

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kardiovaskuläre Funktion und Prädiktoren der
Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Kolorektalem Karzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Larissa Brandao Landim Cramer
aus Fortaleza (Brasilien)

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abstrakt in deutscher Sprache | 3 |
| Abstrakt in englischer Sprache | 5 |
| Eidesstaatliche Versicherung | 7 |
| Anteilerklärung | 8 |
| Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM) | 9 |
| Druckexemplar der ausgewählten Publikation | 10 |
| Lebenslauf | 20 |
| Publikationsliste | 23 |
| Danksagung | 24 |

Abstrakt in deutscher Sprache

ZIEL: Patienten mit Kolorektalem Karzinom (KRK) leiden häufig unter Luftnot und Müdigkeit. Diese Symptome kommen auch regelmäßig bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHI) vor. Wir stellten daher die Hypothese auf, dass beide Krankheitsbilder ähnliche Mechanismen der kardiovaskulären Beeinträchtigung aufweisen.

METHODEN: Wir untersuchten 50 Patienten mit KRK, 51 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und 51 gesunde Kontrollen. Die KRK Gruppe wurde in zwei Subgruppen unterteilt: Patienten, die bereits mit Chemotherapie behandelt wurden (n=26) und Chemotherapie-naïve Patienten (n=24). Leistungsfähigkeit (Spiroergometrie), kardiale Funktion (Echokardiographie), Herzfrequenzvariabilität (Holter), Körperzusammensetzung (DEXA (dual energy X-ray absorptiometry)) und Laborwerte wurden untersucht.

ERGEBNIS: Im Vergleich zu Kontrollen war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (KRK: 59.4, Kontrollen: 62.5%) und die anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme gemessene Leistungsfähigkeit (peakVO₂ KRK: 21.8, Kontrollen: 28.0 mL/kg/min) bei Patienten mit KRK signifikant vermindert (beide p<0.02). Die Herzfrequenzvariabilität war deutlich eingeschränkt bei Patienten mit KRK im Vergleich zu Kontrollen (alle p<0.008). Im Vergleich zu Kontrollen wiesen Patienten mit KRK verminderte Magermasse in den Beinen und höhere Werte von endothelium-derived C-terminal-pro-endothelin-1 auf (beide p<0.02). Die meisten Parameter der kardialen Funktion waren sowohl bei Chemotherapie-vorbehandelten als auch bei Chemotherapie-naïven Patienten signifikant schlechter, insbesondere im Bezug auf Leistungsfähigkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Magermasse und Herzfrequenzvariabilität (alle p<0.05 vs. Kontrollen).

SCHLUSSFOLGERUNG: Unsere Studie konnte erstmals zeigen, dass Patienten mit KRK eine eingeschränkte kardiovaskuläre Funktion aufweisen. Von großer Bedeutung ist dabei, dass die Unterschiede unabhängig von einer Vorbehandlung mit Chemotherapie nachweisbar waren. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass Patienten mit KRK von einer medikamentösen Therapie der kardiovaskulären Funktion profitieren können.

Abstract in englischer Sprache

OBJECTIVE: Patients with colorectal cancer (CRC) often display dyspnea and fatigue. These are also frequent symptoms in patients with chronic heart failure. We hypothesized that similar patterns of cardiovascular perturbations are present in the two clinical entities.

METHODS: We prospectively studied 50 patients with CRC, 51 patients with chronic heart failure and 51 control subjects. The CRC group was divided into two subgroups: patients already undergoing chemotherapy (n=26) and chemotherapy-naive patients (n=24). Exercise capacity (spiroergometry), cardiac function (echocardiography), heart rate variability (holter electrocardiogram), body composition (dual energy X-ray absorptiometry), and blood parameters were assessed.

RESULTS: Compared to controls, left ventricular ejection fraction (CRC: 59.4, control: 62.5%) and exercise performance as assessed by peak oxygen consumption (peakVO₂ CRC: 21.8, control: 28.0 mL/kg/min) were significantly reduced in CRC patients (both p<0.02). Markers of heart rate variability were markedly impaired in CRC patients compared to control subjects (all p<0.008). Compared to controls, the CRC group also showed reduced lean mass in the legs and higher levels of the endothelium-derived C-terminal-pro-endothelin-1 (both p<0.02). Major determinants of cardiovascular function were impaired in chemotherapy-treated and in chemotherapy naive patients, particularly with regards to exercise capacity, left ventricular ejection fraction, lean mass, and heart rate variability (all p<0.05 vs. controls).

CONCLUSIONS: Our study shows that some parameters of cardiovascular function are impaired in patients with CRC. Even more important, our findings are evident independent of whether or not patients were undergoing chemotherapy.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Larissa Brandao Landim Cramer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Kardiovaskuläre Funktion und Prädiktoren der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Kolorektalem Karzinom“ 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 Betreuer, 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

Ausführliche Anteilserklärung

Larissa Brandao Landim Cramer hatte folgenden Anteil an der vorgelegten Publikation:

Cramer L, Hildebrandt B, Kung T, Wichmann K, Springer J, Sandek A, Valentova M, Stojakovic T, Scharnagl H, Riess H, D. Anker S, von Haehling S. Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. Journal of the American College of Cardiology, 2014.

Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung, Aufklärung und Untersuchung aller Probanden, selbständige Erstellung und Aktualisierung der Datenbank, Durchführung der statistischen Analyse, Literaturrecherche, eigenständige Manuskripterstellung, Korrektur des Manuskripts unter wissenschaftlicher Anleitung von 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 Knowledge)

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME ? HELP

2013 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 125)

Navigation icons: back, forward, search, etc.

Page 1 of 7

Ranking is based on your journal and sort selections.

| Mark | Rank | Abbreviated Journal Title (linked to journal information) | 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 | J AM COLL CARDIOL | 0735-1097 | 79235 | 15.343 | 14.669 | 3.745 | 455 | 7.0 | 0.20014 | 5.365 |
| <input type="checkbox"/> | 2 | CIRCULATION | 0009-7322 | 158661 | 14.948 | 15.326 | 2.934 | 533 | 9.2 | 0.28802 | 5.894 |
| <input type="checkbox"/> | 3 | EUR HEART J | 0195-668X | 36613 | 14.723 | 13.120 | 2.772 | 334 | 5.6 | 0.11136 | 4.681 |
| <input type="checkbox"/> | 4 | CIRC RES | 0009-7330 | 47185 | 11.089 | 10.759 | 2.450 | 262 | 8.5 | 0.09281 | 3.826 |
| <input type="checkbox"/> | 5 | NAT REV CARDIOL | 1759-5002 | 2196 | 10.154 | 10.058 | 2.057 | 53 | 2.9 | 0.01314 | 3.812 |
| <input type="checkbox"/> | 6 | JACC-CARDIOVASC INTE | 1936-8798 | 4558 | 7.440 | 7.424 | 1.265 | 132 | 3.2 | 0.02873 | 2.911 |
| <input type="checkbox"/> | 7 | JACC-CARDIOVASC IMAG | 1936-878X | 3744 | 6.986 | 6.706 | 2.050 | 100 | 3.2 | 0.02309 | 2.620 |
| <input type="checkbox"/> | 8 | CIRC-CARDIOVASC INTE | 1941-7640 | 2311 | 6.982 | 6.950 | 0.659 | 82 | 2.9 | 0.01584 | 2.931 |
| <input type="checkbox"/> | 9 | CIRC-CARDIOVASC IMAG | 1941-9651 | 2341 | 6.752 | 6.947 | 0.952 | 125 | 2.9 | 0.01403 | 2.629 |
| <input type="checkbox"/> | 10 | EUR J HEART FAIL | 1388-9842 | 6854 | 6.577 | 5.511 | 1.396 | 159 | 4.4 | 0.02270 | 1.707 |
| <input type="checkbox"/> | 11 | INT J CARDIOL | 0167-5273 | 15179 | 6.175 | 5.101 | 0.926 | 1441 | 4.3 | 0.03537 | 1.289 |
| <input type="checkbox"/> | 12 | HEART | 1355-6037 | 15342 | 6.023 | 5.233 | 1.744 | 234 | 6.3 | 0.03872 | 1.742 |
| <input type="checkbox"/> | 13 | BASIC RES CARDIOL | 0300-8428 | 3697 | 5.955 | 5.607 | 1.459 | 85 | 4.7 | 0.00946 | 1.512 |
| <input type="checkbox"/> | 14 | CIRC-HEART FAIL | 1941-3289 | 2602 | 5.945 | 6.513 | 1.178 | 146 | 3.1 | 0.01720 | 2.764 |

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Quellenangabe:

Cramer L, Hildebrandt B, Kung T, Wichmann K, Springer J, Sandek A, Valentova M, Stojakovic T, Scharnagl H, Riess H, D. Anker S, von Haehling S (2014). Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, 64:1310-1319.

DOI-Verlinkung zum Original-Artikel:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.948>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

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 (2013). Non-invasive assessment of cardiac hemodynamics in patients with advanced cancer and with chronic heart failure: a pilot feasibility study. *Archives of Medical Science*, 9:261-267. Impact Factor 1.89

Valentova M, von Haehling S, Krause C, Ebner N, Steinbeck L, **Cramer L**, Doehner W, Murin J, Anker SD, Sandek A (2013). Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction. *International Journal of Cardiology*, 169:219-224.

Impact Factor 6.175

Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, Scherbakov N, **Cramer L**, Rauchhaus M, Grosse-Herrenthey A, Krueger M, von Haehling S, Doehner W, Anker SD, Bauditz J (2014). Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 64, 1092-1102.

Impact Factor 15.343 (2013)

Cramer L, Hildebrandt B, Kung T, Wichmann K, Springer J, Sandek A, Valentova M, Stojakovic T, Scharnagl H, Riess H, D. Anker S, von Haehling S (2014). Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, 64:1310-1319.

Impact Factor 15.343 (2013)

Danksagung

Mein großer Dank für die Überlassung des interessanten Themas und der fachlichen Unterstützung gilt Herrn PD Dr. Dr. Stephan von Haehling.

Herrn Professor Dr. Stefan Anker bin ich zu Dank verpflichtet für die Möglichkeit der Durchführung der experimentellen Arbeiten in seiner Arbeitsgruppe „Angewandte Kachexieforschung“.

Für die sehr gute und immer kollegiale Zusammenarbeit in der Arbeitsgruppe danke ich Thomas Kung, Nicole Ebner, Anja Sandek und Miroslava Valentova sehr herzlich.

Ich danke dem Verlag Elsevier für die Möglichkeit, meinen Artikel im Rahmen dieser Dissertation veröffentlichen zu dürfen.

Ich bin Gott und meiner Familie, insbesondere meinem Mann Thorsten Cramer, für die alltägliche Unterstützung sehr dankbar.