

Aus dem Institut für Physiologie
Zentrum für Weltraummedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Methodenvergleich zur Messung der
Körperzusammensetzung bei Patienten mit
chronischer Herzinsuffizienz

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Julian Lenk
aus Karl-Marx-Stadt

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abstract	1
Zusammenfassung	3
1 Einleitung	5
1.1 Die Herzinsuffizienz	5
1.1.1 Definition	5
1.1.2 Epidemiologie	5
1.1.3 Klassifizierung der HI	6
1.1.4 Ätiologie	7
1.1.5 Therapie	8
1.1.5.1 Lebensverlängerende medikamentöse Therapie	9
1.1.5.2 Symptomatische medikamentöse Therapie	9
1.1.5.3 Therapie der Komorbiditäten	9
1.1.5.4 Geräte-Therapie	10
1.1.6 Prognose	10
1.2 Kachexie bei chronischer Herzinsuffizienz	11
1.3 Weitere Verfahren zur Messung der Körperzusammensetzung	15
1.4 Zielsetzung	19
2 Methoden	20
2.1 Studienpopulation	21
2.2 Messungen	22
2.2.1 Bioelektrische Impedanzspektroskopie (BIS)	22
2.2.1.1 Physikalische Grundlagen	22
2.2.1.2 Ablauf der Messung	27
2.2.2 Dual X-Ray Energy Absorptiometry (DEXA)	28

2.2.2.1	Physikalische Grundlagen	28
2.2.2.2	Ablauf der Messung	29
2.2.3	Air Displacement Plethysmography (ADP)	29
2.2.3.1	Physikalische Grundlagen	29
2.2.3.2	Ablauf der Messung	31
2.3	Statistische Analyse	32
3	Ergebnisse	33
3.1	Baseline-Charakteristika	33
3.2	Körperzusammensetzung	38
3.3	Korrelationen und Konkordanzen	41
4	Diskussion	51
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	52
4.2	Ergebnisbewertung der Körperzusammensetzung	52
4.3	Ergebnisbewertung der Korrelationen und Konkordanzen	53
4.4	Vergleich mit anderen Studien	55
4.5	Fehlerbetrachtung und Limitierungen	56
4.6	Fazit und Ausblick	58
	Literatur	59
	Eidesstattliche Versicherung	71
	Publikationsliste	73
	Danksagung	74

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin konvertierendes Enzym
ADP	Air Displacement Plethysmography
BCM	Körperzellmasse
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BIS	bioelektrische Impedanzspektroskopie
BMI	Body-Mass-Index
BNP	natriuretisches Peptid Typ B
C	elektrische Kapazität
CCC	Concordance Correlation Coefficient
CRP	C-reaktives Protein
CRT-(D)	kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
DEXA	Dual-energy x-ray absorptiometry
EF	Ejektionsfraktion
EZW	Extrazellulärwasser
f	Frequenz
FFM	fettfreie Masse
FM	Fettmasse
GKW	Gesamtkörperwasser
H	Körperhöhe
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HI	chronische Herzinsuffizienz
I	Stromstärke
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IL	Interleukin
IZW	Intrazellulärwasser
KD	Körperdichte, physikalische Dichte
L	Luftfeuchte
LAD	linksatrialer Durchmesser, enddiastolisch
Lj	Lebensjahr

LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MF-BIA	Multi-Frequenz BIA
Mittelwert/\bar{x}	arithmetisches Mittel
NT-proBNP	N-terminales Fragment von proBNP
NYHA	New York Heart Association
p	Druck
R	elektrische Widerstand
REF	Referenzgruppe, Kontrollgruppe
SF-BIA	Single-Frequenz BIA
SM	Herzschrittmacher
T	Temperatur
TGF-β	transformierender Wachstumsfaktor beta
TGV	thorakales Gasvolumen
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha
U	elektrische Spannung
WHR	Waist-to-hip ratio
X_c	kapazitive Widerstand
Z	Impedanz

Tabellenverzeichnis

1	Klassifikation der New York Heart Association (NYHA).	7
2	Vor- und Nachteile der verschiedenen Messverfahren.	19
3	Ein- und Ausschlusskriterien.	23
4	Baseline Charakteristika der Patienten und Probanden.	34
5	Symptome und Krankheitszeichen des HI-Patientenkollektivs.	35
6	Echokardiographische Charakteristika der HI-Patienten und Probanden. . . .	36
7	Komorbiditäten.	37
8	Medikamentenverteilung.	39
9	Implantate.	40
10	Körperzusammensetzung der einzelnen Gruppen.	41
11	Korrelationen zwischen BMI, WHR und Körperdichte gegenüber FM[%] DEXA	42
12	Konkordanzanalysen für die FM[%] von ADP vs. DEXA und BIS vs. DEXA.	45

Abbildungsverzeichnis

1	Übersicht der Pathogenese der kardialen Kachexie.	13
2	18-Monate-Überleben von Patienten mit HI.	14
3	Einteilung der Probanden und Patienten.	22
4	Zylinder-Modell.	23
5	Fricke-Morse-Modell.	25
6	Schemadarstellung des frequenzabhängigen Verlaufs der Impedanz Z.	26
7	Messanordnung BIS.	28
8	Dual X-Ray Energy Absorptiometry Scanner.	29
9	Air Displacement Plethysmograph.	30
10	Schematischer Aufbau des ADP-Gerätes BOD POD [®] GS.	31
11	Korrelation von BMI, WHR und Körperdichte gegenüber FM [%] DEXA.	43
12	Streu- und Bland-Altman-Diagramme des Gesamtkollektivs.	46
13	Streu- und Bland-Altman-Diagramme der HI (Population 2).	47
14	Streu- und Bland-Altman-Diagramme der HFrEF (Population 2a).	48
15	Streu- und Bland-Altman-Diagramme der HFpEF (Population 2b).	49
16	Streu- und Bland-Altman-Diagramme der Referenzgruppe (Population 1).	50

Abstract

Introduction: Chronic heart failure (HF) is a fatal disease with severe impact on body composition. Among fluid retention not only cachexia, muscle wasting and lipolysis but also an association to obesity have been described. Early assessments of body composition distribution is an essential instrument for an effective treatment of heart failure and may improve prognosis in these patients. However, data on the comparability of several techniques to measure body composition is limited in the population of heart failure patients.

Methods: In this monocentric, non interventional observational study we included 52 symptomatic HF outpatients (NYHA \geq II), either HF with reduced ejection fraction (HFrEF, n=31) and left ventricular ejection fraction (LVEF) \leq 40% (Simpson) or HF with preserved ejection fraction (HFpEF, n=19) and end-diastolic left atrial diameter (LAD) \geq 40mm (parasternal, long axes). To comparison we also examine 20 healthy subjects (REF). Body composition analyses were performed by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), air displacement plethysmography (ADP) and bioelectrical impedance spectroscopy (BIS). For the evaluation we compared five groups HF (HFrEF + HFpEF), HFrEF, HFpEF, REF and ALL (HF+REF). As reference method we used DEXA. Furthermore, we investigated how body-mass-index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR) and body density (BD) are correlated with percentage fat mass (FM[%]). To calculate the concordance and correlation of FM[%] we used Lin's Concordance Correlation Coefficient (CCC), Pearson Correlation (r) and Bland-Altman-analyses.

Results: For ADP vs. DEXA we calculated CCC (r): HF 0.76 (0.87), HFrEF 0.76 (0.89), HFpEF 0.74 (0.80), REF 0.91 (0.92), ALL 0.86 (0.89). And BIS vs. DEXA: HF 0.69 (0.81), HFrEF 0.79 (0.91), HFpEF 0.53 (0.80), REF 0.71 (0.83), ALL 0.74 (0.88). Mean of differences between DEXA FM[%] - ADP FM[%] was -2.71 [%] and DEXA FM[%] - BIS FM[%] 4.71%. ALL: BMI vs. DEXA FM[%] r=0.49, WHR vs. DEXA FM[%] r=0.20, BD vs. DEXA FM[%] r=-0.90.

Discussion: Body composition analyses resulted reliable concordance and correlation for ADP and BIS in HF and their subgroups HFrEF and HFpEF. ADP overestimated and BIS underestimated FM[%] comparing to DEXA. For higher validity additional HF-specific

regression equations are necessary. BMI and WHR are not useful to predict FM[%]. BD shows a high inverted correlation to FM[%].

Zusammenfassung

Einleitung: Die chronische Herzinsuffizienz (HI) ist eine schwere Systemerkrankung, die auch die Körperzusammensetzung stark beeinflusst. Dies ist gekennzeichnet durch eine vermehrte Flüssigkeitseinlagerung und einer Assoziation sowohl mit Adipositas, als auch mit Kachexie, Muskelschwund und Lipolyse. Die frühzeitige Erkennung von Veränderungen der Körperzusammensetzung ist unerlässlich für eine optimal angepasste medikamentöse Therapie und hat eine hohe prognostische Bedeutung für Patienten, die von einer HI betroffen sind. Die Menge der prospektive Daten über die Körperzusammensetzung bei HI sind derzeit noch gering und die verschiedenen Messverfahren der Körperzusammensetzung wurden für dieses Patientenkollektiv noch nicht direkt miteinander verglichen.

Methoden: Für diese monozentrische, nicht interventionelle Beobachtungsstudie wurden 52 symptomatische HI-Ambulanzpatienten (NYHA \geq II) eingeschlossen, die entweder an einer HI mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF_rEF, n=31) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) \leq 40% (nach Simpson) oder an einer HI mit erhaltener Ejektionsfraktion (HF_pEF, n=19) und einem enddiastolischen linksatrialen Durchmesser (LAD) \geq 40mm (parasternal, lange Achse) erkrankt waren. Zum Vergleich wurden 20 gesunde Kontrollprobanden (REF) ebenfalls untersucht. Die Körperzusammensetzung wurde mittels Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), Air Displacement Plethysmography (ADP) und bioelektrischer Impedanzspektroskopie (BIS) gemessen. Die Auswertung erfolgte in fünf Gruppen: HI (HF_rEF+HF_pEF), HF_rEF, HF_pEF, REF und ALLE (HI+REF). Weiterhin untersuchten wir die Korrelation zwischen Body-Mass-Index (BMI), Waist-to-Hip Ratio (WHR) und Körperdichte (KD) gegenüber der prozentualen Fettmasse (FM[%]). Als Referenzverfahren wurde die DEXA-Messung genommen. Zur Berechnung der Korrelation wurden Lin's Concordance Correlation Coefficient (CCC) und Pearson Korrelation (r) anhand der FM[%] genutzt und Bland-Altman-Analysen durchgeführt.

Ergebnisse: Bei der ADP errechneten sich für die Konkordanz folgende CCC und (r): HI 0.76 (0.87), HF_rEF 0.76 (0.89), HF_pEF 0.74 (0.80), REF 0.91 (0.92), ALLE 0.86 (0.89). Für die BIS: HI 0.69 (0.81), HF_rEF 0.79 (0.91), HF_pEF 0.53 (0.80), REF 0.71 (0.83), ALLE 0.74 (0.88). Der Mittelwert der Differenzen von DEXA FM[%] - ADP FM[%] lag bei -2.71 [%], bei DEXA FM[%] - BIS FM[%] 4.71 [%]. ALL: BMI vs. DEXA FM[%] r=0.49, WHR vs.

DEXA FM[%] $r=0.20$, KD vs. DEXA FM[%] $r=-0.90$.

Diskussion: Die Körperzusammensetzungsanalyse mittels ADP und BIS liefert sowohl bei HI-Patienten mit HF_rEF, als auch bei HF_pEF gute bis sehr gute Ergebnisse. Die ADP überschätzte durchschnittlich die FM im Vergleich zur DEXA, bei der BIS hierzu wurde die FM gegenteilig unterschätzt. Um eine noch bessere Validität für ADP und BIS zu erreichen sind HI-spezifische Regressionsgleichungen notwendig. BMI und WHR ermöglichen keine zuverlässige Abschätzung der DEXA FM [%]. Die Körperdichte zeigte eine sehr gute inverse Korrelation gegenüber DEXA FM [%].

1 Einleitung

1.1 Die Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom mit einer Konstellation aus klinischen Symptomen (Dyspnoe, verminderte Leistungsfähigkeit, Unterschenkelödeme u.a.) und Krankheitszeichen (pulmonale Rasselgeräusche, erhöhter Jugularvenendruck, verschobener Herzspitzenstoß u.a.), aufgrund von erworbenen oder vererbten Anomalien von kardialen Strukturen und/oder Funktionen. Die Folgen sind eine herabgesetzte Lebensqualität, eine erhöhte Anzahl von Hospitalisierungen und eine geringere Lebenserwartung. [1, 2, 3].

1.1.2 Epidemiologie

Die chronische Herzinsuffizienz (HI) ist in zunehmenden Maße ein weltweites Problem. Allein in den Ländern der Europäischen Union sind schätzungsweise 14 Millionen Menschen und in den Vereinigten Staaten bis zu 5.5 Millionen Menschen von dieser Krankheit betroffen [2]. Zusammenfassend ist die HI in den westlichen Industrienationen mit einer Gesamtprävalenz von 0.4% bis 2% eine der häufigsten Erkrankungen und Todesursachen [1]. Aufgrund des exponentiellen Anstiegs der Prävalenz im Alter erreicht sie bei den über 70-Jährigen bis zu zehn Prozent [1]. Bei der allgemeinen Prävalenz der HI wird ein stetiger Anstieg beobachtet, teilweise weil aktuelle Therapiemaßnahmen kardialer Funktionsstörungen, wie bei Myokardinfarkt, Herzklappenerkrankungen und Arrhythmien, den Patienten ein längeres Überleben ermöglichen und weil wichtige Risikofaktoren für kardiale Erkrankungen, wie Adipositas, Hyperlipoproteinämie und Bewegungsmangel, immer häufiger in der Bevölkerung auftreten. Obwohl die relative Inzidenz beim weiblichen Geschlecht niedriger als bei Männern ist, stellen Frauen aufgrund ihrer längeren Lebenserwartung mindestens die Hälfte aller HI-Patienten [4].

Die Herzinsuffizienz stellt mit ca. 375.000 Einweisungen pro Jahr den häufigsten Grund für eine Hospitalisierung in Deutschland dar [5] und zeigt damit auch die gesundheitsökonomische Bedeutung der HI.

1.1.3 Klassifizierung der HI

Man unterscheidet bei der Herzinsuffizienz zwischen einer akuten und einer chronischen HI (im Folgenden bloß noch als HI bezeichnet). Der Begriff der akuten HI wird verwendet, wenn die Symptome und Krankheitszeichen einer HI sehr schnell einsetzen. Dies kann im Rahmen der Erstmanifestation der HI geschehen (z. Bsp.: durch einen akuten Myokardinfarkt) oder häufig durch die Dekompensation einer bereits bestehenden HI. Diese Verschlechterung einer bereits bestehenden HI kann oft durch verschiedene Auslöser getriggert werden, wie eine Arrhythmie, eine Infektion oder durch Unregelmäßigkeiten in der medikamentösen Therapie. Die akute HI ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der eine dringende medizinische Versorgung benötigt. Das Spektrum der Symptome reicht von einem schweren Lungenödem oder kardiogenen Schock bis hin zu einer bloßen Verschlechterung der Unterschenkelödeme [3].

Dem gegenüber gibt es die chronische HI. Sie entwickelt sich für gewöhnlich über einen längeren Zeitraum von Monaten oder Jahren. Während dieser Zeit kommt es zu verschiedenen Kompensationsprozessen des Körpers, wie eine gesteigerte Herzfrequenz oder eine periphere Vasokonstriktion.

Als primärer Zusammenhang wurde einst nur die reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als Kriterium für eine Herzinsuffizienz gesehen. Epidemiologische Studien haben jedoch gezeigt, dass etwa die Hälfte der herzinsuffizienten Patienten, noch eine normale oder gut erhaltene Ejektionsfraktion (40-50%) aufweist [6, 7]. Als Folge dessen, werden herzinsuffiziente Patienten grob in zwei Kategorien unterteilt:

- Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (allgemein als systolisches Versagen bezeichnet, HFrEF)
- Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (allgemein als diastolisches Versagen bezeichnet, HFpEF)

Unabhängig vom Typ der Herzinsuffizienz werden die Patienten anhand ihrer Symptomausprägung und ihres funktionellen Status nach der NYHA-Klassifikation (NYHA= New York Heart Association) in 4 Stadien eingeteilt [1]. Die Einteilung der NYHA-Stadien ist in Tabelle 1 auf Seite 7 aufgelistet.

Tabelle 1: Klassifikation der New York Heart Association (NYHA).

NYHA-Klasse	Funktionelle Belastbarkeit und Symptome
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

1.1.4 Ätiologie

Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um eine progressive Erkrankung, die nach einem Indexereignis beginnt. Dieses Indexereignis führt zu einer Einschränkung der Herzkontraktilität, entweder durch den Verlust von funktionierenden Kardiomyozyten oder einer gestörten Kraftentwicklung. Das Indexereignis kann plötzlich in Form eines Myokradinfarkts oder Ischämie auftreten, oder durch eine langfristige hämodynamische Druck- oder Volumenüberbelastung wie bei arterieller Hypertonie langsam fortschreiten. Natürlich kann das Indexereignis auch erblich bedingt sein, wie bei genetischen Kardiomyopathien. Die Folgen der genannten Ursachen können einerseits zu einer herabgesetzten Pumpfunktion und andererseits zu einer gesteigerten Restriktivität des Myokards und somit zu einer verschlechterten Füllung des Ventrikels führen.

Jedweder Veränderung der kardialen Strukturen oder deren Funktionen kann für die Entwicklung einer HI prädisponieren. Obwohl es einige Unterschiede hinsichtlich der Ätiologie zwischen Patienten mit erniedrigter Ejektionsfraktion gegenüber denen mit erhaltener Ejektionsfraktion gibt, überwiegen die Gemeinsamkeiten. Die beiden bedeutendsten Ursachen in Industrienationen sind die koronare Herzkrankheit (KHK) und die arterielle Hypertonie. Bei-

de tragen schätzungsweise zu 75% bei betroffene Patienten zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei [1]. Weitere wichtige gemeinsame Risikofaktoren betreffen metabolische Störungen, allen voran die Glucolipotoxizität des Diabetes mellitus mit resultierender diabetischen Kardiomyopathie [8, 9], aber auch eine Hyperthyreose [10] oder Hyperurikämie [11] können metabolische Ursachen sein.

Bei 20-30% der Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion ist die Ätiologie unbekannt. Diese Patienten werden der Gruppe nicht ischämischer, dilatativer oder idiopathischer Kardiomyopathie unbekannter Ursache zugeordnet. Ebenfalls kann eine dilatative Kardiomyopathie durch eine medikamentös, toxische Belastung (z. Bsp.: Doxorubicin, MEK-Inhibitoren oder Azithromycin) [12], eine Viruserkrankung (Parvovirus B19) oder das Zytoskelett betreffende Gendefekte ausgelöst werden.

Infiltrative Störungen (z. Bsp.: Amyloidose) und Speicherkrankheiten (z. Bsp.: Hämochromatose) sind die häufigsten Grunderkrankungen für eine restriktive Kardiomyopathie. Zusätzlich zählt das Alter als natürlicher Risikofaktor [13].

In Afrika und Asien sind rheumatische Erkrankungen die Hauptursache der Herzinsuffizienz, dadurch ist hier auch der Anteil an jungen Patienten höher. In Südamerika hingegen ist die Chagas-Krankheit häufig die Grundlage für eine Herzinsuffizienz.

Der Versuch des Körpers dieses Pump- oder Füllungsdefizit durch die Umstellung einer Reihe neurohormoneller Prozesse, wie gesteigerte Aktivierung des sympathisch-adrenergen- und Renin-Angiotensin-Aldosternon-Systems (RAAS) zu kompensieren, ist langfristig kontraproduktiv und führt zum linksventrikulären Remodelling [14]. An diesen Prozessen setzt deshalb sehr häufig die medikamentöse Therapie an. Das linksventrikuläre Remodelling führt schließlich zu einer Dilatation und reduzierten Kontraktilität des linken Ventrikels, sowie zu einer Resistenz gegenüber den körpereigenen Kompensationsmechanismen [15].

1.1.5 Therapie

Die Therapie der Herzinsuffizienz baut auf drei Säulen auf, der medikamentösen, der Geräte- und der Verhaltenstherapie. Alle drei Säulen richten sich nicht nur auf die Herzinsuffizienz selbst, sondern auch auf die Therapie, der die Herzinsuffizienz beeinflussenden Komorbiditäten. Das Ausmaß und die Intensität richtet sich nach den jeweiligen Stadien der Herzinsuffizienz.

1.1.5.1 Lebensverlängerende medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie in der Herzinsuffizienz hat verschiedene Ansatzpunkte. Schon möglichst zeitig (ab NYHA-Klasse I), auch bei asymptomatischen Patienten, steht die Blockade neurohormoneller Systeme, die zum Umbau kardialer Strukturen führen, im Vordergrund, da dies das Langzeitüberleben nachweislich verlängert. Dazu dienen Medikamente aus der Gruppe der Beta-Blocker [16, 17], ACE-Hemmer [18], AT_1 -Rezeptor-Blocker [19, 20] und ab NYHA-Klasse II auch Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten [21, 22]. Zur Wirksamkeit von direkten Renin-Inhibitoren laufen derzeit noch klinische Studien [23].

1.1.5.2 Symptomatische medikamentöse Therapie

Bei symptomatisch gewordenen Patienten (NYHA-Klasse II-IV) kommt eine Minderung der Flüssigkeitsretention mittels Diuretika hinzu. Diuretika haben zwar keinen nachgewiesenen Vorteil auf das Langzeitüberleben, jedoch verbessern sie Symptome wie Dyspnoe oder Ödeme [1]. Für die Therapie kommt die Gruppe der Thiaziddiuretika und wenn eine stärkere Wirkung erforderlich ist, die Schleifendiuretika in Frage.

Erst wenn die oben genannten Medikamente ausgeschöpft sind, aber immer noch keine zufriedenstellende Therapieeinstellung erreicht wurde, können in den höheren Stadien (NYHA-Klasse III-IV) auch Herzglykoside eingesetzt werden und eine Symptomverbesserung erzielen [24]. Allerdings erkaufte man sich die Symptomverbesserung mit einer gesteigerten Mortalitätsrate unter der Therapie mit Herzglykosiden [25].

Für sämtliche aufgeführte Therapiemaßnahmen konnte bisher nur für die HI-Patienten mit einer reduzierten EF eine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Bei HI-Patienten mit erhaltener EF zeigten diese Maßnahmen keinen Erfolg [26, 27]. Die bislang einzige therapeutische Intervention, die die diastolische Funktion bei dieser Patientengruppe verbessern konnte, war ein leichtes körperliches Ausdauertraining [28].

1.1.5.3 Therapie der Komorbiditäten

Unabdingbar für ein gutes Management der Herzinsuffizienz ist die engmaschige Kontrolle der Grund- und Nebenerkrankungen. Die wichtigsten sind eine kontinuierliche Überwachung des Diabetes mellitus ($HbA_{1c} < 7,0\%$) [29], ausreichende Senkung der arteriellen Hypertonie

(RR < 140/90) [30], Senkung der Hyperlipidämie mittels Statinen, Überwachung der Nierenfunktion [31], Kontrolle der Harnsäurewerte [32] und eine konsequente Therapie bei zusätzlich bestehender COPD [33, 34]. Bei bestehender COPD sollte, aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils ein selektiver Beta-1 Blocker verwendet werden [35]. Desweiteren wird eine Kontrolle des Eisenwertes zur Erkennung einer Anämie und deren Behandlung mittels Eisencarboxymaltose empfohlen [36]. Auch Depressionen treten gehäuft auf und verschlechtern die Prognose der Patienten. Eine Therapie sollte mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren erfolgen [37].

Bei etwa 15-30% der Patienten mit Herzinsuffizienz tritt ein Vorhofflimmern auf, dass oft zur kardialen Dekompensation führen kann und mit einer erhöhten Rate an Apoplexia cerebri einhergeht. Leitliniengerecht wird hier das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron eingesetzt. Um die Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation mit Cumarinen (INR 2.0-3.0) oder Faktor-Xa-Inhibitoren zu klären, wird der *CHA₂DS₂VASc*-Score angewendet [38].

1.1.5.4 Geräte-Therapie

Bei ventrikulären Arrhythmien reicht eine medikamentöse Therapie nicht aus. Bei diesen Rhythmusstörungen zeigen sich implantierbare kardiale Defibrillatoren (ICD) als effektiv [39, 40, 41].

Weiterhin kann eine ventrikuläre Asynchronie die Behandlung erschweren. Folgen sind eine suboptimale Ventrikelfüllung, reduzierte Kontraktilität und eine verlängerte Mitralregurgitation. Zur Behebung der Asynchronie wird ein biventrikulärer Schrittmacher benötigt, der auch als kardiale Resynchronisationstherapie (CRT, wenn zusätzlich eine Defibrillatorfunktion vorhanden ist CRT-D) bezeichnet wird. Die CRT und die optimale medikamentöse Therapie führt zu einem signifikanten Rückgang der Mortalität [42].

1.1.6 Prognose

Trotz verbesserter Therapieschemen und Fortschritten bei der Behandlung der HI, geht die Entwicklung einer symptomatischen Insuffizienz mit einer schlechten Prognose einher [43]. Etwa 60-70% aller Betroffenen versterben innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung, hauptsächlich an fortschreitender Herzinsuffizienz oder durch plötzliche Ereignisse (z. Bsp.: ventrikulärer Arrhythmien) [1, 3]. Die Überlebensraten einer HI sind somit ähnlich

schlecht, wie bei hochmalignen Erkrankungen [43]. Es gibt sehr viele Variablen, die nachgewiesenermaßen einen Einfluß auf die Prognose haben, viele davon wurden bereits erwähnt (Ätiologie, NYHA-Funktion, Komorbiditäten oder die kardiale Funktion. Spezifische Biomarker wie B-Type natriuretic Peptide (BNP) oder N-terminal pro B-Type natriuretic Peptide (NT-proBNP) können eine Aussage über den Verlauf der HI machen. So stehen stetig hohe oder ansteigende Werte für eine schlechte Prognose [44].

Ebenfalls weiß man seit Anker et al. [45], dass Kachexie ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor für die Mortalität der HI ist. In der SOLVD Studie [46] mit 1929 HI-Patienten wurde gezeigt, dass Kachexie sogar der stärkste Faktor für die Prognosestellung ist.

Die HI mit erhaltener Ejektionsfraktion hielt man lange für die benignere Form, doch epidemiologische Studien haben gezeigt, dass diese Art der Herzinsuffizienz dieselbe Morbidität und Mortalität aufweist, wie die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [47, 7].

Aufgrund der hohen Prävalenz und der schlechten Prognose der HI verwundert es nicht, dass diese Erkrankung die dritthäufigste Todesursache in Deutschland darstellt, hinter dem akuten Myokardinfarkt und der chronisch ischämischen Herzkrankheit [48].

1.2 Kachexie bei chronischer Herzinsuffizienz

Erstaunlicherweise zeigen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz häufig zwei unterschiedliche Phänotypen, den übergewichtigen Patienten auf der einen und den kachektischen Patienten auf der anderen Seite. Für die Prognose ist diese Einteilung sehr bedeutsam. Übergewicht gilt als Risikofaktor eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Wenn dies dann eingetroffen ist, wird allerdings aus dem Risikofaktor ein Prediktor, denn übergewichtigen Patienten mit HI weisen eine geringere Mortalität als normalgewichtige oder kachektische mit derselben Erkrankung auf [49], [50]. In Studien zeigte sich eine Senkung der Mortalität für Patienten mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ [51]. Dieses Phänom wird auch als "obesity paradox" bezeichnet.

Das Krankheitsbild Kachexie (aus dem Griechischen: kakós = schlecht; hexis = Zustand) betrifft etwa 10-15% der Patienten mit HI und wird in diesem Fall als "kardiale Kachexie" bezeichnet. Es ist eine Häufung bei Patienten mit HFrEF zu beobachten [52]. Die Kachexie umfasst ein komplexes Krankheitsbild bestehend aus stetigen Gewichtsverlust, Veränderungen der Körperzusammensetzung wie Muskelschwund und gesteigerter Lipolyse, Osteoporose, Appetitmangel, Malabsorption, Anämie und gestörter Homeostase [53]. Die Hauptsymptome dabei sind Muskelschwäche und eine vorzeitige Muskelermüdung [54].

Die genauen Ursachen und Zusammenhänge der einzelnen Symptome, sowie der Übergang von HI zur kardialen Kachexie sind noch nicht ausreichend verstanden [55], [56]. Ein denkbarer Mechanismus ist, dass die Appetitlosigkeit ein Folgesymptom der HI ist, die durch die permanente Abgeschlagenheit und Dyspnoe der Patienten ausgelöst wird. Weiterhin können gastrointestinale Ödeme und eine Gastroenteropathie zu Übelkeit, Malabsorption und Proteinverlust führen und auf diese Weise zur kachektischen Entwicklung beitragen [57, 58]. Ebenfalls muss eine iatrogene Beeinflussung durch Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie (ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Diuretika) in Betracht gezogen werden. Dagegen spricht, dass Patienten mit einer modernen HI-Therapie eine geringere Prävalenz für Kachexie aufweisen könnten als bisher angenommen [59]. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass HI-Patienten einen gesteigerten Grundumsatz haben und dieser proportional zur Schwere der Erkrankung steigt [60, 61].

McMurray konnte bereits 1991 [62] zeigen, dass sich bei HI-Patienten erhöhte Konzentrationen des Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) nachweisen lassen. TNF- α gilt, zusammen mit Interleukin-1 (IL-1), IL-6, Interferon- γ und TGF- β , als ein entscheidender Mediator bei der Aktivierung kataboler Stoffwechselprozesse. Gerade aus diesem Grund gibt es eine starke Korrelation zwischen TNF- α und der Höhe des Gewichtsverlust [63]. Anand et al. [64] konnte zeigen, dass auch das C-reaktive Protein (CRP), welches durch den Einfluss von IL-6 in Hepatozyten produziert wird, signifikant bei HI-Patienten erhöht ist und diese Erhöhung mit einer ungünstigeren Prognose korreliert. Warum es bei der HI zu einer Aktivierung inflammatorischer Zytokine kommt ist noch umstritten. Eine mögliche Hypothese ist, dass die Hypoxie zu einer gesteigerten Zytokinproduktion führt. Normalerweise werden die oben genannten Zytokine von Monozyten und Makrophagen produziert, doch auch Endothel- oder Myokardzellen sind dazu in der Lage. Vor diesem Hintergrund ist eine andere Hypothese, dass das versagende Herz selbst der Produktionsort der proinflammatorischen Zytokine ist [65]. Weiterhin scheint auch der NT-proBNP-Spiegel bei kachektische HI-Patienten erhöht zu sein, gegenüber nicht betroffenen HI-Patienten [59]. Die Abbildung 1 auf Seite 13 zeigt eine Übersicht der Pathogenese und den komplexen Interaktionen zwischen den verschiedenen Mediatoren, die zur Entwicklung einer kardialen Kachexie führen.

Eine exakte Definition der Kachexie ist schwierig und kann nur im zeitlichen Verlauf gestellt werden. Freeman und Roubenoff definierten 1994 [67] eine Kachexie, wenn ein dokumentierter Verlust von mindestens 10% der fettfreien Masse (FFM) vorliegt. Diese Definition

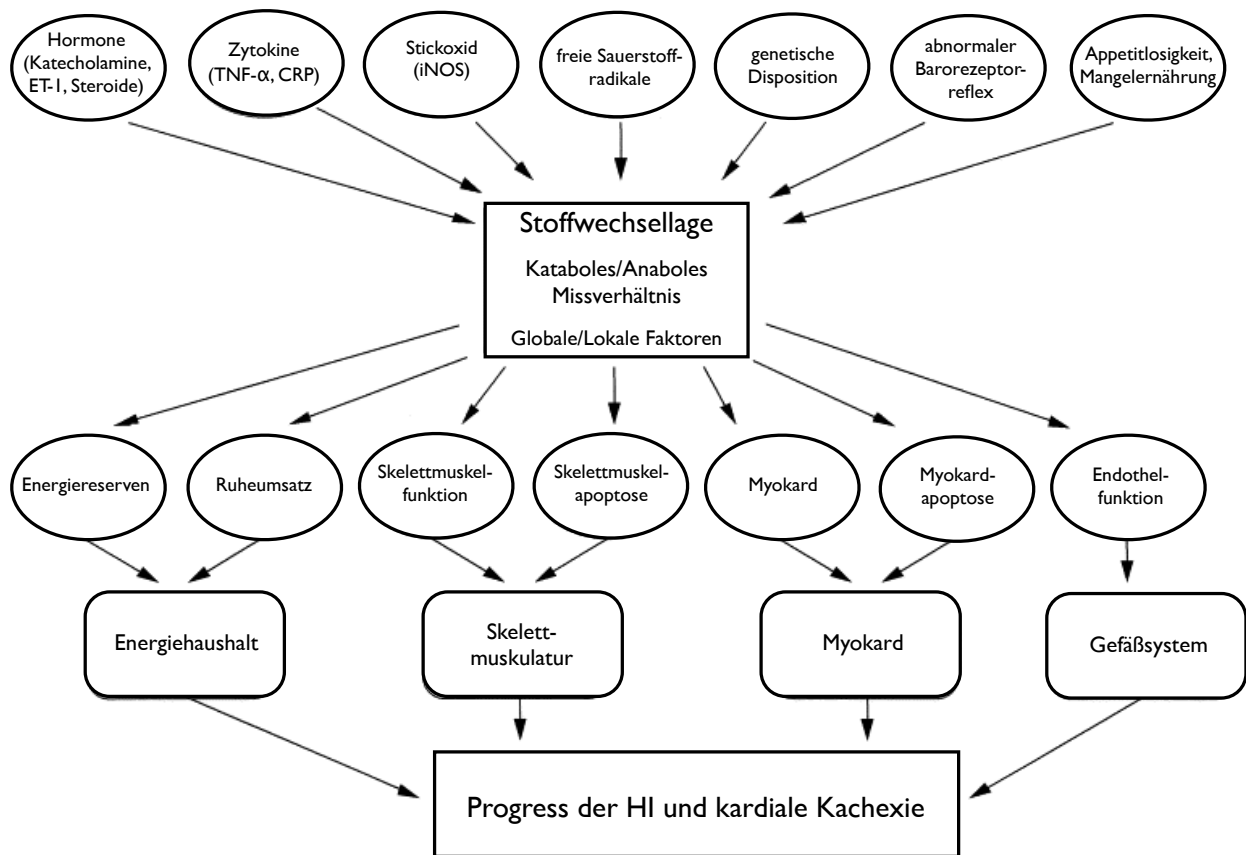


Abbildung 1: Übersicht der Pathogenese der kardialen Kachexie.

Die Grafik zeigt die komplexe Interaktion zwischen den verschiedenen Körperprozessen und Mediatoren, die für die Entwicklung einer kardialen Kachexie bei HI verantwortlich sind. ET-1= Endothelin 1, iNOS= induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase, TNF- α = Tumornekrosefaktor- α . Abbildung wurde aus [66] entnommen.

hat sich nicht durchgesetzt, da die Messung von der FFM zu kostenspielig und der alleinige Verlust von FFM keinen nachgewiesenen Einfluß auf die Prognose hat [68]. Der momentane Konsens besagt, dass eine Kachexie besteht, wenn ein nicht-ödematöser Gewichtsverlust von mindestens 6% innerhalb der letzten 6 Monate vorliegt [69]. Als Ausgangsgewicht wird dabei das Durchschnittsgewicht vor oder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der HI angenommen.

Anker et al. [45] konnte zeigen, dass eine Kachexie mit einer signifikant gesteigerten Mortalität einhergeht. Die Abbildung 2 auf Seite 14 zeigt den Einfluss der Kachexie auf die Mortalität von Patienten mit HI.

Es ist diagnostisch wichtig eine Kachexie von einer Sarkopenie, dem altersbedingeten Verlust an Muskelmasse zu unterscheiden, da es aufgrund der gleichzeitigen Zunahme an Fettgewebe bei der Sarkopenie zu keinem signifikanten Gewichtsverlust kommt [70]. Auch in

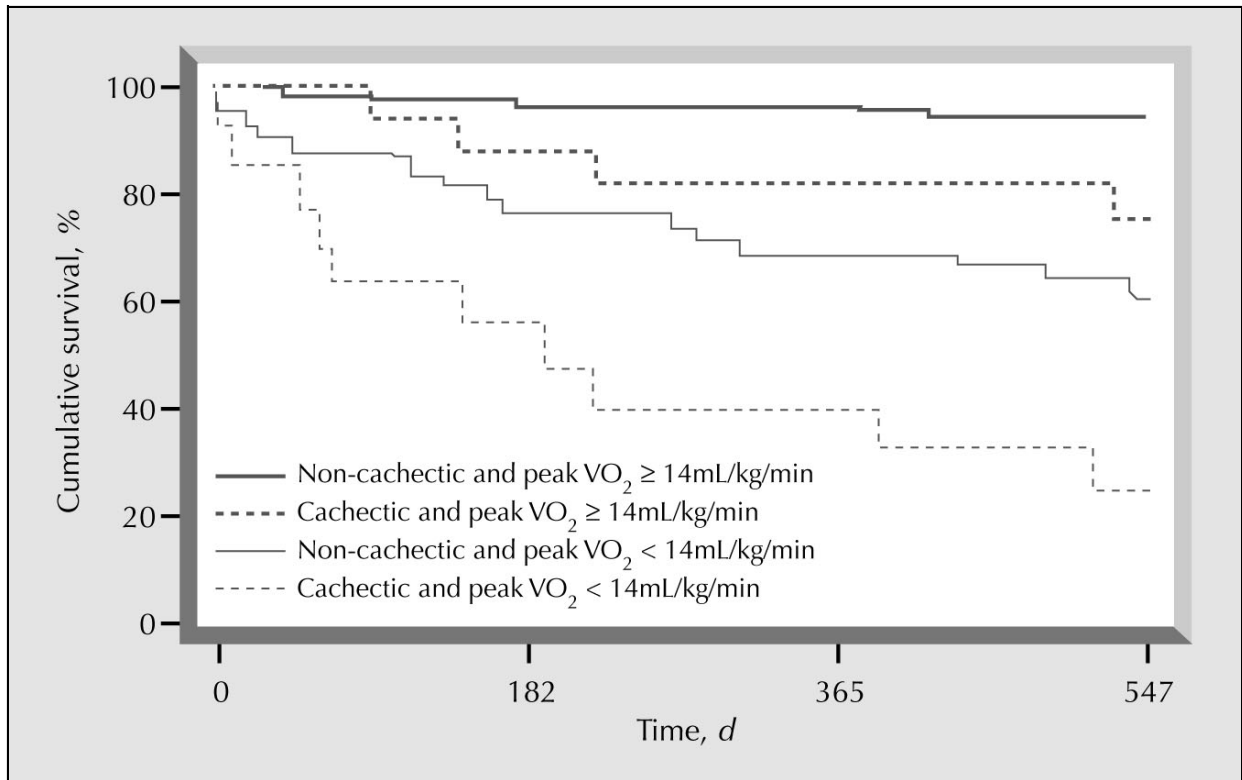


Abbildung 2: 18-Monate-Überleben von Patienten mit HI.

Kaplan-Meier Überleben und kumulative Hazardkurven für einen Zeitraum von 18 Monaten bei 171 Patienten mit HI. Patienten ohne Kachexie und ohne verminderter $\dot{V}O_2$ -Aufnahme eine sehr gute Prognose, nach 12 Monaten leben noch 95% und nach 18 Monaten noch 93%. Von den Patienten mit beiden Risikofaktoren leben nach 12 Monaten noch 38% und nach 18 Monaten nur noch 23%. Patienten mit nur einem Risikofaktor hatten ein intermediäres Überleben nach 12 Monaten 71% und nach 18 Monaten von 62%. Abbildung wurde aus [45] entnommen.

Abgrenzung zu anderen Krankheitsbildern, die mit Gewichtsverlust und dem Abbau sowohl von Fett- und fettfreier Masse einhergehen, zeigen sich entscheidende Unterschiede. Mangelernährung oder Anorexie sind sehr häufig durch eine ausreichende Zufuhr an Nahrung vollständig reversibel. Diese therapeutische Maßnahme zeigt bei Kachexie-Patienten bisher keinen ausreichenden Erfolg [71]. Da allerdings 20%-70% der HI-Patienten von einer Mangelernährung betroffen sind [72, 67, 73], wird weiterhin intensiv die Supplementierung von Vitaminen und Spurenelementen wie zum Beispiel Selen, Zink, Thiamin, Magnesium oder Coenzym Q10 untersucht [74, 75]. So konnten Witte et al. [76] und Jeejeeboy et al. [77] unter Supplementierung von Nährstoffen, Spurenelementen und Vitaminen eine signifikante Verbesserung von LVEF und dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDV) feststellen. Studien dazu, ob solch eine Therapie das Überleben der HI-Patienten verlängert,

wurden bisher noch nicht durchgeführt.

Aktuell gibt es noch keinen optimalen therapeutischen Ansatz zur Behandlung der Kachexie [78], doch es gibt einige vielversprechende Substanzen, die aktuell aber noch in klinischen Studien untersucht werden. Dazu gehört, aus der Gruppe der anabolen Substanzen, der selektive Androgen-Rezeptor-Modulator GTx-024 (Enobosarm) [79] und das Peptidhormon Grehlin (Anamorelin) [80].

Daraus erschließt sich, dass es von großer Bedeutung ist, eine Kachexie möglich frühzeitig zu erkennen. Der aktuelle klinische Standard zur Erfassung der Körperzusammensetzung bei HI-Patienten ist die Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) [81, 82], bei der mittels zwei energetisch unterschiedlicher Röntgenstrahlen und deren divergierenden Absorptionsspektren auf die Körperkomposition und Knochendichte geschlossen wird [83]. Die Vorteile der DEXA liegen in guten Validierungsergebnissen zur prozentualen Fettbestimmung, der Möglichkeit zur Knochendichtemessung und die Differenzierung von verschiedenen Körperteilen (Rumpf, Arme und Beine) [84]. Die DEXA weist allerdings einen starken BIAS in Abhängigkeit von BMI und Schweregrad der Erkrankung des Patienten auf [85]. Des Weiteren steht diese Methode nicht als Bed-side Test zur Verfügung und arbeitet, wenn auch in geringer Dosis (0.004 mSv pro Messung [86]), mit ionisierender Strahlung. Darüber hinaus ist die DEXA mit hohen Kosten verbunden, was auch dazu geführt hat, dass diese Technik nicht flächendeckend zur Verfügung steht. Daher gibt es einen Bedarf an Alternativen zur DEXA-Messung, die kostengünstiger, schneller, strahlungsfrei und trotzdem präzise die Körperzusammensetzung messen können.

1.3 Weitere Verfahren zur Messung der Körperzusammensetzung

Das Körpergewicht eines Menschen ist kein konstanter Parameter, sondern verändert sich im Laufe des Lebens [87]. Der individuelle Bereich des Körpergewichts, der für einen gesunden Körper und eine gesunde Lebensweise steht wird aus medizinischer und gesellschaftlicher Sicht mehr und mehr fokussiert. Adipositas, unter anderem Risikofaktor für viele Herz-Kreislauf Erkrankungen, ist aktuell und in Zukunft eine der größten Herausforderungen der modernen Medizin. Da verwundert es nicht, dass die Mehrheit an Therapien und Studien sich mit Gewichtsreduzierung beschäftigen [88].

Gewichtsverlust hingegen, kann häufig auf das Vorhandensein einer schweren Grunderkrankung (COPD, Malignome oder HI) hindeuten, und bedarf deshalb ebenfalls einer hohen

Aufmerksamkeit.

Um nun ein Gesundheitsrisiko von Über- und Untergewicht besser objektivieren zu können, wurden verschiedene neue Parameter entwickelt, die sich zumeist aus anthropometrischen Werten errechnen. Der Body-Mass-Index (BMI) und Waist-to-Hip Ratio (WtHR) sind die verbreitetsten aus dieser Gruppe. Diese Parameter sind leicht und überall zu erheben. Sie dienen allerdings mehr zur Risikobewertung von Über- oder Untergewicht, als zur Früherkennung und Verlaufskontrolle einer pathologischen Veränderung der Körperzusammensetzung, da sie erst bei größeren Änderungen der anthropometrischen Daten anschlagen und auch sehr wenig Aussagekraft über den Flüssigkeitshaushalt treffen.

Deswegen führte man Messverfahren zur genaueren Bestimmung der Körperzusammensetzung ein. Im besonderen Interesse steht die Verteilung von der Fettmasse (FM), der fettfreien Masse (FFM) und dem Wasserhaushalt. Diese Parameter sind mittels BMI oder WtHR nur unzureichend prädiktierbar [89]. Das präziseste und einzige direkte Verfahren zur Messung von FM und FFM ist die Kadaveranalyse. Diese Methode ist klinisch nicht relevant, findet aber tierexperimentell Anwendung. Trotzdem sind alle anderen Untersuchungsmethoden indirekte Verfahren, da dieses primär tierexperimentell gegen die Kadaveranalyse validiert wurden. Das indirekte Messverfahren mit der höchsten Genauigkeit ist die Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und somit der Goldstandard zur Erfassung der Körperzusammensetzung. Dieser wird aber aufgrund des hohen zeitlichen Aufwandes, den enormen finanziellen Kosten und den Bedarf für andere Fragestellungen in der Klinik nicht routinemäßig für die Ermittlung der Körperzusammensetzung genutzt.

Das Messinstrument mit dem geringsten technischen Prozedere ist die Kalipermetrie (Hautfaltenmessung). Bei diesem Verfahren werden an bis zu 14 verschiedenen Messpunkten die Hautfaltendicke gemessen und daraus die Körperzusammensetzung errechnet. Diese Methode ist einfach durchzuführen, weist allerdings einen starken BIAS in Abhängigkeit des jeweiligen Untersuchers auf [90].

Eine weitere Methode ist die Air Displacement Plethysmography (ADP). Sie gehört zur Densitometrie, bei der mittels Volumenmessung des Körpers die Dichte erfasst und diese dann mittels Regressionsgleichungen genutzt werden kann, um die Körperzusammensetzung zu errechnen [91]. Die ADP ist eine schnelle und einfach anwendbare Methode und wurde bereits bei gesunden Versuchsgruppen erfolgreich evaluiert [92].

Da bei HI-Patienten eine übermäßige Flüssigkeitsretention zu Symptomen wie Lungen-

oder Unterschenkelödemen führt, ist die Analyse des Flüssigkeitshaushaltes von großer Bedeutung. Trotz des therapeutischen Fortschritts in der Behandlung der HI zeigt sich, dass bei den meisten Patienten, die wegen einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz hospitalisiert werden, bei Aufnahme eine vermehrte Flüssigkeitseinlagerung vorhanden ist [93]. Weiterhin ist bereits die vermehrte subklinische Flüssigkeitsretention ein Hinweis auf einen Krankheitsprogress und ist auch mit einem ungünstigeren Outcome korreliert [94]. Deshalb kommen zunehmend andere Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung zum Einsatz, bei denen auch dieses Kompartiment gemessen werden kann [95]. Die bioelektrische Impedanzspektroskopie (BIS) bietet die Möglichkeit sowohl FM und FFM, als auch Gesamtkörperwasser (GKW), Extrazellulärwasser (EZW), Intrazellulärwasser (IZW) und Körperzellmasse (BCM) zuverlässig zu messen [95]. Weiterführend lassen sich durch neue Rechen- und Gleichungsmodelle auch Messungen zu einzelnen Körpersegmenten durchführen (Rumpf, Ober- und Unterarm, Ober- und Unterschenkel) [96, 97].

Um die Körperzusammensetzung durch eine bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) zu errechnen, werden die unterschiedlichen elektrischen Widerstandseigenschaften von Fett- und fettfreier Masse genutzt. Die ersten Studien dazu machte Thomasset [98]. Für dessen Messungen benötigte man noch zwei subkutane Nadeln, die mittlerweile obsolet sind. Heute werden, die von Hoffer et al. [99] und Nyboer [100] eingeführten, vier oberflächlichen Messelektroden bevorzugt verwendet.

Im Zuge der rasanten Entwicklung von Computern und technischem Zubehör wurde die BIA als nicht-invasives, einfaches und schnelles Verfahren, mit sehr guter Transportabilität und geringen finanziellen Kosten zu einer der verbreitetsten Methoden zur Messung der Körperzusammensetzung. Dieser Fortschritt ermöglichte es, die BIA mittlerweile in eine Reihe von klinischen Fragestellungen und Studien einzubinden, wie der Erfassung der Hydratation bei Hämodialyse [101], der Bestimmung des Ernährungsstatus [102], dem abdominellen Fett [103], der Körperzellmasse [104], der Skelettmuskelmasse [105] und dem Blutvolumen [106], sowie der Prognose zur Mortalität bei HIV-Patienten [107], der Quantifizierung der Muskelleistung während körperlicher Arbeit [108] und der Einschätzung von neuromuskulären Erkrankungen [109].

Die bioelektrischen Impedanzmessungen werden gewöhnlich mit Wechselstrom bei Frequenzen von 0-1000 kHz durchgeführt. Die einfachste Möglichkeit das biophysikalische Modell der Impedanzmessung zu nutzen sind BIA-Verfahren, bei denen nur bei einer Frequenz

gemessen wird, sogenannte Single-Frequenz BIA (SF-BIA), diese liegt meistens bei 50 kHz. Die gemessene Impedanz (Z) oder Resistanz (R) wird, bezogen auf die elektrische Leitungstrecke, genutzt um das Ganzkörperwasser (GKW) abzuschätzen. Bei Multifrequenz-BIA (MF-BIA) wird geräteabhängig, bei 2-4 unterschiedlichen Frequenzen, im Bereich von 0-1000 khz gemessen. Wenn bei der BIA mit mehr Frequenzen (15 bis zu 500) gemessen wird und dieser gesamte Frequenzbereich dann mittels Cole-Cole Plot [110] zur Berechnung der Impedanz dient, so hat sich der Begriff der bioelektrischen Impedanzspektroskopie (BIS) etabliert. Mit der SF-BIA lassen sich FM, FFM und GKW bestimmen. Für den Flüssigkeitshaushalt dient die Deuterium-Dilutionsmethode als Goldstandard, bei der das Isotop D_2O appliziert wird und anschließend, dessen Verdünnung bestimmt und so die Gesamtkörperwassermenge (GKW) errechnet wird [111]. Die Bestimmung des GKW mittels BIA wurde gegenüber der Hydrometrie validiert [112]. Mit der BIS lässt sich durch die Messung bei hohen und niedrigen Frequenzen und den Kondensatoreigenschaften der Zellmembran, zusätzlich eine Unterscheidung zwischen EZW, IZW und BCM machen [113].

Zur weiteren Einschätzung der Gewebewitalität- und Hydratation können weitere Parameter dienen, die aus den Rohdaten der bioelektrischen Impedanzanalyse errechnet werden können. Ein wichtiger dieser Parameter ist der Phasenwinkel (PA). Der PA ist der Arcustangens aus X_c/R (umgerechnet in Grad[°]). Er beschreibt die Phasenverschiebung zwischen Stromstärke (I) und Spannung (U), die durch die elektrochemischen Eigenschaften der Zellmembran resultieren [114]. Kleinere PAs deuten auf Zelltod oder herabgesetzte zelluläre Stabilität hin, größere PAs hingegen sind ein Zeichen für intakte Zellverbände. Das Ganze kann auch als ein Indikator für das Verhältnis zwischen EZW und IZW stehen [115, 116].

Eine Übersicht von Vor- und Nachteilen der DEXA, BIS und ADP werden in der Tabelle 2 auf Seite 19 aufgezeigt.

Tabelle 2: Vor- und Nachteile der verschiedenen Messverfahren.

DEXA= Dual-energy-x-ray-absorptiometry, ADP= Air-Displacement-Plethysmography, BIS= Bioelektrische Impedanzspektroskopie, FM= Fettmasse, FFM= fettfreie Masse.

Method	Vorteile	Nachteile
DEXA	gute Validität Segmentalmessung Knochendichtemessung	hohe Kosten geringe Röntgenstrahlung lange Messdauer kein Bedside-Test
ADP	gute Validität kurze Messdauer strahlungsfrei	nur FM und FFM keine Segmentalmessung kein Bedside-Test
BIS	kurze Messdauer Bedside-Test / Telemedizin niedrige Kosten Flüssigkeitshaushalt	Segmentalmessungen noch nicht ausreichend validiert

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Dissertation soll die Evaluation der bioelektrischen Impedanzspektroskopie und der Air Displacement Plethysmographie gegenüber dem aktuellen klinischen Goldstandard Dual X-Ray Energy Absorptiometry zur Messung der Körperzusammensetzung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sein. Dies soll dazu beitragen, die BIS und ADP als schnellere und kosteneffektivere Messverfahren sowohl im ambulanten, als auch im stationären Sektor zu etablieren. Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie gut korrelieren die bekannten Körperindices BMI, WHR und die Körperdichte mit der gemessenen relativen FM?
2. Wie gut konkordieren die gemessenen FM[%] von ADP und BIS gegenüber DEXA FM[%]?
3. Gibt es bei der Konkordanz der FM [%] Unterschiede zwischen den einzelnen Populationen?
4. Was könnten Ursachen bei etwaigen Messunterschieden sein?

2 Methoden

Diese monozentrische, nicht interventionelle Beobachtungsstudie ist in Übereinkunft mit den Helsinki-Richtlinien durchgeführt wurden. Vor Beginn der Messungen wurde die gesamte Studie durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Für die Durchführung der bioelektrischen Impedanzspektroskopie bei Patienten mit einem implantierten Herzschrittmacher oder Defibrillator wurde eine schriftliche Unbedenklichkeitsklärung der Gerätehersteller (St. Jude Medical Inc., BIOTRONIK SE & Co.KG, Medtronic GmbH) für die Anwendung des Imp SBF7 der Firma ImpediMed Limited eingeholt. Die BIS-Messungen wurden bei allen betreffenden Patienten unter Schockraumbedingungen, Reanimationsbereitschaft und Anlage eines 3-Kanal-EKGs durchgeführt.

Alle Studienteilnehmer haben eine ausführliche Aufklärung durch einen Arzt erhalten, sowie eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben, bevor mit den Untersuchungen begonnen wurde.

Die Rekrutierung und das Screening der Patienten erfolgte in der kardiologischen Studienambulanz des Virchow-Klinikums (CVK) der Charité. Für die kardiologische Funktionsdiagnostik wurde bei allen Patienten eine Echokardiographie durchgeführt, bei den gesunden Probanden erfolgte nur eine grob orientierende Echokardiographie zur Erfassung der LVEF [%] und LAD [cm]. Die medizinische Anamnese über aktuelle und zurückliegende Erkrankungen, sowie die Abfrage von Symptomen erfolgte über einen Fragebogen (CRF, siehe Anhang).

Zur Ermittlung der prozentualen Fettmasse (FM[%]) und der fettfreien Masse (FFM[%]) wurden folgende drei Verfahren verwendet:

- Dual X-Ray Energy Absorptiometry (DEXA)
- Bioelektrische Impedanzspektroskopie (BIS)
- Air Displacement Plethysmography (ADP)

Bei der BIS wurde zusätzlich Gesamt-Körperwasser (GKW), extrazelluläres Wasser (EZW), intrazelluläres Wasser (IZW) und die Körper Zellmasse (BCM) bestimmt.

Desweiteren wurden die folgenden allgemeinen Parameter erhoben:

Alter (Lj), Körpergröße (cm) via Stadiometer (kalibriert auf 0.5 cm), Gewicht (kg) via Präzisionswaage des BOD POD[®](Genauigkeit ± 1 g), BMI [kg/m^2], Taillenumfang [cm],

Hüftumfang [cm] (beides mittels manuellen Maßband), Waist-to-Hip Ratio (WHR) und das thorakale Gasvolumen (TGV [1]).

Die Patienten wurden darüber informiert für die Messungen nüchtern (>8h keine Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme) zu bleiben, sowie keine große körperliche Aktivität bis 24h vor dem Messtag aus zu üben. Desweiteren mussten die Probanden vor Beginn der Messungen die Blase entleeren. Die Temperatur und Luftfeuchtigkeit im Untersuchungsraum wurden mittels Thermo- und Hygrometer regelmäßig gemessen und überprüft, um ein konstantes Raumklima ($24^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$, $35\%LF \pm 5\%LF$) für die Untersuchungen zu gewährleisten. Für den Zeitraum der Messungen blieben alle Türen und Fenster geschlossen.

Alle Untersuchungen wurden möglichst unmittelbar nacheinander durchgeführt. Für den Fall, dass es trotzdem zu Wartezeiten zwischen den Messungen gekommen ist, wurde darauf geachtet, dass die Patienten weder Nahrung oder Flüssigkeit aufnahmen, noch auf die Toilette gegangen sind.

2.1 Studienpopulation

Die Untersuchungen und Messungen wurden an der Charité -Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum in der Klinik für Kardiologie in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Weltraummedizin Berlin durchgeführt. Die Abbildung 3 auf Seite 22 zeigt die Einteilung der Teilnehmer nach ihrem kardiologischen Krankheitsbild in die unterschiedlichen Populationen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 3 auf Seite 23 aufgelistet.

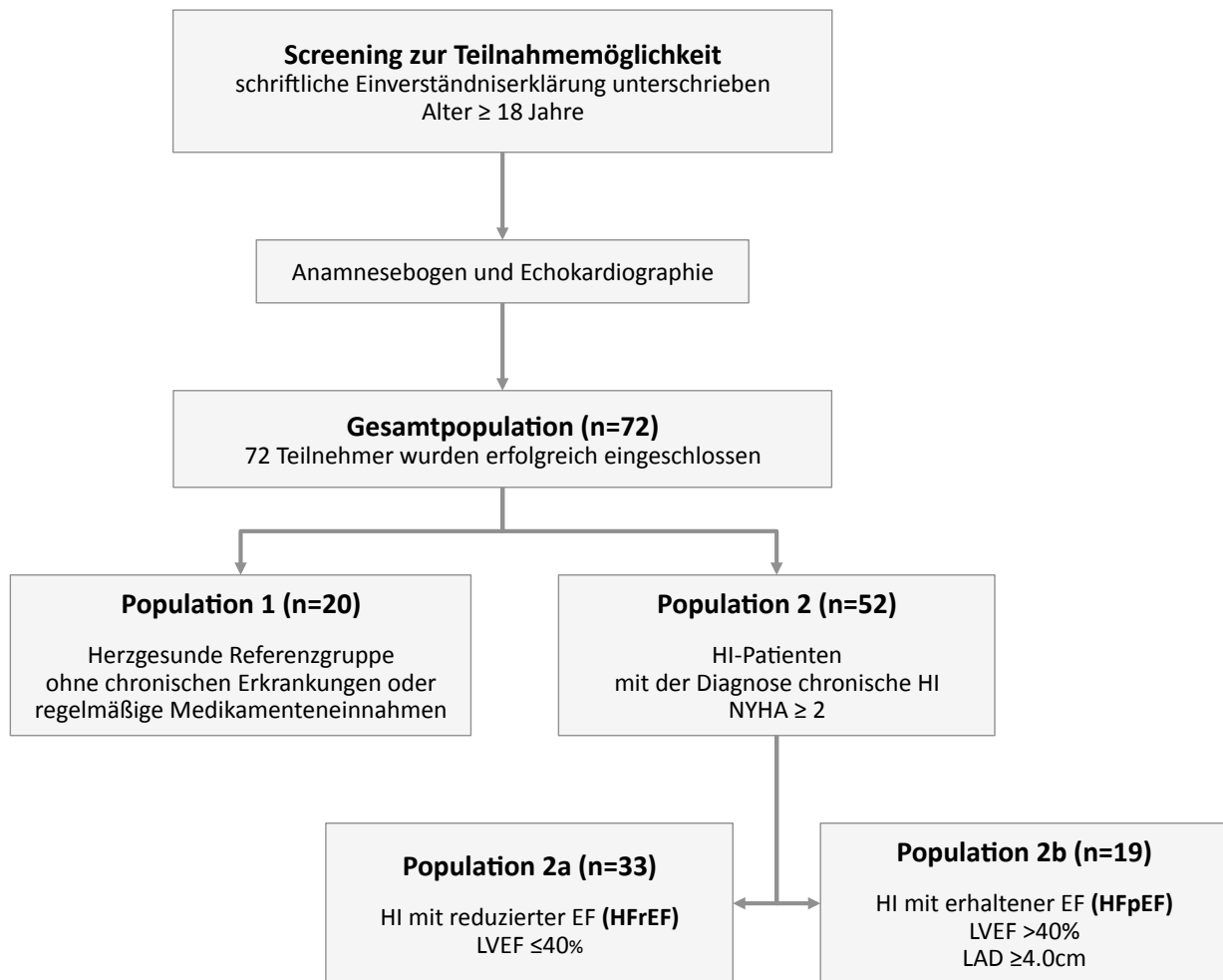


Abbildung 3: Einteilung der Probanden und Patienten.

HI= Herzinsuffizienz, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LAD= linksatrialer Durchmesser.

2.2 Messungen

2.2.1 Bioelektrische Impedanzspektroskopie (BIS)

2.2.1.1 Physikalische Grundlagen

Die Elektrische Impedanz (Z) ist der gemessene Gesamtwiderstand eines elektrischen Leiters bei anliegenden Wechselstrom. Nach dem Ohm'schen Gesetz ist der Widerstand direkt proportional zur anliegenden Spannung (U) und umgekehrt proportional zur Stromstärke (I):

$$Z = \frac{U(t)}{I(t)} = \frac{U_{max} \sin(\omega t + \varphi_U)}{I_{max} \sin(\omega t + \varphi_I)} \quad [\Omega]. \quad (1)$$

Um die Impedanz zu berechnen, muss bekannt sein mit welcher Frequenz (f) der Wechsel-

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien.

HI= chron. Herzinsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, HFrEF= HI mit reduzierter EF, HFpEF= HI mit erhaltener EF, LVEF= linksventrikuläre EF (nach Simpson), LAD= linksatrialer Durchmesser.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
bereitwillig, sowie körperlich und geistig in der Lage die Einwilligungserklärung zu unterschreiben	nicht willens oder körperlich oder geistig nicht in der Lage die Einwilligungserklärung zu unterschreiben
für die Population 2a: Diagnose HI + LVEF \leq 40% (HFrEF)	Instabile Angina pectoris, Myocardinfarkt, Schlaganfall, cardiovaskuläre Revaskularisation
für die Population 2b: Diagnose HI + LVEF $>$ 40% + LAD \geq 4cm (HFpEF)	oder ein offener abdominalchirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 6 Wochen vor den Messungen
NYHA \geq 2	Herztransplantation
mindestens 18 Jahre alt	aktive maligne Erkrankung
	Schwangerschaft

strom anliegt und in welcher Phase ($\omega t + \varphi$) man misst. U_{max} und I_{max} sind die momentane Spannung und Stromstärke, ω ist die Winkelfrequenz, φ_U und φ_I der Phasenwinkel von U und I.

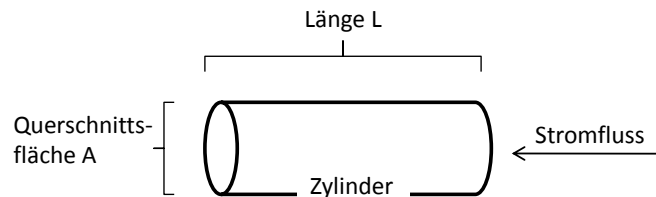


Abbildung 4: Zylinder-Modell.

Die Resistanz (R) eines idealen Zylinders (siehe Abbildung 4) aus einem homogenen, elektrisch leitfähigen Material ist abhängig von seiner Länge (L), der Querschnittsfläche (A) und dessen spezifischen elektrischen Widerstand (ρ). Die Länge des Zylinders verhält sich direkt proportional, die Querschnittsfläche umgekehrt proportional zur Resistanz.

R für einen idealen Zylinder definiert sich:

$$R = \frac{\rho \cdot L}{A} \quad [\Omega] \quad (2)$$

Wenn man A durch $\frac{V}{L}$ ersetzt, erhält man:

$$R = \frac{\rho L^2}{V} \quad [\Omega] \quad (3)$$

Nach V umgestellt ergibt sich:

$$V = \frac{\rho L^2}{R} \quad [l] \quad (4)$$

Näherungsweise lässt sich dieses Zylinder-Modell auch auf den menschlichen Körper anwenden, obwohl dieser kein idealer Zylinder ist und auch keine einheitliche Leitfähigkeit aufweist. Es besteht ein empirischer Zusammenhang zwischen dem Impedanzquotienten (L^2/R) und dem Volumen des GKW. Für die Länge (L) im Zylindermodell wird, zur Vereinfachung der Messung, die Körperhöhe (H) genutzt, anstatt der tatsächlichen stromleitenden Strecke, die normalerweise vom Knöchel bis zum ipsilateralen Handgelenk reicht [116]. Daraus ergibt sich der empirische Zusammenhang von FFM (besteht physiologisch zu 73% aus Wasser) und H^2/R . Da allerdings der Term H^2/R nur für einen idealen Zylinder passt, muss noch ein entsprechender geschlechterabhängiger Korrekturkoeffizient (K) einberechnet werden, der die Formel an die tatsächlichen geometrischen Begebenheiten des menschlichen Körpers anpasst.

Die Resistanz reicht aber zum Verstehen des komplexen elektrischen Widerstandes von biologischem Gewebe in vivo nicht aus. Es gibt noch eine zweite Art von elektrischen Widerstand, die Reaktanz oder auch kapazitiver Widerstand ($X_c[\Omega]$) genannt. Kondensatoren sind in der Lage elektrische Ladung zu speichern und wieder freizugeben, aber sie lassen keinen direkten physikalischen Stromfluss zu. Wenn man die Polarisierung der Kondensatorplatten tauscht, entsteht ein "virtueller" Stromfluss in Abhängigkeit von der Größe der Spannungsänderung. Je schneller man die Polarisierung ändert (Frequenz f des Wechselstromes), desto mehr Strom kann fließen. Dieser frequenzabhängige Widerstand wird als Reaktanz oder kapazitiver Widerstand bezeichnet und ist definiert als:

$$X_c = \frac{1}{2\pi f C}. \quad (5)$$

Folglich ist X_c nicht nur indirekt proportional zu f , sondern auch zur Kapazität ($C[F]$) des Kondensators und diese errechnet sich für einen idealen Kondensator mit parallelen

Kondensatorplatten:

$$C = \varepsilon_0 \varepsilon_r \frac{A}{d} \quad [F]. \quad (6)$$

ε_0 ist die elektrische Feldkonstante ($8.854e-12 \text{ Fm}^{-1}$) und ε_r entspricht der Permittivitätszahl des Dielektrikums (Substanz zwischen den Kondensatorplatten). C nimmt proportional zur Fläche (A) zu und verhält sich umgekehrt proportional zum Abstand (d) der Platten.

Im Gegensatz zur Resistanz, die ihre Ursache bei der extra- und intrazellulären Flüssigkeit hat, entsteht die Reaktanz durch die Kondensatoreigenschaften der Lipiddoppelschicht der Zellmembran.

Es gibt eine Reihe von elektrischen Schaltkreisen um das Verhalten von biologischen Gewebe zu erklären[117]. Bei einem Schaltkreis, dem Fricke-Morse-Modell [118], das häufig zur Erklärung genutzt wird, ist der Widerstand der extrazellulären Flüssigkeit (R_{EZW}) parallel zu einer Reihenschaltung, bestehend aus Kondensator (Zellmembran) und Widerstand der intrazellulären Flüssigkeit (R_{IZW}), geschaltet (siehe Abbildung 5 auf Seite 25). Nun kann mit einem Wechselstrom bei verschiedenen Frequenzen Kondensatorkapazität, Resistanz und Impedanz ermittelt werden.

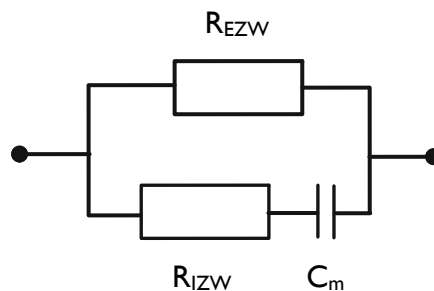


Abbildung 5: Fricke-Morse-Modell.

Schematische Darstellung eines elektrischen Kreislaufes analog zu dem des Fricke-Morse-Modell. Der Extrazellulärraum wird durch einen Widerstand $R_{EZW}(H_2O - Na^+)$, der intrazelluläre Raum durch einen Widerstand $R_{IZW}(H_2O - K^+)$ und Kondensator C_m in Reihenschaltung dargestellt. Extra- und Intrazellulärer Raum sind zueinander parallel geschaltet. C_m = Membrankapazität der Zellmembran.

Bei keinen oder sehr geringen Frequenzen kann der Strom die Zellmembran nicht überwinden und dieser fließt nur durch die extrazelluläre Flüssigkeit (EZW). Die Impedanz der Zellmembranen ist hoch und der gemessene Widerstand (R_{EZW}) wird in diesem Frequenzbereich auch als R_0 bezeichnet. Der kapazitive Widerstand X_c hat in diesem Fall noch keine Anteile am gemessenen Gesamtwiderstand. Mit steigenden Frequenzen penetriert der Strom zunehmend die Zellmembran und so steigt auch der kapazitive Widerstand X_c an. Bei einer

charakteristischen Frequenz f_c erreicht X_c sein Maximum. Wenn die Frequenz weiter steigt, verliert die Zellmembran ihre kapazitiven Eigenschaften. Bei unendlichen oder sehr hohen Frequenzen ist der Widerstand wieder alleinig resistiv R_∞ und der gemessene Gesamtwiderstand setzt sich nun sowohl aus R_{EZW} , als aus R_{IZW} zusammen. Aufgrund dessen, dass der Strom nun auch das IZW durchfließt, hat sich das Gesamtvolumen, durch das der Strom jetzt geleitet wird vergrößert. Dies hat zur Folge, dass die Impedanz (Z) abgenommen hat.

Grafisch wird der beschriebene Mechanismus am besten mittels eines Cole-Cole Plot (negative Reaktanz versus Resistanz Plot) dargestellt [110]. Z stellt sich in dieser Weise als Halbkreis dar, dessen Schnittpunkte mit der x-Achse, R_∞ und R_0 mathematisch extrapoliert und so ermittelt werden können. Der Winkel zwischen R und Z entspricht dem Phasenwinkel (φ). Die Abbildung 6 auf Seite 26 ist die schematische Darstellung eines Cole-Cole Plot und die frequenzabhängige Änderung der Impedanz bei Wechselstrom verdeutlicht.

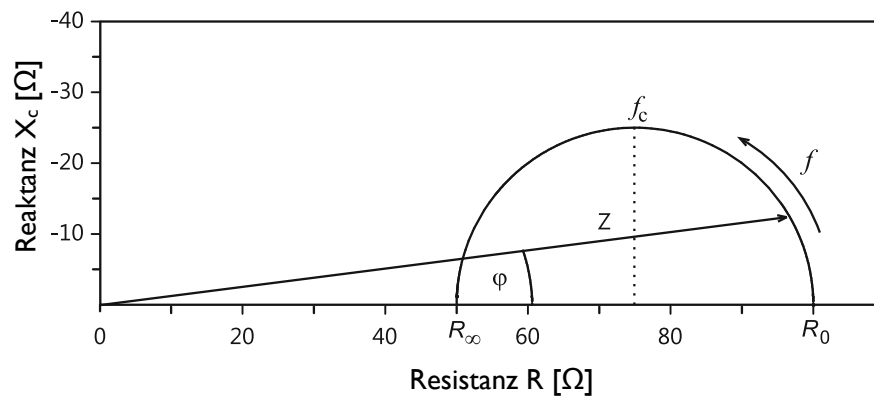


Abbildung 6: Schemadarstellung des frequenzabhängigen Verlaufs der Impedanz Z .

Idealisierter Cole-Cole Plot [110]: x-Achse= Resistanz $R[\Omega]$, y-Achse= Reaktanz $X_c[\Omega]$, Z = Impedanz $[\Omega]$, f = Frequenz des Wechselstroms [Hz] (von rechts nach links zunehmend), f_c = Frequenz, bei der die Reaktanz X_c ihr Maximum erreicht. R_0 entspricht der Resistanz bei einer Frequenz von 0 und bildet somit nur den extrazellulären Raum ab. R_∞ ist die Resistanz bei unendlicher Frequenz und spiegelt sowohl den extra- als auch den intrazellulären Raum wieder. φ = Phasenwinkel. Abbildung aus [119].

Um nun über R_∞ das GKW zu ermitteln, muss vorausgesetzt werden, dass der spezifische elektrische Widerstand (ρ_{GKW}) über das gesamte gemessene Flüssigkeitskompartiment gleich verteilt ist. Die spezifischen elektrischen Widerstände von EZW (ρ_{EZW}) und IZW (ρ_{IZW}) unterscheiden sich um den Faktor 3-4. Dies hat zur Folge, dass sich ρ_{GKW} signifikant verändern kann, sobald sich das Verhältnis zwischen EZW und IZW verschiebt, auch wenn die Elektrolytkonzentrationen konstant bleiben [120].

Um diesen Messfehler bei Flüssigkeitsverschiebungen, die bei HI häufig auftreten, zu vermeiden, ist es notwendig die intra- und extrazelluläre Resistanz (R_i und R_e) zu bestimmen. Somit erhält man spezifische ρ_{EZW} und ρ_{IZW} , aus denen sich separat über Regressionsanalysen auch EZW, IZW und als Summe GWK errechnen lassen.

Die für die Regressionsanalysen genutzten Gleichungen haben in der Regel mehr einen statistischen Hintergrund als einen kausalen. Daher sind sie auch hoch populationsspezifisch. Zum Erstellen der Regressionsgleichungen wird Hanai's Mixture Theorie verwendet. Diese Theorie beschreibt den Effekt der Leitfähigkeit von einer Suspension nichtleitenden Partikeln in einem leitenden Medium [121].

Bei der Mehrheit der Impedanzmodelle beruht die Ermittlung von FM auf der Berechnung von FFM und dessen Subtraktion von dem Körpergewicht ($KG[kg]$). Wenn man FFM in eine Beziehung zu R [Ω] und der Körperhöhe (H [m]) setzt und nun die Gleichung 4 für FFM anwendet, ergibt sich folgende Formel:

$$FM[\%] = 100 \cdot \left(1 - \rho_{FFM} \cdot \frac{H^2}{R \cdot KG} \right) \quad [\%]. \quad (7)$$

ρ_{FFM} ist der spezifische elektrische Widerstand [$\Omega \cdot m$] für FFM.

2.2.1.2 Ablauf der Messung

Imp SBF7 ImpediMed® Limited ABN 65 089 705 144; 4B/2404 Logan Road; Eight Mile Plains QLD 4113; Australien; Software Version 1.55. Korrekturkoeffizient K für Männer: $K_{EZW} = 233,9$, $K_{IZW} = 937,2$ und für Frauen: $K_{EZW} = 235,5$, $K_{IZW} = 894,2$.

Die Patienten trugen nur Unterwäsche, keinen Schmuck und befanden sich vor Beginn der Messungen mindestens zehn Minuten ruhig in flacher Rückenlage. Die Beine waren leicht gespreizt, etwa $30-40^\circ$ und die Arme lagen mit den Handflächen nach unten neben dem Körper, ohne dabei mit den Händen den Rumpf oder die untere Extremität zu berühren. Die Abbildung 7 auf Seite 28 zeigt die schematische Messanordnung.

Die Aufgestellten der Elektroden wurden mit Desinfektionsmittel (Sterilium® classic pure) gesäubert und entfettet. Die Zeit zum Trocknen des Desinfektionsmittel wurde berücksichtigt.

Die beiden Dual-Tab Elektroden von ImpediMed® für die Ganzkörpermessung wurden so auf die rechte Hand geklebt, dass der grüne Strich auf dem proximalen Teil der Elektrode eine

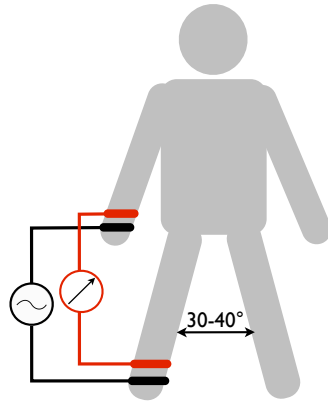


Abbildung 7: Messanordnung BIS.

An den distalen Elektroden (schwarz) wird der Strom eingebracht und ausgeleitet. Die proximalen Elektroden (rot) dienen der Ableitung der elektrischen Kenngrößen.

Linie mit den Processii styloidei am Handgelenk bildete. Der distale Teil wurde in Richtung der Fingergrundgelenke geklebt. Am rechten Fuß erfolgte dieselbe Ausrichtung, nur das hier die grüne Linie zwischen den Malleoli am oberen Sprunggelenk lag.

Die weitere Aufarbeitung der Daten erfolgte mit der Software Bioimp (ImpediMed Limited, Version 5.3.1.1).

2.2.2 Dual X-Ray Energy Absorptiometry (DEXA)

2.2.2.1 Physikalische Grundlagen

Die DEXA wurde zur Messung der Knochendichte entwickelt. Dabei wird mittels zweier energetisch unterschiedlichen Röntgenstrahlen (38 und 70 keV [86]), das zu betrachtende Objekt durchleuchtet und die nicht vom Gewebe absorbierte Strahlung detektiert. Hieraus lassen sich nun die spezifischen Absorptionseigenschaften für die durchstrahlte Substanz errechnen.

Da mit zwei energetisch verschiedenen Röntgenquellen bestrahlt wird, erhält man auch verschiedene Absorptionswerte. Mit diesen Werten kann nun auf die Dichte der Knochenmineralität geschlossen werden.

Durch diese Methode lässt sich allerdings auch das umgebende Weichteilgewebe messen und aufgrund der verschiedenen Absorptionsspektren eine Unterscheidung zwischen Fett- und fettfreier Masse treffen. Die DEXA bietet des Weiteren die Möglichkeit der Segmentalmessung, das heißt, die Körperzusammensetzung kann für die einzelnen Extremitäten und den Rumpf erfasst werden.



Abbildung 8: Dual X-Ray Energy Absorptiometry Scanner. Gerät LUNAR Prodigy von GE[®]Medical Systems.

2.2.2.2 Ablauf der Messung

Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (Gerät LUNAR Prodigy von GE[®]Medical Systems Softwareversion 6.70.021; Prodigy enCore2002, 726 Heartland Trail, USA)

Die Messung wurden von Erfahrenen und speziell geschulten Wissenschaftlern durchgeführt. Bei dem Gerät wurde an jedem Messtag eine Qualitätskontrolle und Kalibrierung durchgeführt. Die Patienten wurden normal bekleidet, außer mit Schuhen, Schmuck und sonstigen Metallgegenständen auf den DEXA-Untersuchungstisch gelegt. Die Arme sollte möglichst eng am Körper gehalten werden. Die Untersuchung dauert je nach Statur des Patienten ca. 6-11 Minuten.

2.2.3 Air Displacement Plethysmography (ADP)

2.2.3.1 Physikalische Grundlagen

Die ADP nutzt die Ganzkörper-Dichtebestimmung (Densitometrie) um die Körperzusammensetzung zu ermitteln. Dazu wird das Gewicht (m) mit einer Präzisionswaage (Genauigkeit $\pm 1\text{g}$) erfasst und das Volumen (V) des Probanden im ADP-Gerät gemessen. Durch die Gleichung:

$$\rho = \frac{m}{V} \quad [g/cm^3]. \quad (8)$$

lässt sich die Dichte berechnen.

Der BodPod[®] besteht aus zwei getrennten Kammern, die nur durch eine Membran verbunden sind. Die hintere Kammer, die Referenzkammer, ist in sich abgeschlossen und hat ein fest definiertes Volumen (V_R). In die vordere Kammer (Testkammer) wird der Patient

platziert. Danach wird diese Kammer luftdicht durch fünf Elektromagnete verschlossen. Das verwendete Gerät und dessen schematischer Aufbau sind auf den Abbildungen 9 und 10 auf den Seiten 30 und 31 zu sehen.

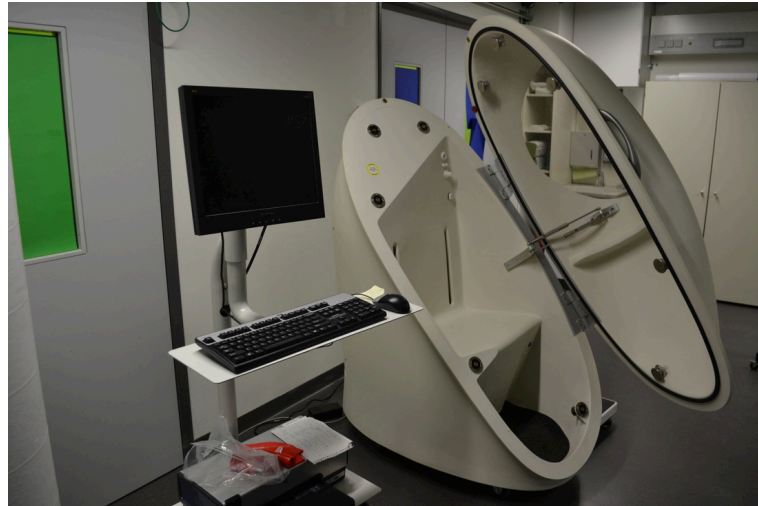


Abbildung 9: Air Displacement Plethysmograph.
Gerät BOD POD®GS von COSMED Italy. Bild entnommen von [122].

Die Membran startet feine definierte Oszillationen und führt so zu schnellen alternierenden Druckänderungen in beiden Kammern, die in jeder der beiden Kammern permanent gemessen werden. Unter der Voraussetzung, dass die Temperatur ($T[^\circ C]$) in beiden Kammern gleich und konstant ist, kann man die isotherme Zustandsänderung (Gesetz von Boyle und Marriotte) mit der allgemeinen Gasgleichung berechnen:

$$p_R \cdot V_R = p_T \cdot V_T \quad T = \textit{konstant.} \quad (9)$$

p_R und V_R beschreiben den Druck ($p[Pa]$) und das Volumen der ($V[cm^3]$) Referenzkammer, p_T und V_T gleichbedeutend für die Testkammer. Unter der Voraussetzung, dass V_R konstant ist und p_R und p_T gemessen werden berechnet sich das V_T mit:

$$V_T = \frac{p_R \cdot V_R}{p_T} \quad T = \textit{konstant.} \quad (10)$$

Zuerst erfolgt eine Messung bei leerer Testkammer und die Errechnung des Volumens (V_{T-leer}). Nun wird die Messung mit dem Probanden durchgeführt. Aufgrund dessen, dass sich jetzt weniger komprimierbare Luft in der Testkammer befindet führen die Oszillationen der Membran zu höheren P_T . Nach Gleichung 10 auf Seite 30 ergibt dies ein geringeres

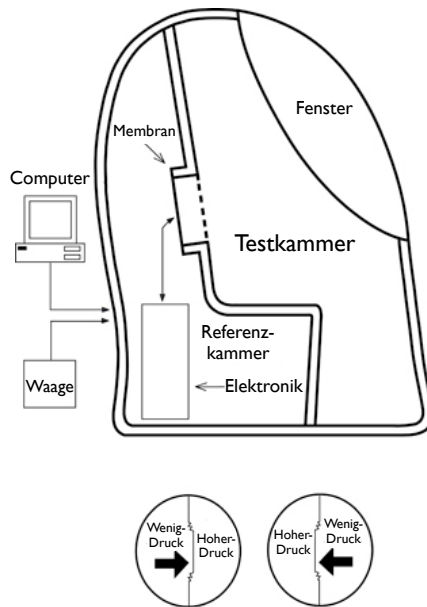


Abbildung 10: Schematischer Aufbau des ADP-Gerätes BOD POD®GS.

Der BOD POD® besteht aus zwei, durch eine Membran getrennte Kammern. Durch Bewegungen des Diaphragmas (dargestellt durch die schwarzen Pfeile unten) entstehen komplementäre Druckänderungen in den beiden Kammern, die gemessen werden. Abbildung aus [123].

Volumen (V_{T-voll}). Die Differenz aus V_{T-leer} und V_{T-voll} ergibt schließlich das Volumen der Versuchsperson ($V_{Proband}$).

Um die Messung weiter zu präzisieren ist es wichtig, dass thorakale Gasvolumen (TGV) des Probanden zu bestimmen. Dafür gibt es einen Anschluss in der Testkammer. Die Details zur Bestimmung des TGV sind bei McCrory et al. [92] erläutert.

Die BodPod®Software errechnet nun nach den festgelegten Größen die Körperzusammensetzung:

Dichte von Fettmasse: $0,9007g/cm^3$

Dichte von fettfreier Masse: $1,100g/cm^3$

Dazu wird die Regressionsgleichung nach Siri genutzt [124].

2.2.3.2 Ablauf der Messung

BOD POD Gold Standard® (COSMED Italy, LMI Life Measurement Inc.; BodPod® Version: 4.5.1.; DLL Version: 3.60; Controller Version: 13.40)

An jedem Messtag wurde die komplette Qualitätskontrolle wie im Handbuch [125] be-

schrieben durchgeführt. Vor jeder Messung wurde der BodPod® mittels dem Referenzzylinder erneut kalibriert.

Die Patienten trugen bei den Messungen nur Unterwäsche und eine mitgelieferte BOD POD® Schwimmkappe. Die Volumenbestimmung durch den BOD POD® bestand aus zwei Teilen. Der erste Abschnitt diente der Volumenbestimmung und der zweite Abschnitt der Messung des TGV. Das Körpervolumen wird durch zwei direkt aufeinander folgende Messungen ermittelt, eine Messung dauerte ungefähr 45 Sekunden. Wenn sich die beiden Messungen in weniger als 150 ml unterschieden, wurde der Mittelwert aus den beiden Werten gebildet. In dem Fall, dass sich die beiden Messungen um mehr als 150 ml unterschieden, wurde eine dritte Messung durchgeführt. Wenn sich auch die dritte Messung um mehr als 150ml von den ersten beiden unterschied, wurde das gesamte Vorgehen wiederholt.

Bei der TGV-Bestimmung atmeten die Patienten durch einen, in der Testkammer installierten, Atemschlauch zur Einmalbenutzung. Der Atemschlauch wurde bei der Kalibrierung berücksichtigt. Bei erfolgloser TGV-Bestimmung, wurde diese zweimal wiederholt. Blieb die TGV-Messung ohne Ergebnis (bei Patienten mit starker Dyspnoe führten die zu hohen Atemdrücke häufig zu nicht auswertbaren TGV), wurde der aus Alter und Größe berechnete TGV-Wert genommen.

2.3 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Statistics Software (Version 20.0 IBM SPSS Statistics, Armonk, USA) und MedCalc (Version 12.6. MedCalc Software, Ostend, Belgien), durchgeführt. Zur graphischen Darstellung wurde das Statistikprogramm SigmaPlot (Version 11.0 Systat Software, San Jose, USA) verwendet. Für die Aufarbeitung der deskriptiven Statistik wurden arithmetische Mittel (im Folgenden nur Mittelwert \bar{x} genannt) und Standardabweichungen angegeben. Um die Zusammenhänge zwischen den Messwerten näher darzustellen, wurden Streudiagramme und Korrelationsanalysen erstellt. Der Concordance Correlation Coefficient (CCC) nach Lin 1989 [126] und der Pearson-Korrelationskoeffizient wurden berechnet, um die Übereinstimmung der Messwerte gegenüber der Referenzmethode DEXA beurteilen zu können. Um zudem die Schwankungsbreite der Übereinstimmungen darzustellen, wurden die ermittelten Differenzen der Meßwerte gegen ihre Mittelwerte aufgetragen (Bland-Altman-Diagramm) [127].

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika

Insgesamt wurden 72 Personen in die Studie eingeschlossen. In der gesunden Referenzgruppe wurden 20 Probanden vermessen. Patienten mit HI wurden 52 untersucht. Davon wurden 19 als HFpEF und 33 als HFrEF klassifiziert. Die Tabelle 4 auf Seite 34 zeigt die Ergebnisse der deskriptiven Statistik. Insgesamt ist in allen Populationen die Geschlechterverteilung ähnlich und diese zeigt einen deutlichen Männerüberschuss (60-78.8%). In der Altersstruktur gibt es deutliche Unterschiede zwischen der älteren HI- und der jüngeren Referenzgruppe (67.7 vs. 35.1 Lj), aber auch zwischen den Untergruppen HFrEF (66.2 Lj) und HFpEF (70.2 Lj) zeigt sich eine Altersdifferenz. Auch für die Werte von BMI und WHR ergeben sich nachweisbare Diskrepanzen zwischen der jungen REF (22.6 kg/m^2 , 0.81) und der herzkranken Gruppe (28.4 kg/m^2 , 0.95). Keiner der untersuchten Patienten oder Probanden zeigte sich zum Zeitpunkt der Untersuchung hypertensiv entgleist, hypoton, brady- oder tachykard.

Auf der Seite 35 gibt die Tabelle 5 eine Übersicht der Symptome und Krankheitszeichen des HI-Kollektivs. Der Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz war unterschiedlich verteilt, so sind bei HFrEF mehr als die Hälfte der Patienten im Stadium NYHA III (57.6%), wogegen bei HFpEF fast dreiviertel der Patienten (73.7%) als NYHA II klassifiziert wurden. Nur bei HFrEF wurde ein Patient mit NYHA IV eingeschlossen, mit dem Stadium NYHA I wurde niemand eingeschlossen. Bei fast der Hälfte aller Patienten (46.2%) ließen sich am Tag der Untersuchung periphere Ödeme nachweisen, wobei die Verteilung auf HFrEF und HFpEF annähernd gleich war (48.5% vs. 42.1%). Eine Stauung der Halsvenen konnte man bei 17.3% der Patienten beobachten, bei HFrEF mehr (24.2%) als bei HFpEF (5.3%).

Die Ergebnisse, aus der für das Screening erforderlichen Echokardiographie sind in der Tabelle 6 auf Seite 36 dargestellt. Die LVEF und LAD spiegeln die Einschlusskriterien für die separaten Kollektive wieder, HFrEF (31.6%, 45.8 mm) und HFpEF (58.2%, 43.8 mm). Darüber hinaus lies sich nicht nur bei allen HFpEF eine diastolische Dysfunktion echokardiographisch nachweisen, sondern auch bei 87.9% der HFrEF Patienten. Eine Dilatierung des rechten Ventrikels wurde bei etwa jeden fünften HI-Patienten gemessen (21.2%), bei HFrEF deutlich mehr als HFpEF (30.3% vs. 5.3%).

Die Auswertung der Anamnesebögen hinsichtlich der Komorbiditäten und Risikofaktoren ergab die Ergebnisse, die in Tabelle 7 auf Seite 37. Ca. 90% der HI-Patienten gaben eine

Tabelle 4: Baseline Charakteristika der Patienten und Probanden.

Die Darstellung der Variablen entspricht Mittelwert \pm Standardabweichung, Geschlechtsverteilung in absoluten und relativen Häufigkeiten, HI= chron. Herzinsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, HFrEF= HI mit reduzierter EF, HFpEF= HI mit erhaltener EF, REF= Referenzgruppe, σ = männlich, BMI= Body-Mass-Index, NYHA= New York Heart Association, WHR= Waist-to-hip Ratio, RR syst.= systolischer Blutdruck, RR diast.= diastolischer Blutdruck, HF= Herzfrequenz.

Variable	HI	HFrEF	HFpEF	REF	Gesamt
n	52	33	19	20	72
Alter [<i>Lj</i>]	67.7 \pm 9.9	66.2 \pm 10.6	70.4 \pm 8.3	35.1 \pm 16.2	58.7 \pm 18.9
Geschlecht [σ]	41 (78.8%)	27 (65.9%)	14 (73.7%)	12 (60%)	53 (73.6%)
Gewicht [<i>kg</i>]	85.4 \pm 18.8	82.6 \pm 18.6	90.2 \pm 18.7	71.4 \pm 15.0	81.5 \pm 18.8
Körpergröße [<i>cm</i>]	176.9 \pm 10.9	173.7 \pm 7.5	173.0 \pm 7.4	173.4 \pm 7.4	174.4 \pm 8.6
BMI [<i>kg/m</i> ²]	28.4 \pm 5.8	27.4 \pm 5.7	30.0 \pm 5.5	22.6 \pm 2.6	26.8 \pm 5.7
Taillenumfang [<i>cm</i>]	101.9 \pm 13.2	100.9 \pm 13.3	103.5 \pm 13.4	80.3 \pm 9.3	95.9 \pm 15.6
Hüftumfang [<i>cm</i>]	106.9 \pm 12.8	105.5 \pm 13.1	109.3 \pm 12.3	99.1 \pm 8.1	104.7 \pm 12.2
Bauchumfang [<i>cm</i>]	107.0 \pm 14.4	105.1 \pm 14.3	110.3 \pm 14.4	89.9 \pm 10.5	102.2 \pm 15.4
WHR	0.95 \pm 0.70	0.96 \pm 0.08	0.95 \pm 0.07	0.81 \pm 0.06	0.91 \pm 0.10
RR syst. [<i>mmHg</i>]	123.8 \pm 23.4	116.6 \pm 21.7	137.9 \pm 20.2	123.0 \pm 10.7	123.6 \pm 20.5
RR diast. [<i>mmHg</i>]	72.5 \pm 11.0	69.4 \pm 9.7	78.5 \pm 11.0	76.5 \pm 6.6	73.6 \pm 10.0
HF [<i>Pulse/min</i>]	63.8 \pm 9.6	63.7 \pm 8.7	64.0 \pm 11.3	62.5 \pm 7.7	63.4 \pm 9.3

Tabelle 5: Symptome und Krankheitszeichen des HI-Patientenkollektivs.

Die Darstellung aller Variablen entspricht den absoluten und relativen Häufigkeiten, HI= chron. Herzinsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, HFrEF= HI mit reduzierter EF, HFpEF= HI mit erhaltener EF, NYHA= New York Heart Association, PÖ= periphere Ödeme, HVS= Halsvenenstauung.

Variable	HI	HFrEF	HFpEF
NYHA II	27 (51.9%)	13 (39.4%)	14 (73.7%)
NYHA III	24 (46.2%)	19 (57.6%)	5 (26.3%)
NYHA IV	1 (1.9%)	1 (3.0%)	0 (0%)
Belastungsdyspnoe	50 (96.2%)	32 (97.0%)	18 (94.7%)
Ruhedyspnoe	1 (1.9%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
PÖ	24 (46.2%)	16 (48.5%)	8 (42.1%)
HVS	9 (17.3%)	8 (24.2%)	1 (5.3%)

arterielle Hypertonie an, gleichverteilt in beiden Untergruppen. Von einer KHK sind etwa 70% der Patienten betroffen. Bei 40.4% des HI-Kollektivs liegt zusätzlich eine Einschränkung der Nierenfunktion vor, bei HFrEF betrifft es jeden Zweiten (48.5%), bei HFpEF noch jeden Vierten (26.3%). Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung wurde nur bei 15.2% der HFrEF erfasst.

Ebenfalls in den Anamnesebögen miterfasst wurde die Einnahme regelmäßiger Medikamente. Einen Überblick liefert auf Seite 39 die Tabelle 8. In der untersuchten Population nehmen 82.7% der HI Patienten regelmäßig eine Beta-Blocker. Bei den HFrEF sind es mit ca. 90% mehr als bei HFpEF mit etwa 70%. Jeder der Patienten nimmt entweder einen ACE-Hemmer oder einen AT_1 -Rezeptorantagonist. Sowohl insgesamt, als auch in den Untergruppen liegt das Verhältnis zu 2/3 bei den den ACE-Hemmern. Die Hälfte der Patienten gaben ein Schleifendiuretikum, bzw. ein Drittel der Patienten ein Thiaziddiuretika oder Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten als Medikationsbestandteil an. Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten und Schleifendiuretika waren bei HFrEF häufiger als bei HFpEF verordnet worden, bei den Thiaziden verhielt es sich anders herum. Ein Statin zur HMG-

Tabelle 6: Echokardiographische Charakteristika der HI-Patienten und Probanden.

Die Darstellung der Variablen entspricht dem Mittelwert \pm SD, Diast. Dysfunktion und RV-Dilatation entsprechend in absoluten und relativen Häufigkeiten, HI= chron. Herzinsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, HFrEF= HI mit reduzierter EF, HFpEF= HI mit erhaltener EF, REF= Referenzgruppe, LVEF= linksventrikuläre EF (nach Simpson), LAD= linksatrialer Diameter anddiastolisch, LVEDD= LV enddiast. Druck, IVSDd= interventrikuläres Septum diast. Diameter, LVPWd= LV-Hinterwand diast. Diameter, LA-Fläche= linksatriale Fläche, RVEDD= RV enddiast. Diameter, TAPSE= tricuspid annular plane systolic excursion, AoRd= Aortenwurzel Diameter, PAP= Pulmonalarterieller Druck, ZVD= zentralvenöser Druck, DT= Diastolendauer, IVRT= Isovolumetrische Relaxationszeit, BS= basales Septum, BLW= basale Lateralwand, RV= rechtventrikulär.

Variable	HI	HFrEF	HFpEF	REF	Gesamt
LVEF [%]	42.0 \pm 14.8	31.6 \pm 7.2	58.2 \pm 5.3	61.4 \pm 4.7	43.7 \pm 15.2
LAD [mm]	45.0 \pm 6.2	45.8 \pm 7.5	43.8 \pm 2.7	32.4 \pm 2.9	43.9 \pm 7.0
LVEDD [mm]	57.7 \pm 10.0	60.0 \pm 9.1	52.0 \pm 9.0	-	-
IVSDd [mm]	11.5 \pm 2.6	11.1 \pm 2.6	12.4 \pm 2.5	-	-
LVPWd [mm]	10.2 \pm 2.6	9.6 \pm 2.0	11.1 \pm 3.1	-	-
LA-Fläche [cm ²]	24.5 \pm 5.0	25.0 \pm 5.8	23.8 \pm 3.5	-	-
RVEDD [mm]	32.2 \pm 5.9	34.0 \pm 6.1	29.1 \pm 4.1	-	-
TAPSE [mm]	21.0 \pm 4.7	19.6 \pm 4.3	23.0 \pm 4.6	-	-
AoRd [mm]	33.3 \pm 3.9	33.3 \pm 4.3	33.4 \pm 3.2	-	-
PAP + ZVD [mmHg]	31.8 \pm 9.3	33.1 \pm 10.2	28.7 \pm 5.6	-	-
E-Welle [cm/s]	62.4 \pm 32.5	55.4 \pm 47.6	69.3 \pm 14.8	-	-
DT [ms]	196.9 \pm 83.8	173.5 \pm 85.2	228.7 \pm 73.2	-	-
IVRT [ms]	125.7 \pm 34.1	130.7 \pm 40.1	119.2 \pm 22.1	-	-
BLW E'-Welle [cm/s]	7.4 \pm 2.9	7.3 \pm 2.7	7.5 \pm 3.1	-	-
BLW E/E' [cm/s]	13.9 \pm 8.8	15.5 \pm 10.5	11.4 \pm 4.9	-	-
Diast. Dysfunktion	48 (92.3%)	29 (87.9%)	19 (100.0%)	-	-
RV-Dilatation	11 (21.2%)	10 (30.3%)	1 (5.3%)	-	-

Tabelle 7: Komorbiditäten.

Die Darstellung aller Variablen entspricht den absoluten und relativen Häufigkeiten, HI= chron. Herzinsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, HFrEF= HI mit reduzierter EF, HFpEF= HI mit erhaltener EF, REF= Referenzgruppe, Art. HT= arterieller Hypertonie, KHK= koronare Herzkrankheit, Familäre Prädisposition= Myokardinfarkt bei erstgradigen Verwandten vor dem 60. LJ., DM II= Diabetes Mellitus Typ II, CNI= chron. Niereninsuffizienz, Alkoholkonsum bei mindestens 1 dpw (drinks per week), COPD= chron, obstruktive Lungenerkrankung.

Variable	HI	HFrEF	HFpEF	REF	Gesamt
Art. HT	46(88.5%)	29(87.5%)	17(89.5%)	0(0.0%)	46(63.9%)
KHK	35(67.3%)	21(63.6%)	14(73.7%)	0(0.0%)	35(48.6%)
Familäre Prädisp.	5(9.6%)	2(6.1%)	3(15.8%)	0(0.0%)	5(6.9%)
DM II	21(40.4%)	12(36.4%)	9(47.4%)	0(0.0%)	21(29.2%)
Hyperlipidämie	40(76.9%)	25(75.8%)	15(78.9%)	1(5.0%)	41(56.9%)
Vorhofflimmern	21(40.4%)	13(39.4%)	8(42.1%)	0(0.0%)	21(29.2%)
CNI	21(40.4%)	16(48.5%)	5(26.3%)	0(0.0%)	21(29.2%)
Raucher	9(17.3%)	6(18.2%)	3(15.8%)	1(5.0%)	10(13.9%)
Ex-Raucher	23(44.2%)	16(48.5%)	7(36.8%)	1(5.0%)	24(33.3%)
Alkoholkonsum	37(71.2%)	25(75.8%)	12(63.2%)	4(20.0%)	41(56.9%)
COPD	4(7.7%)	4(15.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(5.6%)

CoA-Reduktase Inhibition wurde gleichverteilt bei 2/3 der HI-Patienten angegeben.

Da implantierbare Herzschrittmacher und Defibrillatoren zur Leitlinientherapien der HI gehören und Metallbestandteile, wie z. Bsp. auch Endoprothesen möglicherweise Einfluss auf die BIS haben könnten wurden auch diese erfasst und auf Seite 40 in Tabelle 9 aufgelistet. Mit einem kardiologischen Gerät waren 63.5% ausgestattet, bei den HFrEF (75.8%) mehr als bei HFpEF (42,1%). Insgesamt wurde ein CRT-(D)-Gerät mit 28.8% am häufigsten implantiert, gefolgt von ICD und SM. Nur jeder neunte Patient gab einen künstlichen Gelenkersatz im Knie- oder Hüftgelenk an.

3.2 Körperzusammensetzung

Die Tabelle 10 auf Seite 41 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse, die die Körperzusammensetzungsmessungen für die einzelnen Gruppen ergeben haben. Die relativen FM- und FFM-Werte sind hier für die DEXA angegeben. Zwischen den beiden HI-Untergruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede für diese beiden Kompartimente. Die jüngere, gesunde Kontrollgruppe hat erwartungsgemäß einen deutlich geringeren Fettanteil (\bar{x} der HI bei 33.1% und bei der Referenzgruppe 24.5%, $p < 0.01$). Die Kontrollgruppe hat somit auch einen deutlich höheren FFM-Anteil.

Die Ergebnisse über den Flüssigkeitshaushalt stammen aus den BIS-Messungen. Der relative GWK-Anteil zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den HI-Gruppen. Der GWK-Anteil der Kontrollgruppe ($\bar{x} = 58.7\%$) ist signifikant ($p < 0.01$) höher, als bei den HI-Patienten ($\bar{x} = 52.6\%$). Bei den relativen Werten von EZW und IZW gibt es Unterschiede zwischen HFrEF und HFpEF. Der EZW-Anteil bei HFrEF ($\bar{x} = 46.1\%$) war signifikant ($p = 0.039$) höher als bei HFpEF ($\bar{x} = 45\%$). Der IZW-Anteil bei HFrEF ($\bar{x} = 53.9\%$) war signifikant ($p = 0.039$) niedriger als bei HFpEF ($\bar{x} = 55\%$). Die Referenzgruppe hatte einen signifikant erniedrigten EZW-Anteil und signifikant erhöhten IZW-Anteil gegenüber der HI-Gruppe ($p = 0.014$). Der Hydrierungs-Quotient ($EZW[l]/IZW[l]$) ergibt für die HI-Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Jedoch haben die HI-Patienten einen signifikant ($p = 0.011$) höheren Quotienten, als die Kontrollprobanden (0.84 vs. 0.73).

Die Ergebnisse der Dichte- und Volumenmessung wurden mittels ADP erhoben. Signifikante Dichteunterschiede ($p = 0.013$) gibt es nur zwischen der höheren Dichte der gesunden Kontrollgruppe ($\bar{x} = 1.044g/cm^3$) und den HI-Patienten ($\bar{x} = 1.016g/cm^3$). Innerhalb der HI-Gruppe weisen HFrEF ($\bar{x} = 81.4l$) ein signifikant ($p = 0.019$) geringeres Körpervolumen (KV)

Tabelle 8: Medikamentenverteilung.

Die Darstellung aller Variablen entspricht den absoluten und relativen Häufigkeiten, HI= chron. Herzinsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, HFrEF= HI mit reduzierter EF, HFpEF= HI mit erhaltener EF, ACE= Angiotensin-Converting-Enzym, AT_1 -RA= Angiotensin-II Typ-I-Rezeptorantagonist, MC-Rez.-Antag.= Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Ca^{2+} -Antag.= Calciumkanalblocker, TAH= Thrombozytenaggregationshemmer.

Variable	HI	HFrEF	HFpEF
Beta-Blocker	43 (82.7%)	30 (90.9%)	13 (68.4%)
ACE-Hemmer	32 (61.5%)	20 (60.6%)	12 (63.2%)
AT_1 -Rez.-Antag.	20 (38.5%)	13 (39.4%)	7 (36.8%)
Thiazide	17 (32.7%)	8 (24.2%)	9 (47.4%)
Schleifendiuretika	28 (53.8%)	23 (69.7%)	5 (26.3%)
MC-Rez.-Antag.	16 (30.8%)	12 (36.4%)	4 (21.1%)
Andere Diuretika	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Ca^{2+} -Antag.	16 (20.8%)	7 (21.2%)	9 (47.4%)
Herzglykoside	5 (9.6%)	4 (12.1%)	1 (5.3%)
Nitrate	4 (7.7%)	3 (5.8%)	1 (5.3%)
Antiarrhythmika	10 (19.2%)	7 (21.2%)	3 (15.8%)
Statine	36 (69.2%)	23 (69.7%)	13 (68.4%)
Andere Lipidsenker	9 (17.3%)	7 (21.2%)	2 (10.5%)
ASS	39 (75.0%)	24 (72.7%)	15 (78.9%)
Andere TAH	11 (21.2%)	6 (11.5%)	5 (26.3%)
Vit.-K-Antag.	16 (30.8%)	12 (36.4%)	4 (21.1%)
Andere Antikoag.	2 (3.8%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)

Tabelle 9: Implantate.

Die Darstellung aller Variablen entspricht den absoluten und relativen Häufigkeiten, HI= chron. Herzinsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, HFrEF= HI mit reduzierter EF, HFpEF= HI mit erhaltener EF, SM= Schrittmacher, ICD= Implantierbarer Cardio Defibrillator, CRT-(D)= kardiale Resynchronisationstherapie mit oder ohne integrierter Defibrillatorfunktion, Orthopädisch= Hüft- oder Knie-Endoprothese.

Typ	HI	HFrEF	HFpEF
Kardiologisch	33 (63.5%)	25 (75.8%)	8 (42.1%)
SM	6 (11.5%)	4 (12.1%)	2 (10.5%)
ICD	11 (21.2%)	10 (30.3%)	1 (5.3%)
CRT-(D)	15 (28.8%)	11 (33.3%)	4 (21.1%)
Event-Recorder	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Orthopädisch	6 (11.5%)	1 (3.0%)	5 (26.3%)

als HFpEF auf (\bar{x} = 88.9l). Die Referenzgruppe hat das geringste KV (\bar{x} = 68.4l). Die thorakalen Gasvolumina (TGV) unterschieden sich in keiner Gruppe signifikant. Allerdings wurde in der Kontrollgruppe das TGV bei 55% der Probanden tatsächlich gemessen, bei den HI-Patienten war dies nur bei 13.5% der Fall. Bei den übrigen Patienten und Probanden wurde der errechnete Schätzwert für das TGV angenommen.

Tabelle 10: Körperzusammensetzung der einzelnen Gruppen.

Die Darstellung der Variablen FM, FFM, GKW, IZW und EZW entspricht Mittelwert \pm Standardabweichung, HI= chron. Herzinsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, HFrEF= HI mit reduzierter EF, HFpEF= HI mit erhaltener EF, REF= Referenzgruppe, FM [%]= relative Fettmasse (DEXA), FFM[%]= relative fettfreie Masse (DEXA), GKW [l]= Ganzkörperwasser (BIS), IZW [%]= relatives intrazelluläres Wasser (BIS), EZW [%]= relatives extrazelluläres Wasser (BIS), EZW[l]/IZW[l]= Hydrierungs-Quotient, Dichte [g/cm^3]= physikalische Dichte, KV [l]= Körpervolumen (ADP), TGV [l]= thorakales Gasvolumen (ADP), TGV gemessen = absoluter und relativer Anteil der TGV's, die gemessen und nicht errechnet wurden.

Variable	HI	HFrEF	HFpEF	REF	Gesamt
FM [%]	33.1 \pm 7.6	32.1 \pm 8.1	34.8 \pm 6.4	24.5 \pm 8.9	30.8 \pm 8.8
FFM [%]	66.9 \pm 7.6	67.9 \pm 8.1	65.2 \pm 6.4	75.5 \pm 8.9	69.2 \pm 8.8
GKW [l]	52.6 \pm 4.7	52.8 \pm 5.0	52.1 \pm 4.3	58.7 \pm 5.9	54.4 \pm 5.8
EZW [%]	45.7 \pm 2.4	46.1 \pm 2.6	45.0 \pm 1.9	42.2 \pm 2.0	44.7 \pm 2.8
IZW [%]	54.3 \pm 2.4	53.9 \pm 2.6	55.0 \pm 1.9	57.8 \pm 2.0	55.3 \pm 2.8
EZW[l]/IZW[l]	0.84 \pm 0.08	0.86 \pm 0.09	0.82 \pm 0.07	0.73 \pm 0.06	0.81 \pm 0.09
Dichte [g/cm^3]	1.016 \pm 0.017	1.016 \pm 0.018	1.015 \pm 0.014	1.044 \pm 0.022	1.024 \pm 0.022
KV [l]	84.2 \pm 19.1	81.4 \pm 19.1	88.9 \pm 18.7	68.4 \pm 14.2	79.8 \pm 19.2
TGV [l]	4.03 \pm 0.50	4.07 \pm 0.50	3.97 \pm 0.51	3.91 \pm 0.84	3.99 \pm 0.61
TGV gemessen	7 (13.5%)	4 (12.1%)	3 (15.9%)	11 (55%)	18 (25%)

3.3 Korrelationen und Konkordanzen

Zur Überprüfung der Aussagekraft der Körperindices BMI, WHR und Körperdichte hinsichtlich ihrer Korrelation mit der relativen Fettmasse, wurden Streudiagramme für das Gesamt- und das HI-Kollektiv erstellt. Die Diagramme sind auf der Abbildung 11 auf Seite 43 wiedergegeben. Für die prozentuale FM wurden die Messwerte der DEXA herangezogen, die jeweils auf der Abszissenachse aufgetragen wurde. Die Ordinatenachse wird von den jeweiligen Kör-

perindices gebildet. Zur Beurteilung wurde der Pearson Korrelationskoeffizient errechnet und in die zugehörigen Diagramme eingetragen. Dieser zeigt für den BMI in beiden Kollektiven eine geringe Korrelation (r 0.47-0.49). Bei der WHR liegt in beiden Populationen keine Korrelation gegenüber der prozentualen FM vor, bis hin zu gering negativen Korrelationswerten (r -0.05-0.20). Die Dichte weist eine sehr hohe, errechnete inverse Korrelation in beiden Kollektiven auf (r -0.87- -0.90).

Die Tabelle 11 auf der Seite 42 gibt eine Übersicht der Korrelationsanalysen für die BMI, WHR und Körperdichte verglichen mit DEXA FM[%] in der Gesamtpopulation und der HI-Gruppe.

Tabelle 11: Korrelationen zwischen BMI, WHR und Körperdichte gegenüber FM[%] DEXA
 Pearson Korrelation von BMI, WHR und der Körperdichte gegenüber FM[%] DEXA für die Gesamtpopulation und die HI-Gruppe. r = Pearson Korrelation, KI= Konfidenzintervall, C_b = Bias Korrekturfaktor. Signifikanz für alle r $p < 0.001$.

Methoden	Gesamtpopulation	HI
BMI		
r	0.49	0.47
95% KI	0.29-0.65	0.23-0.66
WHR		
r	0.20	-0.05
95% KI	-0.03-0.42	-0.32-0.23
Körperdichte		
r	-0.90	0.87
95% KI	-0.94- -0.84	-0.93- -0.79

Die Abbildungen 12-16 auf den Seiten 46-50 zeigen die graphische Darstellung von ADP und BIS gegenüber DEXA, unterschieden zwischen den verschiedenen Populationen (Gesamtkollektiv, alle HI, HFrEF, HFpEF und REF). Die Abbildungen zeigen jeweils ein Streudiagramm (links) und ein Bland-Altman-Diagramm (rechts). Bei dem Streudiagramm ist der prozentuale Anteil der Fettmasse (FM[%]) des klinischen Standards DEXA immer auf der x-Achse gegen den FM[%] der jeweilige Vergleichsmethode (ADP oder BIS) auf der y-Achse aufgetragen. Zusätzlich wurde die errechnete quadratische Regressionsgerade (durchgehende Linie), die Gerade der idealen Konkordanz (gestrichelte Linie) eingezeichnet und der

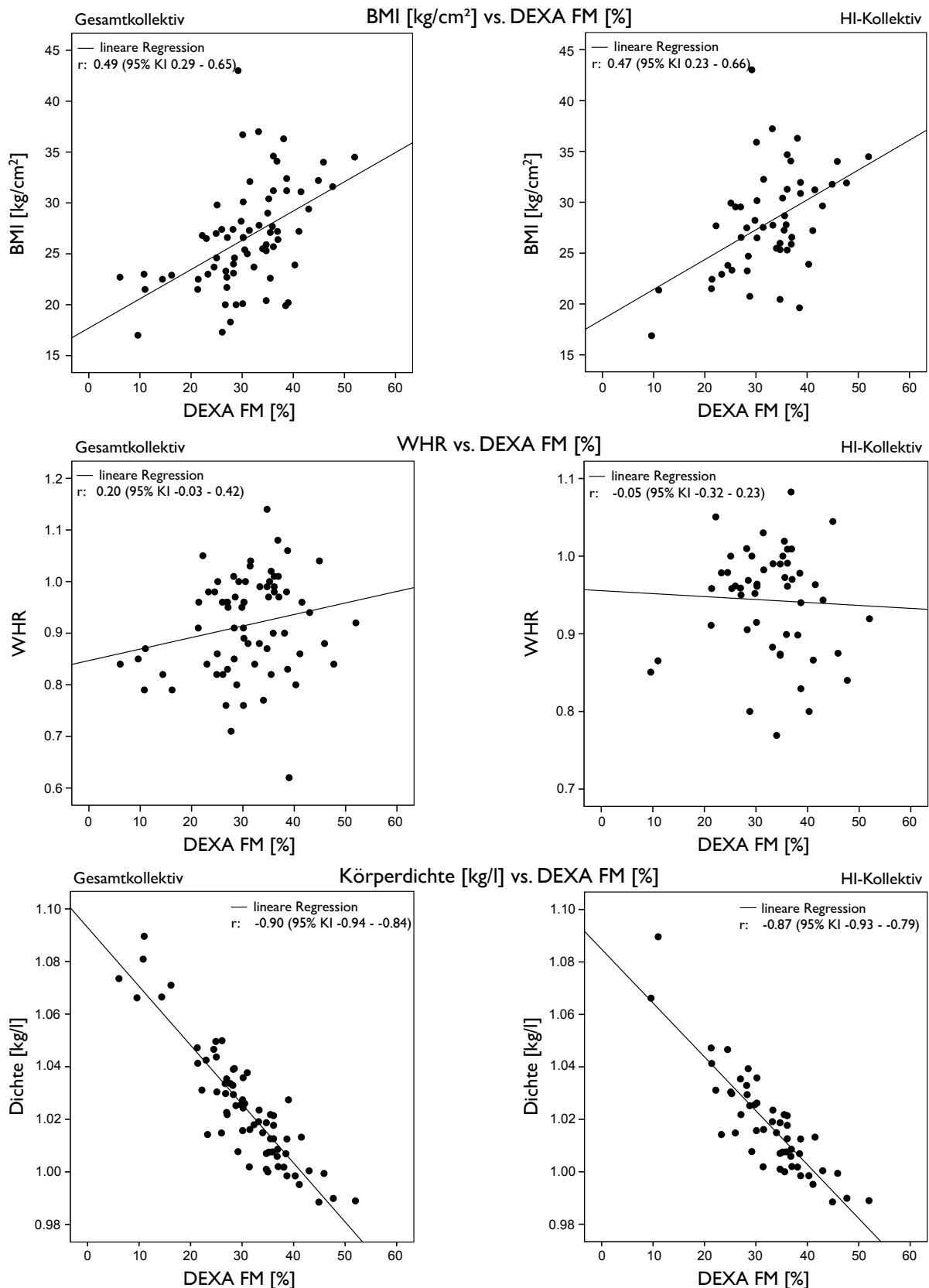


Abbildung 11: Korrelation von BMI, WHR und Körperdichte gegenüber FM [%] DEXA. Streudiagramme: links Gesamtkollektiv, rechts HI-Kollektiv, HI= Herzinsuffizienz, BMI= Body Mass Index [kg/cm²], WHR= Waist to hip ratio, Dichte [kg/l]= physikalische Dichte/Körperdichte, r= Pearson Korrelationskoeffizient, KI= Konfidenzintervall, Signifikanz für alle r p <0.001.

Concordance Correlation Coefficient nach Lin (CCC) [126] mit 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben.

In den Bland-Altman-Diagrammen zeigt die x-Achse den Mittelwert zwischen DEXA FM[%] und dem FM[%] von ADP oder BIS. Auf der y-Achse ist die Differenz zwischen DEXA FM[%] und FM[%] von ADP oder BIS aufgetragen. Zur weiteren Betrachtung wurden Hilfslinien und ihre entsprechenden Werte eingezeichnet. Die durchgezogene Linie steht für den Mittelwert aller Differenzen und die beiden gestrichelten Horizontalen für den Mittelwert aller Differenzen ± 1.96 der Standardabweichung.

Die Tabelle 12 auf der Seite 45 gibt eine Übersicht der Konkordanz- und Korrelationsanalysen für die ADP FM[%] bzw. BIS FM[%] verglichen mit DEXA FM[%] in den einzelnen Gruppen.

In der Korrelationsanalyse erreichte die ADP ihre höchste Konkordanz in der Referenzgruppe mit einem CCC von 0.91, die geringste in HFpEF mit einem CCC von 0.74. Die BIS erzielte die größte Konkordanz bei HFrEF mit einem CCC von 0.79, die wenigste bei HFpEF mit einem CCC von 0.53. Beide Messverfahren korrelierten somit bei HFpEF am geringsten. Der über alle Personen ermittelte CCC lag bei der ADP bei 0.86 und bei der BIS bei 0.74. Der Mittelwert der Differenzen von DEXA FM[%] - ADP FM[%] sind außer in der Referenzgruppe negativ, bei der BIS in allen Gruppen positiv. Dies bedeutet, dass die ADP durchschnittlich einen größeren FM[%] ermittelt hat als die DEXA-Messung. Bei der BIS trifft der umgekehrte Fall zu, hier wurden durchschnittlich niedrigere FM[%] gemessen als bei der DEXA. Die geringsten Abweichungen der Mittelwerte ergab sich bei der ADP in der Referenzgruppe und bei der BIS in der HFpEF Population. Dieses Resultat deckt sich mit den errechneten CCC.

Tabelle 12: Konkordanzanalysen für die FM[%] von ADP vs. DEXA und BIS vs. DEXA. CCC von ADP und BIS gegenüber DEXA für die verschiedenen Gruppen. HI= chron. Herzinsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, HFrEF= HI mit reduzierter EF, HFpEF= HI mit erhaltener EF, REF= Referenzgruppe, KI= Konfidenzintervall, r= Pearson Korrelation, \bar{x}_D = Mittelwert der Differenzen zwischen DEXA FM[%] und ADP FM[%] bzw. BIS FM[%], C_b = Bias Korrekturfaktor. Signifikanz für alle r und CCC $p < 0.001$.

Methoden	HI	HFrEF	HFpEF	REF	Gesamt
ADP vs. DEXA					
CCC	0.76	0.76	0.74	0.91	0.86
95% KI	0.64-0.85	0.59-0.86	0.47-0.88	0.81-0.96	0.79-0.90
r	0.87	0.89	0.80	0.92	0.89
$\bar{x}_D \pm 1.96$ SD	-3.92 ± 8.08	-4.70 ± 7.74	-2.68 ± 8.21	0.1 ± 7.65	-2.71 ± 8.08
C_b	0.91	0.89	0.91	1.0	0.95
BIS vs. DEXA					
CCC	0.69	0.79	0.53	0.71	0.74
95% KI	0.54-0.58	0.61-0.89	0.24-0.73	0.45-0.86	0.63-0.82
r	0.81	0.91	0.80	0.83	0.88
$\bar{x}_D \pm 1.96$ SD	4.82 ± 8.26	3.59 ± 7.64	6.51 ± 8.15	4.47 ± 9.30	4.71 ± 8.54
C_b	0.79	0.86	0.72	0.85	0.82

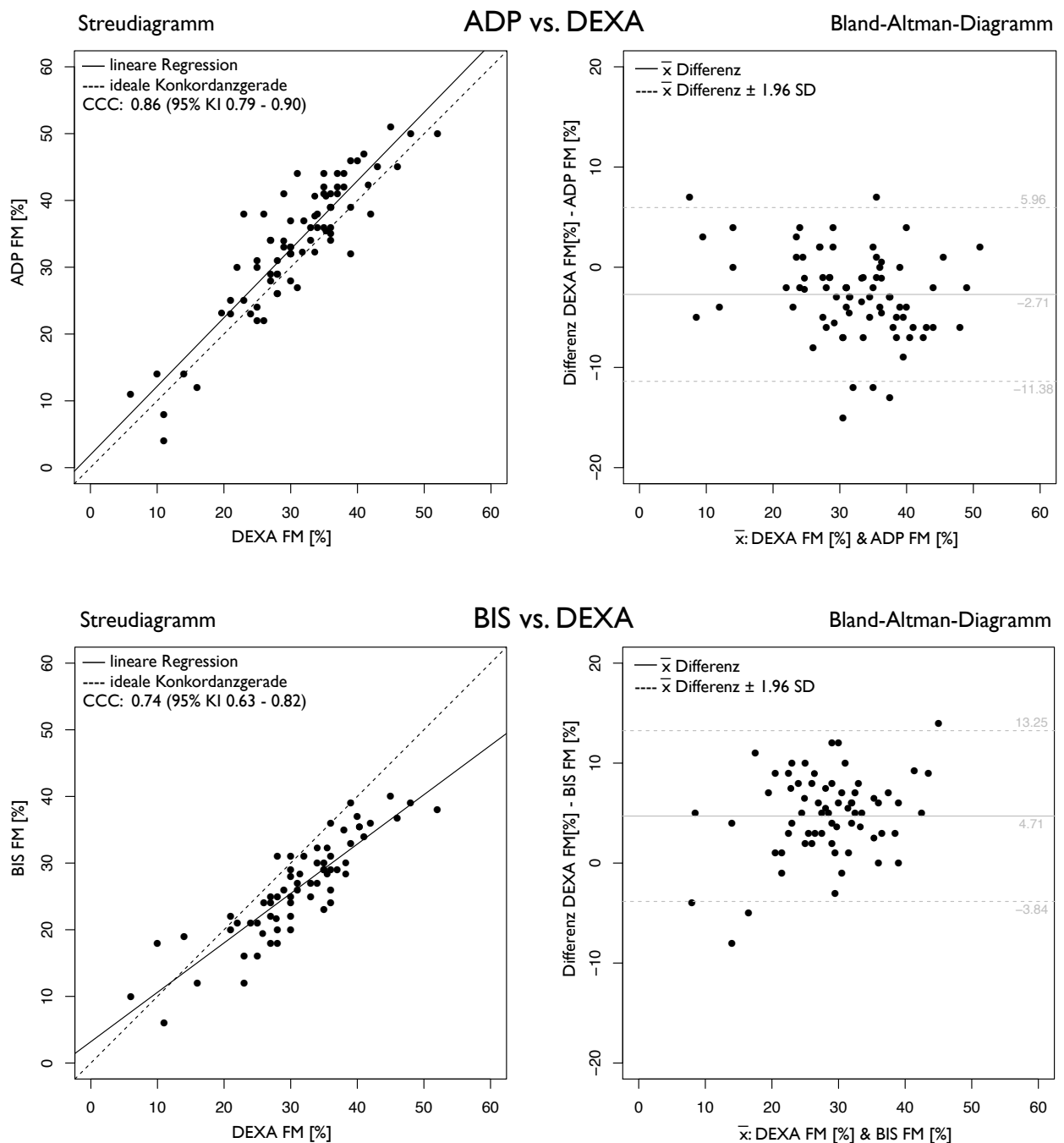


Abbildung 12: Streu- und Bland-Altman-Diagramme des Gesamtkollektivs. ADP= Air-Displacement-Plethysmoragphy, DEXA= Dual-energy-x-ray-absorptiometry, CCC= Concordance Correlations Coefficient, FM= Fettmasse, \bar{x} = Mittelwert, SD= Standardabweichung, KI= Konfidenzintervall.

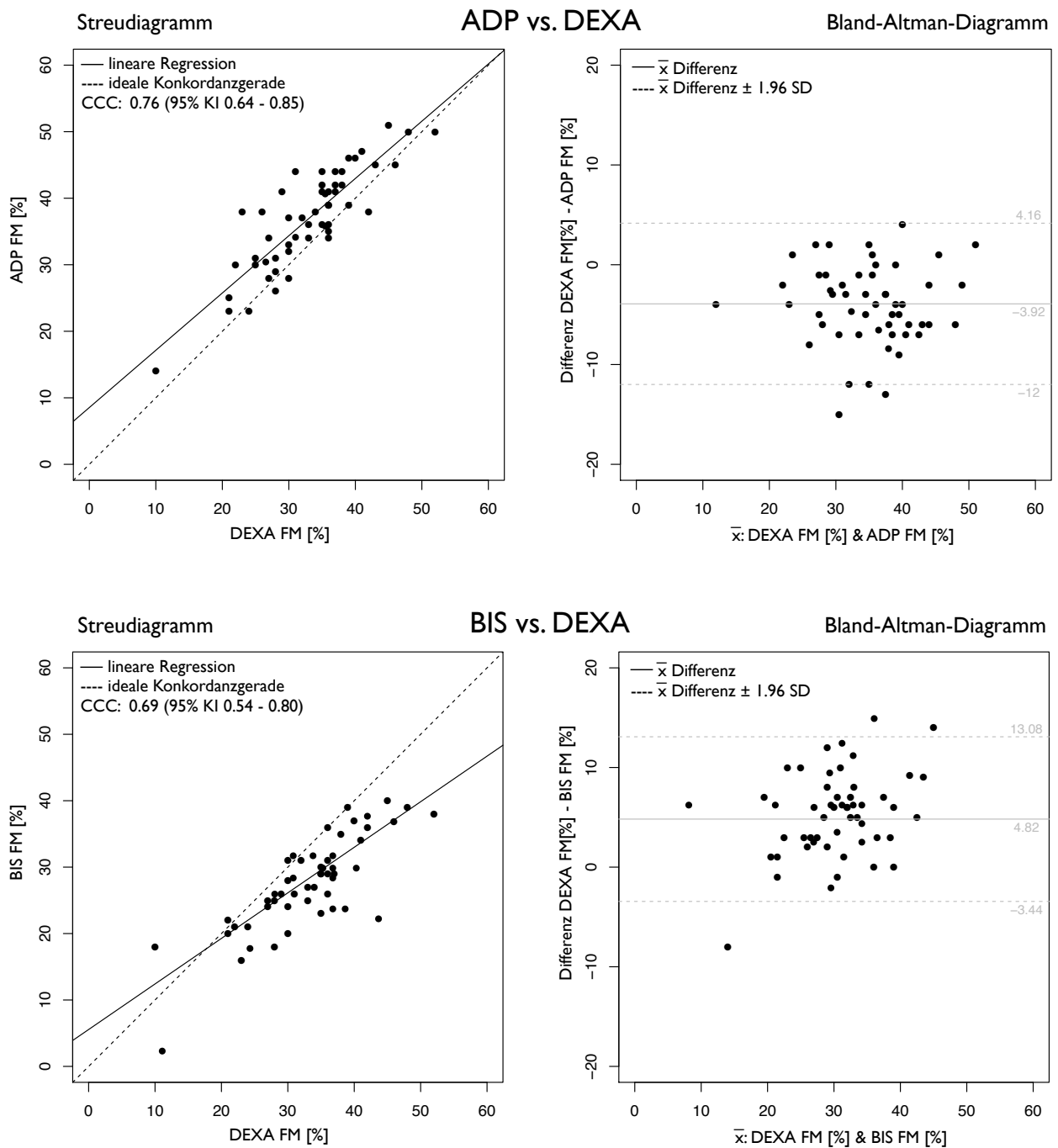


Abbildung 13: Streu- und Bland-Altman-Diagramme der HI (Population 2).
 ADP= Air-Displacement-Plethysmoragphy, DEXA= Dual-energy-x-ray-absorptiometry,
 CCC= Concordance Correlations Coefficient, FM= Fettmasse, \bar{x} = Mittelwert, SD= Standardabweichung, KI= Konfidenzintervall.

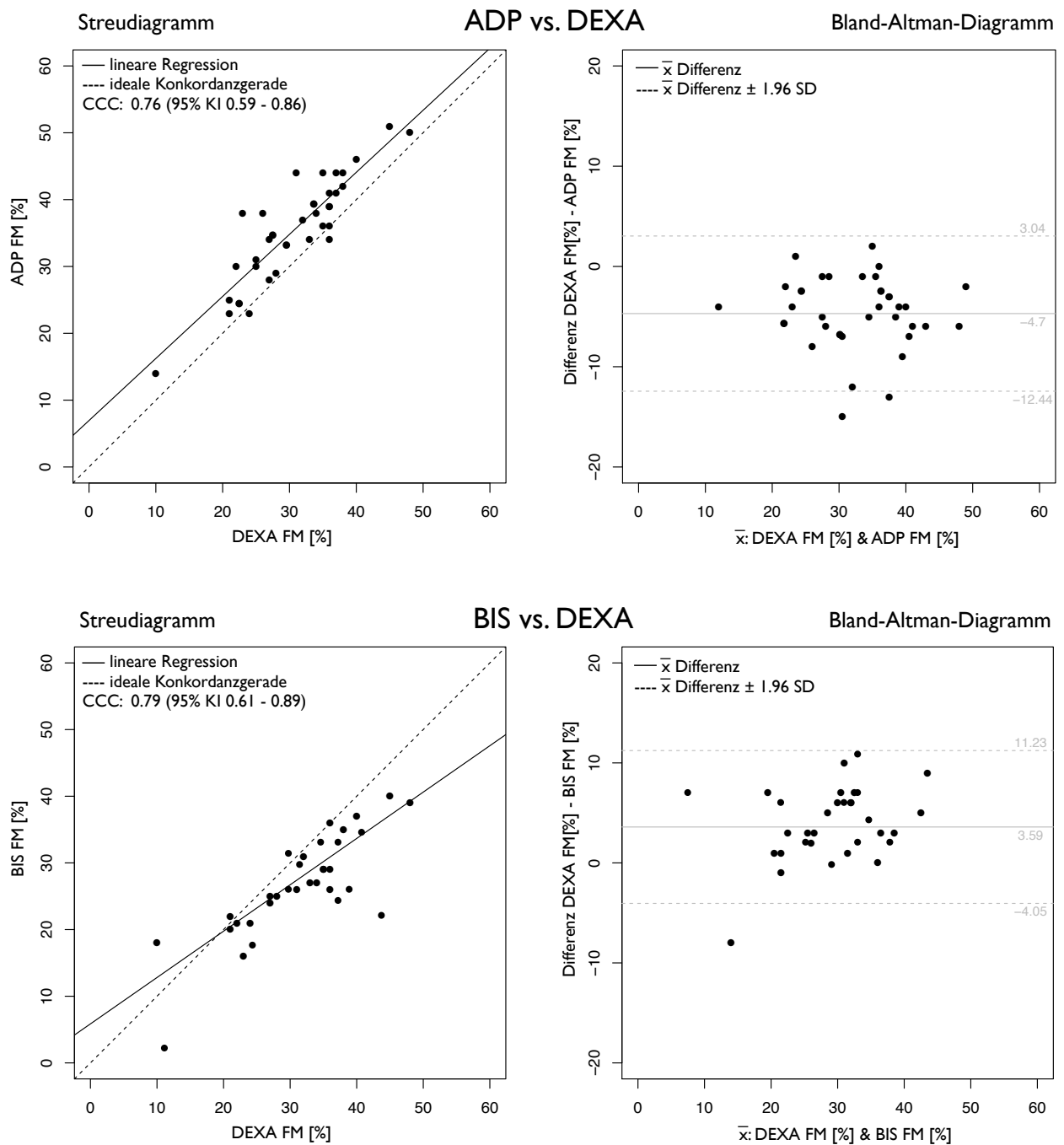


Abbildung 14: Streu- und Bland-Altman-Diagramme der HFrEF (Population 2a).
 ADP= Air-Displacement-Plethysmoragphy, DEXA= Dual-energy-x-ray-absorptiometry,
 CCC= Concordance Correlations Coefficient, FM= Fettmasse, \bar{x} = Mittelwert, SD= Standardabweichung, KI= Konfidenzintervall.

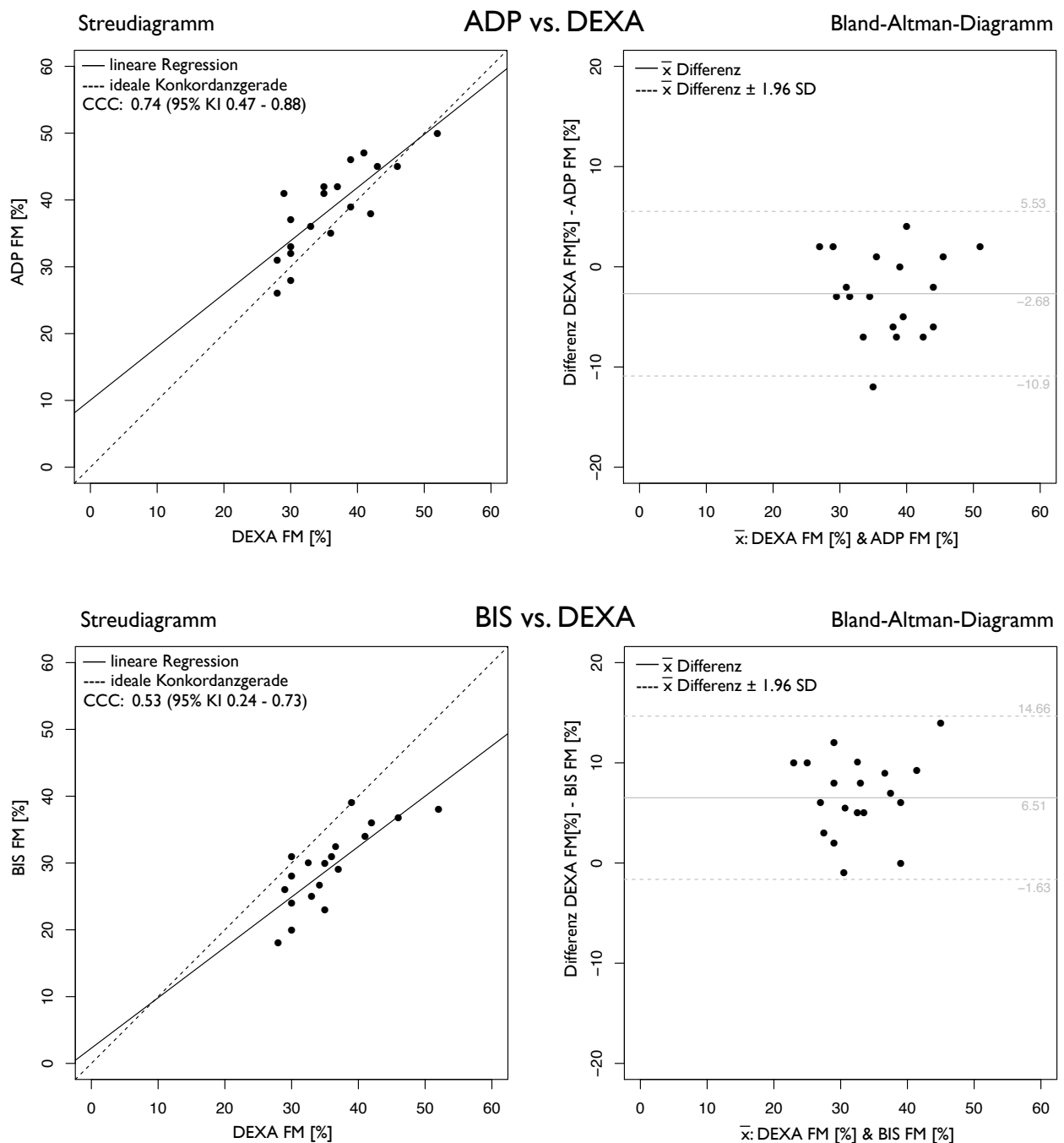


Abbildung 15: Streu- und Bland-Altman-Diagramme der HFpEF (Population 2b).
 ADP= Air-Displacement-Plethysmoragphy, DEXA= Dual-energy-x-ray-absorptiometry,
 CCC= Concordance Correlations Coefficient, FM= Fettmasse, \bar{x} = Mittelwert, SD= Standardabweichung, KI= Konfidenzintervall.

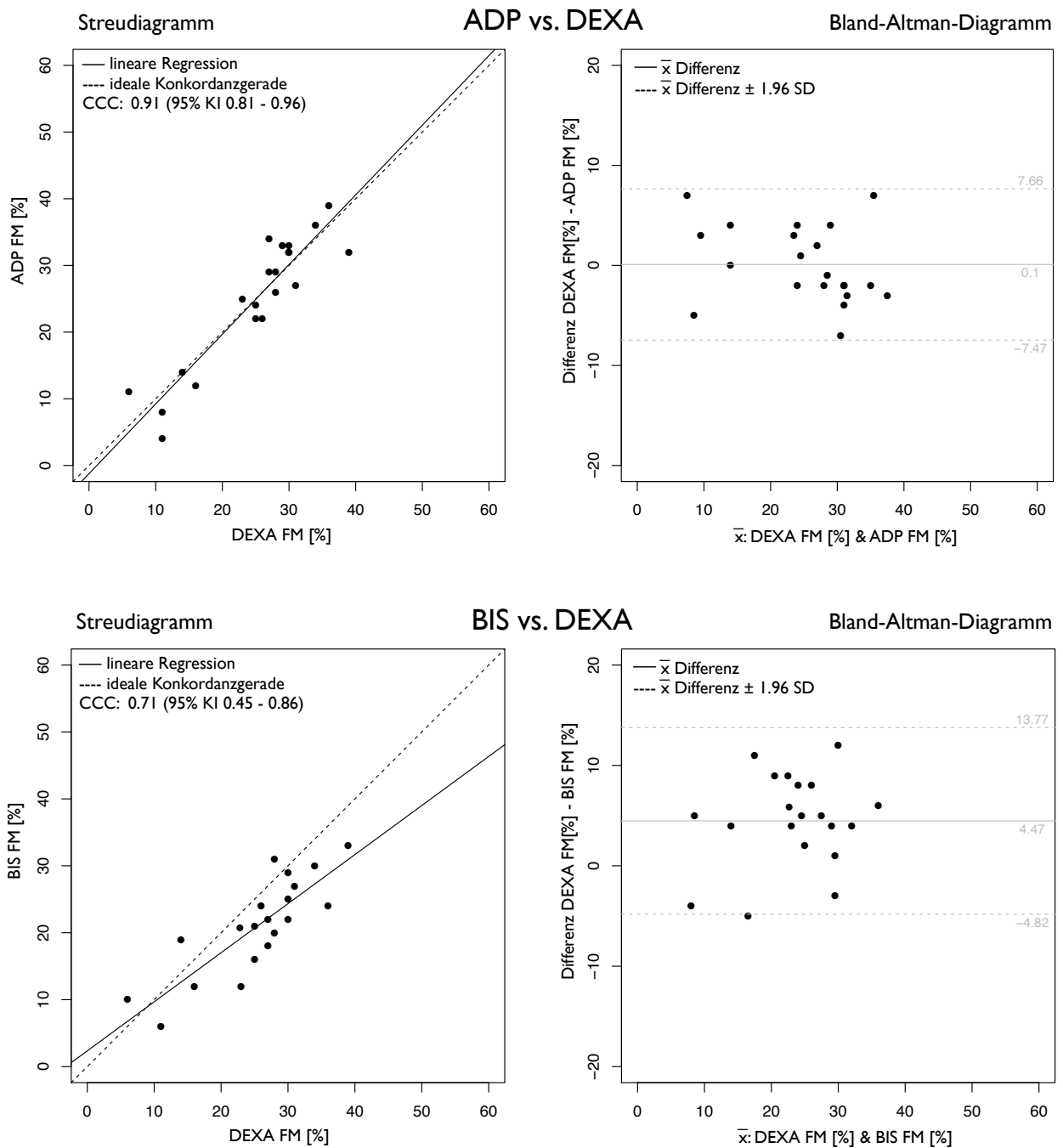


Abbildung 16: Streu- und Bland-Altman-Diagramme der Referenzgruppe (Population 1). ADP= Air-Displacement-Plethysmoragphy, DEXA= Dual-energy-x-ray-absorptiometry, CCC= Concordance Correlations Coefficient, FM= Fettmasse, \bar{x} = Mittelwert, SD= Standardabweichung, KI= Konfidenzintervall.

4 Diskussion

Es ist schon lange beobachtet worden, dass Kachexie ein Symptom im Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz ist. Doch erst mit der Entdeckung von Anker et al. [45] welchen gravierenden Einfluß die kardiale Kachexie auf die Mortalität von HI-Patienten hat, wurde auch ein zunehmend großer Fokus auf die Erforschung der Pathologie und der klinischen Auswirkungen gelegt. Aufgrund dessen, dass die HI ein großes zunehmendes gesundheitliches Problem der westlichen Industrienationen ist und sich die Prognose nach wie vor als unbefriedigend darstellt, wird die frühzeitige Erkennung der kardialen Kachexie zu einem wichtigen Schlüsselpunkt in der optimalen Behandlung von HI-Patienten. Diese Früherkennung ist nur mit präzisen Analysen zur Körperzusammensetzung möglich, die flächendeckend zur Verfügung stehen und eine schnelle, kosteneffiziente Untersuchung möglich machen. Ob die ADP und die BIS die Bedingungen der präzisen Analyse bei HI erfüllen, ist Grundlage dieser Arbeit.

Für die Betrachtung ist es wichtig zu bedenken, dass die drei Methoden mit denen die Körperzusammensetzung ermittelt wurde, diese auf physikalisch unterschiedliche Art und Weise messen und errechnen. Einmal die DEXA, deren Berechnungsgrundlage Absorptionsspektren ionisierender Strahlung sind. Als zweites die ADP, die eine Dichtemessung des Körpers nutzt um FM und FFM zu berechnen. Und als drittes die BIS, die über elektrische Widerstandsmessungen den Flüssigkeitsgehalt analysiert und daraus die Berechnungen zur Körperzusammensetzung ableitet. Trotz dieser prinzipiellen Messunterschiede, liegen die Methoden und Grundlagen aus rein physikalischen Sichtweise für DEXA und ADP ein wenig näher zusammen als für DEXA und BIS. Da die Dichte und das Absorptionsvermögen eines Gewebes über die molekulare Beschaffenheit miteinander verknüpft sind. Allein durch die physikalischen Gesetzmäßigkeiten, würde man von einer besseren Übereinstimmung der ADP vs. DEXA als bei BIS vs. DEXA ausgehen.

Die Herzinsuffizienzgruppe entspricht hinsichtlich ihrer Altersstruktur (67.7 ± 9.9 Jahren) und in der Verteilung der Komorbiditäten (88.5% arterielle Hypertonie, 67.3% KHK) einem typischen HI-Kollektiv. Innerhalb des HI-Kollektivs gab jeder Patient die Einnahme eines Medikaments aus der Substanzklasse der ACE-Hemmer oder AT_1 -Rezeptor-Antagonisten und 82.7% die eines Beta-Blockers an. Daraus ergibt sich eine leitliniengerecht therapierte Patientengruppe. Diese Resultate der Medikation des vorliegenden HI-Kollektivs lassen die Eignung der untersuchten Population für diese Validierungsstudie zu.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Korrelationsanalyse erreichte die ADP ihre höchste Konkordanz in der Referenzgruppe mit einem CCC von 0.91, die geringste in HFpEF mit einem CCC von 0.74. Die BIS erzielte die größte Konkordanz bei HFrEF mit einem CCC von 0.79, die wenigste bei HFpEF mit einem CCC von 0.53. Beide Messverfahren korrelierten somit bei HFpEF am geringsten. Der über alle Personen ermittelte CCC lag bei der ADP bei 0.86 und bei der BIS bei 0.74. Der Mittelwert der Differenzen von DEXA FM[%] - ADP FM[%] sind außer in der Referenzgruppe negativ, bei der BIS in allen Gruppen positiv. Dies bedeutet, dass die ADP durchschnittlich einen größeren FM[%] ermittelt hat als die DEXA-Messung. Bei der BIS trifft der umgekehrte Fall zu, hier wurden durchschnittlich niedrigere FM[%] gemessen als bei der DEXA.

Der BMI kann mit einer ungenügenden Korrelation ($r = 0.47 - 0.49$) keine zuverlässige Abschätzung der FM gewährleisten. Die WHR liefert mit einem r von $-0.05 - 0.20$ gar keine zuverlässige Korrelation gegenüber der gemessenen DEXA-FM. Die Körperdichte ergab eine gute bis sehr gute inverse Korrelation ($r = 0.87 - 0.90$) und ermöglicht somit eine aussagekräftige Beurteilung der FM. Mit steigender Körperdichte sinkt somit der relative FM-Anteil.

Hinsichtlich der Körperzusammensetzung ergaben sich bei den HI-Patienten ein Mittelwert von 33.1% FM. Zwischen HFrEF und HFpEF gab es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede. Die junge, gesunde Referenzgruppe hatte eine erreichte 24.5% FM im Mittelwert. Die HI-Patienten hatten signifikant weniger GKW gegenüber der Referenzgruppe (52.6 l versus 58.7 l). Bei Betrachtung der Verteilung des GKW zwischen intra- und extrazellulär, wurde bei den HI-Patienten ein signifikant höherer EZW-Anteil als bei der Kontrollgruppe gemessen (45.7% versus 42.2%). Auch bei HFrEF (46.1%) zeigte sich im Vergleich zu HFpEF (45.0%) ein signifikant größerer EZW-Anteil.

4.2 Ergebnisbewertung der Körperzusammensetzung

Der höhere Fettanteil der HI-Gruppe gegenüber der gesunden Referenzgruppe lässt sich durch den deutlichen Altersunterschied von durchschnittlich 32,6 Jahren der beiden Gruppen erklären. Die Ursache liegt zum einen in der bereits erwähnten Sarkopenie, dem altersbedingten Verlust an Muskelmasse und damit verbundenen Erhöhung des relativen Anteils der FM [70]. Andererseits könnte die HI-Gruppe durch die Erkrankung und das höhere Alter eine geringere sportliche Betätigung wie die Referenzgruppe aufweisen.

Die Flüssigkeitsmessungen zeigten einige signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen. Die HI-Patienten hatten von den Mittelwerten ausgehend 6.1% weniger GKW verglichen mit der Referenzgruppe. Eine mögliche Ursache wäre die oben erwähnte höhere FM der HI-Gruppe, da dieses Kompartiment nur einen sehr geringen Wasseranteil besitzt. Eine weitere Erklärung könnte die medikamentöse Therapie, zum Beispiel mit Diuretika bei den HI-Patienten sein. Obwohl die HI-Patienten insgesamt ein geringeres GKW haben, ist der EZW-Anteil 3.5% höher und der IZW-Anteil 3.5% geringer als bei REF. Der erhöhte EZW-Anteil lässt hinsichtlich der Kausalität die Vermutung zu, dass der Körper versucht das Flüssigkeitsdefizit auszugleichen, indem es zu einer Flüssigkeitsverschiebung von intra- nach extrazellulär kommt. Eine weitere Begründung wären erhöhte intravasale Drücke im Niederdrucksystem, verursacht durch einen Rückstau vom insuffizienten Herzen. Die signifikant höhere EZW-Fraktion von HFrEF gegenüber HFpEF, könnte seine Ursache in den nach NYHA-Bewertungskriterien kränkeren HFrEF-Kollektiv haben. Hier waren über die Hälfte der Patienten mit NYHA III diagnostiziert worden. Im HFpEF-Kollektiv dagegen waren fast dreiviertel der Patienten im Stadium NYHA II.

Die signifikant erhöhte Körperdichte bei den gesunden Probanden gegenüber den HI-Patienten liegt im direkten Zusammenhang mit dem höheren Fettanteil der Patienten. Denn die Dichte der FM ist niedriger als die der FFM [124].

4.3 Ergebnisbewertung der Korrelationen und Konkordanzen

Der BMI als Prognoseparameter für die relative FM zeigt nur eine schwache Korrelation. Nach unseren Messungen ist der BMI demnach nicht geeignet die relative Fettverteilung zuverlässig abzuschätzen. Der BMI kann zum Beispiel nicht unterscheiden ob ein hoher BMI-Wert durch Übergewicht oder andere Faktoren, wie einem hohen Muskelanteil und höherer Knochendichte zu Stande kommt [128]. Eine weitere Schwierigkeit könnte bei der Verlaufsbeurteilung des BMI auftreten, denn bei Fettreduktion und gleichzeitigem Muskelaufbau würde sich der BMI gegebenenfalls nur gering oder auch gar nicht ändern.

Der WHR beziehungsweise der Taillen- und Hüftumfang selbst, sind wichtige Prognosefaktoren zur Risikostratifizierung von Übergewicht und zur Vorhersage von Diabetes mellitus Typ 2 [129]. Allerdings ergaben unsere Messergebnisse, dass der WHR nicht als Maß zur Abschätzung der relativen FM dient. Auch wenn der WHR nicht zur quantitativen Gesamtab-schätzung der FM geeignet ist, so ermöglicht er eine Einschätzung über das, für metabolische

und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sehr bedeutsame Viszeralfett [130, 131].

Die Körperdichte erreichte sehr gute Korrelationswerte und kann somit nach unseren Messungen die relative FM zuverlässig prognostizieren. Dabei verläuft die Korrelation invers, eine hohe Dichte korreliert mit einem geringen FM-Anteil und umgekehrt. Die Inversität erklärt sich durch die Tatsache, dass die FM eine geringere Dichte als die FFM aufweist.

Insgesamt erreichte die ADP die höchste Konkordanz mit der DEXA (CCC der Gesamtpopulation 0.86). Dieses Ergebnis unterstreicht die Vorhersagekraft der Körperdichte, welche zur Berechnungsgrundlage der Körperzusammensetzung bei der ADP dient. Weiterhin ist es möglich, dass die Körperdichte mit der Röntgenabsorption korreliert und somit eine weitere Erklärung für die gute Konkordanz liefert. Die größte Übereinstimmung wurde für die gesunde Referenzgruppe errechnet. Die Regressionsgleichung, die von dem ADP-Gerät (BodPod®) verwendet wird, um die Körperzusammensetzung zu errechnen, basiert auf dem Datensatz einer gesunden Testpopulation. Dadurch würde sich die bessere Konkordanz der REF erklären. Folglich bedeutet dies auch, dass zur genauen Analyse einer bestimmten Patientengruppe populationsspezifische Regressionsgleichungen notwendig sind und erstellt werden müssen. Die Unterschiede für die ADP-DEXA-Konkordanz waren zwischen HFrEF und HFpEF nicht signifikant. Auch wenn die Konkordanzen für die HI-Gruppen geringer als bei der REF waren, so errechneten sich doch gute bis sehr gute Korrelationen, so dass auch ein systemischer Fehler bei den HI-Patienten aufgrund der verwendeten Regressionsgleichung möglich wäre. Bei den HI-Patienten waren die gemessenen relativen FM bei der ADP durchschnittlich höher als bei der DEXA-Messung. Diese Überschätzung wurde vermehrt bei Patienten mit einem hohem FM[%] beobachtet, allerdings ohne eine signifikante Korrelation zu errechnen.

Bei der BIS wurden im Vergleich zur ADP geringere, aber immer noch gute Konkordanzen gemessen. Die Korrelationen waren ebenfalls im guten bis sehr guten Bereich, ähnlich wie bei der ADP. Die höchste Konkordanz wurde für die HFrEF errechnet. Die Unterschiede zur mäßigen Konkordanz der HFpEF waren bei der BIS signifikant ($p < 0.001$). Die Abweichungen innerhalb der beiden HI-Gruppen, könnten wiederum auf die verschiedene Verteilung der NYHA-Stadien zwischen HFrEF und HFpEF hindeuten. Allerdings gab es bei dem GWK, welches die Grundlage zur Berechnung der Körperzusammensetzung der BIS darstellt, keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen. Die BIS FM[%]-Messungen lagen durchschnittlich unter den Messungen der DEXA. Hier konnte kein Zusammenhang zwischen der Messdifferenz und der Höhe der relativen FM festgestellt werden.

4.4 Vergleich mit anderen Studien

Die verschiedenen Methoden zur Messung der Körperzusammensetzung werden von einer Vielzahl von Fachgruppen erforscht. Es werden verschiedene ethnische Gruppen, sowie Populationen unterschiedlichen Alters, Körperkonstitution oder Grunderkrankung untersucht. Oreopulos et al. [132] verglich bei 78 HI-Patienten (ohne implantierten Schrittmacher oder Defibrillator) die FM-Messung zwischen einer einfachen BIA (Bein-zu-Bein) und DEXA. Es fand sich eine Pearsonkorrelation von 0.74 (Männer) und 0.72 (Frauen). Gegenteilig zu unseren Untersuchungen bestand eine geringe Überschätzung der FM durch die BIA.

Lara et al. [133] untersuchte die Übereinstimmung der ADP gegenüber DEXA bei 40 gesunden, älteren Probanden (61-84 J.) und fand eine signifikante Überschätzung der FM durch die ADP. Die Größe der Abweichungen korrelierte mit dem Anstieg des BMI. Zu einem ähnlichen Resultat kam auch Hames et al. und Bedogni et al. [134], [135], die dieselben Abweichungen nur bei extrem adipösen ($BMI \geq 40$) Probanden fanden. Bei den normal- und leicht übergewichtigen Probanden wurden gegenteilig zu geringe FM-Anteile der ADP gegenüber DEXA gemessen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämo- oder Peritonealdialyse ist die Überwachung des Flüssigkeitsstatus ebenfalls von großer Bedeutung. Hier konnte sich die MF-BIA als zuverlässige Messmethode etablieren und erreichte bei den Untersuchungen von Fürstenberg und Davenport eine gute Übereinstimmung und Korrelation mit DEXA bei der Messung von FM und FFM [136], [137].

Fields et al. [138] untersuchte in seinem Review Publikationen zwischen 1995 und 2001, welche die ADP mit Referenzmethoden, wie der DEXA oder dem Unterwasserwiegen verglichen. Er fand eine Übereinstimmung der FM[%] bis auf 1% bei Erwachsenen und 2% bei Kindern.

Bezüglich der Untersuchung mit der BIS bei Patienten mit einem implantierten kardiologischen Gerät konnten wie erwartet keine Interaktionen in Hinblick auf Rhythmusveränderungen im 3-Kanal-EKG beobachtet werden. Die Messung hatte keinen Einfluß auf die Funktionsweise des jeweiligen implantierten Geräts. Zu den gleichen Ergebnis kam auch Buch et al. [139], der die implantierten Geräte bei 20 Patienten während mehrmaliger BIA-Messungen untersuchte.

Der Bereich der Telemedizin könnte gerade in der Überwachung und Therapie der HI eine zunehmend größere Stellung einnehmen [140]. Verschiedene Meta-Analysen konnten eine

Verringerung der Mortalität, sowie die Anzahl und Dauer von Hospitalisierungen bei HI-Patienten zeigen [141], [142]. Bei der prospektiven SENSE-HF Studie wurden neue ICD und CRT-D Geräte mit der Funktion zur intrathorakalen-Impedanzmessung getestet und deren telemedizinischen Auswertung. Es konnte bei dieser Studie kein Vorteil hinsichtlich der Mortalität oder Hospitalisierungsrate festgestellt werden [143]. Zu einem ähnlichen Resultat gelangte auch die TIM-HF Studie, die die telemedizinische Überwachung mit nicht-invasiven Methoden, wie Blutdruck- oder Gewichtsmessung untersuchte [5]. Die BIS bietet aufgrund seiner kompakten Größe und einfachen Anwendung eine nicht-invasive Möglichkeit zur genaueren Überwachung des Flüssigkeitshaushalts von allen HI-Patienten in der häuslichen Umgebung.

4.5 Fehlerbetrachtung und Limitierungen

Da in dem Studiendesign nur eine einzeitige Untersuchung vorgesehen ist, lässt sich keine Aussage über die prognostische Qualität der einzelnen Methoden urteilen, die eine Früherkennung der Kachexie bewerten könnten. Hierzu wären Folgeuntersuchungen nötig gewesen. Ein weiterer Schwachpunkt stellt das fehlende Matching der Referenzgruppe hinsichtlich des Alters gegenüber der HI-Gruppe dar. Zusätzlich ist zu beachten, dass alle Untersuchungen bei HI-Patienten mit einem stabilen Flüssigkeitsstatus durchgeführt wurden und somit keine Aussage bezüglich der Genauigkeit in den Messungen bei dekompensierten HI-Patienten gemacht werden kann.

Die BIS errechnet die Körperzusammensetzung aus der Messung des Flüssigkeitshaushalts, daher ist es von Bedeutung, dass die Flüssigkeitsmessung korrekt ist. Zur Überprüfung dieses Sachverhalts wird häufig eine validierte Referenzmethode wie die Deuteriumdilution (D_2O -Dilution) herangezogen [113] für das GKW und die Kalium-Dilution für IZW [144]. Diese Überprüfung fand in dieser Studie nicht statt, so dass sich nur eine beschränkte Aussage über die Genauigkeit der Flüssigkeitsmessung treffen lässt. Die Errechnung der FFM aus dem TBW (siehe Gleichung 7 auf Seite 27) lässt noch eine weitere mögliche Fehlerquelle identifizieren. Das Krankheitsbild der HI geht typischerweise mit interstitiellen Flüssigkeitseinlagerungen einher. Dies wiederum führt dazu, dass bei einem erhöhten TBW eine vermehrte FFM von der BIS gemessen wird und dadurch auf eine zu niedrige FM geschlossen wird. Diese Annahme wird von den gemessenen Resultaten der Tabelle 12 auf Seite 45 gestützt, die zeigen, dass die Differenzen von DEXA FM[%] - BIS FM[%] durchgängig im

positiven Bereich liegen (siehe Zeile $\bar{x}_D \pm 1.96 \text{ SD}$). Weiterhin können ein veränderter Stromfluss durch lagerungsbedingte elektrische Kurzschlüsse bei den stark adipösen Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Die ADP basiert auf einfachen physikalischen Grundprinzipien. Mögliche Fehlerquellen bei der Messung können die grobe Bewegung des Patienten während des Messvorgangs sein, da dies zu Druckunterschieden in der Messkammer führt. Weiterhin ist zur genauen Berechnung der Dichte die Messung des thorakalen Gasvolumens notwendig. Bei Patienten, bei denen eine Messung aufgrund der HI nicht möglich war, musste auf errechnete Schätzwerte zurückgegriffen werden. Dieser Schätzwert könnte zu Ungenauigkeiten führen.

Obwohl die DEXA eine akkurate Analysemethode ist, so gibt es auch einige Fehlerquellen bei der DEXA-Messung, die gerade für die HI von Bedeutung sind. Bei dem Ansatz, welcher der Kompositionsanalyse des DEXA-Scanners zu Grunde liegt, ist die Unterscheidung zwischen 3 Gewebearten möglich: Fettmasse, Knochensubstanz und fettfreie Masse. In der Theorie sind für drei unbekannte Komponenten Messungen bei drei unterschiedlichen Strahlungsenergien notwendig. Dennoch kann die DEXA in der Praxis nur eine duale Auflösung von zwei fraktionellen Massen errechnen und somit nur eine 2-Kompartiment-Unterscheidung treffen [145]. Die Ursache dafür ist folgende: Die Auswertung erfolgt pixelweise. Dabei können nur zwei Arten von Pixel unterschieden werden, erstens Pixel in denen sich nur Weichteilgewebe (FM + FFM) befindet und zweitens Pixel in denen sich Weichteilgewebe und Knochensubstanz befindet. In den Letzteren ist aber das Weichteilgewebe nicht weiter zu differenzieren in FM und FFM. Ursächlich dafür sind die zu großen Unterschiede in den Absorptionsspektren für Weichteilgewebe und Knochensubstanz [146].

Eine weitere Messungenauigkeit kommt bei der DEXA dadurch zustande, dass die Errechnung der Körperzusammensetzung unabhängig von der Wasserverteilung erfolgt. Dies kann gerade bei der Abschätzung der FFM zu Messfehlern führen. Die Folge ist, dass bei einem Verlust an BCM und einem gleichzeitigen Anstieg des EZW, sich bei der DEXA keine messbare Änderung des FFM ergeben würde [147], [148]. Doch genau diese Änderung könnte für die Früherkennung der kardialen Kachexie entscheidend sein. Für unsere Studie mag dies auch eine Ursache sein, die eine Erklärung für die größeren Messunterschiede zwischen BIS und DEXA liefert.

4.6 Fazit und Ausblick

Die BIS und ADP sind bei der Messung der Körperzusammensetzung bei HI-Patienten eine Alternative gegenüber dem häufigen Klinik-Standard DEXA. Beide Verfahren sind schnell, nicht-invasiv, kostengünstig und ohne ionisierende Strahlung durchführbar. Die ADP liefert Basisdaten über FM sowie FFM und erreichte eine gute Konkordanz und Korrelation bei der herzinsuffizienten Population. Für die BIS ergaben sich ebenfalls gute Konkordanz und Korrelationsergebnisse. Die BIS bietet die Möglichkeit neben der FM und FFM, auch einer Messung des GWK und dessen Verteilung. Die BIS zeigt keine Kontraindikationen bezüglich implantierten Herzschrittmachern oder Defibrillatoren. Durch die geringe Größe des BIS-Geräts bietet dieses Verfahren zusätzlich die Option zur telemedizinischen häuslichen Anwendung. So könnte der Flüssigkeitshaushalt bei HI-Patienten nicht-invasiv kontinuierlich überwacht und bei pathologischen Veränderungen rechtzeitig interveniert werden um zum Beispiel eine Dekompensation der HI zu verhindern.

Bezüglich der Körperindices BMI und WHR zeigen die Messergebnisse deutlich, dass beide Parameter nur eine sehr geringe Vorhersagekraft für die relative FM besitzen und zu deren Abschätzung auch nicht eingesetzt werden sollten. Für diese Aufgabe hat sich die Körperdichte als geeigneterer Parameter erwiesen.

Literatur

- [1] McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska P, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, and ESC Committee for Practice Guidelines. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur Heart J*, 33(14):1787–847, Jul 2012.
- [2] Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, and Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*, 18(2):208–25, Feb 1997.
- [3] Fauci AS, Dietel M, and Harrison TR. *Harrisons Innere Medizin*. ABW Wissenschaftsverl, Berlin, 17. Aufl., dt. Ausgabe, 2009.
- [4] Jessup ML and Brozena SC. Heart failure. *N Engl J Med*, 348(20):2007–18, May 2003.
- [5] Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M, Boll H, Kim SS, Koehler K, Lücke S, Honold M, Heinze P, Schweizer T, Braecklein M, Kirwan BA, Gelbrich G, Anker SD, and TIM-HF Investigators. Telemedical interventional monitoring in heart failure (tim-hf), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *Eur J Heart Fail*, 12(12):1354–62, Dec 2010.
- [6] Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, and Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*, 92(9):1259–64, Sep 2006.
- [7] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, and Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 355(3):251–9, Jul 2006.
- [8] Aroor AR, Mandavia CH, and Sowers JR. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart Fail Clin*, 8(4):609–17, Oct 2012.
- [9] Falcão-Pires I and Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev*, 17(3):325–44, May 2012.
- [10] Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*, 167(5):609–18, Nov 2012.
- [11] Doehner W and Anker SD. Uric acid in chronic heart failure. *Semin Nephrol*, 25(1):61–6, Jan 2005.
- [12] Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, de Azambuja E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill JA, Hirsch E, Hilfiger-Kleiner D, Janssens S, de Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, and Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the heart failure association of the european society of cardiology. *Eur J Heart Fail*, 13(1):1–10, Jan 2011.

- [13] Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, de Keulenaer GW, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, and Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28(20):2539–50, Oct 2007.
- [14] Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, and Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 101(3):370–7, Sep 1984.
- [15] McMurray JJV. Clinical practice. systolic heart failure. *N Engl J Med*, 362(3):228–38, Jan 2010.
- [16] Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, and Wallentin I. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*, 44(2):117–33, Aug 1980.
- [17] MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol cr/xl in chronic heart failure: Metoprolol cr/xl randomised intervention trial in congestive heart failure (merit-hf). *Lancet*, 353(9169):2001–7, Jun 1999.
- [18] The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 325(5):293–302, Aug 1991.
- [19] Cohn JN, Tognoni G, and Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 345(23):1667–75, Dec 2001.
- [20] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators, and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the charm-preserved trial. *Lancet*, 362(9386):777–81, Sep 2003.
- [21] Pitt B, Zannad F, Remme W J, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, and Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med*, 341(10):709–17, Sep 1999.
- [22] Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, and EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 364(1):11–21, Jan 2011.
- [23] Krum H, Massie B, Abraham WT, Dickstein K, Kober L, McMurray JJV, Desai A, Gimpelewicz C, Kandra A, Reimund B, Rattunde H, Armbrecht J, and ATMOSPHERE Investigators. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the aliskiren trial to minimize outcomes in patients with heart failure (atmosphere) study. *Eur J Heart Fail*, 13(1):107–14, Jan 2011.
- [24] Hood Jr WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, and McMurray JJV. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*, 10(2):155–64, Apr 2004.

- [25] Gorlin R, Egan D, and Garg R. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. the digitalis investigation group. *N Engl J Med*, 336(8):525–33, Feb 1997.
- [26] Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M, Düngen HD, Tschöpe C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Gelbrich G, Pieske B, and Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the aldodhf randomized controlled trial. *JAMA*, 309(8):781–91, Feb 2013.
- [27] Pieske BM. Heart failure with preserved ejection fraction—a growing epidemic or ‘the emperor’s new clothes?’. *Eur J Heart Fail*, 13(1):11–3, Jan 2011.
- [28] Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, and Pieske BM. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the ex-dhf (exercise training in diastolic heart failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*, 58(17):1780–91, Oct 2011.
- [29] MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJV, Petrie JR, and McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the u.k. general practice research database. *Diabetes Care*, 33(6):1213–8, Jun 2010.
- [30] ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat). *JAMA*, 283(15):1967–75, Apr 2000.
- [31] Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand IS, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P, and Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*, 31(6):703–11, Mar 2010.
- [32] Ketchum ES and Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis*, 54(2):86–96, 2011.
- [33] Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, and McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*, 11(2):130–9, Feb 2009.
- [34] Rutten FH, Moons KGM, Cramer MJM, Grobbee DE, Zuithoff NPA, Lammers JWJ, and Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ*, 331(7529):1379, Dec 2005.

- [35] Dünge HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Töpper A, Mehrhof F, Prettin C, Putnikovic B, Neskovic AN, Krotin M, Sakac D, Lainscak M, Edelmann F, Wachter R, Rau T, Eschenhagen T, Doehner W, Anker SD, Waagstein F, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Dietz R, CIBIS-ELD investigators, and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the cibis-eld trial. *Eur J Heart Fail*, 13(6):670–80, Jun 2011.
- [36] Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart-Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P, and FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*, 361(25):2436–48, Dec 2009.
- [37] O’Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R, and SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the sadhart-chf (sertraline against depression and heart disease in chronic heart failure) trial. *J Am Coll Cardiol*, 56(9):692–9, Aug 2010.
- [38] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Andreas Goette, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, and ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (esc). *Europace*, 12(10):1360–420, Oct 2010.
- [39] Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, and Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. *N Engl J Med*, 335(26):1933–40, Dec 1996.
- [40] Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, and Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 346(12):877–83, Mar 2002.
- [41] Bardy GH, Lee KL, DB Mark, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, and Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 352(3):225–37, Jan 2005.
- [42] Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, and Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac re-

- synchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 352(15):1539–49, Apr 2005.
- [43] Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, and McMurray JJV. More 'malignant' than cancer? five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*, 3(3):315–22, Jun 2001.
- [44] Wedel H, McMurray JJV, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JGF, Cornel JH, Dunselman P, Hjalmarsson A, Kjekshus J, Komajda M, Kuusi T, Vanhaecke J, Waagstein F, and CORONA Study Group. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (corona): incremental value of apolipoprotein a-1, high-sensitivity c-reactive peptide and n-terminal pro b-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail*, 11(3):281–91, Mar 2009.
- [45] Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, and Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*, 349(9058):1050–3, Apr 1997.
- [46] Anker SD, Negassa A, Coats AJS, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, and Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*, 361(9363):1077–83, Mar 2003.
- [47] Bhatia RS, Tu JV, DS Lee, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, and Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*, 355(3):260–9, Jul 2006.
- [48] Statistisches Bundesamt. <https://www.destatis.de/de/>, August 2014.
- [49] Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Cicoira M, Francis DP, Coats AJS, Clark AL, and Anker SD. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail*, 9(1):29–35, Feb 2003.
- [50] Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, and Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 38(3):789–95, Sep 2001.
- [51] Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LAM, Skali H, Pfeffer MA, Yusuf S, Swedberg K, Michelson EL, Granger CB, McMurray JJV, Solomon SD, and CHARM Investigators. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the candesartan in heart failure: Assessment of reduction in mortality and morbidity (charm) program. *Circulation*, 116(6):627–36, Aug 2007.
- [52] Anker SD and Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol*, 85(1):51–66, Sep 2002.
- [53] Anker SD, Steinborn W, and Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med*, 36(7):518–29, 2004.
- [54] Anker SD, Swan JW, Volterrani M, Chua TP, Clark AL, Poole-Wilson PA, and Coats AJ. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 18(2):259–69, Feb 1997.

- [55] von Haehling S, Doehner W, and Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res*, 73(2):298–309, Jan 2007.
- [56] Strassburg S, Springer J, and Anker SD. Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol*, 37(10):1938–47, Oct 2005.
- [57] Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, Schroedl W, Karhausen T, Doehner W, Rauchhaus M, Poole-Wilson P, Volk HD, Lochs H, and Anker SD. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 50(16):1561–9, Oct 2007.
- [58] King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, and Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing*, 25(2):144–9, Mar 1996.
- [59] Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerahn B, Frystyk J, Schwarz P, and Faber J. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status. *Endocrine*, 43(3):626–34, Jun 2013.
- [60] Obisesan TO, Toth MJ, Donaldson K, Gottlieb SS, Fisher ML, Vaitekevicius P, and Poehlman ET. Energy expenditure and symptom severity in men with heart failure. *Am J Cardiol*, 77(14):1250–2, Jun 1996.
- [61] Poehlman ET, Scheffers J, Gottlieb SS, Fisher ML, and Vaitekevicius P. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 121(11):860–2, Dec 1994.
- [62] McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, and Shapiro D. Increased concentrations of tumour necrosis factor in "cachectic" patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J*, 66(5):356–8, Nov 1991.
- [63] Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, and Coats AJ. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation*, 96(2):526–34, Jul 1997.
- [64] Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, Signorini S, Mocarelli P, Hester A, Glazer R, Cohn JN, and Val-HeFT Investigators. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*, 112(10):1428–34, Sep 2005.
- [65] von Haehling S, Jankowska EA, and Anker SD. Tumour necrosis factor- α and the failing heart—pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Res Cardiol*, 99(1):18–28, Jan 2004.
- [66] Sharma R, Coats AJ, and Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol*, 72(2):175–86, Jan 2000.
- [67] Freeman LM and Roubenoff R. The nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev*, 52(10):340–7, Oct 1994.
- [68] Akashi YJ, Springer J, and Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep*, 2(4):198–203, Dec 2005.
- [69] Anker SD and Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest*, 115(3):836–47, Mar 1999.

- [70] Evans WJ. What is sarcopenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 50 Spec No:5–8, Nov 1995.
- [71] Springer J, von Haehling S, and Anker SD. The need for a standardized definition for cachexia in chronic illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2(8):416–7, Aug 2006.
- [72] Grossniklaus DA, O’Brien MC, Clark PC, and Dunbar SB. Nutrient intake in heart failure patients. *J Cardiovasc Nurs*, 23(4):357–63, 2008.
- [73] Carr JG, Stevenson LW, Walden JA, and Heber D. Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 63(11):709–13, Mar 1989.
- [74] Trippel TD, Anker SD, and von Haehling S. The role of micronutrients and macronutrients in patients hospitalized for heart failure. *Heart Fail Clin*, 9(3):345–57, vii, Jul 2013.
- [75] Fumagalli S, Fattiroli F, Guarducci L, Cellai T, Baldasseroni S, Tarantini F, Di Bari M, Masotti G, and Marchionni N. Coenzyme q10 terclatrate and creatine in chronic heart failure: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Cardiol*, 34(4):211–7, Apr 2011.
- [76] Witte KKA, Nikitin NP, Parker AC, von Haehling S, Volk HD, Anker SD, Clark AL, and Cleland JGF. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 26(21):2238–44, Nov 2005.
- [77] Jeejeebhoy F, Keith M, Freeman M, Barr A, McCall M, Kurian R, Mazer D, and Errett L. Nutritional supplementation with myovive repletes essential cardiac myocyte nutrients and reduces left ventricular size in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J*, 143(6):1092–100, Jun 2002.
- [78] Anker MS, von Haehling S, Springer J, Banach M, and Anker SD. Highlights of the mechanistic and therapeutic cachexia and sarcopenia research 2010 to 2012 and their relevance for cardiology. *Int J Cardiol*, 162(2):73–6, Jan 2013.
- [79] Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, Hancock ML, Rodriguez D, Dodson ST, Morton RA, and Steiner MS. The selective androgen receptor modulator gtx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase ii trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2(3):153–161, Sep 2011.
- [80] Müller TD, Perez-Tilve D, Tong J, Pfluger PT, and Tschöp MH. Ghrelin and its potential in the treatment of eating/wasting disorders and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 1(2):159–167, Dec 2010.
- [81] Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA, and Coats AJ. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J*, 20(9):683–93, May 1999.
- [82] Haarbo J, Gotfredsen A, Hassager C, and Christiansen C. Validation of body composition by dual energy x-ray absorptiometry (dexa). *Clin Physiol*, 11(4):331–41, Jul 1991.

- [83] Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, and Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr*, 51(6):1106–12, Jun 1990.
- [84] Glickman SG, Marn CS, Supiano MA, and Dengel DR. Validity and reliability of dual-energy x-ray absorptiometry for the assessment of abdominal adiposity. *J Appl Physiol (1985)*, 97(2):509–14, Aug 2004.
- [85] Williams JE, Wells JCK, Wilson CM, Haroun D, Lucas A, and Fewtrell MS. Evaluation of lunar prodigy dual-energy x-ray absorptiometry for assessing body composition in healthy persons and patients by comparison with the criterion 4-component model. *Am J Clin Nutr*, 83(5):1047–54, May 2006.
- [86] Hull H, He Q, Thornton J, Javed F, Allen L, Wang J, Pierson Jr RN, and Gallagher D. idxa, prodigy, and dpxl dual-energy x-ray absorptiometry whole-body scans: a cross-calibration study. *J Clin Densitom*, 12(1):95–102, 2009.
- [87] Wallace JI and Schwartz RS. Epidemiology of weight loss in humans with special reference to wasting in the elderly. *Int J Cardiol*, 85(1):15–21, Sep 2002.
- [88] Dansinger ML, Tatsioni A, Wong JB, Chung M, and Balk EM. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med*, 147(1):41–50, Jul 2007.
- [89] Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, and Romero-Corral A. Body composition and heart failure prevalence and prognosis: getting to the fat of the matter in the obesity paradox". *Mayo Clin Proc*, 85(7):605–8, Jul 2010.
- [90] Ulijaszek SJ and Kerr DA. Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status. *Br J Nutr*, 82(3):165–77, Sep 1999.
- [91] Brozek J, Grande F, Anderson JT, and Keys A. Densitometric analysis of body composition: Revision of some quantitative assumptions. *Ann N Y Acad Sci*, 110:113–40, Sep 1963.
- [92] McCrory MA, Molé PA, Gomez TD, Dewey KG, and Bernauer EM. Body composition by air-displacement plethysmography by using predicted and measured thoracic gas volumes. *J Appl Physiol*, 84(4):1475–9, Apr 1998.
- [93] Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC, and ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the acute decompensated heart failure national registry (adhere) database. *J Am Coll Cardiol*, 47(1):76–84, Jan 2006.
- [94] Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, Mancini D, Lamanca J, and Katz SD. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol*, 93(10):1254–9, May 2004.
- [95] Haroun D, Croker H, Viner RM, Williams JE, Darch TS, Fewtrell MS, Eaton S, and Wells JCK. Validation of bia in obese children and adolescents and re-evaluation in a longitudinal study. *Obesity (Silver Spring)*, 17(12):2245–50, Dec 2009.

- [96] Stahn A, Terblanche E, and Strobel G. Modeling upper and lower limb muscle volume by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*, 103(4):1428–35, Oct 2007.
- [97] Trippel TD, Stahn A, Lenk J, von Haehling S, Döhner W, Osterland M, Tahirovic E, Inkrot S, Tscholl V, Obradovic D, Haverkamp W, Gunga HC, and Dungen HD. Multi compartment body composition analysis in chronic heart failure air displacement plethysmography, body impedance analysis, dual-x-ray-absorptiometry, and 3d-white light scan analysis. *Clinical Research in Cardiology*, 101 (Supplement 1), P1607, 2012.
- [98] Thomasset A. Bio-electrical properties of tissues impedance measurements. *Lyon Med*, (207):107–18, 1962.
- [99] Hoffer EC, Meador CK, and Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol*, 27(4):531–4, Oct 1969.
- [100] Nyboer J. *Electrical impedance plethysmograph*. Springfield, 2nd edition, 1970.
- [101] Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, Ma L, and Lowrie EG. Bioimpedance norms for the hemodialysis population. *Kidney Int*, 52(6):1617–21, Dec 1997.
- [102] Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Post CLA, Waitzberg DL, and Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition*, 19(5):422–6, May 2003.
- [103] Scharfetter H, Schlager T, Stollberger R, Felsberger R, Hutten H, and Hinghofer-Szalkay H. Assessing abdominal fatness with local bioimpedance analysis: basics and experimental findings. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(4):502–11, Apr 2001.
- [104] De Lorenzo AD, Andreoli A, Matthie J, and Withers P. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *J Appl Physiol (1985)*, 82(5):1542–58, May 1997.
- [105] Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, and Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol (1985)*, 89(2):465–71, Aug 2000.
- [106] Siconolfi SF, Nusynowitz ML, Suire SS, Moore Jr AD, and Leig J. Determining blood and plasma volumes using bioelectrical response spectroscopy. *Med Sci Sports Exerc*, 28(12):1510–6, Dec 1996.
- [107] Ott M, Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, and Lembcke B. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 9(1):20–5, May 1995.
- [108] Cornish BH and Fallah S. The application of bioelectrical impedance to monitor muscular activity. *Proceedings of the XI International Conference on Electrical Bio-Impedance (Oslo)*, pages 637–640, 2001.
- [109] Tarulli A, Esper GJ, Lee KS, Aaron R, Shiffman CA, and Rutkove SB. Electrical impedance myography in the bedside assessment of inflammatory myopathy. *Neurology*, 65(3):451–2, Aug 2005.

- [110] Cole KS. *Dispersion and absorption in dielectrics. I. Alternating current characteristics.*, volume 9. J Chem Phys, 1941.
- [111] van Marken Lichtenbelt WD, Westerterp KR, and Wouters L. Deuterium dilution as a method for determining total body water: effect of test protocol and sampling time. *Br J Nutr*, 72(4):491–7, Oct 1994.
- [112] Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, and Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol (1985)*, 60(4):1327–32, Apr 1986.
- [113] van Kreel BK, Cox-Reyven N, and Soeters P. Determination of total body water by multifrequency bio-electric impedance: development of several models. *Med Biol Eng Comput*, 36(3):337–45, May 1998.
- [114] Baumgartner RN, Chumlea WC, and Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr*, 48(1):16–23, Jul 1988.
- [115] Selberg O and Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol*, 86(6):509–16, Apr 2002.
- [116] Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMWJ, Pichard C, and Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis—part i: review of principles and methods. *Clin Nutr*, 23(5):1226–43, Oct 2004.
- [117] Gudivaka R, Schoeller DA, Kushner RF, and Bolt MJ. Single- and multifrequency models for bioelectrical impedance analysis of body water compartments. *J Appl Physiol (1985)*, 87(3):1087–96, Sep 1999.
- [118] Fricke H and Morse S. The electrical resistance and capacity of blood for frequencies between 800 and 4.5 million cycles. *J Gen Physiol*, 9:153–67, 1925.
- [119] Stahn A, Terblanche E, and Gunga HC. *Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease*, volume 3. Springer Science+Business Media, Berlin, Februar 2012.
- [120] Matthie J, Zarowitz B, De Lorenzo AD, Andreoli A, Katzarski K, Pan G, and Withers P. Analytic assessment of the various bioimpedance methods used to estimate body water. *J Appl Physiol (1985)*, 84(5):1801–16, May 1998.
- [121] Hanai T. Electrical properties of emulsions. *In: Sherman DH, editor. Emulsion Science. London: Academic*, pages 354–477, 1968.
- [122] Zentrum für Weltraummedizin Berlin. <http://www.zwmb-stahn.de/>, August 2014.
- [123] COSMED Italy and LMI Life Measurement Inc. <http://www.cosmed.com/>.
- [124] Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition*, 9(5):480–91; discussion 480, 492, 1993.

- [125] COSMED Italy. *BOD POD® Gold Standard Body Composition tracking System Operator's Manual*. LMI Life Measurement Inc., – p/n 210-2400 rev. g – dco 1616; seiten 31-46 edition, 2011.
- [126] Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*, 45(1):255–68, Mar 1989.
- [127] Bland JM and Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476):307–10, Feb 1986.
- [128] Garrido-Chamorro RP, Sirvent-Belando JE, Gonzalez-Lorenzo M, Martin-Carratala ML, and Roche E. Correlation between body mass index and body composition in elite athletes. *J Sports Med Phys Fitness*, 49(3):278–84, Sep 2009.
- [129] Schulze MB, Thorand B, Fritsche A, Häring HU, Schick F, Zierer A, Rathmann W, Kröger J, Peters A, Boeing H, and Stefan N. Body adiposity index, body fat content and incidence of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 55(6):1660–7, Jun 2012.
- [130] Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, Schwartz AV, Kritchevsky S, and Newman AB. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care*, 26(2):372–9, Feb 2003.
- [131] Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, and Fujimoto WY. Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in japanese americans. *Ann Intern Med*, 140(12):992–1000, Jun 2004.
- [132] Oreopoulos A, Kalantar-Zadeh K, McAlister FA, Ezekowitz JA, Fonarow GC, Johnson JA, Norris CM, and Padwal RS. Comparison of direct body composition assessment methods in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 16(11):867–72, Nov 2010.
- [133] Lara J, Siervo M, Bertoli S, Mathers JC, Battezzati A, Ferraris C, and Tagliabue A. Accuracy of three novel predictive methods for measurements of fat mass in healthy older subjects. *Aging Clin Exp Res*, 26(3):319–25, Jun 2014.
- [134] Hames KC, Anthony SJ, Thornton JC, Gallagher D, and Goodpaster BH. Body composition analysis by air displacement plethysmography in normal weight to extremely obese adults. *Obesity (Silver Spring)*, 22(4):1078–84, Apr 2014.
- [135] Bedogni G, Agosti F, De Col A, Marazzi N, Tagliaferri A, and Sartorio A. Comparison of dual-energy x-ray absorptiometry, air displacement plethysmography and bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in morbidly obese women. *Eur J Clin Nutr*, 67(11):1129–32, Nov 2013.
- [136] Fürstenberg A and Davenport A. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis and dual-energy x-ray absorptiometry assessments in outpatient hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 57(1):123–9, Jan 2011.

- [137] Fürstenberg A and Davenport A. Assessment of body composition in peritoneal dialysis patients using bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry. *Am J Nephrol*, 33(2):150–6, 2011.
- [138] Fields DA, Goran MI, and McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr*, 75(3):453–67, Mar 2002.
- [139] Buch E, Bradfield J, Larson T, and Horwich T. Effect of bioimpedance body composition analysis on function of implanted cardiac devices. *Pacing Clin Electrophysiol*, 35(6):681–4, Jun 2012.
- [140] Anker SD, Koehler F, and Abraham WT. Telemedicine and remote management of patients with heart failure. *Lancet*, 378(9792):731–9, Aug 2011.
- [141] Clarke M, Shah A, and Sharma U. Systematic review of studies on telemonitoring of patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *J Telemed Telecare*, 17(1):7–14, 2011.
- [142] Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Ball J, Lewinter C, Cullington D, Stewart S, and Cleland JGF. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, (8):CD007228, 2010.
- [143] Conraads VM, Tavazzi L, Santini M, Oliva F, Gerritse B, Yu CM, and Cowie MR. Sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring as a predictor of heart failure hospitalizations: the sense-hf trial. *Eur Heart J*, 32(18):2266–73, Sep 2011.
- [144] De Lorenzo AD, Candeloro N, Andreoli A, and Deurenberg P. Determination of intracellular water by multifrequency bioelectrical impedance. *Ann Nutr Metab*, 39(3):177–84, 1995.
- [145] Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, and Heymsfield SB. Dual-energy x-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol*, 271(6 Pt 1):E941–51, Dec 1996.
- [146] Gotfredsen A, Borg J, Christiansen C, and Mazess RB. Total body bone mineral in vivo by dual photon absorptiometry. i. measurement procedures. *Clin Physiol*, 4(4):343–55, Aug 1984.
- [147] Van Itallie TB and Segal KR. Nutritional assessment of hospital patients: New methods and new opportunities. *American Journal of Human Biology*, 1:205–208, 1989.
- [148] Moore FD and Boyden CM. Body cell mass and limits of hydration of the fat-free body: Their relation to estimated skeletal weight. *Ann N Y Acad Sci*, 110:62–71, Sep 1963.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julian Lenk versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “Methodenvergleich zur Messung der Körperzusammensetzung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz” selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: 16.09.2014

Unterschrift des Doktoranden

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- Trippel, TD., Stahn, A., Lenk, J, von Haehling, S., Döhner, W., Osterland, M., Tahirovic, E., Inkrot, S., Tscholl, V., Obradovic, D., Haverkamp, W., Gunga, H.-C. and Dün- gen, H.-D. (2012). Multi Compartment Body Composition Analysis in Chronic Heart Failure Air Displacement Plethysmography, Body Impedance Analysis, Dual-X-Ray- Absorptiometry, and 3D-White Light Scan Analysis. *Clinical Research in Cardiology*, 101(Supplement 1), P1607.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Gunga für die Initiierung, Unterstützung und Begleitung dieses Projektes bedanken. Bei Herrn Dr. Tobias-Daniel Trippel bedanke ich mich für die exzellente und professionelle Betreuung über den gesamten Zeitraum unserer Zusammenarbeit. Durch seine hervorragende Unterstützung wurde ich immer wieder in die richtige Richtung gelenkt. Er wird mir immer ein Vorbild für den menschlichen Umgang mit Patienten sein. Ein weiterer sehr großer Dank gilt Herrn Dr. Alexander Stahn für seine großartige Betreuung und zuverlässigen Hilfe bei allen technischen und statistischen Fragen. Seine positive Energie und Ausstrahlung hat mich immer wieder angesteckt und weiter motiviert. Vielen Dank auch an Marc Osterland für die Hilfe bei der Datenauswertung. Ein großer Dank geht auch an die gesamte AG Gunga, namentlich Herrn Dr. Opatz, Frau Kern, Frau Hofmann und Frau Himmelsbach für die sehr angenehme Zusammenarbeit. Besonders bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der kardiologischen Studienambulanz im CVK. Vielen Dank an Herrn PD Dr. Düngen, Herrn Tahirovic, Herrn Dr. Obradovic, Frau Inkrot und Herrn Dr. Knops für die Hilfe und konstruktive Unterstützung bei den Messungen. Ich möchte mich bei meiner gesamten Familie bedanken für das Vertrauen und die Unterstützung, die sie mir während des Studiums entgegengebracht hat. Juliana danke ich für ihren stetigen Antrieb, ihre Geduld und für das gründliche Korrekturlesen. Ein ganz besonderer Dank gilt allen Patienten und Probanden, die an diesem Projekt teilgenommen und so erst diese Arbeit ermöglicht haben.