

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor Prof. Dr. med. Martin Reincke

Parkinsonsyndrome und neurogene Sarkopenie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jan-Peter Krenovsky

aus

München

Jahr

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Drey

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Mathias Elstner
Prof. Dr. Susanne Schneider-Pils

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Ralf Schmidmaier

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.03.2024

Affidavit



Krenovsy, Jan-Peter

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Sarkopenie im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen –
Querschnittsuntersuchung des Parkinsonsyndroms

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 10.02.25
Ort, Datum

Jan Krenovsky
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit.....	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Publikationsliste.....	6
1.Einleitung.....	7
1.1Sarkopenie.....	8
1.2Idiopathisches Parkinson Syndrom und atypische Parkinson Syndrome.....	11
1.3Sarkopenie und Parkinson Syndrome.....	13
2.Zusammenfassung der Arbeit:.....	15
2.1Zusammenfassung.....	16
2.2Abstract:.....	18
3.Publikation I.....	20
4.Publikation II.....	21
5.Literaturverzeichnis.....	22
Danksagung.....	25

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Erkrankung
CBD	Kortikobasale Degeneration
DLK	Demenz mit Lewy-Körpern
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
iPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
MDS	International Parkinson and Movement Disorder Society
MND	Motorneuronenerkrankung
MSA	Multisystematrophie
MU	Motorische Einheit
MUNE	Motor unit number estimation
MUNIX	Motor unit number index
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
sPS	sekundäres Parkinson-Syndrom

Publikationsliste

- Drey, M., Hasmann, S. E., **Krenovsky, J. P.**, Hobert, M. A., Straub, S., Elshehabi, M., Maetzler, W. (2017). Associations between early markers of Parkinson's disease and sarcopenia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(MAR) 1–5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00053>
- Krenovsky, J. P.**, Bötzel, K., Ceballos-Baumann, A., Fietzek, U. M., Schoser, B., Maetzler, W., Drey, M. (2020). Interrelation between Sarcopenia and the Number of Motor Neurons in Patients with Parkinsonian Syndromes. *Gerontology*, 66(4): 409-415. <https://doi.org/10.1159/000505590>

1. Einleitung

Die Veränderung der Altersstruktur stellt Deutschland vor immer neue Herausforderungen. Insbesondere der Bevölkerungsanstieg der Personen über 65 Jahre führt zwangsläufig zu einer entsprechenden Anpassung der Gesundheitspolitik. Während im Jahr 1990 lediglich 15 Prozent der Bevölkerung in Deutschland über 65 Jahre alt waren, wird sich diese Zahl bis 2050 mehr als verdoppeln. Dies hat zur Folge, dass der Fokus auf altersbedingte Erkrankungen in der Praxis sowie in der Forschung immer mehr zunimmt. Eine der Haupterkrankungen in diesem Zusammenhang ist die Sarkopenie (altersassoziierter Verlust von Muskelmasse und Muskelkraft), die bei etwa 20 Prozent der Personen über 70 Jahre auftritt. In der Altersgruppe der über 80-Jährigen steigt die Wahrscheinlichkeit sogar auf 50 Prozent. Neben der Sarkopenie treten auch das idiopathische Parkinson Syndrom (iPS), das mit einer Prävalenz von 108-257/100.000 Einwohnern zu einer der häufigsten neurologischen Erkrankungen gehört, sowie die sekundären Parkinson-Syndrome (sPS) überwiegend im höheren Alter auf (Von Campenhausen et al., 2005). In den vorliegenden beiden Publikationen, die für diese Doktorarbeit verwendet werden, wurde ein möglicher pathogenetischer Zusammenhang zwischen diesen häufigen Alterserkrankungen untersucht. Die erste Publikation beschäftigt sich mit einer Kohorte von Patienten mit Risikofaktoren für ein iPS ohne die Diagnosekriterien für ein iPS zu erfüllen und deren Assoziation zu Muskelmasse und Funktion. Für die zweite Publikation wurden elektrophysiologische Messungen (MUNIX-Messung) an Patienten durchgeführt, die entweder an einem iPS oder sPS erkrankt waren, um den Zusammenhang zur Sarkopenie und dem Verlust von Motoneuronen (MN) zu untersuchen.

1.1 Sarkopenie

Der Begriff Sarkopenie ist eine Wortbildung aus dem Griechischen – sarx steht für „Fleisch“ und penia für „Mangel“. Im Bereich der Geriatrie wird darunter ein übermäßiger altersbedingter Muskelschwund verstanden. Er wurde 1989 von Rosenberg eingeführt und beschreibt eine altersassoziierte Abnahme der Muskelmasse, die die Mobilität, den Ernährungszustand und die Unabhängigkeit beeinflusst (Alfonso J. Cruz-Jentoft et al., 2019). Für Betroffene hat das negative Konsequenzen hinsichtlich der Mobilität, Selbstständigkeit und Lebenserwartung (Levasseur, St-Cyr Tribble, & Desrosiers, 2009; Thomas, 2010).

Die Definition der Sarkopenie hat sich über die Jahre immer wieder verändert. In den frühen Studien zu diesem Thema wurde Sarkopenie lediglich durch die Muskelmasse definiert (Baumgartner et al., 1998; Janssen, Heymsfield, & Ross, 2002). In den Richtlinien der *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) wurde zur Definition der Sarkopenie dann neben einer reduzierten Muskelmasse zusätzlich das Kriterium der reduzierten Muskelkraft eingeführt (Alfonso J. Cruz-Jentoft et al., 2010). Diese Definition wird auch in den für diese Doktorarbeit durchgeführten Studien verwendet. Nach Planung und Durchführung der Studien wurde die revidierte Fassung der EWGSOP2 vorgelegt, die die reduzierte Muskelkraft in der Definition betont und neue Grenzwerte festlegt (Alfonso J. Cruz-Jentoft et al., 2019)

Vor allem in der Forschung werden neben ihr noch weitere, z.B. von der „International Working Group on Sarcopenia“ oder der „Foundation for the National Institutes of Health“, verwendet. Diese unterschiedlichen Kriterienkataloge führen besonders in der Forschung und der Vergleichbarkeit von Studien zu Problemen, wie weiter unten gezeigt wird.

Neben den Diagnosekriterien werden auch die Pathomechanismen, die zur Entstehung einer Sarkopenie führen, diskutiert. Momentan wird ein multifaktorielles Modell bevorzugt, um die Entstehung einer Sarkopenie zu erklären. Neben altersbedingten Veränderungen der Muskelzusammensetzung können unter anderem neuromuskuläre

Prozesse, Veränderungen des Hormonsystems sowie mobilitäts- und ernährungsbedingte Ursachen genannt werden. Außerdem sind neurodegenerative Veränderungen in den letzten Jahren in der Pathogenese der Sarkopenie immer weiter in den Fokus geraten, die lange Zeit in der Forschung wenig Beachtung gefunden haben. In einem Review-Artikel zählen Russ und Kollegen (2012) einige der neurologischen und muskuloskelettalen Veränderungen auf, die einen Einfluss auf die Muskelkraft und in der Folge auf die Leistungsfähigkeit haben (Russ, Gregg-Cornell, Conaway, & Clark, 2012). Die motorischen Einheiten (Motor Unit - MU), die aus einem Motoneuron, der von ihm innervierten Muskelfasern und der dazwischenliegenden neuromuskulären Endplatte bestehen, die mit steigendem Alter in der Anzahl abnehmen, ist einer dieser Veränderungen. In der Tat scheint der Verlust dieser auch eng mit Sarkopenie in Verbindung zu stehen. In ihrer Studie konnten Drey und Kollegen (2014) zeigen, dass Patienten mit einer niedrigen Anzahl von MUs signifikant häufiger eine Sarkopenie aufweisen, die dann als neurogene Sarkopenie bezeichnet wird. Zusätzlich zeigten sich die verbliebenen MUs im Sinne eines nerve-sprouting vergrößert (Drey et al., 2014). Diese Ergebnisse konnten zumindest teilweise von Piasecki und Kollen bestätigt werden, die in ihrer Studie ebenfalls eine geringere Anzahl von MUs mit steigendem Alter und Sarkopenie gefunden haben (Piasecki et al., 2018). Allerdings weisen in ihrer Studie sarkopene Patienten im Gegensatz zur Studie von Drey keine Zunahme der Größe der MUs auf, was die Autoren mit einem fehlenden Reinnervationsprozess beim sarkopenen Muskel erklären. Neben der Veränderung der Anzahl und Größe der MUs scheint außerdem eine Veränderung des Antwortverhaltens der motorischen Einheiten einen Einfluss auf den Schweregrad einer Sarkopenie zu haben (Gilmore, Morat, Doherty, & Rice, 2017). In ihrer Studie weisen Menschen mit erhöhter Latenz des Antwortverhaltens sowie einer veränderten Wellenform des evozierten Potentials von MUs (near fiber jitter und jiggle) erhöhte Schweregrade der Sarkopenie auf. Zwar konnten sie keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Anzahl der MUs erhalten, allerdings weisen die Ergebnisse in die

Richtung, dass mit erhöhtem Sarkopenie-Schweregrad auch eine geringere Anzahl an MUs auftrat.

Die hier genannten Studien legen die Vermutung nahe, dass der Verlust von Motoneuronen, zumindest teilweise, bei der Entstehung von Sarkopenie eine Rolle spielen.

1.2 Idiopathisches Parkinson Syndrom und atypische Parkinson Syndrome

Auswirkungen auf das motorische System und in Folge auf die Muskelkraft sind vor allem beim iPS in Studien beobachtet werden (Moreno Catalá, Woitalla, & Arampatzis, 2013; Stevens-Lapsley, Kluger, & Schenkman, 2012). Das iPS ist eine chronisch progressive, neurodegenerative Erkrankung, die sich vor allem durch die vier Kardinalsymptome Bradykinese, Rigidität, Tremor und posturale Instabilität äußert (Spaulding et al., 2013). Es betrifft hauptsächlich das motorische System und führt im Verlauf zu erheblichen motorischen Einbußen (Morris, 2006). Zusätzlich gibt es eine Reihe von Risikofaktoren (z.B. Genetik, hohes Alter, Geschlecht) und Prodromalmarkern, wie die Störung des Geruchssinns, REM-Schlafstörungen und Depressionen, die bereits vor Ausbrechen der Kardinalsymptome auftreten können (Gaenslen, Swid, Liepelt-Scarfone, Godau, & Berg, 2011). Neben dem iPS gibt es die atypischen Parkinson Syndrome zu denen die Demenz mit Lewy-Körpern (DLK), Multisystematrophien (MSA), progressive supranukleäre Parese (PSP), die kortikobasale Degeneration (CBD) sowie einige weitere seltene Erkrankungen zählen. Bei dieser heterogenen Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen treten ebenfalls die parkinsontypischen Symptome Bradykinese, Tremor und Rigor auf. Sie unterscheiden sich allerdings in ihrer Symptomatologie, ihrem Verlauf, der Pathogenese und Behandlung vom iPS. Allgemein kommt es zu einer Veränderung der neuronalen Aktivität in der Basalganglienschleife (Wichmann & Dostrovsky, 2011). Darüber hinaus scheint es aber auch den Pyramidaltrakt mit dem ersten Motoneuron sowie das periphere Nervensystem mit sensorischen und autonomen Nerven zu beeinträchtigen (Sailer et al., 2003).

Eine erste Verbindung zwischen iPS und dem Verlust von MUs konnte bereits in den 70er Jahren in Studien von Milner-Brown und Kollegen hergestellt werden (Milner-Brown, Fisher, & Weiner, 1979). Später haben Caviness und Kollegen eine signifikant geringere Anzahl von MUs in den Handmuskeln von Patienten mit iPS im Vergleich zu

gesunden Kontrollpersonen gezeigt (J. N. Caviness et al., 2002; John N. Caviness et al., 2000). Ebenfalls in einer Studie von Barghi und Gladden (2013) wiesen Ratten, die mit MPTP, einem Neurotoxin das parkinsonsche Symptome auslöst, behandelt worden waren, eine geringere Anzahl sowie geringere Amplituden der MUs auf (Barghi & Gladden, 2013).

In einer weiteren Studie von Yazar und Kollegen konnten diese Beobachtungen allerdings nicht bestätigt werden (Yazar et al., 2011). Neben der Stichprobengröße sei hierfür die Erkrankungsdauer der Teilnehmer verantwortlich, die in den Studien von Caviness und Kollegen mit mindestens vier Jahren höher sei als in der Studie von Yazar und Kollegen, die eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von fünfeinhalb Jahren haben. Der Untergang von MUs könnte Folge einer erhöhten Erkrankungsdauer sein. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse einer neuen Studie gestützt, die zeigen konnte, dass bei Patienten mit iPS zuerst Defekte in den Synapsen entstehen, die dem neuronalen Absterben vorrausgehen (Gcwensa, Russell, Cowell, & Volpicelli-Daley, 2021). Dies könnte bedeuten, dass in frühen Stadien die parkinsontypischen Symptome bereits auftreten, allerdings zu diesem Zeitpunkt die Anzahl an MUs noch nicht messbar reduziert ist.

Die oben genannten Studien geben einen Hinweis darauf, dass es bei der Sarkopenie und Parkinson Syndromen einen gemeinsamen Pfad der Genese geben könnte, der über eine dopaminerge Dysfunktion und eine reduzierte Anzahl von MUs Auswirkungen auf das motorische System und die Muskulatur hat. Dies wirft die Frage auf, inwieweit Sarkopenie und Parkinson Syndrome gehäuft gleichzeitig auftreten und ob ein gemeinsamer Pathomechanismus, der an der Entstehung beider Erkrankungen beteiligt ist, gefunden werden kann.

1.3 Sarkopenie und Parkinson Syndrome

Aufgrund klinischer und pathologischer Eigenschaften neurodegenerativer Erkrankungen wurde von Uitti und Mitarbeitern das „neurodegenerative overlap syndrom“ vorgeschlagen, welches iPS, die Alzheimer Erkrankung (AD) und die Motoneuronerkrankung (MND) zusammenfasst und eher als gegensätzliche Ausprägungen auf einem Kontinuum als voneinander abgrenzbare Entitäten ansieht (Uitti et al., 1995). Dieses Modell wurde später von Drey und Kollegen aufgegriffen und um die neurogene Sarkopenie erweitert (Drey et al., 2017).

In einer neuen Studie konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Muskelmasse bei sarkopenen Patienten mit iPS mit einer verringerten weißen Masse in unterschiedlichen Regionen des Gehirns einhergehen (Lee et al., 2019). Darüber hinaus wurde in mehreren Untersuchungen gezeigt, dass eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das gleichzeitige Auftreten von Sarkopenie und dem iPS besteht (Barichella et al., 2016; Tan et al., 2018; Vetrano et al., 2018; Yazar, Yazar, Zayimoğlu, & Çankaya, 2018). In den einzelnen Studien ergaben sich deutlich unterschiedliche Prävalenzraten für die Sarkopenie, die von 6% bis 58% reichten. Grund hierfür sind vor allem die unterschiedlichen Sarkopenie Diagnosekriterien. Wie bereits oben erwähnt wird die reduzierte Muskelmasse in den meisten Kriterienkatalogen verwendet. Es scheint allerdings, dass Parkinson Syndrome einen protektiven Effekt auf die Muskelmasse haben und dadurch die Prävalenz der Sarkopenie, die sich an der Muskelmasse orientiert, niedriger ausfällt (Barichella et al., 2016). Neben den unterschiedlichen Diagnosekriterien ist außerdem die verwendete Messtechnik zur Erfassung der Körperzusammensetzung entscheidend für die unterschiedlichen Ergebnisse.

Bezüglich der elektrophysiologischen Bestimmung der Anzahl von MUs wurden MUNE (Motor unit number estimation) Techniken verwendet, die sich in der klinischen Verlaufsdagnostik als hilfreich herausgestellt haben. Neben den MUNE-Verfahren wird in einigen Studien auch das MUNIX-Verfahren (von engl.: motor unit number index)

verwendet. Dieses benötigt im Vergleich zu den MUNE-Techniken weniger Zeit und konnte bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose vergleichbare Ergebnisse erzielen (Boekestein et al., 2012; Bromberg, 2013; Stein, Kobor, Bogdahn, & Schulte-Mattler, 2016). Die hier genannten Studien zeigen die Notwendigkeit einheitlicher Diagnosekriterien und Messverfahren, dem in zwei neueren Studien Rechnung getragen wird (Cai et al., 2021; da Luz et al., 2021).

Wie oben gezeigt werden konnte, scheinen die Sarkopenie und Parkinson Syndrome überdurchschnittlich häufig gemeinsam aufzutreten. Dies legt die Vermutung nahe, dass es einen gemeinsamen pathogenetischen Zusammenhang geben könnte. In einer ersten Pilotstudie wurde der motorische Teil des UPDRS-Scores, die Echogenität der substantia nigra, die Prävalenz einer Depression über die Lebensspanne, Hyposmie, REM Schlafstörungen und ein neuerer Wert der *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) für prodromale Parkinsonerkrankungen mit den Kriterien für Sarkopenie (reduzierte Muskelmasse und reduzierte Muskelkraft) verglichen. Der Beitrag des Autors der vorliegenden Doktorarbeit bestand in der Mithilfe bei der Erstellung des Analyseplans, der Auswertung und Interpretation der Daten, Mithilfe bei der Erstellung des Skripts im Bereich der statistischen Auswertung, sowie Erstellung der Tabellen und Grafiken.

In einer zweiten Studie sollten dann neurodegenerative Veränderung, die eine Rolle bei der Entstehung von Sarkopenie spielen, untersucht werden. Mittels der MUNIX-Messung wurde die Anzahl und Größe der motorischen Einheiten bei Patienten mit einem iPS, einem sPS und einer Kontrollgruppe gemessen und mit denselben Kriterien für Sarkopenie wie in der ersten Studie verglichen. Der Autor der vorliegenden Doktorarbeit war zuständig für die Erstellung des Studiendesigns, die Datenaufnahme, -auswertung und Interpretation, die Erstellung des Skripts sowie den Veröffentlichungsprozess.

2. Zusammenfassung der Arbeit:

2.1 Zusammenfassung

Sarkopenie etabliert sich mehr und mehr als neues Forschungsfeld. In den letzten zehn Jahren hat sich die Anzahl der wissenschaftlichen Artikel, die sich mit dieser Erkrankung beschäftigen, mehr als verzehnfacht. Ein Großteil dieser Artikel thematisiert dabei allerdings noch immer die genaue Definition des Sarkopenie-Syndroms. Dies liegt zu einem gewissen Teil auch an der noch unklaren Ätiologie der Sarkopenie, die zurzeit am ehesten multifaktoriell gesehen wird. In neueren Studien konnte eine Assoziation des Verlusts von Motoneuronen mit Sarkopenie gefunden werden. Dies lässt darauf schließen, dass möglicherweise neurogene Ursachen für die Entwicklung einer Untergruppe der Sarkopenie mitverantwortlich sein könnten. Wie bereits Uitti und Kollegen in ihrem „neurodegenerative overlap syndrom“ beschrieben, scheinen unterschiedliche Neuropathologien und die daraus resultierenden Erkrankungen zu ähnlichen Einschränkungen auf funktioneller Ebene zu führen. Die vorliegenden Publikationen sollen einen Beitrag zur Erforschung möglicher neurogener Pathomechanismen der Sarkopenie leisten, insbesondere dem Verlust von Motoneuronen und dem gemeinsamen Auftreten von Sarkopenie und Parkinsonsyndromen. In einer ersten Studie wurden Werte des UPDRS-Scores, der zur Schweregradeinteilung von Parkinsonsymptomen verwendet wird, mit der Muskelmasse, der Handkraft und der Ganggeschwindigkeit in einer gesunden Population mit Risikofaktoren für eine Parkinsonerkrankung, Hyperechogenität der substantia nigra, die Prävalenz einer Depression über die Lebensspanne, Hyposmie, REM Schlafstörungen und der MDS-Wert, verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte Werte im motorischen Teil des UPDRS-Scores mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für early-stage Sarkopenie einhergehen. Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass es Parallelen beim Entstehungsprozess von Sarkopenie und Parkinson gibt. In einer weiteren Studie wurden diese Ergebnisse auch an einer Population bestätigt und erweitert, die bereits eine Diagnose aus dem Spektrum der Parkinson-Syndrome aufwies. Neben einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das

gleichzeitige Auftreten von Sarkopenie und Parkinson konnte zudem herausgefunden werden, dass insbesondere Personen mit einem sekundären Parkinson eine Sarkopenie aufweisen, die scheinbar durch den Verlust von Motoneuronen hervorgerufen worden war. Die Ergebnisse der beiden Studien lassen darauf schließen, dass neurogene Ursachen (Verlust von Motoneuronen), zumindest in einer Subpopulation, an der Entstehung der Sarkopenie bei Personen mit Parkinson-Syndrom beteiligt sind.

2.2 Abstract:

Sarcopenia is establishing itself more and more as a new field of research. In the last ten years, the number of scientific articles dealing with this disease has increased more than tenfold. However, most of these articles still focus on the exact definition of the sarcopenia syndrome. To a certain extent, this is also due to the still unclear aetiology of sarcopenia, which is currently most likely to be seen multifactorial. In addition to these factors an association of motor neuron loss with sarcopenia has also been found in recent studies. This suggests that possibly neurogenic causes could be partly responsible for the development of sarcopenia. As already described by Uitti and colleagues in their "neurodegenerative overlap syndrome", different neuropathologies and the resulting diseases seem to lead to similar limitations on a functional level. The present articles are intended to contribute to the study of the pathomechanisms of sarcopenia, in particular the loss of motor neurons and the joint occurrence of sarcopenia and Parkinson's syndromes. In a first study, values of the UPDRS-score, which is used to classify the severity of Parkinson's symptoms, from a healthy population with increased risk factors for Parkinson's disease, which are hyperechogenicity of the substantia nigra, prevalence of lifetime depression, hyposmia, REM sleeping behavior disorder and the probability score for prodromal PD were compared with parameters of sarcopenia. It was shown that people with elevated values in the motor part of the UPDRS score are more likely to have early-stage sarcopenia. This result suggests that there are parallels in the development of sarcopenia and Parkinson's disease. In a follow-up study, these results were confirmed and extended to a population that already had a diagnosis from the spectrum of Parkinson's syndromes. In addition to an increased probability for the simultaneous occurrence of sarcopenia with Parkinson's disease, it was also found that especially persons with secondary Parkinson's disease had sarcopenia, which seemed to be caused by the loss of motor neurons. The results of both studies suggest that

neurogenic causes (loss of motoneurons) at least in a subpopulation, are involved in the development of sarcopenia in people with Parkinson's disease.

3. Publikation I

Drey, M., Hasmann, S. E., **Krenovsky, J. P.**, Hobert, M. A., Straub, S., Elshehabi, M., Maetzler, W. (2017). Associations between early markers of Parkinson's disease and sarcopenia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(MAR), 1–5.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00053>

4. Publikation II

Krenovsky, J. P., Bötzel, K., Ceballos-Baumann, A., Fietzek, U. M., Schoser, B., Maetzler, W., Drey, M. (2020). Interrelation between Sarcopenia and the Number of Motor Neurons in Patients with Parkinsonian Syndromes. *Gerontology*, 66(4): 409-415. <https://doi.org/10.1159/000505590>

5. Literaturverzeichnis

- Barghi, E., & Gladden, M. (2013). Motor unit number estimation in normal and parkinsonism model of medial gastrocnemius muscle in rats. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*.
- Barichella, M., Pinelli, G., Iorio, L., Cassani, E., Valentino, A., Pusani, C., ... Cereda, E. (2016). Sarcopenia and Dynapenia in Patients With Parkinsonism. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(7), 640–646. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.03.016>
- Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R. R., ... Lindeman, R. D. (1998). Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American Journal of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009520>
- Boekestein, W. A., Schelhaas, H. J., van Putten, M. J. A. M., Stegeman, D. F., Zwarts, M. J., & van Dijk, J. P. (2012). Motor unit number index (MUNIX) versus motor unit number estimation (MUNE): A direct comparison in a longitudinal study of ALS patients. *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.004>
- Bromberg, M. B. (2013). MUNIX and MUNE in ALS. *Clinical Neurophysiology*, 124(3), 433–434. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.08.022>
- Cai, Y., Feng, F., Wei, Q., Jiang, Z., Ou, R., & Shang, H. (2021). Sarcopenia in Patients With Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, 12, 111. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.598035>
- Caviness, J. N., Smith, B. E., Clarke Stevens, J., Adler, C. H., Caselli, R. J., Hentz, J. G., ... Muentner, D. (2002). Motor unit number estimates in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 8(3), 161–164. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(01\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(01)00007-4)
- Caviness, John N., Smith, B. E., Stevens, J. C., Adler, C. H., Caselli, R. J., Reiners, C. A., ... Muentner, M. D. (2000). Motor unit changes in sporadic idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200003\)15:2<238::AID-MDS1006>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200003)15:2<238::AID-MDS1006>3.0.CO;2-J)
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., ... Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- Cruz-Jentoft, Alfonso J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., ... Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 39(4), 412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- Cruz-Jentoft, Alfonso J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., ... Schols, J. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- da Luz, M., Pinho, C., Bezerra, G., da Conceição Chaves de Lemos, M., da Silva Diniz, A., & Cabral, P. C. (2021). SARC-F and SARC-CalF in screening for sarcopenia in older adults with Parkinson's disease. *Experimental Gerontology*, 144. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111183>
- Drey, M., Hasmann, S. E., Krenovsky, J. P., Hobert, M. A., Straub, S., Elshehabi, M., ... Maetzler, W. (2017). Associations between early markers of Parkinson's disease and sarcopenia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(MAR), 1–5.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00053>

- Drey, M., Krieger, B., Sieber, C. C., Bauer, J. M., Hettwer, S., & Bertsch, T. (2014). Motoneuron loss is associated with sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(6), 435–439. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.02.002>
- Gaenslen, A., Swid, I., Liepelt-Scarfone, I., Godau, J., & Berg, D. (2011). The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.23499>
- Gcwensa, N., Russell, D., Cowell, R., & Volpicelli-Daley, L. (2021). Molecular Mechanisms Underlying Synaptic and Axon Degeneration in Parkinson's Disease. *Front Cell Neurosci*, Mar 2. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.626128>
- Gilmore, K. J., Morat, T., Doherty, T. J., & Rice, C. L. (2017). Motor unit number estimation and neuromuscular fidelity in 3 stages of sarcopenia. *Muscle and Nerve*. <https://doi.org/10.1002/mus.25394>
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., & Ross, R. (2002). Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x>
- Lee, C. Y., Chen, H. L., Chen, P. C., Chen, Y. S., Chiang, P. L., Wang, C. K., ... Lin, W. C. (2019). Correlation between executive network integrity and sarcopenia in patients with parkinson's disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. <https://doi.org/10.3390/ijerph16244884>
- Levasseur, M., St-Cyr Tribble, D., & Desrosiers, J. (2009). Meaning of quality of life for older adults: Importance of human functioning components. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.08.013>
- Milner-Brown, H. S., Fisher, M. A., & Weiner, W. J. (1979). Electrical properties of motor units in Parkinsonism and a possible relationship with bradykinesia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp.42.1.35>
- Moreno Catalá, M., Woitalla, D., & Arampatzis, A. (2013). Central factors explain muscle weakness in young fallers with Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. <https://doi.org/10.1177/1545968313491011>
- Morris, M. E. (2006). Locomotor training in people with Parkinson disease. In *Physical Therapy*. <https://doi.org/10.2522/ptj.20050277>
- Piasecki, M., Ireland, A., Piasecki, J., Stashuk, D. W., Swiecicka, A., Rutter, M. K., ... McPhee, J. S. (2018). Failure to expand the motor unit size to compensate for declining motor unit numbers distinguishes sarcopenic from non-sarcopenic older men. *Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1113/JP275520>
- Russ, D. W., Gregg-Cornell, K., Conaway, M. J., & Clark, B. C. (2012). Evolving concepts on the age-related changes in "muscle quality." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 3(2), 95–109. <https://doi.org/10.1007/s13539-011-0054-2>
- Sailer, A., Molnar, G. F., Paradiso, G., Gunraj, C. A., Lang, A. E., & Chen, R. (2003). Short and long latency afferent inhibition in Parkinson's disease. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awg183>
- Spaulding, S. J., Barber, B., Colby, M., Cormack, B., Mick, T., & Jenkins, M. E. (2013). Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: A meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.10.026>
- Stein, F., Kobor, I., Bogdahn, U., & Schulte-Mattler, W. J. (2016). Toward the validation of a new method (MUNIX) for motor unit number assessment. *Journal of*

-
- Electromyography and Kinesiology*, 27, 73–77.
<https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2016.02.001>
- Stevens-Lapsley, J., Kluger, B. M., & Schenkman, M. (2012). Quadriceps muscle weakness, activation deficits, and fatigue with parkinson Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*.
<https://doi.org/10.1177/1545968311425925>
- Tan, A. H., Hew, Y. C., Lim, S. Y., Ramli, N. M., Kamaruzzaman, S. B., Tan, M. P., ... Lang, A. E. (2018). Altered body composition, sarcopenia, frailty, and their clinico-biological correlates, in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, (March), 0–1. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.020>
- Thomas, D. R. (2010). Sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 26(2), 331–346.
<https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.02.012>
- Uitti, R. J., Berry, K., Yasuhara, O., Eisen, A., Feldman, H., McGeer, P. L., & Calne, D. B. (1995). Neurodegenerative “overlap” syndrome: Clinical and pathological features of Parkinson's disease, motor neuron disease, and Alzheimer's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. [https://doi.org/10.1016/1353-8020\(95\)00004-P](https://doi.org/10.1016/1353-8020(95)00004-P)
- Vetrano, D. L., Pisciotta, M. S., Laudisio, A., Lo Monaco, M. R., Onder, G., Brandi, V., ... Zuccalà, G. (2018). Sarcopenia in Parkinson Disease: Comparison of Different Criteria and Association With Disease Severity. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(6), 523–527.
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.005>
- Von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., ... Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>
- Wichmann, T., & Dostrovsky, J. O. (2011). Pathological basal ganglia activity in movement disorders. *Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.048>
- Yazar, T., Sakalli, N. K., Baslo, B., Kirbaş, D., Altunkaynak, Y., & Yayla, V. (2011). Motor unit number estimation in idiopathic parkinson's disease. *Dusunen Adam*, 24(2), 101–105. <https://doi.org/10.5350/DAJPN2011240202>
- Yazar, T., Yazar, H. O., Zayimoğlu, E., & Çankaya, S. (2018). Incidence of sarcopenia and dynapenia according to stage in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 39(8), 1415–1421. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3439-6>

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn PD. Dr. med. Urban Fietzek sowie dem Team der Tagesklinik der Schön Klinik für ihre Unterstützung und Geduld bei der Datenaufnahme bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Walter Mätzler, Herrn Prof. Dr. med. Ralf Schmidmaier und Frau Dr. med. Uta Ferrari für ihre Beratung und fachliche Kritik.

Insbesondere möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Drey für die Überlassung des Themas und die hervorragende und kompetente Betreuung, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat, bedanken. Ohne Ihre Motivation und Geduld wäre es mir nicht gelungen, diese Arbeit fertigzustellen.