

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

DISSERTATION

Klinische Bedeutung von Begleiterkrankungen  
der chronischen Herzinsuffizienz

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Matthias Tacke

aus Berlin

Datum der Promotion: 5. Dezember 2014

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1. Abstrakt (deutsch) .....	3
2. Abstract (english) .....	4
3. Einführung und Zielsetzung .....	5
3.1. Chronische Herzinsuffizienz .....	5
3.2. Rauchen .....	5
3.3 Muskelschwund und funktioneller Status.....	6
3.4 Muskelschwund und Ruhe-Nüchtern-Umsatz.....	6
3.5 GLP-1 und Ruhe-Nüchtern-Umsatz .....	7
3.6 Zielsetzung.....	7
4. Methodik .....	8
4.1 Rauchen .....	8
4.1.1 Studienpopulation .....	8
4.1.2 Cotinin und andere Laborparameter .....	8
4.2 Muskelschwund und Ruhe-Nüchtern-Umsatz.....	9
4.2.1 Studienpopulation .....	9
4.2.2 Muskelschwund .....	9
4.2.3 Funktioneller Status .....	9
4.2.4 Ruhe-Nüchtern-Umsatz .....	10
4.2.5 GLP-1 und andere Laborparameter.....	10
4.3 Statistische Auswertung .....	10
5. Ergebnisse .....	11
5.1 Rauchen .....	11
5.1.1 Studienpopulation .....	11
5.1.2 Cotinin-Werte .....	11
5.1.3 Cotinin-Werte versus Eigenangaben zum Raucherstatus .....	12
5.2 Muskelschwund und Ruhe-Nüchtern-Umsatz.....	12
5.2.1 Studienpopulation .....	12
5.2.2 Funktioneller Status .....	13
5.2.3 Ruhe-Nüchtern-Umsatz .....	13
5.2.4 GLP-1 .....	14
6. Diskussion .....	14

## Inhaltsverzeichnis

6.1. Rauchen .....	14
6.2 Muskelschwund und funktioneller Status.....	15
6.3 Muskelschwund und Ruhe-Nüchtern-Umsatz.....	16
6.4 GLP-1 und Ruhe-Nüchtern-Umsatz .....	17
6.5 Abschließende Bemerkung.....	17
7. Literaturverzeichnis.....	18
Eidesstattliche Versicherung .....	20
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen .....	22
Publikation 1 .....	22
Publikation 2.....	30
Publikation 3.....	39
Lebenslauf .....	45
Publikationsliste .....	48
Danksagung.....	49

### 1. Abstrakt (deutsch)

**Einleitung:** Die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz (CHI) wird durch Begleiterkrankungen beeinflusst. Wir untersuchten Rauchen, Muskelschwund und Ruhe-Nüchtern-Umsatz (RNU) bei CHI. Rauchen ist assoziiert mit einer schlechteren Prognose bei CHI. Wir prüften die Richtigkeit der Eigenangaben von CHI-Patienten zum Rauchverhalten. Wir untersuchten Prävalenz und klinische Auswirkung von Muskelschwund auf den funktionellen Status bei CHI. Wir testeten zudem, ob der RNU bei CHI-Patienten mit Muskelschwund, dessen Ursache vor allem ein gesteigerter Proteinkatabolismus ist, erhöht ist. Zuletzt prüften wir, ob Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), ein Zielmolekül der Therapie des Typ 2-Diabetes, Einfluss hat auf den RNU bei CHI, wie es schon für Gesunde bekannt ist. **Methodik:** Die Angaben von 75 Patienten mit CHI und 30 gesunden Kontrollen zu ihrem Rauchverhalten wurden mit dem durch die Bestimmung von Serumcotinin objektivierbaren Raucherstatus verglichen. Bei 200 Patienten mit CHI wurde mittels Dual-Energy X-ray Absorptiometry die appendikuläre Skelettmuskelmasse bestimmt und Muskelschwund in Anlehnung an Sarkopenie-Kriterien definiert. Der funktionelle Status wurde mittels Hand- und Beinkraft, Sechs-Minuten- und Vier-Meter-Gehtest sowie einer Laufbandspiroergometrie ermittelt. In einer Subgruppe aus 166 Patienten und bei 27 gesunden Kontrollen bestimmten wir außerdem den RNU mittels indirekter Kalorimetrie und unter diesen bei 55 Patienten den Nüchternwert von Plasma-GLP-1. **Ergebnisse:** Von 75 Patienten (Alter  $64 \pm 16$  Jahre, 85 % männlich) gaben 16 an, aktive Raucher zu sein. Die Cotinin-Werte klassifizierten jedoch auch 10 nach Eigenangaben Nicht-Raucher als Raucher. Unter den Gesunden gab es keine Nicht-Übereinstimmungen. Die Prävalenz des Muskelschwundes betrug 19,5 % unter 200 CHI-Patienten (Alter  $66,9 \pm 10,4$  Jahre, 79,5 % männlich). Diese Patienten hatten eine geringere Hand- und Beinkraft, legten eine kürzere Distanz im Sechs-Minuten-Gehtest zurück und waren langsamer im Vier-Minuten-Gehtest (alle  $p < 0,01$ ). Muskelschwund war assoziiert mit einer verminderten maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie ( $p < 0,0001$ ). Patienten mit Muskelschwund hatten keinen signifikant verschiedenen RNU adjustiert für fettfreie Masse im Vergleich mit Patienten ohne Muskelschwund oder Kontrollen ( $p = 0,69$ ). Nüchtern-GLP-1 zeigte keine signifikante Korrelation mit dem RNU ( $p = 0,49$ ). **Schlussfolgerung:** Der tatsächliche Raucherstatus wird häufig, vermutlich wegen des Faktors soziale Erwünschtheit, verschleiert. Muskelschwund ist häufig und hat einen negativen Einfluss auf den funktionellen Status von CHI-Patienten, jedoch ist der RNU dieser Patienten nicht erhöht, vermutlich weil der erhöhte Proteinkatabolismus vor allem in Stadien der Dekompensation auftritt. Eine Erhöhung des RNU trägt wahrscheinlich nicht zum Gewichtsverlust bei GLP-1-basierten Therapien bei.

## 2. Abstract (english)

### 2. Abstract (english)

**Introduction:** The prognosis of chronic heart failure (HF) is influenced by co-morbidities. We investigated smoking, muscle wasting and resting energy expenditure (REE) in patients with HF. Smoking is associated with a poorer prognosis in HF. We aimed to verify self-reported smoking behavior. We assessed prevalence and clinical effect of muscle wasting on the patients' functional status. Muscle wasting is the consequence of an enhanced protein catabolism. Therefore, we tested whether REE is elevated in HF-patients with muscle wasting. Finally, glucagon-like peptide 1 (GLP-1), a target of medical therapy in type 2 diabetes, influences REE in healthy subjects. We investigated its impact on REE in HF. **Methods:** Self-reported smoking behavior of 75 patients with HF and 30 healthy controls was compared to the objective smoking status assessed by serum cotinine. In 200 HF-patients, appendicular skeletal muscle mass was evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry. Muscle wasting was defined according to criteria used to describe sarcopenia. Functional status was assessed by maximum handgrip and quadriceps strength, a 6-minute-walk test, a 4-m-walk test and a spiroergometry. In a subgroup of 166 patients and in 27 controls, REE was measured by indirect calorimetry. Among these, fasting GLP-1-levels were measured in plasma of 55 patients. **Results:** Out of 75 patients (age  $64 \pm 16$  years, 85 % male), 16 stated to be current active smokers. However, according to cotinine values, 10 of the self-reported non-smokers were classified as smokers. Among healthy controls, no disagreement was found. A total of 19.5 % of 200 HF-patients (age  $66.9 \pm 10.4$  years, 79.5 % male) was affected by muscle wasting. These patients were found to have lower values for handgrip and quadriceps strength and for distance walked in the 6-minute-walk test and were slower in the 4-m-walk test (all  $p < 0.01$ ). Muscle wasting was independently associated with reduced maximum oxygen consumption in spiroergometry ( $p < 0.0001$ ). REE adjusted for fat-free mass was not different in patients with muscle wasting compared to patients without muscle wasting and controls ( $p = 0.69$ ). GLP-1 was not significantly correlated with REE ( $p = 0.49$ ). **Conclusions:** The true smoking behavior is often hidden, probably because non-smoking is considered socially desirable. Muscle wasting is common and worsens functional status in patients with HF. However, REE is not elevated in affected patients, probably because protein catabolism mainly occurs at disease decompensation. Elevation of REE does probably not contribute to weight loss induced by GLP-1-based therapies.

## 3. Einführung und Zielsetzung

### 3.1. Chronische Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz (CHI) ist gekennzeichnet durch die Unfähigkeit des Herzens, den Sauerstoffbedarf des Körpers zu decken. Sie führt zu typischen Symptomen wie Ödemen, verminderter Leistungsfähigkeit und Atemnot bei körperlicher Belastung und betrifft allein in Europa etwa 1 bis 2 % der Bevölkerung [1]. Neben der daraus resultierenden verminderten Lebensqualität ist auch die Prognose im Mittel schlecht: Circa 50 % der Patienten versterben innerhalb von 4 Jahren [2].

In der Therapie der CHI steht daher die Verbesserung sowohl der Lebensqualität als auch der Prognose im Fokus. Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang ist die Assoziation der CHI mit verschiedenen Begleiterkrankungen wie beispielsweise Kachexie, Diabetes mellitus Typ 2, Niereninsuffizienz, COPD und Depression, welche zu einem weiteren Anstieg von Morbidität und Mortalität führen [1]. Auf solche Patientengruppen zugeschnittene Therapien sind teilweise nicht vorhanden oder nur schlecht für diesen Patientenkreis validiert [3]; ein Grund hierfür sind die unzureichenden pathophysiologischen Kenntnisse über die Zusammenhänge der CHI mit den genannten Erkrankungen.

Die Studie „Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure“ (SICA-HF) ist eine prospektive, multinationale Beobachtungsstudie mit dem vorrangigen Ziel, Eigenschaften und Verlauf von Patienten mit CHI und den Begleiterkrankungen Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas und/oder Kachexie zu untersuchen, um das pathophysiologische Verständnis hinsichtlich dieser Einflussfaktoren bei CHI zu verbessern [3]. Die Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité Campus Virchow-Klinikum ist als koordinierendes Studienzentrum an dieser Studie beteiligt. Der überwiegende Anteil der Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen der Studie SICA-HF erhoben, um weitere Einflussfaktoren zu untersuchen: Wir analysierten Aspekte der Begleiterkrankungen bzw. der möglichen Einflussfaktoren Rauchen, Muskelschwund, Ruhe-Nüchtern-Umsatz (RNU) und die Plasmawerte von Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) bei Patienten mit CHI.

### 3.2. Rauchen

Rauchen ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Für die CHI konnte gezeigt werden, dass Patienten prognostisch von einer Nikotinkarenz profitieren und Nichtraucher eine bessere Lebensqualität haben als Raucher [4]. In der klinischen Routine

### **3. Einführung und Zielsetzung**

erfolgt die Erhebung des Raucherstatus auf Basis der Anamnese. Diese ist jedoch ein nur teilweise zuverlässiges Instrument, da Patienten das tatsächliche Ausmaß ihres Nikotinkonsums im Sinne der sozialen Erwünschtheit verheimlichen könnten [5]. Im ersten Teil dieser Arbeit wurde daher untersucht, inwieweit die Angaben von Patienten mit CHI über ihr Rauchverhalten verlässlich sind. Als Marker für den tatsächlichen Raucherstatus wurden die Blutserumspiegel von Cotinin benutzt. Etwa 70 - 80 % von Nikotin werden durch die Leber zu Cotinin metabolisiert [6]. Durch seine im Vergleich zu Nikotin längere Halbwertszeit bleibt Cotinin bis circa vier Tage nach dem letzten Tabakgebrauch im Serum nachweisbar und ist damit unabhängig vom exakten Zeitpunkt der Blutentnahme geeignet für einen objektiven Nachweis hinsichtlich des Raucherstatus [6].

### **3.3 Muskelschwund und funktioneller Status**

Darüber hinaus wurde für diese Arbeit die Rolle des Muskelschwundes, das heißt einer Reduktion der Skelettmuskelmasse im Vergleich zur jungen Normalbevölkerung, bei Patienten mit CHI evaluiert. Muskelschwund tritt physiologisch beim alternden Menschen auf und wird in diesem Zusammenhang als Sarkopenie bezeichnet [7]. Sarkopenie betrifft 5 – 13 % der 60- bis 70-Jährigen und bis zu 50 % der über 80-Jährigen gesunden älteren Menschen [8]. Als ein funktionell wichtiges Gewebe hat die Skelettmuskulatur einen entscheidenden Einfluss auf die Leistungsfähigkeit des Menschen. Sarkopenie ist daher mit Stürzen, aber auch mit einer höheren Mortalität assoziiert [8]. Der Verlust von Muskelmasse ist ebenfalls ein Merkmal chronischer Erkrankungen, so auch der CHI [7]. In den letzten Jahren stand unter anderem der Zusammenhang von Gewichtsverlust bzw. Kachexie mit CHI im Fokus. Dagegen war bisher unklar, wie häufig Muskelschwund – unabhängig vom Gewichtsverhalten – bei Patienten mit CHI auftritt und inwieweit er den funktionellen Status bei CHI-Patienten beeinflusst. Dies zu untersuchen ist ein weiterer Gegenstand dieser Arbeit.

### **3.4 Muskelschwund und Ruhe-Nüchtern-Umsatz**

Die unmittelbare Ursache für Muskelschwund ist ein Ungleichgewicht von Muskelproteinsynthese und -abbau, für die CHI ist v. a. ein gesteigerter Proteinabbau charakteristisch [9]. Proteinabbau wiederum trägt in hohem Maße zum Energieumsatz des Muskels in Ruhe bei und damit auch zum RNU [7]. Wir testeten daher, ob bei CHI-Patienten mit Muskelschwund der RNU im Vergleich zu CHI-Patienten ohne Muskelschwund beziehungsweise im Vergleich zu gesunden Probanden der gleichen Altersgruppe erhöht ist. Der RNU stellt mit 60 - 80 % neben

### 3. Einführung und Zielsetzung

dem Energieumsatz für körperliche Aktivität und Nahrungs-assoziierte Thermogenese den größten Teil des täglichen Energieumsatzes dar [10].

#### 3.5 GLP-1 und Ruhe-Nüchtern-Umsatz

Zuletzt untersuchten wir den Einfluss von Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) auf den RNU bei CHI. GLP-1 ist ein Inkretin, das vor allem starke insulinotropische und insulinomimetische sowie anorektische Effekte aufweist. Dessen Freisetzung aus den L-Zellen des Dünndarms wird durch Nahrungsaufnahme stimuliert, jedoch ist die Halbwertszeit von ein bis zwei Minuten nur sehr kurz [11]. Die Wirkung von GLP-1 macht man sich in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zunutze und setzt langlebige GLP-1-Agonisten bzw. Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), des Enzyms, das GLP-1 abbaut, ein [11]. GLP-1-Agonisten führen zu Gewichtsverlust, vermutlich in erster Linie durch verzögerte Magenentleerung und die Vermittlung des Sättigungsgefühls [11]. Jedoch gibt es auch einen positiven Zusammenhang von GLP-1-Serumspiegeln und RNU bei Gesunden [12], sodass die Erhöhung des RNU durch hohe GLP-1-Plasmaspiegel ebenfalls zum Gewichtsverlust beitragen könnte. Inwieweit dieser Zusammenhang auch bei CHI existiert, die sich ihrerseits auf den RNU auswirkt [10], wurde erstmals im Rahmen dieser Arbeit untersucht.

#### 3.6 Zielsetzung

Zusammenfassend war es vor dem Hintergrund der oben genannten Zusammenhänge das Ziel der vorliegenden Arbeit, folgende Hauptfragestellungen zu beantworten:

- 1) In welchem Ausmaß wird das tatsächliche Rauchverhalten von Patienten mit CHI falsch angegeben?
- 2) Wie häufig ist Muskelschwund bei Patienten mit CHI und ist er mit einem schlechteren funktionellen Status assoziiert?
- 3) Ist Muskelschwund assoziiert mit einem erhöhten RNU bei CHI-Patienten (relativ zur fettfreien Masse)?
- 4) Gehen höhere Nüchtern-GLP-1-Level mit erhöhtem RNU einher?

## 4. Methodik

### 4.1 Rauchen

#### 4.1.1 Studienpopulation

Um die Verlässlichkeit der Angaben von Patienten zu Ihrem Raucherstatus zu überprüfen, wurden 75 ambulante Patienten mit CHI entsprechend den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) in unsere Studie eingeschlossen [2]. Die Rekrutierung erfolgte am Royal Brompton Hospital, London, England, sowie in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin. Alle Patienten waren klinisch stabil und hatten eine echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 45\%$ . Einschlusskriterien waren weiterhin ein Alter  $> 18$  Jahre und das Vorliegen von Eigenangaben der Patienten über ihren Raucherstatus sowie von Proben von wenigsten 500  $\mu\text{l}$  Blutserum, das bei  $-80^\circ\text{C}$  gelagert war. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin  $> 2\text{ mg/dl}$ ), ausgeprägtem Leberschaden (Transaminasen dreifach über dem oberem Grenzwert erhöht), akuter Infektion oder maligne Tumorerkrankung. Von 300 gesichteten Patienten wurden so 75 eingeschlossen. Daneben wurden zudem 30 gesunde Probanden als Kontrollgruppe eingeschlossen. Nach den Angaben der Probanden erfolgte die Unterteilung in drei Kategorien: Aktive Raucher, derzeitige Nicht-Raucher und lebenslange Nicht-Raucher. Die Studie wurde von der jeweiligen örtlich zuständigen Ethikkommission genehmigt und alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis.

#### 4.1.2 Cotinin und andere Laborparameter

Nach einer Ruhezeit von mindestens fünf Minuten wurden den Patienten Blutproben entnommen und Routineparameter mit üblichen Labormethoden bestimmt. Für die Cotinin-Messung wurden Blutproben zentrifugiert und Serum bei  $-80^\circ\text{C}$  bis zur Analyse aufbewahrt. Die hochspezifische Messung von Cotinin-Serumspiegeln wurde mit einem Chemilumineszenz Immunassay (Immulate Siemens, MLM, Mönchengladbach) durchgeführt. Serumspiegel  $> 100\text{ }\mu\text{g/l}$  beurteilten wir als Korrelat von schwerem Rauchen, Werte zwischen 10 und  $100\text{ }\mu\text{g/l}$  von mäßigem oder Passivrauchen. Serumspiegel  $< 10\text{ }\mu\text{g/l}$  (untere Nachweisgrenze) wurden als Ausdruck für derzeitiges Nichtrauchen gewertet [13].

## 4. Methodik

### 4.2 Muskelschwund und Ruhe-Nüchtern-Umsatz

#### 4.2.1 Studienpopulation

Es wurden 200 Patienten mit CHI in die Studie eingeschlossen, die zwischen März 2010 und April 2012 im Rahmen der Studie SICA-HF an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, rekrutiert worden waren. Entsprechend den Einschlusskriterien von SICA-HF waren die Patienten > 18 Jahre, hatten eine echokardiographische LVEF  $\leq 40\%$  (CHI mit reduzierter Ejektionsfraktion) oder eine LVEF  $> 40\%$  und einen linksatrialen Durchmesser von  $> 40\text{ mm}$  (CHI mit erhaltener Ejektionsfraktion). Zusätzlich zu den SICA-HF-Einschlusskriterien mussten die Patienten bereit sein, sich einer Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA-Scan) zu unterziehen. Ausgeschlossen wurden Schwangere, Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, maligner Tumorerkrankung, akuter Infektion, Thromboembolie sechs Wochen vor Einschluss und Patienten nach Herztransplantation. Zusätzlich wurden für die Untersuchung des RNU 27 gesunde, alters- und geschlechtsgematchte Personen eingeschlossen. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der vom lokalen Ethikkomitee genehmigten Studie. SICA-HF wird finanziert durch das Siebte Rahmenprogramm der Europäischen Kommission (2007 – 2013) unter der Grant Agreement-Nummer 241558.

#### 4.2.2 Muskelschwund

Die totale Masse, fettfreie Masse (FFM) und Fettmasse wurden bei allen eingeschlossenen Patienten mittels DEXA-Scan (DEXA-Scanner Lunar Prodigy, Analysesoftware Lunar enCORE 2002, beides von GE Medical Systems, Madison, WI, USA) sowohl für den gesamten Körper als auch getrennt für Gliedmaßen und Rumpfabschnitte gemessen. Als appendikuläre Skelettmuskelmasse (ASM) wurde die Summe der FFM von Armen und Beinen definiert, als Skelettmuskelmasseindex (SMI) die ASM (in kg) geteilt durch Körpergröße zum Quadrat (in  $\text{m}^2$ ). In Anlehnung an einen internationalen Konsensus zur Definition der Sarkopenie [14] definierten wir Muskelschwund als einen SMI mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts einer gesunden Kontrollgruppe aus der Rosetta-Studie [15].

#### 4.2.3 Funktioneller Status

Der funktionelle Status der Patienten wurde klinisch mit der New York Heart Association-Klasse (NYHA-Klasse) sowie mithilfe der Messung von maximaler Hand- und Quadrizepskraft bestimmt. Zusätzlich wurden die maximal zurückgelegte Strecke im Sechs-Minuten-Gehtest (in m) und die benötigte Zeit für einen Vier-Meter-Gehtest in Alltagsgeschwindigkeit (in s)

## 4. Methodik

ermittelt. Darüber hinaus wurden die Patienten einer Laufbandspiroergometrie unterzogen. Dabei wurden unter anderem die anaerobe Schwelle und die maximale Sauerstoffaufnahme des Patienten ( $\text{peakVO}_2$ ) gemessen. Verminderte Belastbarkeit definierten wir als  $\text{peakVO}_2$  unterhalb des Medians unserer Studienpopulation.

### 4.2.4 Ruhe-Nüchtern-Umsatz

In einer Subgruppe aus 166 Patienten und bei den 27 gesunden Probanden wurde der RNU morgens nach einer Ruhezeit im Liegen von 20 Minuten bestimmt. Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Messung seit mindestens zwölf Stunden nüchtern, jedoch war ihnen ihre Medikamenteneinnahme mit einem Schluck Wasser erlaubt. Während der 16-minütigen Messung mittels indirekter Kalorimetrie (Quark RMR, Cosmed Srl., Italien) lagen die Probanden unter einer transparenten Haube und der Verbrauch von Sauerstoff sowie die Abgabe von Kohlenstoffdioxid wurden erfasst. Entsprechend der Formel nach Ferrannini wurde der RNU (in kcal/d) berechnet [16].

### 4.2.5 GLP-1 und andere Laborparameter

Nach einer Liegezeit von mindestens 15 Minuten wurden Blutproben der nüchternen Patienten entnommen. Routineparameter wurden mit üblichen Labormethoden bestimmt. Für die Bestimmung von GLP-1 wurden die Blutproben zunächst zentrifugiert und Plasma bei  $-80^\circ\text{C}$  bis zur Analyse eingefroren. GLP-1-Plasmaspiegel wurden von 55 zufällig ausgewählten Patienten mit CHI mit reduzierter Ejektionsfraktion, bei denen auch eine Messung des RNU vorlag, aus der oben beschriebenen Studienpopulation gemessen. Wir ermittelten GLP-1-Plasmaspiegel mittels eines Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA; Yanaihara Institute, Shizuoka, Japan) nach Herstellervorgaben. Das untere Detektionslimit dieses Tests lag bei 0,206 ng/ml.

## 4.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm StatView for Windows Version 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina USA) durchgeführt. Die Daten wurden als Prozente, als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Median mit 10. und 90. Perzentil (Boxplot) dargestellt. Kontinuierliche Daten testeten wir mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung. Wenn nötig, wurden nicht-normalverteilte Daten log-transformiert, um eine Normalverteilung herzustellen. Dies war insbesondere für den RNU der Fall. Um Unterschiede zwischen zwei oder mehr Gruppen zu detektieren, kamen je nach Anzahl der Gruppen und Eigenschaft der Variable der t-Test für unverbundene Stichproben nach Student, die Varianzanalyse (ANOVA) oder der exakte Test nach Fisher zur Anwendung. Korrelationsanalysen wurden mithilfe von Pearsons

## 5. Ergebnisse

einfacher linearer Regression sowie mittels multipler Regression untersucht. Faktoren, die mit verminderter Belastbarkeit assoziiert waren, wurden mittels uni- und multivariater logistischer Regression identifiziert. Zum Vergleich des RNU adjustierten wir die gemessenen Werte auf die individuelle FFM, da diese den größten Einfluss auf den RNU hat. Hierzu nutzten wir einerseits die häufig angewendete Ratio-Methode (kcal/d/kg FFM), zum anderen die als genauer angesehene Methode Analyse der Kovarianz (ANCOVA) [17]. Das Vorliegen statistischer Signifikanz definierten wir als p-Wert  $< 0,05$ .

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Rauchen

#### 5.1.1 Studienpopulation

Die 75 eingeschlossenen Patienten mit CHI hatten ein mittleres Alter von  $64 \pm 16$  Jahren und waren überwiegend männlich (85 %) und in NYHA-Klasse I und II (73 %). Die 30 Probanden der Kontrollgruppe hatten ein durchschnittliches Alter von  $63 \pm 11$  Jahren ( $p = 0,71$ ) und waren zu 43 % männlich ( $p < 0,01$ ). Die Patienten erhielten folgende, seit mindestens vier Wochen unveränderte CHI-Standardmedikation: Angiotensin-converting Enzyme(ACE)-Inhibitor oder Angiotensin-Rezeptor-1(AT1)-Antagonist 87 %,  $\beta$ -Blocker 57 % und Schleifendiuretikum 81 %. Zusätzlich erhielten 55 % Statine, 45 % Azetylsalizylsäure (ASS) und 15 % Warfarin oder Phenprocoumon. Die mittlere LVEF der Patienten mit CHI betrug  $30 \pm 1$  %. Zwischen Patienten und gesunden Probanden gab es hinsichtlich Body-Mass-Index ( $26,0 \pm 5,2$  versus  $27,2 \pm 11,5$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,24$ ) und Kreatininkonzentration ( $1,21 \pm 0,51$  versus  $1,12 \pm 0,92$  mg/dl,  $p = 0,53$ ) keine signifikanten Unterschiede, während die Patienten mit CHI im Mittel einen geringeren Hämoglobinwert ( $13,4 \pm 1,5$  versus  $14,1 \pm 1,5$  g/dl) und Cholesterinwert ( $4,7 \pm 1,1$  versus  $5,6 \pm 1,0$  mmol/l) aufwiesen (beide p-Werte  $< 0,01$ ).

Anhand der Eigenangaben wurden 16 Patienten (21 %) der Kategorie aktive Raucher, 35 (47 %) der Kategorie derzeitige Nicht-Raucher sowie 24 (32 %) der Kategorie lebenslange Nicht-Raucher zugeordnet. In der gesunden Kontrollgruppe gab es nach eigenen Angaben 10 aktive Raucher, 10 derzeitige Nicht-Raucher und 10 lebenslange Nicht-Raucher (jeweils 33 %).

#### 5.1.2 Cotinin-Werte

Die Cotinin-Werte waren bei zehn gesunden Probanden (33 %) mit einem Mittelwert von  $105 \pm 208$   $\mu$ g/l und in 22 Patienten mit CHI (29 %) mit einem Mittelwert von  $110 \pm 208$   $\mu$ g/l

## 5. Ergebnisse

nachweisbar (untere Nachweisgrenze 10 µg/l). Unter diesen zehn gesunden Probanden wurden sieben entsprechend Cotinin-Werten > 100 µg/l als schwere Raucher klassifiziert (und somit drei als mäßige oder Passiv-Raucher) und unter den CHI-Patienten 18 (und somit vier als mäßige oder Passiv-Raucher).

### 5.1.3 Cotinin-Werte versus Eigenangaben zum Raucherstatus

Bei zehn Patienten mit CHI (16,9 %) entsprachen die Eigenangaben der Patienten nicht dem durch die Cotinin-Werte angezeigten Raucherstatus. Sechs dieser Patienten gehörten entsprechend ihrer Cotinin-Werte > 100 µg/l der Gruppe der starken Raucher an, gaben jedoch selbst an, derzeitige Nicht-Raucher zu sein. Die vier übrigen Patienten gaben an, lebenslange Nicht-Raucher zu sein, wiesen jedoch ebenfalls Cotinin-Werte > 100 µg/l auf. Unter den Kontrollen gab es keine Diskrepanzen zwischen Cotinin-Wert und Eigenangabe.

## 5.2 Muskelschwund und Ruhe-Nüchtern-Umsatz

### 5.2.1 Studienpopulation

Die 200 eingeschlossenen Patienten mit CHI hatten ein mittleres Alter von  $66,9 \pm 10,4$  Jahren und waren überwiegend männlich (79,5 %) und in NYHA-Klasse II und III. Die Patienten litten größtenteils an CHI mit reduzierter Ejektionsfraktion (68,8 %). Seit wenigstens vier Wochen erhielten die Patienten folgende CHI-Standardmedikation: ACE-Inhibitor/AT1-Antagonist 95,5 %,  $\beta$ -Blocker 87,4 %, Schleifendiuretikum 56,3 %, Aldosteronantagonist 44,2 %, Digitalis-Glykosid 10,6 %.

Bei 39 (19,5 %) Patienten diagnostizierten wir Muskelschwund. Diese Gruppe war im Vergleich zur Patientengruppe ohne Muskelschwund gekennzeichnet durch einen geringeren BMI ( $24,5 \pm 4,5$  versus  $29,9 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ) und ein geringeres Körpergewicht ( $76,3 \pm 17,1$  versus  $89,2 \pm 15,9$  kg,  $p < 0,0001$ ) bei geringerer FFM ( $50,2 \pm 7,4$  versus  $55,7 \pm 11,3$  kg,  $p = 0,04$ ) und Fettmasse ( $22,2 \pm 10,8$  versus  $30,2 \pm 9,6$  kg,  $p < 0,0001$ ). Weiterhin waren die Patienten mit Muskelschwund im Mittel älter ( $70,8 \pm 8,3$  versus  $66,0 \pm 10,6$  Jahre,  $p = 0,01$ ) und öfter männlich (94,9 versus 75,8 %,  $p = 0,007$ ), die CHI war häufiger verursacht durch koronare Herzkrankheit (69,2 versus 45,9 %,  $p = 0,02$ ) und häufiger mit reduzierter Ejektionsfraktion verbunden (83,8 versus 65,1 %,  $p = 0,03$ ) als bei Patienten ohne Muskelschwund. Hingegen bestanden keine Unterschiede hinsichtlich der NYHA-Klasse und der Standardlaborparameter (Natrium, Kalium, Leukozytenzahl, Hämoglobin, Cholesterin, Kreatinin; alle  $p$ -Werte > 0,15). Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede konnten in der Medikation festgestellt werden (alle  $p$ -Werte > 0,15).

## 5. Ergebnisse

### 5.2.2 Funktioneller Status

Die maximale Handkraft ( $33,1 \pm 9,0$  versus  $38,9 \pm 12,1$  kg,  $p = 0,006$ ), die maximale Quadrizepskraft ( $33,1 \pm 11,1$  versus  $40,7 \pm 13,0$  kg,  $p = 0,001$ ) und die maximal zurückgelegte Strecke im Sechs-Minuten-Gehtest ( $366 \pm 142$  versus  $442 \pm 137$  m,  $p = 0,005$ ) waren geringer in der Patientengruppe mit Muskelschwund. Analog benötigten die Patienten dieser Gruppe im Vier-Meter-Gehtest mehr Zeit als die Patienten ohne Muskelschwund ( $4,7 \pm 1,9$  versus  $4,0 \pm 1,0$  s,  $p = 0,002$ ). Bezüglich Hand- und Quadrizepskraft zeigten sich jedoch keine Unterschiede im Verhältnis von Kraft zu Muskelmasse von Arm und Bein zwischen beiden Gruppen (beide  $p$ -Werte  $> 0,2$ ). Der peakVO<sub>2</sub> beim Laufbandtest war geringer in der Gruppe mit Muskelschwund ( $1172 \pm 433$  versus  $1621 \pm 456$  ml/min,  $p < 0,0001$ ) und die anaerobe Schwelle wurde bereits bei einer niedrigeren Sauerstoffaufnahme erreicht ( $9,6 \pm 2,7$  versus  $12,1 \pm 3,7$  ml/min/kg,  $p = 0,004$ ).

In Anlehnung an diese Ergebnisse zeigten sich in der Gruppe mit bzw. ohne Muskelschwund signifikante, positive Korrelationen zwischen ASM und maximaler Handkraft ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,0002$  bzw.  $r = 0,66$ ,  $p < 0,0001$ ), Quadrizepskraft ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,002$  bzw.  $r = 0,53$ ,  $p < 0,0001$ ) und absolutem peakVO<sub>2</sub> ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,02$  bzw.  $r = 0,57$ ,  $p < 0,0001$ ).

In einer multivariaten logistischen Regression mit verminderter Belastbarkeit (peakVO<sub>2</sub> unterhalb des Medians) als abhängiger Variable und mit Muskelschwund, Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse, Hämoglobinkonzentration, LVEF, maximaler Strecke im Sechs-Minuten-Gehtest und Anzahl der Komorbiditäten als unabhängige Variablen zeigte sich Muskelschwund (wie auch in der hier nicht dargestellten univariaten Regression) signifikant mit verminderter Belastbarkeit assoziiert (Odds Ratio 6,53, 95%-Konfidenzintervall 1,56 - 27,37,  $p = 0,01$ ).

### 5.2.3 Ruhe-Nüchtern-Umsatz

In einer Subgruppe aus 166 Patienten (mittleres Alter  $67,4 \pm 10,2$  Jahre, männlich 77,7 %) betrug der RNU im Mittel  $1704 \pm 352$  kcal/d (Spannweite 1042 - 2869 kcal/d). In dieser Subgruppe lag bei 34 Patienten Muskelschwund vor. Der RNU der Patienten mit Muskelschwund war geringer als bei denen ohne Muskelschwund ( $1532 \pm 265$  versus  $1748 \pm 359$  kcal/d,  $p = 0,001$ ) und vergleichbar mit dem der 27 gesunden Kontrollen (REE  $1579 \pm 289$  kcal/d,  $p = 0,59$ ). Nach Adjustierung für FFM nach der Ratio-Methode sowie mittels ANCOVA konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen mehr detektiert werden ( $p = 0,42$  für Ratio-Methode in ANOVA beziehungsweise  $p = 0,69$  in ANCOVA).

In einfacher linearer Regression zeigten sich Alter ( $r = -0,389$ ), Körpergewicht ( $r = 0,740$ ), BMI ( $r = 0,565$ ), FFM ( $r = 0,791$ ), Fettmasse ( $r = 0,375$ ), ASM ( $r = 0,773$ ), männliches Geschlecht

## 6. Diskussion

( $r = 0,403$ ) und Muskelschwund ( $r = -0,251$ , alle  $p \leq 0,001$ ) mit RNU korreliert. Gleiches fanden wir für Nüchtern glukose ( $r = 0,323$ ), Hämoglobin ( $r = 0,277$ ) und Hämoglobin A1c (HbA1c;  $r = 0,216$ , alle  $p$ -Werte  $< 0,01$ ). Kein Zusammenhang konnte gefunden werden für NYHA-Klasse, Sechs-Minuten-Gehtest, LVEF, Ursache der CHI und Kreatininlevel.

In einer multivariablen Regressionsanalyse mit allen Parametern, die in der simplen Regression signifikant mit dem RNU assoziiert waren, zeigten sich Alter (standardisierter Koeffizient [SC]  $-0,33$ ), Nüchtern glukose (SC  $0,23$ ) und Muskelschwund (SC  $-0,22$ ) als unabhängige Variablen.

### 5.2.4 GLP-1

Die GLP-1-Plasmaspiegel betragen in einer Subgruppe aus 55 Patienten mit CHI mit reduzierter Ejektionsfraktion im Mittel  $5,3 \pm 2,2$  ng/ml (Spannweite  $2,2 - 11,8$  ng/ml). In der einfachen linearen Regression zeigte sich kein Zusammenhang von GLP-1 mit dem RNU ( $p = 0,49$ ), auch nicht nach statistischer Kontrolle für FFM mithilfe multipler Regression ( $p = 0,15$ ).

## 6. Diskussion

In den drei Publikationen der vorliegenden Arbeit wurden bestimmte Aspekte von Begleiterkrankungen bzw. möglichen Einflussfaktoren bei Patienten mit CHI untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse waren:

- 1) Unter den Patienten mit CHI verneinten  $16,9\%$ , Raucher zu sein, während ihre Cotinin-Werte anzeigten, dass sie starke Raucher sind.
- 2) Muskelschwund ist mit  $19,5\%$  Betroffenen eine häufige Komorbidität bei CHI und ist mit einem schlechteren funktionellen Status der Patienten verbunden.
- 3) Muskelschwund ist nicht mit einem alterierten RNU (adjustiert für FFM) assoziiert.
- 4) Nüchtern-GLP-1-Plasmaspiegel korrelieren bei CHI nicht mit dem RNU.

### 6.1. Rauchen

Patienten, die fälschlicherweise angeben, nicht (mehr) zu rauchen, werden in der Literatur als Smoking Deceiver bezeichnet. In der New York Social Environment Study (NYSES) wurden etwa  $8\%$  der Befragten als Smoking Deceiver identifiziert [5]. Während wir in der vorliegenden Arbeit in der gesunden Kontrollgruppe keinen Smoking Deceiver fanden, konnten unter Patienten mit CHI  $16,9\%$  anhand von Cotinin-Werten, die aufgrund ihrer Höhe durch Passivrauchen nicht plausibel erklärt werden können, entdeckt werden. Als das Hauptmotiv für diese Falschan-

## 6. Diskussion

gaben ist am ehesten soziale Erwünschtheit zu vermuten [5], insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, für die Rauchen einen entscheidenden Risikofaktor darstellt. Letzteres kann auch eine Erklärung dafür sein, dass wir bei den Gesunden keine Smoking Deceiver identifizieren konnten. Die Implementierung von objektiven Markern für den Raucherstatus, zum Beispiel Cotinin, könnte somit eine sinnvolle Ergänzung zu Eigenangaben von Patienten hinsichtlich Raucherentwöhnungsprogrammen sein.

Unser Ergebnis hat auch Auswirkung auf die Interpretation von Studien, die den Nutzen von Nikotinkarenz untersuchen. Diese basieren in der Regel auf Eigenangaben der Patienten zum Raucherstatus, so zum Beispiel in einer Studie von Shah et al. mit Daten aus der Survival and Ventricular Enlargement(SAVE)-Studie [18]. In dieser Studie mit Post-Myokardinfarkt-Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion war die Eigenangabe von Patienten sechs Monate nach Infarkt, das Rauchen aufgegeben zu haben, mit einem schwach-signifikant geringeren Mortalitätsrisiko nach einem fünfjährigen Follow-Up verknüpft (hazard ratio 0,57, 95%-Konfidenzintervall 0,36 - 0,91). Es kann jedoch vor dem Hintergrund unserer Daten vermutet werden, dass das Ergebnis noch deutlicher zugunsten der Nikotinkarenz ausgefallen wäre, hätte man die Patienten anhand objektiver Marker wie Cotinin klassifiziert.

Bessere Aussagen hinsichtlich unserer Untersuchungen ließen sich noch dadurch erreichen, genauere Angaben zum Tabakgebrauch von Patienten (zum Beispiel Art des Tabaks, Anzahl der Zigaretten pro Tag, Nikotinersatztherapie) zu analysieren.

### 6.2 Muskelschwund und funktioneller Status

Muskelschwund ist eine typische Begleiterscheinung des normalen Alterns und wird in diesem Zusammenhang als Sarkopenie bezeichnet [7]. Es konnte durch unsere Arbeit gezeigt werden, dass Muskelschwund – definiert in Anlehnung an Sarkopenie-Kriterien – eine mit 19,5 % häufige Komorbidität der CHI ist, häufiger, als es das Durchschnittsalter der Patienten für das Vorliegen von rein altersbedingter Sarkopenie hätte erwarten lassen. Dies suggeriert einen signifikanten Beitrag der CHI zur Prävalenz von Muskelschwund. Einschränkend muss erwähnt werden, dass wir für die Definition von Muskelschwund eine historische Kontrollgruppe aus der Rosetta-Studie nutzten und keine prospektiv in unsere Studie einschlossen.

Typische Untersuchungen zur Erhebung des funktionellen Status sind unter anderem der Sechs-Minuten- sowie der Vier-Meter-Gehtest, Kraftmessungen von Arm und Bein sowie der peakVO<sub>2</sub> im Laufbandtest. In all diesen Parametern schnitten die CHI-Patienten mit Muskelschwund schlechter ab. Dies lässt den Schluss zu, dass die Erhaltung von Muskelmasse wichtig ist für die

## 6. Diskussion

Erhaltung von Funktion und damit auch von Lebensqualität bei Patienten mit CHI. Interessanterweise konnten wir bei Patienten mit Muskelschwund keine Verminderung der Muskelqualität entdecken: Das Verhältnis von Kraft zu Muskelmasse war nicht verändert im Vergleich zu Patienten ohne Muskelschwund.

Es ist in gleicher Weise für altersbedingte Sarkopenie bekannt, dass sie mit einem schlechteren funktionellen Status verbunden ist, insbesondere mit einem erhöhten Sturzrisiko [8]. Darüber hinaus ist auch die Mortalität bei sarkopenen Personen erhöht [8]. Zwar besteht bei Patienten mit CHI ein deutlicher Zusammenhang von Gewichtsverlust und Mortalität [1], dieser Gewichtsverlust kann aber durch Verminderung von verschiedenen Geweben, vor allem Muskelmasse, Fettmasse oder Knochen auftreten. Es ist unklar, von welchem Gewebe der Verlust die entscheidende Rolle hinsichtlich Prognose spielt. Diese Fragestellung erfordert weitere Untersuchungen. In der vorliegenden Arbeit wurde nicht zwischen reinem Muskelschwund und Kachexie differenziert. Dies sollte bei der Interpretation unserer Daten bedacht werden.

### 6.3 Muskelschwund und Ruhe-Nüchtern-Umsatz

Interessanterweise wiesen in unserer Studie die Patienten mit Muskelschwund, dem bei CHI in erster Linie ein erhöhter Proteinkatabolismus zugrunde liegt [9], einen niedrigeren RNU auf als Patienten ohne Muskelschwund; nach Adjustierung für FFM konnten wir sogar keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen den Gruppen detektieren. Der niedrigere RNU in der Gruppe mit Muskelschwund ist demnach durch den Mangel an metabolisch aktivem Gewebe zu erklären.

Das Ergebnis, dass sich der RNU adjustiert für FFM nicht zwischen den Gruppen unterscheidet, steht im Einklang mit Resultaten einer Studie bei kardialer Kachexie [10] und mit der kürzlich formulierten Hypothese von Callahan und Toth [9], dass insbesondere in Stadien der akuten Dekompensation der Proteinkatabolismus erhöht ist, in stabilen Krankheitsphasen jedoch vergleichbar ist mit gesunden Gleichaltrigen. Unser Ergebnis, erhoben in klinisch stabilen CHI-Patienten, unterstützt diese Hypothese somit indirekt zumindest für das klinisch stabile Stadium.

Diese Schlussfolgerung ist allerdings dadurch limitiert, dass wir eine Querschnittsstudie durchführten und Muskelschwund als Muskelmasse unter einem Grenzwert definierten.

Interessanterweise zeigte sich als Nebenbefund, dass die NYHA-Klasse in unserer Studie keine Assoziation mit dem RNU aufweist – im Widerspruch zu Ergebnissen von Obisesan et al. [19], wo eine höhere NYHA-Klasse mit höherem RNU korrelierte. Hierzu zwei mögliche Erklärungen: Zum einen waren die Patienten in letzterer Studie ausschließlich in NYHA-Klasse III und IV, in unserer Studie jedoch überwiegend in NYHA-Klasse II und III. Zum anderen war

## 6. Diskussion

zu Zeiten der Studie von Obisesan et al. der Gebrauch von Betablockern bei CHI noch nicht etabliert, was heutzutage der Fall ist. Denn Betablocker sind bekannt, den RNU zu senken [20].

### 6.4 GLP-1 und Ruhe-Nüchtern-Umsatz

GLP-1 ist ein Zielmolekül in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Insbesondere die Anwendung von GLP-1-Agonisten führt neben der Blutzuckersenkung auch zu Gewichtsverlust [11]. Dies ist ein für Patienten mit CHI sehr relevantes Thema, da Gewichtsverlust mit einer schlechteren Prognose verbunden ist („obesity paradox“) [1,3].

Die Gewichtsreduktion durch GLP-1-basierte Therapien ist vermutlich in erster Linie auf den anorektischen Effekt sowie auf die verzögerte Magenentleerung durch die Medikamente zurückzuführen [11]. Diese Effekte sind auch als Wirkung physiologischer GLP-1-Konzentrationen bekannt. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass Nüchtern-GLP-1-Plasmaspiegel bei Gesunden positiv mit dem RNU (adjustiert für Alter, Geschlecht, Körperzusammensetzung) korrelieren [12]. Da Gewichtsverlust letztlich die Konsequenz aus einem Übergewicht vom Energieumsatz über die Energiezufuhr ist und der RNU mit 60 - 80 % den größten Teil des Energieumsatzes am Tag ausmacht [10], könnte der Einfluss von hohen GLP-1-Spiegeln auf den RNU zum Gewichtsverlust beitragen. Wir konnten jedoch zeigen, dass für Patienten mit CHI dieser Zusammenhang von Nüchtern-GLP-1-Spiegeln mit dem RNU nicht existiert. Möglicherweise überlagern die bei CHI krankheitsbedingten Veränderungen des RNU die Effekte von GLP-1, zumal auch bei Gesunden der Beitrag von GLP-1 zu der interindividuellen Variation des RNU nur 6 % beträgt [12]. Der gewichtsreduzierende Effekt der GLP-1-basierten Therapien basiert daher wahrscheinlich nicht auf einer Beeinflussung des RNU, wobei einschränkend erwähnt werden muss, dass wir supraphysiologische Konzentrationen von GLP-1 oder dessen Agonisten im Rahmen einer GLP-1-basierten Therapie nicht untersuchten. Außerdem beschränkten sich unsere Untersuchungen auf Patienten mit CHI mit reduzierter Ejektionsfraktion.

### 6.5 Abschließende Bemerkung

Es handelt sich bei der CHI um eine Erkrankung, in der nicht nur die Herzfunktion von Bedeutung ist, vielmehr spielen auch andere Einflussfaktoren eine Rolle. Die Identifizierung dieser Faktoren, die korrekte Diagnosestellung und die Verbesserung des pathophysiologischen Verständnisses sind essentiell, um letztlich maßgeschneiderte Therapien anbieten zu können.

## 7. Literaturverzeichnis

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-989.
3. von Haehling S, Lainscak M, Doehner W, Ponikowski P, Rosano G, Jordan J, Rozentryt P, Rauchhaus M, Karpov R, Tkachuk V, Parfyonova Y, Zaritskey AY, Shlyakhto EV, Cleland JG, Anker SD. 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;1:187–194.
4. Conard MW, Haddock CK, Carlos Poston WS, Spertus JA, Consortium for the COR. The Impact of Smoking Status on the Health Status of Heart Failure Patients. *Congest Heart Fail* 2009;15:82–86.
5. Stuber J, Galea S. Who conceals their smoking status from their health care provider? *Nicotine Tob Res* 2009;11:303–307.
6. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* 2009;192:29–60.
7. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2006;84:475–482.
8. Wang C, Bai L. Sarcopenia in the elderly: Basic and clinical issues. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12:388–396.
9. Callahan DM, Toth MJ. Skeletal muscle protein metabolism in human heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:66–71.
10. Toth MJ, Gottlieb SS, Goran MI, Fisher ML, Poehlman ET. Daily energy expenditure in free-living heart failure patients. *Am J Physiol* 1997;272:E469–475.
11. Lind M. Incretin therapy and its effect on body weight in patients with diabetes. *Prim Care Diabetes* 2012;6:187–191.

## 7. Literaturverzeichnis

12. Pannacciulli N, Bunt JC, Koska J, Bogardus C, Krakoff J. Higher Fasting Plasma Concentrations of Glucagon-Like Peptide 1 Are Associated with Higher Resting Energy Expenditure and Fat Oxidation Rates in Humans. *Am J Clin Nutr* 2006;84:556–560.
13. Vartiainen E, Seppälä T, Lillsunde P, Puska P. Validation of self reported smoking by serum cotinine measurement in a community-based study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:167–170.
14. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, Cederholm T, Coats AJ, Cummings SR, Evans WJ, Fearon K, Ferrucci L, Fielding RA, Guralnik JM, Harris TB, Inui A, Kalantar-Zadeh K, Kirwan BA, Mantovani G, Muscaritoli M, Newman AB, Rossi-Fanelli F, Rosano GM, Roubenoff R, Schambelan M, Sokol GH, Storer TW, Vellas B, von Haehling S, Yeh SS, Anker SD; Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Trialist Workshop. Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:403–409.
15. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755–763.
16. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: A review. *Metabolism* 1988;37:287–301.
17. Poehlman ET, Toth MJ. Mathematical ratios lead to spurious conclusions regarding age- and sex-related differences in resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr* 1995;61:482–485.
18. Shah AM, Pfeffer MA, Hartley LH, Moyé LA, Gersh BJ, Rutherford JD, Lamas GA, Rouleau JL, Braunwald E, Solomon SD. 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.
19. Obisesan TO, Toth MJ, Donaldson K, Gottlieb SS, Fisher ML, Vaitekevicius P, Poehlman ET. Energy expenditure and symptom severity in men with heart failure. *Am J Cardiol* 1996;77:1250–1252.
20. Podbregar M, Voga G. Effect of selective and nonselective beta-blockers on resting energy production rate and total body substrate utilization in chronic heart failure. *J Card Fail* 2002;8:369–378.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Matthias Tacke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Klinische Bedeutung von Begleiterkrankungen der chronischen 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](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken 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 Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

---

Unterschrift

### Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Matthias Tacke hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Ebner N, Földes G, Szabo T, Tacke M, Fülster S, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Assessment of serum cotinine in patients with chronic heart failure: self-reported versus objective smoking behaviour. Clin Res Cardiol 2013;102(2):95–101.

Beitrag im Einzelnen: Anamnese und klinische Untersuchung sowie Erhebung des Raucherstatus bei einem Teil der Patienten/Probanden. Entnahme von Blutproben. Mitwirkung an der Erstellung des Manuskriptes und kritische Durchsicht der revidierten Fassung.

## Eidesstattliche Versicherung

Publikation 2: Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). Eur Heart J 2013;34(7):512-9.

Beitrag im Einzelnen: Anamnese und Untersuchungen zur Erhebung der Daten zur Körperzusammensetzung und zum klinischen und funktionellen Status eines Großteils der eingeschlossenen Patienten. Entnahme von Blutproben. Mitwirkung an der Erstellung des Manuskriptes und kritische Durchsicht der revidierten Fassung.

Publikation 3: Tacke M, Ebner N, Boschmann M, Jarius A, Valentova M, Fülster S, Sandek A, Schomburg L, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Resting Energy Expenditure and the Effects of Muscle Wasting in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). J Am Med Dir Assoc 2013;14:837-841.

Beitrag im Einzelnen: Anamnese und Untersuchungen zur Erhebung der Daten zur Körperzusammensetzung und zum klinischen und funktionellen Status eines Großteils der Patienten und Probanden, Durchführung der indirekten Kalorimetrie bei einem Teil der Patienten und Probanden. Entnahme von Blutproben. Aktive Durchführung der Messungen von GLP-1 mittels ELISA, zusammen mit einer Kollegin (Nicole Ebner). Durchführung aller statistischen Analysen. Erstellen des ersten Entwurfs des Manuskriptes sowie Betreuung der Überarbeitung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

---

## Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

### Publikation 1

Ebner N, Földes G, Szabo T, Tacke M, Fülster S, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Assessment of serum cotinine in patients with chronic heart failure: self-reported versus objective smoking behaviour. Clin Res Cardiol 2013;102:95–101.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0499-0>

Impact Factor: 3,667

**Publikation 2**

Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S.  
Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). Eur Heart J 2013;34:512-519.

<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs381>

Impact Factor: 14,097

**Publikation 3**

Tacke M, Ebner N, Boschmann M, Jarius A, Valentova M, Fülster S, Sandek A, Schomburg L, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Resting Energy Expenditure and the Effects of Muscle Wasting in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). J Am Med Dir Assoc 2013;14:837-841.

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

Impact Factor: 5,302

## **Lebenslauf**

### **Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

### Poster

- Tacke M, Ebner N, Fülster S, Valentova M, Sandek A, Doehner W, 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. Präsentation auf dem Kongress Heart Failure 2012 der European Society of Cardiology in Belgrad (Serbien).

### Artikel

- Ebner N, Földes G, Szabo T, Tacke M, Fülster S, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Assessment of serum cotinine in patients with chronic heart failure: self-reported versus objective smoking behaviour. *Clin Res Cardiol* 2013;102:95–101.
- 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;34:512-519.
- Tacke M, Ebner N, Boschmann M, Jarius A, Valentova M, Fülster S, Sandek A, Schomburg L, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Resting Energy Expenditure and the Effects of Muscle Wasting in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:837-841.

### Danksagung

Die Fertigstellung der Dissertation wäre nicht möglich gewesen ohne den Rat und die tatkräftige Unterstützung einiger Personen:

Ich möchte mich zunächst herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Stefan Anker für die Überlassung des interessanten Themas und die Möglichkeit, in seiner Abteilung wissenschaftlich zu arbeiten, bedanken.

Besonderen Dank bin ich Herrn PD Dr. Dr. Stephan von Haehling für die engagierte und sehr konstruktive Betreuung schuldig. Jederzeit und kurzfristig war er bereit, mich in meiner Arbeit zu unterstützen, und die fachlichen Diskussionen brachten stets Inspiration und erhebliche Fortschritte, wodurch er entscheidend zur Vollendung der Arbeit beitrug.

Für die Hilfe und den Rat v.a. bei allen Fragen zum Ruhe-Nüchtern-Umsatz und der indirekten Kalorimetrie danke ich Herrn Dr. Michael Boschmann und Herrn Prof. Dr. Dr. Wolfram Döhner.

Nicht zuletzt zu Dank verpflichtet bin ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Angewandte Kachexieforschung, die eine angenehme und konstruktive Arbeitsatmosphäre geschaffen und durch ihre Arbeit Vieles für diese Dissertation erst möglich gemacht haben. Besonderer Dank gilt hierbei Frau Nicole Ebner und Frau Susann Fülster.

Für die private Unterstützung danke ich meiner Familie und meiner Freundin.