

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

DISSERTATION

Rechtsventrikuläre und hepatische Funktion bei Patienten mit
chronischer Herzinsuffizienz und kardialer Kachexie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Miroslava Valentova

aus Bratislava (Slowakei)

Datum der Promotion: 12.09.2014

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt.....	1
Abstract.....	2
Eidesstattliche Versicherung.....	3
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM).....	5
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	6
Lebenslauf	13
Publikationsliste	15
Danksagung.....	19

Abstrakt

Hintergrund: Die Pathophysiologie der kardialen Kachexie ist zurzeit nicht vollständig geklärt. Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen rechtsventrikulärer (RV) und hepatischer Funktion und kardialer Kachexie.

Methoden: Wir schlossen 118 Patienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$ ein und unterteilten diese in drei Gruppen: Patienten in New York Heart Association (NYHA)-Klasse II (n=59), NYHA-Klasse III ohne Kachexie (n=41) und NYHA-Klasse III mit Kachexie (n=18). Bei allen Patienten wurden Blutanalysen, Echokardiographie und Spiroergometrie durchgeführt.

Ergebnisse: Eine eingeschränkte systolische RV-Funktion (tricuspid annular plane systolic excursion [TAPSE] ≤ 15 mm) bestand bei 80% der kachektischen Patienten. Beim Vergleich der Patienten in NYHA-Klasse II mit nicht-kachektischen und mit kachektischen Patienten in NYHA-Klasse III fanden wir einen kontinuierlichen Abfall der systolischen RV-Funktion (Median TAPSE 19 [Interquartilsabstand; IQR: 16-23] mm vs. 16 [IQR: 13-19] mm vs. 14 [IQR: 9-15] mm; Kruskal-Wallis $p < 0.001$) und einen gleichzeitigen Anstieg des rechtsatrialen Druckes (RAP; > 10 mmHg: 6.8 vs. 27.5 vs. 75.0%; $p < 0.001$) als Hinweis auf eine höhergradige Rechtsherzinsuffizienz bei kardialer Kachexie. Die systolische und diastolische Funktion des linken Ventrikels unterschieden sich zwischen den kachektischen und nicht-kachektischen Patienten in NYHA-Klasse III nicht signifikant. Die Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase und des direkten Bilirubins korrelierten mit TAPSE und RAP und waren am höchsten in den kachektischen Patienten (alle p-Werte ≤ 0.002), was auf eine stauungsbedingte Cholestase hinweisen könnte. Im Vergleich zu nicht-kachektischen Patienten wiesen kachektische Patienten niedrigere Serumkonzentration von Albumin auf. Die multivariable Regressionsanalyse zeigte eine unabhängige Assoziation von eingeschränkter RV-Funktion, cholestatischen Leberfunktionsparametern und Albumin mit kardialer Kachexie.

Zusammenfassung: Patienten mit kardialer Kachexie zeigen häufiger eine höhergradige Rechtsherzinsuffizienz, cholestatische Leberdysfunktion und Hypoalbuminämie im Vergleich zu nicht-kachektischen Patienten im gleichen Krankheitsstadium und mit ähnlicher linksventrikulärer Funktion.

Abstract

Background: The mechanisms involved in cardiac cachexia remain poorly understood. We examined the association of right ventricular (RV) and hepatic dysfunction with cardiac cachexia.

Methods: We prospectively enrolled 118 patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 40\%$ who were subgrouped as follows: New York Heart Association (NYHA) class II (n=59), NYHA class III without cachexia (n=41) and NYHA class III with cachexia (n=18). All patients underwent blood collection, echocardiography and exercise testing.

Results: Reduced systolic RV function (tricuspid annular plane systolic excursion [TAPSE] ≤ 15 mm), was present in 80% of cachectic patients. When comparing NYHA class II patients vs. non-cachectic and cachectic NYHA class III patients we found a stepwise decrease in systolic RV function (median TAPSE 19 [interquartile range; IQR: 16-23] mm vs. 16 [IQR: 13-19] mm vs. 14 [IQR: 9-15] mm, respectively; Kruskal-Wallis $p < 0.001$) and an increase in right atrial pressure (RAP; > 10 mmHg: 6.8 vs. 27.5 vs. 75.0%, respectively; $p < 0.001$), indicating a higher degree of congestive right heart failure in cardiac cachexia. Systolic and diastolic function of the left ventricle did not differ between non-cachectic and cachectic patients in NYHA class III. Serum alkaline phosphatase and direct bilirubin correlated with TAPSE and RAP, and were highest in cachectic patients (all $p \leq 0.002$), suggesting cholestatic dysfunction due to liver congestion. As expected, cachectic patients had lower levels of serum albumin compared to non-cachectic patients. In multivariable regression analysis, RV dysfunction, cholestatic liver parameters and albumin were independently associated with the presence of cardiac cachexia.

Conclusion: Patients with cardiac cachexia display a more pronounced degree of right heart failure, cholestatic liver dysfunction and hypoalbuminemia compared to non-cachectic patients of similar LVEF and NYHA class.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Miroslava Valentova, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Rechtsventrikuläre und hepatische Funktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und kardialer Kachexie“ 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.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Miroslava Valentova hatte folgenden Anteil an der vorgelegten Publikation:

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. International Journal of Cardiology, 2013.

Beitrag im Einzelnen: Aufklärung und Untersuchung eines Teils der Probanden, selbständige Erstellung und Aktualisierung der Datenbank, Durchführung der statistischen Analyse, Literaturrecherche, eigenständige Manuskripterstellung, Korrektur des Manuskripts unter wissenschaftlicher Führung von Dr. Anja Sandek, Dr. Stephan von Haehling und Prof. Stefan D. Anker.

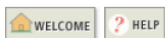
Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]



2012 JCR Science Edition

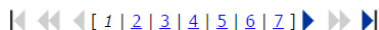
Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 124)



Page 1 of 7

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ⁱ	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	CIRCULATION	0009-7322	152281	15.202	15.385	2.980	592	8.7	0.31531	6.020
<input type="checkbox"/>	2	EUR HEART J	0195-668X	32629	14.097	11.991	3.451	273	5.3	0.11264	4.361
<input type="checkbox"/>	3	J AM COLL CARDIOL	0735-1097	73021	14.086	13.710	3.340	427	6.6	0.20642	5.130
<input type="checkbox"/>	4	CIRC RES	0009-7330	46448	11.861	11.028	2.465	275	8.2	0.09819	3.806
<input type="checkbox"/>	5	NAT REV CARDIOL	1759-5002	1672	10.400	10.155	1.647	51	2.4	0.01063	3.926
<input type="checkbox"/>	6	CIRC-CARDIOVASC GENE	1942-325X	1641	6.728	6.398	1.171	82	2.5	0.01063	2.526
<input type="checkbox"/>	7	CIRC-HEART FAIL	1941-3289	2007	6.684	6.670	1.419	93	2.6	0.01372	2.816
<input type="checkbox"/>	8	JACC-CARDIOVASC INTE	1936-8798	3378	6.552	6.834	1.603	126	2.8	0.02366	2.920
<input type="checkbox"/>	9	CIRC-CARDIOVASC INTE	1941-7640	1534	6.543	6.239	1.237	97	2.5	0.01027	2.601
<input type="checkbox"/>	10	JACC-CARDIOVASC IMAG	1936-878X	2977	6.164	6.703	1.717	113	2.9	0.01814	2.509
<input type="checkbox"/>	11	CIRC-ARRHYTHMIA ELEC	1941-3149	2173	5.947	6.434	1.175	143	2.7	0.01539	2.833
<input type="checkbox"/>	12	CARDIOVASC RES	0008-6363	20689	5.940	6.113	1.689	222	7.0	0.04588	1.922
<input type="checkbox"/>	13	BASIC RES CARDIOL	0300-8428	3292	5.904	5.362	1.167	72	4.6	0.00840	1.351
<input type="checkbox"/>	14	CIRC-CARDIOVASC IMAG	1941-9651	1650	5.795	6.579	1.179	84	2.6	0.01123	2.737
<input type="checkbox"/>	15	CIRC-CARDIOVASC QUAL	1941-7705	1551	5.658	5.647	1.430	100	2.6	0.01294	2.974
<input checked="" type="checkbox"/>	16	INT J CARDIOL	0167-5273	12371	5.509	4.125	1.681	326	4.4	0.03334	1.035
<input type="checkbox"/>	17	EUR J HEART FAIL	1388-9842	5824	5.247	4.738	1.469	147	4.2	0.02074	1.455
<input type="checkbox"/>	18	J MOL CELL CARDIOL	0022-2828	11674	5.148	5.034	1.478	232	6.3	0.03067	1.665
<input type="checkbox"/>	19	J HEART LUNG TRANSPL	1053-2498	7139	5.112	3.627	0.975	159	5.6	0.02296	1.309
<input type="checkbox"/>	20	EUR HEART J SUPPL	1520-765X	977	5.065	1.817	1.900	10	9.2	0.00182	0.596

Journals 1 - 20 (of 124)



Page 1 of 7

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Quellenangabe:

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. International Journal of Cardiology, 2013,3:219-24.

DOI-Verlinkung zum Original-Artikel:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.134>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Publikationen	Impact factor
2010	
<u>Valentová M</u> , Mladosevicová B. [Cardiovascular morbidity in patients after treatment for testicular cancer]. Vnitr Lek 2010; 56:915–9. (Review)	-
2011	
<u>Valentová M</u> , Mladosevicová B. [Coronary heart disease and hypertension as late effects of testicular cancer treatment--a minireview]. Klin Onkol 2011; 24:18–22. (Review)	-
Sandek A, <u>Valentova M</u> , von Haehling S, Doehner W, Anker SD. The small intestine: A critical linkage in pathophysiology of cardiac cachexia. Int J Cardiol 2011; 2:277-82010. (Letter to the editor)	5.5
2012	
<u>Valentová M</u> , von Haehling S, Doehner W, Murín J, Anker SD, Sandek A. Liver dysfunction and its nutritional implications in heart failure. Nutrition 2012; 2:370-8. (Review)	2.9
2013	
<u>Valentova M</u> , 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; doi:pii: S0167-5273(13)01717-8.10.1016/j.ijcard.2013.08.134.	5.5
Tacke M, Ebner N, Boschmann M, Jarius A, <u>Valentova M</u> , 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; doi: 10.1016/j.jamda.2013.08.008.	5.3
<u>Valentova M</u> , von Haehling S, Anker SD, Sandek A. Cardiac hepatopathy versus end-stage liver disease – two different entities. J Am Coll Cardiol 2013 (in proof). (Letter to the editor)	14.1

Vorträge

2013

Valentova M, von Haehling S, Krause C, Ebner N, Steinbeck L, Bekfani T, Doehner W, Murín J, Anker SD, Sandek A. Parameters of cardiac function in cardiac cachexia: are we aware of right heart failure? XVIII. Jahrestagung der Slowakischen Gesellschaft für Kardiologie, Bratislava Slowakei.

Poster

2011

Valentová M, Murín J, Krause C, Fuester S, Tacke M, Turhan G, Kung T, Wichmann K, Bauditz J, Anker SD, von Haehling S, Sandek A. Markers of cholestatic liver damage are increased in patients with cardiac cachexia. Cachexia Conference, Mailand, Italien.

Valentová M, Sandek A, Murín J, Kung T, Krause C, Turhan G, Fuester S, Tacke M, Anker SD, von Haehling S, Bauditz J. Reduced hepatic arterial blood supply in patients with advanced chronic heart failure (CHF). Cachexia Conference, Mailand, Italien.

Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Valentova M, Krause C, Turhan G, Herrmann R, Rauchhaus M, von Haehling S, Anker SD, Lochs H, Doehner W. Lower mean systolic blood flow in the mesenteric arteries and celiac trunk and gastrointestinal symptoms in patients with cardiac cachexia compared to non-cachectic patients and healthy control subjects. Cachexia Conference, Mailand, Italien.

Sandek A, Renko K, Sabat R, Kung T, Valentova M, Stoedter M, Scherbakov N, Cramer L, Ebner N, Turhan G, Rauchhaus M, von Haehling S, Anker SD, Schomburg L, Doehner W. Low selenium and inflammatory status in patients with heart failure with and without cachexia. Cachexia Conference, Mailand, Italien.

Ebner N, Scherbakov N, Krause C, Knops M, Turhan G, Sandek A, Valentova M, von Haehling S, Doehner W. Endothelial dysfunction and relationship to exercise capacity in patients with chronic heart failure by non-invasive arterial tonometry methodology. Cachexia Conference, Mailand, Italien.

Fülster S, Kung T, Sandek A, Tacke M, Valentova M, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle loss in patients with chronic heart failure: results from the SICA-HF study. Cachexia Conference, Mailand, Italien.

2012

Tacke M, Ebner N, Fülster S, Valentova M, Sandek A, Doehner S, Anker SD, von Haehling S. The association of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) with resting energy expenditure and endothelial function in chronic heart failure. Heart Failure Congress, Belgrad, Serbien.

Ebner N, Krause C, Valentova M, Turhan G, Sandek A, Anker SD, von Haehling S, Doehner W. Validity of body composition assessment by Bio impedance in relation to the gold standard method DEXA. Jahrestagung der DGK, Mannheim, Deutschland.

2013

Valentova M, von Haehling S, Krause C, Ebner N, Steinbeck L, Bekfani T, Doehner W, Murín J, Anker SD, Sandek A. Parameters of cardiac function in cardiac cachexia: are we aware of right heart failure? Heart Failure Congress, Lisabon, Portugal.

Valentova M, Sandek A, Krause C, Ebner N, Bekfani T, Murín J, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Prevalence of comorbidities in ambulatory patients with chronic heart failure and their impact on exercise capacity. Heart Failure Congress, Lisabon, Portugal.

Ebner N, Bekfani T, Valentova M, Elsner S, Steinbeck L, Sandek A, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Exercise capacity in patients with and without anemia and iron deficiency with preserved ejection fraction (HFpEF) compared to reduced ejection fraction (HFrEF). Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). Heart Failure Congress, Lisabon, Portugal.

Ebner N, Valentova M, Krause C, Bekfani T, Sandek A, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Predictors of anaemia-development in patients with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). Heart Failure Congress, Lisabon, Portugal.

Bekfani T, Ebner N, Valentova M, Sandek A, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Exercise capacity in patients with and without anemia and iron deficiency with preserved ejection fraction (HFpEF) compared to reduced ejection fraction (HFrEF). Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). Heart Failure Congress, Lisbon, Portugal.

Valentova M, Sandek A, Bekfani T, Steinbeck L, Ebner N, Murín J, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Prevalence and clinical implications of liver dysfunction in chronic heart failure. ESC Congress, Amsterdam, Niederlande.

Steinbeck L, Ebner N, Valentova M, Sandek A, Bekfani T, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. C-terminal agrin-fragment as a novel diagnostic marker for muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. ESC Congress, Amsterdam, Niederlande.

Bekfani T, Valentova M, Ebner N, Sandek A, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Body composition in patients with diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction and its effect on muscle strength and exercise capacity, Results are from SICA-HF: Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. ESC Congress, Amsterdam, Niederlande.

Valentova M, von Haehling S, Bekfani T, Steinbeck L, Ebner N, Murín J, Anker SD, Sandek A. Echocardiographic and hemodynamic parameters and their relation to exercise capacity in patients with and without cardiac cachexia. Cachexia Conference, Osaka/Kobe, Japan.

Valentova M, Bauditz J, Bekfani T, Ebner N, Elsner S, Murin J, Anker SD, von Haehling S, Sandek A. Cardiac cachexia is associated with cholestatic liver dysfunction and reduced liver perfusion. Cachexia Conference, Osaka/Kobe, Japan.

Danksagung

Mein Dank für die fachliche Unterstützung gilt Prof. Stefan D. Anker, Dr. Anja Sandek, Dr. Stephan von Haehling und Prof. Ján Murín.

Für Rückenstärkung und Teamgeist danke ich Christian Krause.

Miroslava Valentova