

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Anämie, Eisenmangel und Muskelmasseverlust als
Determinanten der Leistungsfähigkeit bei chronischer
Herzinsuffizienz“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicole Ebner
aus Berlin

Datum der Promotion: 10. März 2017

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Zusammenfassung.....	5
2. Einleitung und Zielsetzung.....	8
2.1. Herzinsuffizienz.....	8
2.2. Komorbiditäten.....	9
2.2.1. Anämie und Eisenmangel.....	9
2.2.2. Muskelmasseverlust.....	10
2.2.3. Ruhe Energie Umsatz.....	10
3. Material und Methoden.....	11
3.1. Studiendesign und Studienpopulation.....	11
3.2. Studienverlauf.....	12
3.2.1. Parameter des Blutbildes/Diagnose Anämie und Eisenmangel.....	13
3.2.2. Messung der Körperzusammensetzung/Diagnose Muskelmasseverlust.....	14
3.2.3. Messung des Ruhe-Energie -Umsatzes.....	15
3.3. Statistische Analyse.....	15
4. Ergebnisse.....	16
4.1. Untersuchung der Anämie und des Eisenmangels bei Patienten mit Herzinsuffizienz- Publikation 1.....	16
4.2. Die Untersuchung des Muskelmasseverlustes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz- Publikation 2.....	17
4.3. Einfluss des Ruhe-Energie-Umsatzes auf den Muskelmasseverlust bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz- Publikation 3.....	18
5. Diskussion.....	19
Literaturverzeichnis.....	23
Ausgewählte Publikationen.....	26
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	27
Lebenslauf.....	48
Komplette Publikationsliste.....	49
Eidesstattliche Versicherung.....	52
Danksagung.....	53

Vorwort

Diese Publikationsdissertation basiert auf den hier aufgeführten Veröffentlichungen, die im Folgenden als P1-3 zitiert werden.

Publikation 1 (P1):

Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, Lainscak M, Elsner S, Sliziuk V, Steinbeck L, Kube J, Bekfani T, Scherbakov N, Valentova M, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S.

The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF).

International Journal of Cardiology 2016, 205: 6–12

Publikation 2 (P2):

Fülster S, Tacke M, Sandek A, **Ebner N**, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S.

Muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF).

European Heart Journal 2013, 34(7):512-9.

Publikation 3 (P3):

Tacke M, **Ebner N**, Boschmann M, Jarius A, Valentova M, Fülster S, Sandek A, Schomburg L, Anker SD, Doehner W, von Haehling S.

Resting energy expenditure and the effects of muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF).

Journal of the American Medical Directors Association 2013, 14(11):837-41.

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval (Konfidenz-Intervall)
COX	Cox proportional hazard analyse
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase 4
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
fl	Femtoliter
g/dL	Gramm pro Deziliter
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HR	Hazard Ratio
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
keV	Kilo Elektronenvolt
Kg	Kilogramm
KSOS	Korean Sarcopenic Obesity Study
L	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
µSv	Mikro Sievert
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
mL	Milliliter
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey III
NYHA	New York Heart Association
Peak VO ₂	Maximale Sauerstoffaufnahme
pg/Zelle	Pikogramm pro Zelle
REE	Resting Energy Expenditure (Ruhe-Energie-Umsatz)
ROC	Receiver Operating Characteristic Kurve
SICA-HF	Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

1. Zusammenfassung

Einleitung: Wichtige Begleiterkrankungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind Anämie, Eisenmangel sowie Muskelmasseverlust. Diese Komorbiditäten können zu einer reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit führen. Daher stehen Studien zu Anämie, Eisenmangel und Muskelmasseverlust als Determinanten der Leistungsfähigkeit bei chronischer Herzinsuffizienz zunehmend im Mittelpunkt aktueller Forschung der Herzinsuffizienz.

Methoden: Wir untersuchten ambulante Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz. Alle Daten der vorliegenden Arbeiten stammen aus der multinationalen Beobachtungsstudie SICA-HF, die von der Europäischen Kommission im Rahmen des 7. Rahmenprogrammes gefördert wurde (Grant Nummer 241558). Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn eine stabile chronische Herzinsuffizienz unabhängig von ihrer Ätiologie über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten vorlag. Anämie wurde nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (Hämoglobin [Hb] <13 g/dL bei Männern <12 g/dL bei Frauen) festgelegt. Eisenmangel war definiert, als Serum-Ferritin <100 µg/L oder Ferritin <300 µg/L mit Transferrin-Sättigung (TSAT) <20%. Körperliche Leistungsfähigkeit war als Spitzensauerstoffverbrauch (peakVO₂) durch Spirometrie und 6-Minuten-Gehtest (6MWT) beurteilt. Muskelmasseverlust wurde definiert als ein Muskelmasseverlust ≥ 2 Standardabweichungen der Muskelmasse einer jungen und gesunden Kontrollpopulation zwischen 18 und 40 Jahren. Der Ruhe-Energie-Umsatz wurde durch indirekte Kalorimetrie unter Verwendung einer belüfteten Haube gemessen.

Ergebnisse: Wir beobachteten in P1 eine signifikante Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit parallel zur Abnahme des Hämoglobin-Spiegels (r=0,24, p<0,001). Die Cox Regressionsanalyse zeigte nach Anpassung an NYHA, Alter, hsCRP und

Kreatinin bleibt die Anämie ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Hazard Ratio [HR]: 0,56, 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,33-0,97, p=0,04).

In P2 zeigte sich, dass die körperlichen Leistungsfähigkeit, bei Patienten mit Muskelmasseverlust signifikant reduziert ist (1173 ± 433 mL/min vs. 1622 ± 456 mL/min, $p < 0,0001$). Die Analyse hat zudem gezeigt, dass Muskelmasseverlust nach Adjustierung ein unabhängiger Prädiktor für reduzierte Leistungsfähigkeit bleibt. In P3 zeigte sich das der Ruhe-Energie-Umsatz bei Patienten mit Muskelmasseverlust signifikant niedriger ist als bei Patienten ohne Muskelmasseverlust (1532 ± 265 vs 1748 ± 359 kcal pro Tag, $p = 0,0013$).

Schlussfolgerung: Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz leiden häufig an Anämie und Eisenmangel. Diese Komorbiditäten führen zu einer reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit. Zudem scheint ein Muskelmasseverlust bei chronischer Herzinsuffizienz eine weitere Komorbidität zu sein. Patienten mit Herzinsuffizienz und Muskelmasseverlust zeigen niedrigere Ruhe-Energie-Umsätze.

Introduction: Main comorbidities in patients with chronic heart failure are anaemia, iron deficiency and muscle wasting. These comorbidities lead to reduced exercise capacity. Therefore, studies on anemia, iron deficiency and muscle wasting are as determinants of performance in chronic heart failure become increasingly in focus of recent research.

Methods: We studied outpatients with stable chronic heart failure. All data of the present work are from the multinational observational study SICA-HF, which was funded by the European Commission under the 7th Framework Program (grant number 241558). Patients were included if a stable chronic heart failure was present regardless of their etiology over a period of more than three months. Anaemia was defined according to the criteria of the World Health Organization (haemoglobin [Hb] < 12 g/dL

<13 g/dL in men in women). Iron deficiency was defined as serum ferritin <100 g/L or ferritin <300 g/L with transferrin saturation (TSAT) <20%. Exercise capacity was assessed as peak oxygen consumption (peakVO₂) by spirometry and 6-minute walk test (6MWT). Muscle wasting was defined as a loss of muscle mass ≥ 2 standard deviations of the muscle mass of a young and healthy control population between 18 and 40 years. The resting energy expenditure was measured by indirect calorimetry using a ventilated hood.

Results: We observed in P1 a significant reduction in exercise capacity in parallel to haemoglobin concentration ($r=0,24$, $p<0,001$). The Cox regression analysis showed after adjustment to NYHA, age, hsCRP and creatinine anaemia remains an independent predictor of mortality in patients with heart failure (hazard ratio [HR]: 0.56, 95% confidence interval [CI]: 0,33 to 0,97; $p=0,04$). In P2 we showed that exercise capacity, was significantly reduced in patients with muscle wasting (1173 ± 433 mL/min vs. 1622 ± 456 mL/min, $p<0,0001$). The analysis has also shown that muscle wasting is an independent predictor of reduced exercise capacity after Adjusting. In P3, the resting energy expenditure in patients with muscle wasting was significantly lower than in patients without muscle wasting (1532 ± 265 vs. 1748 ± 359 kcal per day, $p=0,0013$).

Conclusion: Anaemia and iron deficiency are frequently seen in patients with chronic heart failure. These comorbidities lead to reduced exercise capacity. In addition, muscle wasting in chronic heart failure seems to be an additionally comorbidity. Patients with heart failure and muscle wasting show lower resting energy expenditure.

2. Einleitung und Zielsetzung

2.1. Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist definiert als die Unfähigkeit des Herzens, den Körper mit ausreichend Blut zu versorgen. Die Herzinsuffizienz selbst entwickelt sich meist schleichend. Dem Körper gelingt es lange, die Herzschwäche auszugleichen. Durch körpereigene Anpassungsmechanismen wird die Pumpleistung des Herzens so lange aufrechterhalten, bis diese Mechanismen nicht mehr ausreichen. Anfangs spüren betroffene Patienten daher nur, dass Ihre körperliche Leistungsfähigkeit nachlässt. Dementsprechend wird die Herzinsuffizienz klassifiziert durch Einteilung in New York Heart Association (NYHA) [1,2] auf Basis der körperlichen Leistungsfähigkeit. In Tabelle 1 sind die Klassifikationen der Herzinsuffizienz aufgelistet.

Tabelle 1: Einstufungen der Herzinsuffizienz [3]

Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)	
<i>NYHA I</i>	Keine körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris.
<i>NYHA II</i>	Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei alltäglicher körperlicher Belastung.
<i>NYHA III</i>	Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei geringer körperlicher Belastung.
<i>NYHA IV</i>	Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Zu einer chronischen Herzinsuffizienz kommt es dann, wenn das Herz über eine lange Zeit aufgrund verringerter Pumpleistung nicht mehr in der Lage ist, die zur Versorgung des Körpers notwendige Blutmenge zu pumpen. Die chronische Herzinsuffizienz betrifft bis zu 1,8 Millionen Menschen in Deutschland [4] und die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz ist weiterhin schlecht. Patienten mit einer Herzinsuffizienz leiden häufig nicht nur an einer Herzschwäche, sondern auch an weiteren Erkrankungen (Komorbiditäten) [5]. Die Hälfte der Patienten sterben innerhalb von 4 Jahren nach Diagnose Herzinsuffizienz [6]. Dabei spielen die Komorbiditäten eine entscheidende Rolle und ihre Häufigkeit nimmt mit zunehmendem Alter zu. Nach einer Untersuchung von mehr als 120.000 herzinsuffizienten Patienten im Alter von über 65 Jahre leiden 40% der Patienten an mehr als 5 zusätzlichen Erkrankungen (Komorbiditäten) [7].

2.2. Komorbiditäten

Häufige Begleiterkrankungen bei Herzinsuffizienz sind Anämie, Eisenmangel, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Schlafapnoe, Depressionen und Kachexie [8,9,10,11]. Die Studien zu den Komorbiditäten stehen daher zunehmend im Mittelpunkt aktueller Forschung der Herzinsuffizienz. Die Therapie von Komorbiditäten nimmt nach den aktuell überarbeiteten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz eine zentrale Rolle bei der holistischen Behandlung von Patienten mit einer Herzinsuffizienz [12] ein. Viele Komorbiditäten gehen auch mit einer verringerten Belastungskapazität und mit einer Funktionseinschränkung einher. Auch die Verbindung zwischen Herzinsuffizienz und Gewichtsverlust wurde schon vor einigen Jahren beschrieben, aber es wurde bisher nicht beschrieben ob Änderungen zum Beispiel der Muskelkraft und der Muskelfunktion auftreten [13]. Unsere Studie zu den Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz, „Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure“ (SICA-HF), war eine prospektive, multinationale Beobachtungsstudie, bei denen Begleiterkrankungen wie Anämie, Eisenmangel, Diabetes mellitus Typ 2, Kachexie, Muskelmasseverlust und Adipositas bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht wurden [14].

2.2.1. Anämie und Eisenmangel

Häufige Begleiterkrankungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind Anämie und Eisenmangel [10]. Sowohl Anämie als auch Eisenmangel sind mit einer Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit und einer Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz verbunden. In den letzten Jahren hat es ein zunehmendes Interesse an der Erforschung von Anämie und Eisenmangel als Begleiterkrankungen der Herzinsuffizienz gegeben [15,16]. Eine die Herzinsuffizienz begleitende Anämie hat einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose. Allerdings sind viele Fragen in Bezug auf die Rolle und die Therapieart nicht beantwortet worden. Im Allgemeinen sind die anämischen Patienten älter, häufiger weiblich und zeigen als Begleiterkrankungen Bluthochdruck und chronische Nierenerkrankungen [17,18]. Daher wurde im Rahmen der multinationalen Beobachtungsstudie SICA-HF bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowohl die Prävalenz der Anämie und des Eisenmangels

als auch die Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit und Mortalität untersucht [14].

2.2.2. Muskelmasseverlust

Eine weitere Begleiterkrankung der chronischen Herzinsuffizienz ist der Muskelmasseverlust. Muskeln sind generell dauerhaften Veränderungen unterzogen. Ab einem Alter von 50 Jahren, scheint aber der Muskelmasseverlust generell stark anzusteigen und liegt bei 1-2% [19]. Dieser altersbedingte Muskelmasseverlust, auch als Sarkopenie bezeichnet [20], beeinflusst ca. 10% der älteren Menschen im Alter von 60-70 Jahren [21]. Nach einem Alter von 80 Jahren sind sogar bis zu 50% der Menschen betroffen [22]. Dieser Muskelmasseverlust ist nicht nur ein Problem bei älteren Menschen, er kann auch eine Folge einer chronischen Krankheit sein. Pathophysiologische Prozesse können Veränderungen im Stoffwechsel verursachen und zu einer verstärkten katabolen Reaktion und damit einem Muskelmasseverlust führen [23]. Eine laufende Diskussion derzeit ist zudem, ob die Verwendung des Begriffs Sarkopenie auf „gesundes Altern“ beschränkt werden sollte oder ob ein anderer beschreibender Begriff für den Muskelmasseverlust bei älteren Patienten mit chronischen Erkrankungen sinnvoll ist [24]. Die Prävalenz und die Auswirkungen des Muskelmasseverlustes bei Herzinsuffizienz sind noch nicht ausreichend untersucht worden. Daher wurden im Rahmen der multinationalen Beobachtungsstudie SICA-HF bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Auswirkungen von Muskelmasseverlust auf die körperliche Leistungsfähigkeit untersucht.

2.2.3. Ruhe-Energie-Umsatz (Resting energy expenditure, REE)

Der Energieumsatz der Skelettmuskulatur in Ruhe wird auch bestimmt durch den Proteinumsatz, [25] der wiederum weitgehend den Gesamt Ruhe-Energie-Umsatz widerspiegelt [26]. Häufig führt ein Muskelmasseverlust zu einem erhöhten Proteinumsatz, der wiederum mit einem erhöhtem Gesamt Ruhe-Energie-Umsatz verknüpft ist [27,28]. Dieser Zusammenhang scheint bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Rolle zu spielen [29]. Laut einer Studie [30] zeigte sich allerdings, dass kachektische Patienten mit Herzinsuffizienz keine wesentlichen Veränderungen im Gesamt Ruhe-Energie-Umsatz aufweisen. In diesem Zusammenhang erscheint es

wichtig zu beachten, dass Muskelmasseverlust bei Patienten vorliegen kann, ohne dass offensichtlicher Gewichtsverlust vorliegt oder wenn sogar eine Gewichtszunahme zu verzeichnen ist, wenn funktionale Muskelmasse ersetzt wird durch Fettgewebe [31]. Die Vermutung liegt nahe, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz der Gesamt Ruhe-Energie-Umsatz die Schlüsselkomponente des täglichen Energieverbrauchs ist und zu Veränderungen im Muskel und damit zu einem Muskelmasseverlust führen kann. Bisher wurde bei gesunden Probanden gezeigt, dass der Gesamt Energie-Umsatz beeinflusst wird durch das glucagonlike peptide-1 (GLP-1) [32]. Dieser Einfluss könnte zusätzlich zu einem Muskelmasseverlust oder zu einer Gewichtsabnahme bei Patienten mit Herzinsuffizienz beitragen. Daher wurde im Rahmen der multinationalen Beobachtungsstudie SICA-HF bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Auswirkungen von Muskelmasseverlust auf Gesamt Ruhe-Energie-Umsatz untersucht. Zudem untersuchten wir den Einfluss der basalen Plasmaspiegel von GLP-1 auf den Gesamt Ruhe-Energie-Umsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Zielsetzung der Arbeit:

1. Untersuchung der Prävalenz von Anämie und Eisenmangel und deren Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit und Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.
2. Untersuchung der Prävalenz des Muskelmasseverlustes und des Einflusses auf die Symptomatik und die Leistungsfähigkeit bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.
3. Untersuchung des Ruhe-Energie-Umsatzes und möglicher Einfluss auf Muskelmasseverlust und GLP-1 level bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Studienpopulation

Alle Daten der vorliegenden Arbeiten stammen aus der multinationalen Beobachtungsstudie SICA-HF, die von der Europäischen Kommission im Rahmen des 7. Rahmenprogrammes gefördert wurde (Grant Nummer 241558). Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn eine stabile chronische Herzinsuffizienz unabhängig von

ihrer Ätiologie über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten vorlag. Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein und klinische Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [12] zeigen. Jeder Patient musste schriftlich in die Studienteilnahme einwilligen, sodass die Kriterien der Deklaration von Helsinki erfüllt waren. Ausgeschlossen wurden Patienten nach Herztransplantation, nach einem embolischen Ereignis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Einschluss, Dialysepatienten und Schwangere. Patienten der Arbeit P1 zu Anämie und Eisenmangel wurden an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum und an der Medizinischen Universität Wroclaw, Polen, am Laboratory for Applied Research on Cardiovascular System zwischen 2010 und 2014 eingeschlossen. Alle Patienten und gesunde Kontrollen der Arbeit P2 und P3 zum Muskelmasseverlust wurden an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum zwischen 2010 und 2012 eingeschlossen. Die SICA-HF Studie wurde registriert bei www.clinicaltrials.gov unter der Identifikationsnummer: NCT01872299.

3.2. Studienverlauf

Die Gesamtstudie SICA-HF umfasste mehr als 1600 Patienten aus 6 EU-Ländern und Russland. An der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, wurden 280 Patienten und 50 gesunde Kontrollen eingeschlossen. Die Probanden erhielten eine umfassende klinische Evaluation. Die Messung der Parameter erfolgte zu festgelegten Visiten. Diese waren zu Beginn der Studie, nach 6 Monaten, nach einem Jahr, nach 2 Jahren und 3 Jahren festgelegt. Dabei folgten die Messungen der Parameter bei allen Visiten einem identischen Protokoll. Folgende Parameter wurden bei allen Probanden während der Visiten aufgenommen:

- Gewicht, Größe, Alter, Hüft- und Bauch-Umfang, Blutdruck
- Blutbild
- Klinische Chemie inklusive Parameter des Eisenstoffwechsels
- Ruhe Elektrokardiogramm
- Echo
- 6-Minuten Lauf Test
- Lebensqualität-Fragebogen
- Spiroergometrie
- Reflex Kontrolle, Baroreflex-Sensitivität

- Körperzusammensetzung im Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) Scan
- Messung der Handgriff- Stärke
- Herzfrequenzvariabilität, Blutdruck
- Peripherer Blutfluss, Verschlussplethsmographie und EndoPad
- Messung des Ruhe-Energie-Umsatzes mittels indirekter Kalorimetrie
- Biomarker Analyse

3.2.1 Parameter des Blutbildes/Diagnose Anämie und Eisenmangel

Das wichtigste technische Hilfsmittel für die Diagnose einer Anämie ist das Blutbild. Die erste Information, die ein Blutbild liefert, ist die, ob überhaupt eine Anämie vorliegt. Dabei werden Hämatokrit und Erythrozytenzahl bestimmt, um eine Verminderung der Zellen im Blut anzuzeigen. Die Werte zum mittleren korpuskulären Volumen (MCV) der Erythrozyten und die Erythrozytenverteilungsbreite geben Aufschluss über die Größe der Zellen und damit Hinweise auf die Ursache möglicher Veränderungen. Hämoglobinkonzentration im Blut, Hämoglobingehalt (MCH) und -konzentration (MCHC) der Erythrozyten bieten mögliche Hinweise auf Störungen in der Bildung des Hämoglobins. Anhand der Anzahl der Retikulozyten (unreife rote Blutkörperchen) lässt sich feststellen, ob eine Blutbildungsstörung vorliegt, da diese unter normalen Umständen bei einem Verlust an roten Blutkörperchen in erhöhter Anzahl vom Knochenmark freigesetzt werden. Die Konzentration der am Eisenstoffwechsel beteiligten Proteine wie Ferritin, Transferrin und Transferrinrezeptor geben zusätzlich Aufschluss über das Vorhandensein einer Eisenmangelanämie. Während der gesamten Studie wurden die hämatologischen Daten der Anämie, sowie die zur Überprüfung der Ursache der Anämie wichtigen Daten (Serumeisen, Serumferritin, löslicher Transferrinrezeptor, Transferrinsättigung) aufgenommen. Eine Anämie wurde definiert entsprechend der Kriterien der World Health Organization (WHO) als Hämoglobin kleiner 13 g/dL bei Männern und kleiner 12 g/dL bei Frauen. Die Diagnose des Eisenmangels wurde anhand einer niedrigen Eisenbindungskapazität, einer niedrigen Transferrin-Konzentration und normalen oder erhöhten Ferritin-Werten im Serum gestellt. Eisenmangel lag vor, wenn das Serumferritin kleiner 100 µg/L war oder wenn das Serumferritin zwischen 100 und 300 µg/L lag, dann mit einer gleichzeitigen Transferrinsättigung <20%. Anhand der erhobenen Daten wurde die

Differentialdiagnose gestellt. In der Abbildung 2 sind die Wege zur Differentialdiagnose der Anämien dargestellt [33].

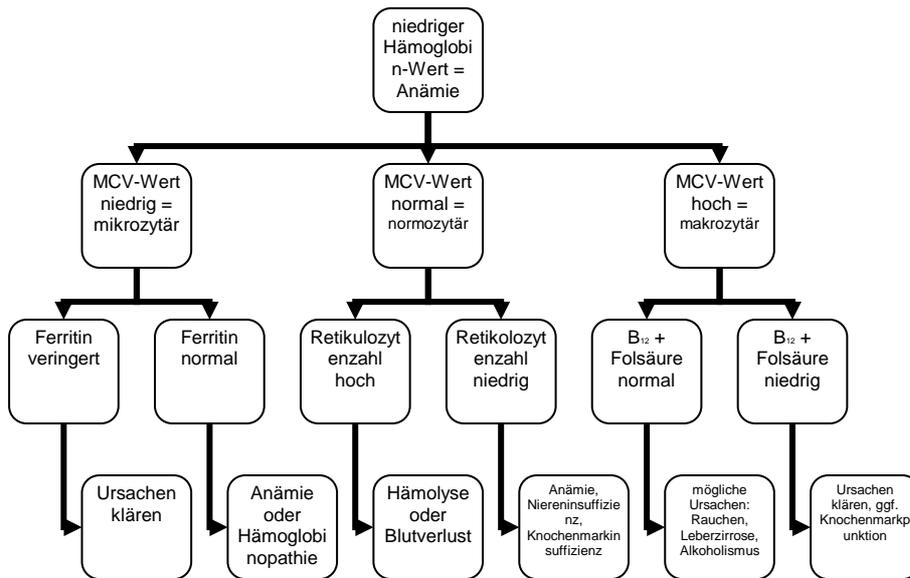


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Differentialdiagnose der Anämien [34]

3.2.2 Messung der Körperzusammensetzung/Diagnose Muskelmasseverlust

Die Messung der Körperzusammensetzung erfolgte mittels Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA). Diese Methode basiert auf dem Prinzip der Absorption zweier unterschiedlicher Energien (40keV und 70 keV), mit Hilfe derer durch die Software Lunar „enCore2000“ (Lunar Radiation Company, Madison, Wisconsin, USA) die Gewebszusammensetzung approximiert werden kann. Es handelt sich um eine Ganzkörpermessung, wobei die Messung selbst ca. 7 Minuten dauert und eine Strahlendosis von ca. 0,75 μ Sv umfasst. Nicht nur die Knochenmasse, sondern auch die Muskelmasse und Fettmasse können mit dieser Methode bestimmt werden. Diese Parameter können nach Extremitäten und Rumpf differenziert werden. Für die Definition des Muskelmasseverlustes wurden bereits veröffentlichte Studien herangezogen [35]. Muskelmasseverlust wurde somit definiert als ein Muskelmasseverlust ≥ 2 Standardabweichungen der Muskelmasse einer jungen und gesunden Kontrollpopulation zwischen 18 und 40 Jahren aus der bereits veröffentlichten Rosetta-Studie [36]. Der Muskelmasseindex wurde errechnet aus der Muskelmasse aller Extremitäten dividiert durch die quadrierte Körpergröße (kg/m^2). Dieser wurde dann mit dem Muskelmasseindex der Kontrollgruppe der Rosetta-Studie verglichen.

3.2.3 Messung des Ruhe-Energie-Umsatz

Energieumsatz in Ruhe wird bestimmt durch den Kalorienverbrauch des ruhenden Muskels. Metabolische Untersuchungen wurden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, dies bedeutete eine Messung am Morgen nach einer nächtlichen 8 stündigen Fastenzeit, mindestens 20 Minuten Ruhe in Rückenlage vor der Messung und Messung in einem Raum mit Standardbedingungen zu Temperatur und Luftfeuchtigkeit (Quark RMR; Cosmed Srl, Rom, Italien) [37]. Der Ruhe-Energie-Umsatz wurde durch indirekte Kalorimetrie unter Verwendung einer belüfteten Haube gemessen. Gemessen wurden Sauerstoffverbrauch (VO_2) und Produktion von Kohlendioxid (VCO_2) in der Haube für 20 Minuten. Dabei sind die ersten 5 Minuten Vorlaufzeit, die übrigen 15 Minuten werden zur Berechnung des Ruhe-Energie-Umsatzes nach Ferrannini verwendet [38]. Bei jedem Teilnehmer wurde ein Hypermetabolismus definiert, wenn der Ruhe-Energie-Umsatz 20% oder mehr über dem vorhergesagten Wert zum Body-Mass-Index (BMI) entsprechend den Daten von Müller *et al.* [39] lag.

Für die Messung von GLP-1 wurden Plasma Proben ausgewählt von 55 Patienten mit Herzinsuffizienz die eine reduzierte Ejektionsfraktion zeigten und die als Medikation weder GLP-1 Agonisten noch Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) Inhibitoren einnahmen. Die Konzentration von GLP-1 im Plasma wurde mittels eines Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ESILA) gemessen (Yanaihara Institute, Shizuoka, Japan). Dabei binden spezifische Antikörper an das GLP-1 Amid (7e36 und 9e36) mit einer Kreuz-Reaktivität von 0,3% zu GLP-1 (1e36) Amid und ohne Kreuz-Reaktivität zu GLP-1 (7e37) oder GLP-1 (1e37) Amid [40]. Der Intra-Assay Variationskoeffizient liegt dabei zwischen 4,69-10,67% und der Inter-Assay Variationskoeffizient zwischen 9,63-7,57%.

3.3. Statistische Analyse

Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung getestet. Nicht normal verteilte Variablen wurden logarithmiert. Es wurden Varianzanalysen

(ANOVA) und Analysen auf Kovariablen (ANCOVA) durchgeführt, ebenso Gruppenvergleiche mittels t-Test für verbundene Stichproben nach Student oder dem exakten Test nach Fischer sowie einfache lineare und logistische Regressionsanalysen. Die Datenanalyse wurde in allen Arbeiten mit StatView Version 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Zur Darstellung der Überlebens wurden die Analysen in P1 mittels Cox proportional hazard-Analyse (einfache und multivariante) wurde das Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 22 (IBM, Armonk, NY, USA) verwendet, dabei wurden Hazard ratios (HR) und das 95% Konfidenz-Intervall (CI) dargestellt. Zur Abschätzung des Einflusses von Risikofaktoren auf die Überlebenskurven wurden Mantel-Haenszel-Log-Rank-Teste durchgeführt und mittels Kaplan–Meier-Kurven veranschaulicht. Die Berechnung der Receiver Operating Characteristic-Kurve in P2 erfolgte mittels MedCalc Version 9.0 (MedCalc, Mariakerke, Belgien). Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant akzeptiert.

4. Ergebnisse

4.1. Untersuchung der Anämie und des Eisenmangels bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz - Publikation 1

Insgesamt wurden 331 ambulante Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz eingeschlossen. Die meisten Patienten waren männlich mit einem Durchschnittsalter von 64 ± 11 Jahre. Insgesamt waren 70 herzinsuffiziente Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) über 40% eingeschlossen, wobei die mittlere LVEF aller Patienten $35 \pm 13\%$ betrug. Der Großteil der Patienten wurde in die NYHA Klasse II bis III eingeteilt. Die Hämoglobin-Werte im Blut der Patienten lagen zwischen 8,8 und 17,8 g/dL mit einem Mittelwert von $13,6 \pm 1,6$ g/dL. Insgesamt konnten 98 Patienten mit Anämie und 149 Patienten mit einem Eisenmangel identifiziert werden. Somit lag die Prävalenz der Anämie bei 30% und die von Eisenmangel betrug 45%. Von den Patienten mit Anämie hatten 63 Patienten (64%) einen zusätzlichen Eisenmangel. Die meisten anämischen Patienten (73%) wiesen eine normozytäre Anämie auf. Mikrozytäre Anämie konnte bei 14 Patienten (14%), eine makrozytäre Anämie bei 12 Patienten (12%) gefunden werden. Generell konnte gezeigt werden, dass die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Anämie eingeschränkt ist und

sich noch weiter verschlechtert bei Patienten mit zusätzlichem Eisenmangel. Eine Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit parallel zum Hämoglobin konnte gleichfalls aufgezeigt werden. Insgesamt verstarben in dieser Studie 91 Patienten während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18 ± 12 Monaten. Die Mortalitätsraten nach 6, 12 und 24 Monaten betragen 4,8% (95% CI 4,7-4,9%), 10,4% (95% CI 9,4-12,0%) und 20,1% (95% CI 17,9-22,1%). Insgesamt waren 40 verstorbene Patienten anämisch und 47 zeigten einen Eisenmangel. Patienten, die verstorben waren, zeigten signifikant höhere NYHA-Klassen, niedrigere LVEF, niedrigere Hämoglobin-Spiegel, niedrigere maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung (peak VO_2), weniger zurückgelegte Strecke beim 6 Minuten-Gehtest, größeren Durchmesser des linken Vorhofs und häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Anämie ein unabhängiger Prädiktor für das Versterben nach Adjustierung des Modells bezüglich Alter, NYHA-Klasse, hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) und Kreatinin blieb. Interessanterweise war die Anwesenheit einer mikrozytären Anämie mit einem 4-fach höheren Risiko zu versterben assoziiert.

4.2. Untersuchung des Muskelmasseverlustes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz - Publikation 2

Zur Untersuchung des Muskelmasseverlustes bei chronischer Herzinsuffizienz wurden 200 Patienten eingeschlossen. Von Ihnen waren 159 (79,5%) männlich. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag bei 67 ± 10 Jahren. Der Großteil der Patienten (91%) wurde in die NYHA Klasse II bis III eingeteilt. Die Kriterien hinsichtlich der Muskelmassereduktion in der appendikulären Skelettmuskelmasse (Arme und Beine kombiniert) von ≥ 2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes einer jungen und gesunden Referenzpopulation wurden von 39 Patienten (19,5%) erfüllt. Diese Gruppe war durchschnittlich 4,5 Jahre älter ($p=0,01$), hatte ein signifikant geringeres Körpergewicht und einen niedrigeren BMI (beide $p<0,0001$). Auch die LVEF war bei den Patienten mit Muskelmasseverlust signifikant vermindert (LVEF $35 \pm 12\%$) gegenüber den herzinsuffizienten Patienten ohne Muskelmasseverlust (LVEF $40 \pm 14\%$). Die Muskelkraft sowohl im Bein als auch die Armkraft waren deutlich reduziert bei Patienten mit Verlust an Muskelmasse. Auch hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen als maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung (peak VO_2), zeigten sich deutliche Einschränkungen (1173 ± 433 mL/min vs. 1622 ± 456

mL/min, $p < 0,0001$). Eine weitere Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Muskelmasseverlust zeigte sich in der Gehstrecke nach 6 Minuten. Dieser lag bei Patienten ohne Muskelmasseverlust bei 442 ± 137 m und war signifikant vermindert bei Patienten mit Muskelmasseverlust 366 ± 142 m ($p < 0,0001$). Die Analyse hat gezeigt, dass Muskelmasseverlust nach Adjustierung ein unabhängiger Prädiktor für reduzierte Leistungsfähigkeit bleibt. In der logistischen Regression zeigten multivariate Analysen, dass die Diagnose des Muskelmasseverlustes unabhängig von Alter, Geschlecht, Hämoglobinwert, Leistungsfähigkeit gemessen als Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest und peak VO_2 , NYHA-Klasse, LVEF und dem Vorhandensein weiterer Komorbiditäten ist. Der Muskelmasseverlust stellt somit eine häufige und klinisch bedeutsame Komorbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar, deren Auftreten die Möglichkeit zu neuen therapeutischen Interventionen darstellen könnte.

4.3. Untersuchung des Ruhe-Energie-Umsatz und Effekte auf den Muskelmasseverlust bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz - Publikation 3

Zur Untersuchung des Ruhe-Energie-Umsatzes mittels Kalorimetrie und deren Einfluss auf den Muskelmasseverlust wurden 166 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und 27 gesunden Kontrollpersonen eingeschlossen. Die Patienten mit Herzinsuffizienz waren überwiegend männlich mit einem Durchschnittsalter von 67 ± 10 Jahren. Die meisten Patienten waren in den NYHA Klassen II bis III und zeigten eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Insgesamt konnten 34 (20,5%) von 166 Patienten mit einem Muskelmasseverlust identifiziert werden. Patienten mit Muskelmasseverlust waren überwiegend männlich, deutlich älter ($66,2 \pm 10,5$ vs. $72,2 \pm 6,9$ Jahre, $p = 0,002$), hatten ein niedrigeres Körpergewicht ($88,4 \pm 6,6$ vs. $76,7 \pm 16,0$ kg, $p = 0,0003$), einen niedrigeren BMI ($29,5 \pm 4,6$ vs. $24,6 \pm 4,2$ kg/m², $p < 0,0001$), insgesamt niedrigere Fettmasse ($29,8 \pm 9,6$ vs. $22,5 \pm 10,2$ kg, $p = 0,0001$) und niedrigere Magermasse ($55,6 \pm 10,9$ vs. $50,1 \pm 6,5$ kg, $p = 0,005$). Patienten deren Herzinsuffizienz sich mit reduzierter Ejektionsfraktion darstellte unterschieden sich nicht im absoluten Ruhe-Energie-Umsatz (1708 ± 349 kcal/Tag) im Vergleich zu den Patienten mit erhaltender Ejektionsfraktion (1695 ± 362 kcal/Tag $p = 0,77$). Der Ruhe-Energie-Umsatz bei Patienten reichte von 1042 bis 2869 kcal/Tag mit einem Mittelwert von 1704 ± 352 kcal/Tag und in der Kontrollgruppe von 1014 bis 2058 kcal/Tag mit einem Mittelwert von 1579 ± 289 kcal/Tag. Der Ruhe-Energie-Umsatz von Patienten mit

Muskelmasseverlust ist signifikant niedriger als bei Patienten ohne Muskelmasseverlust (1532 ± 265 vs. 1748 ± 359 kcal pro Tag, $p=0,0013$). Mittels Regressionsanalyse konnten wir zeigen, dass der Ruhe-Energie-Umsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit dem Alter ($r=0,389$), dem Körpergewicht ($r=0,740$), dem BMI ($r=0,565$), der Magermasse ($r=0,791$), der Fettmasse ($r=0,375$), der Muskelmasse in Armen und Beiden ($r=0,773$), dem Geschlecht ($r=0,403$) und mit der Anwesenheit von Muskelmasseverlust korreliert ($r=0,251$, alle $p=0,001$). Darüber hinaus scheint der Ruhe-Energie-Umsatz mit Plasmaglucoose ($r=0,323$), Hämoglobin ($r=0,277$) und Blutzucker HbA1c ($r=0,216$, $p<0,01$) assoziiert zu sein. Ein Hypermetabolismus war insgesamt bei 17 Patienten (10,2%) festzustellen. Allerdings wurde kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Muskelmasseverlust im Hinblick auf ein Vorhandensein eines Hypermetabolismus festgestellt. Zudem war GLP-1 nicht unterschiedlich bei Patienten mit in Vergleich zu ohne Muskelmasseverlust. GLP-1 korreliert nicht mit dem Ruhe-Energie-Umsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und gleichzeitig bestehendem Eisenmangel deutlich abnimmt und sich noch weiter verschlechtert bei zusätzlich bestehender Anämie [P1]. Klinisch stellt sich die Anämie bei der Mehrzahl der Patienten als normochrome, normozytäre Anämie dar. Im Verlauf der Anämie steigt meist auch die Ausprägung des Hämoglobinabfalls mit zunehmendem Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz an. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass die maximale Sauerstoffaufnahme als quantitativer Wert zur Beurteilung der Schwere der chronischen Herzinsuffizienz direkt mit dem Hämoglobinwert korreliert. Diese Korrelation ist bei anämischen Patienten besonders stark ausgeprägt, was darauf hinweist, dass hier die Anämie zusätzlich zur Symptomatik der chronischen Herzinsuffizienz beiträgt. Die Prävalenz von Eisenmangel ist im Vergleich zur Anämie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sogar noch deutlich höher. Auch wurde eine Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit parallel zur Abnahme der Eisenbindungskapazität beobachtet. Die Analyse des Einflusses der beiden Begleiterkrankungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit eröffnet neue Einblicke in

die Komplexität der Herzinsuffizienz. Zusammenfassend konnte bestätigt werden, dass Anämie und Eisenmangel wichtige Begleiterkrankungen bei Herzinsuffizienz sind [41,42]. Der Einfluss von Anämie allein und Eisenmangel allein auf die Leistungsfähigkeit scheint nicht so stark wie beide zusammen zu sein. Unabhängig vom Eisenmangel ist das Vorhandensein einer Anämie ein Prädiktor für das Versterben, auch nach Adjustierung auf die stärksten Einflussgrößen. Zukünftige Studien müssen zeigen, welche Maßnahmen bei einer Anämie zu wählen sind. Der Einfluss der Gegenmaßnahmen bei einer Anämie, Gabe von Erythropoietin, Bluttransfusion und Eisengabe auf die Standardtherapien der chronischen Herzinsuffizienz, ist ebenfalls noch unzureichend erforscht. Die Korrektur der Anämie bei chronischer Herzinsuffizienz könnte einen positiven Effekt auf den klinischen Status des Patienten haben. Der Zeitpunkt der Gegenmaßnahmen der Anämie sollte ebenso in zukünftigen Studien im Focus stehen.

Einer der wichtigsten klinischen Merkmale der Herzinsuffizienz ist die Verringerung der Leistungskapazität. Die Patienten mit Herzinsuffizienz scheinen in den "Aktivitäten des täglichen Lebens" stark eingeschränkt zu sein, besonders mit zusätzlichen Komorbiditäten wie Anämie und Eisenmangel. Diese reduzierte körperliche Belastbarkeit hat Auswirkungen auf Lebensqualität und Prognose der Patienten. Die Erhaltung der Muskelmasse und Funktion kann als entscheidend für die Aufrechterhaltung der Bewegung betrachtet werden und hat damit ebenso einen Einfluss auf die Lebensqualität. Es ist interessant festzustellen, dass die Muskelmasse bei chronischer Krankheit viel früher abnimmt als zum Beispiel die Fettmasse [43]. Gewichtsverlust bei Herzinsuffizienz wurde schon früher als ein ungünstiger Faktor identifiziert [44]. Dieser hat zudem Einfluss auf die Prognose bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Die Gewebetypen als Ursache des Gewichtsverlustes sind dabei bisher nicht identifiziert worden. Der Verlust der Muskelmasse und Muskelkraft ist ein Teil der Pathophysiologie des Alterungsprozesses. Tatsächlich sind beim gesunden Altern Veränderungen in der Struktur der Muskeln festzustellen [45]. Diese Veränderungen führen zu einer Abnahme der Muskelqualität. Daten von 60-70 Jahre alten gesunden Erwachsenen zeigen, dass 5-13% vom pathologisch wichtigen Muskelmasseverlust betroffen sind [46]. In unserer Analyse [P2] sind sogar 19,5% von Muskelmasseverlust betroffen. Wenn man also bedenkt, dass das Durchschnittsalter unserer Patienten mit Herzinsuffizienz ebenfalls 60-70 Jahre ist, kann davon ausgegangen werden, dass

dieser Muskelmasseverlust nicht ausschließlich durch Alterungsprozesse zu erklären ist, sondern chronische Prozesse der Herzinsuffizienz mitverantwortlich sind für den größeren Verlust an Muskelmasse. Die Tatsache, dass es kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Muskelmasseverlust in Bezug auf die Muskelkraft in P2 gibt, lässt vermuten, dass die individuelle Muskelstärke vom Muskelmasseverlust nicht betroffen ist. Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass Muskelmasseverlust eine häufige Komorbidität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist. Patienten, mit Muskelmasseverlust zeigen geringere Muskelkraft, niedrigere körperlichen Leistungsfähigkeit und reduzierte LVEF im Vergleich zu Patienten ohne Muskelmasseverlust. Frühere Studien haben das Vorhandensein von Muskelmasseverlust bei Patienten mit chronischen Erkrankungen gezeigt, allerdings noch nicht bei chronischer Herzinsuffizienz. Der dritte National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), zum Beispiel, zeigte die Beziehung zwischen beeinträchtigter Nierenfunktion und einer Zunahme der Häufigkeit von Muskelmasseverlust bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung. Tatsächlich ist Muskelmasseverlust bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung häufig zu verzeichnen [47]. Weiterhin hat die Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS) nachgewiesen, dass Sarkopenie/Muskelmasseverlust auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus sowie bei Patienten mit Leberzirrhose vor einer Lebertransplantation zu verzeichnen ist. Die Pathophysiologie des Muskelmasseverlustes bei älteren gesunden Probanden oder bei Patienten mit chronischen Krankheiten ist bisher immer noch unklar. Es wird vermutet, dass entzündliche Prozesse zu Stoffwechselveränderungen führen können. Diese Veränderungen wiederum zu einem Ungleichgewicht zwischen Auf- und Abbausignalen des Muskels führen [48], was sich unmittelbar auf die Skelettmuskulatur auswirkt und Proteinabbau induziert. Wir konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass der Ruhe-Energie-Umsatz bei Patienten mit Muskelmasseverlust niedriger ist als bei denjenigen ohne Muskelmasseverlust [P3]. Der Muskelmasseverlust beeinflusst den Ruhe-Energie-Umsatz unabhängig von Alter, Geschlecht, Nüchtern Blutzucker und Hämoglobin. Interessanterweise zeigte sich auch, dass nach der Anpassung von Ruhe-Energie-Umsatz für Magermasse der Unterschied zwischen den Gruppen aufgehoben wird. Darüber hinaus ist die Prävalenz eines Hypermetabolismus in unserer Studie nicht unterschiedlich zwischen Patienten mit oder ohne Muskelmasseverlust. Deshalb legen unsere Ergebnisse nahe, dass die Unterschiede

im Ruhe-Energie-Umsatz zurückzuführen sind auf das Fehlen von metabolisch aktiven Gewebe (d.h. Magermasse). Dies steht im Einklang mit Ergebnissen aus der Literatur in Bezug auf Kachexie bei Herzinsuffizienz [49]. Proteine sind die Hauptkomponenten des Skelettmuskels. Muskelmasseverlust bei Herzinsuffizienz ist demnach die Folge von Proteinverlust [50]. Verschiedene Mechanismen, wie beispielsweise erhöhte Spiegel von Myostatin, oxidativer Stress und katabolische Zytokine, sind wahrscheinlich verantwortlich für diesen Prozess [51]. Eine Studie von Callahan und Toth [52] konnte zeigen, dass der Skelett-Protein-Stoffwechsel bei klinisch stabilen Patienten mit Herzinsuffizienz nicht verändert ist, vergleichsweise wie bei gesunden Probanden, während ein erhöhter Proteinabbau auftritt bei akuter Herzinsuffizienz und Krankenhausaufenthalt. Unsere Daten unterstützen diese Hypothese, über den unveränderten Ruhe-Energie-Umsatz bei klinisch stabilen Patienten mit Herzinsuffizienz, da der Unterschied des Ruhe-Energie-Umsatzes zwischen den Gruppen mit Muskelmasseverlust und ohne aufgehoben wird durch Anpassung des Ruhe-Energie-Umsatzes an die Magermasse. Trotz einiger vorteilhaften Wirkungen auf das kardiovaskuläre System (beispielsweise Senkung des Blutdrucks, HbA1c und Senkung des Low Density Lipoprotein-Cholesterins) und vielversprechende direkten Auswirkungen auf die Herzfunktion, kann eine Gewichtsreduktion nachteilig für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sein. Im Zusammenhang mit Gewichtsverlust wirken GLP-1-induzierte Agonisten auf Sättigung und Verlangsamung der Magenentleerung. Im Kontrast dazu konnten wir nicht zeigen, dass eine signifikante Beziehung zwischen GLP-1 und Ruhe-Energie-Umsatz besteht, auch nach Anpassung für Magermasse. In der Studie von Pannaculli *et al.* [53] wurde gezeigt, dass GLP-1 Level einen Anteil von nur 6% der Varianz im Ruhe-Energie-Umsatz bewirken. Insgesamt ist die Wirkung von GLP-1 und GLP-1-Agonisten auf den Ruhe-Energie-Umsatz scheinbar nicht sehr relevant. Patienten mit Herzinsuffizienz und Muskelmasseverlust zeigen einen niedrigeren Ruhe-Energie-Umsatz als solche ohne Muskelmasseverlust. Diese Ergebnisse scheinen auf die verringerte Magermasse bezogen zu sein, denn wenn die Daten auf Magermasse adjustiert sind, werden die Unterschiede im Ruhe-Energie-Umsatz aufgehoben. Dies unterstützt die Hypothese, dass der Ruheenergiestoffwechsel den Skelettmuskel selbst nicht beeinträchtigt bei Patienten mit stabiler, optimal behandelter Herzinsuffizienz. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass GLP-1 Level sich nicht auf Ruhe-Energie-Umsatz von Patienten mit Herzinsuffizienz auswirken.

Zusammenfassend konnten unsere Daten aus der SICA-HF-Studie zeigen, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz häufig an Anämie und Eisenmangel leiden. Diese Komorbiditäten führen zu einer reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit. Zudem scheint ein Muskelmasseverlust bei chronischer Herzinsuffizienz eine weitere Komorbidität zu sein. Patienten mit Herzinsuffizienz und Muskelmasseverlust zeigen niedrigere Ruhe-Energie-Umsätze. Der Ruheenergiestoffwechsel des Skelettmuskels wird bei stabiler, optimal behandelter Herzinsuffizienz nicht beeinträchtigt. Körperliche Fitness und körperliches Training haben daher einen großen Einfluss bei der Prävention von Muskelmasseverlust. Andere Optionen, wie z.B. Nahrungs-Ergänzung von Aminosäuren, Hormonsubstitution, insbesondere Testosteron, oder Vitamin-D-Ersatz, sind weitere Therapiemöglichkeiten bei den betroffenen Patienten. Dies sollte in nachfolgenden Studien untersucht werden.

Literaturverzeichnis

- 1) The Criteria Committee for the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels Ninth Edition. Little Brown and Company 1994, p: 253-255
- 2) AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation*. 1994 ;90(1):644-5
- 3) Hoppe UC, Böhm M, Dietz R *et al.* Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005, 94: 488-509
- 4) www.herzstiftung.de, Abfrage 01.02.2016, Deutsche Herzstiftung, Jahresbericht 2014
- 5) Haass M. Komorbidität bei Herzinsuffizienz: Bedeutung für die Therapie. *Aktuel Kardiol* 2012; 1(04/05): 319-325, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart
- 6) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, *et al.* 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* 2012, 33(14):1787-847
- 7) Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, *et al.* Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003, 42(7):1226-33
- 8) Ebner N, Werner CG, Doehner W, *et al.* Recent developments in the treatment of cachexia: highlights from the 6th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012, 3(1):45-50
- 9) Ebner N, Springer J, Kalantar-Zadeh K, *et al.* Mechanism and novel therapeutic approaches to wasting in chronic disease. *Maturitas* 2013, 75(3):199-206
- 10) Ebner N, von Haehling S. Iron deficiency in heart failure: a practical guide. *Nutrients* 2013, 23;5(9):3730-9
- 11) Ebner N, Földes G, Schomburg L, *et al.* Lipopolysaccharide responsiveness is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2015, 87:48-53
- 12) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, *et al.* 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 J Heart Fail* 2012, 14(8):803-69
- 13) Ebner N, Steinbeck L, Doehner W, *et al.* Highlights from the 7th Cachexia Conference: muscle wasting pathophysiological detection and novel treatment strategies. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014, 5(1):27-34
 - 14) von Haehling S, Lainscak M, Doehner W, *et al.* Diabetes mellitus, cachexia and obesity in heart failure: rationale and design of the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010, 1(2):187-194
 - 15) Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, *et al.* Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016, in press. doi: 10.1002/ejhf.473
 - 16) Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, *et al.* Iron Status in Chronic Heart Failure: Impact on Symptoms, Functional Class and Submaximal Exercise Capacity. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015, 9. pii: S1885-5857(15)00369-2
 - 17) Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2015, 24. pii: S0140-6736(15)60865-0
 - 18) Nakagawa Y, Yasuno S, Kuwahara K. Differential Relationships Between Anemia and Outcome in Subgroups of Patients With Chronic Heart Failure. *Circ J* 2015, 79(9):1893-4
 - 19) Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009, 13:708–712
 - 20) von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010, 1:129–133
 - 21) Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997, 127(Suppl): 990S–991S
 - 22) Morley JE, Kim MJ, Haren MT, Kevorkian R, Banks WA. Frailty and the aging male. *Aging Male* 2005, 8:135–140
 - 23) Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, D'Antona G, Gheorghide M, Taegtmeyer H. Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids. *Am J Cardiol* 2008, 101:11E–15E
 - 24) Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia—a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011, 2:1–3
 - 25) Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2006, 84:475e482
 - 26) Weinsier RL, Schutz Y, Bracco D. Reexamination of the relationship of resting metabolic rate to fat-free mass and to the metabolically active components of fat-free mass in humans. *Am J Clin Nutr* 1992, 55:790e794.
 - 27) Kao CC, Hsu JW-C, Bandi V, *et al.* Resting energy expenditure and protein turnover are increased in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism* 2011, 60:1449e1455
 - 28) Badaloo A, Jackson AA, Jahoor F. Whole body protein turnover and resting metabolic rate in homozygous sickle cell disease. *Clin Sci* 1989, 77:93e97
 - 29) Toth MJ, Matthews DE. Whole-body protein metabolism in chronic heart failure: relationship to anabolic and catabolic hormones. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006, 30:194e201
 - 30) Toth MJ, Gottlieb SS, Goran MI, *et al.* Daily energy expenditure in free-living heart failure patients. *Am J Physiol* 1997, 272:E469eE475
 - 31) Coats AJS. Research on cachexia, sarcopenia and skeletal muscle in cardiology. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012, 3:219e223
 - 32) Pannacciulli N, Bunt JC, Koska J, *et al.* Higher fasting plasma concentrations of glucagon-like peptide 1 are associated with higher resting energy expenditure and fat oxidation rates in humans. *Am J Clin Nutr* 2006, 84:556e560
 - 33) von Haehling S, Anker SD. Iron deficiency in health and disease. In book: *Anaemia in chronic heart failure*. 2nd Edition, Anker SD, von Haehling S. UNI-MED Verlag AG 2009, Chapter 4: 34-37
 - 34) Anker SD, von Haehling S, Anemia in chronic heart failure. 2009 UNI-MED Verlag AG
 - 35) Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001, 137:231–243
 - 36) Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, *et al.* Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol* 1997, 83:229–239
 - 37) Thielecke F, Rahn G, Böhnke J, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate and postprandial fat oxidation in overweight/obese male volunteers: A pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2010, 64:704e713

- 38) Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: A review. *Metabolism* 1988, 37:287e301
- 39) Müller MJ, Bosy-Westphal A, Klaus S, *et al.* World Health Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: Generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 2004, 80:1379e139
- 40) Yanaihara Institute Inc. YK160 GLP-1 EIA Kit. For Measurement of Rat, Mouse & Human GLP-1. Available at: http://www.yanaihara.co.jp/english/kit_manual_abs/YK160_GLP-1-abs.pdf. Accessed February 26, 2013.
- 41) J.A. Ezekowitz, F.A. McAlister, P.W. Armstrong. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003, 107(2): 223–225
- 42) E.A. Jankowska, S. von Haehling, S.D. Anker, I.C. Macdougall, P. Ponikowski, Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013, 34(11): 816–829
- 43) Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, *et al.* Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999, 20:683–693
- 44) Anker SD, Ponikowski P, Varney S, *et al.* Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997, 349:1050–1053
- 45) Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010, 21: 543–559
- 46) von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010, 1:129–133
- 47) Op den Kamp CM, Gosker HR, Lagarde S, Tan DY, Snepvangers FJ, Dingemans AM, Langen RC, Schols AM. Preserved muscle oxidative metabolic phenotype in newly diagnosed non-small cell lung cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015, 6(2):164-73.
- 48) Cesari M, Pahor M. Target population for clinical trials on sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2008, 12:470–478
- 49) Toth MJ, Gottlieb SS, Goran MI, *et al.* Daily energy expenditure in free-living heart failure patients. *Am J Physiol* 1997, 272:E469eE475
- 50) Callahan DM, Toth MJ. Skeletal muscle protein metabolism in human heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013, 16:66e71
- 51) Loncar G, Fülster S, von Haehling S, Popovic V. Metabolism and the heart: An overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol* 2013, 162:77e85
- 52) Callahan DM, Toth MJ. Skeletal muscle protein metabolism in human heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013, 16:66e71
- 53) Pannaciuoli N, Bunt JC, Koska J, *et al.* Higher fasting plasma concentrations of glucagon-like peptide 1 are associated with higher resting energy expenditure and fat oxidation rates in humans. *Am J Clin Nutr* 2006, 84:556e560

Ausgewählte Publikationen

Publikation 1 :

Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, Lainscak M, Elsner S, Sliziuk V, Steinbeck L, Kube J, Bekfani T, Scherbakov N, Valentova M, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S.

The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF).

International Journal of Cardiology 2016, 205: 6–12

Impact factor: 4.036

Publikation 2 :

Fülster S, Tacke M, Sandek A, **Ebner N**, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S.

Muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF).

European Heart Journal 2013, 34(7):512-9.

Impact factor: 15.203

Publikation 3:

Tacke M, **Ebner N**, Boschmann M, Jarius A, Valentova M, Fülster S, Sandek A, Schomburg L, Anker SD, Doehner W, von Haehling S.

Resting energy expenditure and the effects of muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF).

Journal of the American Medical Directors Association 2013, 14(11):837-41.

Impact factor: 4.939

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Publikation 1:

Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, Lainscak M, Elsner S, Sliziuk V, Steinbeck L, Kube J, Bekfani T, Scherbakov N, Valentova M, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Int J Cardiol* 2016, 205: 6–12
Beitrag im Einzelnen: Durchführung der dargestellten Untersuchungsmethoden, Erstellung der Datenbank, statistische Auswertung, Interpretation der Ergebnisse, Erstellung des Manuskriptes einschließlich Literaturrecherche.

Publikation 2:

Fülster S, Tacke M, Sandek A, **Ebner N**, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013, 34(7):512-9.
Beitrag im Einzelnen : Durchführung der dargestellten Untersuchungstechniken und Methoden, Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Überarbeitung des Manuskriptes.

Publikation 3:

Tacke M, **Ebner N**, Boschmann M, Jarius A, Valentova M, Fülster S, Sandek A, Schomburg L, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Resting energy expenditure and the effects of muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *J Am Med Dir Assoc* 2013, 14(11):837-41.
Beitrag im Einzelnen: Durchführung der dargestellten Untersuchungstechniken, Unterstützung bei der Diskussion der Ergebnisse, Überarbeitung des Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel des
betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.178>

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs381>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.08.008>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Publikationen:

1. **Ebner N**, Werner CG, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Recent developments in the treatment of cachexia: highlights from the 6th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012, 3:45-50.
2. **Ebner N**, Werner CG, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Erratum to: Recent developments in the treatment of cachexia: highlights from the 6th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012, 3(2):143.
3. Doehner W, von Haehling S, Suhr J, **Ebner N**, Schuster A, Nagel E, Melms A, Wurster T, Stellos K, Gawaz M, Bigalke B. Elevated plasma levels of neuropeptide proenkephalin predict mortality and functional outcome in ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2012, 60(4):346-54.
4. **Ebner N**, Földes G, Szabo T, Tacke M, Fülster S, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Assessment of serum cotinine in patients with chronic heart failure: self-reported versus objective smoking behaviour. *Clin Res Cardiol*. 2013, 102(2):95-101.
5. Fülster S, Tacke M, Sandek A, **Ebner N**, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013, 34(7):512-9.
6. **Ebner N**, Springer J, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Mechanism and novel therapeutic approaches to wasting in chronic disease. *Maturitas*. 2013, 75(3):199-206.
7. Valentova M, von Haehling S, Krause C, **Ebner N**, Steinbeck L, Cramer L, Doehner W, Murin J, Anker SD, Sandek A. Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction. *Int J Cardiol*. 2013, 169(3):219-24.
8. **Ebner N**, von Haehling S. Iron deficiency in heart failure: a practical guide. *Nutrients*. 2013, 5(9):3730-9.
9. Tacke M, **Ebner N**, Boschmann M, Jarius A, Valentova M, Fülster S, Sandek A, Schomburg L, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Resting energy expenditure and the effects of muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *J Am Med Dir Assoc*. 2013, 14(11):837-41.
10. **Ebner N**, Elsner S, Springer J, von Haehling S. Molecular mechanisms and treatment targets of muscle wasting and cachexia in heart failure: an overview. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014, 8(1):15-24.
11. **Ebner N**, Steinbeck L, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Highlights from the 7th Cachexia Conference: Muscle wasting pathophysiological detection and novel treatment strategies. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 5(1):27-34.
12. **Ebner N**, Sliziuk V, Scherbakov N, Sandek A. Muscle wasting in ageing and chronic illness. *ESC Heart Failure* 2015; 2: 58–68
13. **Ebner N**, Földes G, Schomburg L, Renko K, Springer J, Jankowska EA, Sharma R, Genth-Zotz S, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Lipopolysaccharide responsiveness is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;87:48-53.

14. Konishi M, **Ebner N**, von Haehling S, Anker SD, Springer J. Developing models for cachexia and their implications in drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2015; 10(7):743-52.
15. Steinbeck L, **Ebner N**, Valentova M, Bekfani T, Elsner S, Dahinden P, Hettwer S, Scherbakov N, Schefold JC, Sandek A, Springer J, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Detection of muscle wasting in patients with chronic heart failure using C-terminal agrin fragment: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2015, 17(12):1283-93.
16. Drescher C, Konishi M, **Ebner N**, Springer J. Loss of muscle mass: current developments in cachexia and sarcopenia focused on biomarkers and treatment. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015 6(4):303-11.
17. **Ebner N**, Jankowska EA, Ponikowski P, Lainscak M, Elsner S, Sliziuk V, Steinbeck L, Kube J, Bekfani T, Scherbakov N, Valentova M, Sandek A, Doehner W, Springer J, Anker SD, von Haehling S. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *Int J Cardiol.* 2016, 15;205:6-12.
18. Drescher C, Konishi M, **Ebner N**, Springer J. Loss of muscle mass: Current developments in cachexia and sarcopenia focused on biomarkers and treatment. *Int J Cardiol.* 2016, 202:766-72
19. Scherbakov N, **Ebner N**, Sandek A, Meisel A, Haeusler KG, von Haehling S, Anker SD, Dirnagl U, Joebges M, Doehner W. Influence of essential amino acids on muscle mass and muscle strength in patients with cerebral stroke during early rehabilitation: protocol and rationale of a randomized clinical trial (AMINO-Stroke Study). *BMC Neurol.* 2016, 22;16(1):10.
20. **Ebner N**, von Haehling S. Iron and Exercise in Heart Failure: How to Assess Relevant Changes? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016, 69(3):237-8.
21. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, **Ebner N**, Bekfani T, Elsner S, Sliziuk V, Scherbakov N, Murín J, Anker SD, Sandek A Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016 pii: ehw008.
22. Scherbakov N, Knops M, **Ebner N**, Valentova M, Sandek A, Grittner U, Dahinden P, Hettwer S, Schefold JC, von Haehling S, Anker SD, Joebges M, Doehner W. Evaluation of C-terminal Agrin Fragment as a marker of muscle wasting in patients after acute stroke during early rehabilitation. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016, 7: 60–67
23. **Ebner N**, von Haehling S. Unlocking the wasting enigma: Highlights from the 8th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016 ;7(1):90-4. doi: 10.1002/jcsm.12106.
24. Saitoh M, Hatanaka M, Konishi M, Ishida J, Palus S, **Ebner N**, Döhner W, von Haehling S, Anker SD, Springer J. Erythropoietin improves cardiac wasting and outcomes in a rat model of liver cancer cachexia. *Int J Cardiol.* 2016; 218:312-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.008.
25. Kube J, **Ebner N**, Jankowska EA, Rozentryt P, Cicoira M, Filippatos GS, Ponikowski P, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. The influence of confounders in the analysis of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2016; 219:84-91. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.006

26. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, **Ebner N**, Valentova M, Steinbeck L, Wachter R, Elsner S, Sliziuk V, Schefold JC, Sandek A, Doehner W, Cleland JG, Lainscak M, Anker SD, von Haehling S. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Int J Cardiol.* 2016; 222:41-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.135.
27. von Haehling S, **Ebner N**, Anker SD. Moving upwards - the journal of cachexia, sarcopenia and muscle in 2016. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016, 7(4):391-5. doi: 10.1002/jcsm.12142
28. Ishida J, Konishi M, **Ebner N**, Springer J. Repurposing of approved cardiovascular drugs. *J Transl Med.* 2016; 14:269. doi: 10.1186/s12967-016-1031-5.
29. Dos Santos MR, Saitoh M, **Ebner N**, Valentova M, Konishi M, Ishida J, Emami A, Springer J, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating HF (SICA-HF). *J Am Med Dir Assoc.* 2016, pii: S1525-8610(16)30405-4. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.006
30. Saitoh M, Dos Santos MR, **Ebner N**, Emami A, Konishi M, Ishida J, Valentova M, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Nutritional status and its effects on muscle wasting in patients with chronic heart failure: insights from Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *Wien Klin Wochenschr.* 2016

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nicole Ebner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Anämie, Eisenmangel und Muskelmasseverlust als Determinanten der Leistungsfähigkeit bei 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 den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, 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.“

Berlin den 29.03.2016

Unterschrift

Danksagung

Diese Arbeit ist an der Charité-Campus Virchow Klinikum in der Abteilung Angewandte Kachexieforschung entstanden. Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern für die Unterstützung und die angenehme Atmosphäre bedanken. Ich danke dem Leiter der Abteilung Herr Prof. Stefan Anker für die Möglichkeit der Durchführung dieser Doktorarbeit.

Mein ganz besonderer Dank geht an Herr PD Dr. Dr. Stephan von Haehling für die Betreuung und Unterstützung während der gesamten Zeit. Für die Bereitstellung des Themas, für die Diskussionen, für die Anleitung zum wissenschaftlichen Verfassen, für den Zuspruch während der Entstehung dieser Arbeit und die sorgfältige Bearbeitung.

Ein Dankeschön geht auch an Herr Prof. Wolfram Döhner für die Möglichkeit dieser Doktorarbeit und die Unterstützung. An dieser Stelle möchte ich mich bei Monika Diek und Corinna Denecke bedanken für die Freundschaft und Hilfsbereitschaft.

Ein außerordentliches Dankeschön gilt meiner Familie. Ich danke meinen Eltern nicht nur für die Unterstützung und den Zuspruch bei der Fertigstellung dieser Arbeit, sondern auch für die Möglichkeit und Unterstützung während der gesamten Studienzeit, während der Erstellung meiner Diplomarbeit und während der Erstellung dieser Doktorarbeit. Ohne Euch hätte ich es nicht geschafft.

Ein lieber Dank geht an meinen Mann der mich immer unterstützt und zu mir steht.