabole Wirkung sowohl auf den Muskel wie auf die weisse Hirnmasse ein möglicher ursächlicher Mechanismus für die beobachtete Koinzidenz ist. Ein anderer gemeinsamer Mechanismus könnten inflammatorische Prozesse sein, die sowohl bei AD als auch bei Sarkopenie beobachtet werden [15].

Bei den inflammatorischen Prozessen könnte Interleukin 6 (IL6) eine verbindende Rolle zwischen Sarkopenie (erhöhte IL6-Spiegel wurden bei der Sarkopenie wiederholt gemessen)

und Neurodegeneration spielen. Darauf weist - zumindest indirekt - eine Arbeit an Parkinsonpatienten hin, in welcher der IL6-Serumspiegel von 44 untersuchten Parkinsonpatienten signifikant höher war als in 22 Kontrollen [16]. Die Unterschiede wurden vor allem durch Parkinsonpatienten mit Problemen bei muskulär anspruchsvollen Aktivitäten (Sitz-Stand Transfer, erschwerte Gleichgewichtsübungen), und überraschenderweise nicht durch die Schwere der Erkrankung per se getriggert.

Auch das katabole Zytokin Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) kann Alterungsprozesse (inklusive Sarkopenie) triggern. Eine Hemmung von TNF- $\alpha$  führt im Tiermodell zu einer Verminderung von Verlust an skelettaler Muskelmasse [17]. Interessanterweise wurde kürzlich ein Modell für die Induktion von Alterungsprozessen (inklusive Sarkopenie) durch *hypothalamische* TNF- $\alpha$ -Erhöhung in Mikroglia vorgestellt [18]. Dies induziert im Hypothalamus über eine gesteigerte Produktion von *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- $\kappa$ B) in der Nervenzelle eine reduzierte Gonadoliberin-Freisetzung, was wiederum zu einer beschleunigten Alterung und verstärkten Inflammation von peripheren Organen inklusive Muskulatur führt. Die Inflammation der Organe wiederum wirkt sich auf die Entzündung und TNF- $\alpha$  Produktion im Hypothalamus aus, und führt damit zu einem Circulus vitiosus (**Abb. 5A**) [18]. Es sollte herausgestellt werden, dass in dieser Arbeit die dysregulierte Mikrogliazelle im Bereich des Hypothalamus eine maßgebliche Funktion in der Steuerung der Alterung (Verlust von Muskel, Knochen, Haut und regenerativem Potential der Gewebe inklusive des Gehirns) zugeschrieben wird. Das würde bedeuten, dass Mikrogliazellen des Gehirns nicht nur maßgeblich bei der Steuerung des neuronalen Zelluntergangs bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. der Alzheimer Erkrankung, eine Rolle spielen (**Abb. 5B**) [19], sondern über eine neurohumorale Achse bei der zentralen Steuerung von Alterungsprozessen beteiligt sind.

Auch in akuten Erkrankungen wie dem Schlaganfall spielt der Verlust von Muskelmasse in Folge des Ereignisses eine zentrale und Prognose-beeinflussende Rolle, und es gibt auch hier Hinweise dass dieser Verlust nicht nur durch die Inaktivität bedingt ist [20]. So verlieren Mäuse nach experimentellem Schlaganfall innerhalb von 5 Tagen bis zu 20% ihres Körpergewichtes, und dieser Gewichtsverlust ist ausgeprägt stark korreliert mit der Größe des Schlaganfalls [20]. Auch hier dürfte TNF- $\alpha$  eine zentrale verbindende Rolle spielen [21]. Für einiges Aufsehen im Parkinson- [22] und AD-Feld [23] hat die Beobachtung gesorgt, dass Hochregulation von *proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$*  (PGC-1 $\alpha$ ) in den entsprechend gefährdeten Nervenzellen protektiv wirkt. In dem Zusammenhang ist interessant, dass eine sehr gut durchgeführte Arbeit an alternden Mäusen mit leicht überexprimiertem PGC-1 $\alpha$  in der Skelettmuskulatur zeigen konnte (i) dass in der Muskulatur die mitochondriale Funktion, die neuromuskulären Endplatten und die muskuläre Integrität generell besser erhalten waren, und (ii) dass die Mäuse weniger alters-assoziierten Verlust an Knochendichte, weniger chronische systemische Inflammation, und eine erhöhte Insulin-Sensitivität hatten [24]. Dies ist ein Beispiel, wie Sarkopenie nicht nur eine Folge eines (gemeinsamen) ursächlichen Prozesses sein muss, sondern auch selbst systemische Auswirkungen haben kann, die mit grosser Wahrscheinlichkeit auch neurologische Systeme mit einbeziehen.

Dass Sarkopenie und Neurologie nicht nur über systemische oder zentrale Prozesse miteinander verknüpft sind, sondern möglicherweise auch das periphere Nervensystem eine Rolle spielt, ist in einer aktuellen Arbeit gezeigt worden. Von 149 untersuchten

Studienteilnehmern zeigten 23 Teilnehmer elektromyographische Hinweise für eine Schädigung des 2. Motoneurons. Dabei wiesen 17 von ihnen eine Sarkopenie auf und nur 6 Teilnehmer waren der Kontrollgruppe zuzuordnen ( $p=0.029$ ) [7]. Inwieweit ein primärer Verlust der Motoneuronen den Muskelmasseverlust erklärt, oder ob eine Degeneration der neuromuskulären Endplatte die Sarkopenie verursacht und folglich im Sinne eines *dying backward* die Motoneuronen absterben [25], ist unklar. Auch können systemische Effekte der genannten Neuroinflammation eine Rolle spielen.

### *Management von Sarkopenie*

In der „Behandlung“ der Sarkopenie steht gegenwärtig im Fokus eine Kombination von Kraft- und Ausdauertraining in Kombination mit einer bedarfsgerechten Energie- und Nährstoffzufuhr mit Fokus auf Eiweiß, Aminosäuren und Vitamin D [6]. Der Proteinbedarf bei Vorliegen einer Sarkopenie liegt bei 1.0-1.2 g Protein/kgKG/Tag und bei 1.2-1.5 g/kgKG/Tag bei zusätzlicher Erkrankung (z.B. Pneumonie). Vorsicht ist geboten bei einer Niereninsuffizienz ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ). Pro Mahlzeit sollten 25-30 g Protein mit 2.5-2.8 g Leucin eingenommen werden. Proteinreiche Kost hat offensichtlich nur einen positiven Einfluss auf den Muskelaufbau, wenn parallel dazu ein Muskeltraining durchgeführt wird mit einer Kombination von Ausdauer- (30 min/Tag) und Krafttraining (15 min/ jeden 2. Tag). Das Ziel der Intervention mit Ernährung und körperlichem Training bei Sarkopenie und Frailty (s.u.) liegt in der Verbesserung der Funktionalität (ADL), Verhinderung von Stürzen und Immobilität und einer verminderten Mortalität. Dieses therapeutische Konzept muss in den kommenden Jahren weiter entwickelt werden in Bezug auf das gezielte Eingreifen in die zugrunde liegenden steuernden molekularen Mechanismen und pro-inflammatorischen Abläufe (z.B. Mikroglia).

## **Frailty**

### *Begriffsbestimmung und Epidemiologie*

Das Konzept der Frailty, im deutschen gerne mit Gebrechlichkeit übersetzt, versucht den älteren Patienten in seiner Verletzlichkeit gegenüber äußeren und inneren Einflussfaktoren zu beschreiben. Im Vergleich zur Sarkopenie, bei der der Fokus auf die Muskulatur gerichtet ist, möchte das Konzept der Frailty alle Organsysteme umfassen bzw. sogar psychische und soziale Faktoren berücksichtigen. Wenngleich die Sinnhaftigkeit eines solchen Konzeptes z.B. zur Identifikation von Hochrisikopatienten oder zur Therapieentscheidungsfindung in der Geriatrie offensichtlich ist, bleibt eine allgemein anerkannte Operationalisierung dieses Konzeptes eine ungelöste Frage. Gegenwärtig werden zwei konkurrierende Frailty-Konzepte diskutiert (**Tabelle 1**). In dem Konzept nach Fried et al. werden vor allem physische Komponenten (physischer Phänotyp) berücksichtigt [26]. Dabei spielen die (i) Handkraft, (ii) Ganggeschwindigkeit, (iii) körperliche Aktivität, (iv) subjektive Erschöpfung und (v) Gewichtsverlust eine Rolle. Werden in mindestens drei Domänen die Grenzwerte erreicht, liegt eine Gebrechlichkeit vor. Das weiter gefasste Konzept von Rockwood et al. [27] berücksichtigt neben physischen Komponenten auch psychische und soziale Einschränkungen (*multidimensionales Konzept*; **Abb. 6**). Die Summe der Defizite aus den drei genannten Domänen reflektiert in diesem Modell den Grad der Gebrechlichkeit. Im Gegensatz zur Sarkopenie besteht für die Frailty kein Konsens bezüglich der Operationalisierung. Tendenziell scheint jedoch der physische Phänotyp zukünftig eine

größere Rolle zu spielen [28]. Untersuchungen zur Häufigkeit der Frailty nach Fried et al. zeigen innereuropäische Schwankungen der Häufigkeit bei Personen über 65 Jahre im Bereich zwischen 6% und 27% [29].

### *Frailty in der Geriatrie*

Für beide Frailty-Konzepte wurde in longitudinalen Untersuchungen eine erhöhte Mortalität für Patienten mit einer Frailty gezeigt [26], [27]. Trotz des fehlenden Konsenses bezüglich einer einheitliche Bestimmung der Frailty haben die verschiedenen Maßstäbe klare Assoziationen von Frailty mit z.B. der Krankenhausaufenthaltsdauer, der Einweisung in ein Pflegeheim oder der Krankenhausmortalität ergeben [30]. Frailty-Screenings haben daher zunehmend Einzug zur Therapieentscheidung z.B. in der Onkologie, der Nephrologie und der Chirurgie gehalten.

### *Frailty in der Neurologie*

Es gibt einige Arbeiten, die den Zusammenhang von kognitiven Einschränkungen von alten Menschen mit und ohne neurologische Erkrankungen, und Frailty untersucht haben. Hier sind zwei sehr aufwändig durchgeführte Arbeiten hervorzuheben, die anhand von post-mortem Untersuchungen und klinischen Daten zu Frailty den Einfluss von Hirn-Pathologie auf das Frailty-Syndrom untersuchten [31], [32]. In der ersten Arbeit wurden die Pathologien in 165 Gehirnen von verstorbenen Teilnehmern am *Rush Memory and Aging Project* mit Auftreten von Frailty-Symptomen zu Lebzeiten verglichen. Nur Alzheimer-Pathologie, nicht aber Lewy-Pathologie (Nervenzellverlust in der Substantia nigra, ein Kriterium für die post-mortem Diagnose vom idiopathischen Parkinsonsyndrom) oder zerebrale Infarkte zeigten eine Assoziation mit dem *Auftreten* von Frailty. Überraschenderweise war dieser Zusammenhang nicht davon abhängig, ob die Personen dement waren oder nicht (Nebenbei: 42% der 89-Jährigen *Nicht*-Dementen haben bildgebende Befunde die mit der Diagnose Alzheimer-Erkrankung vereinbar sind [33]), was von den Autoren so interpretiert wurde, dass Alzheimer-Pathologie nicht nur ein Trigger für die entsprechende Demenzform, sondern auch für das Auftreten von Frailty darstellt. In der zweiten Arbeit von derselben Arbeitsgruppe wurde anhand von fast 800 Hirn-Autopsien nachgewiesen, dass sowohl Alzheimer-, wie auch Lewy-assoziierte Pathologie und zerebrale Makroinfarkte die *Progression* von Frailty über die Zeit negativ beeinflussen. Diese Arbeiten sind ein schönes Beispiel für die Relevanz von neurologischen Veränderungen auf geriatrische Syndrome. Umgekehrt gibt es eine noch karge, aber ansteigende Anzahl an Publikationen, die den Einfluss von Frailty auf (den Verlauf von) neurologische(n) Erkrankungen darstellen. Nicht überraschend finden sich signifikante Zusammenhänge z.B. bei der Alzheimer- [34] und Parkinsonerkrankung [35], und bei Schlaganfall [36].

### *Management von Frailty*

Das Ziel der (neuro)geriatrischen Arbeit ist es, durch eine bedarfsgerechte frühzeitige multimodale Intervention bei Menschen mit Frailty der Entwicklung von Pflegebedürftigkeit entgegenzuwirken. Ähnlich wie bei der Sarkopenie kann Frailty positiv beeinflusst werden

durch regelmäßigen Sport und protein- und vitaminreiche Ernährung einschließlich Vitamin D. Sportliche Aktivität verbessert die Funktionalität (z.B. Ganggeschwindigkeit, Standsicherheit, Treppensteigen, Gleichgewicht) und vermindert Depression und Angst vor Stürzen. Diese multi-dimensionalen Maßnahmen sollen damit den Teufelskreis von Sarkopenie/Frailty => Gangunsicherheit => Stürze => Frakturen durchbrechen und Immobilität und Pflegebedürftigkeit verhindern (**Abb.7**).

### **Fazit für die Praxis: Kernaussagen und konkrete Handlungsanweisungen als kurze Aufzählung (max. 1000 Zeichen, inkl. Leerzeichen)**

- Sarkopenie (altersbedingter Verlust von Muskelmasse, -kraft und -funktion) und Frailty (konzeptueller Begriff für physische Einschränkungen [mit/ohne psychische Komponenten]) sind häufige geriatrische Syndrome mit hoher Relevanz für die Betroffenen.
- Sarkopenie/Frailty-induzierte Einschränkungen der Mobilität und Kognition führen zum Teufelskreis von Stürzen/Frakturen und konsekutiver Immobilität und Pflegebedürftigkeit
- Ziel der (neuro)geriatrischen Arbeit ist es, diesen Teufelskreis zu durchbrechen und Pflegebedürftigkeit zu verhindern; eine Kombination von gezieltem körperlichen und geistigen Training in Verbindung mit protein- und vitaminreicher Kost unter Berücksichtigung von Komorbiditäten stellt die gegenwärtige Arbeitsgrundlage dar.
- Sarkopenie und Frailty sind stark mit sowohl chronischen wie auch akuten alters-assoziierten neurologischen Krankheiten vergesellschaftet, und können die Progression und die Prognose dieser Krankheiten (z.B. M. Alzheimer, M. Parkinson, Schlaganfall) relevant beeinflussen.
- Erste Hinweise deuten darauf hin, dass auch der umgekehrte Sachverhalt vorliegen kann: Neurologische Krankheiten / Pathologien können Sarkopenie und Frailty verursachen und die Progression beschleunigen; insgesamt sind die Zusammenhänge aber noch wenig verstanden, und müssen dringend intensiver erforscht werden.
- Sarkopenie und Frailty sollten beim alten neurologischen Patienten mit in den diagnostischen Algorithmus aufgenommen werden.

### **Referenzen**

- [1] I. H. Rosenberg, "Summary Comment," *Am J Clin Nutr*, vol. 50, pp. 1231–3, 1989.
- [2] B. H. Goodpaster, S. W. Park, T. B. Harris, S. B. Kritchevsky, M. Nevitt, a. V. Schwartz, E. M. Simonsick, F. a. Tylavsky, M. Visser, and a. B. Newman, "The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study," *Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 61, no. 10, pp. 1059–1064, Oct. 2006.
- [3] A. J. Cruz-Jentoft, J. P. Baeyens, J. M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F. C. Martin, J.-P. Michel, Y. Rolland, S. M. Schneider, E. Topinková, M. Vandewoude, and M. Zamboni, "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of

- the European Working Group on Sarcopenia in Older People.," *Age Ageing*, vol. 39, no. 4, pp. 412–23, Jul. 2010.
- [4] S. Volpato, L. Bianchi, A. Cherubini, F. Landi, M. Maggio, E. Savino, S. Bandinelli, G. P. Ceda, J. M. Guralnik, G. Zuliani, and L. Ferrucci, "Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm.," *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 69, no. 4, pp. 438–46, Apr. 2014.
- [5] J. E. Morley, A. M. Abbatecola, J. M. Argiles, V. Baracos, J. Bauer, S. Bhasin, T. Cederholm, A. J. S. Coats, S. R. Cummings, W. J. Evans, K. Fearon, L. Ferrucci, R. A. Fielding, J. M. Guralnik, T. B. Harris, A. Inui, K. Kalantar-Zadeh, B.-A. Kirwan, G. Mantovani, M. Muscaritoli, A. B. Newman, F. Rossi-Fanelli, G. M. C. Rosano, R. Roubenoff, M. Schambelan, G. H. Sokol, T. W. Storer, B. Vellas, S. von Haehling, S.-S. Yeh, and S. D. Anker, "Sarcopenia with limited mobility: an international consensus.," *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 12, no. 6, pp. 403–9, Jul. 2011.
- [6] J. M. Bauer, R. Wirth, D. Volkert, H. Werner, and C. C. Sieber, "[Malnutrition, sarcopenia and cachexia in the elderly: from pathophysiology to treatment. Conclusions of an international meeting of experts, sponsored by the BANSS Foundation].," *Dtsch. Med. Wochenschr.*, vol. 133, no. 7, pp. 305–10, Feb. 2008.
- [7] M. Drey, B. Krieger, C. C. Sieber, J. M. Bauer, S. Hettwer, and T. Bertsch, "Motoneuron loss is associated with sarcopenia.," *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 15, no. 6, pp. 435–9, Jun. 2014.
- [8] M. Cesari, R. A. Fielding, M. Pahor, B. Goodpaster, M. Hellerstein, G. A. van Kan, S. D. Anker, S. Rutkove, J. W. Vrijbloed, M. Isaac, Y. Rolland, C. M'rine, M. Aubertin-Leheudre, J. M. Cedarbaum, M. Zamboni, C. C. Sieber, D. Laurent, W. J. Evans, R. Roubenoff, J. E. Morley, and B. Vellas, "Biomarkers of sarcopenia in clinical trials—recommendations from the International Working Group on Sarcopenia.," *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*, vol. 3, no. 3, pp. 181–90, Sep. 2012.
- [9] R. R. McLean, M. D. Shardell, D. E. Alley, P. M. Cawthon, M. S. Fragala, T. B. Harris, A. M. Kenny, K. W. Peters, L. Ferrucci, J. M. Guralnik, S. B. Kritchevsky, D. P. Kiel, M. T. Vassileva, Q.-L. Xue, S. Perera, S. A. Studenski, and T.-T. L. Dam, "Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: the foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project.," *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 69, no. 5, pp. 576–83, May 2014.
- [10] F. Landi, R. Liperoti, A. Russo, S. Giovannini, M. Tosato, E. Capoluongo, R. Bernabei, and G. Onder, "Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the iSIRENTE study.," *Clin. Nutr.*, vol. 31, no. 5, pp. 652–8, Oct. 2012.
- [11] A. Pratesi, F. Tarantini, and M. Di Bari, "Skeletal muscle: an endocrine organ.," *Clin. Cases Miner. Bone Metab.*, vol. 10, no. 1, pp. 11–4, Jan. 2013.

- [12] D. L. Vetrano, F. Landi, S. Volpato, A. Corsonello, E. Meloni, R. Bernabei, and G. Onder, "Association of sarcopenia with short- and long-term mortality in older adults admitted to acute care wards: results from the CRIME study.," *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 69, no. 9, pp. 1154–61, Sep. 2014.
- [13] J. M. Burns, D. K. Johnson, A. Watts, R. H. Swerdlow, and W. M. Brooks, "Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy.," *Arch. Neurol.*, vol. 67, no. 4, pp. 428–33, Apr. 2010.
- [14] J. M. Burns, J. E. Donnelly, H. S. Anderson, M. S. Mayo, L. Spencer-Gardner, G. Thomas, B. B. Cronk, Z. Haddad, D. Klima, D. Hansen, and W. M. Brooks, "Peripheral insulin and brain structure in early Alzheimer disease.," *Neurology*, vol. 69, no. 11, pp. 1094–104, Sep. 2007.
- [15] T. J. Doherty, "Invited review: Aging and sarcopenia.," *J. Appl. Physiol.*, vol. 95, no. 4, pp. 1717–27, Oct. 2003.
- [16] P. Scalzo, A. Kümmer, F. Cardoso, and A. L. Teixeira, "Serum levels of interleukin-6 are elevated in patients with Parkinson's disease and correlate with physical performance.," *Neurosci. Lett.*, vol. 468, no. 1, pp. 56–8, Jan. 2010.
- [17] B. T. Steffen, S. J. Lees, and F. W. Booth, "Anti-TNF treatment reduces rat skeletal muscle wasting in monocrotaline-induced cardiac cachexia.," *J. Appl. Physiol.*, vol. 105, no. 6, pp. 1950–8, Dec. 2008.
- [18] G. Zhang, J. Li, S. Purkayastha, Y. Tang, H. Zhang, Y. Yin, B. Li, G. Liu, and D. Cai, "Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- $\beta$ , NF- $\kappa$ B and GnRH," *Nature*, vol. 497, no. 7448, pp. 211–216, May 2013.
- [19] A. H. Jacobs and B. Tavitian, "Noninvasive molecular imaging of neuroinflammation.," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 32, no. 7, pp. 1393–415, Jul. 2012.
- [20] N. Scherbakov, U. Dirnagl, and W. Doehner, "Body weight after stroke: lessons from the obesity paradox.," *Stroke.*, vol. 42, no. 12, pp. 3646–50, Dec. 2011.
- [21] R. Meller, "The role of the ubiquitin proteasome system in ischemia and ischemic tolerance.," *Neuroscientist*, vol. 15, no. 3, pp. 243–60, Jun. 2009.
- [22] B. Zheng, Z. Liao, J. J. Locascio, K. A. Lesniak, S. S. Roderick, M. L. Watt, A. C. Eklund, Y. Zhang-James, P. D. Kim, M. A. Hauser, E. Grünblatt, L. B. Moran, S. A. Mandel, P. Riederer, R. M. Miller, H. J. Federoff, U. Wüllner, S. Papapetropoulos, M. B. Youdim, I. Cantuti-Castelvetri, A. B. Young, J. M. Vance, R. L. Davis, J. C. Hedreen, C. H. Adler, T. G. Beach, M. B. Graeber, F. A. Middleton, J.-C. Rochet, and C. R. Scherzer, "PGC-1 $\alpha$ , a potential therapeutic target for early intervention in Parkinson's disease.," *Sci. Transl. Med.*, vol. 2, no. 52, p. 52ra73, Oct. 2010.
- [23] W. Qin, V. Haroutunian, P. Katsel, C. P. Cardozo, L. Ho, J. D. Buxbaum, and G. M. Pasinetti, "PGC-1 $\alpha$  expression decreases in the Alzheimer disease brain as a function of dementia.," *Arch. Neurol.*, vol. 66, no. 3, pp. 352–61, Mar. 2009.

- [24] T. Wenz, S. G. Rossi, R. L. Rotundo, B. M. Spiegelman, and C. T. Moraes, "Increased muscle PGC-1 $\alpha$  expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 48, pp. 20405–10, Dec. 2009.
- [25] M. Drey, C. C. Sieber, J. M. Bauer, W. Uter, P. Dahinden, R. G. Fariello, and J. W. Vrijbloed, "C-terminal Agrin Fragment as a potential marker for sarcopenia caused by degeneration of the neuromuscular junction.," *Exp. Gerontol.*, vol. 48, no. 1, pp. 76–80, Jan. 2013.
- [26] L. P. Fried, C. M. Tangen, J. Walston, a B. Newman, C. Hirsch, J. Gottdiener, T. Seeman, R. Tracy, W. J. Kop, G. Burke, and M. a McBurnie, "Frailty in older adults: evidence for a phenotype.," *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 56, no. 3, pp. M146–56, Mar. 2001.
- [27] K. Rockwood, X. Song, C. MacKnight, H. Bergman, D. B. Hogan, I. McDowell, and A. Mitnitski, "A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people.," *CMAJ*, vol. 173, no. 5, pp. 489–95, Aug. 2005.
- [28] J. E. Morley, B. Vellas, G. A. van Kan, S. D. Anker, J. M. Bauer, R. Bernabei, M. Cesari, W. C. Chumlea, W. Doehner, J. Evans, L. P. Fried, J. M. Guralnik, P. R. Katz, T. K. Malmstrom, R. J. McCarter, L. M. Gutierrez Robledo, K. Rockwood, S. von Haehling, M. F. Vandewoude, and J. Walston, "Frailty consensus: a call to action.," *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 14, no. 6, pp. 392–7, Jun. 2013.
- [29] B. Santos-Eggimann, P. Cuénoud, J. Spagnoli, and J. Junod, "Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries.," *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 64, no. 6, pp. 675–81, Jun. 2009.
- [30] D. Basic and C. Shanley, "Frailty in an Older Inpatient Population: Using the Clinical Frailty Scale to Predict Patient Outcomes.," *J. Aging Health*, Nov. 2014.
- [31] A. S. Buchman, J. A. Schneider, S. Leurgans, and D. A. Bennett, "Physical frailty in older persons is associated with Alzheimer disease pathology.," *Neurology*, vol. 71, no. 7, pp. 499–504, Aug. 2008.
- [32] A. S. Buchman, L. Yu, R. S. Wilson, J. A. Schneider, and D. A. Bennett, "Association of brain pathology with the progression of frailty in older adults.," *Neurology*, vol. 80, no. 22, pp. 2055–61, May 2013.
- [33] C. R. Jack, H. J. Wiste, S. D. Weigand, W. A. Rocca, D. S. Knopman, M. M. Mielke, V. J. Lowe, M. L. Senjem, J. L. Gunter, G. M. Preboske, V. S. Pankratz, P. Vemuri, and R. C. Petersen, "Age-specific population frequencies of cerebral  $\beta$ -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50–89 years: a cross-sectional study," *Lancet Neurol.*, vol. 13, no. 10, pp. 997–1005, Sep. 2014.
- [34] S. M. Oosterveld, R. P. C. Kessels, R. Hamel, I. H. G. B. Ramakers, P. Aalten, F. R. J. Verhey, N. Sistermans, L. L. Smits, Y. A. Pijnenburg, W. M. van der Flier, M. G. M. Olde Rikkert, and R. J. F. Melis, "The influence of co-morbidity and frailty on the clinical

manifestation of patients with Alzheimer's disease.," *J. Alzheimers. Dis.*, vol. 42, no. 2, pp. 501–9, Jan. 2014.

- [35] K. P. Roland, J. M. Jakobi, G. R. Jones, and C. Powell, "Quality of life as a determinant of frailty phenotype in community-dwelling persons with Parkinson's disease.," *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 60, no. 3, pp. 590–2, Mar. 2012.
- [36] J. F. Easton, C. R. Stephens, and M. Angelova, "Risk factors and prediction of very short term versus short/intermediate term post-stroke mortality: A data mining approach.," *Comput. Biol. Med.*, vol. 54, pp. 199–210, Nov. 2014.
- [37] R. Roubenoff, "Sarcopenia: effects on body composition and function.," *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 58, no. 11, pp. 1012–7, Nov. 2003.

## Abbildungslegenden

Abbildung 1: In Pubmed gelistete Publikationen mit dem Stichwort „Frailty“ oder „Sarkopenie“ im Verlauf der letzten Jahrzehnte.

Abbildung 2: Zeichen der Muskelatrophie ohne Hinweis auf Faszikulationen als Hinweis auf Sarkopenie. Umfang Unterschenkel < 31 cm. Maßgeblich für die Diagnose der Sarkopenie sind neben der Muskelatrophie das Vorliegen von eingeschränkter Handkraft und verminderter Ganggeschwindigkeit.

Abbildung 3: Oberschenkelquerschnitt eines 25-jährigen im Vergleich zu einem 75-jährigen [37].

Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus der Sarkopenie. Neben Muskelatrophie muss die Ganggeschwindigkeit und die Handkraft erhoben werden. Neben der Doppelröntgen Absorptiometrie kann auch mit hoher Verlässlichkeit eine nebenwirkungsfreie Bioimpedanzmessung durchgeführt werden.

Abbildung 5: Rolle der Mikroglia in der Steuerung von Alterung (A) und bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. der Alzheimer-Demenz (B). Eine neue Arbeitshypothese besagt, dass die dysregulierten Mikrogliazellen der Hypothalamusregion über eine veränderte Hormonausschüttung (neurohumorale Achse) zum Verlust des regenerativen Potentials der Gewebe, und damit zur Alterung, führt (A). Bei der Alzheimer Demenz kommt es über eine chronische Stimulation von Mikrogliazellen über eine neurotoxische Zytokinausschüttung (IL-6, TNF- $\alpha$ ) zur Neurodegeneration (B).

Abbildung 6: Überlappung der Syndrome Frailty und Sarkopenie

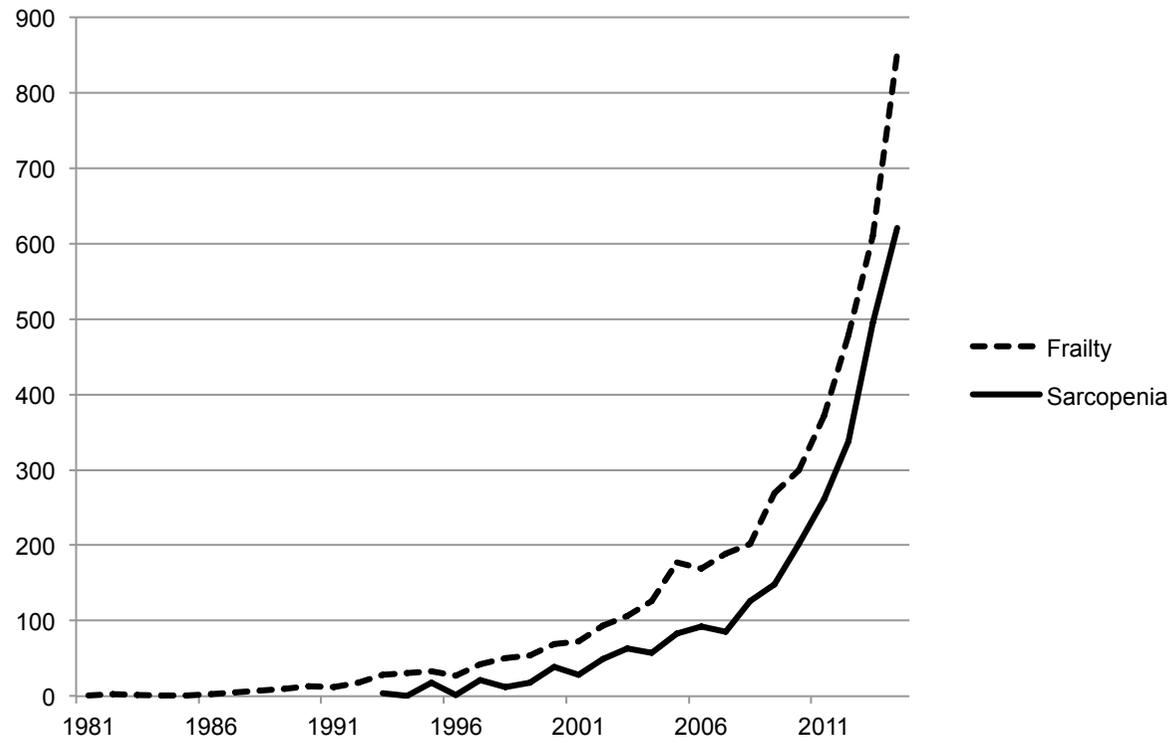
Abbildung 7: Teufelskreis Sarkopenie/Frailty getriggert Stürze im Alter. Ein Sturz führt zu Schmerzen mit Angst vor neuen Stürzen. Dies hat Trainingsmangel mit Aggravation der Gangunsicherheit zur Folge. Rückzug und Inaktivität führen zum weiteren Verlust von Knochensubstanz (Osteoporose) und Muskel (Sarkopenie). Dadurch ist bei einem erneuten Sturz die Gefahr eines Knochenbruchs erhöht.

**Tabelle 1**

<b>Sarkopenie</b>	<b>Frailty</b>	<b>Frailty</b>
	Physischer Phänotyp [26]	Multidimens. Konzept [27]
Muskelmasse	Gewichtsverlust	physische Einschränkungen
Muskelkraft	Handkraft	psychische Komponenten
Muskelfunktion	Ganggeschwindigkeit	soziale Faktoren
	körperliche Aktivität	
	subjektive Erschöpfung	

Übersicht über die derzeit meist-akzeptierten Definitionen von Sarkopenie und Frailty, und den Komponenten der Definitionen.

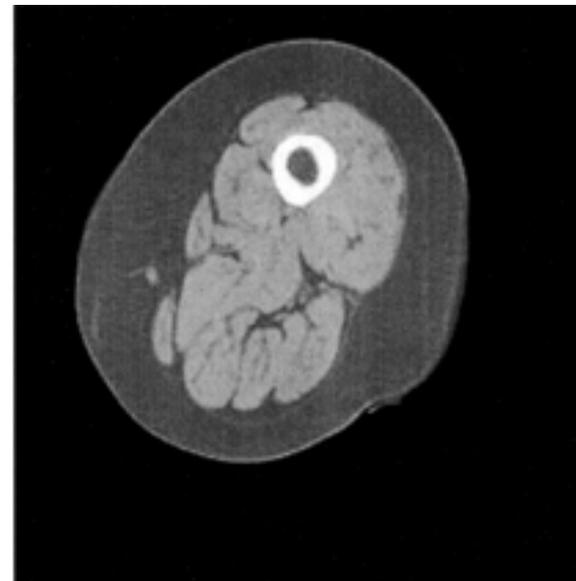
Maetzler et al. Nervenarzt  
**Abbildung 1**



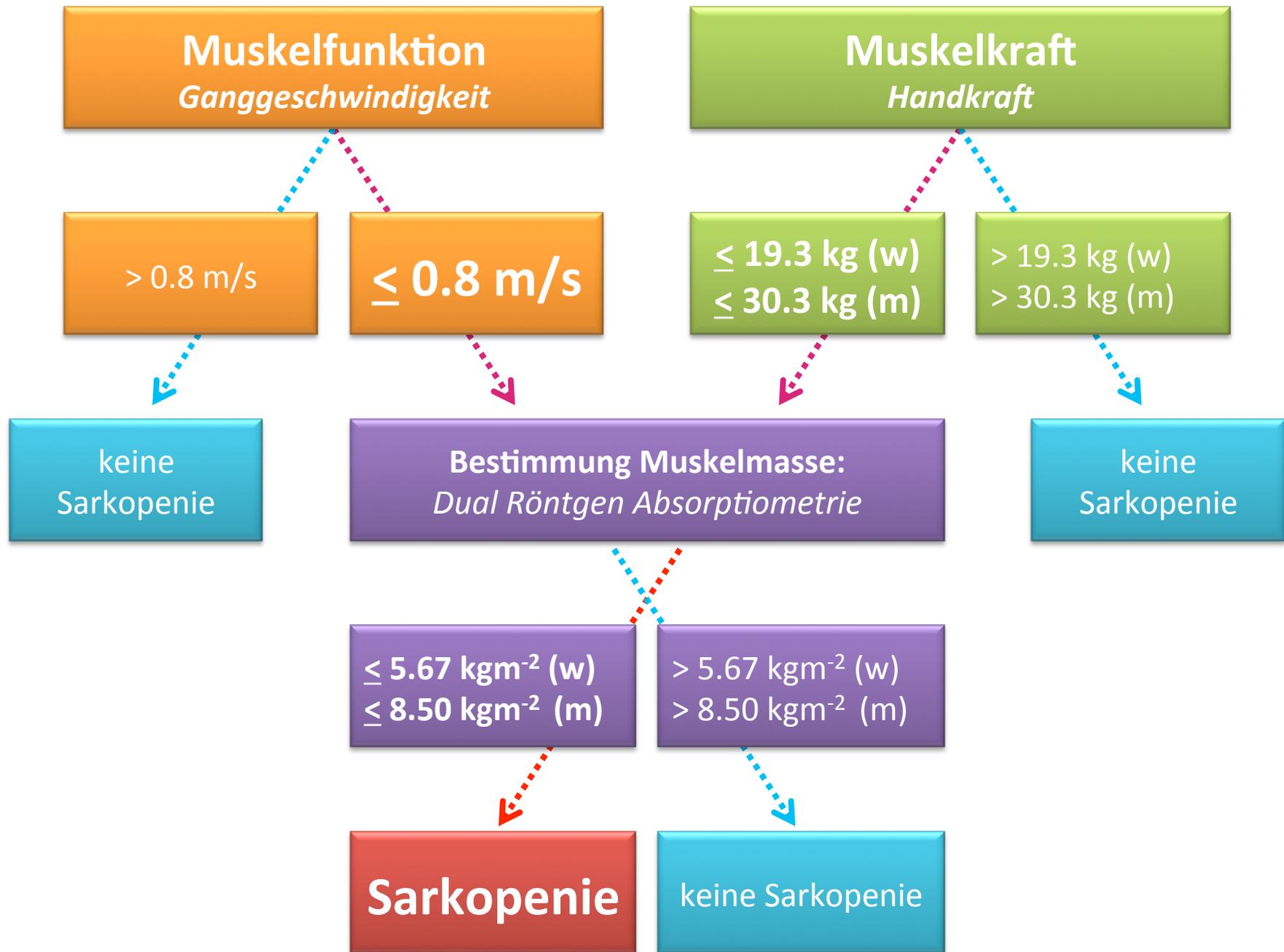
Maetzler et al. Nervenarzt  
**Abbildung 2**



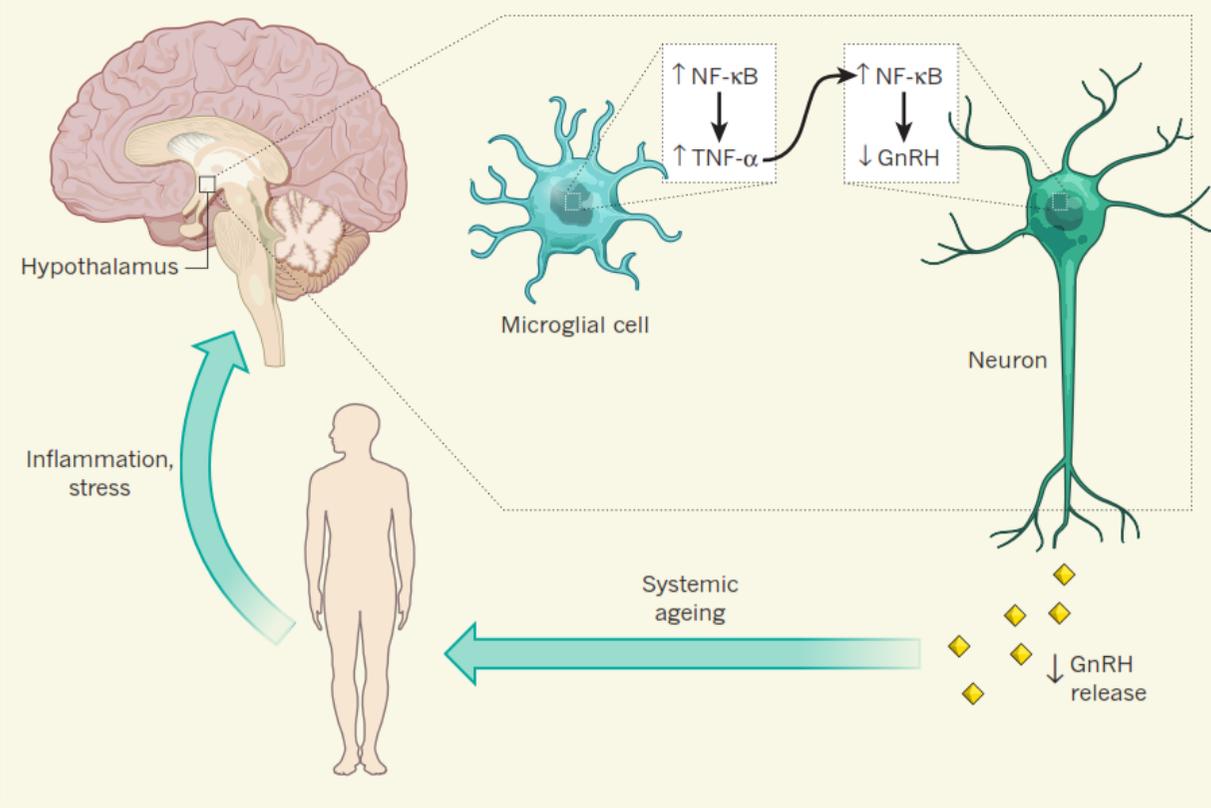
Maetzler et al. Nervenarzt  
**Abbildung 3**



Maetzler et al. Nervenarzt  
Abbildung 4

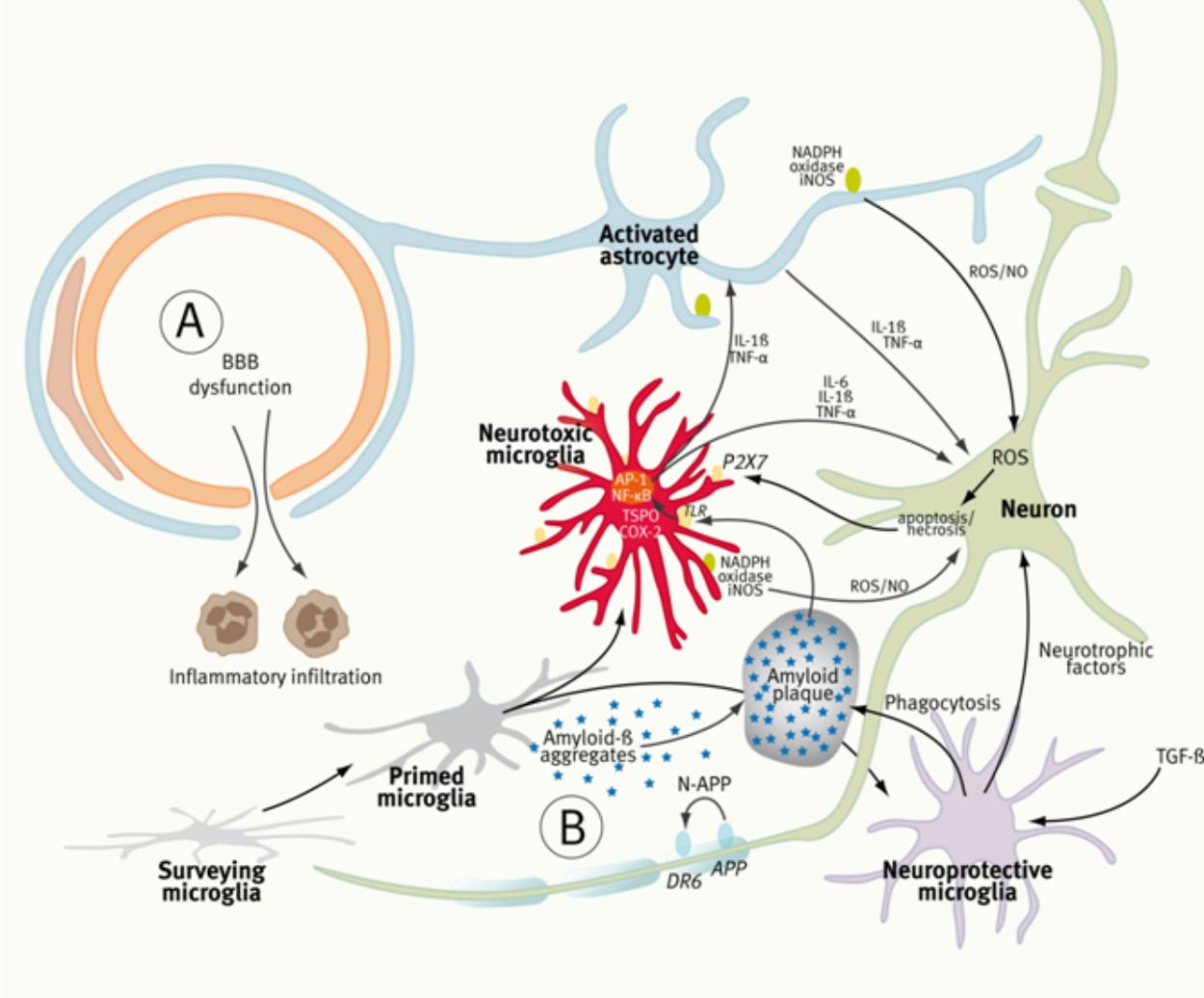


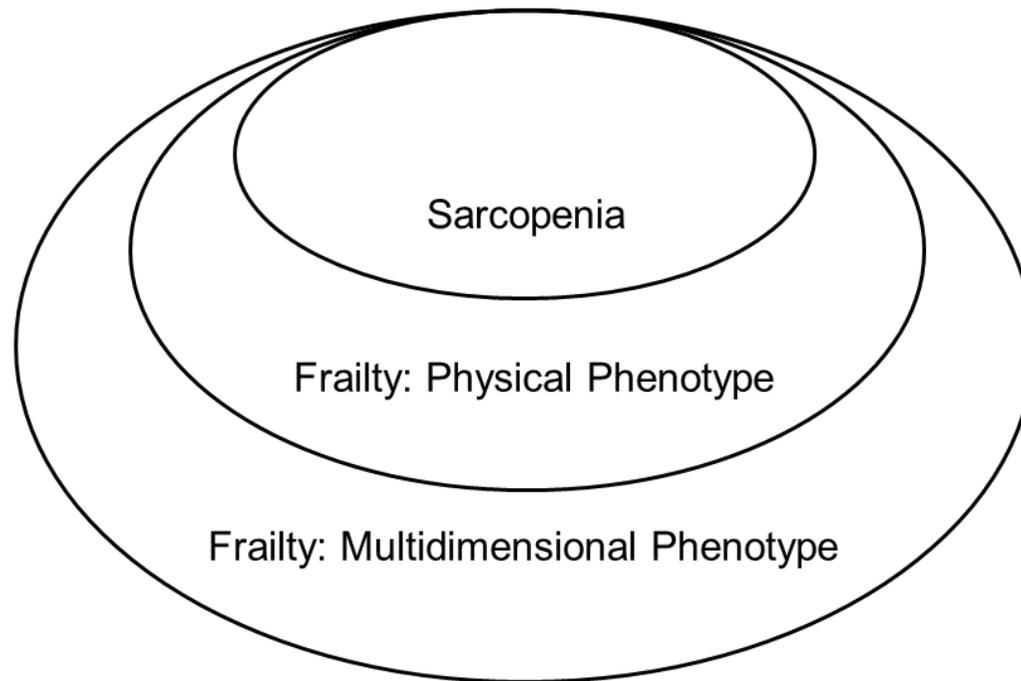
Maetzler et al. Nervenarzt  
**Abbildung 5A**



Maetzler et al. Nervenarzt

**Abbildung 5B**





Maetzler et al. Nervenarzt  
**Abbildung 7**

