

Aus dem Institut/der Klinik für Innere Medizin und Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Sarkopenie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltender
Ejektionsfraktion und ihre Auswirkung auf Muskelkraft, körperliche
Belastbarkeit und Lebensqualität**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tarek Bekfani

aus Swaida

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis:

1. Abstract (Deutsch).....	1
2. Abstract (Englisch).....	3
3. Eidesstattliche Versicherung.....	5
4. Ausführliche Anteilserklärung.....	6
5. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)	7
6. Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....	8
7. Lebenslauf.....	14
8. Komplette Publikationsliste.....	17
9. Danksagung.....	19

Abstract:

Sarkopenie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltender Ejektionsfraktion und ihre Auswirkung auf Muskelkraft, körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität

Hintergrund: Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Prävalenz von Sarkopenie bei ambulanten Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und ihre Auswirkung auf körperliche Belastbarkeit, Muskelkraft und Lebensqualität (QoL) darzustellen.

Methoden und Ergebnisse: Insgesamt wurden 117 ambulante symptomatische Patienten mit HFpEF in Deutschland, England und Slowenien im Rahmen der SICA-HF-Studie prospektiv untersucht. Die appendikuläre Muskelmasse (die Summe der Muskelmasse in den Armen und den Beinen [ASM]) wurde mittels DEXA-Scan (dual energy X-ray absorptiometry) evaluiert. Echokardiographie, 6-Minuten Gehstest (6-MWT), Muskelkraftmessung, Spiroergometrie, wurden durchgeführt und die Lebensqualität per Fragebogen erhoben. Sarkopenie wurde als „Skelettmuskelmasse der Arme und Beine unterhalb von 2 Standardabweichungen des Mittelwertes eines jungen, gesunden Kontrollkollektivs, deren Alter zwischen 18 und 40 Jahre“ liegt definiert. Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt anhand der diastolischen Herzfunktion (E/e') mit: ≤ 8 , 9-14, und ≥ 15 . Das Kriterium der Sarkopenie war bei 19,7% der Patienten erfüllt. Diese zeigten geringere Werte sowohl in der 6-Minuten Gehstrecke (404 ± 116 vs. 307 ± 145 Meter, $p=0,003$) als auch hinsichtlich ihrer maximalen Sauerstoffaufnahme gemessen in der Spiroergometrie (1579 ± 474 vs. 1211 ± 442 ml/min, $P < 0,05$). Patienten mit höherem Schweregrad der diastolischen Dysfunktion, gemessen als E/e' -Wert ≥ 15 , hatten eine geringere appendikuläre

Skelettmuskelmasse und zeigten schlechtere Werte bezüglich der Muskelkraft ($P < 0,05$). Höhere Werte von Muskelkraft/ASM korrelierten mit besserer Lebensqualität ($r = 0,5$, $p < 0,0005$). Die logistische Regression zeigte, dass die ASM als unabhängiger Faktor mit reduzierter Gehstrecke im 6MWT assoziiert ist- korrigiert für NYHA-Stadium, Größe, Diameter des linken Vorhofs, Ferritin und forciertem expiratorischem Volumen FEV1(odds ratio 1,2, $p = 0,02$).

Schlussfolgerung: Sarkopenie betrifft eine klinisch-relevante Zahl von Patienten mit HFpEF. Geringere ASM-Werte sind signifikant mit geringerer Muskelkraft, geringerer körperliche Belastbarkeit und geringerer Lebensqualität assoziiert.

Abstract:

Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction:

Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life

Background: To describe the prevalence of sarcopenia in ambulatory patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and its relation to reduced exercise capacity, muscle strength, and quality of life (QoL).

Methods and Results: A total of 117 symptomatic outpatients with HFpEF were prospectively enrolled in Germany, England, and Slovenia as part of the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). Appendicular skeletal muscle (ASM) mass (the sum of muscle mass in both arms and legs) was assessed by DEXA. Echocardiography, 6-minute walk testing (6-MWT), muscle strength assessment, spirometry and QoL evaluation using EQ-5D Questionnaire were performed. Sarcopenia was defined as ASM 2 standard deviations below the mean of a healthy reference group aged 18-40 years. Patients were divided into 3 groups according to the E/e' value: ≤ 8 , 9-14, and ≥ 15 . Sarcopenia was detected in 19.7% of all patients. These patients performed worse during 6-MWT (404 ± 116 vs. 307 ± 145 meters, $p=0.003$) and showed lower absolute peak oxygen consumption (1579 ± 474 vs. 1211 ± 442 ml/min, $P<0.05$). Both ASM and muscle strength were lowest in patients with $E/e' > 15$ ($P<0.05$). Higher values of muscle strength/ASM were associated with a better QoL ($r=0.5$, $p<0.0005$). Logistic regression showed ASM to be independently associated with reduced distance walked during the 6-MWT adjusted for NYHA, height, left atrium diameter, ferritin and forced expiratory volume in 1 second (FEV1) (odds ratio 1.2, $p=0.02$).

Conclusion: Sarcopenia affects a clinically relevant proportion of patients with HFpEF. Low ASM is strongly linked to reduced muscle strength, exercise capacity and QoL in these patients.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Tarek Bekfani, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sarkopenie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltender Ejektionsfraktion und ihre Auswirkung auf Muskelkraft, körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität“ 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: 25.08.2016

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Autoren: Tarek Bekfani MD^{*J}, Pierpaolo Pellicori[†], Daniel A. Morris MD^{*}, Nicole Ebner MSc^{*,§}, Miroslava Valentova MD^{§,¶}, Lisa Steinbeck^{*}, Rolf Wachter MD[§], Sebastian Elsner^{*}, Veronika Sliziuk^{*}, Joerg C. Schefold MD[§], Anja Sandek MD[§], Wolfram Doehner MD PhD FESC^{*,#}, John G. Cleland MD[†], Mitja Lainscak[‡], Stefan D. Anker MD PhD FESC[§], Stephan von Haehling MD PhD FESC^{*,§}.

* Charité Medical School, Campus Virchow-Klinikum, Department of Cardiology, Berlin, Germany.

J Department of Internal Medicine I, Division of Cardiology, Angiology, Pneumology and Intensive Medical Care, Friedrich-Schiller-University, Jena, Germany

† University of Hull, Department of Cardiology, Hull, United Kingdom.

§ University of Göttingen Medical School, Department of Cardiology and Pneumology, Göttingen, Germany.

¶ Department of Internal Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic

§ Department of Intensive Care Medicine, Inselspital, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

Center for Stroke Research Berlin, Charité Medical School, Berlin, Germany.

‡ Golnik University, Department of Cardiology, Golnik, Slovenia.

Titel: Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life.

Zeitschrift: International Journal of Cardiology: July 2016.

Beitrag: Aufklärung und Rekrutierung von Patienten, aktive Durchführung der dargestellten Studienuntersuchungen und kompletten Studiendokumentation, Erstellung der Datenbank, Design der Studie und der Analyse, statistische Auswertungen, Interpretation und grafische Darstellung der Daten, Erstellung des Manuskriptes und Begleitung im Begutachtungsprozess.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

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

Sorted by: [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 124)

Navigation icons: back, forward, page numbers [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7]

Page 1 of 7

[MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#)

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ⁱ	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	J AM COLL CARDIOL	0735-1097	84932	17.759	15.776	4.255	381	7.1	0.21556	6.455
<input type="checkbox"/>	2	CIRCULATION	0009-7322	155582	17.047	16.202	4.329	371	>10.0	0.27021	6.828
<input type="checkbox"/>	3	EUR HEART J	0195-668X	43381	15.064	15.736	5.760	287	5.3	0.12981	5.899
<input type="checkbox"/>	4	CIRC RES	0009-7330	47491	11.551	11.218	4.119	235	8.9	0.08543	4.188
<input type="checkbox"/>	5	NAT REV CARDIOL	1759-5002	3360	10.533	10.560	4.127	55	3.7	0.01769	4.392
<input type="checkbox"/>	6	JACC-CARDIOVASC IMAG	1936-878X	5248	7.815	7.359	2.458	96	4.1	0.02365	2.997
<input type="checkbox"/>	7	JACC-CARDIOVASC INTE	1936-8798	6159	7.630	7.261	2.349	169	3.6	0.03036	3.075
<input type="checkbox"/>	8	J HEART LUNG TRANSPL	1053-2498	8788	7.509	5.627	1.028	181	5.6	0.02555	2.104
<input type="checkbox"/>	9	JACC-HEART FAIL	2213-1779	1101	7.218	7.226	2.365	85	1.8	0.00556	2.960
<input type="checkbox"/>	10	CIRC-HEART FAIL	1941-3289	4568	6.833	7.119	1.426	115	3.6	0.02312	2.924
<input type="checkbox"/>	11	BASIC RES CARDIOL	0300-8428	3851	6.008	5.389	0.968	62	5.5	0.01056	1.835
<input type="checkbox"/>	12	J CARDIOVASC MAGN R	1097-6647	3592	5.752	5.437	0.518	114	4.0	0.01202	1.767
<input type="checkbox"/>	13	CIRC-CARDIOVASC IMAG	1941-9651	3562	5.744	6.344	1.325	80	3.7	0.01867	2.686
<input type="checkbox"/>	14	CIRC-CARDIOVASC INTE	1941-7640	3183	5.706	6.567	1.797	79	3.7	0.01747	2.906
<input type="checkbox"/>	15	HEART	1355-6037	15254	5.693	4.929	1.376	229	7.2	0.03761	1.958
<input type="checkbox"/>	16	CARDIOVASC RES	0008-6363	21734	5.465	5.815	1.276	174	8.4	0.03464	1.857
<input type="checkbox"/>	17	EUR J HEART FAIL	1388-9842	7971	5.135	5.775	2.310	126	5.0	0.02249	1.892
<input type="checkbox"/>	18	J AM HEART ASSOC	2047-9980	3580	5.117	5.225	0.710	373	2.2	0.02001	2.097
<input type="checkbox"/>	19	J MOL CELL CARDIOL	0022-2828	12870	4.874	4.843	1.367	267	6.5	0.02803	1.595
<input checked="" type="checkbox"/>	20	INT J CARDIOL	0167-5273	20926	4.638	4.468	1.644	700	3.0	0.05732	1.267

Publication: “Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life”.

Tarek Bekfani, Pierpaolo Pellicori, Nicole Ebner, Daniel Morris, Lisa Steinbeck, Miroslava Valentova, Sebastian Elsner, Veronika Sliziuk, Anja Sandek MD, Wolfram Doehner, John G. Cleland, Mitja Lainscak, Stefan D. Anker, Stephan von Haehling. Int J Cardiol. 2016 Nov 1;222:41-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.135. Epub 2016 Jul 14.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.135>

Lebenslauf:

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

Publikationsliste:

1. **Bekfani** T, Pellicori P, Morris DA, Ebner N, Valentova M, Steinbeck L, Wachter R, Elsner S, Sliziuk V, Schefold JC, Sandek A, Doehner W, Cleland JG, Lainscak M, Anker SD, von Haehling S. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 14;222:41-46. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.135. [Epub ahead of print]
Impact factor: 4.638
2. **Bekfani** T, Abraham WT. Current and future developments in the field of central sleep apnoea. *Europace.* 2016 May 26. pii: euv435. [Epub ahead of print] Review.
Impact factor: 4.021
3. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, **Bekfani** T, Elsner S, Sliziuk V, Scherbakov N, Murin J, Anker SD, Sandek A. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016 Jun 1;37(21):1684-91.
Impact factor: 15.064
4. Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, Lainscak M, Elsner S, Sliziuk V, Steinbeck L, Kube J, **Bekfani** T, Scherbakov N, Valentova M, Sandek A, Doehner W, Springer J, Anker SD, von Haehling S. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *Int J Cardiol.* 2016 Feb 15;205:6-12.
Impact factor: 4.638
5. Steinbeck L, Ebner N, Valentova M, **Bekfani** T, Elsner S, Dahinden P, Hettwer S, Scherbakov N, Schefold JC, Sandek A, Springer J, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Detection of muscle wasting in patients with chronic heart failure using C-terminal agrin fragment: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2015 Dec;17(12):1283-93.
Impact factor: 5.135
6. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, **Bekfani** T, Carstensen T, Hassfeld S, Dorenkamp M, Otani K, Takigiku K, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, Tanabe K, Osmanoglou E, Kühnle Y, Dungen HD, Nakatani S, Otsuji Y, Haverkamp W, Boldt LH. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Apr;16(4):364-72.
Impact factor: 4.293
7. Morris DA, Otani K, **Bekfani** T, Takigiku K, Izumi C, Yuda S, Sakata K,

Ohte N, Tanabe K, Friedrich K, Kühnle Y, Nakatani S, Otsuji Y, Haverkamp W, Boldt LH, Takeuchi M. Multidirectional global left ventricular systolic function in normal subjects and patients with hypertension: multicenter evaluation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 May;27(5):493-500.

Impact factor: 4.254

8. Morris DA, Parwani A, Huemer M, Wutzler A, **Bekfani T**, Attanasio P, Friedrich K, Kühnle Y, Haverkamp W, Boldt LH. Clinical significance of the assessment of the systolic and diastolic myocardial function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation and low CHADS(2) index treated with catheter ablation therapy. *Am J Cardiol.* 2013 Apr 1;111(7):1002-11.

Impact factor: 3.154

Danksagung

Mein Dank gilt einer großen Zahl von Menschen, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Mein besonderer Dank gilt Herrn PD. Dr. Dr. med. Stephan von Haehling sowie Herrn Prof. Dr. Dr. med. Stefan Anker für ihre Unterstützung, Inspirationen und das in mich gesetzte Vertrauen. Gleichzeitig danke ich ihnen mir ermöglicht zu haben an nationalen und internationalen Kongressen teilzunehmen zu dürfen und dort meine Arbeit präsentieren zu können. Dadurch konnte ich nicht nur mein fachliches und wissenschaftliches Wissen vertiefen, sondern auch meine vorliegende Arbeit durch Diskussionen und Anregungen stets verbessern. Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Dr. med. Wolfram Döhner und Frau PD Dr. med. Anja Sandek für ihre intensive Unterstützung in allen Phasen der vorgelegten Arbeit. Herrn Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp danke ich sehr für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik zu verfassen.

Den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité Campus Virchow und insbesondere der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Anker danke ich für die konstruktive Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima, namentlich danke ich Corinna Denecke, Dr. med. Miroslava Valentova, Dr. med. Daniel A. Morris, Nicole Ebner, Dr. med. Nadja Scherbakov, Cornelia Anker, Monika Diek, Lisa Steinbeck, Sebastian Elsner, Jennifer Clear, Charlotte Pietrock und natürlich allen Doktoranden sowie unseren internationalen Kollegen und Koautoren insbesondere Dr. Pierpaolo Pellicori, Dr. Mitja Lainscak und Prof. John G. Cleland.

Besonders danken möchte ich auch meinen Eltern und meinen Brüdern, die mich in allen erdenklichen Lebenslagen mit ihrer Liebe, ihren Erfahrungen sowie ihren Ratschlägen unterstützt haben.

Nicht zuletzt danke ich Tanja, Dieter und Heidi Jacob, deren entscheidende Unterstützung in einer sehr wichtigen Phase meines Lebens nicht in Worte fassen ist.

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die unmittelbare anhaltende Unterstützung meiner Freundin Friederike.