

Die Diagnostik morphologischen- und histologischen Veränderungen bei Muskelatrophie und Sarkopenie.

Schedler, Olaf¹; Mejzlik, Zdenek; Pobijak, Michal²; Laube, Wolfgang¹

¹ Institut für Höhen- und Überdruckmedizin Bad Saarow, ² Orthopädische Praxisklinik Dr.-Külz-Ring 15, 01067 Dresden

Kontakt: o.schedler@extremmedizin.de

Abstract:

Sarkopenie bezeichnet den alters- oder krankheitsbedingten Verlust von Muskelmasse, Muskelkraft und Muskelfunktion. Die morphologischen Veränderungen zeigen sich in einer Abnahme der Muskelmasse (CruzJentoft 2019), einer Reduktion der Muskelfaserzahl (Lexell 1988) sowie einer Myosteatose (Goodpaster 2001). Histologische Veränderungen der Sarkopenie sind die Atrophie der Muskel-Typ-II-Fasern (Lexell 1988), der Verlust von Satellitenzellen (Verdijk 2007) sowie die vermehrte Kollageneinlagerung (Narici & Maffulli 2010). Als pathophysiologische Ursache der Sarkopenie wird eine vaskuläre Einschränkung der Kapillarisation diskutiert (Kellum 2020). Die Muskelelastographie misst, zur Detektion sarkopenischer Veränderungen, die mechanischen Eigenschaften (Steifigkeit/Elastizität) von Geweben. Sarkopenische Muskeln sind oft weniger steif, was auf eine reduzierte Muskelmasse zurückzuführen ist (Eby 2015). Durch Fibrosierung und Fettinfiltration entstehen Areale mit unterschiedlicher Steifigkeit (Akagi 2015).

Wir untersuchten jeweils 9 freiwillige muskelgesunde Probanden, 9 Patienten mit Muskelatrophie bei einer Critical illness Polyneuropathie (CIP) sowie 9 Patienten mit Muskelatrophie bei einer Querschnittslähmung (QS) mittels Muskelelastographie (SWE, STE, STQ) mit je 24 Messungen. Der BMI der Probandengruppe lag bei 23,1, der CIP-Gruppe bei 19,0 und der QS Gruppe bei 17,5, was auf die Abnahme der Muskelmasse hinweisen könnte.

In den Untersuchungsgruppen unterschieden sich die Werte der Elastographie in den Parametern (Cs, E, G) zwischen der Probandengruppe und der QS-Gruppe (E=16,9 kPa vs 11,93 kPa) signifikant. In der CIP-Gruppe (E=14,3 kPa) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zur Probandengruppe (E=16,9 kPa) und zur QS-Gruppe (E=11,9 kPa). Zur Referenzmuskelgruppe gab es zwischen den Untersuchungsgruppen in der Shear wave propagation velocity keine signifikanten Unterschiede. Vorteile der Muskelelastographie im klinischen Kontext ist die schnelle Echtzeitdiagnostik. Die Ergebnisse sind sofort verfügbar und stellen quantitative Messungen durch die exakten Werte der Gewebesteifigkeit dar. Die Elastographie kann somit als ergänzendes Verfahren zur Diagnostik der Muskelmasse und zur Früherkennung von Sarkopenie eingesetzt werden.

Einleitung:

Sarkopenie bezeichnet den alters- oder krankheitsbedingten Verlust von Muskelmasse, Muskelkraft und Muskelfunktion. Die wichtigsten morphologischen Veränderungen sind die Abnahme der Muskelmasse, die Reduktion der Muskelfaserzahl sowie die Zunahme des intramuskulären Fettgewebes. Morphohistologisch finden sich keine zellulären Defekte.

Muskelatrophie geht mit einer verminderten Muskelmasse und häufig auch mit einer veränderten Muskelsteifigkeit einher. Studien zeigen, dass eine abnehmende Muskelmasse (quantifiziert z. B. durch MRT, CT oder Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry [DXA]) mit einer Reduktion der Muskelsteifigkeit korreliert (Eby 2015). Die morphologischen Veränderungen zeigen sich in Detail in

einer Abnahme der Muskelmasse, wobei das Gesamtvolumen und die Querschnittsfläche der Skelettmuskulatur abnehmen kann (CruzJentoft 2019). Darüber hinaus kommt es bei der Muskelatrophie zur Reduktion der Muskelfaserzahl. Besonders davon betroffen sind der Muskelfasertyp-II, also die schnell kontrahierenden Fasern (Lexell 1988). Dies wird histologisch (Muskelbiopsie) oder indirekt durch bildgebende Verfahren (z. B. MRT-Querschnittsfläche) erfasst. Untersuchungen zeigen, dass eine reduzierte Muskelfaserzahl mit einer Abnahme der Muskelmasse und einer Zunahme von Binde- und Fettgewebe einhergeht, was sich in veränderten Elastizitätswerten widerspiegelt (Eby 2015, Berko 2022).

Die Zunahme des intramuskulären Fettgewebes wird als Myosteatose bezeichnet, wobei es zu Fett- und Bindegewebeinlagerungen in die Muskulatur kommt (Goodpaster 2001). Myosteatose nimmt bei Sarkopenie, Alterung und metabolischen Erkrankungen zu (Berko 2022, Akagi 2015). Dies führt zu einer Verschlechterung der Muskelqualität und -funktion. Die Zunahme von Fett im Muskel kann durch bildgebende Verfahren wie MRT, CT und Ultraschall (Echogenität) erfasst werden (Chen 2019). Fettgewebe ist weniger steif als Muskelgewebe, daher verändert eine Zunahme des intramuskulären Fetts die Elastizitätswerte des Muskels (Alfuraih 2019).

Histologische Veränderungen der Sarkopenie sind die Atrophie der Muskel-Typ-II-Fasern, der Verlust von Satellitenzellen sowie die vermehrte Fibrosierung. Typ-II-Muskelfasern (fast-twitch) sind besonders anfällig für Sarkopenie, insbesondere bei Inaktivität. Eine Atrophie dieser Muskelfasern führt zu einer Verringerung des Muskelvolumens, der Kraft und zu strukturellen Veränderungen im Muskel (Lexell 1988). Studien zeigen, dass die Elastizitätswerte mit dem Anteil und der Größe der Typ-II-Fasern korrelieren, da diese Fasern steifer sind als Typ-I-Fasern (Akagi 2015, Eby 2015, Lexell 1988). Bei der veränderten Muskelfaserzusammensetzung kommt es zur Verschiebung zu einem höheren Anteil an Typ-I-Fasern (Lang 2010).

Satellitenzellen sind Muskelstammzellen, die für die Regenerationsfähigkeit und das Wachstum von Muskelfasern essenziell sind (Snijders 2015, Fry 2015). Ihr Verlust oder ihre Funktionsstörung trägt wesentlich zur Muskelatrophie bei (Verdijk 2007).

Fibrosierung beschreibt die Zunahme von Kollagen, wie sie bei chronischen Muskelerkrankungen (z. B. Muskeldystrophien, Myopathien), nach Verletzungen oder im Alter auftritt (Lacourpaille 2015, Brandenburg 2016, Narici & Maffulli 2010). Muskelfibrose führt zu einer Zunahme der Steifigkeit und einer Verschlechterung der Funktion des Muskels (Berko 2022, Alfuraih 2019).

Als pathophysiologische Ursache der Sarkopenie wird die vaskuläre Einschränkung der Kapillarisation diskutiert und ist in der wissenschaftlichen Literatur gut dokumentiert (Kellum 2020). Studien haben gezeigt, dass eine reduzierte Kapillarisation und damit eine eingeschränkte mikrovaskuläre Versorgung zu einer verringerten Muskelmasse und -funktion führen können (Bennett 2016). Die Kapillaren versorgen das Muskelgewebe mit Nährstoffen, Sauerstoff und Wachstumsfaktoren und sind entscheidend für die Aufrechterhaltung der Muskelfunktion und die Reparatur nach Belastung. Bei einer vaskulären Einschränkung, wie sie zum Beispiel bei einer altersbedingten Veränderung der Mikrozirkulation auftritt, kommt es zu einer verminderten Kapillarisation, was negative Auswirkungen auf die Muskeln hat (Kaji 2018). Eine verminderte Kapillarisation führt durch Hypoxie zu einer schlechteren Sauerstoffversorgung der Muskeln, was insbesondere für den Muskelstoffwechsel und die Proteinsynthese nach Belastung problematisch ist (Török 2019). Die Hemmung der Regenerationsfähigkeit durch eine niedrigere Kapillardichte verringert die Fähigkeit des Muskels, sich nach mechanischer Belastung zu regenerieren, was zu einer verringerten Muskelmasse führt. Die vaskuläre Einschränkung trägt auf verschiedene Weisen zur Entwicklung und zum Fortschreiten der Sarkopenie bei (Sanchez-Rodriguez 2015, Sanchez-Rodriguez

2015). Vaskuläre Veränderungen sind mit einer erhöhten Entzündung im Körper assoziiert, was wiederum zu einer verstärkten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-6 führt, die den Muskelabbau fördern (Studer 2022).

Die Muskelelastographie ist eine spezielle Ultraschalltechnik, mit der die Elastizität (Steifigkeit) von Muskelgewebe gemessen und bildlich dargestellt werden kann. Die Muskelelastographie (insbesondere die Shear-Wave-Elastographie) misst die Steifigkeit des Gewebes, in Kilopascal (kPa) und in Meter pro Sekunde (m/s). Dabei spiegelt der Druck in kPa den direkten Wert für die Steifigkeit (Elastizitätsmodul) wieder, während die Geschwindigkeit der Scherwellen in m/s die Gewebestruktur reflektiert.

Es gibt grundsätzlich zwei Hauptmethoden der Elastographie. Die Strain- Elastographie und die Shear-Wave-Elastographie (SWE). Bei der Shear-Wave-Elastographie (SWE) werden Scherwellen erzeugt, indem kurze, fokussierte Impulse in das Muskelgewebe gesendet werden. Diese Impulse erzeugen laterale Scherwellen (Querwellen) im Gewebe. Die Bestimmung der Ausbreitungsgeschwindigkeit erfolgt durch diese Scherwellen im Gewebe. Aus der Geschwindigkeit der Scherwellen berechnet das Gerät die Elastizitätsmoduli. Diese Werte werden farblich kodiert und als Elastogramm dargestellt.

Bei der Strain-Elastographie wird das Gewebe durch leichten Druck mit dem Schallkopf komprimiert. Die resultierende Verformung (Strain) wird gemessen und in Relation zur aufgebrachten Kraft gesetzt. Auch hier entsteht ein farbkodiertes Bild, das die relative Steifigkeit zeigt.

Die Interpretation der Messwerte der Muskelelastographie erfolgt anhand der gemessenen Elastizitätswerte des Muskelgewebes. Die Werte sind abhängig vom untersuchten Muskel, der Lokalisation, dem Alter, Trainingszustand und eventuellen Pathologien.

Material und Methoden:

Wir untersuchten mit einem Ultraschallgerät (Consona N9 mindray) und Linearsonde 12 L-A (3-17 MHz) jeweils 9 freiwillige muskelgesunde Probanden, 9 Probanden mit Muskelatrophie bei einer Critical illness Polyneuropathie (CIP) sowie 9 Probanden mit Muskelatrophie bei einer Querschnittlähmung (QS).

Für die Untersuchungen wurde eine Einverständniserklärung eingeholt und die Probanden wurden entsprechend aufgeklärt (informed consent). Die Untersuchungen wurden in entspannter Rückenlage durchgeführt. Eine Spastik (QS) lag bei keiner Untersuchung vor. In den Untersuchungen wurden jeweils 3 US-Messverfahren angewendet (Dehnung Elastizität, STE, STQ). Die Dehnung Elastographie entsprach der Shear-Wave-Elastographie (SWE), wobei E dem elastische Young's Modulus wieder gab. STE stand für Sound-touch-Elastographie und STQ bedeutete Sound-Touch – Quantification. Für die Messungen wurden transversale und longitudinale Muskeluntersuchungen der M. rectus femoralis, M. tibialis anterior an beiden Körperseiten durchgeführt. Als Referenzmuskel diente der M. abduktor pollicis brevis.

Ergebnisse:

Das Alter der Probandengruppe lag bei $45,5 \pm 16,6$. Das Alter der CIP-Gruppe lag bei $69,4 \pm 14,5$ und das Alter der QS-Gruppe bei $51,7 \pm 23,1$ Jahren. Der BMI der Probandengruppe lag bei 23,1, der CIP-Gruppe bei 19,0 und der QS Gruppe bei 17,5.

Es wurde in jeweils zwei Achsen gemessen, so dass pro Untersuchung an den unteren Extremitäten 24 Messungen durchgeführt wurden. Aus den 24 Einzelmessungen wurden die in der Tabelle 1 aufgezeigten Werte ermittelt. Zur messtechnischen Interpretation wurde der IQR herangezogen. Der

Tabelle 1: Messergebnisse Elastographie (Comprehensive elasticity tools Cs, E, G)

	E (kPa)				Cs (m/s)				G (kPa)			
	Median	IQR	Mean	STD	Median	IQR	Mean	STD	Median	IQR	Mean	STD
Proband	16,09	8,30	17,81	5,50	2,27	0,52	2,36	0,43	5,36	2,77	5,94	1,83
CIP	14,30	19,08	19,58	14,41	2,16	1,19	2,36	0,85	4,73	6,36	6,53	4,80
QS	11,93	6,17	14,31	4,66	1,99	0,48	2,14	0,34	3,98	2,06	4,77	1,55

E= Elastischer Young Modus; Cs=Shear wave propagation velocity; G= Shear modulus

In der Tabelle 1 wurden die Messergebnisse angegeben, welche als STQ Lesion 1 Gesamtstatistik, am Ende der 24 Muskeluntersuchungen der Muskelgruppe der unteren Extremität angegeben wurden. Bezogen auf die mathematische Relevanz wurden zur weiterführenden Analytik die Medianwerte verwendet.

Tabelle 2: Statistische Testergebnisse aus den Medianwerten der Einzelmessungen

t-Test	E in kPa	Cs in m/s	G in kPa
Proband vs QS	0,05*	0,03*	0,05*
Proband vs CIP	0,35	0,35	0,35
CIP vs QS	0,65	0,63	0,65

E= Elastischer Young Modus; Cs=Shear wave propagation velocity; G= Shear modulus

Die Messergebnisse wurden wegen der kleinen Stichproben mit unbekannter Varianz in der analytischen Auswertung mittels t-Test ausgewertet. Die Tabelle 2 zeigt zwischen der Probandengruppe und der Gruppe der querschnittgelähmten Patientengruppe (QS) in den Elastischer Young Modus, der Shear wave propagation velocity und der Shear modulus signifikante Ergebnisse. Im Vergleich zwischen der Patientengruppe mit critical illness polyneuropathie (CIP) zeigen sich zur Probandengruppe und zur QS-Gruppe keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 7-10: Beispielbilder aus der Muskelelastographie von Proband und Patient (M. abduktor pollicis brevis)



Abbildung 7: Strain Elastographie (Proband)



Abbildung 8: Strain Elastographie (Patient)

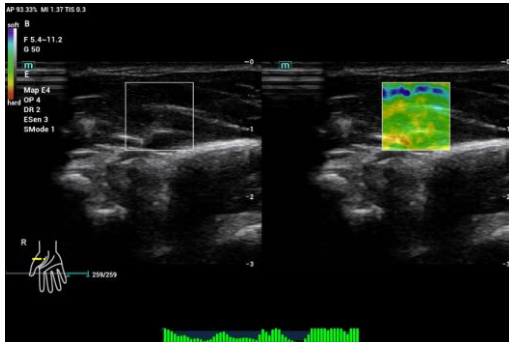


Abbildung 9: Strain Elastographie (Proband)

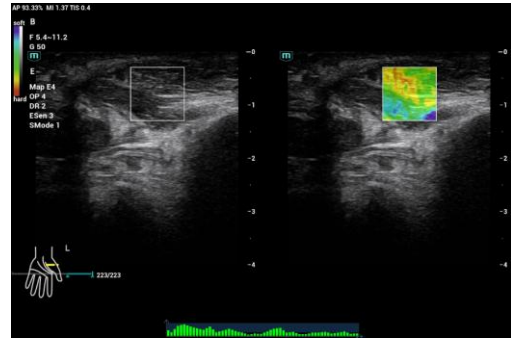


Abbildung 10: Strain Elastographie (Patient)

In der Übersicht der Bilder 7 bis 10 wurde der M. abductor pollicis brevis dargestellt, welche hinsichtlich seiner muskelelastographischen Messwerte keine signifikanten Unterschiede im Median der Shear wave propagation velocity (Cs) zeigten. Auffällig war, dass sich der Interquartilsabstand (IQR) und der Wert der Standardabweichungen (STD) signifikant unterschieden, was auf eine größere Variabilität der Muskelgruppe in der Probandengruppe hinweisen könnte. Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 dargestellt.

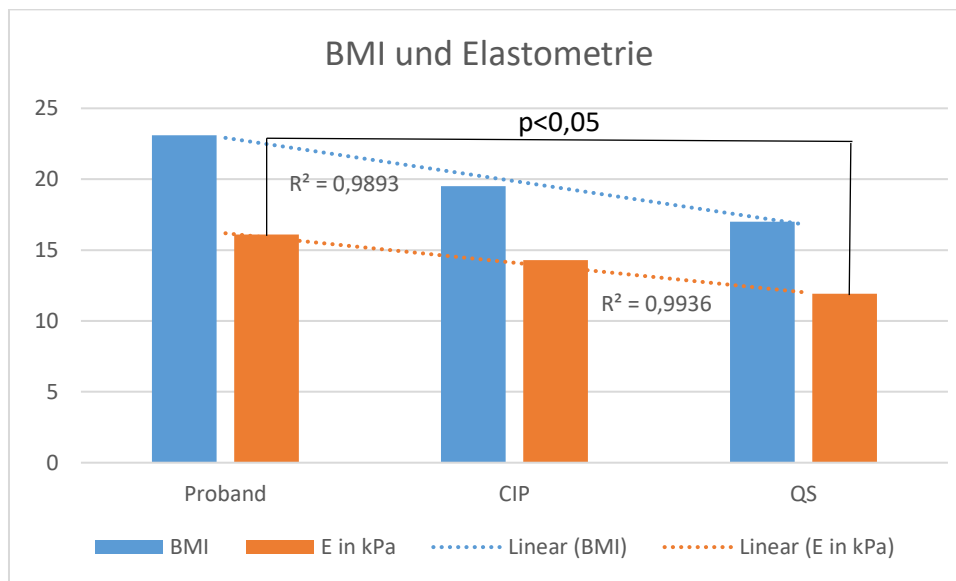
Tabelle 3: Statistische Auswertung für die Referenzmuskulatur (M. abductor pollicis brevis)

Cs in m/s	Median	IQR	STD
Proband	3,43	0,27	0,22
Patienten	3,33	0,14	0,12
t-Test	0,908	0,034*	0,036*

Cs in m/s= Shear wave propagation velocity

Bezogen auf die Muskelmasse gilt die bioelektrische Impedanz Messung (BIA) als Referenzmethode. Der Body mass index (BMI) stellt insgesamt keinen verlässlichen Indikator für die Korrelation zwischen Muskelmasse und Körpermasse dar, weswegen wir in Abbildung 12 den in unserer Beobachtung analysierten Zusammenhang darstellen.

Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Body Mass Index (BMI) und Elastographie (SWE)



In Abbildung 11 wird eine lineare Korrelation zwischen den mittels Muskelelastographie gemessenen Steifigkeitswerten (E) und der Körpergröße und -masse (Pearson=0,98; $R^2 = 0,97$) dargestellt.

Diskussion:

Typische Referenzwerte für eine gesunde Skelettmuskulatur (Musculus biceps brachii, Musculus vastus lateralis, Musculus gastrocnemius, Musculus tibialis anterior, Musculus trapezius) liegen in der Literatur im entspannten Zustand bei 10–25 kPa. Im kontrahierten Zustand steigt der Elastizitätswert auf bis zu 80- 100 kPa oder mehr an (Eby 2013, Lacourpaille 2012, Alfuraih 2019). In einer Untersuchung wurden Werte von 20-40 kPa, als typisch für die gesunde Muskulatur ermittelt (Gilbert 2017, Silva 2015). Die Studien verwendeten die Shear-Wave Elastography (SWE).

Mit unseren Untersuchungswerten für die Muskelelastographie konnten die Referenzwerte bestätigt werden ($E=12-16$ kPa, $C_s=2-2,3$ m/s, $G=4-5,4$ kPa). Im unteren Referenzbereich fanden sich die Werte für die querschnittgelähmten Patienten. Im oberen Normwertbereich befanden sich die Probanden. Elastizitätswerte außerhalb der Referenzwertbereiches fanden wir nicht.

Erste Hinweise auf eine Muskelatrophie können aus einer Muskelmassenmessung oder im Vergleich zur Elastographie aus dem BMI abgeleitet werden. In unseren Untersuchungsgruppen war der BMI in den Patientengruppen (19,5/17,0) geringer als zur Probandengruppe (23,1), was auf eine Reduktion der Muskelmasse, bezogen auf die Körpermasse, hinweisen kann. Es gab keine direkte, quantitative Korrelation zwischen Muskelelastographie und der exakten Muskelfaserzahl, da die Elastographie die Gewebeelastizität als Summenparameter misst. Die Reduktion der Muskelfaserzahl führt jedoch zu strukturellen Veränderungen, die wiederum die Elastizität des Muskels beeinflussen (Pillen 2015).

In den Untersuchungsgruppen unterschieden sich die Werte der Elastographie in den comprehensive elasticity tools (C_s , E , G) zwischen der Probandengruppe und der QS-Gruppe ($E=16,9$ kPa vs 11,93 kPa) signifikant. In der CIP-Gruppe ($E=14,3$ kPa) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zur Probandengruppe ($E=16,9$ kPa) und zur QS-Gruppe ($E=11,9$ kPa). Zur Referenzmuskelgruppe gab es zwischen den Untersuchungsgruppen in der Shear wave propagation velocity keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 3).

Zusammenfassung:

Die Forschung zeigt klar, dass eine reduzierte Kapillarisierung ein zentraler Mechanismus bei der Entwicklung von Sarkopenie ist. Eine verminderte Mikrozirkulation führt zu einer schlechten Versorgung der Muskeln mit Sauerstoff und Nährstoffen, was sowohl die Muskelregeneration als auch den Erhalt der Muskelmasse beeinträchtigt. Zudem fördern vaskuläre Dysfunktionen entzündliche Prozesse, die den Muskelabbau weiter beschleunigen.

Die Muskelelastographie ist eine bildgebende Methode, mit der die mechanischen Eigenschaften (v. a. Steifigkeit/Elastizität) von Muskelgewebe quantitativ erfasst werden. Typische Verfahren sind die Ultraschall-Shear-Wave-Elastographie (SWE) und die Strain-Elastographie. Die Elastographie kann als nichtinvasiver Biomarker für die Quantifizierung von Muskelmasse und -qualität genutzt werden und korreliert indirekt mit einer Reduktion der Muskelfaserzahl, da sie die daraus resultierenden strukturellen Veränderungen (Atrophie, Fibrose, Fettinfiltration) abbildet. Eine direkte, quantitative Bestimmung der Muskelfaserzahl ist mit der Elastographie jedoch nicht möglich. Die Muskelelastographie kann auch nicht direkt zwischen Typ-I- und Typ-II-Fasern unterscheiden oder die spezifische Atrophie von Typ-II-Fasern quantifizieren. Sie misst einen Summenparameter der Gewebeelastizität, der von allen strukturellen Veränderungen beeinflusst wird. Die Atrophie der Typ-II-Fasern führt zu einer Reduktion der Muskelsteifigkeit, was sich in niedrigeren Elastizitätswerten der Muskelelastographie widerspiegelt.

Die Zunahme von intramuskulärem Fett führt zu niedrigeren Elastizitätswerten. Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen Elastizitätswerten und dem Anteil an intramuskulärem Fett. Die Elastographie kann daher als nichtinvasives Surrogat für die Beurteilung der Myosteatose genutzt werden, ist aber am aussagekräftigsten in Kombination mit anderen bildgebenden Verfahren.

Weiterhin gibt es keine direkte, quantitative Korrelation zwischen den Elastizitätswerten der Muskelelastographie und der Anzahl und Funktion von Satellitenzellen, da die Elastographie keine zelluläre Auflösung besitzt. Der Verlust von Satellitenzellen kann nur durch invasive Methoden wie Muskelbiopsie und immunhistochemische Analysen (z. B. Pax7-Färbung) direkt nachgewiesen werden. Anwendungen zeigen, dass die Elastographie als Marker für Muskelqualität und -strukturveränderungen genutzt werden kann, die auch Folge eines Satellitenzellverlusts sind.

Die Zunahme der Fibrosierung führt zu erhöhten Elastizitätswerten im Elastogramm. Es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Grad der Fibrosierung und den Elastizitätswerten in der Muskelelastographie. Die Muskelelastographie ist ein sensitiver, nicht-invasiver Marker für die Detektion und Quantifizierung von Muskel-Fibrose.

Die Vorteile der Muskelelastographie im klinischen Kontext ist die schnelle Echtzeitdiagnostik sowie die sofortige Verfügbarkeit. Die Elastographie kann als ergänzendes Verfahren zur Diagnostik der Muskelmasse und zur Früherkennung von Sarkopenie eingesetzt werden.

Literatur:

Alfuraih AM et al. (2019). The effect of ageing on shear wave elastography muscle stiffness in adults. *Aging Clin Exp Res*, 31(12):1755-1763.

Akagi R et al. (2015). Muscle hardness of the triceps brachii before and after a resistance exercise session: a comparison between young and elderly men. *Clin Interv Aging*, 10:177-179

Eby SF et al. (2015). Shear wave elastography of passive skeletal muscle stiffness: Influences of sex and age throughout adulthood. *Clin Biomech*, 30(1):227.

Bennett, B. C., et al. (2016). Reduced skeletal muscle capillary density contributes to muscle atrophy in old age. *Experimental Gerontology*, 83, 98-107.

Berko NS et al. (2022). Ultrasound elastography in the assessment of sarcopenia: A systematic review. *J Ultrasound Med*, 41(2):413426.

Brandenburg JE et al. (2016). Muscle ultrasound and elastography as biomarkers of muscle tissue composition in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 54(5):829-35.

Chen D et al. (2019). Quantitative evaluation of skeletal muscle fatty infiltration by shear wave elastography in patients with chronic stroke. *Ultrasound Med Biol*, 45(7):17361744.

Eby, S. F., et al. (2013). Validation of shear wave elastography in skeletal muscle. *Journal of Biomechanics*, 46(14), 2381–2387

Eby SF et al. (2015). Shear wave elastography of passive skeletal muscle stiffness: Influences of sex and age throughout adulthood. *Clin Biomech*, 30(1):227.

Fry CS, et al. (2015). Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle satellite cell proliferation. *Skeletal Muscle*, 5:35.

Gilbert F, Klein D, Weng AM, Köstler H, Schmitz B, Schmalzl J, Böhm D. Supraspinatus muscle elasticity measured with real time shear wave ultrasound elastography correlates with MRI spectroscopic measured amount of fatty degeneration. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Dec 28;18(1):549.

Goodpaster BH et al. (2001). Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol*, 90(1): 126–134. CruzJentoft AJ et al. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 48(1):1631.

Kaji, S., et al. (2018). Capillary rarefaction in skeletal muscle: A factor contributing to muscle weakness and loss of function in the elderly. *Ageing Research Reviews*, 45, 35-45.

Kellum, J. A., & Song, X. (2020). Vascular contributions to muscle wasting in aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(6), 1371-1377.

Lacourpaille, L., et al. (2012). Non-invasive assessment of muscle stiffness in humans using shear wave elastography: The effect of muscle contraction. *Journal of Biomechanics*, 45(15), 2849–2853

Lacourpaille L et al. (2015). Non-invasive assessment of muscle stiffness in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 51(2):284-6.

Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. (1988). What is the cause of the ageing atrophy? *J Neurol Sci*, 84(23):27594.

Narici MV, Maffulli N. (2010). Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull*, 95:13959.

Pillen S, van Alfen N. (2015). Skeletal muscle ultrasound. *Neurol Res*, 37(4):3319.

Török, M., et al. (2019). The role of endothelial dysfunction and inflammation in the development of sarcopenia. *Molecular Medicine Reports*, 20(2), 979-988.

Sanchez-Rodriguez, R., et al. (2015). The role of microvascular alterations in sarcopenia. *European Journal of Translational Myology*, 25(3), 113-117.

Silva AM, Grimm RC, Glaser KJ, Fu Y, Wu T, Ehman RL, Silva AC. Magnetic resonance elastography: evaluation of new inversion algorithm and quantitative analysis method. *Abdom Imaging*. 2015 Apr;40(4):810-7

Snijders T, et al. (2015). Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age. *Age (Dordr)*, 37(2):9793.

Studer, R., et al. (2022). Vascular aging and muscle aging: A review on their intersection in sarcopenia. *Journal of Aging and Physical Activity*, 30(3), 349-357.

Verdijk LB et al. (2007). Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292(1):E1517.