

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

DISSERTATION

Risikofaktoren, Komorbiditäten und hämodynamische Veränderungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susann Fülster

aus Neuruppin

Datum der Promotion: 22.06.2014

meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Zusammenfassung	6
2. Einleitung und Zielsetzung	9
2.1. Herzinsuffizienz.....	9
2.2. Hämodynamische Veränderungen.....	9
2.3. Komorbiditäten.....	11
2.3.1. Muskelmasseverlust.....	12
2.4. Nikotinabusus	12
3. Material und Methoden	14
3.1. Studiendesign und Studienpopulation.....	14
3.2. Studienverlauf	15
3.2.1. Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA).....	16
3.2.2. Nexfin-Technik.....	16
3.2.3. Chemilumineszenz-Immunoassay.....	17
3.3. Statistische Analyse.....	17
4. Ergebnisse	18
4.1. Die Untersuchung des Muskelmasseverlustes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – Publikation (1)	18
4.2. Nicht-invasive Einschätzung der kardialen Hämodynamik bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – Publikation (2).....	19
4.3. Die Beurteilung des Serum-Cotininpiegels bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz: Selbsteinschätzung versus objektiviertem Rauchverhalten – Publikation (3)	20
5. Diskussion	22
Literaturverzeichnis	26
Ausgewählte Publikationen	32
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	33
Lebenslauf	34
Komplette Publikationsliste	36
Eidesstattliche Versicherung	38
Danksagung	39

Vorwort

Diese Publikationsdissertation basiert auf den hier aufgeführten Veröffentlichungen, die im Folgenden als P 1-3 zitiert werden:

Publikation 1 (P 1):

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;34:512-519.

Publikation 2 (P 2):

von Haehling S, Lainscak M, Kung T, Cramer L, **Fülster S**, Pelzer U, Hildebrandt B, Sandek A, Schefold JC, Rauchhaus M, Doehner W, Anker SD.

Non-invasive assessment of cardiac hemodynamics in patients with advanced cancer and with chronic heart failure: a pilot feasibility study.

Archives of Medical Science 2013;9:261-7.

Publikation 3 (P 3):

Ebner N, Földes G, Szabó 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.

Clinical Research in Cardiology 2013;102:95-101.

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	= Varianzanalyse (Analysis of Variance)
BMI	= Body Mass Index
CO	= Herzminutenvolumen (Cardiac Output)
DEXA	= Dual Energy X-ray Absorptiometry
dP/dt_{\max}	= maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit
ET	= Belastungsdauer (Exercise Time)
Hb	= Hämoglobin
HDL	= High Density Lipoprotein
Hf	= Herzfrequenz
IL	= Interleukin
keV	= Kilo-Elektronenvolt
kg	= Kilogramm
KHK	= koronare Herzkrankheit
LDL	= Low Density Lipoprotein
l	= Liter
LVEF	= linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	= Meter
mg	= Milligramm
min	= Minute
ml	= Milliliter
mmHg	= Millimeter Quecksilbersäule
μg	= Mikrogramm
μSv	= Mikro-Sievert
NYHA	= New York Heart Association
Peak VO_2	= maximale Sauerstoffaufnahme
RR	= Blutdruck
ROC	= Receiver Operating Characteristic - Kurve
s	= Sekunde
SICA-HF	= Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure
SV	= Schlagvolumen
TNF	= Tumor Nekrose Faktor

1. Zusammenfassung

Einleitung: Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz und sehr schlechter Prognose. Daher kommt der Forschung auf diesem Gebiet immer mehr Bedeutung zu. Vor allem die Untersuchung von Begleiterkrankungen und die Reduktion von Risikofaktoren spielen dabei eine große Rolle. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, wichtige, bisher nicht oder unzureichend erforschte Komorbiditäten wie den Muskelmasseverlust zu untersuchen, Risikofaktoren wie das Rauchverhalten anhand der Verlässlichkeit von Patientenaussagen zu evaluieren und Untersuchungsmethoden zu etablieren, die es ermöglichen, auf einfachem Weg Aussagen zu hämodynamischen Veränderungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu treffen.

Methoden und Ergebnisse: Verlust von Muskelmasse und -funktion (P 1) im fortgeschrittenen Alter ist ein in der Geriatrie bekanntes Phänomen, das als Sarkopenie bezeichnet wird. Die Magermasse als Maß der Muskelmasse wurde mittels Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) bei 200 Patienten bestimmt. Weiterhin wurden Tests zur Einschätzung der Leistungsfähigkeit durchgeführt. Bei ca. 20 % der Patienten wurde ein signifikanter Muskelmasseverlust nach den Kriterien der Sarkopenie festgestellt. Diese Patienten hatten zusätzlich eine signifikant niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), eine reduzierte Arm- und Beinkraft sowie Leistungsfähigkeit, gemessen mittels Spiroergometrie, 6-Minuten- und 4-Meter-Gehtest. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass der Verlust an Muskelmasse einen unabhängigen Faktor darstellt, um eine verminderte Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie vorherzusagen. Zur Messung hämodynamischer Veränderungen (P 2) fand die Finapres-Methode Anwendung. Hierbei wurden in einer Pilotstudie bei 37 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sowie bei 43 Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen und 18 gesunden Kontrollen nicht-invasiv kardiale Funktionsparameter, wie das Cardiac Output (CO), das Schlagvolumen (SV) und die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dP/dt_{max}), gemessen. Es zeigte sich, dass bei allen Patienten mit Hilfe der benutzten Methode die Zielparameter erhoben werden konnten und dabei im Wesentlichen den Erwartungswerten entsprachen. In der dritten Arbeit (P 3) wurden zur objektiven Einschätzung des Risikoverhaltens bei 75 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz Cotininlevel mit Hilfe eines

Chemilumineszenz-Immunoassays gemessen und mit den subjektiven Aussagen der Patienten hinsichtlich ihrer Übereinstimmung verglichen. Dabei wichen die Ergebnisse von 10 Patienten (16,9 %) von ihren anamnestisch erhobenen Aussagen ab. Bei der Kontrollgruppe ergaben sich keine Diskrepanzen.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Muskelmasseverlust bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz häufig als Komorbidität auftritt. Die nicht-invasive Messung kardialer Funktionsparameter ermöglicht eine einfache Erfassung hämodynamischer Funktionen und auch die Methode der Cotininbestimmung stellt ein einfaches Analyseverfahren des Rauchverhaltens im klinischen Alltag dar, wichtig um Risikoprofile von Patienten besser einschätzen und somit mögliche Therapien schnellstmöglich einleiten zu können.

Introduction: Heart failure is a high prevalence disease with poor prognosis and is often accompanied by co-morbidities that influence the patients' state of health. For these reasons, research into heart failure is very important. In our study, we sought to evaluate co-morbidities such as muscle wasting, the reliability of self-reported smoking behaviour as a major cardiac risk factor and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure.

Methods and results: Loss of muscle mass and function (P 1), so-called sarcopenia, is a well-known problem in geriatric patients. This condition was assessed in 200 patients by evaluating muscle mass using dual energy X-ray absorptiometry. Additional tests were performed to estimate the patients' exercise capacity. Significant muscle loss, according to the criteria of sarcopenia, was diagnosed in nearly 20 % of the subjects. Patients also had a significantly lower left ventricular ejection fraction, lower values for handgrip, quadriceps strength and functional capacity, measured by treadmill performance, 6-minute and 4-metre walk test. Multivariate logistic regression analysis indicated muscle wasting as an independent predictor for lower exercise capacity in treadmill performance. To measure hemodynamic changes (P 2), the finapres method was used. Cardiac functional parameters like cardiac output (CO), stroke volume (SV) and the maximal rate of pressure rise during isovolumic contraction (dP/dt_{max}) were analysed in 37 patients with chronic heart failure, 43 cancer patients and 18 healthy controls. With this method, all target parameters could be readily assessed and complied with the expected values. In the third article (P 3), serum cotinine levels were analysed in

75 patients with chronic heart failure by chemiluminescence immunoassay to estimate self-reported and objective smoking behaviour. Self-reported smoking behaviour did not correspond to the serum cotinine level in 10 (16.9 %) patients with chronic heart failure. No difference was evident in control subjects.

Conclusion: Muscle loss is a frequent co-morbidity among patients with chronic heart failure. Non-invasive evaluation of cardiac parameters and serum cotinine measurements are manageable tasks in clinical routine to obtain information about cardiac performance and smoking behaviour. Significantly, these results are important in making an estimate of patients risk and to initiate effective therapy.

2. Einleitung und Zielsetzung

2.1. Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz, definiert als Symptomkomplex mit eingeschränkter peripherer Perfusion auf dem Boden einer eingeschränkten kardialen Funktion, ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz und Inzidenz in den Industrieländern. In den Ländern der Europäischen Union allein sind davon bis zu 15 Millionen Menschen betroffen [1]. Insgesamt liegt der Anteil der an Herzinsuffizienz Erkrankten zwischen 1 – 2 % der Bevölkerung [2]. Im fortgeschrittenen Alter ist der Anteil dabei prozentual am höchsten; bei den über 65-jährigen beträgt die Prävalenz bereits 3,0 – 13,0 % [3]. Die Anzahl der Neuerkrankungen liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 0,1 – 0,5 % pro Jahr. Auch diese erhöht sich stetig auf über 3 % pro Jahr bei den über 75-jährigen [3]. Trotz neuer Forschungsergebnisse hat die Herzinsuffizienz immer noch eine sehr schlechte Prognose, die vergleichbar ist mit der einiger Krebserkrankungen [4,5]. Vorangegangene Studien zeigten, dass das 5-Jahres Überleben bei Frauen 38 % und bei Männern 25 % beträgt [3]. Die Hälfte der Patienten verstirbt innerhalb der ersten 4 Jahre nach Diagnosestellung [6]. Die mediane Überlebenszeit war bei Frauen mit 3,2 Jahren fast doppelt so hoch wie die der Männer [3]. Herzinsuffizienz ist allein durch Herztransplantation heilbar, sodass gerade beim älteren, nicht mehr transplantierbaren Patienten nur durch entsprechende medikamentöse Therapie ein Fortschreiten der Krankheit minimiert werden kann.

2.2. Hämodynamische Veränderungen

Eine Reihe von Faktoren können ursächlich für die Entstehung einer Herzinsuffizienz sein. Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt neben der arteriellen Hypertonie, Kardiomyopathien, Klappenvitien und Rhythmusstörungen die Hauptursache der Herzinsuffizienz dar [7]. Dies bewirkt eine Strukturveränderung am Herzmuskel und führt zur Einschränkung der kardialen Pumpleistung, welche im Wesentlichen durch vier Mechanismen reguliert wird. Die wichtigsten Determinanten sind demnach die Kontraktilität, messbar als maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit des Ventrikels in der Anspannungsphase der Systole (dp/dt_{max}), daneben der enddiastolische Füllungsdruck des Ventrikels – die Vorlast (Preload), der Widerstand der Aus-

flussbahn – die Nachlast (Afterload) und die Herzfrequenz (Hf) bzw. die Herzfrequenzvariabilität. Ein Maß für die Herzleistung spiegelt das Herzminutenvolumen (Cardiac Output, CO) wider. Es ist das Produkt aus dem Schlagvolumen (SV), welches die Blutmenge darstellt, die bei einer Herzaktion ausgeworfen wird und der Hf.

Tabelle 1. Normwerte kardialer Parameter und deren Veränderungen bei KHK [8,9].

	normal	KHK
Herzfrequenz (/min)	81	75
Cardiac Output (l/min)	6,0	5,7
Schlagvolumen (ml)	76	76
dP/dt _{max} (mmHg/s)	> 1600	< 1200

Verschiedene Kompensationsmechanismen des insuffizienten Herzens helfen, um diese Parameter in ihren physiologischen Grenzen aufrechtzuerhalten. Durch Remodeling, Hypertrophie und neuroendokrine Aktivierung, dazu gehört die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, des Vasopressins und die verstärkte Katecholaminausschüttung, wird versucht, dem hämodynamischen Ungleichgewicht der Herzinsuffizienz entgegenzuwirken [7]. Herzinsuffizienz lässt sich nach verschiedenen Kriterien einteilen. Eine Einteilung bezieht sich auf die Pumpphasen, in der sich die Schwäche des Myokards aufzeigt. So unterscheidet man die systolische Herzinsuffizienz, welche als Folge einer Kontraktionsstörung einzustufen ist, von der diastolischen Herzinsuffizienz, welche Folge einer verminderten Dehnbarkeit und Relaxation des linken Ventrikels ist und somit ein Füllungsproblem darstellt [7]. Zur Beurteilung der Herzfunktion wurde vorrangig die mittels Echokardiographie oder anderen bildgebenden Techniken ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) herangezogen. Für die alltägliche Beurteilung stellt sie einen schnell zu ermittelnden Parameter dar, der jedoch als wenig spezifisch für die Kontraktilität des Herzmuskels einzustufen ist [10] und wenig über die klinische Entwicklung der Patienten aussagt. Parameter wie das CO oder dP/dt_{max} können helfen, weitere funktionelle Aspekte abzubilden, können jedoch

gleichfalls nur mittels Echokardiographie oder invasiv während der Herzkatheteruntersuchung ermittelt werden. Diese Methoden sind allerdings nicht in allen Kliniken zu jeder Zeit verfügbar, sodass einfache Methoden zu ihrer Ermittlung wünschenswert sind.

2.3. Komorbiditäten

Einen wichtigen Stellenwert für den klinischen Verlauf und die Prognose der Herzinsuffizienz haben Begleiterkrankungen. Dies spiegelt sich in der Literatur durch die Anzahl der Veröffentlichungen zu diesem Thema wider. In den letzten Jahren verzeichnete die Anzahl der Publikationen zum Thema Herzinsuffizienz und Komorbiditäten einen enormen Anstieg (Abbildung 1).

Anzahl der Publikationen

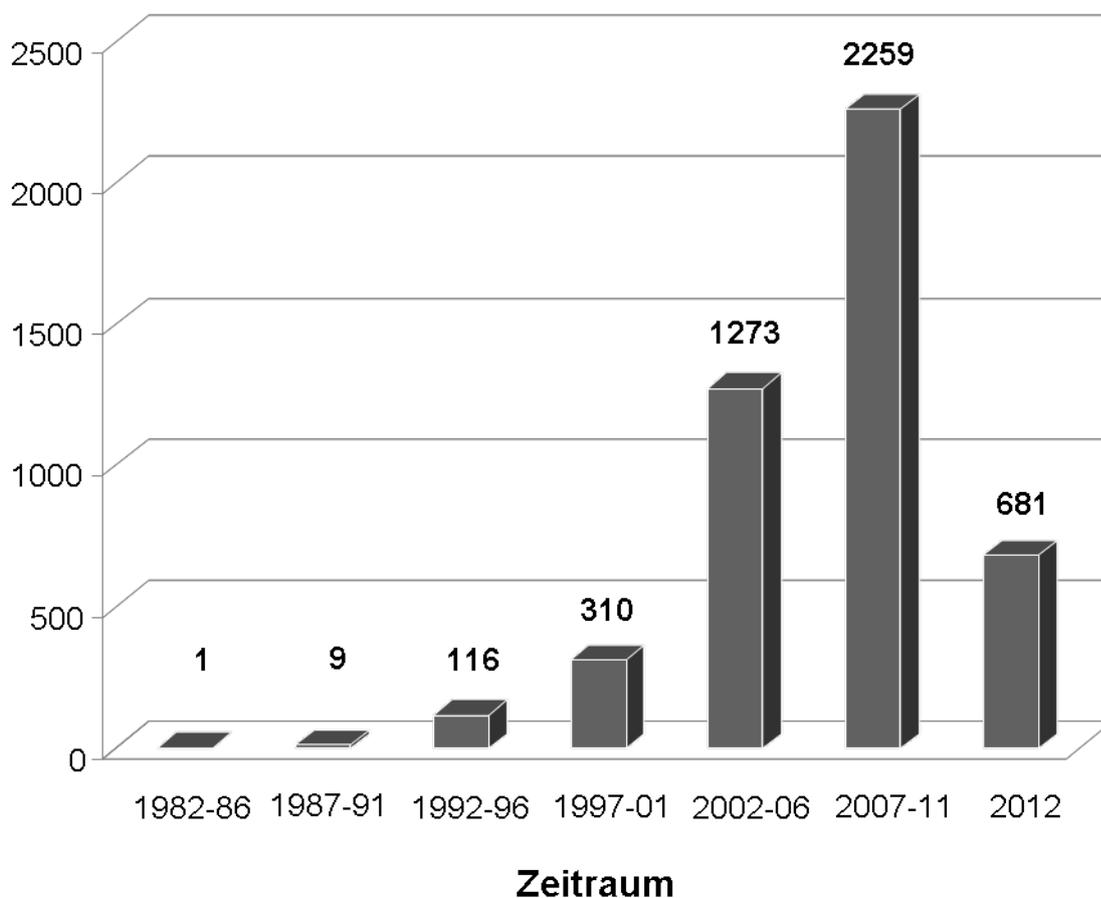


Abbildung 1. Anzahl der Publikationen bei PubMed vom 01.01.1982 - 31.12.2012 zum Suchbegriff: (comorbidities OR co-morbidities) AND heart failure [11].

Zu ihnen zählen zum Beispiel Anämie [12], chronische Niereninsuffizienz [13], Diabetes mellitus [14] oder auch Kachexie [15]. Diese tragen in hohem Maße zu der schlechten Prognose bei und haben großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. In nicht vorselektierten Studienpopulationen von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz fanden sich Prävalenzwerte von 25 – 63 % für die chronische Niereninsuffizienz [16,17], 37,2 % für die Anämie [18], etwa 25 % für den Diabetes mellitus [19] und 16 % für die kardiale Kachexie [20]. Eine systematische Untersuchung der Komorbiditäten fehlt allerdings bisher in vielen Fällen, obgleich sich hier neue Behandlungsmöglichkeiten ergeben könnten.

2.3.1. Muskelmasseverlust

Eine weitere Komorbidität der chronischen Herzinsuffizienz, die bisher gleichwohl überhaupt nicht untersucht wurde, ist der als Sarkopenie bekannte Verlust von funktionsfähiger Muskelmasse im fortgeschrittenen Alter. Unabhängig vom Vorhandensein einer chronischen Krankheit gehen ab dem fünfzigsten Lebensjahr jährlich 1 – 2 % der Muskelmasse [21] und 1,5 % der Muskelkraft verloren [22]. Dieser altersassoziierte Muskelmasseverlust wurde erstmals 1988 von Irwin Rosenberg beschrieben und mit dem Begriff Sarkopenie belegt [23]. Etwa 8 – 13 % der 60 – 70-jährigen sind davon betroffen, bei den über 80-jährigen kann die Sarkopenie sogar bis zu 50 % der (gesunden) Bevölkerung erfassen [24]. Dies kann eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität für die betroffenen Personen darstellen: Die Leistungsfähigkeit nimmt ab, Aktivitäten des täglichen Lebens fallen zunehmend schwer und der Grad der Funktionseinschränkung erhöht sich [25]. Dazu kommt ein vermehrtes Sturzrisiko [26].

2.4. Nikotinabusus

Das Rauchen ist ein wichtiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK) [27]. Diese stellt eine der Hauptursachen für die Entwicklung der Herzinsuffizienz dar. Es wird davon ausgegangen, dass zwei Drittel der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz diese als Folge einer KHK entwickeln [2]. Rauchen ist allerdings mit sozialer Stigmatisierung assoziiert, sodass die alleinige Befragung der Patienten bezüglich ihres Rauchverhaltens sich oft als ungenau und damit unzuverlässig erweist. Es konnte in vorangegangenen Studien zwar gezeigt werden dass 63 % der Raucher, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, mit dem Rauchen aufhörten, davon

zeigten allerdings nur 73 % nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren auch immer noch Nikotinabstinenz [28]. Fraglich ist nur, wie valide diese Aussagen sind, da in dieser Studie kein objektives Maß für das Rauchverhalten herangezogen wurde. Um heimliches Rauchen zu bestätigen, können Biomarker wie das Cotinin hilfreich sein. Cotinin, ein Metabolit des Nikotins, kann leicht mittels eines Chemilumineszenz-Immunoassays ermittelt und bis zu einer Woche nach Nikotinabusus nachgewiesen werden [29]. Erhöhte Cotininkonzentrationen führen zu einer Zunahme des KHK-Risikos auf über 50 – 60 % bei Männern im Alter zwischen 40 - 59 Jahren [30]. Weitere Studien ergaben eine verminderte Lebensqualität schon bei gesunden Rauchern [31] und eine zusätzliche Erhöhung des Mortalitätsrisikos bei herzinsuffizienten Patienten, die rauchen [28].

Ziel unserer Arbeit ist es, den Einfluss von Komorbiditäten und Risikofaktoren der Herzinsuffizienz zu beschreiben sowie eine neuartige nicht-invasive Technik zur Untersuchung hämodynamischer Parameter zu evaluieren.

Zielsetzung der Arbeit:

1. Untersuchung der Prävalenz des Muskelmasseverlustes anhand der Definition der Sarkopenie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz;
2. Untersuchung des Einflusses des Muskelmasseverlustes auf die Symptomatik, Leistungsfähigkeit und auf klinische Funktionsparameter bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz;
3. Nicht-invasive Messung hämodynamisch relevanter Parameter wie CO und SV mittels Finapres-Methode (Nexfin™) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sowie bei Patienten mit malignen Pankreas- oder Kolontumoren;
4. Objektivierung der Rauchgewohnheiten herzinsuffizienter Patienten mit Hilfe des Serumspiegels von Cotinin, um die Übereinstimmung zwischen anamnestisch erhobenem und tatsächlichem Rauchverhalten zu bewerten und somit die Beratung und Therapie zu optimieren.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Studienpopulation

Zwei der vorliegenden Arbeiten stammen aus der fortlaufenden prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie „Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure“ (SICA-HF), die von der Europäischen Kommission im Rahmen des 7. Rahmenprogrammes gefördert wird [32]. Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn eine stabile chronische Herzinsuffizienz jedweder Ätiologie vorlag, die länger als 3 Monate Bestand hatte. Daneben mussten folgende Kriterien erfüllt sein: Die Patienten mussten ein Mindestalter von 18 Jahren aufweisen und klinische Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [2] zeigen, beispielsweise Dyspnoe bei Belastung und in fortgeschrittenen Stadien auch in Ruhe, Ödembildung der Unterschenkel, Aszites oder Schädigung der Leber. Ausgeschlossen wurden Patienten nach Herztransplantation, nach einem embolischen Ereignis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Einschluss, Dialysepatienten und Schwangere [32]. Jeder Patient musste schriftlich in die Studienteilnahme einwilligen, sodass die Kriterien der Deklaration von Helsinki erfüllt waren. Die Patienten wurden an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, rekrutiert. Für die erste Arbeit (P 1) wurden alle 200 Erstuntersuchungen von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz analysiert, die im Zeitraum von März 2010 bis April 2012 am Campus Virchow-Klinikum der Charité in die SICA-HF Studie eingeschlossen wurden. Die zweite Arbeit (P 2) basiert auf einem gemischten Patientenkollektiv (n = 104) aus drei verschiedenen Studien, die alle an der Charité, Campus Virchow-Klinikum, durchgeführt wurden. Es wurden 37 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Rahmen der Studie SICA-HF und weiterhin 43 Patienten mit Kolon- oder Pankreaskarzinom sowie 18 gesunde Kontrollen in die Studie eingeschlossen. Eingeschlossen wurden Krebspatienten, deren Diagnose histopathologisch gesichert war und die sich klinisch in einem stabilen Zustand befanden. Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 2 Monaten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

In der dritten Arbeit (P 3) wurden retrospektiv Blutproben von 75 Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz und von 30 gesunden Kontrollen analysiert. Die

Patienten wurden vom Royal Brompton Hospital in London, England und der Charité in Berlin, Campus Virchow-Klinikum, rekrutiert. Für den Einschluss mussten die Patienten klinische Symptome der Herzinsuffizienz entsprechend der Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [2] zeigen und eine LVEF $\leq 45\%$ aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz (Kreatinin $> 2,0$ mg/dl, Transaminasen mehr als dreifach über dem oberen Referenzwert erhöht), Krebserkrankungen oder akuter Infektion.

3.2. Studienverlauf

Patienten, die an der Charité in die Studie SICA-HF eingeschlossen wurden, erhielten eine umfangreiche klinische Evaluation. Dazu gehörte eine Echokardiographie mittels Vivid 7-Gerät (GE Medical Systems, Tirat Carmel, Israel), bei der neben der LVEF sämtliche kardiale Routineparameter erhoben wurden. Der 6-Minuten-Gehtest und 4-Meter-Gehtest wurden nach Standardprotokollen durchgeführt [33,34]. Zur Analyse der Muskelkraft wurde die Armkraft mittels Handkraftdynamometer (Modell SH5001, Saehan Corporation, Masan, Südkorea) und die Beinkraft mittels eines isokinetischen Dynamometers (Multitrace 2, Lectromed, Jersey, Vereinigtes Königreich) zur Bestimmung der Musculus quadriceps femoris-Kraft, gemessen. Eine Laufband-Spiroergometrie (Amis 2000 System, Innovision, Odense, Dänemark) erfolgte gemäß des modifizierten Bruce- [35] bzw. des modifizierten Naughton-Protokolls [36], abhängig von der jeweiligen Leistungsfähigkeit der Patienten. Darüber hinaus wurde jedem Patienten am Morgen der Untersuchung nach einer mindestens zehnstündigen Nüchternphase Blut abgenommen zur Bestimmung eines großen Blutbildes und der klinischen Chemie. Insbesondere wurden die Parameter der Leber- und Nierenfunktion und die Elektrolyte bestimmt. Sämtliche Blutanalysen mit Ausnahme der proinflammatorischen Zytokine wurden durch Labor 28 Aktiengesellschaft, Berlin durchgeführt. Die Bestimmung der Zytokine erfolgte durch die Medizinische Klinik für Kardiologie und Pulmologie der Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin.

3.2.1. Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA)

Zur Untersuchung der fettfreien Masse, die im Wesentlichen der Muskelmasse entspricht [37] (P 1), wurde eine „Dual-energy X-ray Absorptiometry“ (DEXA-Scan Lunar Prodigy, Lunar Radiation Company, Madison, Wisconsin, USA) durchgeführt, um die Muskelmasse abzuschätzen. Es handelt sich hierbei um eine Methode, die von Mazess et al. [38] beschrieben wurde und die klinisch vor allem benutzt wird, um Knochendichtemessungen vorzunehmen. Diese basiert auf dem Prinzip der Absorption zweier unterschiedlicher Energien (40 keV und 70 keV), mit Hilfe derer durch die Software Lunar „enCORE 2002“ (Lunar Radiation Company, Madison, Wisconsin, USA) die Gewebzusammensetzung errechnet werden kann. Es handelt sich um eine Ganzkörpermessung, wobei eine Messung ca. sieben Minuten dauert und eine Strahlendosis von etwa 0,75 μSv umfasst [39]. Nicht nur die Knochenmasse, sondern auch die Muskel- und Fettmasse können mit dieser Methode, differenziert nach Extremitäten und Rumpf, ermittelt werden.

Für die Definition des Muskelmasseverlustes wurden bereits veröffentlichte Studien herangezogen [40]. So wurde dieser definiert als Muskelmasseverlust ≥ 2 Standardabweichungen der Muskelmasse einer jungen und gesunden Kontrollpopulation zwischen 18 und 40 Jahren aus der bereits veröffentlichten Rosetta-Studie [41]. 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.

3.2.2. Nexfin-Technik

Für die zweite Arbeit (P 2) fand die Finapres-Technik Anwendung. Hierbei wurde der neu entwickelte Nexfin[®]-Monitor benutzt (BMEYE B.V., Amsterdam, Niederlande), mit dem bei allen Patienten nicht-invasiv Blutdruck (RR), SV, CO und dP/dt_{max} gemessen wurden. Die dahinter stehende Finapres-Methode ist ein Verfahren zur kontinuierlichen und nicht-invasiven Messung des arteriellen Drucks am Finger. Diese Methode basiert auf der Volume-Clamp-Methode, die erstmals von Penáz beschrieben wurde [42,43]. Sie beruht auf pulsatiler Entladung an den Gefäßwänden der Fingerarterien, die mittels photoelektrischer Plethysmographie durch eine Fingermanschette ermittelt werden [44]. Mittels Nexfin-Monitor [45] kann nicht nur

kontinuierlich der nicht-invasive RR bestimmt, sondern auch das CO berechnet werden.

3.2.3. Chemilumineszenz-Immunoassay

In der dritten Arbeit (P 3) wurde aus Blutproben der Patienten der Cotininspiegel mittels eines Chemilumineszenz-Immunoassays (Immulite Siemens, MLM, Mönchengladbach, Deutschland) bestimmt. Dieser beinhaltet die Bestimmung des Serum-Cotinins mit einem hochspezifischen anti-humanen Antikörper. Cotininlevel < 10 µg/l sprechen gegen aktiven Nikotinabusus [46]. Level zwischen 10 - 100 µg/l weisen auf leichten und Werte > 100 µg/l auf starken Nikotinabusus hin [46].

3.3. Statistische Analyse

Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung getestet. Es wurden Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt, Gruppenvergleiche mittels t-Test für unverbundene Stichproben nach Student oder dem exakten Test nach Fisher sowie einfache lineare und logistische Regressionsanalysen. Die Datenanalyse wurde in allen Arbeiten mit StatView Version 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, USA) durchgeführt. Die Berechnung der Receiver Operating Characteristic (ROC) - Kurve sowie die Analyse von Sensitivität und Spezifität des Cotinin-Tests erfolgte mittels MedCalc Version 9.0 (MedCalc, Mariakerke, Belgien). Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1. Die Untersuchung des Muskelmasseverlustes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – Publikation (1)

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 New York Heart Association (NYHA) Klassen II bis III eingeteilt. Die Kriterien hinsichtlich des Muskelmasseverlustes von ≥ 2 Standardabweichungen im Bezug auf die Muskelmasse einer jungen und gesunden Referenzpopulation [40], wurden von 39 (19,5 %) Patienten erfüllt. Diese Gruppe war durchschnittlich 4,5 Jahre älter ($p = 0,01$), hatte ein signifikant geringeres Körpergewicht und einen niedrigeren Body Mass Index (BMI) (beide $p < 0,0001$). Auch die LVEF war bei den Patienten mit Muskelmasseverlust signifikant vermindert gegenüber den herzinsuffizienten Patienten ohne Muskelmasseverlust ($35,0 \pm 11,6$ % vs. $39,8 \pm 13,8$ %, $p = 0,05$). Bei der Medikation gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Weiterhin war die Muskelkraft, sowohl die Bein- ($33,14 \pm 11,11$ kg vs. $40,68 \pm 12,99$ kg, $p = 0,001$), als auch die Armkraft ($28,93 \pm 12,06$ kg vs. $33,5 \pm 9,00$ kg, $p = 0,006$) bei den Patienten mit Verlust an Muskelmasse signifikant vermindert. Auch hinsichtlich der Leistungstests gab es signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Bei der Spiroergometrie waren sowohl die Belastungszeit (Exercise Time, ET, $7,70 \pm 3,80$ min vs. $10,22 \pm 3,00$ min, $p = 0,0003$), als auch die maximale Sauerstoffaufnahme (absoluter Peak VO_2) bei den Patienten mit Muskelmasseverlust signifikant erniedrigt (1173 ± 433 ml/min vs. 1622 ± 456 ml/min, $p < 0,0001$). Eine weitere Einschränkung der Leistungsfähigkeit zeigte sich in der Gehstrecke des 6-Minuten-Gehtests. Diese lag bei den Patienten ohne Muskelmasseverlust bei 442 ± 137 m und war signifikant vermindert bei den Patienten mit Muskelmasseverlust, die eine Gehstrecke von nur 366 ± 142 m bewältigten ($p = 0,005$). Des Weiteren war die Zeit zur Durchführung des 4-Meter-Gehtests bei diesen Patienten signifikant erhöht im Gegensatz zu den Patienten, die keinen Muskelmasseverlust aufwiesen ($4,48 \pm 1,92$ s vs. $3,97 \pm 0,96$ s, $p = 0,002$). Die Korrelationsanalysen ergaben signifikante Zusammenhänge

zwischen der appendikulären Muskelmasse und der Bein- sowie Armkraft und der absoluten, also nicht auf das Körpergewicht adjustierten maximalen Sauerstoffaufnahme (Peak VO₂, p < 0,05). In der logistischen Regression zeigten multivariate Analysen, dass die Diagnose der Sarkopenie unabhängig vom Alter, Geschlecht, Hämoglobinkonzentration (Hb-Konzentration), Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, Komorbiditäten, der NYHA-Klassifikation und der LVEF zu einer verminderten Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie führt, die unterhalb des Medians der Gesamtpopulation liegt. Der Muskelmasseverlust stellt somit eine häufige und klinisch bedeutsame Komorbidität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz dar, deren Auftreten die Möglichkeit zu neuen therapeutischen Interventionen darstellen könnte.

4.2. Nicht-invasive Einschätzung der kardialen Hämodynamik bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – Publikation (2)

In die zweite Studie wurden 37 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, 43 Krebspatienten und 18 gesunde Kontrollen eingeschlossen. Entsprechend des Alters gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und den gesunden Kontrollen. Innerhalb der Gruppen waren die herzinsuffizienten Patienten jedoch signifikant älter als die Krebspatienten (p = 0,01). Das Gewicht war bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz deutlich höher im Vergleich zu dem der anderen Gruppen (beides p < 0,01). Ebenso unterschieden sich die LVEF (um 25 – 30 % niedriger) und das Kreatinin (um ca. 0,3 Einheiten höher) dieser Patienten signifikant von den Werten der Krebspatienten oder der gesunden Kontrollen (beides p < 0,0001). Weiterhin war die Hb-Konzentration der Krebspatienten signifikant niedriger als die der anderen Gruppen (p < 0,0001).

Mittels Nexfin-Messung wurden Parameter wie RR, Hf, CO, SV und dP/dt_{max} bestimmt. Der systolische (p = 0,0002) sowie diastolische (p < 0,003) RR waren signifikant erhöht bei den Krebspatienten und gesunden Kontrollen gegenüber den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Hinsichtlich der Hf gab es signifikante Unterschiede zwischen den Krebspatienten (Hf = 72 ± 10 /min) und den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Hf = 67 ± 13 /min). CO und SV waren bei den

Krebspatienten ($CO = 5,5 \pm 1,2$ l/min; $SV = 78 \pm 15$ ml) am höchsten. Somit gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich CO und SV (beides $p < 0,02$). Die Werte des dP/dt_{max} waren für die Krebspatienten signifikant höher als für die Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ($p = 0,008$).

Korrelationsanalysen zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem SV und dem Alter bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ($r = -0,49$, $p = 0,0021$) und den Krebspatienten ($r = -0,45$, $p = 0,0024$) sowie mit dem Gewicht bei den Krebspatienten ($r = +0,55$, $p = 0,0001$) und der Kontrollpopulation ($r = +0,57$, $p = 0,01$). Weiterhin zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem CO und dem Alter bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ($r = -0,54$, $p = 0,0006$) und den Krebspatienten ($r = -0,49$, $p = 0,0008$) sowie dem Gewicht und der Hf bei den gesunden Kontrollen (Gewicht: $r = +0,67$, $p = 0,003$; HF: $r = +0,50$, $p = 0,03$) und den Krebspatienten (Gewicht: $r = +0,34$, $p = 0,03$; HF: $r = +0,52$, $p = 0,0003$). In der Gruppe der chronisch herzinsuffizienten Patienten (CO: $r = +0,53$, $p = 0,0008$; SV: $r = +0,50$, $p = 0,002$; systolischer RR: $r = +0,77$, $p < 0,0001$) sowie in der der Krebspatienten (CO: $r = +0,45$, $p = 0,003$; SV: $r = +0,39$, $p = 0,01$; systolischer RR: $r = +0,83$, $p < 0,0001$) und der gesunden Kontrollen (CO: $r = +0,47$, $p = 0,047$; SV: $r = +0,47$, $p = 0,0497$; systolischer RR: $r = +0,64$, $p = 0,005$) ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen dP/dt_{max} und dem CO, SV und dem systolischen RR. In zwei Gruppen fand sich eine Korrelation zwischen diastolischem RR und dP/dt_{max} (Krebspatienten: $r = +0,50$, $p = 0,0006$; chronische Herzinsuffizienz: $r = +0,40$, $p = 0,02$). Keine signifikanten Zusammenhänge wurden zwischen dP/dt_{max} und der Hf sowie der LVEF festgestellt.

4.3. Die Beurteilung des Serum-Cotininpiegels bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz: Selbsteinschätzung versus objektiviertem Rauchverhalten – Publikation (3)

In die Studie zur Einschätzung des Rauchverhaltens durch Ermittlung des Cotininpiegels wurden 75 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und 30 gesunde Kontrollen eingeschlossen. Die herzinsuffizienten Patienten waren im Schnitt 64 Jahre alt und in 85 % der Fälle männlich. Die Kriterien der Stadien I und II

der NYHA-Klassifikation erfüllten 73 % der Patienten. Die mittlere LVEF aller Patienten lag bei 30 %. Verglichen mit den gesunden Kontrollen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des BMI, der Leukozytenzahl oder des Kreatininwertes. Signifikant niedrigere Werte für die herzinsuffizienten Patienten ergaben sich hinsichtlich des Cholesterinwertes im Serum (Gesamtcholesterin sowie Lipoproteine geringer [LDL] als auch hoher [HDL] Dichte), der Erythrozytenzahl sowie des Hb-Wertes (alles $p \leq 0,02$). Ein weiterer Unterschied bestand auch in der Geschlechterverteilung. Die Anzahl der Männer in der Kontrollgruppe war signifikant niedriger ($p < 0,01$).

Das anamnestisch erhobene Rauchverhalten zeigte, dass sich 16 (21 %) Patienten zum Zeitpunkt der Befragung als aktive Raucher einstufen und 35 (47 %) als Nicht-Raucher. Innerhalb der letzten Gruppe gaben 24 Patienten (32 %) an, noch nie im Leben geraucht zu haben. In der Kontrollpopulation fanden sich jeweils 10 Probanden pro Gruppe. Die Leukozytenzahl war bei den anamnestisch aktiven Rauchern unter den herzinsuffizienten Patienten höher als bei denen, die angaben, gerade Nicht-Raucher zu sein. Kein Unterschied wurde diesbezüglich beim Hb-Wert festgestellt.

Cotinin war bei 22 (29 %) Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und bei 10 (33,3 %) gesunden Kontrollen im Serum messbar. Bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurden Cotininspiegel von < 10 bis $829 \mu\text{g/l}$ gemessen. Bei 18 von ihnen lag der Spiegel $> 100 \mu\text{g/l}$. Diese erfüllten somit die Kriterien des starken Rauchens. 57 Patienten wiesen Cotininwerte $< 100 \mu\text{g/l}$ auf, wovon 53 Werte $< 10 \mu\text{g/l}$ aufzeigten. In der Kontrollgruppe wurden Cotininlevel von $< 10 \mu\text{g/l}$ bis zu $860 \mu\text{g/l}$ gemessen. Bei 7 gesunden Kontrollen wurden Cotininwerte $> 100 \mu\text{g/l}$ und bei 3 Kontrollen $< 100 \mu\text{g/l}$ festgestellt. Das anamnestisch erhobene Rauchverhalten stimmt bei 10 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht mit dem Serum-Cotininwert überein. Bei 6 von ihnen, welche im Vorfeld behaupteten mit dem Rauchen aufgehört zu haben und bei 4 weiteren, die angaben, noch nie in ihrem Leben geraucht zu haben, wurden Cotininwerte $> 100 \mu\text{g/l}$ gemessen. Dies konnte bei der Kontrollpopulation nicht beobachtet werden. Daneben ergaben Korrelationsanalysen eine Assoziation zwischen dem Cotinin und der Leukozytenzahl ($R = 0,37$, $p < 0,01$) sowie dem Hb-Wert ($R = 0,228$, $p = 0,05$).

5. Diskussion

Hinsichtlich der schlechten Prognose der chronischen Herzinsuffizienz und der Tatsache der ausbleibenden Heilung dieser Erkrankung ist es wichtig, die Lebensqualität der Patienten so gut wie möglich zu gestalten. Diese ist dahingehend beeinträchtigt, dass die Patienten in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind und somit Schwierigkeiten haben, die Aktivitäten des täglichen Lebens zu bestreiten. Deshalb muss ein Fortschreiten der Erkrankung so weit wie möglich verhindert werden. Durch eine kalkulierte medikamentöse Therapie wird gegen Prozesse des kardialen Remodeling, Veränderungen der Hämodynamik und der Zunahme der kardialen Stresssymptomatik bereits erfolgreich vorgegangen. Weiterhin ist es auch von großer Bedeutung, Risikofaktoren auszuschalten, Komorbiditäten zu verhindern und die hämodynamische Situation zu stabilisieren.

Es wurden bereits einige Studien durchgeführt, um diese Begebenheiten zu evaluieren. Es ist jedoch das erste Mal, dass herzinsuffiziente Patienten hinsichtlich ihrer Muskelfunktion anhand klinischer Parameter untersucht wurden (P 1). Der Muskelmasseverlust entsprechend der Definition der Sarkopenie, der bei chronisch herzinsuffizienten Patienten untersucht wurde, zeigte eine Prävalenz von 19,5 %. In unserer Studie hat sich somit eine neue Gruppe unter den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz herauskristallisiert. Diese Patienten hatten zusätzlich im Vergleich zu den Patienten ohne Verlust an Muskelmasse eine reduzierte Leistungsfähigkeit. Die Kraft der Arme sowie der Beine war signifikant vermindert. Sie zeigten eine reduzierte LVEF, schlechtere Werte in der Spiroergometrie, im 6-Minuten- und auch im 4-Meter-Gehtest.

Muskelmasseverlust stellt einen biologischen Prozess des Älterwerdens dar. Die Struktur des Muskels ändert sich. Zum Beispiel wird das Muskelgewebe durch Fettgewebe ersetzt und schnelle Typ 2 Muskelfasern werden in langsame Typ 1 Fasern umgewandelt [47]. Dies führt zum pathophysiologischen Verlust an Muskelmasse, wovon rund 5 – 13 % im Alter zwischen 60 – 70 Jahren betroffen sind [24]; in der Regel ist dieser Prozess jedoch nicht von Gewichtsverlust begleitet. Trotzdem ist Gewichtsverlust, dann als Kachexie bezeichnet, auch bei chronischen Erkrankungen ein wichtiges Thema, speziell im Hinblick auf die Prognose der

Betroffenen. Welche Art von Gewebe von diesem Verlust am meisten betroffen ist, ist derzeit noch nicht erforscht. Man weiß nur, dass die Muskelmasse bei chronischen Erkrankungen früher verloren geht als die Fettmasse [48]. Da in unserer Studie fast 20 % der Patienten vom Muskelmasseverlust betroffen sind und ihr Durchschnittsalter bei 67 Jahren lag, zeigt sich, dass unter den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz offenbar mehr Betroffene zu verzeichnen sind, als eigentlich aufgrund des Alters zu erwarten wäre. So lässt sich annehmen, dass chronische Prozesse einen Einfluss auf die Muskelmasse haben können. Vorangegangene Studien zeigten diesen Einfluss bereits. So wurde in der National Health and Nutrition Survey III-Studie ein vermehrtes Auftreten von Muskelmasseverlust bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz festgestellt [49]. Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und Diabetes mellitus Typ 2 wurden ähnliche Ergebnisse gezeigt [50,51]. Die Gründe dafür sind bisher noch nicht geklärt. Ursächlich könnten inflammatorische Prozesse sein, die zu metabolischen Veränderungen führen, bei denen proinflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL) 6 und der Tumor Nekrose Faktor (TNF)- α katabole Stoffwechselforgänge anstoßen [52] und diese wiederum den Proteinabbau zum Beispiel über die Aktivierung des Ubiquitin-Proteasom-Pathways induzieren [53].

Im Allgemeinen führt der Muskelmasseverlust im Alter zu einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit [25] mit einem erhöhten Sturzrisiko [26] und einer Zunahme der Mortalität [54]. Da die Leistungsfähigkeit und somit die Lebensqualität bei den Patienten mit Herzinsuffizienz allein schon aufgrund der Pumpschwäche eingeschränkt ist, ist die Erhaltung der Muskelmasse und Muskelfunktion sehr wichtig, um weiteren Beeinträchtigungen entgegenzuwirken. Therapeutische Optionen stellen momentan sportliche Aktivität [55] und die Substitution von essenziellen Aminosäuren [56], Hormonen [57] oder dem Vitamin D [58] dar. Evidenz aus randomisierten, verblindeten Studien ist jedoch nur für die sportliche Aktivität publiziert [59].

Wichtig auch für die Entwicklung und Wirksamkeit neuer Therapien und zur Therapieoptimierung sind die zuverlässigen anamnestisch erhobenen Aussagen der Patienten. Eine weitere von uns durchgeführte Studie (P 3) zeigt Möglichkeiten der Überprüfung der Rauchgewohnheiten von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Dies ist wichtig um herauszufinden, von welchen Risikofaktoren die Patienten

betroffen sind, um diese verhaltenstherapeutisch beeinflussen zu können. Mit dem Chemilumineszenz-Immunoassay konnten Cotininlevel bei 29 % unserer Patienten und bei 33 % der gesunden Kontrollen gemessen werden. Dabei konnte bei 16,9 % der untersuchten Patienten ein Missverhältnis zwischen dem objektiven, durch die Patienten selbst angegebenen Rauchverhalten und dem tatsächlichen, durch Cotininbestimmung belegtem Rauchverhalten, festgestellt werden. Bei den gesunden Kontrollen gab es diesbezüglich keine Diskrepanz.

Bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurden bei 17,1 % Cotininwerte ermittelt, die für aktives Rauchen sprechen, obwohl sich die Patienten selbst als Ex-Raucher bezeichneten. Dabei bedarf es nur rund vier Tage des Nichtrauchens, um auf Cotininwerte eines aktuellen Nichtrauchers zu kommen [60]. Typische Plasma-Cotininlevel für aktive Raucher liegen um 300 µg/l; dies entspricht einem täglichen Nikotinkonsum von etwa 24 mg. Beim Rauchen einer Zigarette wird durchschnittlich 1 mg Nikotin absorbiert [61]. Ähnliche Ergebnisse wurden schon in vorangegangenen Studien gezeigt. So wurde Cotinin als Biomarker auch benutzt, um das anamnestisch erhobene Rauchverhalten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu validieren [62]. Korrelationsanalysen unserer Studie (P 3) ergaben weiterhin einen Zusammenhang zwischen dem Cotininspiegel und der Leukozytenzahl. Auch Parry *et al.* [63] fanden erhöhte Leukozytenwerte bei aktiven Rauchern und Ex-Rauchern (> 5 Jahre) im Gegensatz zu Personen, die nie in ihrem Leben geraucht hatten. Wie auch schon in der Literatur beschrieben [64], waren auch in unserer Studie (P 3) die Hämoglobinwerte signifikant höher bei Rauchern als bei den Nichtrauchern. Grund dafür ist am ehesten die Erhöhung des Kohlenmonoxid-Gehaltes im Blut durch den Tabakrauch [64,65]. Unabhängig von der Wirkung des Rauchens auf Mortalität und Morbidität hat diese auch einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. So stellten Conrad *et al.* in einer Studie zu dem Gesundheitsstatus bei Rauchern mit Herzinsuffizienz fest, dass die Lebensqualität im 1-Jahres Follow-up signifikant niedriger war als bei der Erstuntersuchung [31]. Dies zeigt, wie wichtig auch die Reduktion von Risikofaktoren bei der chronischen Herzinsuffizienz ist.

Weiterhin spielt die frühzeitige Erkennung von Veränderungen der Hämodynamik eine wichtige Rolle für den klinischen Verlauf der Patienten und die Möglichkeit zur Anpassung entsprechender Therapien. So sind insbesondere die Indikation zur Veränderung der medikamentösen Therapie und die Implantation von Geräten wie

implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD), auf eine Verschlechterung der LVEF abgestimmt [2]. Andere Parameter sind in dieser Hinsicht kaum evaluiert, könnten allerdings durchaus hilfreiche Hinweise geben, vorausgesetzt, sie sind in der klinischen Routine leicht zu erfassen. In einer weiteren Arbeit (P 2) konnte die Anwendung der Finapres-Methode zur Messung einiger klinisch wichtiger kardialer Parameter wie des CO und des SV auf nicht-invasivem Weg gezeigt werden. Eine Methode, die es schnell und vor allem auf einer einfachen Art und Weise auch im klinischen Alltag möglich macht, für den Patienten wichtige Werte, zur Einschätzung der Entwicklung seines klinischen Verlaufs, zu ermitteln. Sicherlich können diese Werte mittels der Echokardiographie ermittelt werden, allerdings ist diese nicht überall verfügbar und benötigt immer einen erfahrenen Untersucher. Wie allgemein üblich, haben auch wir in unserer Studie bisher die LVEF als Kriterium für eine eingeschränkte Herzfunktion herangezogen. Man muss jedoch bedenken, dass dieser Parameter eine geringe Spezifität für die Kontraktilität des Herzmuskels hat. Deshalb sind SV und dp/dt_{max} aufgrund ihrer Unabhängigkeit von der Hf, Vorlast, Nachlast sowie dem kardialen Remodeling [66] unter Umständen besser geeignet. Ein erhöhtes CO und eine erhöhte Hf sprechen für die Entwicklung kardialer Störungen [67]. Bei unseren Patienten (P 2) fand sich ein signifikant erhöhtes CO bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und den Krebspatienten verglichen mit den gesunden Kontrollen. Genau dies spiegelte sich innerhalb der Gruppen auch für die Werte des SV wider. DP/dt_{max} war bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz am niedrigsten und bei den Krebspatienten am höchsten.

Durch die Identifikation von Risikofaktoren, Komorbiditäten und die einfache nicht-invasive Einschätzung der kardialen Hämodynamik könnten sich Patienten mit Herzinsuffizienz schneller erkennen und sich leichter einer Therapie zuführen lassen.

Literaturverzeichnis

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
2. 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;14:803-69.
3. Rickenbacher P. Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie. *Swiss Med Forum* 2001;1/2:4-9.
4. Stewart S, Macintyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22.
5. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
6. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1527-60. Erratum in: *Eur Heart J* 2001;22:2217-8.
7. Mann DL. Herzinsuffizienz und Cor Pulmonale. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrisons Innere Medizin*. 17. Auflage. Berlin, Deutschland: ABW Wissenschaftsverlag, 2009:1778:1791.
8. Levick JR. Coordinated cardiovascular responses. In: Levick JR. *Cardiovascular Physiology*. 3rd ed. London, Great Britain: Arnold, 2000:353-371.
9. DynaPulse Hemodynamic Parameters, abgerufen am 30.05.2013 auf <https://cdac.pulsemetric.com/Reports/HemodynamicDefs.htm>
10. Kass DA, Maughan WL, Guo ZM, Kono A, Sunagawa K, Sagawa K.. Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships. *Circulation* 1987;76:1422-36.
11. <http://www.pubmed.gov> (abgerufen am 28.05.2013).
12. von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: can we treat? What to treat?. *Heart Fail Rev* 2012;17:203-10.

13. Ferreira SM, Guimarães GV, Cruz FD, et al. Anemia and renal failure as predictor of risk in a mainly non-ischemic heart failure population. *Int J Cardiol* 2010;141:198-200.
14. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res* 2013, im Druck, doi: 10.1177/1479164112471064.
15. von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2007;73:298-309.
16. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-678.
17. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-1996.
18. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818-827.
19. Vermees E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003;107:1291-6.
20. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349:1050-3.
21. Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009;13:708-12.
22. Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95:1717-27.
23. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127:990S-991S.
24. Morley JE, Kim MJ, Haren MT, Kevorkian R, Banks WA. Frailty and the aging male. *Aging Male* 2005;8:135-40.
25. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:889-96.
26. Szulc P, Beck TJ, Marchand F, Delmas PD. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men--the MINOS study. *J Bone Miner Res* 2005;20:721-9.

27. Benowitz NL. Nicotine Addiction. *New Engl J Med* 2010;362:2295-303.
28. Shah AM, Pfeffer MA, Hartley LH, et al. Risk of All-Cause Mortality, Recurrent Myocardial Infarction, and Heart Failure Hospitalization Associated With Smoking Status Following Myocardial Infarction With Left Ventricular Dysfunction. *Am J Cardiol* 2010;106:911-916.
29. U.S. Environmental Protection agency, Respiratory Health Effects of Passive Smoking (Also Known as Exposure to Secondhand Smoke or Environmental Tobacco Smoke ETS), U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Office of Health and Environmental Assessment, Washington, D.C., EPA/600/6-90/006F, 1992. abgerufen am 29.05.2013 auf <http://cfpub2.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=2835>
30. Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *BMJ* 2004;329:200-5.
31. Conard MW, Haddock CK, Carlos Poston WS, Spertus JA. The Impact of Smoking Status on the Health Status of Heart Failure Patients. *Congest Heart Fail* 2009;15:82-6.
32. 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;1:1-5.
33. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-23.
34. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 1995;332:556-61.
35. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercising testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics* 1963;32:742-56.
36. Naughton J, Sevellus G, Balke B. Physiologic responses of normal and pathologic subjects to a modified work capacity test. *J Sports Med* 1963;31:201.
37. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1990;52:214-218.
38. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1106-12.

39. Fuller NJ, Laskey MA, Elia M. Assessment of the composition of major body regions by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), with special reference to limb muscle mass. *Clin Physiol* 1992;12:253-66.
40. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001;137:231-43.
41. Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol* 1997;83:229-39.
42. Penáz J, Voigt A, Teichmann W. [Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement]. *Z Gesamte Inn Med* 1976;31:1030-3.
43. Molhoek GP, Wesseling KH, Settels JJ, et al. Evaluation of the Penáz servo-plethysmo-manometer for the continuous, non-invasive measurement of finger blood pressure. *Basic Res Cardiol* 1984;79:598-609.
44. Boehmer RD. Continuous, real-time, noninvasive monitor of blood pressure: Penaz methodology applied to the finger. *J Clin Monit* 1987;3:282-7.
45. Martina JR, Westerhof BE, van Goudoever J, et al. Noninvasive continuous arterial blood pressure monitoring with Nexfin®. *Anesthesiology* 2012;116:1092-103.
46. Eskenazi B, Prehn AW, Christianson RE. Passive and active maternal smoking as measured by serum cotinine: The effect on birth weight. *Am J Public Health* 1995;85:395-398.
47. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010;21:543-59.
48. 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.
49. Foley RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ, Murray AM. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol* 2007;27:279-86.
50. Sergi G, Coin A, Marin S, et al. Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006;100:1918-24.
51. Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care* 2010;33:1497-9.
52. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006;119:526.e9-17.

53. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008;12:433-50.
54. Bunout D, de la Maza MP, Barrera G, Leiva L, Hirsch S. Association between sarcopenia and mortality in healthy older people. *Australas J Ageing* 2011;30:89-92.
55. Koster A, Visser M, Simonsick EM, et al. Association between fitness and changes in body composition and muscle strength. Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:219-26.
56. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa , et al. Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol* 2008;101:69E-77E.
57. Atkinson RA, Srinivas-Shankar U, Roberts SA, et al. Effects of testosterone on skeletal muscle architecture in intermediate-frail and frail elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:1215-9.
58. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-72.
59. Gielen S, Sandri M, Kozarez I, et al. Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: the randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging catabolism study. *Circulation* 2012;125:2716-27.
60. Gilbert DD. Chemical analyses as validators in smoking cessation programs. *J Behav Med* 1993;16:295-308.
61. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev* 1996;18:188-204.
62. From Attebring M, Herlitz J, Berndt AK, Karlsson T, Hjalmarson A. Are patients truthful about their smoking habits? A validation of self-report about smoking cessation with biochemical markers of smoking activity amongst patients with ischaemic heart disease. *J Intern Med* 2001;249:145-51.
63. Parry H, Cohen S, Schlarb JE, et al. Smoking, alcohol consumption, and leukocyte counts. *Am J Clin Pathol* 1997;107:64-7.
64. Milman N, Pedersen AN. Blood haemoglobin concentrations are higher in smokers and heavy alcohol consumers than in non-smokers and abstainers: should we adjust the reference range? *Ann Hematol* 2009;88:687-94.

65. Scherer G. Carboxyhemoglobin and thiocyanate as biomarkers of exposure to carbon monoxide and hydrogen cyanide in tobacco smoke. *Exp Toxicol Pathol* 2006;58:101-24.
66. Borlaug BA, Kass DA. Invasive hemodynamic assessment in heart failure. *Heart Fail Clin* 2009;5:217-28.
67. Messerli FH, Ventura HO, Reisin E, et al. Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output. *Circulation* 1982;66:55-60.

Ausgewählte Publikationen

Publikation 1:

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;34:512-519.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1093%2Feurheartj%2Fehs381>)

Impact Factor: 14.097

Publikation 2:

von Haehling S, Lainscak M, Kung T, Cramer L, **Fülster S**, Pelzer U, Hildebrandt B, Sandek A, Schefold JC, Rauchhaus M, Doehner W, Anker SD.

Non-invasive assessment of cardiac hemodynamics in patients with advanced cancer and with chronic heart failure: a pilot feasibility study.

Archives of Medical Science 2013;9:261-7.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.5114%2Faoms.2013.34574>)

Impact Factor: 1.067

Publikation 3:

Ebner N, Földes G, Szabó 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.

Clinical Research in Cardiology 2013;102:95-101.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1007%2Fs00392-012-0499-0>)

Impact Factor: 3.667

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Publikation 1

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.

Beitrag im Einzelnen: Aktive Durchführung der dargestellten Untersuchungstechniken und Methoden an Patienten, die im Zeitraum von März bis Dezember 2010 eingeschlossen wurden; Erstellung der Datenbank; statistische Auswertung; Interpretation und graphische Darstellung der Studienergebnisse; Erstellung der ersten Version des Manuskriptes einschließlich Literaturrecherche und Begleitung im Begutachtungsprozess.

Publikation 2

von Haehling S, Lainscak M, Kung T, Cramer L, **Fülster S**, Pelzer U, Hildebrandt B, Sandek A, Schefold JC, Rauchhaus M, Doehner W, Anker SD. Non-invasive assessment of cardiac hemodynamics in patients with advanced cancer and with chronic heart failure: a pilot feasibility study. *Arch Med Sci* 2013.

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der dargestellten Untersuchungstechniken und Methoden bei einem Teil des Patientenkollektives; Unterstützung bei der Überarbeitung des Manuskriptes.

Publikation 3

Ebner N, Földes G, Szabó 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.

Beitrag im Einzelnen: Unterstützung bei der Diskussion der Ergebnisse und der Überarbeitung des Manuskriptes.

Unterschrift, Datum, Stempel
des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Publikationen:

1. **Fülster S**, von Haehling S. A prospective study of the associations between 25-hydroxyvitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(1):138.

Impact Factor: 3.160

2. 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;162:77-85.

Impact Factor: 5.509

3. Ebner N, Földes G, Szabó 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;102:95-101.

Impact Factor: 3.667

4. **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;34:512-9.

Impact Factor: 14.097

5. von Haehling S, Lainscak M, Kung T, Cramer L, **Fülster S**, Pelzer U, Hildebrandt B, Sandek A, Schefold JC, Rauchhaus M, Doehner W, Anker SD. Non-invasive assessment of cardiac hemodynamics in patients with advanced cancer and with chronic heart failure: a pilot feasibility study. *Arch of Med Sci* 2013;9:261-7.

Impact Factor: 1.067

6. Tacke M, Ebner N, Boschmann M, Jarius A, Valentova M, **Fülster S**, Sandek A, 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 Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *J Am Med Dir Assoc*. Im Druck

Impact Factor: 5.302

Vorträge:

Fülster S., „Sarcopenia – First Results from the SICA-HF Study“, *SICA-HF 3rd PGB Meeting, 2011, Rom, Italien.*

Poster:

1. **Fülster S.**, Kung T, Sandek A, Tacke M, Valentova M, Lokau S, Doehner W, Anker SD, von Haehling S., Sarcopenia in Patients with Chronic Heart Failure – Results from the SICA-HF Study. *77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 2011, Mannheim.*

2. **Fülster S.**, Kung T, Sandek A, Tacke M, Valentova M, Lokau S, Doehner W, Anker SD, von Haehling S., Sarcopenia in Patients with Chronic Heart Failure – Results from the SICA-HF Study. *ESC Heart Failure Congress, 2011, Göteborg, Schweden.*

3. Valentová M, Murín J, Krause C, **Fülster 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. *6th Cachexia Conference, 2011, Mailand, Italien.*

4. Tacke M, Ebner N, **Fülster S.**, Valentova M, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. The association glucagon-like peptide (GLP-1) with resting energy expenditure and endothelial function in chronic heart failure. *ESC Heart Failure Congress, 2012, Belgrad, Serbien.*

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Susann Fülster, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Risikofaktoren, Komorbiditäten und hämodynamische Veränderungen 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 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.“

Datum:

Unterschrift

Danksagung

Diese Arbeit ist das Ergebnis meiner Forschungszeit in der Abteilung für Angewandte Kachexieforschung, Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Campus Virchow Klinikum, der Charité. Hiermit möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für die freundliche Aufnahme, die angenehme Atmosphäre und die stetige Hilfsbereitschaft ganz herzlich bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Stefan Anker für die Ermöglichung dieser Arbeit, der Bereitstellung des Themas sowie der organisatorischen Unterstützung.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Dr. Stephan von Haehling für die Betreuung und den Beistand während des gesamten Prozesses bedanken. Für die Einleitung ins Thema, die Besprechung von Lösungsansätzen, die Anleitung zum Umgang statistischer Fragestellungen, die Diskussion der Ergebnisse sowie für die Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit.

An dieser Stelle möchte ich auch Stefanie Lokau, Thomas Kung und Dr. Tibor Szabó für die Einarbeitung in die Untersuchungsmethoden und für ihre Hilfestellungen danken. Auch Nicole Ebner und Miroslava Valentová möchte ich für ihre Hilfsbereitschaft herzlich Danke sagen.

Ein außerordentlich großes Dankeschön gilt meinen Eltern und meinem Bruder. Nicht nur für den Beistand und aufmunternden Zuspruch bei der Fertigstellung dieser Arbeit, vor allem auch für die Hilfe und liebevolle Unterstützung im gesamten Studium bin ich euch über alles dankbar. Ohne euch wäre das alles nicht möglich gewesen.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meinen Freundinnen Janin Dziamski und Annina Schulz, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen.