

Aus der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Deutsches Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

FrailtyVAD-Tx: Evaluation von Frailty und Sarkopenie als Prädiktor für
Mortalität und Morbidität bei Patient:innen mit terminaler
Herzinsuffizienz

FrailtyVAD-Tx: Evaluation of Frailty and Sarcopenia regarding its
predictive value for Mortality and Morbidity in Patients with Advanced
Heart Failure

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Luise Edith Barbara Röhrich

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	viii
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung.....	5
1.1 Terminale Herzinsuffizienz	5
1.1.1 Definition und Klassifikation der terminalen Herzinsuffizienz.....	5
1.1.2 Herztransplantationen	6
1.1.3 Langfristige mechanische Kreislaufunterstützung:	7
1.2 Frailty und Sarkopenie	7
1.2.1 Frailty: Definition, und Konzepte.....	7
1.2.2 Definition der Sarkopenie	8
1.3 Messung von Frailty/Sarkopenie bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen.....	9
1.3.1 Bioelektrische Impedananalyse	20
1.3.2 Messung der Muskelmasse	20
1.3.3 Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit.....	21
1.3.4 Kummulative Defizite Indices	22
1.4 Zielsetzung der Arbeit	22
2 Methodik.....	24
2.1 Studiendesign und Kohorte	24
2.1.2 Publikation 1: Design, Studienkohorte und Endpunkte	25
2.1.3 Publikation 2: Design, Studienkohorte und Endpunkte	26
2.1.4 Publikation 3: Design, Studienkohorte und Endpunkte.....	27
2.2. Datenerhebung und Datenverwaltung.....	28
2.3 Verwendete Messmethoden für Frailty/Sarkopenie	28

2.3.1 Bioelektrische Impedanzanalyse	28
2.3.2 CT-gestützte Evaluation der Muskelmasse	32
2.3.3 Handkraftmessung	33
2.3.4 6 Minuten Gehstest	34
2.3.5 Rockwood Clinical Frailty Scale.....	35
2.4 Statistische Auswertung.....	35
2.4.1 Allgemeine statistische Auswertung aller Publikationen	35
2.4.2 Publikation 1: Spezielle statistische Auswertung	37
2.4.3 Publikation 2: Spezielle statistische Auswertung	38
2.4.4 Publikation 3: Spezielle statistische Auswertung	38
3. Ergebnisse	40
3.1 Publikation 1: „Safety of Bioelectrical Impedance Analysis in Advanced Heart Failure Patients“	40
3.2 Publikation 2: „Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation“	44
3.3 Publikation 3: „Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation“	49
4. Diskussion	55
4.1 Zusammenfassung und Diskussion der Erkenntnisse der Publikationen	55
4.1.1 Bioelektrische Impedanzanalyse	55
4.1.2 CT-gestützte Messung der Muskelflächen des M. erector spinae und des M. iliopsoas	56
4.1.3 Handkraftmessung	57
4.1.4 6 Minuten Gehstest	57
4.1.5 Rockwood Clinical Frailty Scale.....	58
4.2 Herausforderungen der Evaluation von Frailty und Sarkopenie bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen	59
4.2.1 Körpergewicht und Volumenhaushalt.....	59

4.2.2 Kardiopulmonale Belastbarkeit, Fatigue und Erschöpfung	60
4.3 Ausblick auf Behandlungskonzepte für Patient:innen mit Frailty/Sarkopenie und terminaler Herzinsuffizienz.....	61
4.3.1 Konzept der krankheitsabhängigen und krankheitsunabhängigen Frailty.....	61
4.3.2 Prehabilitation.....	62
4.3.3 Der Einfluss suffizienter Herzinsuffizienztherapie auf Frailty/Sarkopenie	63
4.3.4 Konservative Herzinsuffizienztherapie.....	63
4.4 Ausblick der Frailty/Sarkopenie-Forschung: Resilience – das fehlende Glied? ...	64
4.5 Limitationen, Stärken und Schwächen der Studien.....	64
5. Schlussfolgerungen	67
Literaturverzeichnis	68
Eidesstattliche Versicherung	75
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	76
Publikation 1: „Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients.“	76
Publikation 2: „Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation.“	76
Publikation 3: „Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation.“	77
Auszug aus der Journal Summary List	79
Publikation 1: „Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients“	79
Publikation 2: „Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation.“	87
Publikation 3: „Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation.“	95
Druckexemplare der Publikationen.....	103
Lebenslauf.....	135
Komplette Publikationsliste.....	137

Publikationen – Erstautorenschaften	137
Publikationen – Koautorenschaften	137
Kongressbeiträge - Präsentation:	138
Kongressbeiträge - Poster (presenting author):.....	138
Kongressbeiträge – Koautorenschaften, presenting author:.....	139
Förderung des Projekts:.....	139
Danksagung	140

Tabellenverzeichnis:

- 1. Tabelle 1: Die INTERMACS-Klassifikation**
(nach Stevenson et al 2009)
- 2. Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt**
- 3. Tabelle 3: Kompartimenten-Modell der Körperzusammensetzung**
- 4. Tabelle 4: Parameter der bioelektrischen Impedanzanalyse, ihre physikalische Grundlage und ihre medizinische Bedeutung**
- 5. Tabelle 5: Grenzwerte für die Handkraftmessung**
- 6. Tabelle 6: Liste der verwendeten R-Pakete**
- 7. Tabelle 7: Basisdaten „Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients“**
(aus Roehrich et al (2020), übersetzt und modifiziert durch die Autorin)
- 8. Tabelle 8: Basisdaten “Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation“**
(aus Roehrich et al (2021), übersetzt durch die Autorin)
- 9. Tabelle 9: Basisdaten „Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation“**
(aus Roehrich et al (2022), übersetzt durch die Autorin)
- 10. Tabelle 10: Ergebnisse der Frailty/Sarkopenie-Messungen und Vergleich zwischen den Endpunktgruppen**
(aus: Roehrich et al (2022), übersetzt durch die Autorin)
- 11. Tabelle 11: Sarkopenie als Risikofaktor für die 6-Monats-Mortalität nach VAD Implantation**
(aus Roehrich et al (2022), übersetzt und modifiziert durch die Autorin)

Abbildungsverzeichnis

1. Abbildung 1: Das Projekt FrailtyVAD-Tx

Eigene Abbildung

2. Abbildung 2: Aufbau der Kohorte der 1. Publikation

Wir danken John Wiley and Sons für die freundliche Erlaubnis, die Abbildung aus der Publikation „Safety of Bioelectrical Impedance Analysis in Advanced Heart Failure Patients“ in dieser Arbeit zu verwenden

Quelle: Roehrich L, Suendermann S, Just IA, Knierim J, Mulzer J, Mueller M, Eulert-Grehn JJ, Hummel M, Starck C, Potapov E, Knosalla C, Falk V, Schoenrath F.

Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients. Pacing Clin Electrophysiol. 2020 Oct;43(10):1078-1085. doi: 10.1111/pace.14018. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32696523.

3. Abbildung 3: Klinisches Monitoring der Patient:innen während der Wartezeit auf eine Herztransplantation im Status „hochdringlich“ im Deutschen Herzzentrum Berlin (2. Publikation)

Diese Abbildung ist auf Englisch in dem Open-access Journal “Frontiers in Cardiovascular Medicine“ publiziert.

Quelle: L. Roehrich, S. H. Suendermann, I. A. Just, L. Kopp Fernandes, J. Schnettler, S. Kelle, N. Solowjowa, J. Stein, M. Hummel, J. Knierim, E. Potapov, C. Knosalla, V. Falk, F. Schoenrath. Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation. Frontiers in cardiovascular medicine. 2021;8:731293.

4. Abbildung 4: Bioelektrische Impedanzanalyse

Wir danken Data Input GmbH (Kontakt Dr. med. vet. Johannes Käsebieter) für die freundliche Erlaubnis, die Abbildung in dieser Arbeit zu verwenden

Quelle: Data Input GmbH. Das B.I.A.-Kompendium 3. Ausgabe.

https://www.data-input.de/media/pdf-deutsch/Kompendium_III_Ausgabe_2009.pdf: Data Input GmbH; 2009.

5. Abbildung 5: CT-gestützte Evaluation der Muskelmasse

Eigene Abbildung

6. Abbildung 6: Messung der Muskelfunktion und –kraft

Eigene Abbildung

7. Abbildung 7: Multivariable logistische Regressionsanalyse der 2. Publikation

Diese Abbildung ist auf Englisch in dem Open-access Journal "Frontiers in Cardiovascular Medicine" publiziert.

Quelle: L. Roehrich, S. H. Suendermann, I. A. Just, L. Kopp Fernandes, J. Schnettler, S. Kelle, N. Solowjowa, J. Stein, M. Hummel, J. Knierim, E. Potapov, C. Knosalla, V. Falk, F. Schoenrath. Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:731293.

8. Abbildung 8: Kaplan-Meyer-Analyse der Wartezeit (2. Publikation)

Diese Abbildung ist auf Englisch in dem Open-access Journal "Frontiers in Cardiovascular Medicine" publiziert.

Quelle: L. Roehrich, S. H. Suendermann, I. A. Just, L. Kopp Fernandes, J. Schnettler, S. Kelle, N. Solowjowa, J. Stein, M. Hummel, J. Knierim, E. Potapov, C. Knosalla, V. Falk, F. Schoenrath. Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:731293.

9. Abbildung 9: Durchführbarkeit der Messungen (3. Publikation)

Diese Abbildung ist auf Englisch in dem Open-access Journal "ESC Heart Failure" publiziert.

Quelle: Roehrich L, Sündermann SH, Just IA, Kopp Fernandes L, Stein J, Solowjowa N, Mulzer J, Mueller M, Hummel M, Knierim J, Potapov E, Falk V, Schoenrath F.

Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation.

ESC Heart Fail. 2022 Jan 6. doi: 10.1002/ehf2.13764. Epub ahead of print. PMID: 34994094.

10. Abbildung 10: Univariable logistische Regressionsanalyse der 3. Publikation

Diese Abbildung ist auf Englisch in dem Open-access Journal "ESC Heart Failure" publiziert.

Quelle: Roehrich L, Sündermann SH, Just IA, Kopp Fernandes L, Stein J, Solowjowa N, Mulzer J, Mueller M, Hummel M, Knierim J, Potapov E, Falk V, Schoenrath F.

Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation.

ESC Heart Fail. 2022 Jan 6. doi: 10.1002/ehf2.13764. Epub ahead of print. PMID: 34994094.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Englisch	Deutsch
6MWT	6 minute walk test	6 Minuten Gehstest
95% CI	95% confidence interval	95% Konfidenzintervall
ACE	Angiotensin-converting enzyme	Angiotensin-Converting-Enzym
AUC	Area under the curve der Receiver Operating Characteristics	
AHF	Advanced heart failure	Terminale Herzinsuffizienz
BIA	Bioelectrical impedance analysis	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body mass index	Body mass Index
BNP	B-Type Natriuretic Peptide	B-Typ natriuretisches Peptid
BSA	Body surface area	Körperoberfläche
BTD	Bridge to decision	Überbrückung bis zur Entscheidung
BTT	Bridge to transplant	Überbrückung bis zur Transplantation
CAD	Coronary artery disease	Koronare Herzerkrankung
CAS	Cardiac allocation score	Kardialer Allokationsscore
Cf-VAD	Continuous-flow ventricular assist device	Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem mit kontinuierlichem Fluss
CHD	Congenital heart disease	Angeborene Herzerkrankung
CIED	Cardiac implantable electronic device	Kardiales implantierbares elektronisches Gerät
CMP	Cardiomyopathy	Kardiomyopathie
CRT	Cardiac cardiac resynchronization therapy	Kardialer Resynchronisationstherapie
CT	Computed tomography	Computertomografie
CVP	Central venous pressure	Zentralvenöser Druck
DCMP	Dilated cardiomyopathy	Dilatative Kardiomyopathie
DEXA	Dual-energy x-ray absorptiometry	Dual-Energy-Röntgenabsorptionsmessung
DT	Destination therapy	Definitive Therapie

ECLS	Extracorporeal circulatory life support	Extrakorporale mechanische Kreislaufunterstützung
eGFR	estimated glomerular filtration rate	Errechnete glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Electrocardiogram	Elektrokardiogram
EU-ROMACS	European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (Eigenname)	
FFP	Fried Frailty Phenotype (Eigenname)	
h	Hours	Stunden
HCM	Hypertrophic cardiomyopathy	Hypertrophe Kardiomyopathie
HU	High urgent	Hochdringlich
HVAD	HeartWare ventricular assist device (Eigenname)	
HM 2	HeartMate 2 (Eigenname)	
HM 3	HeartMate 3 (Eigenname)	
HR	Hazard ratio	Hazard ratio
HTX	Heart transplantation	Herztransplantation
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	Implantierbarer kardioverter Defibrillator
INTER-MACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (Eigenname)	
IQR	Interquartile range	Interquartilabstand
LBS	Pound	Pfund
LVAD	Left ventricular assist device	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVEDD	Left ventricular end-diastolic diameter	Linksventrikulärer end-diastolischer Diameter
LVEDVi	Left ventricular end-diastolic volume index	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	Left ventricular ejection fraction	Linksventrikuläre Auswurffraktion
LWK	Lumbar vertebrae	Lendenwirbelkörper
M.	Muscle	Muskel (Latein: musculus)
MELD-XI	Model of End-Stage Liver Disease Version XI (Eigenname)	
N	Number	Anzahl

NT-proBNP	N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide	N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association (Eigenname)	
O ₂	Oxygen	Sauerstoff
OMT	Optimal medical therapy	Optimale medikamentöse Therapie
OP	Surgery	Operation
OR	Odds ratio	Odds ratio
PAP	Pulmonary artery pressure	Pulmonalarterieller Druck
PMA	Pectoralis muscle area	Fläche des M. pectoralis
PVR	Pulmonary vascular resistance	Pulmonalvaskulärer Widerstand
R	Resistance	Widerstand
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone-system	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCSF	Rockwood Clinical Frailty Scale	Klinische Frailty-Skala nach Rockwood
ROC	Receiver operating characteristics	
RVAD	Right ventricular assist device	Rechtsventrikuläres Unterstützungssystem
RVEF	Right ventricular ejection fraction	Rechtsventrikuläre Auswurfraction
ScvO ₂	Central-venous oxygen saturation	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SOP	Standard operating procedure	Standardvorgehensweise
TMESA	Total m. erector spinae area	Totale Fläche des M. erector spinae
TPA	Total m. iliopsoas area	Totale Fläche des M. Iliopsoas
USA	United States of America	Vereinigte Staaten von Amerika
VAD	ventricular assist device	Ventrikuläres Unterstützungssystem
X _c	Reactance	Reaktanz (Blindwiderstand)

Zusammenfassung

Einführung

Frailty und Sarkopenie scheinen mit einer erhöhten postoperativen Mortalität, Morbidität und verminderten Lebensqualität nach Implantation eines Ventrikel-unterstützenden Systems (VAD) oder Herztransplantation assoziiert zu sein. Durch gemeinsame pathophysiologische Mechanismen ist die Evaluation eine Herausforderung bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen. Ein international anerkannter Goldstandard zur Diagnostik konnte bislang noch nicht definiert werden.

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich von verschiedenen Methoden der Frailty- und Sarkopenie-Diagnostik hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit, Sicherheit und Aussagekraft in einer Kohorte terminal herzinsuffizienter Patient:innen vor VAD Implantation oder Herztransplantation.

Methodik

Bei 143 Patient:innen mit terminaler Herzinsuffizienz wurde eine bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), Messung der Muskelflächen/Körperoberfläche des M. erector spinae (TMESA/BSA) und des M. iliopsoas (TPA/BSA) in einer Computertomografie (CT), Handkraftmessung, 6 Minuten Gehstest und Rockwood Clinical Frailty Scale prospektiv durchgeführt. Zusätzlich wurde TMESA/BSA retrospektiv bei 17 Patient:innen gemessen, die vor VAD Implantation hochdringlich für eine Herztransplantation gelistet waren.

Ergebnisse

217 BIA-Messungen bei 143 terminal herzinsuffizienten Patient:innen konnten ohne Hinweise auf befürchtete elektromagnetische Interferenzen mit Herzschrittmachern, internen Cardioverter-Defibrillatoren, kardialer Resynchronisationstherapie, VADs oder dem Reizweiterleitungssystem des Herzens durchgeführt werden. Somit konnten Roehrich et al. die Sicherheit der Durchführung einer BIA-Messung bei dieser Kohorte belegen. Die CT-gestützte Auswertung von TMESA/BSA konnte als mögliche neue Messmethode für Muskelmasse bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen etabliert werden: Erstmals zeigten Roehrich et al. bei 93 Patient:innen, dass eine verminderte Muskelmasse, repräsentiert durch $TMESA/BSA \leq 17,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, ein relevanter und unabhängiger Risikofaktor für Versterben/eine notfallmäßige VAD Implantation während der hochdringlichen Wartezeit auf

eine Herztransplantation sein könnte. Im anschließenden Vergleich mit Handkraftmessung, 6 Minuten Gehtest und Rockwood Clinical Frailty Scale bei 94 Patient:innen vor VAD Implantation waren BIA, TMESA/BSA und TPA/BSA diesen Verfahren in Durchführbarkeit und Aussagekraft für den postoperativen Verlauf überlegen.

Schlussfolgerung

Herkömmliche Messmethoden von Frailty/Sarkopenie sind in ihrer Aussagekraft und Durchführbarkeit bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen eingeschränkt. Die Analyse der Körperzusammensetzung via BIA und die Messung der Muskelmasse via TMESA/BSA und TPA/BSA sind gut durchführbare, sichere und aussagekräftige Evaluationsmethoden. Die Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und die Einschätzung durch die Rockwood Clinical Frailty Scale waren eingeschränkt in ihrer Durchführbarkeit und Aussagekraft.

Abstract

Introduction

Frailty and sarcopenia are considered relevant risk factors for an increased postoperative mortality, adverse outcomes, rehospitalization rates and decreased quality of life after ventricular assist device (VAD) implantation or heart transplantation. The evaluation of frailty/sarcopenia is especially challenging in advanced heart failure patients due to an overlap in symptoms and shared pathophysiological pathways. As of yet, there is no definition of an internationally acknowledged diagnostic gold standard for frailty/sarcopenia in advanced heart failure patients.

This study was designed to compare different diagnostic methods for frailty and sarcopenia regarding their safety, feasibility and impact in a cohort of advanced heart failure patients prior to VAD implantation or heart transplantation.

Methods

We implemented bioelectrical impedance analysis, CT-guided measurement of the muscle areas/body surface area of the erector spinae muscle (TMESA/BSA) and iliopsoas muscle (TPA/BSA), grip strength measurement, 6-minute walk test and Rockwood Clinical Frailty Scale to evaluate 143 patients with advanced heart failure prospectively. In addition, we did a retrospective measurement of TMESA/BSA in 17 patients listed for heart transplantation in status “high urgency” prior to VAD implantation.

Results

We conducted 217 BIA measurements in 143 advanced heart failure patients without evidence for initially considered electromagnetic interferences with pacemakers, internal cardioverter-defibrillators, cardiac resynchronization therapy, VADs or the conduction system of the heart. Therefore Roehrich et al have shown that the measurement seems to be safely feasible in this cohort. In addition, Roehrich et al were able to establish the CT guided measuring of the TMESA/BSA as a possible new diagnostic method to evaluate muscle mass in advanced heart failure patients: for the first time, we demonstrated that a reduced muscle mass, represented by $TMESA/BSA \leq 17,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, seems to be a relevant and independent risk factor for death/emergency VAD implantation in 93 patients during the ‘high urgency’ waiting time for heart transplantation. The direct comparison showed, BIA and CT-guided measurement of TMESA/BSA and TPA/BSA were superior

in feasibility and predictive capacity compared to the evaluation of grip strength, 6 minute walk test or Rockwood Clinical Frailty Scale in 94 patients prior to VAD implantation.

Conclusion

The evaluation of frailty/sarcopenia remains a challenge in advanced heart failure patients, due to the overlap in symptoms between the disease and frailty/sarcopenia. Bioelectrical impedance analysis and CT-guided measurement of TMESA/BSA and TPA/BSA seem to be feasible evaluation methods with a good predictive value. By comparison, measurement of physical performance (grip strength and 6-minute walk test) and Rockwood Clinical Frailty Scale were impaired in their conductivity and impact.

1 Einleitung

1.1 Terminale Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition und Klassifikation der terminalen Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist definiert als ein klinisches Syndrom, dessen Symptome und/oder klinische Zeichen sich durch eine strukturelle und/oder funktionale Pathologie des Herzens erklären. Begleitet wird dies von erhöhten natriuretischen Peptidspiegeln im Blut und/oder objektiver Evidenz von pulmonaler oder systemischer Stauung (1, 2). Mit einer Prävalenz von 1-2% bei Erwachsenen in Industrieländern ist Herzinsuffizienz eine hochrelevante Erkrankung, die die Lebenserwartung und Lebensqualität der Patient:innen erheblich einschränkt (2). Ca. 80% der herzinsuffizienten Patient:innen sind älter als 65 Jahre (3).

Von einer terminalen Herzinsuffizienz wird gesprochen, wenn trotz optimaler medikamentöser Therapie (OMT) Patient:innen weiterhin über Symptome der Klassen III-IV nach New York Heart Association (NYHA) klagen oder die medikamentöse Therapie nicht toleriert wird. Echokardiografisch oder laborchemisch besteht trotz OMT Evidenz für eine kardiale Fehlfunktion bei diesen Patient:innen und es kommt zu kardialen Dekompensationen mit Notwendigkeit der stationären Therapie. Die körperliche Leistungsfähigkeit ist objektivierbar auf Grund der kardialen Dysfunktion hochgradig eingeschränkt (zum Beispiel 6 Minuten Gehstest < 300m) (1, 2, 4). 33-45% der Patient:innen mit terminaler Herzinsuffizienz klagen neben der hochgradig eingeschränkten kardiopulmonalen Belastbarkeit über behandlungspflichtige Arrhythmien: durch die ventrikuläre Dilatation, Entzündungsprozesse und myokardiale Narben sind diese Herzen besonders vulnerabel für Herzrhythmusstörungen (5, 6).

Die Klassifikation der Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS-Klassifikation) bietet die weitere Unterteilung der NYHA-Klassen III und IV zur Risikoeinschätzung terminal herzinsuffizienter Patient:innen (Tabelle 1: Die INTERMACS-Klassifikation) (7-9):

Tabelle 1: Die INTERMACS-Klassifikation (nach Stevenson et al 2009 (9))

NYHA IV	IM I	„Crash and burn“: progredienter kardiogener Schock mit relevanter Hypotension und konsekutiver Evidenz für Minderperfusion von Gewebe trotz maximaler positiv inotroper Therapie
	IM II	Zunehmende kardiale Dekompensation mit ggf. sekundärem Organversagen, Mindernutrition und Volumenüberladung bei akzeptablen Blutdruckwerten unter positiv inotroper Therapie
	IM III	Stabiler Patient bzw. stabile Patientin unter positiv inotroper Unterstützung, Katecholaminweaning nicht möglich
	IM IV	Rezidivierende Krankenhausaufenthalte wegen kardialer Dekompensationen ggf. mit Notwendigkeit der vorübergehenden positiv inotropen Therapie
NYHA III+ - IV	IM V	Hochgradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Symptomlast in Ruhe bei permanenten Zeichen der Volumenüberladung
NYHA III	IM VI	Dauerhafte, limitierende Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit mit schneller Ermüdbarkeit ohne Zeichen einer permanenten Volumenüberladung oder Symptomen in Ruhe.
	IM VII	Persistierende, ambulant führbare, stabile Symptome ohne Zeichen der hydropischen Dekompensation

1.1.2 Herztransplantationen

Der therapeutische Goldstandard der terminalen Herzinsuffizienz ist die orthotope Herztransplantation, mit einer postoperativen 1-Jahres Mortalität von 10%, einem medianen postoperativen Überleben von 12-14 Jahren und einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit (2, 10). Aufgrund des weltweiten Organmangels ist diese therapeutische Option allerdings nur sorgfältig ausgewählten, qualifizierten Patient:innen vorbehalten (2, 11). Selbst für schwerstkranke Patient:innen, die im Status „hochdringlich“ (HU) gelistet sind, kann eine Herztransplantation nicht immer zeitgerecht realisiert werden: im ersten Wartejahr liegt die Wartelistenmortalität bei 12%, nach 3 Wartejahren bei 18% (12).

1.1.3 Langfristige mechanische Kreislaufunterstützung:

Eine alternative, längerfristige Therapieoption ist die Implantation eines ventrikel-unterstützenden Systems (ventricular assist device = VAD) (13).

Bei Erwachsenen wurden zum Zeitpunkt der Datensammlung für diese Arbeit an unserem Zentrum in der Regel folgende Systeme mit kontinuierlichem Fluss verwendet:

- HeartWare Ventricular Assist Device (HVAD) von Medtronic Incorporated; Minneapolis, Minnesota, United States of America (USA) (14)
- HeartMate 3 von Abbott Labs; Lake Bluff, Illinois, USA (15)

Beide Systeme gehören zu der 3. Generation der Herzunterstützungssysteme und damit zu den Zentrifugalpumpen mit kontinuierlichem Fluss (16).

Das 1-Jahres-Überleben von Patient:innen mit einer VAD Implantation zwischen 2015-2019 beträgt 82,3% (17). Nach 5 Jahren leben noch 57% der Patient:innen (17). Damit ist das VAD der Herztransplantation in Langzeitüberleben und auch Lebensqualität noch unterlegen (11).

1.2 Frailty und Sarkopenie

1.2.1 Frailty: Definition, und Konzepte

Frailty ist ein potentiell reversibles, biologisches Syndrom, das durch eine über das altersentsprechende Maß hinausgehend reduzierte Widerstandskraft gegenüber externen Stressoren charakterisiert ist (18-20). Frailty ist häufig mit Morbidität assoziiert, kommt aber auch ohne Organfehlfunktionen vor und ist keinesfalls mit Morbidität gleichzusetzen: 7% der frailen Patient:innen zeigen keine Evidenz für eine darüber hinausgehende Erkrankung (21). Diverse geriatrische Arbeiten konnten die Assoziation zwischen Frailty und einer erhöhten Sturzneigung, Hospitalisierungsrate, Einschränkung der körperlichen Funktion und Mortalität etablieren (18, 20).

Fried et al gelang es fünf physische Merkmale zu identifizieren und zu einem klinischen Phänotyp, dem Fried Frailty Phenotype (FFP), zusammen zu fassen: „Unbeabsichtigter Körpergewichtsverlust, selbstberichtete Erschöpfung/Fatigue, verminderte Handkraft, verminderte Gehgeschwindigkeit, eingeschränkte Aktivität“ (18).

Neben dem FFP wurde das Konzept der sich im Alter kumulierenden Defizite (Cumulative Deficit Model) entwickelt, welches die Theorie bedient, dass sich Frailty aus sich akkumulierenden Defiziten ergibt. Einzeln würden diese nur eine geringfügige Einschränkung der Prognose des Individuums ausmachen, sie summieren sich aber auf. Rockwood et al argumentierten, dass der sich auf die physischen Aspekte konzentrierende FFPs weitere Risikofaktoren wie Komorbiditäten, psychokognitive und soziale Aspekte nicht ausreichend berücksichtige.

1.2.2 Definition der Sarkopenie

Sarkopenie wird durch eine generalisiert reduzierte Muskelfunktion evident und durch den Nachweis einer reduzierten Muskelmasse oder -qualität bestätigt (22). Seit 2016 ist Sarkopenie eine anerkannte, im deutschen Abrechnungssystem (ICD-10-GM Version 2022) abgebildete progressive Muskelerkrankung (22-24). Mehrere Veröffentlichungen konnten den Zusammenhang zwischen reduzierter Muskelfunktion und Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens mit erhöhter Inzidenz von Stürzen, Knochenbrüchen, körperlichen Einschränkungen, Mortalität und konsekutiv verminderter Lebensqualität und erhöhten Gesundheitskosten zeigen (22, 25).

Chronische Erkrankungen können den physiologischen Verlust von Muskelmasse (1-2% ab dem 50. Lebensjahr) und Muskelkraft (ca. 1,5% ab dem 50. Lebensjahr) verstärken: Während bei der zwischen 60-70 Jahre alten Normalbevölkerung die Prävalenz von Sarkopenie auf 5-13% geschätzt wird, liegt sie bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz bei ca. 20% (2, 25-27).

Diagnosemethoden und klinische Phänotypen zwischen Frailty und Sarkopenie überlappen, jedoch muss man Frailty und Sarkopenie klar voneinander zu differenzieren: Frailty ist ein klinisches, multiple Organsysteme betreffendes Syndrom, welches sich durch eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Stressoren äußert. Sarkopenie als Erkrankung der Skelettmuskulatur kann zur Entstehung von Frailty beitragen und den Progress unterhalten (22, 26).

1.3 Messmethoden von Frailty und Sarkopenie bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen

Eine Frailty-Evaluation vor VAD Implantation und Herztransplantation ist bei ausgewählten Patient:innen empfohlen und diverse Arbeiten konnten die Assoziation zwischen Frailty/Sarkopenie und dem postoperativem Verlauf nach VAD Implantation oder Herztransplantation bereits belegen (siehe Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt) (2, 13, 19, 28-36).

Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt	
Joseph et al 2017 (37):	
<ul style="list-style-type: none"> • Studienzeitraum: 2/2013 – 5/2014, prospektiv-observierend, unizentrisch • 75 LVAD Patient:innen (BTT und DT): axiales VAD= 53, zentrifugales VAD = 22 • Exklusionskriterien: intubierte und/oder sedierte Patient:innen 	
<p><u>Modifizierter FFP</u></p> <p>Frail $\geq 3/5$ Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsverlust > 10 lbs in 1 Jahr • Erschöpfung nach der „Center of Epidemiologic Studies Depression Scale“ • Inaktivität • Verminderte Gehgeschwindigkeit: 5m Gehtest > 6s • < 25% der alters- und geschlechtsadjustierten Handkraft 	<p>Prävalenz von Frailty: 59 %</p> <p>31 (41 %) der Patient:innen konnten den 5m Gehtest nicht durchführen</p> <p>Frailty sei nicht assoziiert mit dem kombinierten Endpunkt postoperative Krankenhausmortalität \pm Länge des Krankenhausaufenthalts > 30 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frail 59% vs. Nicht- frail 39%; $p=0,1$ <p>Frailty könnte mit einer längeren postoperativen Beatmungszeit assoziiert sein</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frail 26 h vs. nicht-frail 72 h; $p=0,001$ • HR 1,62; $p=0,08$

Fortsetzung Tabelle 2: Literaturgrundlage zum ProjektVerkürzter FPP:Frail: $\geq 2/3$ Kriterien erfüllt:

- Erschöpfung nach der „Center of Epidemiologic Studies Depression Scale“
- Inaktivität
- $< 25\%$ der alters- und geschlechtsadjustierten Handkraft

Prävalenz von Frailty: 45 %

Frailty sei assoziiert mit dem kombinierten Endpunkt aus postoperativer Krankenhausmortalität \pm Länge des Krankenhausaufenthalts > 30 Tage

- Frail: OR 2,9 (95% CI: 1,1 – 7,4)
- Frail: OR 3,4 (95% CI: 1,2 – 9,5) *
- Frail: OR 3,0 (95% CI: 1,0 – 8,7) **
- Frail: OR 4,3 (95% CI: 1,4 – 13,1) ***

Frailty sei assoziiert mit einer längeren postoperativen Beatmungszeit

- Frail: HR 0,56 (95% CI: 0,34 – 0,91)

Frailty sei assoziiert mit einem längeren postoperativen Krankenhausaufenthalt

- Frail: HR 0,49 (95% CI: 0,30 – 0,80)

* adjustiert für Alter und axial/zentrifugales VAD

** adjustiert für Alter und MELD-Score

***adjustiert für Alter und Geschlecht

Fortsetzung Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt	
<p>Jha et al 2016 (38):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienzeitraum 1/2013 – nicht angegeben, prospektiv-observierend, unizentrisch • 120 Patient:innen, davon 34 HTX, 21 BTT VAD und 22 präoperativ verstorben • Kohortencharakteristik: NYHA III oder IV • Exklusionskriterien: INTERMACS Profil I 	
<p>Modifizierter FFP:</p> <p>Frail $\geq 3/5$ Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Appetitverlust • Erschöpfung • Verminderte Gehgeschwindigkeit: 5m Gehtest > 6s • Verminderte Handkraft < 2 • Standardabweichungen der geschlechts- und altersadjustierten Normwerte • Körperliche Inaktivität 	<p>Prävalenz von Frailty: 33 %</p> <p>Frailty sei ein assoziiert mit einer erhöhten 1-Jahres Gesamtmortalität*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frail 54 % vs. nicht-frail 79 % (p < 0,005) • Frail: HR 2,07 (95% CI: 1,01 – 4,26) * <p>Frailty sei assoziiert mit einer erhöhten präoperativen 1-Jahres Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frail 58 % vs. nicht-frail 78 %; p < 0,05 <p>Frailty sei nicht signifikant assoziiert mit einer längeren Behandlung auf der Intensivstation oder Dauer des Krankenhausaufenthalts nach VAD Implantation</p> <p>Frailty sei nicht signifikant assoziiert mit einer längeren Behandlung auf der Intensivstation oder Dauer des Krankenhausaufenthalts nach Herztransplantation</p> <p>Frailty sei assoziiert mit der NYHA-Klasse, nicht jedoch mit Alter oder Dauer der Erkrankung</p> <p>*adjustiert für Depression und Alter > 60 Jahre</p>

Fortsetzung Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt

Jha et al 2016 (39)

- Studienzeitraum 1/2013 – nicht angegeben, prospektiv-observierend, unizentrisch
- 156 AHF Patient:innen: 108 Patient:innen wurden für Herztransplantation gelistet (46 erhielten HTX, 32 erhielten BTT LVAD, 28 verstarben während der Wartezeit vor OP, 2 unbekannt), 48 wurden nicht für HTX gelistet, davon 22 „zu gut“, 26 „medizinisch nicht listbar“
- Kohortencharakteristik: NYHA III oder IV
- Exklusion: INTERMACS Profil I, Frailty Evaluation nicht durchführbar

Modifizierter FFP

Frail $\geq 3/5$ Kriterien erfüllt:

- Appetitverlust
- Erschöpfung
- Verminderte Gehgeschwindigkeit:
5m Gehtest > 6s
- Verminderte Handkraft < 2 Standardabweichungen der geschlechts- und altersadjustierten Normwerte
- Körperliche Inaktivität

Prävalenz von Frailty: 33 %

Frailty sei assoziiert mit einer erhöhten präoperativen 1-Jahres Mortalität

- Frail 58 % vs. nicht-frail 81 %; $p < 0,02$

Frailty sei ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität

- Frail: HR 2,49 (95% CI: 1,12 – 5,24)*

Frailty sei signifikant assoziiert mit einem längeren Krankenhausaufenthalt oder einer längeren Zeit auf der Intensivstation nach VAD-Implantation

Frailty sei nicht signifikant assoziiert mit einer erhöhten Mortalität nach VAD Implantation

Frailty sei nicht signifikant assoziiert mit einer längeren Beatmungszeit, Zeit auf der Intensivstation oder Krankenhausaufenthalt nach Herztransplantation

*adjustiert für Albumin, Depression, kognitive Einschränkung und Alter > 60 Jahre

Fortsetzung Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt	
Chung et al 2014 (31):	
<ul style="list-style-type: none"> • Studienzeitraum: 10/2010 – 6/2013, prospektiv-observierend, unizentrisch • 72 LVAD Patient:innen • Kohortencharakteristik: NYHA Klasse II = 1 (1 %), III = 20 (28%), IV = 51 (71 %) 	
Hand grip strength (HGS) <ul style="list-style-type: none"> • Frail: HGS < 25% des Körpergewichts 	Prävalenz von Frailty: 22 % Frailty sei assoziiert mit einer erhöhten postoperativen 6-Monats Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> • HGS > 25%: 75% vs. HGS < 25%: 92,9% (log-rank Test: p=0,0165) • AUC 0,8 (Sens. 72%, Spez. 80%)
Yost et al 2017 (40):	
<ul style="list-style-type: none"> • Studienzeitraum: 9/2013 – 3/2015, prospektiv-observierend, unizentrisch • 90 AHF Patient:innen, 62 davon mit LVAD Implantation im Studienzeitraum • Exklusionskriterien: Patient:innen die nicht an den Messungen der Handkraft und 6 Minuten Gehstrecke teilnehmen konnten 	
Hand grip strength (HGS) <ul style="list-style-type: none"> • Frail: HGS < 28,5% des Körpergewichts 	Prävalenz von Frailty: 50 % Frailty sei assoziiert mit einem postoperativen Krankenhausaufenthalt (LOS) \geq 50 Tage <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere HGS: 24,02 lbs (LOS < 50d) vs. 33,09 lbs (LOS \geq 50d); (p=0,009) Handkraft als kontinuierliche Variable sei ein unabhängiger Prädiktor für die Länge des Krankenhausaufenthalts nach Adjustierung für Hämoglobin, Alter und Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> • Die Länge des Krankenhausaufenthalts sei in Patient:innen mit Frailty 48,3% länger als in nicht-frailen Patient:innen (log rank Test: p=0,006)

Fortsetzung Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt	
<p>6 Minuten Gehstest</p>	<p>Frailty sei assoziiert mit einer reduzierten Gehstrecke im 6 Minuten Gehstest</p> <ul style="list-style-type: none"> • 454,29 ft vs. 796,06 ft; p= < 0,001 <p>Die reduzierte Gehgeschwindigkeit sei nicht assoziiert mit einem postoperativen Krankenhausaufenthalt \geq 50 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> • 699,53 ft (LOS < 50d) vs. 637,00 ft (LOS \geq 50d); p=0,644
<p>Cooper et al 2018 (32):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienzeitraum: 1/2012 – 3/2014, Registeranalyse • 2469 DT LVAD Patient:innen des INTERMACS Registers • INTERMACS Profil: I = 275 (11 %), II = 825 (33 %), III = 741 (30 %), \geq IV = 558 (23 %), Information nicht angegeben = 70 (3 %) 	
<p>Evaluation der Gehgeschwindigkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frail: Gehgeschwindigkeit < 0,8 m/s • Nicht durchführbar auf Grund des Gesundheitsstatus 	<p>Bei 1047 (42,4%) Patient:innen konnte die Gehgeschwindigkeit nicht evaluiert werden. 174 (54 %) hatten eine Gehgeschwindigkeit < 0.8 m/s</p> <p>Die 1-Jahresmortalität sei vergleichbar zwischen Patient:innen mit reduzierter Gehgeschwindigkeit (15,2%) vs. Patient:innen mit unauffälliger Gehgeschwindigkeit (16,6%)</p> <p>Patient:innen, bei denen die Gehgeschwindigkeit nicht evaluiert werden konnte, hätten eine erhöhte 1-Jahresmortalität (22%). Der Zusammenhang zeige sich aber nicht unabhängig im multivariaten Modell</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gehstest nicht durchführbar: HR 1,31 (95% CI 0,93 – 1,85); p=0,12 * <p>*Adjustiert für Altersgruppe, Geschlecht, INTERMACS Klasse und provider-assessed frailty</p>

Fortsetzung Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt	
Provider-assessed Frailty: Yes/no	Prävalenz von Frailty: 9 % Frailty sei nicht unabhängig assoziiert mit einer erhöhten 1-Jahresmortalität <ul style="list-style-type: none"> • Not frail 18,9% vs frail 24,6% (p=0,01) • Frail: HR 1,38 (95% CI: 0,97 – 1,95); p=0,07 • Frail: HR 1,15 (95% CI: 0,80 – 1,64); p=0,46 * • Frail: HR 1,14 (95% CI: 0,80 – 1,63); p=0,48 ** *Adjustiert für Altersgruppe, Geschlecht, INTERMACS Klasse **Adjustiert für Altersgruppe, Geschlecht, INTERMACS Klasse, Durchführbarkeit Evaluation der Gehgeschwindigkeit
Dunlay et al 2014 (34): <ul style="list-style-type: none"> • Studienzeitraum: 2/2007 – 6/2012 • 99 LVAD Patient:innen (DT): 94 HM II, 5 HVAD • Therapieintention: terminale Versorgung N=99 • Exklusionskriterien: ≥ 2 Variablen des Defizit Index nicht verfügbar 	
Deficit Index (31 Variablen) <ul style="list-style-type: none"> • Not frail: < 23 % erfüllt • Pre-frail: 23 % – 32 % erfüllt • Frail: > 32 % erfüllt 	Frailty sei assoziiert mit einer erhöhten postoperativen 1-Jahres Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> • Pre-frail: HR 1,7 (95% CI: 0,71 – 4,31) • Frail: HR 3,08 (95% CI: 1,40 – 7,48)

Fortsetzung Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt	
<p>Heberton et al 2016 (41):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienzeitraum: 6/2008 – 8/2013, retrospektiv, unizentrisch • 100 LVAD Patient:innen (100 HM 2) • Kohortencharakteristik: medianes INTERMACS Profil = 2 • Exklusionskriterien: kein geeignetes CT vorhanden, Lost in Follow-up, Notwendigkeit eines Pumpentauschs nach LVAD Implantation 	
<p>TPA (Zwischenwirbelraum zwischen 3. und 4. LWK) Reduzierte Muskelmasse (unterste Terzile der Studienkohorte):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: $\leq 12,0 \text{ cm}^2$ • Weiblich: $\leq 6,5 \text{ cm}^2$ 	<p>Sarkopenie sei nicht mit einer erhöhten postoperativen Krankenhaussterblichkeit assoziiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28% (sarkopen) vs. 19% (nicht sarkopen); $p=0,31$ <p>Sarkopenie sei nach Adjustierung mit einer erhöhten 3-Jahres Mortalität nach LVAD Implantation assoziiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • 63% (sarkopen) vs. 47% (nicht sarkopen); $p=0,20$ • Pro 1cm^2 reduzierter Muskelmasse: HR 1,102; $p=0,07$ * • Pro 1cm^2 reduzierter Muskelmasse: HR 1,120; $p=0,035$ ** <p>Sarkopenie sei assoziiert mit dem kombinierten Endpunkt aus postoperativer Krankenhaussterblichkeit und Länge des Krankenhausaufenthalts > 30 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> • 81% (sarkopen) vs. 60% (nicht sarkopen); $p=0,043$ • Pro 1cm^2 reduzierter Muskelmasse: OR 1,434; $p < 0,001$ • Pro 1cm^2 reduzierter Muskelmasse: OR 1,351; $p = 0,001$ * • Pro 1cm^2 reduzierter Muskelmasse: OR 1,362; $p = 0,001$ **

Fortsetzung Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt	
	<p>*adjustiert für Geschlecht und HeartMate II Risiko Score</p> <p>**adjustiert für Geschlecht und präoperative Länge des Krankenhausaufenthalts</p>
<p>TPA/BSA (Zwischenwirbelraum zwischen 3. und 4. LWK)</p>	<p>Sarkopenie sei assoziiert mit dem kombinierten Endpunkt aus postoperativer Krankenhaussterblichkeit und Länge des Krankenhausaufenthalts > 30 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pro 1cm² reduzierter Muskelmasse: OR 2,249; p < 0,001 * • Pro 1cm² reduzierter Muskelmasse: OR 2,355; p < 0,001 ** • AUC 0,69 (95% CI: 0,58 – 0,80) • Optimaler Cut-off: 5,72 (Sensitivität 88%, Spezifität 45%) <p>Sarkopenie sei nach Adjustierung mit einer erhöhten 3-Jahres Mortalität nach LVAD Implantation assoziiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pro 1cm² reduzierter Muskelmasse: HR 1,415; p=0,005 * • Pro 1cm² reduzierter Muskelmasse: HR 1,478; p=0,001 ** <p>AUC 0.69 (Sens. 88%, Spez. 45 %)</p> <p>*adjustiert für Geschlecht und HeartMate II Risiko Score</p> <p>**adjustiert für Geschlecht und präoperative Länge des Krankenhausaufenthalts</p>

Fortsetzung Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt**Teigen et al 2017 (42):**

- Studienzeitraum: 1/2005 – 7/2016, retrospektiv, unizentrisch
- 143 LVAD Patient:innen (80 davon BTT)
- Kohortencharakteristik: INTERMACS Profil I = 12, II-III = 54 und \geq IV 77

Fläche des M. pectoralis minor + major (PMA)/BSA in cm^2/m^2

Die Terzilen des PMA/BSA seien mit dem 1-Jahres Überleben nach LVAD Implantation assoziiert:

- Niedrige PMA/BSA: Überleben 59%
- Moderates Risiko: Überleben 84%
- Hohes Risiko: Überleben 86%
- Log-rank Test: $P=0,002$

Eine verminderte Muskelfläche sei mit der 1-Jahres-Mortalität nach LVAD-Implantation assoziiert:

- Pro $1\text{cm}^2/\text{m}^2$ höherer Muskelmasse: HR 0,77 (95% CI: 0,65 – 0,89); $p=0,001$
- Pro $1\text{cm}^2/\text{m}^2$ höherer Muskelmasse: HR 0,75 (95% CI: 0,64 – 0,88); $p < 0,0001$ *
- Pro $1\text{cm}^2/\text{m}^2$ höherer Muskelmasse: HR 0,73 (95% CI: 0,58–0,92); $p=0.007$ **

*adjustiert für Alter und Geschlecht

**adjustiert für Geschlecht, HeartMate II Risk Score, Diabetes mellitus, Implantationsjahr, BMI, INTERMACS Klasse, log NT-proBNP, rechts-atrialer Druck, BTT Status

Fortsetzung Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt**Bibas et al 2018 (30):**

- Studienzeitraum 2000 – 2015, retrospektiv, unizentrisch
- 82 HTX Patient:innen, davon 22 mit mechanischer Kreislaufunterstützung als BTT

TPA (obere Deckplatte vom 4. LWK)

Die verminderte Muskelmasse sei unabhängig assoziiert mit erhöhter Krankenhausmortalität oder relevanter Morbidität

- OR 0,83 (95 % CI: 0,72 – 0,96)*

Eine verminderte Muskelmasse sei unabhängig assoziiert mit der 3-Jahres Gesamtmortalität

- HR 0,91 (95 % CI: 0,83 – 0,99)

*adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Ätiologie der Grunderkrankung

Abkürzungen: VAD = Herzunterstützungssystem (engl. ventricular assist device), LVAD = links-ventrikuläres Herzunterstützungssystem (engl. left ventricular assist device), BTT = überbrückend zur Transplantation (engl. bridge-to-transplant), DT = definitive Therapie (engl. destination therapy), HVAD = HVAD HeartWare, HM 2 = HeartMate 2, HM 3, HeartMate 3, FFP = Fried Frailty Phenotype, lbs = Pfund, OR = odds ratio, 95% CI = 95 % Konfidenzintervall, HR = Hazard ratio, MELD = Model for End-Stage Liver Disease, HTX = Herztransplantation, NYHA = New York Heart Association, INTERMACS = Inter-agency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, AHF = terminale Herzinsuffizienz (engl. advanced heart failure), OP = Operation, CT = Computertomografie, TPA = Gesamtfläche des M. iliopsoas (engl. Total psoas area), LWK = Lendenwirbelkörper, BSA = Körperoberfläche (engl. Body surface area), AUC = area under the curve der receiver operating characteristics, PMA = Fläche des M. pectoralis (engl. Pectoralis muscle area), NT-proBNP = N-terminales pro-B-Type natriuretisches Peptid, log = logistisch, BMI = Body mass index

Eine gute Frailty/Sarkopenie Evaluationsmethode sollte kosten-, zeit- und ressourceneffizient sein. Die Messwerte sollten zusätzliche klinische und prognostische Informationen zum Gesamteindruck hinzufügen, den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus widerspiegeln und spezifisch für Frailty/Sarkopenie mit ausreichender Diskriminierung zu den Symptomen der Herzinsuffizienz sein. Zur besseren Vergleichbarkeit sollte die Evaluationsmethode bei allen terminal herzinsuffizienten Patient:innen prä- und postoperativ sicher anwendbar sein und nicht nur bei speziellen Subpopulationen. Hierfür könnte insbesondere eine Unabhängigkeit von INTERMACS Profil und der aktiven Teilnahme an der Messung notwendig sein.

1.3.1: Bioelektrische Impedanzanalyse

Als kosten-, zeit- und ressourceneffizientes Verfahren, dass am Patient:innenbett ohne die aktive Mitarbeit des/der Patient:in auch in sediertem Zustand durchführbar ist und den/die Patient:in keine zusätzliche Strahlenbelastung aussetzt, konnte BIA als eine aussagekräftige Evaluationsmethode sowohl für Frailty, als auch für Sarkopenie bereits für geriatrische Patient:innen und Patient:innen vor anderen herzchirurgischen Eingriffen etabliert werden (22, 43-45).

Zwei kleinere Studien zeigten in der simultanen Auslesung der kardialen implantierbaren elektrischen Geräten (CIED) keine relevante Änderung der Sondenimpedanz oder Veränderungen im intrakardialen Elektrokardiogramm (EKG) bei stabilen, ambulanten Patient:innen (46, 47). Dennoch empfehlen die aktuelle Herstellerinformation und die Leitlinie eine bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) auf Grund der nicht ausreichenden Datenlage zu elektromagnetische Interferenzen bei Patient:innen mit CIED Systemen nicht durchzuführen (5, 48, 49). Bezüglich der Sicherheit der Durchführung einer BIA bei Patient:innen mit modernen VAD-Systemen existieren aktuell weder Empfehlungen, noch Daten.

1.3.2: Messung der Muskelmasse

Der diagnostische Goldstandard zur Evaluation der Muskelmasse ist die bildmorphologische Beurteilung von Muskelflächen in CT oder Magnetresonanztomografie (MRT) (22, 45).

MRT-Untersuchungen sind bei Patient:innen mit kurz- oder langfristigen mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen nicht durchführbar. Diese diagnostische Methode entfällt daher sowohl für INTERMACS I - II Patient:innen mit kurzfristigen extrakorporalen

Kreislaufunterstützungssystemen vor VAD Implantation/Herztransplantation, als auch als Verlaufsdagnostik nach VAD Implantation. Die CT geht zwar mit einer erhöhten Strahlenexposition für die/den Patient:in einher, wird jedoch häufig unabhängig von der Sarkopeniediagnostik klinisch benötigt.

Zu den bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen evaluierten Muskeln gehören der M. pectoralis und der M. iliopsoas: für beide Muskeln konnte ein prädiktiver Wert für die Mortalität nach Herztransplantation oder VAD Implantation gezeigt werden (41, 42). Im Gegensatz zu dem M. iliopsoas gehört der M. pectoralis jedoch nicht zu den Anti-Schwerkraftmuskeln und lässt sich spezifisch trainieren. Durch Überlagerung mit Artefakten durch Impella, CIEDs oder VADs ist der M. pectoralis in der CT nicht bei allen Patient:innen zuverlässig in der CT darstellbar. Der vorwiegend durch Alltagsaktivitäten trainierte M. iliopsoas dient der Rumpfstabilität und ist der am besten untersuchte Kennmuskel der (22, 45). Kritiker zweifeln aber seinem Wert als Stellvertreter für die Gesamtmuskelmasse an, da es sich um einen kleinen Muskel handelt (22).

Sein Gegenspieler, der M. erector spinae, bietet den Vorteil, dass er ein in der thorakalen CT messbarer, großer Anti-Schwerkraft-Muskel ist. Für Patient:innen nach Lobektomie bei Lungenkarzinom und Pneumonie-Patient:innen konnte sein prädiktiver Wert für den Verlauf bereits belegt werden (50, 51).

1.3.3 Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Die Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist Bestandteil des FFPs und der Sarkopeniediagnostik. Als Evaluationsmethoden haben sich Handkraftmessung und Messung der Gehgeschwindigkeit, sowohl in Zusammenhang mit den anderen Parametern des FFPs, als auch als Einzelmessungen bewährt (18, 22). Bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen vor Herztransplantation und/oder VAD Implantation konnte der prädiktive Wert für eine längere postoperative Beatmungszeit, erhöhte postoperative Mortalität, längeren Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalt bereits gut belegt werden (Tabelle 2: Literaturgrundlage des Projekts) (31, 37-40). Da die aktive Teilnahme an den Messungen notwendig ist, wurden in viele Studien sedierte und beatmete Patient:innen, sowie Patient:innen mit extrakorporaler Kreislaufunterstützung nicht eingeschlossen. Damit repräsentieren diese Studien nur eine Subkohorte der terminal herzinsuffizienten Patient:innen: nur ca 50% der Patient:innen haben präoperativ ein INTERMACS Profil \geq III (17, 31, 34, 37-40).

1.3.4 Kumulative Defizite Indices

Die Anwendung von kumulativen Defizit Indices umfasst, je nach Modell, bis zu 70 Variablen. Im klinischen Alltag sind diese Evaluationsmethoden zeitintensiv in der Anwendung. Rockwood et al entwarf als Alternative daher eine einfache, 9 Punkte umfassende Frailty-Skala (52).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Trotz der Evidenz für die Assoziation zwischen Frailty/Sarkopenie und der Prognose terminal herzinsuffizienter Patient:innen, sowie der Vielzahl evaluierter Messmethoden, existiert bis heute kein international anerkannter Goldstandard zur Diagnostik von Frailty oder Sarkopenie bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen. Dadurch konnte die Erhebung des Muskel- und/oder Frailty-Status bislang noch nicht in die klinische Routine etabliert werden (20, 53, 54).

Die existierenden Arbeiten zur Frailty-/Sarkopenie-Evaluation mit dem (modifizierten) FFP und seinen Einzelkomponenten, sowie die CT-gestützte Messung der Muskelflächen zeigen ein heterogenes Ergebnis in Subpopulationen von terminal herzinsuffizienten Patient:innen (Tabelle 2: Literaturgrundlage zum Projekt) (30-32, 37-41). Eine bioelektrische Impedanzanalyse ist eine vielversprechende Alternative, wurde jedoch wegen Bedenken bezüglich elektromagnetischer Interferenzen zwischen CIEDs und VADs bislang bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen als Frailty/Sarkopenie-Messmethode noch nicht evaluiert. Auch die Messung der Fläche des M. erector spinae zur Evaluation der Muskelmasse und die Rockwood Clinical Frailty Scale wurde bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen noch nicht evaluiert. Die bereits vorliegenden Ergebnisse aus jeweils kleinen, heterogenen Studienkohorten ermöglichen keinen direkten Vergleich der Aussagekraft der verschiedenen Evaluationsmethoden. Der Einfluss von Frailty/Sarkopenie auf den Verlauf der Wartezeit für Herztransplantation wurde bislang noch nicht evaluiert. Ziel dieser Arbeit ist es daher, drei noch nicht untersuchte und drei bereits etablierte Methoden der Frailty- und Sarkopenie-Diagnostik hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit, Sicherheit und Aussagekraft bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen vor VAD Implantation oder Herztransplantation zu vergleichen.

Hierfür untersuchten wir:

1. Publikation: Die Sicherheit der Durchführung einer bioelektrischen Impedanzanalyse bei Patient:innen mit einem implantierten kardiologischen elektrischen Geräten (CIED), VAD und/oder erhöhter Vulnerabilität für Herzrhythmusstörungen zum Ausschluss von elektromagnetischen Interferenzen der bioelektrischen Impedanzanalyse mit dem Reizleitungssystem des Herzens oder den implantierten elektronischen Geräten (5).
2. Publikation: Die Aussagekraft der Computertomografie (CT)-gestützten Messung der bilateralen Fläche des M. erector spinae/Körperoberfläche bezüglich der Wartelistenmortalität oder notfallmäßigen VAD Implantation während der Wartezeit auf eine Herztransplantation zur Etablierung der Messmethode bei herzinsuffizienten Patient:innen (55).
3. Publikation: Der Vergleich von 6 verschiedenen Evaluationsmethoden für Frailty/Sarkopenie bezüglich ihrer Durchführbarkeit und Aussagekraft vor LVAD Implantation: Bioelektrische Impedanzanalyse, CT-gestützte Messung der Muskelfläche vom M. erector spinae und M. iliopsoas, Handkraftmessung und 6 Minuten Gehstest als essentielle Komponenten des FFPs, Rockwood Clinical Frailty Scale (56)

2 Methodik

2.1 Studiendesign und Kohorte

2.1.1 Das Projekt FrailtyVAD-Tx

Für dieses Projekt wurde Frailty/Sarkopenie prospektiv bei 143 Patient:innen vor VAD Implantation oder Herztransplantation durch eine bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), CT-gestützte Messung der Muskelflächen/Körperoberfläche des M. erector spinae (TMESA/BSA) und des M. iliopsoas (TPA/BSA), Handkraftmessung, 6 Minuten Gehstest (6MWT) und Rockwood Clinical Frailty Scale (RCFS) evaluiert. Zusätzlich wurde die Muskelfläche des M. erector spinae retrospektiv bei 17 Patient:innen ausgemessen, die vor VAD Implantation hochdringlich für eine Herztransplantation gelistet waren (Abbildung 1: Das Projekt FrailtyVAD-Tx).

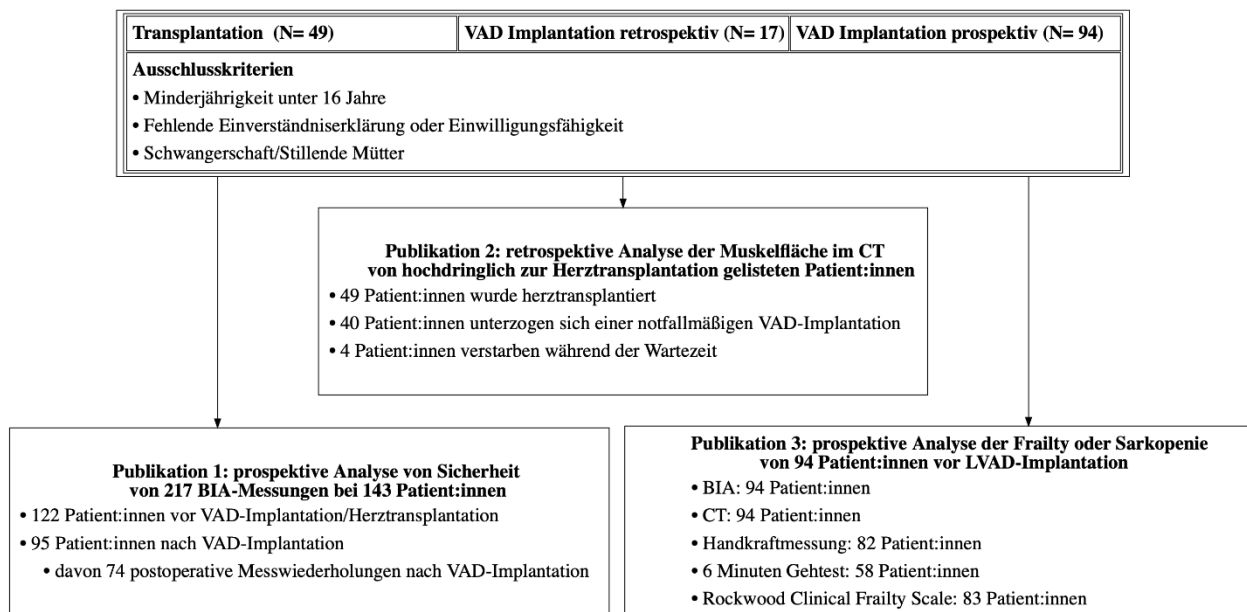


Abbildung 1: Das Projekt FrailtyVAD-Tx

(eigene Abbildung)

Abkürzungen: CT = Computertomografie, BIA = bioelektrische Impedanzanalyse,

VAD = ventricular assist device, LVAD = left ventricular assist device

Die Messungen wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin, dem Paulinenkrankenhaus Berlin und der Charité Universitätsmedizin Berlin (Campus Virchow) durchgeführt.

Das Projekt wurde durch die Ethikkommission der Charité genehmigt (EA2/236/17) und nach den Deklarationen von Helsinki durchgeführt (57). Die Vorgaben der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden eingehalten. Die Studie ist online unter <https://clinicaltrials.gov/> (Registriernummer NCT04222400) registriert. Das Projekt wurde durch das „Kaltenbach-Doktorandenstipendium“ der Deutschen Herzstiftung e.V. finanziell unterstützt (Projektnummer K/38/18).

2.1.2 Publikation 1: Design, Studienkohorte und Endpunkte

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, einarmige, nicht-randomisierte Studie.

In die Studienkohorte der ersten Publikation wurden 143 stationäre Patient:innen eingeschlossen. Teilnehmer qualifizierten sich, wenn sie ein CIED (Herzschrittmacher, ICD,

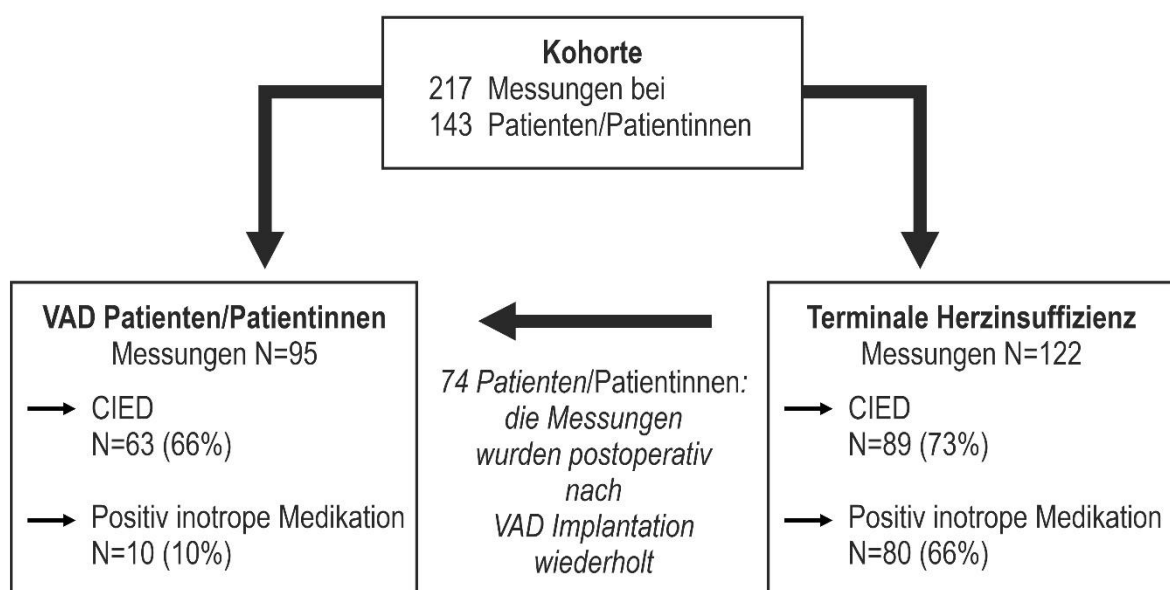


Abbildung 2: Aufbau der Kohorte der 1. Publikation

(aus Roehrich et al (2020), übersetzt durch die Autorin) (5))

Abkürzungen: cf-VAD = continuous-flow ventricular assist device, CIED = cardiac implantable electronic device

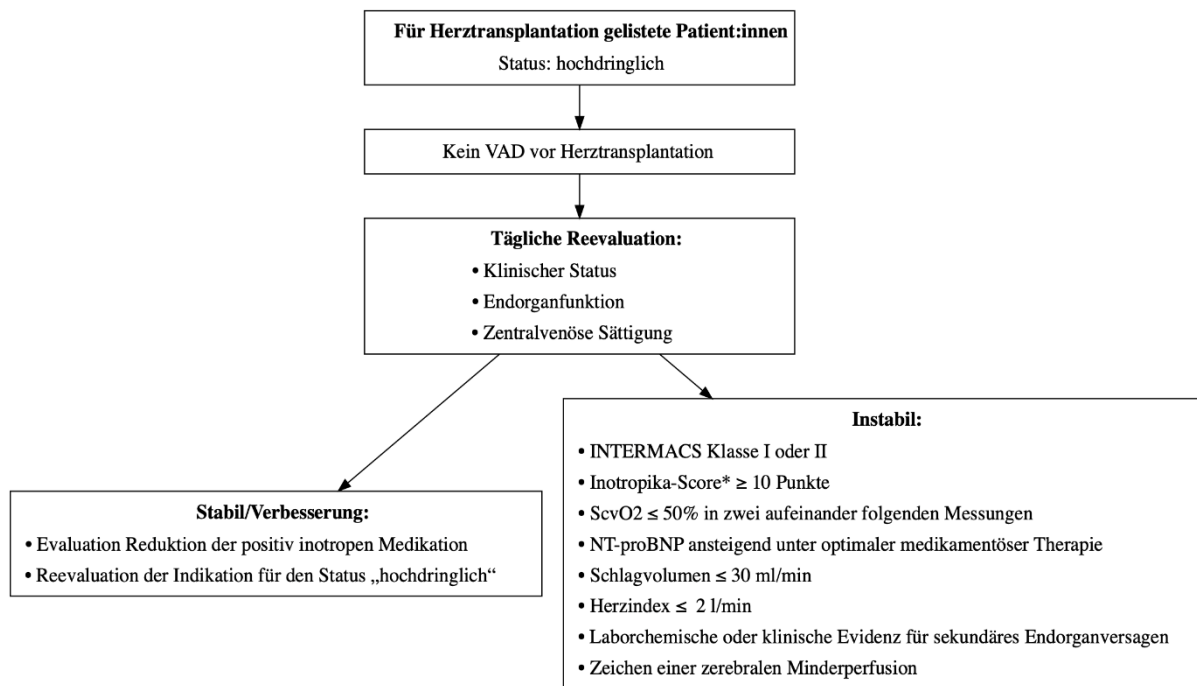
CRT) oder VAD hatten, sich unter der Therapie mit positiv inotropen Medikamenten befanden und/oder dokumentierte ventrikuläre Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte hatten (Abbildung 2: Aufbau der Kohorte der 1. Publikation) (5).

Um die Sicherheit der Patient:innen zu gewährleisten, waren die Patient:innen während und bis 24h nach der Messung unter kontinuierlichem EKG-Monitoring und klinischer Observanz auf einer Intensivstation oder telemetrischen Überwachungsstation. Der primäre Endpunkt war der klinisch apparente oder EKG-morphologisch detektierte Wechsel des Herzrhythmus, adäquate oder inadäquate Therapie des CIEDs, Alarme, Flusstörungen oder technische Störungen des VADs während oder innerhalb von 30 Minuten nach der BIA-Messung. Ein Auftreten einer Herzrhythmusstörung, CIED-Therapie oder VAD-Störung innerhalb der ersten 24h nach Messung war der sekundäre Endpunkt (5).

2.1.3 Publikation 2: Design, Studienkohorte und Endpunkte

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive, einarmige, nicht-randomisierte Studie.

In die Kohorte der 2. Publikation wurden alle am Deutschen Herzzentrum Berlin hochdringlich (HU) für eine Herztransplantation gelisteten Patient:innen ohne VAD zwischen 2015 – 10/2020 eingeschlossen. Da Patient:innen ≥ 16 Jahre alt im Sinne der Transplantationsmedizin als Erwachsene behandelt werden, umfasst die retrospektive Analyse dieser Studie auch Patient:innen, die zwischen 16-18 Jahre alt sind. Endpunkt dieser Studie war das Eintreten des Todes oder die notfallmäßige VAD-Implantation während der hochdringlichen Wartezeit auf eine Herztransplantation. Der Zeitpunkt der notfallmäßigen VAD Implantation erfolgte nach den in der hauseigenen Standard Operating Procedure (SOP) festgelegten Kriterien (55) (Abbildung 3: Klinisches Monitoring der Patient:innen während der Wartezeit auf eine Herztransplantation im Status „hochdringlich“ im Deutschen Herzzentrum Berlin (58)):



*Belletti A, Jacobs S, Affronti G, Mladenow A, Landoni G, Falk V, Schoenrath F.

Incidence and Predictors of Postoperative Need for High-Dose Inotropic Support in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Infective Endocarditis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Dec;32(6):2528-2536. doi: 10.1053/j.jvca.2017.12.015. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29338996.

Abbildung 3: Klinisches Monitoring der Patient:innen während der Wartezeit auf eine Herztransplantation im Status „hochdringlich“ im Deutschen Herzzentrum Berlin

(aus Roehrich et al (2021), übersetzt durch die Autorin) (55))

Abkürzungen: VAD = ventricular assist device, O₂ = Sauerstoff, INTERMACS = inter-agency registry for mechanically assisted circulatory support, ScvO₂ = zentralvenöse Sauerstoffsättigung, NT-proBNP = N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, HU = hochdringlich

2.1.4 Publikation 3: Design, Studienkohorte und Endpunkte

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, einarmige, nicht-randomisierte Studie mit 94 Patient:innen, deren Frailty/Sarkopenie-Status vor VAD-Implantation via BIA, TMESA/BSA, TPA/BSA, Handkraftmessung, einem 6MWT und der Evaluation durch die RCFS erhoben wurde (56).

Der primäre Endpunkt der Studie war die Durchführbarkeit der Messungen. Als primären Endpunkt zur Evaluation der Aussagekraft wählten wir die postoperative 6 Monats-Mortalität und/oder die Notwendigkeit einer invasive Beatmung > 95h (siehe Tabelle 2: Lite-

raturgrundlage zum Projekt und der detaillierten Beschreibung in der Publikation Abschnitt „Methods“ (56)). Der sekundäre Endpunkt war die postoperative 6 Monats-Mortalität (56).

2.2. Datenerhebung und Datenverwaltung

Die klinischen Daten der Patient:innen wurden durch eine retrospektive Recherche der klinischen Daten im elektronischen Krankenhausinformationssystem des Deutschen Herzzentrums Berlin und des Paulinenkrankenhauses Berlin, sowie aus externen Arztbriefen ergänzt. Die gesammelten Daten wurden in einer für dieses Projekt geschriebenen RedCap-Datenbank organisiert und gespeichert (59, 60). Für die Analysen der einzelnen Publikationen wurden die relevanten Variablen der eingeschlossenen Patient:innen in Excel-Tabellen exportiert.

2.3 Verwendete Messmethoden für Frailty/Sarkopenie

2.3.1 Bioelektrische Impedanzanalyse

Bei der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) handelt es sich um ein kosteneffektives, nicht-invasives Verfahren ohne bekannte Nebenwirkungen zur Evaluation der Körperzusammensetzung. Mit einem Strom von 0,8 mA wird dabei der elektrische Widerstand des Gewebes analysiert indem Elektroden auf Hand- und Fußrücken einer Körperhälfte aufgebracht werden (Abbildung 4: Bioelektrische Impedanzanalyse) (5, 48, 56, 61).

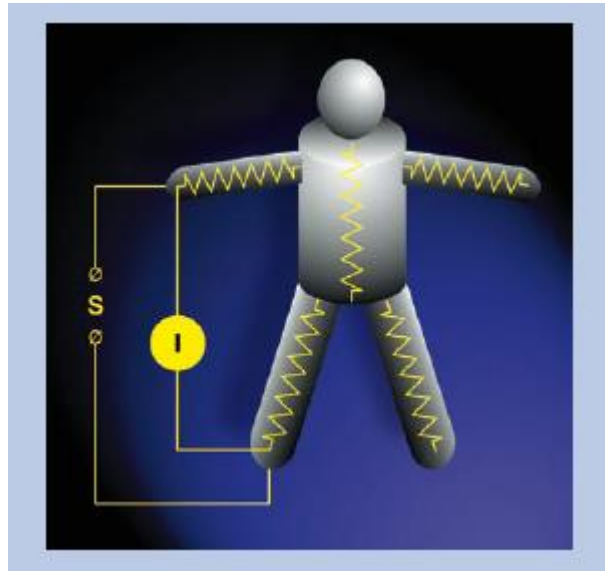


Abbildung 4: Bioelektrische Impedanzanalyse

(aus: das BIA-Kompodium III Ausgabe (2009) (48))

Der Phasenwinkel entsteht durch die Zeitdifferenz zwischen Strom- und Spannungsmaximum, welche auf die Kondensatoreigenschaften von biologischen Zellen zurückzuführen ist. Aus dem Phasenwinkel und dem elektrischen Gesamtwiderstand lassen sich die Resistance R (elektrischer Widerstand des elektrolythaltigen Körperwassers) und Reactance X_c (elektrischer Widerstand über der Zellmembran) errechnen. Eine intakte Zelle mit einem stabilen Membranpotential hat einen höheren Phasenwinkel als beschädigte, sterbende Zellen. Der gesunde Idealbereich liegt zwischen $5-9^\circ$. Mit der phasensensitiven Technik ist es möglich die Körperzellmasse von Körperwasser zu differenzieren (5, 48, 56, 61).

Durch die Anwendung von verschiedenen Frequenzen (5, 50 und 100 kilo-Hertz (kHz)) bei der Messung und die spezifischen, physikalischen Eigenschaften von unterschiedlichen Geweben lässt sich der Körper in seine Kompartimente aufteilen: während sich niedrige Frequenzen fast ausschließlich im extrazellulären Raum ausbreiten, sind höhere Frequenzen bis 50 kHz in der Lage Zellmembranen zu überwinden und den intrazellulären Gehalt widerzuspiegeln. Ab 50kHz nimmt dieser Effekt wieder ab und die Reactance sinkt. So lassen sich extra-/intrazelluläres Wasser, intra- und extrazelluläre Masse und Fett durch ihre elektrischen Eigenschaften bei verschiedenen Frequenzen unterscheiden (Tabelle 3: Kompartimenten-Modell der Körperzusammensetzung) (5, 48, 56, 61).

Tabelle 3: Kompartimenten-Modell der Körperzusammensetzung (48, 61)

Modell	Messung	Aussage
1-Kompartiment-Modell	Körpergewicht	Gewicht
2-Kompartiment-Modell	Nicht-phasensensitive BIA-Messung	Fett/fettfreie Masse (Magermasse)
3-Kompartiment-Modell	Phasensensitive BIA-Messung	Unterteilung der Magermasse in extrazelluläre Masse (Interstitium, transzellulärer Raum, Skelett, Bindegewebe) und Körperzellmasse (Stoffwechselaktive Zellen)
	Phasensensitive multifrequente BIA-Messung	Weitere Unterteilung des intrazellulären und extrazellulären Kompartiment in ein fluides und ein solides Kompartiment: Extrazelluläre Masse, extrazelluläres Wasser, Körperzellmasse, intrazelluläres Wasser

Aus den „Rohparametern“ Resistance, Reactance und Phasenwinkel der multifrequenten, phasensensitiven BIA und der Kenntnis weiterer Körpereigenschaften (Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht) lassen sich weitere Parameter mit validierten Formeln berechnen (Tabelle 4: Parameter der bioelektrischen Impedanzanalyse, ihre physikalische Grundlage und ihre medizinische Bedeutung) (61).

Tabelle 4: Parameter der bioelektrischen Impedanzanalyse, ihre physikalische Grundlage und ihre medizinische Bedeutung (48, 49, 61)

Parameter	Physikalische Grundlage	Aussage
Resistance R	Ohmsche Widerstand eines Leiters gegen Wechselstrom	Umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser → Magermasse: guter Leiter durch hohen Wasser- und Elektrolytgehalt → Fettmasse: schlechter Leiter, hoher Widerstand
Reactance Xc	Kapazitiver Widerstand eines Kondensators (Zelle)	Körperzellmasse Norm: 10-12% der Resistance
Phasenwinkel	Zeitliche Verschiebung zwischen Strom- und Spannungsmaximum durch den Kondensator (Zelle)	Zellqualität
Körperwasser	Berechneter Wert	Körperwasser, intra- und extrazelluläres Wasser
Magermasse	Berechneter Wert	Zellen der Muskulatur, Organe, Skelettsystem und ZNS
Körperzellmasse	Berechneter Wert	Aktiv am Stoffwechsel beteiligte Zellen: Hauptsächlich aus Muskel- und Organzellen bestehend → Bindegewebe: nur wenige Fibrozyten → Muskulatur: zellreich → Adipozyten: geringe Stoffwechselaktivität, daher eigenes Kompartiment
Extrazelluläre Masse	Berechneter Wert	Bindegewebige Strukturen Plasma Interstitielles Wasser
Körperfettmasse	Berechneter Wert	Körperfett

Für die Messung in dieser Studie wurde ein NUTRIGUARD-MS (Data Input GmbH, Germany) verwendet (48). Die Messung wurde nach Vorschrift der ESPEN Leitlinien zur bioelektrischen Impedanzanalyse durchgeführt: Die Patient:innen wurden aufgefordert vor der Messung 5 Minuten körperliche Ruhe in einer liegenden Körperposition einzuhalten und wurden zur Messung flach auf den Rücken hingelegt. Die Patient:innen waren nüchtern zur Messung, Medikamente durften mit einem kleinen Schluck Wasser eingenommen werden. Die enterale Ernährung über Magen- oder Duodenalsonden der Patient:innen auf der Intensivstation wurde, sofern medizinisch vertretbar, vor der Messung pausiert. Das Körpergewicht wurde am Tag der Messung ermittelt. Der Hand- und Fußrücken wurde vor dem Aufkleben der Elektroden mit einem alkoholhaltigen Desinfektionsmittel gereinigt. Während der Messung wurden die Patient:innen gebeten sich nicht zu bewegen und nicht zu sprechen. Kein Körperteil berührte das Bettgestell, die Arme berührten nicht die Seiten vom Torso und die Beine berührten sich nicht an der Innenseite (5, 49, 56).

Ein Phasenwinkel $\leq 4,5^\circ$ wurde in Anlehnung an die Erkenntnisse von Mullie et al als frail bei herzkranken Patient:innen definiert (43, 56). Für die Körperzellmasse (BCM) und Körperwasser wurden die Grenzwerte nach den Herstellerempfehlung von Data Input GmbH verwendet: $\leq 27\text{kg}$ respektive $\geq 50\text{l}$ wurden als pathologische Werte definiert (48, 56).

2.3.2 CT-gestützte Evaluation der Muskelmasse

Nach Klinikstandard wurde im Rahmen der präoperativen Evaluation der Patient:innen zum Ausschluss von Malignomen und Infektfoci, sowie chirurgischer Planung eine CT von Thorax und Abdomen angefertigt. Da eine CT-Untersuchung mit radioaktiver Strahlung für den Patienten bzw. die Patientin verbunden ist, wurden nur klinisch indizierte CT-Untersuchungen durchgeführt und die vorhandenen CT-Untersuchungen dann retrospektiv bezüglich ihrer Muskelflächen ausgewertet (55, 56).

Es wurde die axiale Rekonstruktion mit den meisten Schichten ausgewählt und die bilateralen Flächen des M. erector spinae auf der Höhe des 12. Brustwirbelkörpers, sowie des M. iliopsoas auf Höhe des 4. Lendenwirbelkörpers ausgemessen, so dass ein Anschnitt aller Wirbelfortsätze zu sehen war und der Arcus vertebrae erschien (Abbildung 5: CT-gestützte Evaluation der Muskelmasse). Die Körperoberfläche wurde mit Hilfe des Gewichts und der Körpergröße bei Aufnahme nach der Dubois-Formel ermittelt und die

bilaterale Muskelfläche jeweils auf die Körperoberfläche (TMESA/BSA resp. TPA/BSA) indiziert (55, 56).

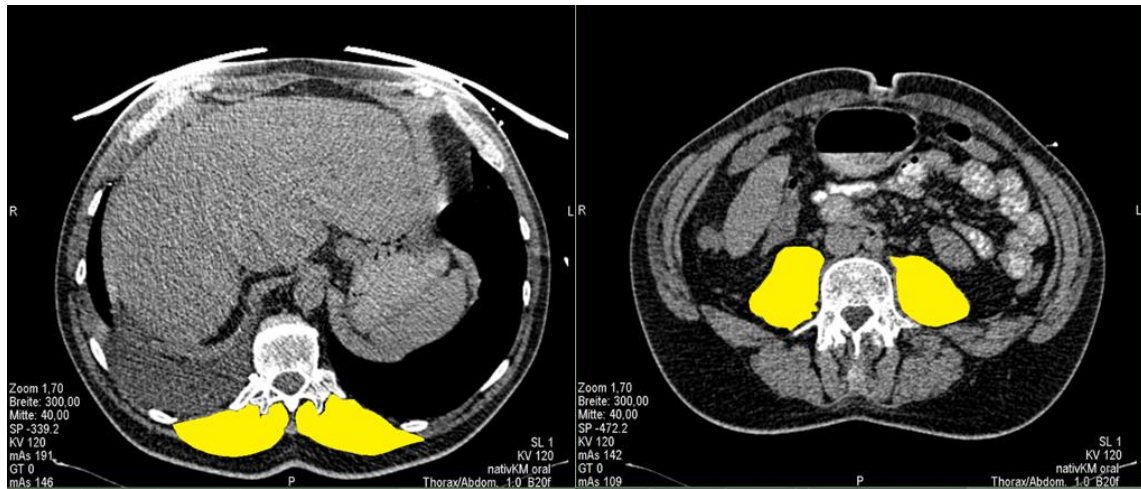


Abbildung 5: CT-gestützte Evaluation der Muskelmasse

Links: Fläche des M. erector spinae; Rechts: Fläche des M. iliopsoas
(eigene Abbildung)

Validierte Cut-off Werte existieren für die Messung beider Muskelgruppen noch nicht, jedoch zählt die TPA zu den empfohlenen Messmethoden für die Evaluation der Muskelmasse (22). Für unsere Arbeit definierten wir Sarkopenie als $TMESA/BSA \leq 17,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in Anlehnung an die Erkenntnisse von Minegishi et al (51, 55, 56). Für den Grenzwert für TPA/BSA gemessen auf Höhe des 4. Lendenwirbelkörpers konnten wir auf keine Vorerkenntnisse zurückgreifen, die diese exakte Messmethode verwendeten, so dass wir einen empirisch gewählten Wert von $\leq 12,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ als Grenzwert verwendeten (56).

2.3.3 Handkraftmessung

Wir benutzen ein Dynamometer des Typs SAEHAN™ (Korea) zur Messung der Handkraft (Abbildung 6: Messung der Muskelfunktion und -kraft) (56). Es wurde die Kraft der dominanten Hand in drei aufeinanderfolgenden Messungen evaluiert und der Mittelwert berechnet (56). Die Patient:innen sollte zur Messung eine bequeme Körperposition einnehmen und den Ellbogen nicht aufstützen (56).

Die Grenzwerte der Handkraftmessung für Sarkopenie/Frailty wurden in Abhängigkeit des Geschlechts und Body mass Index (BMI) nach dem Vorschlag des FFPs und des Report der europäischen Arbeitsgruppe für Sarkopenie in älteren Personen gewählt (Tabelle 5: Grenzwerte für die Handkraftmessung) (18, 45, 56):

Tabelle 5: Grenzwerte für die Handkraftmessung (18, 56)

Männlich		Weiblich	
BMI \leq 24 kg/m ²	Handkraft: \leq 29 kg	BMI \leq 23 kg/m ²	Handkraft: \leq 17 kg
BMI 24,1–26 kg/m ²	Handkraft: \leq 30 kg	BMI 23,1–26 kg/m ²	Handkraft: \leq 17,3 kg
BMI 26,1–28 kg/m ²	Handkraft: \leq 30 kg	BMI 26,1–29 kg/m ²	Handkraft: \leq 18 kg
BMI $>$ 28 kg/m ²	Handkraft: \leq 32 kg	BMI $>$ 29 kg/m ²	Handkraft: \leq 21 kg
Abkürzungen: BMI = body mass index			

2.3.4 6 Minuten Gehstest

Der 6MWT wurde nach den Leitlinien der American Thoracic Society durchgeführt (62). Die Gehstrecke wurde mit einem Gehstreckenmesser gemessen (Abbildung 6: Messung der Muskelfunktion und -kraft), die zu absolvierende Testzeit mit einer Stoppuhr. Pausen $>$ 5s wurden von der gelaufenen Zeit abgezogen um die Gehgeschwindigkeit zu errechnen. Wenn der Test nicht beendet werden konnte, wurde die gelaufene Strecke/gelaufene Zeit berechnet. Wenn die Gehzeit insgesamt weniger als 5 min betrug, werteten wir den Test als nicht vollständig durchführbar. Die Patient:innen wurde während der gesamten Teststrecke begleitet und immer wieder mit Worten motiviert. Eine Gehstrecke $<$ 300m (entsprechend einer Gehgeschwindigkeit $<$ 0,8 m/s) wurde in Anlehnung an den FFP und des aktualisierten Report der europäischen Arbeitsgruppe für Sarkopenie in älteren Personen als reduziert definiert (18, 22, 45, 56).



Abbildung 6: Messung der Muskelfunktion und -kraft

Links: Handkraft-Dynamometer zur Messung der Handkraft

Rechts: Gehstreckenmesser zur Messung der Gehstrecke im 6 Minuten Gehstest
(eigene Abbildung)

2.3.5 Rockwood Clinical Frailty Scale

Die Rockwood Clinical Frailty Scale ist eine validierte 9-stufige Skala, die die Frailty in Abhängigkeit der körperlichen Aktivität, Schwere medizinischer Probleme, Abhängigkeit von Hilfe im Alltag und Lebenserwartung einstuft (52). Die Parameter wurden durch Fragen mit standardisierten Formulierungen an den Patienten bzw. die Patientin evaluiert (52). Die Klassen 5-9 der Skala entsprechen Frailty (52, 56).

2.4 Statistische Auswertung

2.4.1 Allgemeine statistische Auswertung aller Publikationen

In allen Veröffentlichungen sind die metrischen Parameter bei Normalverteilung als Mittelwert und Standardabweichung ($x \pm y$), bei nicht-Normalverteilung als Median und Interquartilsabstand (IQR: 1. und 3. Quartil) (x (IQR $y - z$)) dargestellt. In Abhängigkeit von der statistischen Verteilung wurde ein ungepaarter Student's t-test oder ein ungepaarter

Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zum Vergleich von Gruppen benutzt. Kategoriale Parameter sind als Anzahl (N) und Prozent (%) angegeben und Gruppen wurden mit einem Chi-Quadrat-Test verglichen.

Alle Analysen wurden mit der Statistik-Software R (Version 3.6.2) durchgeführt (Tabelle 6: Liste der verwendeten R-Pakete) (5, 55, 56).

Tabelle 6: Liste der verwendeten R-Pakete

(Letzter Zugriff 28.2.2022)

Paket	Literatur	Verwendung	Publikation
„rio“	https://CRAN.R-project.org/package=rio	Datenimport	1-3
„dplyr“	https://CRAN.R-project.org/package=dplyr	Bearbeitung des Datensatzes	1-3
„tableone“	https://CRAN.R-project.org/package=tableone	Tabellen	2-3
„knitr“	https://CRAN.R-project.org/package=knitr	Tabellen	2-3
„kableExtra“	https://CRAN.R-project.org/package=kableExtra	Tabellen	2-3
„ggplot2“	https://CRAN.R-project.org/package=ggplot2	Balkendiagramme Kumulative-Inzidenz-Kurve Kaplan-Meier-Kurven	2-3
„ggpubr“	https://CRAN.R-project.org/package=ggpubr	Balkendiagramme	2-3
„gridExtra“	https://CRAN.R-project.org/package=gridExtra	Tabelle unter Balkendiagramm	3
„forcats“	https://CRAN.R-project.org/package=forcats	Tabelle unter Balkendiagramm	3

Fortsetzung Tabelle 6: Liste der verwendeten R-Pakete			
„patch-work“	https://CRAN.R-project.org/package=patchwork)	Tabelle unter Balkendiagramm	3
„DiagrammeR“	https://CRAN.R-project.org/package=DiagrammeR	Flussdiagramme	2
„forest-plot“	https://CRAN.R-project.org/package=forestplot	Forest-Plots	2-3
„survminer“	https://CRAN.R-project.org/package=survminer	Kaplan-Meyer-Kurven	2-3
„survival“	https://CRAN.R-project.org/package=survival	Kaplan-Meyer-Kurven	2-3
„broom“	https://CRAN.R-project.org/package=broom	Kaplan-Meyer-Kurven	3
„scales“	https://CRAN.R-project.org/package=scales	Kaplan-Meyer-Kurven	3
„gtable“	https://CRAN.R-project.org/package=gtable	Kaplan-Meyer-Kurven	3
„reshape2“	https://CRAN.R-project.org/package=reshape2	Kaplan-Meyer-Kurven	3
„pROC“	https://CRAN.R-project.org/package=pROC	Receiver Operating Characteristics Analyse	3

2.4.2 Publikation 1: Spezielle statistische Auswertung

Im ersten Paper wurde eine deskriptive Darstellung der Gruppen in Form von Tabellen gewählt. Da keine unerwünschten Ereignisse dokumentiert wurden, entfiel ein Gruppenvergleich und eine weiterführende Statistik (5).

2.4.3 Publikation 2: Spezielle statistische Auswertung

Im zweiten Paper wurde ein Balkendiagramm benutzt, um die Anzahl, Prozent und Verhältnisse der transplantierten und nicht-transplantierten Patient:innen auf der HU Wartliste pro Jahr darzustellen (55).

Es wurden zwei Tabellen verwendet: eine Tabelle stellt die Basisdaten der Studienkohorte dar und vergleicht die transplantierten mit den nicht-transplantierten Patient:innen. Die zweite Tabelle vergleicht die Charakteristika der sarkopenen und nicht-sarkopenen Patient:innen miteinander (55).

Eine univariable logistische Regressionsanalyse wurde berechnet um die Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) für ein Versterben oder notfallmäßige VAD Implantation während der HU Wartezeit auf eine Herztransplantation zu errechnen. In die darauffolgende multivariable logistische Regressionsanalyse wurden Variablen mit einem $p < 0,1$ aus der univariablen Analyse und das Geschlecht eingeschlossen. Auf Grund der Kohortengröße beschränkten wir das multivariable Modell auf 5 Parameter. Das am besten erklärende Modell wurde nach den Akaike Information Criterion ausgewählt: TMESA/BSA, Geschlecht, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, C-reaktives Protein, Hämoglobin. Die metrischen unabhängigen Variablen wurden als kontinuierliche Variablen in allen Regressionsanalysen verwendet. Die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Regressionsanalysen wurden als Forest-Plot mit Tabelle grafisch dargestellt (55). Die Inzidenzen von Tod/VAD Implantation und Herztransplantation und Anzahl der wartenden Patient:innen in Abhängigkeit von der Zeit wurde als Kumulative-Inzidenz-Kurve grafisch dargestellt (55).

Zusätzlich wurde eine Kaplan-Meyer-Analyse über das Überleben ohne Event während der Wartezeit (Event = Tod oder notfallmäßige VAD-Implantation) durchgeführt: der Leistungszeitpunkt im Status „hochdringlich“ war Startpunkt für die Zeit, Patient:innen die transplantiert wurden, wurden zensiert. In der Analyse wurden die sarkopenen mit den nicht-sarkopenen Patient:innen verglichen, die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppen wurde mit einem Log-Rank-Test verglichen. Die Kurven wurden in der Veröffentlichung grafisch dargestellt in Kombination mit einer Tabelle die die Patient:innen unter Risiko in Anzahl und Prozent angibt (55).

2.4.4 Publikation 3: Spezielle statistische Auswertung

Für die Messungen an denen nicht alle Patient:innen teilnehmen konnten, wurden die angegebenen Analysen für diese Messung nur über Subgruppe der teilnehmenden Patient:innen durchgeführt (56).

In einem Balkendiagramm wurde die Anzahl und Prozent der teilnehmenden Patient:innen für die einzelnen Messungen dargestellt. In einer Tabelle darunter kann man die mediane Zeit und Interquartilsabstand zwischen Messung und Operation ablesen (56).

Es wurden zwei Tabellen verwendet: eine Tabelle stellt die Basisdaten der Studienkohorte dar und vergleicht die Gruppe der Patient:innen, die innerhalb von 6 Monaten nach Operation verstorben sind und/oder > 95h invasiv beatmet wurden mit den Patient:innen, auf die dieser kombinierte Endpunkt nicht zutrifft. In der zweiten Tabelle werden die Messergebnisse aller Frailty/Sarkopenie-Messungen, sowie der Vergleich der Messergebnisse in den oben genannten Gruppen angegeben (56).

Es wurde eine Receiver Operating Characteristics (ROC) Analysis für die durchgeführten Messungen mit jeweils dem Endpunkt 6 Monats Mortalität und/oder Beatmungszeit > 95h und ihre die Area under the curve (AUC) berechnet, um die Aussagekraft der Messung für den kombinierten Endpunkt anzugeben (56).

In einer univariablen logistischen Regressionsanalyse wurde die Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall errechnet. Alle unabhängigen Variablen wurden hier als kontinuierliche Variable verwendet, die abhängige Variable war binär. Die drei vielversprechendsten Frailty/Sarkopenie-Messmethoden in der univariablen logistischen Regressionsanalyse wurden anschließend in einem multivariablen Modell für den EuroSCORE II adjustiert, welche mehrere bekannte Risikofaktoren in einen metrischen Wert kombiniert. Für die multivariablen Modelle wurde der C-Index berechnet um die Aussagekraft mit der AUC der univariablen Analyse zu. Die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Regressionsanalysen wurden als Forest-Plot mit Tabelle grafisch dargestellt (56).

In einer Kaplan-Meyer-Analyse wurde anschließend das 6-Monats Überleben in Abhängigkeit von Sarkopenie/Frailty untersucht. Die Überlebenskurven wurden grafisch für die beiden besten Messmethoden dargestellt. Unter den Kurven gibt eine Tabelle die Patient:innen unter Risiko in Anzahl und Prozent an. Die Ergebnisse der Kaplan-Meyer-Analyse für die anderen Messungen sind tabellarisch als „Patient:innen unter Risiko“ und „Überlebende in %“ für die sarkopene/ fraile und nicht-sarkopene/nicht-fraile Gruppe angegeben. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppen für jede Messung wurde mit einem Log-Rank-Test verglichen und in der Tabelle, sowie auf den beiden Kurvengrafiken angegeben (56).

3. Ergebnisse

3.1 Publikation 1: „Safety of Bioelectrical Impedance Analysis in Advanced Heart Failure Patients“

Für unsere erste Publikation führten wir 217 BIA Messungen in 143 Patient:innen mit terminaler Herzinsuffizienz durch (siehe Abbildung 2: Aufbau der Kohorte der 1. Publikation, Tabelle 7: Basisdaten „Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients“) (5).

Tabelle 7: Basisdaten „Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients“

(aus Roehrich et al (2020), übersetzt und modifiziert durch die Autorin (5))

Parameter	Anzahl/ Mittel- wert	Prozent / ± Standardab- weichung
Demografische Daten (N=143):		
• Männlich	• 123	• 86,0%
• Alter [Jahre]	• 56	• ±10,68
• Gewicht [kg]	• 88	• ±17,86
• Größe [m]	• 1,78	• ±0,08
• BMI [kg/m ²]	• 27,9	• ±5,48
• BSA nach DuBois [m ²]	• 2,05	• ±0,21
NYHA Klasse		
• NYHA II	• 1	• 0,6%
• NYHA III	• 51	• 35,6%
• NYHA IV	• 91	• 63,6%
INTERMACS Klasse		
• I	• 20	• 14,0%
• II	• 40	• 28,0%
• III	• 36	• 25,2%
• IV	• 27	• 18,9%
• V	• 1	• 0,6%
• VI	• 2	• 1,3%
• VII	• 17	• 11,9%

Fortsetzung Tabelle 7: Basisdaten „Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients“		
(aus Roehrich et al (2020), übersetzt und modifiziert durch die Autorin (5))		
Echokardiografische Daten:		
• LVEF [%]	• 20	• ±8,41
• RVEF [%]	• 43	• ±9,84
• LVEDVi [ml/m ²]	• 121	• ±53,27
LVEF Klasse		
• >50%	• 2	• 1,4%
• 31-50%	• 5	• 3,5%
• 21-30%	• 43	• 30,1%
• 20% oder weniger	• 93	• 65,0%
Cf-VAD (N=95)		
• HVAD LVAD (HeartWare)	• 70	• 74,0%
• HeartMate 3 LVAD (Abbott)	• 20	• 21,0%
• HeartMate 2 LVAD (Abbott)	• 4	• 4,0%
• HVAD BVAD (HeartWare)	• 1	• 1,0%
Kardiale Grunderkrankung (N=143)		
• Ischämische Herzerkrankung	• 66	• 46,2%
• Dilatative Kardiomyopathie	• 66	• 46,2%
• Andere Herzerkrankungen	• 11	• 7,6%
CIED (N=143)		
• Pacemaker	• 1	• 0,7%
• ICD/CRT	• 103	• 74,8%
• LifeVest®	• 3	• 2,1%
• None	• 36	• 22,4%
ICD Implantation als Primärprophylaxe	• 91	• 87,5%
ICD Implantation als Sekundärprophylaxe	• 13	• 12,5%
CIED Hersteller (N=104)		
• Medtronic	• 37	• 35,7%
• Biotronik	• 28	• 26,9%
• Boston Scientific	• 17	• 16,4%
• St. Jude Medical	• 12	• 11,5%
• Andere	• 1	• 0,9%
Information nicht verfügbar	• 9	• 8,6%

Fortsetzung Tabelle 7: Basisdaten „Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients“

(aus Roehrich et al (2020), übersetzt und modifiziert durch die Autorin (5))

Rhythmologische Vorgeschichte (N=143)		
• Keine dokumentierten Arrhythmien	• 67	• 46,9%
• Ventrikuläre Tachykardien	• 62	• 43,4%
• Supraventrikuläre Tachykardien	• 20	• 14,0%
• Bradyarrhythmien	• 6	• 4,2%
• Adäquater ICD-Schock vor > 1 Jahr	• 26	• 18,2%
• Adäquater ICD-Schock innerhalb des letzten Jahres	• 28	• 19,6%
• Inadäquater ICD-Schock	• 5	• 3,5%
• Reanimation	• 20	• 14,0%
• Ablation von ventrikulären Arrhythmien	• 18	• 12,6%
• Ablation von supraventrikulären Arrhythmien	• 11	• 7,7%
Information nicht verfügbar	• 1	• 0,7%
EKG bei Aufnahme (N=118)		
• Ruheherzfrequenz [Schläge/Minute]	• 86	• $\pm 17,29$
• Ruheherzfrequenz > 100/min	• 26	• 22,0%
• Sinusrhythmus	• 85	• 72,0%
• Vorhofflimmern	• 15	• 12,7%
• Schrittmachergeführter Herzrhythmus	• 47	• 39,8%
• Patient:innen mit ventrikulären Extrasystolen	• 37	• 31,3%
• Linksschenkelblock* (N=71 [60,1%])	• 13	• 18,3%
• Rechtsschenkelblock* (N=71 [60,1%])	• 24	• 33,8%
• Linksanteriorer Hemiblock* (N=71 [60,1%])	• 23	• 32,9%
• QTc –Zeit * [ms]	• 470	• $\pm 82,00$
• QTc – Zeitverlängerung > 500 ms*	• 54	• 45,8%
*In nicht-schrittmacherstimulierten EKGs		
Antiarrhythmische Therapie während der BIA		
• Amiodaron	• 53	• 37,1%
• Beta-Blocker	• 66	• 46,2%
• Sotalol	• 3	• 2,1%
• Glykoside	• 13	• 9,1%
• Ajmalin	• 2	• 1,4%
• Lidocain	• 3	• 2,1%
• Ivabradin	• 5	• 3,4%
• Kaliumsubstitution	• 99	• 69,2%
• Magnesiumsubstitution	• 32	• 22,3%
Information nicht verfügbar	• 1	• 0,7%

Fortsetzung Tabelle 7: Basisdaten „Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients“		
(aus Roehrich et al (2020), übersetzt und modifiziert durch die Autorin (5))		
Positiv inotrope Medikation		
• Keine Inotropika	• 58	• 40,6%
• 1 positiv inotrope Substanz	• 57	• 39,9%
• ≥ 2 positiv inotrope Substanzen	• 28	• 19,5%
Durchschnittliche Dosierung Dobutamin [$\mu\text{g}/\text{kg weight}/\text{min}$], wenn verwendet (N=60)	• 4,7	• $\pm 2,73$
Durchschnittliche Dosierung Milrinon [$\mu\text{g}/\text{kg weight}/\text{min}$], wenn verwendet (N=33)	• 0,46	• $\pm 0,23$
Inotropika-Score, wenn Inotropika verwendet wurden (N=85)	• 7,8	• $\pm 6,01$
Abkürzungen: BMI = body mass index, BSA= Körperoberfläche, ECLS = extrakorporale mechanische Kreislaufunterstützung, NYHA = New York Heart Association, INTERMACS = Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, LVEF = linksventrikuläre Auswurffraktion, RVEF = rechtsventrikuläre Auswurffraktion, LVEDVi = linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex, cf-VAD = linksventrikuläres Herzunterstützungssystem mit kontinuierlichem Fluss, CIED = kardiales implantierbares elektronisches Gerät, ICD = implantierbarer Cardioverter-Defibrillator, CRT = kardiale Resynchronisationstherapie, EKG = Elektrokardiogramm, QTc-Zeit = Zeit zwischen Q-Zacke und T-Welle im EKG, korrigiert für die Herzfrequenz		

In der ersten Publikation konnte die Sicherheit der bioelektrischen Impedanzanalyse bei Patient:innen mit terminaler Herzinsuffizienz, die vulnerabel für Herzrhythmusstörungen sind und/oder mit CIEDs versorgt sind, belegt werden. Während und innerhalb der ersten 30 Minuten nach der BIA-Messungen wurden auch unter proarrhythmogener Therapie mit positiv inotropen Substanzen keine Herzrhythmusstörungen im EKG-Monitoring aufgezeichnet oder klinisch registriert. Innerhalb der ersten 24h nach der BIA-Messung, aber mindestens 30 Minuten nach der BIA-Messung wurden 6 Arrhythmien vermerkt: 1 Patient:in mit paroxysmalem Vorhofflimmern in der Vorgeschichte erlitt eine Episode eines Vorhofflimmerns. 5 Patient:innen zeigten ventrikuläre Tachykardien über 1 Stunde nach der Messung, von denen 3 selbstlimitierten und 2 mit einem adäquaten ICD-Schock beendet wurden. Alle Patient:innen hatten ventrikuläre Arrhythmien in der kurzfristigen Vorgeschichte. Bei keinem Patienten bzw. keiner Patientin war dies ein rhythmologisches

Erstereignis, 2 Patient:innen waren wegen schweren Herzrhythmusstörungen hochdringlich zur Herztransplantation gelistet. Wir sahen keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Herzrhythmusstörung nach BIA Messung und der Verwendung von positiv inotropen Substanzen (3 vs. 3) (5).

Keines der elektronischen Geräte (CIED oder VAD) zeigte während oder nach der BIA-Messung eine Fehlfunktion oder Alarmierung. Insbesondere erfolgte keine inadäquate oder eine adäquate Schockabgabe durch einen ICD oder CRT während der Messung (5).

3.2 Publikation 2: „Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation“

Die Kohorte aus 93 hochdringlich zur Herztransplantation gelisteten Patient:innen war überwiegend männlich (65 (70%)) und im Median 53 (IQR 37 – 57) Jahre alt.

Wartelistenmortalität und kardiale Dekompensation mit konsekutiver VAD Implantation sind relevante Komplikationen während der Wartezeit für eine Herztransplantation: Vier Patient:innen verstarben während der Wartezeit und 40 Patient:innen musste nach einer medianen Wartezeit von 36 Tagen (IQR 15-93 Tage) notfallmäßig ein VAD implantiert werden: insgesamt trafen so 44 (47%) den Endpunkt. 49 Patient:innen (53%) konnten erfolgreich nach im Median 89 Tagen (IQR 40-130 Tage) transplantiert werden (Tabelle 8: Basisdaten “Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation“) (55).

Tabelle 8: Basisdaten “Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation“

(aus Roehrich et al (2021), übersetzt durch die Autorin (55))

Parameter		Gesamtkohorte	VAD Implantation/Tod	Transplantation	p-value
		93	44	49	
Geschlecht	männlich	65 (69,9 %)	33 (75,0 %)	32 (65,3 %)	0,429
	weiblich	28 (30,1 %)	11 (25,0 %)	17 (34,7 %)	
NYHA	III	14 (15,1 %)	4 (9,1 %)	10 (20,4 %)	0,217
	IV	79 (84,9 %)	40 (90,9 %)	39 (79,6 %)	
INTER-MACS	I	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)	0,666
	II	22 (23,7 %)	9 (20,5 %)	13 (26,5 %)	
	III	59 (63,4 %)	30 (68,2 %)	29 (59,2 %)	
	IV - VII	11 (11,8 %)	5 (11,4 %)	6 (12,2 %)	
Alter (Jahre)		53 [37 - 57]	54 [35 - 58]	52 [38 - 57]	0,890
Gewicht (kg)		80,60 [67,10 - 90,80]	80,30 [68,70 - 91,95]	82,00 [62,00 - 90,50]	0,881
Größe (cm)		176,00 [170,00 - 182,00]	176,50 [171,75 - 182,50]	175,00 [168,00-181,00]	0,349
Überleben nach Operation (Tage)		502,00 [152,00 - 805,00]	483,50 [144,75 - 732,00]	502,00 [156,00-977,00]	0,618
Zeit auf der HU Liste (Tage)		54,00 [18,00 - 126,00]	29,50 [14,00 - 82,00]	89,00 [40,00 - 133,00]	0,003
CAS		37,59 [28,20 - 52,82]	46,91 [29,46 - 62,22]	35,52 [27,17 - 43,62]	0,030
Systolischer Blutdruck (mmHg)		99,00 [91,00 - 106,00]	97,00 [90,00 - 103,25]	100,00 [92,00 - 106,00]	0,183
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		59,00 [55,00 - 67,00]	60,50 [56,00 - 67,00]	58,00 [55,00 - 67,00]	0,709

Fortsetzung Tabelle 8: Basisdaten "Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation"					
(aus Roehrich et al (2021), übersetzt durch die Autorin (55))					
Mittlerer PAP (mmHg)		28,00 [22,00 - 33,00]	30,00 [24,00 - 38,00]	27,00 [21,00 - 31,25]	0,060
PVR (dyn x sec x cm⁻⁵)		178,50 [133,00 - 254,75]	183,00 [139,00 - 254,00]	171,00 [123,00-255,00]	0,584
CVP (mmHg)		10,00 [6,00 - 14,00]	8,50 [4,75 - 13,25]	10,00 [6,00 - 15,00]	0,350
Herzindex (l/min/m²)		2,00 [1,80 - 2,30]	2,10 [1,90 - 2,40]	1,90 [1,72 - 2,10]	0,037
LVEF (%)		20,00 [15,00 - 25,00]	19,00 [15,00 - 24,25]	20,00 [15,00 - 25,00]	0,844
LVEDD (mm)		68,00 [61,00 - 76,00]	69,00 [63,50 - 78,00]	65,00 [58,00 - 74,50]	0,094
Natrium (mmol/l)		137,00 [134,00 - 140,00]	136,50 [134,00 - 138,25]	137,00 [135,00-140,00]	0,168
Kalium (mmol/l)		4,30 [4,00 - 4,50]	4,35 [4,10 - 4,60]	4,20 [3,90 - 4,40]	0,023
Hämoglobin (g/dl)		12,00 [10,80 - 13,40]	11,30 [10,60 - 12,95]	12,60 [11,50 - 13,70]	0,018
CRP (mg/dl)		0,94 [0,40 - 1,60]	1,30 [0,76 - 2,47]	0,73 [0,32 - 1,20]	0,001
Kreatinin (mg/dl)		1,10 [0,93 - 1,40]	1,20 [0,97 - 1,50]	1,10 [0,90 - 1,40]	0,505
eGFR (ml/min/1.73 m²)		63,09 [47,74 - 80,96]	64,41 [47,90 - 80,81]	62,46 [45,98 - 81,72]	0,954
Bilirubin (mg/dl)		1,00 [0,73 - 1,50]	1,05 [0,79 - 1,72]	0,90 [0,65 - 1,40]	0,169
MELD-XI Score		11,90 [7,83 - 14,88]	13,06 [8,88 - 14,87]	10,56 [6,66 - 14,88]	0,325
NT-proBNP (pg/ml)		3918,00 [2092,75-7343,00]	4282,50 [2756,75-9200,75]	3265,50 [1821,50-5688,75]	0,058
Inotropika	Yes	82 (88,2 %)	39 (88,6 %)	43 (87,8 %)	1,000
	No	11 (11,8 %)	5 (11,4 %)	6 (12,2 %)	

Fortsetzung Tabelle 8: Basisdaten "Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation"					
(aus Roehrich et al (2021), übersetzt durch die Autorin (55))					
Levosimendan	No	64 (78,0 %)	32 (82,1 %)	32 (74,4 %)	0,571
	Yes	18 (22,0 %)	7 (17,9 %)	11 (25,6 %)	
Dobutamin (Dosierung in µg/kg/min)		3,88 [0,00 - 5,89]	4,09 [0,00 - 7,43]	2,66 [0,00 - 5,10]	0,094
Milrinone (Dosierung in µg/kg/min)		0,19 [0,00 - 0,39]	0,21 [0,00 - 0,43]	0,16 [0,00 - 0,34]	0,236
Kardiale Voroperation	No	76 (81,7 %)	34 (77,3 %)	42 (85,7 %)	0,434
	Yes	17 (18,3 %)	10 (22,7 %)	7 (14,3 %)	
Kardiale Grunderkrankung	CAD	16 (17,2 %)	9 (20,5 %)	7 (14,3 %)	0,891
	DCMP	56 (60,2 %)	27 (61,4 %)	29 (59,2 %)	
	CHD	7 (7,5 %)	3 (6,8 %)	4 (8,2 %)	
	HCM	2 (2,2 %)	1 (2,3 %)	1 (2,0 %)	
	Other	5 (5,4 %)	2 (4,5 %)	3 (6,1 %)	
	Other CMP	7 (7,5 %)	2 (4,5 %)	5 (10,2 %)	
TMESA/BSA (cm²/m²)		18,21 [15,93 - 22,10]	17,37 [14,87 - 20,87]	19,09 [16,14 - 22,84]	0,059
Abkürzungen: CAS = "cardiac allocation score", PAP = Pulmonalarterieller Druck, PVR = Pulmonalvaskulärer Widerstand, CVP = Zentralvenöser Druck, LVEF = linksventrikuläre Auswurffraktion, LVEDD = linksventrikulärer end-diastolischer Durchmesser, CRP = C-reaktives Protein, eGFR = errechnete glomeruläre Filtrationsrate, CAD = Koronare Herzerkrankung, DCMP = Dilatative Kardiomyopathie, CHD = Angeborene Herzerkrankung, HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie, CMP = Kardiomyopathie					

Sarkopene Patient:innen (TMESA/BSA < 17,2 cm²/m²) hatten signifikant niedrigere Kreatininwerte (1,0 mg/dl (IQR 0,8 – 1,35 mg/dl) vs. 1,25 mg/dl (IQR 0,98 – 1,5 mg/dl); p=0,022) und einen signifikant niedrigeren „Model for end-stage liver disease“ XI (MELD-XI)-Score (9,57 (IQR 6,84 – 13,25) vs. 13,23 (IQR 8,64 – 15,14); p=0,038). Dahingehen

zeigten diese Patient:innen einen signifikant höheren Herzindex: 2,1 l/min/m² (IQR 1,8 – 2,5 l/min/m²) vs. 1,9 l/min/m² (1,7 – 2,2 l/min/m²); p=0,035) und waren signifikant häufiger weiblich: 56% vs 11%; p<0,001. Die anderen Basisdaten waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen sarkopenen und nicht-sarkopenen Patient:innen (55).

In der zweiten Publikation konnte der unabhängige, prädiktive Wert von Sarkopenie, definiert durch TMESA/BSA < 17,2 cm²/m², für den Tod oder notfallmäßige VAD Implantation während der HU Wartezeit auf eine Herztransplantation belegt werden (OR 0,815 (95% CI: 0,698 – 0,936); p = 0,006). Auch nach Adjustierung für Geschlecht, mittleren pulmonal-arteriellen Druck, C-reaktivem Protein und Hämoglobin zum Listungszeitpunkt war Sarkopenie unabhängig assoziiert mit einem unerwünschten Outcome während der Wartezeit auf eine Herztransplantation (Abbildung 7: Multivariable logistische Regressionsanalyse der 2. Publikation) (55).

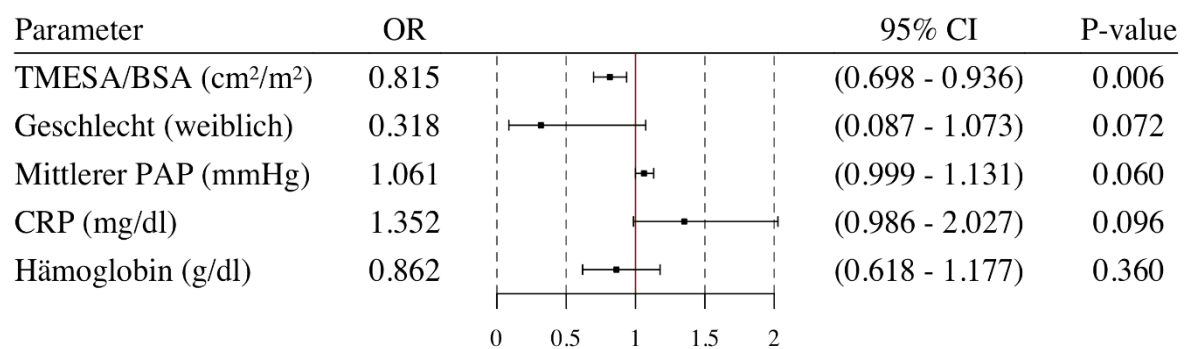


Abbildung 7: Multivariable logistische Regressionsanalyse der 2. Publikation

Zusammenhang zwischen klinischen Parametern, TMESA/BSA und dem Endpunkt Tod/notfallmäßige VAD Implantation während der Wartezeit auf eine Herztransplantation im Status „hochdringlich“

(aus: Roehrich et al (2021), übersetzt durch die Autorin (55))

Abkürzungen: TMESA/BSA = bilaterale Fläche des M. erector spinae/Körperoberfläche, PAP = pulmonalarterieller Druck, CRP = C-reaktives Protein

Die klinische Relevanz der Sarkopenie scheint zuzunehmen, je länger die Wartezeit ist (Abbildung 8: Kaplan-Meyer-Analyse der Wartezeit):

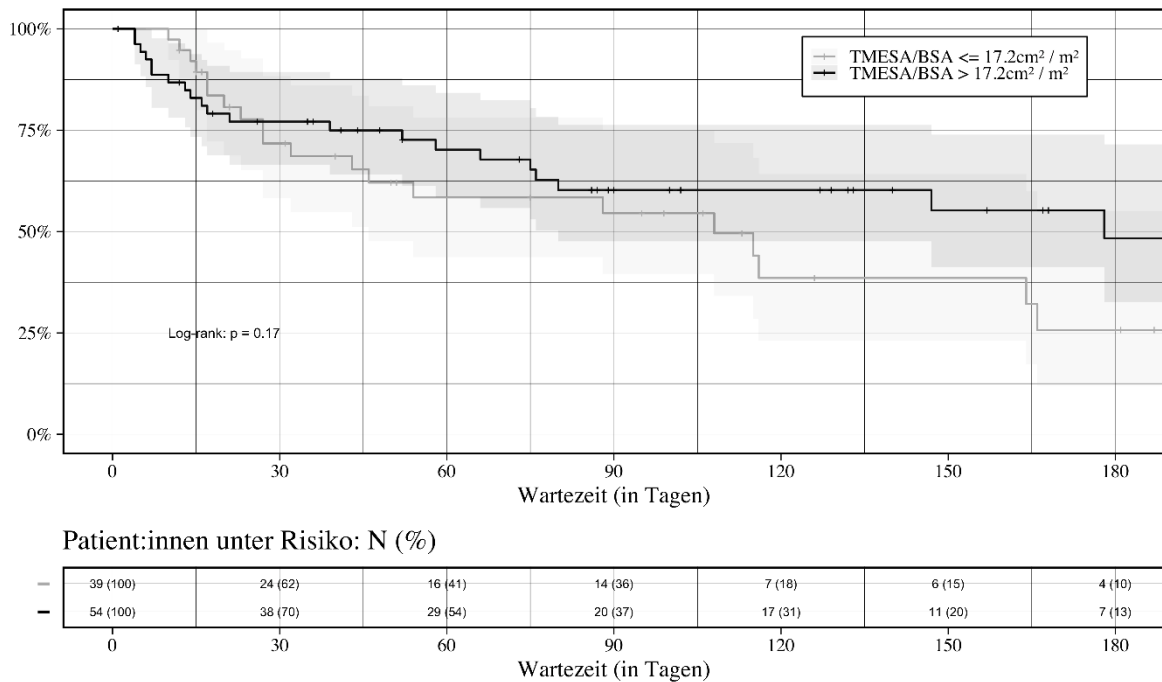


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse der Wartezeit

Verlauf der Wartezeit in Abhängigkeit von Sarkopenie

(aus: Roehrich et al (2021), übersetzt durch die Autorin (55))

TMESA/BSA = bilaterale Fläche des M. erector spinae/Körperoberfläche

3.3 Publikation 3: „Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation“

53 von 94 Patient:innen (56%) verstarben während der ersten 6 Monate nach LVAD-Implantation und/oder wurden prolongiert > 95 Stunden lang beatmet (Gruppe A, Endpunkt getroffen). 41 Patient:innen überlebten mindestens 6 Monate und brauchten keine prolongierte Beatmung postoperativ (Gruppe B) (Tabelle 9: Basisdaten „Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation“)(56):

Tabelle 9: Basisdaten „Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation“ (aus Roehrich et al (2022), übersetzt durch die Autorin (56))						
Parameter		Gesamtkohorte		Vergleich der Gruppen		P-value
		(N =94)		Gruppe A (N= 53)	Gruppe B (N=41)	
Geschlecht	weiblich	10 (10,6 %)		5 (9,4 %)	5 (12,2 %)	0,926
	männlich	84 (89,4 %)		48 (90,6 %)	36 (87,8 %)	
Alter (Jahre)		59,00 [53,25 - 65,00]		61,00 [55,00 - 66,00]	58,00 [53,00 - 63,00]	0,087
Gewicht (kg)		87,05 [76,15 - 99,28]		88,70 [76,00 - 103,00]	85,80 [77,30 - 95,00]	0,617
Größe (m)		1,78 (± 0,08)		1,76 (± 0,08)	1,80 (± 0,08)	0,076
BSA (m ²)		2,07 (± 0,20)		2,07 (± 0,23)	2,07 (± 0,17)	0,953
BMI (kg/m ²)		27,50 [25,00 - 32,00]		29,00 [25,00 - 33,00]	27,00 [25,00 - 30,00]	0,208
Erkrankung	CAD	49 (52,1 %)		33 (62,3 %)	16 (39,0 %)	0,036
	DCMP	41 (43,6 %)		17 (32,1 %)	24 (58,5 %)	
	Andere	4 (4,3 %)		3 (5,7 %)	1 (2,4 %)	
NYHA	II	1 (1,1 %)		0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	0,21
	III	28 (29,8 %)		13 (24,5 %)	15 (36,6 %)	
	IV	65 (69,1 %)		40 (75,5 %)	25 (61,0 %)	
INTER-MACS	I	20 (21,3 %)		15 (28,3 %)	5 (12,2 %)	0,262
	II	33 (35,1 %)		18 (34,0 %)	15 (36,6 %)	
	III	15 (16,0 %)		8 (15,1 %)	7 (17,1 %)	
	IV	25 (26,6 %)		11 (20,8 %)	14 (34,1 %)	
	VI	1 (1,1 %)		1 (1,9 %)	0 (0,0 %)	
EuroSCORE II (%)		17,87 [9,17 - 29,04]		23,48 [14,32 - 39,87]	13,05 [6,57 - 18,67]	<0,001
Inotropika score		8,29 [4,76 - 17,44]		8,50 [5,25 - 19,87]	6,08 [4,47 - 15,60]	0,147
cf-LVAD	HeartMate 3	21 (22,3 %)		12 (22,6 %)	9 (22,0 %)	1,000
	HeartWare	73 (77,7 %)		41 (77,4 %)	32 (78,0 %)	
Hämoglobin (g/dl)		10,80 [9,30 - 12,70]		10,60 [8,60 - 12,00]	11,65 [10,12 - 12,93]	0,043
Hämatokrit (%)		33,20 [28,50 - 38,40]		31,70 [26,30 - 38,00]	35,10 [31,17 - 39,08]	0,068
Kreatinin (mg/dl)		1,40 [1,00 - 1,90]		1,60 [1,20 - 2,10]	1,30 [1,00 - 1,63]	0,063
Albumin (g/dl)		3,10 [2,50 - 3,50]		2,70 [2,10 - 3,42]	3,40 [3,00 - 3,60]	0,003
CRP (mg/dl)		2,80 [1,00 - 8,50]		4,30 [1,40 - 10,40]	1,60 [0,48 - 4,62]	0,011
Bilirubin (mg/dl)		1,00 [0,68 - 1,70]		1,00 [0,73 - 1,70]	0,96 [0,66 - 1,70]	0,519
NT-proBNP (pg/dl)		10 669,51 (± 10 628,35)		12 395,49 (± 12 677,16)	8 766,51 (± 7 488,13)	0,123
Laktat (mg/dl)		9,00 [6,00 - 12,00]		9,50 [7,75 - 12,25]	6,00 [5,00 - 10,50]	0,005
6-Monatsmortalität	Yes	23 (24,5 %)		23 (43,4 %)	0 (0,0 %)	
	No	71 (75,5 %)		30 (56,6 %)	41 (100,0 %)	
Überlebenszeit (Tage)		614 [286 - 734]		477 [66 - 644]	716 [596 - 763]	<0,001

Fortsetzung Tabelle 9: Basisdaten „Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation“ (aus Roehrich et al (2022), übersetzt durch die Autorin (56))				
Länge des Intensivaufenthalts (Tage)	17,50 [7,00 - 40,25]	33,50 [14,50 - 55,50]	7,00 [4,75 - 15,50]	<0,001
Länge des Krankenhausaufenthalts (Tage)	45,00 [28,25 - 82,75]	58,00 [35,00 - 107,00]	36,00 [26,00 - 58,00]	0,006
Beatmungszeit (Stunden)	106,50 [22,75 - 626,25]	567,00 [239,00 - 943,00]	22,00 [0,00 - 34,00]	
Abkürzungen: BMI = body mass index, BSA = Körperoberfläche, CAD = Koronare Herzerkrankung, DCMP = Dilatative Kardiomyopathie, NYHA = New York Heart Association, INTERMACS = Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, cf-LVAD = linksventrikuläres Herzunterstützungssystem mit kontinuierlichem Fluss, CRP = C-reaktives Protein, NT-proBNP = N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid				

Die bioelektrische Impedanzanalyse und CT-gestützte Evaluation der Muskelfläche zeigten die beste Durchführbarkeit bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen (100%). Die Durchführbarkeit von Messungen der körperlichen Leistungsfähigkeit (Handkraftmessung und 6 Minuten Gehstest) und Fragebogen (Rockwood Clinical Frailty Scale) waren eingeschränkt (Abbildung 9: Durchführbarkeit der Messungen (3. Publikation)) (56).

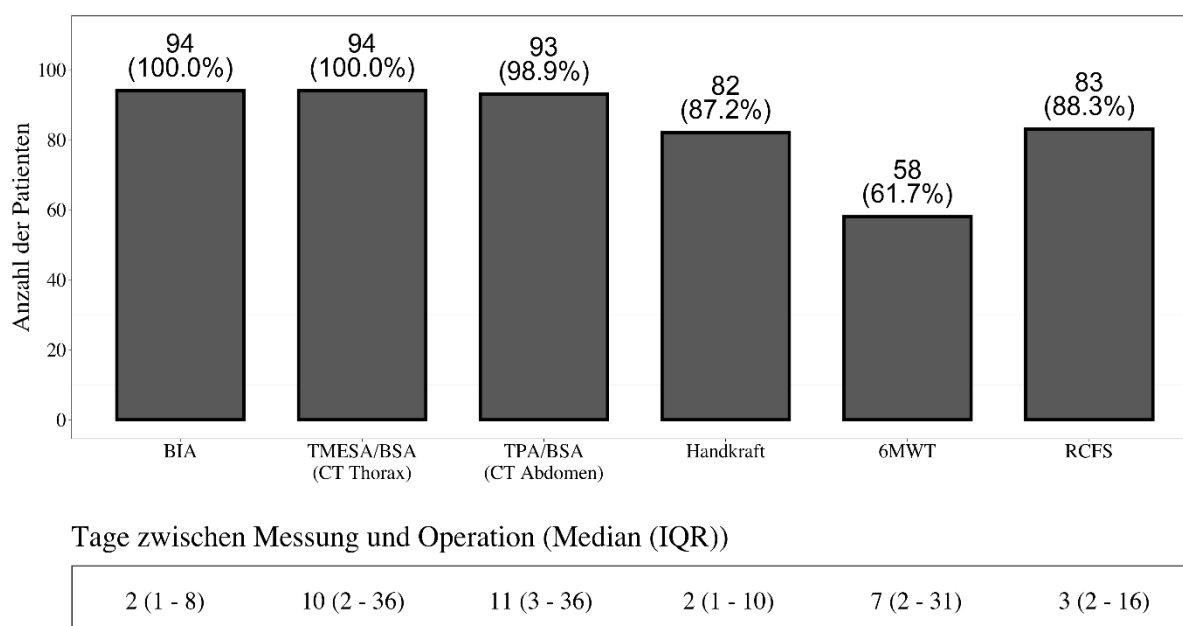


Abbildung 9: Durchführbarkeit der Messungen (3. Publikation)

(aus Roehrich et al (2022), übersetzt durch die Autorin (56))

Abkürzungen: BIA = bioelektrische Impedanzanalyse, TMESA/BSA = bilaterale Fläche des M. erector spinae/Körperoberfläche, TPA/BSA = bilaterale Fläche des M. iliopsoas/Körperoberfläche, CT = Computertomografie, 6MWT = 6 Minuten Gehstest, RCFS = Rockwood Clinical Frailty Scale, IQR = Interquartilabstand

Die Patient:innen der Gruppen A und B unterschieden sich signifikant in den BIA Parametern Phasenwinkel und extrazellulärem Wasser, jedoch nicht in den anderen Messergebnissen der Frailty/Sarkopenie-Evaluation (Tabelle 10: Ergebnisse der Frailty/Sarkopenie-Messungen und Vergleich zwischen den Endpunktgruppen) (55).

Tabelle 10: Ergebnisse der Frailty/Sarkopenie-Messungen und Vergleich zwischen den Endpunktgruppen						
(aus: Roehrich et al (2022), übersetzt durch die Autorin (56))						
Parameter	Gesamtkohorte	Gruppenvergleich				P-Wert
	N=94	Gruppe A		Gruppe B		
Phasenwinkel (°)	4,10 [3,20 - 4,97]	N=53	3,70 [3,00 - 4,70]	N=41	4,30 [3,90 - 5,10]	0,015
Körperwasser (l)	52,50 [44,67 - 58,57]		54,10 [45,20 - 60,30]		51,00 [43,50 - 54,40]	0,061
Extrazelluläres Wasser (l)	24,45 [19,52 - 29,17]		25,60 [19,60 - 30,70]		22,60 [19,50 - 25,60]	0,037
Intrazelluläres Wasser (l)	28,10 [25,15 - 29,87]		28,00 [25,10 - 31,00]		28,50 [25,30 - 29,30]	0,356
Körperzellmasse (kg)	27,95 [23,83 - 33,10]		27,10 [23,70 - 33,20]		28,90 [24,00 - 32,80]	0,437
TMESA/BSA (cm ² / m ²)	18,68 [15,44 - 21,04]	N=53	18,34 [14,87 - 21,26]	N=41	18,90 [16,11 - 20,75]	0,522
TPA/BSA (cm ² / m ²)	12,49 [10,67 - 14,02]	N=52	12,16 [10,50 - 13,46]	N=41	12,86 [10,91 - 14,91]	0,132
Handkraft (kg)	30,00 [24,00 - 39,00]	N=41	29,00 [24,00 - 38,00]	N=41	31,00 [25,00 - 39,00]	0,430
Handkraft/Gewicht (%)	33,70 [27,43 - 43,93]		32,63 [25,05 - 41,18]		36,50 [29,55 - 48,48]	0,196
Gehstrecke (m)	274,00 [170,50 - 347,75]	N=27	282,00 [184,00 - 349,50]	N=31	255,00 [154,50 - 341,00]	0,518
Rockwood Clinical Frailty Scale		N=42		N=41		0,194
2- Gut	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)		1 (2,4 %)		
3- Managing	3 (3,6 %)	1 (2,4 %)		2 (4,9 %)		
4- Vulnerabel	19 (22,9 %)	10 (23,8 %)		9 (22,0 %)		
5- leicht frail	19 (22,9 %)	8 (19,0 %)		11 (26,8 %)		
6- moderat frail	20 (24,1 %)	12 (28,6 %)		8 (19,5 %)		
7- schwer frail	16 (19,3 %)	6 (14,3 %)		10 (24,4 %)		
8- sehr schwer frail	5 (6,0 %)	5 (11,9 %)		0 (0,0 %)		
Abkürzungen: TMESA/BSA = bilaterale Fläche des M. erector spinae/Körperoberfläche, TPA/BSA = bilaterale Fläche des M. iliopsoas/Körperoberfläche						

Die BIA-Parameter Phasenwinkel, Körperwasser und extrazelluläres Wasser zeigte die beste Aussagekraft für den kombinierten Endpunkt (6 Monats-Mortalität und/oder Beatmungszeit > 95h) (Abbildung 10: Univariable logistische Regressionsanalyse der 3. Publikation) (56).

Messung	Parameter	OR		95% CI	p-Wert
Bioelektrische Impedance Analyse	Phasenwinkel (°)	0.66		(0.457 - 0.923)	0.019
	Körperwasser (l)	1.04		(1.006 - 1.087)	0.033
	Intrazelluläres Wasser (l)	1.08		(0.981 - 1.193)	0.13
	Extrazelluläres Wasser (l)	1.08		(1.017 - 1.149)	0.017
	Körperzellmasse (kg)	0.98		(0.921 - 1.039)	0.484
Muskelfläche im CT	TMESA/BSA (cm ² / m ²)	0.97		(0.866 - 1.078)	0.545
	TPA/BSA (cm ² / m ²)	0.91		(0.777 - 1.050)	0.197
Körperliche Belastbarkeit	Handkraft (kg)	0.99		(0.948 - 1.030)	0.581
	Handkraft/Gewicht (%)	0.98		(0.947 - 1.013)	0.236
	Gehstrecke (m)	1.00		(0.997 - 1.006)	0.509

Abbildung 10: Univariable logistische Regressionsanalyse

Zusammenhang zwischen den Messergebnissen der Frailty/Sarkopenie-Messungen und dem kombinierten Endpunkt 6 Monats-Mortalität und/oder prolongierte Beatmung > 95h

(aus: Roehrich et al (2022, übersetzt durch die Autorin (56))

Abkürzungen: TMESA/BSA = bilaterale Fläche des M. erector spinae/Körperoberfläche, TPA/BSA = bilaterale Fläche des M. iliopsoas/Körperoberfläche, CT = Computertomografie

Die Ergänzung der klinischen Evaluation (hier repräsentiert durch den EuroSCORE II) um den Phasenwinkel zeigte einen additiven Wert für die Aussagekraft bezüglich des kombinierten Endpunkts: der C-Index stieg von 0,73 (95% CI: 0,633–0,835) vom EuroSCORE II alleine auf 0,75 (95% CI; 0,651–0,848) für das kombinierte Modell aus EuroSCORE II und Phasenwinkel (56).

Eine präoperativ reduzierte TMESA/BSA und TPA/BSA, sowie die reduzierte Körperzellmasse in der BIA ist ein Risikofaktor für eine erhöhte 6-Monats-Mortalität (Tabelle 11: Sarkopenie als Risikofaktor für die 6-Monats-Mortalität nach VAD Implantation (56))

Tabelle 11: Sarkopenie als Risikofaktor für die 6-Monats-Mortalität nach VAD Implantation

(aus Roehrich et al (2022), übersetzt und modifiziert durch die Autorin (56))

Parameter	Survival:		Logrank-Test
	reduzierte Muskelmasse	normale Muskelmasse	
BCM ≤ 27kg	65% (95% CI: 51,8–81,6%)	83% (95% CI: 74,0–93,9%)	P = 0,03
TMESA/BSA < 17.2 cm ² /m ²	65% (95% CI: 51,2–82,2%)	82% (95% CI: 73,2–93,0%)	P = 0,032
TPA/BSA < 12.5 cm ² /m ²	66% (95% CI: 53,7–81,0%)	85% (95% CI: 75,0–95,8%)	P = 0,035
Abkürzungen: BCM = Body cell mass, TMESA/BSA = bilaterale Muskelfläche des M. erector spinae/Körperoberfläche, TPA/BSA = bilaterale Muskelfläche des M. iliopsoas/Körperoberfläche			

Sowohl die Messung der Muskelfunktion via Handkraftmessung oder 6 Minuten Gehstest, als auch die Frailty-Evaluation durch die Rockwood Clinical Frailty Scale zeigte sich insuffizient bezüglich des sekundären Endpunkts (56).

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung und Diskussion der Erkenntnisse der Publikationen

4.1.1 Bioelektrische Impedanzanalyse

Die bioelektrische Impedanzanalyse war sicher und uneingeschränkt durchführbar bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen mit CIED, es wurden keine elektromagnetischen Interferenzen bemerkt (5, 56). Zum gleichen Ergebnis kamen drei unabhängige Studien (Buch et al N= 20, Meyer et al N=63, Garlini et al N=43): auch bei ihren Patient:innen wurden keine Interferenzen zwischen BIA und Herzschrittmachern, ICD- und CRT-Aggregaten nachgewiesen (46, 47, 63). Zusätzlich konnten wir die Sicherheit der Durchführung einer BIA bei Patient:innen, die auf Grund ihrer Grunderkrankung und/oder der Anwendung proarrhythmogener Therapien für Herzrhythmusstörungen prädispositioniert sind, zeigen (5). Es traten 6 Arrhythmien innerhalb der ersten 24h nach Messung, mindestens jedoch 30min nach Abschluss der Messung auf. In Anbetracht der hohen Inzidenz von Herzrhythmusstörungen in dieser Kohorte (siehe Tabelle 7: Basisdaten „Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients“) und dem zeitlichen Abstand zwischen Messung und Auftreten der Herzrhythmusstörung, sehen wir keinen hier keinen Grund zur Annahme eines Zusammenhangs und betrachten die Arrhythmien als koinzidenziell.

Dies ist die erste Studie, die die Sicherheit der Durchführung einer BIA-Messung bei Patient:innen mit VAD zeigt (5). In der Literatur fanden wir lediglich eine Case-Report Serie aus dem Jahr 1999: bei 5 Patient:innen mit einem pulsatile LVAD vom Typ Novacor konnte die BIA sicher angewendet werden (64).

Durch ihre Unabhängigkeit von der kardiopulmonalen Belastbarkeit und der aktiven Teilnahme an der Messung zeigte BIA sich Überlegen in Durchführbarkeit und Aussagekraft gegenüber Parametern des FFPs (Handkraftmessung und Gehgeschwindigkeit) und der Rockwood Clinical Frailty Scale (56).

BIA zeigte einen guten prädiktiven Wert für den klinischen Verlauf herzinsuffizienter Patient:innen nach LVAD Implantation (56). Dies ist konkordant zu den Ergebnissen mehrerer Arbeitsgruppen, die den prädiktiven Wert der BIA-Messung vor anderen herzchirurgischen Eingriffen für den postoperativen Verlauf zeigen konnten (43, 44, 65, 66).

4.1.2 CT-gestützte Messung der Muskelflächen des M. erector spinae und des M. iliopsoas

Vergleichbar in der Durchführbarkeit und Unabhängigkeit vom klinischen Status mit der BIA Messung, jedoch mit radioaktiver Strahlung verbunden und kostenintensiver, zeigte die CT-gestützte Evaluation von Muskelflächen einen guten prädiktiven Wert für den klinischen Verlauf terminal herzinsuffizienter Patient:innen. Beide Muskeln sind für die Rumpfstabilität notwendig und werden vorwiegend durch körperliche Aktivität im Alltag trainiert. Eine herabgesetzte Aktivität im Alltag im Rahmen eines Frailty-Syndroms, ein Parameter des FFPs, könnte zu einer reduzierten Muskelfläche dieser Kernmuskeln führen. So konnten Masaki et al den Zusammenhang der Gehgeschwindigkeit und der Fläche des M. erector spinae belegen (67).

Die verminderte Muskelfläche des M. erector spinae $< 17,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ zeigte sich prädiktiv für Tod/notfallmäßige VAD Implantation während der hochdringlichen Wartezeit auf eine Herztransplantation (55). Diese Studie belegte zum ersten Mal den prädiktiven Wert von Sarkopenie für den Verlauf der Wartezeit vor Herztransplantation. Für den Zusammenhang zwischen Sarkopenie und der Wartezeitmortalität vor Lungen-, Nieren und Lebertransplantation konnte bereits Evidenz gefunden werden (55, 68-72).

Wir fanden auch eine Assoziation zwischen einer reduzierten TMESA/BSA und der 6 Monatsmortalität nach LVAD Implantation (56). Dies widerspricht den Ergebnissen von Sugimura et al, die keinen Zusammenhang zwischen einer verminderten Fläche des M. erector spinae und unerwünschten postoperativen Ereignissen oder kurz- oder langfristigen Mortalität nach LVAD Implantation finden konnten (73). Der prädiktive Wert der Muskelfläche des M. erector spinae konnte jedoch bezüglich diversen Fragestellungen der Pulmologie hingegen hinreichend belegt werden (50, 51, 74-76).

Auch eine verminderte Muskelfläche des M. iliopsoas war mit einer erhöhten 6-Monatsmortalität nach LVAD Implantation assoziiert (56). Dies konnte die Erkenntnisse der Arbeitsgruppe Heberton et al und Wittmann et al bestätigen, die den prädiktiven Wert der TPA für den Verlauf nach LVAD Implantation belegten und Bibas et al, die die Assoziation zwischen einer reduzierten TPA und einer erhöhten Mortalität nach Herztransplantation belegen konnten (30, 41, 77).

4.1.3 Handkraftmessung

In unserer Studie zeigte sich die Handkraftmessung unterlegen in Durchführbarkeit und Aussagekraft, verglichen mit der bioelektrischen Impedanzanalyse und der CT-gestützten Evaluation von Muskelflächen (35, 56). Dieses Ergebnis ist überraschend in Anbetracht der vorliegenden Evidenz über den prädiktiven Wert der Handkraftmessung für das postoperative Outcome nach LVAD Implantation: Chung et al belegten die Assoziation einer verminderten Handkraft mit einer erhöhten 6-Monats-Mortalitätsrate, Inzidenz von Blutungsereignissen und Infektionsrate nach LVAD Implantation (31). Yost et al konnten einen Zusammenhang zwischen der Handkraft und der Länge des postoperativen Krankenhausaufenthalts belegen.

Die Handkraftmessung ist einer von fünf Parametern des FFPs und eine validierte Methode zur Evaluation von Sarkopenie (18, 22, 45). Der Expertenkonsens des „Report from the American Society of Transplantation on Frailty in Solid Organ Transplantation“ 2019 und das Update „Frailty in heart transplantation: Report from the heart workgroup of a consensus conference on frailty“ 2021 empfiehlt eine Modifikation des FFPs zur Evaluation von Herztransplantationskandidaten: insbesondere bei kritisch kranken Patient:innen sei die Erhebung des vollständigen FFPs nicht realistisch und eine singuläre Messung der Handkraft könne erwogen werden (19, 35-37). Möglicherweise war die Handkraft bei unseren Patient:innen auf Grund des kritischen Status nur eingeschränkt auswertbar: 56% der Patient:innen waren in INTERMACS Klasse I oder II, damit war die Kohorte möglicherweise kränker als die der Vergleichsliteratur. Die Validität der Handkraftmessung in Abhängigkeit des klinischen Status insbesondere bei Patient:innen unter positiv inotroper Therapie und/oder mechanischer Kreislaufunterstützung sollte weiterführend untersucht werden.

4.1.4 6 Minuten Gehstest

Der 6 Minuten Gehstest hatte die stärksten Einschränkungen in der Durchführbarkeit und zeigte keine Aussagekraft für den postoperativen Verlauf nach LVAD Implantation. Dies bestätigte die Ergebnisse von Cooper et al bezüglich der eingeschränkten Durchführbarkeit und Aussagekraft der Evaluation der Gehgeschwindigkeit bei Patient:innen vor LVAD: in ihrer Analyse von 2469 Patient:innen der INTERMACS Datenbank war die Evaluation der Gehgeschwindigkeit in 42,4% (N= 1047) nicht möglich, weil sie zu krank für

die Durchführung des Tests waren (32, 36). Auch Joseph et al berichteten, dass 41% der Patient:innen ihrer Studie den 5m Gehstest nicht durchführen konnten (37).

Eine terminale Herzinsuffizienz ist u.a. durch eine Gehstrecke < 300m im 6 Minuten Gehstest auf Grund einer hochgradig eingeschränkten kardiopulmonalen Belastbarkeit definiert (2). Eine Gehstrecke < 300m im 6 Minuten Gehstest entspricht einer Gehgeschwindigkeit von < 0,8 m/s, der Definition einer reduzierten Gehgeschwindigkeit durch den FFP (18). Jedoch entspricht die Diagnose einer terminalen Herzinsuffizienz nicht der Diagnose von Frailty. Zudem ist ein Selektionsbias auf dieser Grundlage möglicherweise Ursache für den eingeschränkten prädiktiven Wert des 6 Minuten Gehstests bei Patient:innen vor VAD Implantation. Ein Floor-Effekt für die Evaluation der Muskelfunktion bei herzinsuffizienten Patient:innen auf Grund der eingeschränkten kardiopulmonalen Belastbarkeit ist in der Literatur zudem beschrieben (20, 37).

Während bei dem originalen FFP ein 5m /15ft Gehstest verwendet wird, haben wir uns für den in der kardialen Diagnostik bevorzugten 6 Minuten Gehstest entschieden. Dies gewährleistet eine bessere Vergleichbarkeit zu anderen Zentren und den Ergebnissen der großen Registern European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS) und Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) (2, 18, 32). Die Assoziation zwischen dem 6 Minuten Gehstest und Frailty konnte für herzinsuffiziente Patient:innen bereits belegt werden (40).

4.1.5 Rockwood Clinical Frailty Scale

Die Durchführbarkeit und Aussagekraft der Rockwood Clinical Frailty Scale war gleichermaßen eingeschränkt wie die Handkraftmessung (56). Diese Ergebnisse erstaunen nicht in Anbetracht der hohen Überschneidungsmenge der abgefragten Symptome und den Herausforderungen und Symptome der terminalen Herzinsuffizienz: die per definitionem hohe Symptomlast (NYHA III oder IV) dieser Patient:innen führt zu einer hochgradig eingeschränkten Aktivität und Abhängigkeit von Hilfe (2). Die terminale Herzinsuffizienz ist ein schwerwiegendes medizinisches Krankheitsbild, das die Lebenserwartung der Patient:innen relevant einschränkt (2). Somit sind bei fast allen Patient:innen durch die Herzinsuffizienz und ihre Symptome die abgefragten Parameter erfüllt, auch ohne Zusammenhang mit dem Frailty-Status (52). Daten anderer Arbeitsgruppen bezüglich der Anwendung und Aussagekraft der Rockwood Clinical Frailty Scale bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen sind nicht vorliegend.

4.2 Herausforderungen der Evaluation von Frailty und Sarkopenie bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen

Das Risiko für Frailty ist bei herzinsuffizienten Patient:innen sechsfach erhöht und das Risiko frailer Patient:innen eine Herzinsuffizienz zu entwickeln auch erhöht (2). Die klinische Präsentation von Frailty und terminaler Herzinsuffizienz überschneiden sich und erschweren die Evaluation von Frailty bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen.

4.2.1 Körpergewicht und Volumenhaushalt

Bei starken Schwankungen im Volumenhaushalt von herzinsuffizienten Patient:innen ist das reine Körpergewicht für die Muskelmasse häufig nicht repräsentativ (20, 35). Mit der phasensensitiven, multifrequenten BIA ist jedoch die Unterscheidung von intra- und extrazellulärem Wasser, sowie der Körperzellmasse möglich. Somit evaluiert diese Messung möglicherweise nicht nur die Frailty, sondern kann gleichzeitig Auskunft über den Kompensationsstatus des/der Patient:innen geben (78, 79). In unserer Studie war nicht nur der Phasenwinkel bei Patient:innen mit unerwünschtem Outcome vermindert, das Körperwasser und das extrazelluläre Wasser zeigte sich bei diesen Patient:innen erhöht (56). Dies kann sowohl durch eine verminderte Gewebequalität als ein Indikator für Frailty, als auch durch Volumenüberladung bei kardialer Dekompensation bedingt sein (56). Der Einfluss der Schwankungen im Volumenhaushalt auf die Ergebnisse der bioelektrischen Impedanzanalyse und insbesondere die Aussagekraft der BIA bezüglich (auch subklinischer) kardialer Dekompensationszeichen sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Jedoch konnten erste Studien die Aussagekraft von BIA bei herzinsuffizienten Patient:innen trotz der fehlenden Konstanz im Volumenhaushalt belegen (56, 80).

Kardiale Dekompensation mit ausgeprägten Ödemen/Anasarka können die im CT gemessenen Muskelflächen beeinflussen und zu einer Überschätzung der Fläche führen, was möglicherweise auch zu einer Einschränkung der Aussagekraft in unserer Studie geführt hat (81). Zum Ausgleich dieses beeinflussenden Faktors wurde die Muskelfläche in unserer Studie auf die Körperoberfläche indiziert. Es zeigte sich ein guter prädiktiver Wert der TMESA/BSA für Patient:innen während der Wartezeit (25% der Patient:innen in INTERMACS Klasse I oder II), während der prädiktive Wert von TMESA/BSA und TPA/BSA bezüglich der 6 Monats-Mortalität und/oder Beatmungszeit > 95h eingeschränkt war in der Kohorte vor LVAD Implantation (56% der Patient:innen in INTER-

MACS Klasse I oder II). Studien sollten sich mit dem Vergleich des Einflusses von Volumenüberladung auf verschiedene Muskelgruppen beschäftigen, da denkbar ist, dass die Wassereinlagerungen in die Muskeln in Abhängigkeit der Lagerung und der Beschaffenheit der Muskelfaszie sich bei verschiedenen Muskelgruppen unterscheiden. Zusätzlich sollten korrigierende Faktoren evaluiert werden und bei der Planung der Messung der Kompensationsstatus des Patienten bzw. der Patientin berücksichtigt werden, um die akkurateste Evaluation zu ermöglichen.

4.2.2 Kardiopulmonale Belastbarkeit, Fatigue und Erschöpfung

Auf Grund der hochgradig eingeschränkten Herzleistung mit konsekutiv schlechter kardiopulmonalen Belastbarkeit, ist die Gehgeschwindigkeit nicht zwingend repräsentativ für die Muskelkraft und –funktion. Diese Parameter sind daher möglicherweise nicht valide messbar bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen (20, 32). Auch in unserer Studie waren Messungen, die unabhängig von der körperlichen Leistungsfähigkeit des Patienten bzw. der Patientin durchführbar waren, Messungen der Muskelkraft in Durchführbarkeit und Aussagekraft überlegen (56). Keine der Messmethoden der Gehgeschwindigkeit sind für Patient:innen unter positiv inotroper Therapie oder an mechanischer Kreislaufunterstützung („walking Impella“ (82)) validiert, jedoch befinden sich 16-18% der Patient:innen vor VAD Implantation in INTERMACS Klasse I oder II und 38% der Patient:innen in INTERMACS Klasse III (Stand 2017) (83).

Die Handkraftmessung evaluiert zwar die Muskelkraft weitgehend unabhängig von der kardiopulmonalen Belastbarkeit, aber auch diese Evaluationsmethode stößt auf ihre Grenzen bei Patient:innen der INTERMACS-Klasse I & II: diese Patient:innen sind möglicherweise sediert und invasiv beatmet. Zusätzlich könnte die mechanische Kreislaufunterstützung einer über die Arteria axillaris einliegenden Impella die Handkraft durch Kompression des Plexus brachialis und Beeinflussung der Armdurchblutung möglicherweise (temporär) einschränken (56).

Fatigue und Erschöpfung sind sowohl Symptome von Frailty, als auch von terminaler Herzinsuffizienz (35). Hier zeigte die Rockwood Clinical Frailty Scale eine unzureichende Diskriminierung zwischen der Genese der Symptome.

Reeves et al beschrieben eine deutlich erhöhte Prävalenz von Frailty, insbesondere der physischen Frailty, bei Patient:innen mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz im Vergleich mit Patient:innen mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz, hier evaluiert über die

physische Frailty (FFP, Short Physical Performance Battery, 6 Minuten Gehstest, Handkraftmessung) und psycho-kognitive Frailty (Montreal Cognitive Assessment, Geriatric Depression Scale) (84). Die Gruppe beschreibt die Auswirkung einer akuten Erkrankung und krankenhausessoziierte Immobilisation auf Frailty als mögliche Erklärung (84). Jedoch ist auch eine Überschätzung von Frailty durch schwere, akute Symptome der Herzinsuffizienz als mögliche Ursache in Betracht zu ziehen.

Zusammenfassend ist es für die Interpretation und Auswahl einer Frailty-Messung essentiell, die Überschneidungsmenge der Symptome zwischen Frailty und Sarkopenie zu kennen und die Ergebnisse in Kenntnis der Einflussfaktoren zu interpretieren.

4.3 Ausblick auf Behandlungskonzepte für Patient:innen mit Frailty/Sarkopenie und terminaler Herzinsuffizienz

4.3.1 Konzept der krankheitsabhängigen und krankheitsunabhängigen Frailty

Frailty/Sarkopenie und Herzinsuffizienz teilen gemeinsame pathophysiologische Mechanismen: Durch die mit der verminderten Herzfunktion einhergehende reduzierte körperliche Aktivität, Veränderungen im neurohumoralen System und im Metabolismus, sowie die Auswirkungen der veränderten Hämodynamik auf die Muskeldurchblutung und chronische Inflammation, beeinflusst die Herzinsuffizienz die Entstehung und den Progress von Frailty und/oder Sarkopenie (21, 26, 85, 86). Zudem leiden Patient:innen mit Herzinsuffizienz häufig unter vermindertem Appetit und eingeschränkter Aufnahme von Nährstoffen durch Ödeme der Darmwand (86). Dieser Effekt kann von gastrointestinalen Nebenwirkungen der Herzinsuffizienzmedikation verstärkt werden (86). Ob Frailty über chronische Inflammation, mitochondriale Dysfunktion und DNA-Schäden die Entstehung und den Progress von Herzinsuffizienz beeinflussen kann ist unklar. Das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz steigt mit zunehmendem Alter an (21).

Die Unterscheidung zwischen krankheitsabhängiger (Frailty durch Herzinsuffizienz) und krankheitsunabhängiger Frailty (Frailty unabhängig von der Herzinsuffizienz) ist essentiell für die Entwicklung eines therapeutischen Ansatz: während man erwarten kann, dass krankheitsabhängige Frailty sich unter suffizienter Herzinsuffizienztherapie bessert, sind die therapeutischen Ansätze für krankheitsunabhängige Frailty körperliches und kognitives Training und Aufbau einer suffizienten Ernährung (21, 26). In Abhängigkeit davon wäre auch das Konzept der frühzeitigen VAD Implantation/Herztransplantation, um den

Progress/Entstehung von krankheitsabhängiger Frailty zu verhindern, gegen das Konzept der Prehabilitation vor VAD-Implantation abzuwägen. Die aktuell verfügbaren Messmethoden bieten keine zuverlässige Unterscheidung zwischen diesen beiden Konzepten der Frailty. Zukünftige Arbeiten bezüglich des präoperativen Vergleichs von Parametern von Patient:innen, deren Frailty sich nach der VAD-Implantation/Herztransplantation verbesserten vs. Patient:innen, deren Frailty sich nicht durch die Herzinsuffizienztherapie verbessert, könnte helfen prädiktive Faktoren zu identifizieren und die vorhandenen Messmethoden weiter zu charakterisieren. Zusätzlich sollten zukünftige Arbeiten sich damit befassen, ab welchem Punkt Frailty nicht mehr vollständig reversibel ist.

4.3.2 Prehabilitation

Prehabilitation umfasst vorbereitendes körperliches Training, Edukation und Ausgleich von Ernährungsdefiziten vor Operationen (87). Es konnten bereits sicher durchführbare Konzepte für die Prehabilitation herzchirurgischer Patient:innen gefunden werden und ihre positiven Auswirkungen auf den funktionellen Status und die Lebensqualität der Patient:innen nach herzchirurgischen Eingriffen gezeigt werden (87-89). Die hochgradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bis hin zum Low-cardiac output Syndrom mit konsekutiver Therapie mit mechanischer Kreislaufunterstützung und/oder positiv inotroper Medikation und die erhöhte Prävalenz von Herzrhythmusstörungen, schränken die Möglichkeiten zum körperlichen Training bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen deutlich ein (6, 56). Dennoch konnten Gimeno-Santos et al ein Prehabilitationsprogramm für Patient:innen während der Wartezeit auf eine Herztransplantation entwickeln und seine Sicherheit und Effizienz bei 19 Patient:innen zeigen: 2x/Woche nahmen die Patient:innen an einem 1-stündigen Ausdauer-Intervallstraining, Krafttraining und Atemübungen teil, die durch Ernährungsoptimierung und Stressreduktionsübungen ergänzt wurden. Es konnte eine Verbesserung der kardiopulmonalen Belastbarkeit, Aktivität, Lebensqualität und Reduktion der Angstzustände erreicht werden (90). Eine weitere Studie zur Durchführbarkeit und Erfolg eines strukturierten Trainingsprogramms von Patient:innen mit VAD wird derzeit durchgeführt (91). Daten zur Durchführbarkeit vor VAD Implantation und Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf nach VAD Implantation/Herztransplantation sind aktuell noch nicht vorliegend.

4.3.3 Der Einfluss suffizienter Herzinsuffizienztherapie auf Frailty/Sarkopenie

Sowohl nach VAD Implantation, als auch nach Herztransplantation, konnte eine Verbesserung der Frailty/Sarkopenie beobachtet werden: Chung et al zeigten eine Verbesserung der Handkraftmessung, während Maurer et al eine Verbesserung des FFPs beobachteten (31, 92). Jha et al konnten diese Ergebnisse für Patient:innen nach LVAD Implantation und Herztransplantation bestätigen (93).

Vor Herztransplantation/VAD Implantation, sowie auch nach der Versorgung mit einem VAD, ist eine Fortführung medikamentöser Herzinsuffizienztherapie indiziert (58).

Im Tiermodell zeigten ACE-Hemmer und Betablocker eine Reduktion der Muskelproteindegeneration und des oxidativen Stress auf Mitochondrien (86). Unter RAAS/Nephrilysin-Hemmung zeigte sich eine B-Typ natriuretisches Peptid (BNP)-Resistenz der Skelettmuskulatur, die sich durch die chronisch erhöhten BNP-Spiegel bilden kann und zu Proteinverlust, Veränderungen der Faserzusammensetzung und Shift zu einer katabolen Stoffwechsellage führen kann, reversibel (94). Klinisch bestätigte sich dieser Effekt in einer Arbeit von Cacciatore et al, die einen positiven Effekt von Sacubitril/Valsartan auf die physische Frailty bei Patient:innen vor Herztransplantation nachweisen konnten (95).

Eine suffiziente Herzinsuffizienztherapie stellt damit in sich bereits eine Behandlung und Prävention für die herzinsuffizienz-abhängigen Aspekte der Frailty und für Sarkopenie dar, sollte aber durch weitere unterstützende Maßnahmen wie Prehabilitation, Rehabilitation und suffiziente Ernährung unterstützt werden.

4.3.4 Konservative Herzinsuffizienztherapie

Frailty und Sarkopenie sind ein Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Mortalität und Morbidität, so dass in einzelnen Fällen die Entscheidung zu einem palliativen Behandlungskonzept erwogen werden kann, wenn der Patient bzw. die Patientin schwere Zeichen von Frailty und/oder Sarkopenie in Kombination mit weiteren relativen Kontraindikationen zur VAD Implantation/Herztransplantation aufweist. Neben der Fortführung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie, empfiehlt die Leitlinie hier vor allem eine Symptomkontrolle der Dyspnoe, von Schmerzen und von Angst/Depression (2). Sofern durchführbar sind körperliches Training und Aufklärung von Patient:innen bezüglich Lebensstil, Ernährung und Selbstfürsorge in allen Stadien der Herzinsuffizienz unabhängig vom Therapieziel empfohlen und können zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen (2). In Einzelfällen kann eine ambulante Therapie mit positiv inotropen Substanzen

zur Senkung der Symptomlast diskutiert werden (2). Gerade im Kontext einer Entscheidung für oder gegen ein palliatives Behandlungskonzept ist die objektive und zuverlässige Evaluation von Frailty/Sarkopenie essentiell, da man mit gezielter Behandlung die Lebensqualität des Patienten bzw der Patientin positiv beeinflussen könnte.

4.4 Ausblick der Frailty/Sarkopenie-Forschung: Resilience – das fehlende Glied?

Frailty scheint ein wichtiger Einflussfaktor auf den klinischen Verlauf herzinsuffizienter Patient:innen zu sein, jedoch liegt der prädiktive Wert in der Regel im Mittelfeld (AUC meistens 0,6 – 0,7). Die reduzierte Widerstandskraft von frailen Patient:innen könnte in einigen Komponenten durch Widerstandskraft-stärkende Faktoren („Resilience“) ausgeglichen werden, was als Confounder diese Diskrepanz erklären könnte (19). Resilience wird als Fähigkeit sich an Stress oder Trauma zu adaptieren definiert. Psychosoziale und genetische Faktoren, Umweltfaktoren, sowie Erfahrungen im Leben und physische Reserven vom Gewebe und Organen, tragen zur Resilience bei (96). So gehören zum Beispiel auch soziale Zugehörigkeit, der Sinn zur Selbsterhaltung und empfundener Lebenssinn zu den Resilience-stärkenden Faktoren (96, 97). Es existieren drei Ansatzpunkte zur Messung der physischen Reserve: der Phänotyp teilt die Patient:innen in frail, robust oder ermüdbar ein. Des Weiteren könnte man die Diskrepanz zwischen biologischen und chronologischem Alter oder eine direkte Stresstestung nutzen (96).

Zukünftige wissenschaftliche Projekte sollten sich mit der Identifikation und dem Einfluss von Resilience-stärkenden Faktoren, ihr Zusammenspiel mit Frailty und die Fördermöglichkeiten von Resilience, auch im Sinne einer Prehabilitation, bei unseren Patient:innen befassen (19). So könnte ein zukünftiger Ansatz weg vom reinen Defizitmodell der Frailty und hin zu einem Konzept des Frailty-Spektrums, welches Stärken und Schwächen umfasst und wertet, sein.

4.5 Limitationen, Stärken und Schwächen der Studien

Die vorliegende Studie konzentriert sich auf die Messung der physischen Aspekte von Frailty und Sarkopenie. Frailty ist jedoch ein multimodales Konzept, in das neben der Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auch psycho-kognitive und soziale Faktoren einfließen (20). Dennoch ist die valide Evaluation der funktionellen Domäne von Frailty von essentieller Bedeutung, auch für die Evaluation des Gesamtkonzepts und

stellt das Behandlungsteam insbesondere bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen vor große Herausforderungen.

Für die vollständige Diagnose von Sarkopenie in der Normalpopulation ist der Nachweis einer reduzierten Muskelmasse in Kombination mit einer eingeschränkten Muskelkraft/-funktion notwendig (22). Wie in dieser Studie herausgearbeitet wurde, ist die Diagnostik der Muskelkraft/-funktion bei herzinsuffizienten Patient:innen aber herausfordernd in der Umsetzung und von unklarer Validität. Dementsprechend fokussierten wir uns in dieser Studie auf die Muskelmasse zur Diagnostik von Sarkopenie und betrachteten die Muskelkraft/-funktion davon unabhängig, da die Auswirkungen von Herzinsuffizienz auf die Messmethoden für Muskelkraft/-funktion noch nicht ausreichend untersucht sind und bislang keine validierten Cut-off Werte von der herzinsuffizienten Population für Handkraftmessung und Gehgeschwindigkeit existieren.

In diese Studie wurden Patient:innen des Deutschen Herzzentrums Berlin im Zeitraum 4/2018 – 2020 prospektiv eingeschlossen, sowie retrospektiv alle Patient:innen, die ohne VAD zwischen 2015-10/2020 hochdringlich für eine Herztransplantation am Deutschen Herzzentrums Berlin gelistet wurden. Auf Grund der ungleichen Prävalenz von Herzinsuffizienz bei männlichen und weiblichen Patient:innen sind in unserer Projektkohorte die überwiegende Anzahl der Patient:innen männlich. Die Ergebnisse lassen sich möglicherweise nicht uneingeschränkt auf weibliche Patientinnen übertragen. Dennoch kann diese Studie auf Grund der geringen Ausfallquote als repräsentativ für die Gesamtheit der terminal herzinsuffizienten Patient:innen betrachtet werden. Die Studie wurde konsequent nach einem im Vorfeld festgelegten Protokoll durchgeführt. Sämtliche Untersuchungen wurden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt um den Einfluss von Umgebungsfaktoren auf die Messergebnisse zu minimieren (siehe Abschnitt 2: „Methodik“). Der Untersucherin war zum Zeitpunkt der Messung das Outcome der Patient:innen nicht bekannt. Für die relevanten, nicht kontrollierbaren, klinischen Einflussfaktoren wurde eine Adjustierung durch multivariable logistische Regressionsanalyse vorgenommen.

Wir gehen von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ersten Publikation auf andere Kohorten aus, da die Ergebnisse durch mehrere unabhängige Publikationen bestätigt werden konnten und sich mit den initial angestellten pathophysiologischen Überlegungen decken. Die Kohorte bildet die häufigen Ätiologien und verwendeten Gerätetypen ab und

kann als repräsentativ betrachtet werden. Auf Grund der Physiologie erscheint die Übertragbarkeit der Ergebnisse auch auf andere Geräte zur BIA-Messung gegeben, diese Hypothese war allerdings nicht Gegenstand der aktuellen Studien.

Die Studienergebnisse der zweiten Publikation sollten innerhalb von Eurotransplant anwendbar und übertragbar sein, wobei die individuelle Leistungspolitik verschiedener Zentren einen Einfluss auf die Ausfallquote während der hochdringlichen Wartezeit haben kann. In Ländern außerhalb der Eurotransplantregion sind die Ergebnisse durch Unterschiede in Allokationskriterien, Bridge-to-Transplant-Konzepten mit temporärer mechanischer Kreislaufunterstützung und Länge der durchschnittlichen Wartezeit nicht uneingeschränkt übertragbar. Hier besteht der Bedarf von weiterer Forschung.

Die 3. Publikation vergleicht direkt die Messergebnisse verschiedenen Messungen miteinander und schließt im Gegensatz zu den vorausgehenden Publikationen keine Patient:innen auf Grund ihres präoperativen INTERMACS Profils aus. Die Ergebnisse sind übertragbar auf Patient:innenkohorten anderer europäischer Zentren, die über die Möglichkeit der VAD Implantation sowohl als endgültige Therapie (Destination therapy), als auch Bridge-to-Transplant-/Bridge-to-Decision-Therapie verfügen. In Zentren ohne Therapieoption „Destination Therapy“ ist die Anwendbarkeit der Ergebnisse möglicherweise eingeschränkt, da der Altersdurchschnitt der Bridge-to-Transplant Patient:innen zumeist jünger sein könnte und die Prävalenz und der Einfluss von Frailty mit steigendem Alter der Patient:innen zunimmt (98). Wir schätzen unsere Studie als repräsentativ für die Gesamtheit der VAD-Patient:innen ein. Insgesamt ist daher von einer guten internen und externen Validität der Studie auszugehen.

5. Schlussfolgerungen

Terminale Herzinsuffizienz und Frailty/Sarkopenie beeinflussen einander und die Diagnostik von Frailty/Sarkopenie bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen ist durch die Überschneidungen in Symptomatik und Pathophysiologie eine bislang nicht ausreichend gelöste Herausforderung. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die bioelektrische Impedanzanalyse bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen trotz der erhöhten Vulnerabilität für Herzrhythmusstörungen und der erhöhten Prävalenz von kardialen implantierbaren elektronischen Geräten (Herzschrittmacher, ICD, CRT und VAD) sicher und komplikationsfrei durchführbar ist. Sowohl die Ergebnisse der bioelektrischen Impedanzanalyse, als auch die CT-gestützte Evaluation der Flächen des M. erector spinae und des M. iliopsoas lieferten wertvolle Erkenntnisse zur Prognoseabschätzung bei terminal herzinsuffizienten Patient:innen. Die Evaluation der körperlichen Belastbarkeit durch die Handkraftmessung und den 6 Minuten Gehstest war eingeschränkt in der Durchführbarkeit und konsekutiv in der Aussagekraft. Die Rockwood Clinical Frailty Scale differenzierte nicht ausreichend zwischen Herzinsuffizienz und Frailty in den Parametern und war für die Evaluation terminal herzinsuffizienter Patient:innen nicht geeignet.

Literaturverzeichnis

1. B. Bozkurt, A. J. Coats, H. Tsutsui, M. Abdelhamid, S. Adamopoulos, N. Albert, S. D. Anker, J. Atherton, M. Böhm, J. Butler, M. H. Drazner, G. M. Felker, G. Filippatos, G. C. Fonarow, M. Fiuzat, J. E. Gomez-Mesa, P. Heidenreich, T. Imamura, J. Januzzi, E. A. Jankowska, P. Khazanie, K. Kinugawa, C. S. P. Lam, Y. Matsue, M. Metra, T. Ohtani, M. Francesco Piepoli, P. Ponikowski, G. M. C. Rosano, Y. Sakata, P. Seferović, R. C. Starling, J. R. Teerlink, O. Vardeny, K. Yamamoto, C. Yancy, J. Zhang, S. Zieroth. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of cardiac failure*. 2021.
2. T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, R. S. Gardner, A. Baumbach, M. Böhm, H. Burri, J. Butler, J. Čelutkienė, O. Chioncel, J. G. F. Cleland, A. J. S. Coats, M. G. Crespo-Leiro, D. Farmakis, M. Gilard, S. Heymans, A. W. Hoes, T. Jaarsma, E. A. Jankowska, M. Lainscak, C. S. P. Lam, A. R. Lyon, J. J. V. McMurray, A. Mebazaa, R. Mindham, C. Muneretto, M. Francesco Piepoli, S. Price, G. M. C. Rosano, F. Ruschitzka, A. Kathrine Skibelund. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-726.
3. Izabella Uchmanowicz, Jadwiga Nessler, Robbert Gobbens, Andrzej Gackowski, Donata Kurpas, Ewa Straburzynska-Migaj, Marta Kałużna-Oleksy, Ewa A. Jankowska. Coexisting Frailty With Heart Failure. *Frontiers in Physiology*. 2019;10.
4. J. C. Fang, G. A. Ewald, L. A. Allen, J. Butler, C. A. Westlake Canary, M. Colvin-Adams, M. G. Dickinson, P. Levy, W. G. Stough, N. K. Sweitzer, J. R. Teerlink, D. J. Whellan, N. M. Albert, R. Krishnamani, M. W. Rich, M. N. Walsh, M. R. Bonnell, P. E. Carson, M. C. Chan, D. L. Dries, A. F. Hernandez, R. E. Hershberger, S. D. Katz, S. Moore, J. E. Rodgers, J. G. Rogers, A. R. Vest, M. M. Givertz. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *Journal of cardiac failure*. 2015;21(6):519-34.
5. L. Roehrich, S. Suendermann, I. A. Just, J. Knierim, J. Mulzer, M. Mueller, J. J. Eulert-Grehn, M. Hummel, C. Starck, E. Potapov, C. Knosalla, V. Falk, F. Schoenrath. Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2020;43(10):1078-85.
6. P. Santangeli, J. E. Rame, E. Y. Birati, F. E. Marchlinski. Management of Ventricular Arrhythmias in Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(14):1842-60.
7. A. C. Alba, V. Rao, J. Ivanov, H. J. Ross, D. H. Delgado. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009;28(8):827-33.
8. W. L. Holman, W. E. Pae, J. J. Teutenberg, M. A. Acker, D. C. Naftel, B. C. Sun, C. A. Milano, J. K. Kirklin. INTERMACS: interval analysis of registry data. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;208(5):755-61; discussion 61-2.
9. L. W. Stevenson, F. D. Pagani, J. B. Young, M. Jessup, L. Miller, R. L. Kormos, D. C. Naftel, K. Ullisney, P. Desvigne-Nickens, J. K. Kirklin. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009;28(6):535-41.
10. K. K. Khush, W. S. Cherikh, D. C. Chambers, M. O. Harhay, D. Hayes, Jr., E. Hsich, B. Meiser, L. Potena, A. Robinson, J. W. Rossano, A. Sadavarte, T. P. Singh, A. Zuckermann, J. Stehlik. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2019;38(10):1056-66.
11. S. Selvaraj, J. Kim, B. A. Ansari, L. Zhao, M. E. Cvijic, M. Fronheiser, J. Mohan-Rao Vanjarapu, A. A. Kumar, A. Suri, S. Yenigalla, V. Satija, A. H. Ans, O. Narvaez-Guerra, K. Herrera-Enriquez, M. J. Obeid, J. J.

- Lee, Q. Jehangir, D. A. Seiffert, B. D. Car, D. A. Gordon, J. A. Chirinos. Body Composition, Natriuretic Peptides, and Adverse Outcomes in Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2021;14(1):203-15.
12. Eurotransplant. Eurotransplant Annual Report 2020. 2021. Available from: https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2021/09/ETP_AR2020_opmaak_LR2.pdf. Access Date: 19.2.2022 - 12:34h
13. E. V. Potapov, C. Antonides, M. G. Crespo-Leiro, A. Combes, G. Färber, M. M. Hannan, M. Kukucka, N. de Jonge, A. Loforte, L. H. Lund, P. Mohacsi, M. Morshuis, I. Netuka, M. Özbaran, F. Pappalardo, A. M. Scandroglio, M. Schweiger, S. Tsui, D. Zimpfer, F. Gustafsson. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2019;56(2):230-70.
14. Medtronic. MEDTRONIC HEARTWARE HVAD SYSTEM 2018 [updated 11/2018. Available from: <https://global.medtronic.com/xg-en/e/response/heartware-hvad-system.html>. Access Date: 21.2.2022 - 11:24h
15. Abbott Labs. HEARTMATE 3™ LINKSHERZUNTERSTÜTZUNGSSYSTEM: Abbott Labs; 2022 [Available from: <https://www.cardiovascular.abbott/de/de/patients/living-with-your-device/heart-failure/lvad-therapy/heartmate-3.html>. Access Date: 21.2.2022 - 12:34h
16. T. Drews, T. Krabatsch, S. V. Rojas, M. Strüber, A. Haverich, J. D. Schmitto, N. Sadat, D. Saeed, A. Rukosujew, A. Hoffmeier, T. D. T. Tjan. Langzeitunterstützung. In: AA Boeken U., Born F., Klotz S., Schmid C., editor. *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung*: Springer, Berlin, Heidelberg; 2017. p. 65-89
17. E. J. Molina, P. Shah, M. S. Kiernan, W. K. Cornwell, 3rd, H. Copeland, K. Takeda, F. G. Fernandez, V. Badhwar, R. H. Habib, J. P. Jacobs, D. Koehl, J. K. Kirklin, F. D. Pagani, J. A. Cowger. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *The Annals of thoracic surgery*. 2021;111(3):778-92.
18. L. P. Fried, C. M. Tangen, J. Walston, A. B. Newman, C. Hirsch, J. Gottdiener, T. Seeman, R. Tracy, W. J. Kop, G. Burke, M. A. McBurnie. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2001;56(3):M146-56.
19. J. Kobashigawa, P. Shah, S. Joseph, M. Olymbios, G. Bhat, K. Dhital, H. Eisen, E. Kransdorf, J. Patel, R. Skorka, S. Pinney, M. E. Wilson, S. Hall. Frailty in heart transplantation: Report from the heart workgroup of a consensus conference on frailty. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2021;21(2):636-44.
20. C. Vitale, E. Jankowska, L. Hill, M. Piepoli, W. Doehner, S. D. Anker, M. Lainscak, T. Jaarsma, P. Ponikowski, G. M. C. Rosano, P. Seferovic, A. J. Coats. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *European journal of heart failure*. 2019;21(11):1299-305.
21. L. Bellumkonda, D. Tyrrell, S. L. Hummel, D. R. Goldstein. Pathophysiology of heart failure and frailty: a common inflammatory origin? *Aging cell*. 2017;16(3):444-50.
22. A. J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer, Y. Boirie, O. Bruyère, T. Cederholm, C. Cooper, F. Landi, Y. Rolland, A. A. Sayer, S. M. Schneider, C. C. Sieber, E. Topinkova, M. Vandewoude, M. Visser, M. Zamboni. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2019;48(1):16-31.
23. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2022: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM); 2022 [updated 17.9.2021. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmligm2022/block-m60-m63.htm>. Access Date: 22.2.2022 - 13:12h
24. B. Vellas, R. A. Fielding, C. Bens, R. Bernabei, P. M. Cawthon, T. Cederholm, A. J. Cruz-Jentoft, S. Del Signore, S. Donahue, J. Morley, M. Pahor, J. Y. Reginster, L. Rodriguez Mañas, Y. Rolland, R. Roubenoff, A. Sinclair, M. Cesari. Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *The Journal of frailty & aging*. 2018;7(1):2-9.
25. S. Fülster, M. Tacke, A. Sandek, N. Ebner, C. Tschöpe, W. Doehner, S. D. Anker, S. von Haehling. 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(7):512-9.

26. J. Yin, X. Lu, Z. Qian, W. Xu, X. Zhou. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics*. 2019;9(14):4019-29.
27. S. D. Anker, P. P. Ponikowski, A. L. Clark, F. Leyva, M. Rauchhaus, M. Kemp, M. M. Teixeira, P. G. Hellewell, J. Hooper, P. A. Poole-Wilson, A. J. Coats. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *European heart journal*. 1999;20(9):683-93.
28. G. Tse, M. Gong, S. H. Wong, W. K. K. Wu, G. Bazoukis, K. Lampropoulos, W. T. Wong, Y. Xia, M. C. S. Wong, T. Liu, J. Woo. Frailty and Clinical Outcomes in Advanced Heart Failure Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018;19(3):255-61.e1.
29. O. Mauthner, V. Claes, M. Deschodt, S. R. Jha, S. Engberg, P. S. Macdonald, P. J. Newton, S. De Geest. Handle with care: A systematic review on frailty in cardiac care and its usefulness in heart transplantation. *Transplantation reviews (Orlando, Fla)*. 2017;31(3):218-24.
30. L. Bibas, E. Saleh, S. Al-Kharji, J. Chetrit, L. Mullie, M. Cantarovich, R. Cecere, N. Giannetti, J. Afilalo. Muscle Mass and Mortality After Cardiac Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(12):2101-7.
31. C. J. Chung, C. Wu, M. Jones, T. S. Kato, T. T. Dam, R. C. Givens, D. L. Templeton, M. S. Maurer, Y. Naka, H. Takayama, D. M. Mancini, P. C. Schulze. Reduced handgrip strength as a marker of frailty predicts clinical outcomes in patients with heart failure undergoing ventricular assist device placement. *Journal of cardiac failure*. 2014;20(5):310-5.
32. L. B. Cooper, B. G. Hammill, L. A. Allen, J. Lindenfeld, R. J. Mentz, J. G. Rogers, C. A. Milano, C. B. Patel, K. P. Alexander, A. F. Hernandez. Assessing Frailty in Patients Undergoing Destination Therapy Left Ventricular Assist Device: Observations from Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2018;64(1):16-23.
33. Q. E. Denfeld, K. Winters-Stone, J. O. Mudd, J. M. Gelow, S. Kurdi, C. S. Lee. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2017;236:283-9.
34. S. M. Dunlay, S. J. Park, L. D. Joyce, R. C. Daly, J. M. Stulak, S. M. McNallan, V. L. Roger, S. S. Kushwaha. Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2014;33(4):359-65.
35. J. Kobashigawa, D. Dadhania, S. Bhorade, D. Adey, J. Berger, G. Bhat, M. Budev, A. Duarte-Rojo, M. Dunn, S. Hall, M. N. Harhay, K. L. Johansen, S. Joseph, C. C. Kennedy, E. Kransdorf, K. L. Lentine, R. J. Lynch, M. McAdams-DeMarco, S. Nagai, M. Olymbios, J. Patel, S. Pinney, J. Schaenman, D. L. Segev, P. Shah, L. G. Singer, J. P. Singer, C. Sonnenday, P. Tandon, E. Tapper, S. G. Tullius, M. Wilson, M. Zamora, J. C. Lai. Report from the American Society of Transplantation on frailty in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2019;19(4):984-94.
36. J. McDonagh, L. Martin, C. Ferguson, S. R. Jha, P. S. Macdonald, P. M. Davidson, P. J. Newton. Frailty assessment instruments in heart failure: A systematic review. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*. 2018;17(1):23-35.
37. S. M. Joseph, J. L. Manghelli, J. M. Vader, T. Keeney, E. L. Novak, J. Felius, S. C. Martinez, M. E. Nassif, B. Lima, S. C. Silvestry, M. W. Rich. Prospective Assessment of Frailty Using the Fried Criteria in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Therapy. *The American journal of cardiology*. 2017;120(8):1349-54.
38. S. R. Jha, M. K. Hannu, S. Chang, E. Montgomery, M. Harkess, K. Wilhelm, C. S. Hayward, A. Jabbour, P. M. Spratt, P. Newton, P. M. Davidson, P. S. Macdonald. The Prevalence and Prognostic Significance of Frailty in Patients With Advanced Heart Failure Referred for Heart Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(2):429-36.
39. S. R. Jha, M. K. Hannu, K. Gore, S. Chang, P. Newton, K. Wilhelm, C. S. Hayward, A. Jabbour, E. Kotlyar, A. Keogh, K. Dhital, E. Granger, P. Jansz, P. M. Spratt, E. Montgomery, M. Harkess, P. Tuncliff, P. M. Davidson, P. S. Macdonald. Cognitive impairment improves the predictive validity of physical frailty

- for mortality in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2016;35(9):1092-100.
40. G. Yost, G. Bhat. Relationship Between Handgrip Strength and Length of Stay for Left Ventricular Assist Device Implantation. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017;32(1):98-102.
41. G. A. Heberton, M. Nassif, A. Bierhals, E. Novak, S. J. LaRue, B. Lima, S. Hall, S. Silvestry, S. M. Joseph. Usefulness of Psoas Muscle Area Determined by Computed Tomography to Predict Mortality or Prolonged Length of Hospital Stay in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation. *The American journal of cardiology*. 2016;118(9):1363-7.
42. L. M. Teigen, R. John, A. J. Kuchnia, E. M. Nagel, C. P. Earthman, J. Kealhofer, C. Martin, R. Cogswell. Preoperative Pectoralis Muscle Quantity and Attenuation by Computed Tomography Are Novel and Powerful Predictors of Mortality After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Circulation Heart failure*. 2017;10(9).
43. L. Mullie, A. Obrand, M. Bendayan, A. Trnkus, M. C. Ouimet, E. Moss, A. Chen-Tournoux, L. G. Rudski, J. Afilalo. Phase Angle as a Biomarker for Frailty and Postoperative Mortality: The BICS Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(17):e008721.
44. O. Di Vincenzo, M. Marra, A. Di Gregorio, F. Pasanisi, L. Scalfi. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021;40(5):3052-61.
45. A. J. Cruz-Jentoft, J. P. Baeyens, J. M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F. C. Martin, J. P. Michel, Y. Rolland, S. M. Schneider, E. Topinková, M. Vandewoude, M. Zamboni. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*. 2010;39(4):412-23.
46. E. Buch, J. Bradfield, T. Larson, T. Horwich. Effect of bioimpedance body composition analysis on function of implanted cardiac devices. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2012;35(6):681-4.
47. P. Meyer, A. M. Makhoulouf, L. P. Mondouagne Engkolo, F. Trentaz, R. Thibault, C. Pichard, H. Burri. Safety of Bioelectrical Impedance Analysis in Patients Equipped With Implantable Cardioverter Defibrillators. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2017;41(6):981-5.
48. Data Input GmbH. Das B.I.A.-Kompendium 3. Ausgabe: Data Input GmbH; 2009. https://www.data-input.de/media/pdf-deutsch/Kompendium_III_Ausgabe_2009.pdf Access Date: 28.2.2022 - 10:52h
49. U. G. Kyle, I. Bosaeus, A. D. De Lorenzo, P. Deurenberg, M. Elia, J. Manuel Gómez, B. Lilienthal Heitmann, L. Kent-Smith, J. C. Melchior, M. Pirlich, H. Scharfetter, M. W. J. Schols A, C. Pichard. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2004;23(6):1430-53.
50. J. A. Miller, K. Harris, C. Roche, S. Dhillon, A. Battoo, T. Demmy, C. E. Nwogu, E. U. Dexter, M. Hennon, A. Picone, K. Attwood, S. Yendamuri. Sarcopenia is a predictor of outcomes after lobectomy. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(1):432-40.
51. Y. Minegishi, S. Inoue, K. Sato, K. Abe, H. Murano, K. Furuyama, S. Yang, H. Machida, H. Nakano, M. Sato, T. Nemoto, C. Sato, M. Nishiwaki, T. Kimura, K. Yamauchi, A. Igarashi, Y. Tokairin, Y. Shibata, M. Watanabe. Smaller erector spinae muscle size is associated with inability to recover activities of daily living after pneumonia treatment. *Respiratory investigation*. 2019;57(2):191-7.
52. K. Rockwood, X. Song, C. MacKnight, H. Bergman, D. B. Hogan, I. McDowell, A. Mitnitski. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005;173(5):489-95.
53. S. Sze, P. Pellicori, J. Zhang, J. Weston, A. L. Clark. Identification of Frailty in Chronic Heart Failure. *JACC Heart failure*. 2019;7(4):291-302.
54. P. Macdonald. Frailty of the Heart Recipient. *Transplantation*. 2021;105(11):2352-61.
55. L. Roehrich, S. H. Suendermann, I. A. Just, L. Kopp Fernandes, J. Schnettler, S. Kelle, N. Solowjowa, J. Stein, M. Hummel, J. Knierim, E. Potapov, C. Knosalla, V. Falk, F. Schoenrath. Impact of

- Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:731293.
56. L. Roehrich, S. H. Sündermann, I. A. Just, L. Kopp Fernandes, J. Stein, N. Solowjowa, J. Mulzer, M. Mueller, M. Hummel, J. Knierim, E. Potapov, V. Falk, F. Schoenrath. Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation. *ESC heart failure*. 2022.
57. F. Travaglini, V. Russo, B. De Berardinis, F. Numeroso, P. Catania, G. Cervellin, S. G. Nigra, F. Geraci, M. A. Bressan, S. Guerrini, M. Cavazza, C. Folli, V. Monzani, S. Battista, G. Mengozzi, P. Noto, G. Carpinteri, A. Semplicini, F. Stella, S. Ingrassia, P. Moscatelli, P. Giuntini, G. Salerno, P. Cardelli, S. Di Somma. Thirty and ninety days mortality predictive value of admission and in-hospital procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin testing in patients with dyspnea. Results from the VERYfing DYspnea trial. *The American journal of emergency medicine*. 2014;32(4):334-41.
58. J. K. Schnettler, L. Roehrich, I. A. Just, P. Pergantis, J. Stein, M. Mueller, J. Mulzer, J. Knierim, V. Falk, F. E. Potapov, F. Schoenrath. Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Journal of cardiac failure*. 2021;27(12):1328-36.
59. P. A. Harris, R. Taylor, B. L. Minor, V. Elliott, M. Fernandez, L. O'Neal, L. McLeod, G. Delacqua, F. Delacqua, J. Kirby, S. N. Duda. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *Journal of biomedical informatics*. 2019;95:103208.
60. P. A. Harris, R. Taylor, R. Thielke, J. Payne, N. Gonzalez, J. G. Conde. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of biomedical informatics*. 2009;42(2):377-81.
61. U. G. Kyle, I. Bosaeus, A. D. De Lorenzo, P. Deurenberg, M. Elia, J. M. Gómez, B. L. Heitmann, L. Kent-Smith, J. C. Melchior, M. Pirlich, H. Scharfetter, A. M. Schols, C. Pichard. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2004;23(5):1226-43.
62. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(1):111-7.
63. L. M. Garlini, F. D. Alves, A. Kochi, P. Zuchinali, L. Zimmerman, M. Pimentel, I. S. Perry, G. C. Souza, N. Clausell. Safety and Results of Bioelectrical Impedance Analysis in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. 2020;35(2):169-74.
64. D. Stellato, M. Cirillo, L. S. De Santo, C. Maiello, C. Marra, F. de Vivo, P. Anastasio, B. Di Iorio. Bioelectrical impedance analysis before and after Novacor implantation. *The International journal of artificial organs*. 1999;22(3):151-4.
65. E. R. Wilhelm-Leen, Y. N. Hall, R. I. Horwitz, G. M. Chertow. Phase angle, frailty and mortality in older adults. *Journal of general internal medicine*. 2014;29(1):147-54.
66. S. Tanaka, K. Ando, K. Kobayashi, T. Seki, T. Hamada, M. Machino, K. Ota, M. Morozumi, S. Kanbara, S. Ito, N. Ishiguro, Y. Hasegawa, S. Imagama. Low Bioelectrical Impedance Phase Angle Is a Significant Risk Factor for Frailty. *BioMed research international*. 2019;2019:6283153.
67. M. Masaki, T. Ikezoe, Y. Fukumoto, S. Minami, J. Aoyama, S. Ibusaki, M. Kimura, N. Ichihashi. Association of walking speed with sagittal spinal alignment, muscle thickness, and echo intensity of lumbar back muscles in middle-aged and elderly women. *Aging clinical and experimental research*. 2016;28(3):429-34.
68. C. E. Haugen, M. McAdams-DeMarco, E. C. Verna, R. S. Rahimi, M. R. Kappus, M. A. Dunn, M. L. Volk, A. Gurakar, A. Duarte-Rojo, D. R. Ganger, J. G. O'Leary, D. Ladner, J. Garonzik-Wang, D. L. Segev, J. C. Lai. Association Between Liver Transplant Wait-list Mortality and Frailty Based on Body Mass Index. *JAMA surgery*. 2019;154(12):1103-9.
69. J. C. Lai, R. S. Rahimi, E. C. Verna, M. R. Kappus, M. A. Dunn, M. McAdams-DeMarco, C. E. Haugen, M. L. Volk, A. Duarte-Rojo, D. R. Ganger, J. G. O'Leary, J. L. Dodge, D. Ladner, D. L. Segev. Frailty Associated With Waitlist Mortality Independent of Ascites and Hepatic Encephalopathy in a Multicenter Study. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1675-82.
70. M. A. McAdams-DeMarco, H. Ying, A. G. Thomas, F. Warsame, A. A. Shaffer, C. E. Haugen, J. M. Garonzik-Wang, N. M. Desai, R. Varadhan, J. Walston, S. P. Norman, D. L. Segev. Frailty, Inflammatory

- Markers, and Waitlist Mortality Among Patients With End-stage Renal Disease in a Prospective Cohort Study. *Transplantation*. 2018;102(10):1740-6.
71. E. Montgomery, P. S. Macdonald, P. J. Newton, S. Chang, S. R. Jha, M. K. Hannu, C. Thomson, A. Havryk, M. Malouf. Frailty as a Predictor of Mortality in Patients With Interstitial Lung Disease Referred for Lung Transplantation. *Transplantation*. 2020;104(4):864-72.
72. M. Pérez Fernández, P. Martínez Miguel, H. Ying, C. E. Haugen, N. M. Chu, D. M. Rodríguez Puyol, L. Rodríguez-Mañas, S. P. Norman, J. D. Walston, D. L. Segev, M. A. McAdams-DeMarco. Comorbidity, Frailty, and Waitlist Mortality among Kidney Transplant Candidates of All Ages. *American journal of nephrology*. 2019;49(2):103-10.
73. Y. Sugimura, N. F. Sipahi, M. B. Immohr, E. Yilmaz, J. Aissa, U. Boeken, H. Aubin, A. Lichtenberg, P. Akhyari, H. Dalyanoglu. Effect of preoperative erector spinae muscles mass on postoperative outcomes in patients with left ventricular assist devices. *Journal of cardiac surgery*. 2022;37(2):297-304.
74. A. Nakano, H. Ohkubo, H. Taniguchi, Y. Kondoh, T. Matsuda, M. Yagi, T. Furukawa, Y. Kanemitsu, A. Niimi. Early decrease in erector spinae muscle area and future risk of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Scientific reports*. 2020;10(1):2312.
75. K. Tanimura, S. Sato, Y. Fuseya, K. Hasegawa, K. Uemasu, A. Sato, T. Oguma, T. Hirai, M. Mishima, S. Muro. Quantitative Assessment of Erector Spinae Muscles in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Novel Chest Computed Tomography-derived Index for Prognosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(3):334-41.
76. H. Yoshikawa, K. Komiya, T. Yamamoto, N. Fujita, H. Oka, E. Okabe, M. Yamasue, K. Umeki, B. K. Rubin, K. Hiramatsu, J. I. Kadota. Quantitative assessment of erector spinae muscles and prognosis in elderly patients with pneumonia. *Scientific reports*. 2021;11(1):4319.
77. F. Wittmann, T. Schlöglhofer, J. Riebandt, A. K. Schaefer, D. Wiedemann, E. Tschernko, D. Beitzke, C. Loewe, G. Laufer, D. Zimpfer. Psoas Muscle Area Predicts Mortality after Left Ventricular Assist Device Implantation. *Life (Basel, Switzerland)*. 2021;11(9).
78. J. T. Thibodeau, M. H. Drazner. Bioelectrical Impedance Analysis: Can It Help in the Assessment of Congestion? *Journal of cardiac failure*. 2020;26(1):24-5.
79. M. Yamazoe, A. Mizuno, K. Niwa, M. Isobe. Edema index measured by bioelectrical impedance analysis as a predictor of fluid reduction needed to remove clinical congestion in acute heart failure. *International journal of cardiology*. 2015;201:190-2.
80. L. Castillo Martínez, E. Colín Ramírez, A. Orea Tejada, E. Asensio Lafuente, L. P. Bernal Rosales, V. Rebollar González, R. Narváez David, J. Dorantes García. Bioelectrical impedance and strength measurements in patients with heart failure: comparison with functional class. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2007;23(5):412-8.
81. M. R. Baggerman, D. P. J. van Dijk, B. Winkens, R. M. Schnabel, R. J. J. van Gassel, M. E. Bol, F. C. Bakers, S. W. M. Olde Damink, M. C. G. van de Poll. Edema in critically ill patients leads to overestimation of skeletal muscle mass measurements using computed tomography scans. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2021;89:111238.
82. D. Schibilsky, H. Lausberg, C. Haller, M. Lenglinger, B. Woernle, H. Haeberle, P. Rosenberger, T. Walker, C. Schlensak. Impella 5.0 Support in INTERMACS II Cardiogenic Shock Patients Using Right and Left Axillary Artery Access. *Artificial organs*. 2015;39(8):660-3.
83. J. K. Kirklin, F. D. Pagani, R. L. Kormos, L. W. Stevenson, E. D. Blume, S. L. Myers, M. A. Miller, J. T. Baldwin, J. B. Young, D. C. Naftel. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2017;36(10):1080-6.
84. G. R. Reeves, D. J. Whellan, M. J. Patel, C. M. O'Connor, P. Duncan, J. D. Eggebeen, T. M. Morgan, L. A. Hewston, A. M. Pastva, D. W. Kitzman. Comparison of Frequency of Frailty and Severely Impaired Physical Function in Patients ≥ 60 Years Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure Versus Chronic Stable Heart Failure With Reduced and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *The American journal of cardiology*. 2016;117(12):1953-8.

85. D. C. Lindsay, C. A. Lovegrove, M. J. Dunn, J. G. Bennett, J. R. Pepper, M. H. Yacoub, P. A. Poole-Wilson. Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure. *European heart journal*. 1996;17(8):1239-50.
86. F. Curcio, G. Testa, I. Liguori, M. Papillo, V. Flocco, V. Panicara, G. Galizia, D. Della-Morte, G. Gargiulo, F. Cacciatore, D. Bonaduce, F. Landi, P. Abete. Sarcopenia and Heart Failure. *Nutrients*. 2020;12(1).
87. S. Giovannini, D. Coraci, F. Di Caro, L. Castelli, C. Loreti, A. Chicco, M. Fiori, A. Bellieni, L. Gerardino, C. Nigito, A. Laudisio, F. Brau, E. D'Angelo, P. Caliandro, L. Biscotti, L. Padua, G. Zuccalà, R. Bernabei. Prehabilitation and heart failure: perspective in primary outcomes, a randomized controlled trial. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2021;25(21):6684-90.
88. I. Waite, R. Deshpande, M. Baghai, T. Massey, O. Wendler, S. Greenwood. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2017;12(1):91.
89. K. Valkenet, I. G. van de Port, J. J. Dronkers, W. R. de Vries, E. Lindeman, F. J. Backx. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review. *Clinical rehabilitation*. 2011;25(2):99-111.
90. E. Gimeno-Santos, M. Coca-Martinez, M. J. Arguis, R. Navarro, A. Lopez-Hernandez, M. A. Castel, B. Romano, M. Lopez-Baamonde, E. Sandoval, M. Farrero, M. Sanz, A. Bofill, G. Martinez-Palli. Multimodal prehabilitation as a promising strategy for preventing physical deconditioning on the heart transplant waiting list. *European journal of preventive cardiology*. 2020;27(19):2367-70.
91. A. Bobenko, F. Schoenrath, J. H. Knierim, T. Friede, N. Verheyen, M. R. Mehra, M. Haykowsky, C. Herrmann-Lingen, A. Duvinage, E. Pieske-Kraigher, M. Halle, V. Falk, B. Pieske, F. Edelmann. Exercise training in patients with a left ventricular assist device (Ex-VAD): rationale and design of a multicentre, prospective, assessor-blinded, randomized, controlled trial. *European journal of heart failure*. 2019;21(9):1152-9.
92. M. S. Maurer, E. Horn, A. Reventovich, V. V. Dickson, S. Pinney, D. Goldwater, N. E. Goldstein, O. Jimenez, S. Teruya, J. Goldsmith, S. Helmke, M. Yuzefpolskaya, G. R. Reeves. Can a Left Ventricular Assist Device in Individuals with Advanced Systolic Heart Failure Improve or Reverse Frailty? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(11):2383-90.
93. S. R. Jha, M. K. Hannu, P. J. Newton, K. Wilhelm, C. S. Hayward, A. Jabbour, E. Kotlyar, A. Keogh, K. Dhital, E. Granger, M. Connellan, P. Jansz, P. M. Spratt, E. Montgomery, A. Smith, M. Harkess, P. Tuncliff, P. M. Davidson, P. S. Macdonald. Reversibility of Frailty After Bridge-to-Transplant Ventricular Assist Device Implantation or Heart Transplantation. *Transplantation direct*. 2017;3(7):e167.
94. A. Dietl, I. Winkel, G. Pietrzyk, M. Paulus, A. Bruckmann, J. A. Schröder, S. Sossalla, A. Luchner, L. S. Maier, C. Birner. Skeletal muscle alterations in tachycardia-induced heart failure are linked to deficient natriuretic peptide signalling and are attenuated by RAS-/NEP-inhibition. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225937.
95. F. Cacciatore, C. Amarelli, C. Maiello, I. Mattucci, G. Salerno, M. Di Maio, V. Palmieri, F. Curcio, F. Pirozzi, V. Mercurio, G. Benincasa, P. Golino, D. Bonaduce, C. Napoli, P. Abete. Sacubitril/valsartan in patients listed for heart transplantation: effect on physical frailty. *ESC heart failure*. 2020;7(2):757-62.
96. H. E. Whitson, W. Duan-Porter, K. E. Schmader, M. C. Morey, H. J. Cohen, C. S. Colón-Emeric. Physical Resilience in Older Adults: Systematic Review and Development of an Emerging Construct. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2016;71(4):489-95.
97. M. Hale, S. Shah, A. Clegg. Frailty, inequality and resilience. *Clinical medicine (London, England)*. 2019;19(3):219-23.
98. K. Muthiah, K. Wilhelm, D. Robson, H. Raju, S. R. Aili, S. R. Jha, R. Pierce, R. Fritis-Lamora, E. Montgomery, N. Gorrie, R. Deveza, X. Brennan, B. Schnegg, A. Jabbour, E. Kotlyar, A. M. Keogh, N. Bart, M. Conellan, A. Iyer, A. Watson, E. Granger, P. C. Jansz, C. Hayward, P. S. Macdonald. Impact of frailty on mortality and morbidity in bridge to transplant recipients of contemporary durable mechanical circulatory support. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2022;41(6):829-39.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Luise Edith Barbara Röhrich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „FrailtyVAD-Tx: Evaluation von Frailty und Sarkopenie als Prädiktor für Mortalität und Morbidität bei Patient:innen mit terminaler Herzinsuffizienz“ / „FrailtyVAD-Tx: Evaluation of Frailty and Sarcopenia regarding its predictive value for Mortality and Morbidity in Patients with Advanced Heart Failure“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift der Doktorandin

Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen

Publikation 1: „Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients.“

Roehrich L, Suendermann S, Just IA, Knierim J, Mulzer J, Mueller M, Eulert-Grehn JJ, Hummel M, Starck C, Potapov E, Knosalla C, Falk V, Schoenrath F.

Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients.

Pacing Clin Electrophysiol. 2020 Oct;43(10):1078-1085. doi: 10.1111/pace.14018. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32696523.

- Idee, Planung und Studiendesign: Luise Röhrich, Herr Prof. Dr. Felix Schönrath
- Datensammlung und -verwaltung: Luise Röhrich
 - Entwicklung und Programmierung einer RedCap-Datenbank zur Datenverwaltung
 - Retrospektive Recherche der klinischen Daten aus dem elektronischen Informationssystem
 - Supervidierte Aufklärung der teilnehmenden Patient:innen
 - Supervidierte Durchführung der bioelektrische Impedanzanalysen
- Statistische Auswertung der Daten: Luise Röhrich
 - Erstellung der Tabellen 1&2
- Literaturrecherche und Verfassung der Publikation als Erstautorin: Luise Röhrich mit Überarbeitung des Textes durch die wissenschaftlichen Betreuer und die Ko-Autoren und Ko-Autorinnen
- Einreichung als Corresponding Author: Luise Röhrich
- Bearbeitung des Peer Reviews: Luise Röhrich mit Überarbeitung durch Herrn Prof. Dr. Felix Schönrath

Publikation 2: „Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation.“

Roehrich L, Suendermann SH, Just IA, Kopp Fernandes L, Schnettler J, Kelle S, Solowjowa N, Stein J, Hummel M, Knierim J, Potapov E, Knosalla C, Falk V, Schoenrath F.

Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation.

Front Cardiovasc Med. 2021 Oct 18;8:731293. doi: 10.3389/fcvm.2021.731293. PMID: 34733892; PMCID: PMC8558386

- Idee: Luise Röhrich
- Idee und Entwicklung des Konzepts der Messung des M. erector spinae zur Evaluation der Muskelmasse von herzinsuffizienten Patient:innen: Luise Röhrich

- Planung, Studiendesign und Statistik: Luise Röhrich, Herr Prof. Dr. Felix Schön-rath, Frau Stein (Statistikerin des Zentrums)
- Datensammlung und -verwaltung: Luise Röhrich
 - Entwicklung und Programmierung einer RedCap-Datenbank zur Datenver-waltung
 - Retrospektive Recherche der klinischen Daten aus dem elektronischen In-formationssystem
 - CT-gestützte Auswertung der Muskelfläche des M. erector spinae
- Statistische Auswertung der Daten:
 - Erstellung der Tabellen 1&2: Luise Röhrich
 - Erstellung der Grafiken und Berechnung der gezeigten Statistiken 1-3 und 5-8: Luise Röhrich
 - Erstellung und Berechnung der Grafiken 4: Frau Stein, grafische Überar-beitung durch Luise Röhrich
 - Berechnung des Akaike Information Criterion für die multivariablen Mo-delle: Frau Stein
 - Kontrolle der statistischen Berechnungen: Frau Stein, Herr Prof. Dr. Felix Schön-rath, Herr PD Dr. Simon Sündermann, Herr Prof. Dr. Sebastian Kelle
- Literaturrecherche und Verfassung der Publikation als Erstautorin: Luise Röhrich mit Überarbeitung durch die wissenschaftlichen Betreuer und die Ko-Autoren und Ko-Autorinnen
- Einreichung als Corresponding Author: Luise Röhrich
- Bearbeitung des Peer Reviews: Luise Röhrich mit Überarbeitung durch Herrn Prof. Dr. Felix Schön-rath

Publikation 3: „Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation.“

Roehrich L, Sündermann SH, Just IA, Kopp Fernandes L, Stein J, Solowjowa N, Mulzer J, Mueller M, Hummel M, Knierim J, Potapov E, Falk V, Schoenrath F.

Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation.

ESC Heart Fail. 2022 Jan 6. doi: 10.1002/ehf2.13764. Epub ahead of print. PMID: 34994094.

- Idee: Luise Röhrich, Herr Prof. Dr. Felix Schön-rath, Herr PD Dr. Simon Sünder-mann
- Planung, Studiendesign und Statistik: Luise Röhrich, Herr Prof. Dr. Felix Schön-rath, Herr PD Dr. Simon Sündermann, Frau Stein
- Idee und Entwicklung des Konzepts der Messung des M. erector spinae zur Eva-luation der Muskelmasse von herzinsuffizienten Patient:innen: Luise Röhrich

- Mitwirkung bei der Auswahl der anderen Messkonzepte für Muskelmasse, Gehgeschwindigkeit und Handkraftmessung.
- Vorstellung der Studie beim Ethikrat in Form des Ethikantrags (EA2/236/17): Luise Röhrich, Herr Prof. Dr. Felix Schönrath
- Registrierung der Studie: <https://clinicaltrials.gov/> under clinical registration number NCT04222400: Luise Röhrich
- Einwerbung der Projektförderung durch das Kaltenbach-Doktoranden-Stipendium der Deutschen Herzstiftung (K/38/18): Luise Röhrich
- Datensammlung und -verwaltung: Luise Röhrich
 - Entwicklung und Programmierung der Datenbank
 - Retrospektive Recherche der klinischen Daten aus dem elektronischen Informationssystem
 - Supervidierte Aufklärung der teilnehmenden Patient:innen
 - Supervidierte Durchführung der prospektiven Untersuchungen: Bioelektrische Impedanzanalyse, Handkraftmessung, 6 Minuten Gehtest, Rockwood Clinical Frailty Scale.
 - Auswertung der CT-Bilder bezüglich der Muskelfläche des M. erector spinae und des M. iliopsoas
- Statistische Auswertung der Daten:
 - Erstellung der Tabellen 1&2: Luise Röhrich
 - Erstellung der Grafiken und Berechnung der gezeigten Statistiken 1-4: Luise Röhrich
 - Kontrolle der statistischen Berechnungen: Frau Stein, Herr Prof. Dr. Felix Schönrath, Herr PD Dr. Simon Sündermann
- Literaturrecherche und Verfassung der Publikation als: Luise Röhrich Erstautorin mit Überarbeitung durch die wissenschaftlichen Betreuer und die Ko-Autoren und Ko-Autorinnen
- Einreichung als Corresponding Author: Luise Röhrich
- Bearbeitung des Peer Reviews: Luise Röhrich mit Überarbeitung durch Herrn Prof. Dr. Felix Schönrath

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Publikation 1: „Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients”

Roehrich L, Suendermann S, Just IA, Knierim J, Mulzer J, Mueller M, Eulert-Grehn JJ, Hummel M, Starck C, Potapov E, Knosalla C, Falk V, Schoenrath F.

Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients.

Pacing Clin Electrophysiol. 2020 Oct;43(10):1078-1085. doi: 10.1111/pace.14018. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32696523.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected
 Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 136 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	EUROPEAN HEART JOURNAL	57,358	23.239	0.125920
2	CIRCULATION	166,484	23.054	0.211290
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	100,986	18.639	0.193290
4	Nature Reviews Cardiology	6,301	17.420	0.018820
5	CIRCULATION RESEARCH	52,988	15.862	0.072290
6	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	13,107	13.965	0.027620
7	JAMA Cardiology	3,280	11.866	0.019320
8	JACC-Cardiovascular Imaging	8,801	10.975	0.026160
9	JACC-Cardiovascular Interventions	11,555	9.544	0.033640
10	JACC-Heart Failure	3,537	8.910	0.016830
11	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,436	8.578	0.027310
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	21,828	7.014	0.021500
13	European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy	442	6.723	0.001430
14	Circulation-Heart Failure	6,900	6.526	0.022830
15	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,137	6.470	0.005590
16	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	4,055	6.162	0.008860
17	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	10,478	6.111	0.016060
18	EUROPACE	10,908	6.100	0.025320
19	Circulation-Cardiovascular Interventions	5,289	6.060	0.016640

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
20	Cardiovascular Diabetology	5,392	5.948	0.011550
21	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,456	5.813	0.018480
22	European Journal of Preventive Cardiology	4,782	5.640	0.013370
23	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,710	5.592	0.018500
24	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	29,599	5.261	0.036950
25	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	5,498	5.260	0.021650
26	HEART RHYTHM	12,344	5.225	0.029030
27	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,566	5.126	0.004640
28	HEART	18,063	5.082	0.030620
29	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,113	5.070	0.014020
30	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,143	5.055	0.020450
31	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,432	4.968	0.017840
32	Clinical Research in Cardiology	3,022	4.907	0.006760
33	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,441	4.864	0.010500
34	Journal of the American Heart Association	13,230	4.660	0.060340
35	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,667	4.462	0.003930
36	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,531	4.378	0.014350
37	ATHEROSCLEROSIS	23,442	4.255	0.033500
38	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	2,109	4.181	0.003140
39	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,711	4.112	0.004480

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
40	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	27,828	4.048	0.022820
41	AMERICAN HEART JOURNAL	20,811	4.023	0.026780
42	EuroIntervention	6,097	4.018	0.016840
43	HEART FAILURE REVIEWS	2,598	4.015	0.005300
44	ANNALS OF THORACIC SURGERY	36,145	3.919	0.040630
45	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	5,339	3.857	0.009350
46	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	17,156	3.847	0.026410
47	European Heart Journal-Acute Cardiovascular Care	1,466	3.734	0.005330
48	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	30,479	3.471	0.080570
49	ESC Heart Failure	680	3.407	0.002020
50	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	5,821	3.340	0.010180
51	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	574	3.333	0.000700
52	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,711	3.316	0.004430
53	Global Heart	881	3.238	0.003800
54	RESPIRATORY MEDICINE	11,846	3.237	0.015840
55	CIRCULATION JOURNAL	9,904	3.025	0.016510
56	JOURNAL OF THROMBOSIS AND THROMBOLYSIS	2,789	2.941	0.005860
57	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY	7,508	2.910	0.010700
58	Annals of Cardiothoracic Surgery	1,528	2.895	0.004950
59	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	37,275	2.843	0.044530

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
60	Journal of Cardiovascular Translational Research	1,458	2.756	0.003220
61	Cardiovascular Toxicology	1,209	2.630	0.001720
62	American Journal of Cardiovascular Drugs	1,005	2.578	0.001830
63	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	1,239	2.570	0.002540
64	CATHETERIZATION AND CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS	9,366	2.551	0.016550
65	Journal of Cardiovascular Nursing	1,997	2.510	0.003080
66	European Journal of Cardiovascular Nursing	1,648	2.497	0.002480
67	CLINICAL CARDIOLOGY	4,234	2.455	0.006620
68	Current Cardiology Reports	1,859	2.395	0.005470
69	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY	5,522	2.371	0.004680
70	Archives of Cardiovascular Diseases	1,496	2.355	0.003590
71	Cardiovascular Therapeutics	1,353	2.315	0.002190
72	Journal of Cardiology	2,991	2.289	0.006360
73	Hellenic Journal of Cardiology	850	2.269	0.000840
74	International Heart Journal	1,791	2.226	0.002530
75	CardioRenal Medicine	517	2.214	0.001230
76	Cardiology Research and Practice	847	2.140	0.001360
77	JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIOLOGY	1,406	2.106	0.002590
78	Heart Lung and Circulation	2,503	2.078	0.006030
79	Pulmonary Circulation	1,407	2.075	0.004170
80	CARDIOLOGY CLINICS	1,075	2.061	0.001630

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
81	Cardiovascular Ultrasound	1,022	2.043	0.001740
82	Congenital Heart Disease	1,534	2.036	0.003760
83	Cardiovascular Diagnosis and Therapy	763	2.006	0.002480
84	CURRENT OPINION IN CARDIOLOGY	2,056	1.979	0.003750
85	Netherlands Heart Journal	1,196	1.972	0.001920
86	BMC Cardiovascular Disorders	3,243	1.947	0.008320
87	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	5,544	1.931	0.010010
88	CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	5,219	1.928	0.007850
89	Heart Failure Clinics	903	1.895	0.001840
90	JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA	5,098	1.882	0.006650
91	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING	2,949	1.860	0.006790
92	HEART & LUNG	2,445	1.840	0.003060
93	Cardiovascular Engineering and Technology	447	1.776	0.000870
94	CARDIOVASCULAR PATHOLOGY	1,830	1.765	0.003290
95	Journal of Geriatric Cardiology	917	1.763	0.002450
96	Cardiology Journal	1,144	1.743	0.001920
97	Korean Circulation Journal	1,117	1.694	0.002180
98	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	2,999	1.679	0.003300
99	Acta Cardiologica Sinica	517	1.676	0.000850
100	Kardiologia Polska	1,532	1.674	0.002140
101	HEART AND VESSELS	2,093	1.620	0.003690

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
102	Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention	1,728	1.568	0.001830
103	CARDIOLOGY	2,415	1.561	0.002710
104	CORONARY ARTERY DISEASE	1,709	1.554	0.002300
105	Cardiology in Review	1,061	1.552	0.001440
106	JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY	1,594	1.534	0.003270
107	Annals of Thoracic Medicine	676	1.512	0.001210
108	Journal of Cardiothoracic Surgery	1,975	1.470	0.004400
109	Journal of Cardiovascular Medicine	1,668	1.427	0.002800
110	PEDIATRIC CARDIOLOGY	4,245	1.413	0.007420
111	Cardiovascular Journal of Africa	899	1.410	0.001980
112	JOURNAL OF INVASIVE CARDIOLOGY	1,896	1.363	0.002880
113	PACE-PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY	5,550	1.340	0.005750
114	EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS	434	1.321	0.000540
115	ECHOCARDIOGRAPHY- A JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ULTRASOUND AND ALLIED TECHNIQUES	3,021	1.287	0.005200
116	SCANDINAVIAN CARDIOVASCULAR JOURNAL	759	1.286	0.001250
117	ANNALS OF NONINVASIVE ELECTROCARDIOLOGY	1,267	1.235	0.001870
118	General Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,235	1.219	0.002500
119	JOURNAL OF ELECTROCARDIOLOGY	2,763	1.166	0.003520
120	Postepy w Kardiologii Interwencyjnej	263	1.160	0.000600
121	THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGEON	1,805	1.152	0.002460

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
122	Anatolian Journal of Cardiology	1,080	1.112	0.001720
123	Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,154	1.109	0.001510
124	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SURGERY	1,835	1.062	0.002580
125	HERZ	1,060	0.995	0.001630
126	ACTA CARDIOLOGICA	998	0.951	0.001190
127	PERFUSION-UK	1,304	0.950	0.001810
128	CARDIOLOGY IN THE YOUNG	2,346	0.943	0.004120
129	Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery	740	0.796	0.000960
130	Revista Portuguesa de Cardiologia	824	0.785	0.000950
131	MINERVA CARDIOANGIOLOGICA	371	0.781	0.000510
132	TEXAS HEART INSTITUTE JOURNAL	1,771	0.758	0.001820
133	Reviews in Cardiovascular Medicine	262	0.610	0.000400
134	HEART SURGERY FORUM	534	0.564	0.000430
135	KARDIOLOGIYA	604	0.377	0.000230
136	Circulation-Genomic and Precision Medicine	114	Not Available	0.000000

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

Publikation 2: „Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation.”

Roehrich L, Suendermann SH, Just IA, Kopp Fernandes L, Schnettler J, Kelle S, Solowjowa N, Stein J, Hummel M, Knierim J, Potapov E, Knosalla C, Falk V, Schoenrath F.

Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation.

Front Cardiovasc Med. 2021 Oct 18;8:731293. doi: 10.3389/fcvm.2021.731293. PMID: 34733892; PMCID: PMC8558386.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected
 Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 138 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CIRCULATION	158,218	23.603	0.205020
2	EUROPEAN HEART JOURNAL	59,968	22.673	0.140620
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	101,927	20.589	0.190280
4	Nature Reviews Cardiology	7,100	20.260	0.021130
5	CIRCULATION RESEARCH	51,539	14.467	0.071470
6	JAMA Cardiology	4,740	12.794	0.030110
7	JACC-Cardiovascular Imaging	10,110	12.740	0.027550
8	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,704	11.981	0.006380
9	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	12,784	11.627	0.028700
10	JACC-Heart Failure	4,117	8.750	0.019180
11	JACC-Cardiovascular Interventions	11,371	8.432	0.037330
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	21,526	8.168	0.019950
13	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,465	7.865	0.028140
14	Cardiovascular Diabetology	6,179	7.332	0.011390
15	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	4,193	6.763	0.008340
16	European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy	521	6.696	0.001640
17	Circulation-Heart Failure	6,773	6.033	0.018490
18	European Journal of Preventive Cardiology	5,589	5.864	0.015370
19	HEART RHYTHM	12,246	5.731	0.028620
20	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,574	5.691	0.016320

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	11,347	5.508	0.018230
22	Circulation-Cardiovascular Interventions	5,012	5.493	0.018140
23	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,205	5.361	0.011120
24	Clinical Research in Cardiology	3,321	5.268	0.007280
25	HEART	18,108	5.213	0.030140
26	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,728	5.071	0.014350
27	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,980	5.000	0.017630
28	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	6,359	4.841	0.023110
29	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,695	4.755	0.003920
30	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,672	4.642	0.004610
31	Journal of the American Heart Association	17,149	4.605	0.070620
32	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,090	4.534	0.008600
33	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	28,491	4.451	0.034300
34	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,344	4.393	0.016630
35	AMERICAN HEART JOURNAL	19,814	4.153	0.026810
36	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,031	4.133	0.017960
37	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	2,114	4.069	0.003340
38	Circulation-Genomic and Precision Medicine	375	4.063	0.002220
39	Hellenic Journal of Cardiology	987	4.047	0.001000
40	EUROPACE	9,973	4.045	0.024750

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
41	EuroIntervention	5,542	3.993	0.016590
42	ATHEROSCLEROSIS	24,587	3.919	0.036590
43	Frontiers in Cardiovascular Medicine	1,303	3.915	0.004020
44	ESC Heart Failure	1,276	3.902	0.004120
45	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	26,114	3.864	0.020400
46	Global Heart	1,074	3.862	0.003180
47	European Heart Journal-Acute Cardiovascular Care	1,555	3.813	0.005430
48	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	6,026	3.700	0.008820
49	ANNALS OF THORACIC SURGERY	35,221	3.639	0.040380
50	HEART FAILURE REVIEWS	2,697	3.538	0.005130
51	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	16,682	3.486	0.025820
52	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	4,983	3.435	0.008730
53	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,600	3.366	0.004570
54	Journal of Cardiovascular Translational Research	1,656	3.312	0.003140
55	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	31,193	3.229	0.068160
56	RESPIRATORY MEDICINE	11,934	3.095	0.013490
57	Annals of Cardiothoracic Surgery	1,828	3.058	0.005060
58	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	567	2.966	0.000740
59	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,809	2.892	0.004850
60	American Journal of Cardiovascular Drugs	1,063	2.674	0.001580

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
61	Cardiovascular Diagnosis and Therapy	1,081	2.615	0.003050
62	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY	5,340	2.598	0.003810
63	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	35,187	2.570	0.039490
64	CIRCULATION JOURNAL	9,860	2.540	0.014780
65	Cardiovascular Therapeutics	1,351	2.538	0.002120
66	Journal of Geriatric Cardiology	1,231	2.491	0.003270
67	Archives of Cardiovascular Diseases	1,628	2.434	0.003570
67	Current Cardiology Reports	2,127	2.434	0.005990
69	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY	6,886	2.424	0.010110
70	Heart Failure Clinics	1,020	2.327	0.002330
71	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	1,358	2.322	0.002140
71	Korean Circulation Journal	1,335	2.322	0.002430
73	European Journal of Cardiovascular Nursing	1,723	2.296	0.002700
74	Cardiovascular Toxicology	1,272	2.284	0.001730
75	JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA	5,371	2.258	0.007310
76	CLINICAL CARDIOLOGY	4,233	2.248	0.008620
77	Journal of Cardiology	3,243	2.246	0.006090
78	Pulmonary Circulation	1,651	2.205	0.004290
79	Heart Lung and Circulation	2,889	2.194	0.006490
80	CURRENT OPINION IN CARDIOLOGY	2,051	2.149	0.003530
81	Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,320	2.133	0.002210

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
82	BMC Cardiovascular Disorders	3,684	2.078	0.008950
83	JOURNAL OF THROMBOSIS AND THROMBOLYSIS	2,794	2.054	0.005740
84	Cardiovascular Ultrasound	1,112	2.051	0.001490
85	CATHETERIZATION AND CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS	8,295	2.044	0.015230
86	CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	5,675	2.034	0.007340
87	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING	3,176	1.969	0.006730
88	Netherlands Heart Journal	1,233	1.933	0.001950
89	International Heart Journal	1,942	1.906	0.002670
90	Kardiologia Polska	1,665	1.874	0.002570
91	Cardiology in Review	1,080	1.816	0.001510
92	CARDIOLOGY CLINICS	1,086	1.811	0.002030
93	CARDIOLOGY	2,359	1.791	0.002520
94	Cardiovascular Engineering and Technology	504	1.771	0.001090
95	JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIOLOGY	1,309	1.758	0.002400
96	CARDIOVASCULAR PATHOLOGY	1,998	1.756	0.002360
97	CardioRenal Medicine	485	1.754	0.001100
98	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	5,684	1.675	0.009110
98	Journal of Cardiovascular Nursing	1,795	1.675	0.002220
100	Cardiology Journal	1,164	1.669	0.001950
101	Congenital Heart Disease	1,648	1.663	0.004000

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
102	EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS	551	1.655	0.000810
103	HEART & LUNG	2,351	1.630	0.003020
104	HEART AND VESSELS	2,176	1.618	0.003670
105	Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,087	1.584	0.001370
106	PEDIATRIC CARDIOLOGY	4,344	1.564	0.006710
107	Journal of Cardiothoracic Surgery	2,089	1.506	0.004210
108	JOURNAL OF CARDIAC SURGERY	2,054	1.490	0.003000
109	Annals of Thoracic Medicine	735	1.456	0.000990
110	JOURNAL OF INVASIVE CARDIOLOGY	1,593	1.453	0.002420
111	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	3,065	1.450	0.002850
112	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SURGERY	1,825	1.415	0.002130
113	ECHOCARDIOGRAPHY- A JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ULTRASOUND AND ALLIED TECHNIQUES	3,173	1.393	0.005780
114	Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention	1,706	1.383	0.001840
115	Postępy w Kardiologii Interwencyjnej	311	1.347	0.000620
116	CORONARY ARTERY DISEASE	1,637	1.335	0.002200
117	PACE-PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY	5,012	1.303	0.005720
118	Cardiology Research and Practice	833	1.292	0.001360
119	JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY	1,507	1.277	0.003230
120	PERFUSION-UK	1,271	1.234	0.001760
121	Journal of Cardiovascular Medicine	1,667	1.225	0.002970

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
122	Anatolian Journal of Cardiology	1,203	1.223	0.001940
123	THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGEON	1,812	1.209	0.002440
124	ACTA CARDIOLOGICA	960	1.208	0.001550
125	ANNALS OF NONINVASIVE ELECTROCARDIOLOGY	1,206	1.131	0.001750
126	General Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,432	1.088	0.002400
127	SCANDINAVIAN CARDIOVASCULAR JOURNAL	804	1.084	0.001240
128	Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery	849	1.053	0.001130
129	HERZ	1,083	1.033	0.001400
130	TEXAS HEART INSTITUTE JOURNAL	1,891	1.023	0.001310
131	CARDIOLOGY IN THE YOUNG	2,641	1.000	0.004660
132	Revista Portuguesa de Cardiologia	819	0.960	0.000910
133	JOURNAL OF ELECTROCARDIOLOGY	2,518	0.944	0.003260
134	Cardiovascular Journal of Africa	953	0.897	0.001820
135	MINERVA CARDIOANGIOLOGICA	371	0.713	0.000470
136	Reviews in Cardiovascular Medicine	245	0.659	0.000370
137	HEART SURGERY FORUM	518	0.404	0.000520
138	KARDIOLOGIYA	522	0.264	0.000240

Copyright © 2020 Clarivate Analytics

Publikation 3: „Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation.”

Roehrich L, Sündermann SH, Just IA, Kopp Fernandes L, Stein J, Solowjowa N, Mulzer J, Mueller M, Hummel M, Knierim J, Potapov E, Falk V, Schoenrath F.

Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation.

ESC Heart Fail. 2022 Jan 6. doi: 10.1002/ehf2.13764. Epub ahead of print. PMID: 34994094.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected
 Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 138 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CIRCULATION	158,218	23.603	0.205020
2	EUROPEAN HEART JOURNAL	59,968	22.673	0.140620
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	101,927	20.589	0.190280
4	Nature Reviews Cardiology	7,100	20.260	0.021130
5	CIRCULATION RESEARCH	51,539	14.467	0.071470
6	JAMA Cardiology	4,740	12.794	0.030110
7	JACC-Cardiovascular Imaging	10,110	12.740	0.027550
8	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,704	11.981	0.006380
9	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	12,784	11.627	0.028700
10	JACC-Heart Failure	4,117	8.750	0.019180
11	JACC-Cardiovascular Interventions	11,371	8.432	0.037330
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	21,526	8.168	0.019950
13	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,465	7.865	0.028140
14	Cardiovascular Diabetology	6,179	7.332	0.011390
15	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	4,193	6.763	0.008340
16	European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy	521	6.696	0.001640
17	Circulation-Heart Failure	6,773	6.033	0.018490
18	European Journal of Preventive Cardiology	5,589	5.864	0.015370
19	HEART RHYTHM	12,246	5.731	0.028620
20	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,574	5.691	0.016320

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	11,347	5.508	0.018230
22	Circulation-Cardiovascular Interventions	5,012	5.493	0.018140
23	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,205	5.361	0.011120
24	Clinical Research in Cardiology	3,321	5.268	0.007280
25	HEART	18,108	5.213	0.030140
26	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,728	5.071	0.014350
27	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,980	5.000	0.017630
28	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	6,359	4.841	0.023110
29	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,695	4.755	0.003920
30	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,672	4.642	0.004610
31	Journal of the American Heart Association	17,149	4.605	0.070620
32	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,090	4.534	0.008600
33	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	28,491	4.451	0.034300
34	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,344	4.393	0.016630
35	AMERICAN HEART JOURNAL	19,814	4.153	0.026810
36	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,031	4.133	0.017960
37	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	2,114	4.069	0.003340
38	Circulation-Genomic and Precision Medicine	375	4.063	0.002220
39	Hellenic Journal of Cardiology	987	4.047	0.001000
40	EUROPACE	9,973	4.045	0.024750

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
41	EuroIntervention	5,542	3.993	0.016590
42	ATHEROSCLEROSIS	24,587	3.919	0.036590
43	Frontiers in Cardiovascular Medicine	1,303	3.915	0.004020
44	ESC Heart Failure	1,276	3.902	0.004120
45	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	26,114	3.864	0.020400
46	Global Heart	1,074	3.862	0.003180
47	European Heart Journal-Acute Cardiovascular Care	1,555	3.813	0.005430
48	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	6,026	3.700	0.008820
49	ANNALS OF THORACIC SURGERY	35,221	3.639	0.040380
50	HEART FAILURE REVIEWS	2,697	3.538	0.005130
51	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	16,682	3.486	0.025820
52	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	4,983	3.435	0.008730
53	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,600	3.366	0.004570
54	Journal of Cardiovascular Translational Research	1,656	3.312	0.003140
55	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	31,193	3.229	0.068160
56	RESPIRATORY MEDICINE	11,934	3.095	0.013490
57	Annals of Cardiothoracic Surgery	1,828	3.058	0.005060
58	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	567	2.966	0.000740
59	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,809	2.892	0.004850
60	American Journal of Cardiovascular Drugs	1,063	2.674	0.001580

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
61	Cardiovascular Diagnosis and Therapy	1,081	2.615	0.003050
62	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY	5,340	2.598	0.003810
63	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	35,187	2.570	0.039490
64	CIRCULATION JOURNAL	9,860	2.540	0.014780
65	Cardiovascular Therapeutics	1,351	2.538	0.002120
66	Journal of Geriatric Cardiology	1,231	2.491	0.003270
67	Archives of Cardiovascular Diseases	1,628	2.434	0.003570
67	Current Cardiology Reports	2,127	2.434	0.005990
69	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY	6,886	2.424	0.010110
70	Heart Failure Clinics	1,020	2.327	0.002330
71	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	1,358	2.322	0.002140
71	Korean Circulation Journal	1,335	2.322	0.002430
73	European Journal of Cardiovascular Nursing	1,723	2.296	0.002700
74	Cardiovascular Toxicology	1,272	2.284	0.001730
75	JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA	5,371	2.258	0.007310
76	CLINICAL CARDIOLOGY	4,233	2.248	0.008620
77	Journal of Cardiology	3,243	2.246	0.006090
78	Pulmonary Circulation	1,651	2.205	0.004290
79	Heart Lung and Circulation	2,889	2.194	0.006490
80	CURRENT OPINION IN CARDIOLOGY	2,051	2.149	0.003530
81	Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,320	2.133	0.002210

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
82	BMC Cardiovascular Disorders	3,684	2.078	0.008950
83	JOURNAL OF THROMBOSIS AND THROMBOLYSIS	2,794	2.054	0.005740
84	Cardiovascular Ultrasound	1,112	2.051	0.001490
85	CATHETERIZATION AND CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS	8,295	2.044	0.015230
86	CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	5,675	2.034	0.007340
87	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING	3,176	1.969	0.006730
88	Netherlands Heart Journal	1,233	1.933	0.001950
89	International Heart Journal	1,942	1.906	0.002670
90	Kardiologia Polska	1,665	1.874	0.002570
91	Cardiology in Review	1,080	1.816	0.001510
92	CARDIOLOGY CLINICS	1,086	1.811	0.002030
93	CARDIOLOGY	2,359	1.791	0.002520
94	Cardiovascular Engineering and Technology	504	1.771	0.001090
95	JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIOLOGY	1,309	1.758	0.002400
96	CARDIOVASCULAR PATHOLOGY	1,998	1.756	0.002360
97	CardioRenal Medicine	485	1.754	0.001100
98	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	5,684	1.675	0.009110
98	Journal of Cardiovascular Nursing	1,795	1.675	0.002220
100	Cardiology Journal	1,164	1.669	0.001950
101	Congenital Heart Disease	1,648	1.663	0.004000

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
102	EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS	551	1.655	0.000810
103	HEART & LUNG	2,351	1.630	0.003020
104	HEART AND VESSELS	2,176	1.618	0.003670
105	Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,087	1.584	0.001370
106	PEDIATRIC CARDIOLOGY	4,344	1.564	0.006710
107	Journal of Cardiothoracic Surgery	2,089	1.506	0.004210
108	JOURNAL OF CARDIAC SURGERY	2,054	1.490	0.003000
109	Annals of Thoracic Medicine	735	1.456	0.000990
110	JOURNAL OF INVASIVE CARDIOLOGY	1,593	1.453	0.002420
111	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	3,065	1.450	0.002850
112	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SURGERY	1,825	1.415	0.002130
113	ECHOCARDIOGRAPHY- A JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ULTRASOUND AND ALLIED TECHNIQUES	3,173	1.393	0.005780
114	Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention	1,706	1.383	0.001840
115	Postępy w Kardiologii Interwencyjnej	311	1.347	0.000620
116	CORONARY ARTERY DISEASE	1,637	1.335	0.002200
117	PACE-PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY	5,012	1.303	0.005720
118	Cardiology Research and Practice	833	1.292	0.001360
119	JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY	1,507	1.277	0.003230
120	PERFUSION-UK	1,271	1.234	0.001760
121	Journal of Cardiovascular Medicine	1,667	1.225	0.002970

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
122	Anatolian Journal of Cardiology	1,203	1.223	0.001940
123	THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGEON	1,812	1.209	0.002440
124	ACTA CARDIOLOGICA	960	1.208	0.001550
125	ANNALS OF NONINVASIVE ELECTROCARDIOLOGY	1,206	1.131	0.001750
126	General Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,432	1.088	0.002400
127	SCANDINAVIAN CARDIOVASCULAR JOURNAL	804	1.084	0.001240
128	Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery	849	1.053	0.001130
129	HERZ	1,083	1.033	0.001400
130	TEXAS HEART INSTITUTE JOURNAL	1,891	1.023	0.001310
131	CARDIOLOGY IN THE YOUNG	2,641	1.000	0.004660
132	Revista Portuguesa de Cardiologia	819	0.960	0.000910
133	JOURNAL OF ELECTROCARDIOLOGY	2,518	0.944	0.003260
134	Cardiovascular Journal of Africa	953	0.897	0.001820
135	MINERVA CARDIOANGIOLOGICA	371	0.713	0.000470
136	Reviews in Cardiovascular Medicine	245	0.659	0.000370
137	HEART SURGERY FORUM	518	0.404	0.000520
138	KARDIOLOGIYA	522	0.264	0.000240

Copyright © 2020 Clarivate Analytics

Druckexemplare der Publikationen

Received: 9 March 2020 | Revised: 25 June 2020 | Accepted: 19 July 2020

DOI: 10.1111/pace.14018

DEVICES

PACE  WILEY

Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients

Luise Roehrich^{1,2,3}  | Simon Suendermann MD^{2,4} | Isabell Anna Just MD¹ |
 Jan Knierim MD¹ | Johanna Mulzer MD¹ | Marcus Mueller¹ |
 Jaime-Juergen Eulert-Grehn MD^{1,2}  | Manfred Hummel MD⁵ |
 Christoph Starck MD^{1,2}  | Evgenij Potapov MD^{1,2} | Christoph Knosalla MD^{1,2} |
 Volkmar Falk MD^{1,2,4,6} | Felix Schoenrath MD^{1,2}

¹ Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, German Heart Center Berlin, Berlin, Germany

² DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany

³ German Heart Foundation, Frankfurt am Main, Germany

⁴ Department of Cardiothoracic Surgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

⁵ Paulinen Hospital, Berlin, Germany

⁶ Department of Health Sciences and Technology, ETH Zürich, Zürich, Switzerland

Correspondence

Luise Roehrich, Deutsches Herzzentrum Berlin, Herzchirurgie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany.
 Email: roehrich@dhzb.de

Funding information: German Heart Foundation under the "Kaltenbach-Doktoranden-Stipendium", Deutsche Herzzstiftung, Grant/Award Number: K/38/18

Abstract

Background: Cardiac cachexia and frailty are major complications of advanced heart failure (AHF). Bioelectrical impedance analysis (BIA) may provide valuable information regarding fluid balance, muscle mass and prognosis. The main concerns regarding the use of BIA in AHF patients remain arrhythmias and electromagnetic interferences with cardiac implantable electronic devices (CIEDs). Reliable data regarding patients on continuous-flow ventricular assist device (cf-VAD) remain scarce. The aim of this study is to evaluate the safety of BIA in AHF patients on pro-arrhythmogenic therapy with an implanted CIED and/or with a cf-VAD.

Methods: We prospectively performed 217 BIA measurements in 143 AHF patients at risk of severe arrhythmias due to inotropic support/a history of ventricular arrhythmias and/or treated with CIED, including 104 patients with an ICD, CRT or pacemaker and 95 patients with a cf-VAD. All patients were under continuous Electrocardiogram (ECG) monitoring and clinical surveillance for 24 hours.

Results: No adverse events were observed during the 217 BIA measurements: No rhythm disturbances were documented in the telemetric monitoring during or within 30 minutes after the measurement. CIEDs showed no malfunction, regardless of the location measured or the device manufacturer. In particular, no inappropriate shocks were observed. No alarms, flow disturbances, or malfunctions of the cf-VAD occurred during or after the measurements.

Conclusion: We consider BIA a safe measurement with major clinical relevance in our cohort of AHF patients, despite an increased arrhythmic potential on inotropic support or the presence of implanted electronic devices (ICD, CRT, pacemaker and cf-VAD).

KEYWORDS

advanced heart failure, bioelectrical impedance analysis, electromagnetic interference, implantable cardiac defibrillator, sarcopenia, ventricular assist device

1 | INTRODUCTION

Cardiac cachexia, sarcopenia and frailty (reduced resilience to stressors) are highly evident and potential outcome markers in end-stage heart failure patients: they are associated with increased morbidity and mortality.¹⁻⁶

Due to their prognostic significance, a variety of assessment tools are available today⁶: “eye-balling,” questionnaires, physical performance tests and image-based estimations of muscle mass. These tests are either limited in their accuracy or require the patient to actively participate and, therefore, cannot be used to assess patients who are sedated, ventilated or on short-term extracorporeal circulatory support (ECLS, Impella and IABP). Additionally, functional tests may overestimate frailty due to the exercise intolerance caused by heart failure symptoms. Image-based assessments expose the patient to radiation and/or are costly and time consuming.

A method which overcomes some of the above shortcomings is bioelectrical impedance analysis (BIA), a noninvasive and cost-effective tool to evaluate body composition by estimating tissue resistance.⁷

By distinguishing body fluids from cell mass independently of the patient's body weight, it provides valuable information about frailty and may detect decompensation before it becomes clinically evident which, in turn, is of prognostic value for the outcome.^{8,9}

Due to three main safety concerns, BIA is contraindicated or not recommended in most advanced heart failure patients.¹⁰⁻¹²

First, 33-45% of patients with chronic advanced heart failure experience severe ventricular arrhythmias due to ventricular dilatation, inflammatory processes, myocardial scarring and concomitant proarrhythmogenic therapies (e.g., dobutamine and milrinone).¹³

BIA-induced electromagnetic fields are thought to interfere with the conduction system provoking rhythm disturbances.

Second, cardiac implantable electronic device (CIED) therapy is indicated in many heart failure patients and is therefore common in this cohort.¹⁴ Companies advise against the use of BIA in patients with CIED due to concerns about electromagnetic interference (EMI) potentially causing either device oversensing due to artefacts mimicking arrhythmias or undersensing due to artefacts masking arrhythmias, unintentional reprogramming of the CIED and induction of ventricular or atrial fibrillation due to transfer of the current via a lead.^{12,15,16}

Third, data relating to interference between implantable continuous-flow ventricular assist devices (cf-VAD) and BIA are currently not available. cf-VADs are known to cause artefacts in ECG and EEG.^{17,18} In addition, several cases of EMI between cf-VADs and CIEDs, resulting in inappropriate shocks, inhibition of pacing function, under- or oversensing and an impact on telemetric connection, regardless of the manufacturer,¹⁹⁻²³ have been reported.

Taking the potential benefits of BIA into account, the aim of this study was to evaluate the safety of BIA in a cohort of advanced heart failure patients that is most vulnerable to arrhythmias and/or treated with CIED or cf-VAD.

2 | METHODS

2.1 | Patient safety and cohort

Between April 2018 and October 2019, 143 consecutive adult patients gave their written informed consent for this prospective, single-arm, non-randomised interventional study.

The study was approved by the local ethics committee of the Charité Berlin (EA2/236/17).

During and after the BIA measurement, patients underwent continuous ECG monitoring and constant medical observation on an intermediate or intensive care unit for at least 24 hours.

2.2 | Endpoint

The primary endpoint was defined as any kind of change in heart rhythm that was either clinically apparent or noted during the surveillance, appropriate or inappropriate CIED actions and/or alarms, disturbances in flow or performance of the cf-VAD during the BIA measurement or within 30 minutes thereafter. Arrhythmias during the first 24 hours after the measurement were defined as a secondary endpoint.

2.3 | BIA

For phase-sensitive multifrequency BIA, four electrodes are placed on the patient's limbs, and an alternating current with frequencies of 5, 50 and 100 kHz is conducted. The measured impedance is composed of two components: the ohmic resistance R of the intra- and extracellular body fluids and the capacitive reactance X_c , which equals the resistance of the cell walls. One of the most commonly used models to describe the electrical conditions in vivo introduces an electrical circuit with two parallel arms: at very low frequencies, the electrical current passes only through one arm, which equals the extracellular sodium-rich water, while the cell membrane in the second connected arm acts like an insulator. Therefore, R represents only extracellular and no intracellular fluids. At high frequencies of the current, the cell membrane starts to act as a capacitor, leading the current not only through the extracellular but also through the potassium-rich intracellular water. At medium frequencies, the influence of the cell membranes and therefore the reactance X_c depends on the composition of the tissue. The phase angle describes the relationship between R and X_c , depending on the frequency used.^{10,11}

Chronic inflammatory processes and oedema alter the integrity of cell membranes, which is recognised by BIA as a reduction of the phase angle ($<5^\circ$). By repeating the measurement at multiple frequencies, other parameters like body cell mass, body water and fat percentage can be calculated. The bioelectrical impedance vector analysis graphically plots reactance and resistance at 50 kHz, normalised for height, against each other (Table 1).^{10-12,24,25}

TABLE 1 Results of BIA measurement

Parameter	Preoperative (N = 143)		Postoperative (N = 74)		Ideal range [*]
	Number of patients/mean	Valid %/ \pm SD	Number of patients/mean	Valid %/ \pm SD	
R 50 (Hz)	450.9	\pm 123.77	468.5	\pm 114.56	
R 50 (Hz)/height (m)	254.4	\pm 72.03	263.8	\pm 65.48	
Xc 50 (Hz)	37.6	\pm 18.26	31	\pm 14.63	
Xc 50 (Hz)/height (m)	21.2	\pm 10.44	17.5	\pm 8.38	
Phase angle (°)	4.5	\pm 1.41	3.7	\pm 1.16	5.0-9.0
Body water (l)	51.2	\pm 12.5	48.6	\pm 10.31	29.0-45.0
Intracellular water (l)	27.4	\pm 4.45	26.3	\pm 3.92	19.4-21.7
Extracellular water (l)	23.8	\pm 8.49	22.4	\pm 6.65	10.0-14.6
Lean body mass (kg)	69.9	\pm 17.08	66.4	\pm 14.09	39.6-61.4
ECM (kg)	41.4	\pm 15.81	42.8	\pm 12.43	18.6-28.9
Body cell mass (kg)	28.5	\pm 7.44	23.7	\pm 6.94	21.0-32.6
ECM/BCM	1.4	\pm 1.38	2	\pm 1.02	<1
Frac BCM/Lean body mass (%)	42	\pm 10.17	36.1	\pm 9.58	50.0-60.0
Body fat (kg)	18.4	\pm 15.14	18.1	\pm 14.29	10.4-17.3
Frac body fat (kg)	19.9	\pm 15.76	20.3	\pm 12.92	16.1-26.8
Body fat corr. (kg)	19.3	\pm 15.48	16.1	\pm 15.8	10.4-17.3
Vector analysis (BIVA)					
• <50th percentile	• 19	• 13.3%	• 1	• 1.4%	
• <75th percentile	• 18	• 12.6%	• 3	• 4.1%	
• <90th percentile	• 25	• 17.5%	• 10	• 13.5%	
• >90th percentile	• 81	• 56.6%	• 60	• 81.0%	

^{*}Ideal range provided by the device company Data Input GmbH.

All measurements were conducted according to ESPEN guidelines.^{11,12}

2.4 | Data collection

Study data were collected prospectively and managed using REDCap electronic data capture tools hosted at the German Heart Center Berlin.^{26,27}

2.5 | Statistical methods

Nominal scaled parameters are described in numbers and percentages. For continuous values, the mean value with standard deviation is indicated. All *P*-values should be read descriptively.

3 | RESULTS

3.1 | Baseline characteristics

We conducted 217 BIA measurements in 143 patients hospitalised with advanced heart failure; of these, 95 measurements were performed in patients supported by a cf-VAD (Figure 1). Details of the cf-VAD configuration and manufacturers are described in Table 2. The mean age was 56 years, and the cohort was mostly male (86%). The mean BMI and preoperative phase angle were 27.9 kg/m² and 4.5°, respectively. Note that 22% of the patients had no CIED (Table 2).

No patient achieved the primary endpoint, while six patients achieved the secondary endpoint.

TABLE 2 Baseline characteristics of the advanced heart failure cohort (N = 143)

Parameter	Number of patients/mean	Valid %/ \pm SD
Demographics (N = 143):		
• Male	• 123	• 86.0%
• Age (years)	• 56	• \pm 10.68
• Weight (kg)	• 88	• \pm 17.86
• Height (m)	• 1.78	• \pm 0.08
• Body mass index (kg/m ²)	• 27.9	• \pm 5.48
• Body surface area according to DuBois (m ²)	• 2.05	• \pm 0.21
NYHA class		
• NYHA II	• 1	• 0.6%
• NYHA III	• 51	• 35.6%
• NYHA IV	• 91	• 63.6%
INTERMACS class		
• I: Cardiogenic shock/ECLS	• 20	• 14.0%
• II: Progressive decline despite inotropic support	• 40	• 28.0%
• III: Stable on inotropic support	• 36	• 25.2%
• IV: Resting symptoms	• 27	• 18.9%
• V: Exertion intolerant	• 1	• 0.6%
• VI: Exertion limited	• 2	• 1.3%
• VII: Advanced NYHA III	• 17	• 11.9%
Echocardiographic data		
• LVEF (%)	• 20	• \pm 8.41
• RVEF (%)	• 43	• \pm 9.84
• LVEDVi (mL/m ²)	• 121	• \pm 53.27
LVEF classes		
• >50%	• 2	• 1.4%
• 31-50%	• 5	• 3.5%
• 21-30%	• 43	• 30.1%
• 20% or less	• 93	• 65.0%
Cf-VAD device (N = 95)		
• HVAD LVAD (HeartWare)	• 70	• 74.0%
• Heart Mate III LVAD (Abbott)	• 20	• 21.0%
• Heart Mate II LVAD (Abbott)	• 4	• 4.0%
• HVAD BVAD (HeartWare)	• 1	• 1.0%
Cardiac disease (N = 143)		
• Ischemic heart disease	• 66	• 46.2%
• Dilated cardiomyopathy	• 66	• 46.2%
• Other causes	• 11	• 7.6%
CIED (N = 143)		
• Pacemaker	• 1	• 0.7%
• ICD/CRT	• 103	• 74.8%
• LifeVest	• 3	• 2.1%
• None	• 36	• 22.4%
ICD implantation as primary prophylaxis		
ICD implantation as secondary prophylaxis		
	• 91	• 87.5%
	• 13	• 12.5%
CIED manufacturer (N = 104)		
• Medtronic	• 37	• 35.7%
• Biotronik	• 28	• 26.9%
• Boston Scientific	• 17	• 16.4%
• St. Jude Medical	• 12	• 11.5%
• Other	• 1	• 0.9%
• No information available	• 9	• 8.6%

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

Parameter	Number of patients/mean	Valid %/ \pm SD
Medical history of arrhythmias (N = 143)		
• No documented arrhythmia	• 67	• 46.9%
• Ventricular tachycardia	• 62	• 43.4%
• Supraventricular tachycardia	• 20	• 14.0%
• Bradycardic arrhythmia	• 6	• 4.2%
• Appropriate ICD therapy longer than one year ago	• 26	• 18.2%
• Appropriate ICD therapy in the past year	• 28	• 19.6%
• Inappropriate ICD therapy	• 5	• 3.5%
• Cardiopulmonary resuscitation	• 20	• 14.0%
• Ablation of ventricular arrhythmias	• 18	• 12.6%
• Ablation of supraventricular arrhythmias	• 11	• 7.7%
No information available	• 1	• 0.7%
ECG at admission (N = 118)		
• Resting heart rate (bpm)	• 86	• \pm 17.29
• Resting heart rate >100 bpm	• 26	• 22.0%
• Sinus rhythm	• 85	• 72.0%
• Atrial fibrillation	• 15	• 12.7%
• Paced rhythm	• 47	• 39.8%
• Patients with premature ventricular complexes	• 37	• 31.3%
• Left bundle branch block in non-paced ECG (N = 71 [60.1%])	• 13	• 18.3%
• Right bundle branch block in non-paced ECG (N = 71 [60.1%])	• 24	• 33.8%
• Left anterior hemiblock in non-paced ECG (N = 71 [60.1%])	• 23	• 32.9%
• QTc interval in non-paced ECG (ms)	• 470	• \pm 82.00
• QTc prolongation >500 ms in non-paced ECG	• 54	• 45.8%
Antiarrhythmic medication during BIA measurement		
• Amiodarone	• 53	• 37.1%
• Beta-blocker	• 66	• 46.2%
• Sotalol	• 3	• 2.1%
• Glycoside	• 13	• 9.1%
• Ajmaline	• 2	• 1.4%
• Lidocaine	• 3	• 2.1%
• Ivabradine	• 5	• 3.4%
• Potassium supplement	• 99	• 69.2%
• Magnesium supplement	• 32	• 22.3%
No information available	• 1	• 0.7%
Inotropic support		
• No inotropic support	• 58	• 40.6%
• Single inotropic agent	• 57	• 39.9%
• Two or more inotropic agents	• 28	• 19.5%
Mean dose of dobutamine (μ g/kg weight/min), if used (N = 60)		
Mean dose of milrinone (μ g/kg weight/min), if used (N = 33)	• 4.7	• \pm 2.73
Inotropic score, if positive inotropic support was used (N = 85)	• 0.46	• \pm 0.23
	• 7.8	• \pm 6.01

3.2 | BIA measurement and arrhythmic events

No supraventricular or ventricular rhythm disturbances occurred during and within 30 minutes after the BIA measurement. Within 30 minutes to 24 hours, six arrhythmic events were observed: onset of atrial fibrillation was seen in one patient with a history of paroxysmal atrial fibrillation 30 minutes after BIA. In five patients, ventricular tachycardia (VT) was documented; the onset was at least 1 hour after the measurement. All patients had a recent history of documented recurrent

VTs: two patients were on cf-VAD support and listed for high-urgency heart transplantation due to severe refractory arrhythmias. Three VTs remained subclinical, and two were terminated by an appropriate ICD shock.

Fifty-nine percent of patients were on inotropic support, 20% with at least two inotropic agents. No increased rate of arrhythmias during/after BIA was seen in patients with inotropic therapy (3 vs 3); however, all three patients with arrhythmias under inotropic therapy received dobutamine. Seventy-six percent of patients were on

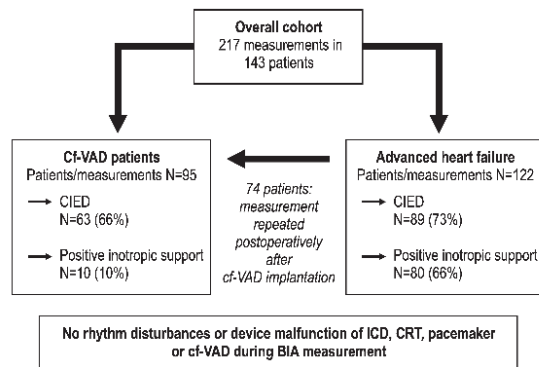


FIGURE 1 Study design

antiarrhythmic medication mainly with beta-blockers and amiodarone. Compared to patients without antiarrhythmic therapy, no change in rhythm disturbances was observed.

3.3 | Interference of BIA and CIED

In 104 patients with a CIED (103 ICD/CRT, one pacemaker), no inappropriate shocks or CRT/pacemaker malfunctions were recorded during or after the measurement, regardless of the location (left or right) measured. Furthermore, no difference was observed with regard to the device manufacturer: 37 (35.7%) Medtronic, 28 (26.9%) Biotronik, 17 (16.4%) Boston Scientific and 12 (11.5%) St. Jude Medical/Abbott. Three patients were supported by external devices (LifeVest, Zoll); here, too, no rhythm disturbances occurred. No oversensing or undersensing was recorded in the telemetric surveillance.

3.4 | Interference of BIA and VAD

No technical problems occurred during the BIA measurement in 95 cf-VAD patients, regardless of whether the left or the right side of the body was measured. No irregularities in cf-VAD flow or technical alarms were recorded, regardless of the manufacturer.

4 | DISCUSSION

BIA appeared to be safe in our cohort despite the patients' vulnerability to arrhythmias or active device therapy.

In 217 measurements, neither advanced heart failure patients on pro-arrhythmogenic therapy nor patients after CIED or cf-VAD implantation exhibited relevant disturbances in heart rhythm during or immediately after the measurement.

Six patients (4%) experienced arrhythmias on the same day of the measurement. However, since these arrhythmias occurred more than 30 minutes after the BIA measurement in patients with a recent his-

tory of arrhythmias, they were likely coincidental and not induced by BIA. Consistently, Meyer et al reported no evidence of artefacts from BIA in the intracardiac electrograms of their stable outpatient cohort.²⁸

BIA works independently of body weight or physical performance. It appears to provide valuable information about the early signs of cardiac decompensation and muscle wasting/cachexia, which are important markers of deterioration in patients with advanced heart failure.⁹

In this study, we observed no signs of interference between the BIA measurement and ICDs, CRTs, pacemakers and external devices.

A systematic review by Driessen et al showed that electromagnetic fields in the intermediate frequency range (1 kHz to 1 MHz) may interfere with CIEDs depending on the duration of exposure and device or lead characteristics.²⁹ Interference occurs when electromagnetic waves which are in constant phase to each other overlap precisely.³⁰ The distance to the emitter, electromagnetic field strength and duration of exposure influence the impact of EMI.¹⁵ The NutriPlus multifrequency BIA device uses an alternating current with frequencies of 5, 50 and 100 kHz; thus, interference is physically possible.¹⁰ However, most CIED manufacturers shield their devices from EMI by using band-pass filters, which define a frequency range between 0 and 60 Hz in which the physiological current of the heart's conduction system is allowed to communicate with the device.³¹ Frequencies above and below are recognised and suppressed. Therefore, artefacts caused by BIA should be filtered by the band-pass filter of the ICD or pacemaker.

Furthermore, Misiri et al identified a distance of at least 8 cm between a CIED and a medical electrocautery device as safe.³² Since the electrodes of the BIA device are placed on the hands and feet, this observation supports our findings. Moreover, BIA measurements have been rated as safe in small clinical study which found no evidence of interference with ICDs or CRT-Ds and no change in ICD and CRT lead impedance during the measurement, even after setting the threshold to maximum sensitivity.^{28,33}

In our cohort, no malfunction or flow alteration in the cf-VAD was recorded during or after BIA. There are very limited data available about the impact of external EMI on cf-VADs, but there are several reports about cf-VADs causing EMI. For both the HeartMate III (Abbott) and HVAD (HeartWare), the manufacturers recommend keeping a safety distance from a potential EMI source using frequencies >150 kHz.^{34,35} For lower frequencies, data remain scarce. Further research is desirable to analyse the impact of active device therapy on BIA results.

4.1 | Study limitations

This is the largest observational cohort study evaluating the safety of BIA measurement in advanced heart failure patients. The study took place in a single centre with a single BIA device from one manufacturer. Due to the limited number of events, which were most likely coincidental, further statistical analysis regarding risk factors for adverse events was not expedient with this dataset.

5 | CONCLUSION

To our knowledge, this is the largest available dataset assessing BIA in advanced heart failure patients and the first study evaluating BIA in patients currently treated with continuous-flow cf-VADs. The 217 measurements in 143 patients support the hypothesis that there is no interference between the BIA measurement, the human electrophysiology in highly vulnerable patients, ICDs, CRTs, pacemaker or cf-VADs. Due to its simplicity of use, the interpretation without known side effects and the increasing relevance of sarcopenia diagnostics especially in the advanced heart failure population, BIA could become increasingly important for individual outcome estimations.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Marion Bohl and the Department of Nutrition at the German Heart Center Berlin for their support and the deployment of the BIA device; Data Input for their generous provision of artwork; Friedrich Kaufmann, Simon Kneissler and Christoph Hoermandinger from the Department for Cardiac Technology at the German Heart Center Berlin for their advisory support; and our statistician Julia Stein for her advisory support. This work was supported by the German Heart Foundation under the "Kaltenbach-Doktoranden-Stipendium" (Kaltenbach scholarship for doctoral candidates)

ORCID

Luise Roehrich  <https://orcid.org/0000-0002-8826-075X>

Jaime-Juergen Eulert-Grehn MD  <https://orcid.org/0000-0002-0226-7935>

Christoph Starck MD  <https://orcid.org/0000-0002-2753-1456>

REFERENCES

1. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5:261-263.
2. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:283-289.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:601.
4. Saitoh M, Ishida J, Doehner W, et al. Sarcopenia, cachexia, and muscle performance in heart failure: review update 2016. *Int J Cardiol*. 2017;238:5-11.
5. Musci M, Loforte A, Potapov EV, et al. Body mass index and outcome after ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1236-1242.
6. Vitale C, Jankowska E, Hill L, et al. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*;21:1299-1305.
7. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Horwitz RJ, Chertow GM. Phase angle, frailty and mortality in older adults. *J Gen Intern Med*. 2014;29:147-154.
8. Mullie L, Obrand A, Bendayan M, et al. Phase angle as a biomarker for frailty and postoperative mortality: the BICS study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008721.
9. González-Islas D, Arámbula-Garza E, Orea-Tejeda A, et al. Body composition changes assessment by bioelectrical impedance vectorial analysis in right heart failure and left heart failure. *Heart Lung*. 2020;49:42-47.
10. Data Input GmbH. *Das B.I.A.-Kompendium 3. Ausgabe*. 3rd ed. Darmstadt, Germany: Data Input GmbH; 2005.
11. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23:1226-1243.
12. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23:1430-1453.
13. Santangeli P, Rame JE, Birati EY, Marchlinski FE. Management of ventricular arrhythmias in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1842-1860.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
15. Napp A, Kolb C, Lennerz C, et al. Elektromagnetische Interferenz von aktiven Herzrhythmusimplantaten im Alltag und im beruflichen Umfeld. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM). *Kardiologie*. 2019;13:216-235.
16. Madigan JD, Choudhri AF, Chen J, Spotnitz HM, Oz MC, Edwards N. Surgical management of the patient with an implanted cardiac device: implications of electromagnetic interference. *Ann Surg*. 1999;230:639-647.
17. Schettle S, Kassi M, Asleh R, et al. LVAD ECG artifact reflecting heartware pump speed. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:A816.
18. Cibula JE, Demos DS, Fahy BG. Left ventricular assist device artifact in EEG. *Neurodiagn J*. 2019;59:82-90.
19. Ambardekar AV, Allen LA, Lindenfeld J, et al. Implantable cardioverter-defibrillator shocks in patients with a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:771-776.
20. Erqou S, Kormos RL, Wang NC, McNamara DM, Bazaz R. Electromagnetic interference from left ventricular assist device (LVAD) inhibiting the pacing function of an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) device. *Case Rep Cardiol*. 2018;6:195045.
21. Ahmed AS, Patel PJ, Bagga S, et al. Troubleshooting electromagnetic interference in a patient with centrifugal flow left ventricular assist device and subcutaneous implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29:477-481.
22. Labedi MR, Alharethi R, Kfoury AG, et al. Electromagnetic interference of automatic implantable cardioverter defibrillator and HeartWare left ventricular assist device. *ASAIO J*. 2013;59:136-139.
23. Duncker D, König T, Müller-Leisse J, et al. Electric smog: telemetry interference between ICD and LVAD. *Elektrosmog: telemetrie-Interferenzen zwischen ICD und LVAD. Herzschriftmacherther Elektrophysiol*. 2017;28:257-259.
24. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RxC graph. *Kidney Int*. 1994;46:534-539.
25. Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition*. 2002;18:153-167.
26. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology

- and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42:377-381.
27. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap consortium: building an international community of software partners. *J Biomed Inform.* 2019;95:103208.
 28. Meyer P, Makhlof A-M, Mondouagne EngkoloLP, et al. Safety of bioelectrical impedance analysis in patients equipped with implantable cardioverter defibrillators. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41:981-985.
 29. Driessen S, Napp A, Schmiedchen K, Kraus T, Stunder D. Electromagnetic interference in cardiac electronic implants caused by novel electrical appliances emitting electromagnetic fields in the intermediate frequency range: a systematic review. *Europace.* 2019;21:219-229.
 30. Heintze J, Bock P. Interferenz. In: Bock P, ed. *Springer Spektrum.* Berlin: Heidelberg; 2017.
 31. Beinart R, Nazarian S. Effects of external electrical and magnetic fields on pacemakers and defibrillators: from engineering principles to clinical practice. *Circulation.* 2013;128:2799-2809.
 32. Misiri J, Kusumoto F, Goldschlager N. Electromagnetic interference and implanted cardiac devices: the medical environment (part II). *Clin Cardiol.* 2012;35:321-328.
 33. Buch E, Bradfield J, Larson T, Horwich T. Effect of bioimpedance body composition analysis on function of implanted cardiac devices. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:681-684.
 34. Thoratec Corporation. *Linksherzunterstützungssystem (LVAS) HeartMate III™ - Gebrauchsanleitung.* Pleasanton, CA: Thoratec Corporation; 2015.
 35. HeartWare Inc. *hVAD System Gebrauchsanweisung.* Framingham, MA: HeartWare, Inc; 2017.

How to cite this article: Roehrich L, Suendermann S, Just IA, et al. Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43:1078-1085. <https://doi.org/10.1111/pace.14018>



Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation

Luise Roehrich^{1,2,3*}, Simon H. Suendermann^{1,2,4}, Isabell Anna Just¹, Laurenz Kopp Fernandes¹, Jessica Schnettler¹, Sebastian Kelle^{2,5}, Natalia Solowjowa¹, Julia Stein¹, Manfred Hummel⁶, Jan Knierim¹, Evgenij Potapov^{1,2}, Christoph Knosalla^{1,2}, Volkmar Falk^{1,2,4,7} and Felix Schoenrath^{1,2}

¹ Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, German Heart Center Berlin, Berlin, Germany, ² German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Berlin, Berlin, Germany, ³ German Heart Foundation, Frankfurt am Main, Germany, ⁴ Department of Cardiovascular Surgery, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ⁵ Department of Internal Medicine, Cardiology, German Heart Center Berlin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ⁶ Paulinen Hospital, Berlin, Germany, ⁷ Department of Health Sciences and Technology, ETH Zürich, Zurich, Switzerland

OPEN ACCESS

Edited by:

Andrew Richard Kolodziej,
University of Kentucky, United States

Reviewed by:

Suguru Ohira,
Westchester Medical Center,
United States
Kenichi Hongo,
Jikei University School of
Medicine, Japan

*Correspondence:

Luise Roehrich
roehrich@dhzb.de

Specialty section:

This article was submitted to
Heart Failure and Transplantation,
a section of the journal
Frontiers in Cardiovascular Medicine

Received: 26 June 2021

Accepted: 13 September 2021

Published: 18 October 2021

Citation:

Roehrich L, Suendermann SH, Just IA, Kopp Fernandes L, Schnettler J, Kelle S, Solowjowa N, Stein J, Hummel M, Knierim J, Potapov E, Knosalla C, Falk V and Schoenrath F (2021) Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation. *Front. Cardiovasc. Med.* 8:731293. doi: 10.3389/fcvm.2021.731293

Objectives: Clinical deterioration during the waiting time impairs the prognosis of patients listed for heart transplantation. Reduced muscle mass increases the risk for mortality after cardiac surgery, but its impact on resilience against deterioration during the waiting time remains unclear.

Methods: We retrospectively analyzed data from 93 patients without a VAD who were listed in Eurotransplant status “high urgent (HU)” for heart transplantation between January 2015 and October 2020. The axial muscle area of the erector spinae muscles at the level of thoracic vertebra 12 indexed to body surface area (TMESA/BSA) measured in the preoperative thoracic computed tomography scan was used to measure muscle mass.

Results: Forty patients (43%) underwent emergency VAD implantation during the waiting time and four patients (4%) died during the waiting time. The risk of emergency VAD implantation/death during the waiting time decreased by 10% for every cm²/m² increase in muscle area [OR 0.901 (95% CI: 0.808–0.996); *p* = 0.049]. After adjusting for gender [OR 0.318 (95% CI: 0.087–1.073); *p* = 0.072], mean pulmonary artery pressure [OR 1.061 (95% CI: 0.999–1.131); *p* = 0.060], C-reactive protein [OR 1.352 (95% CI: 0.986–2.027); *p* = 0.096], and hemoglobin [OR 0.862 (95% CI: 0.618–1.177); *p* = 0.360], TMESA/BSA [OR 0.815 (95% CI: 0.698–0.936); *p* = 0.006] remained an independent risk factor for emergency VAD implantation/death during the HU waiting time.

Conclusion: Muscle area of the erector spinae muscle appears to be a potential, easily identifiable risk factor for emergency VAD implantation or death in patients on the HU waiting list for heart transplantation. Identifying patients at risk could help optimize the outcome and the timing of VAD support.

Keywords: waiting list mortality, heart transplantation, ventricular assist device, sarcopenia, frailty

INTRODUCTION

Cardiac transplantation remains the gold standard for end-stage heart failure, but donor organ shortage causes long waiting times even for critically ill patients in the Eurotransplant region (1, 2). In 2019, 956 patients were removed from the Eurotransplant waiting list, 665 patients underwent transplantation (3), and 244 were delisted due to death, being unfit for transplantation or other reasons (3); 159 patients died during the waiting time, and 39 patients were deemed ineligible for transplantation (3).

Several risk factors for waiting list mortality were identified, including impaired renal function and low serum albumin (4). Frailty, the reduced resilience against stressors (5), and sarcopenia, reduced muscle mass and function (6), appear to be relevant risk factors for waiting list mortality in patients undergoing kidney (7, 8), lung (9), or liver transplantation (10, 11). To the best of our knowledge, this is the first study investigating the impact of muscle mass on the prognosis during the waiting time of adult patients with a “high urgent (HU)” Eurotransplant status for heart transplantation (comparable to UNOS status 3) (12, 13).

MATERIALS AND METHODS

Study Design

From January 2015 to October 2020, 161 adult patients were granted the HU status for heart transplantation at the German Heart Center Berlin; 68 (42%) patients were already supported with a ventricular assist device (VAD) at the time of the first request for HU listing and were excluded from further analysis. Pediatric patients <16 years, patients listed for combined organ transplantation, and patients who were delisted due to stabilization did not qualify for this study. Of the remaining 93 patients, 40 (43%) underwent emergency VAD implantation and 4 (4%) died during the HU waiting time (Figure 1); consequently, 49 (53%) patients reached transplantation and 44 (47%), the outcome of interest. Baseline characteristics were collected at the time of first listing in the HU status. Organs were allocated in accordance with the Eurotransplant guidelines (14). The time of emergency VAD implantation was selected according to an intrahospital standard operating procedure of daily clinical reevaluation (Figure 2).

This study was approved by the Ethics Committee of Charité-Universitätsmedizin Berlin (EA2/236/17).

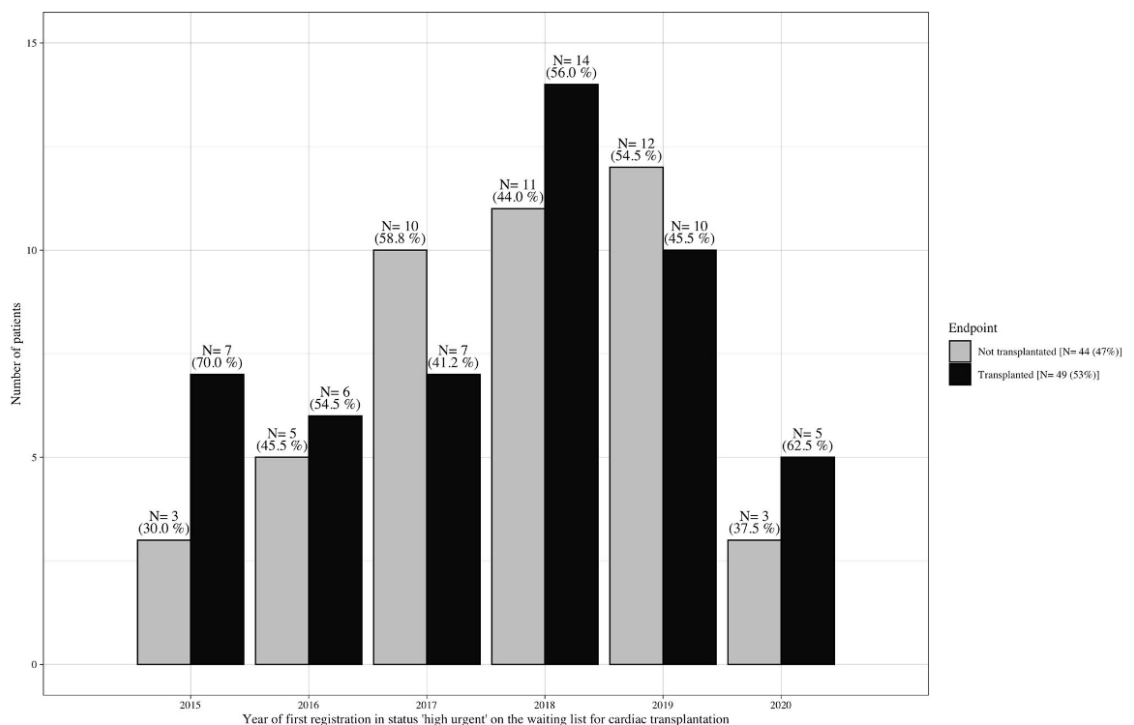
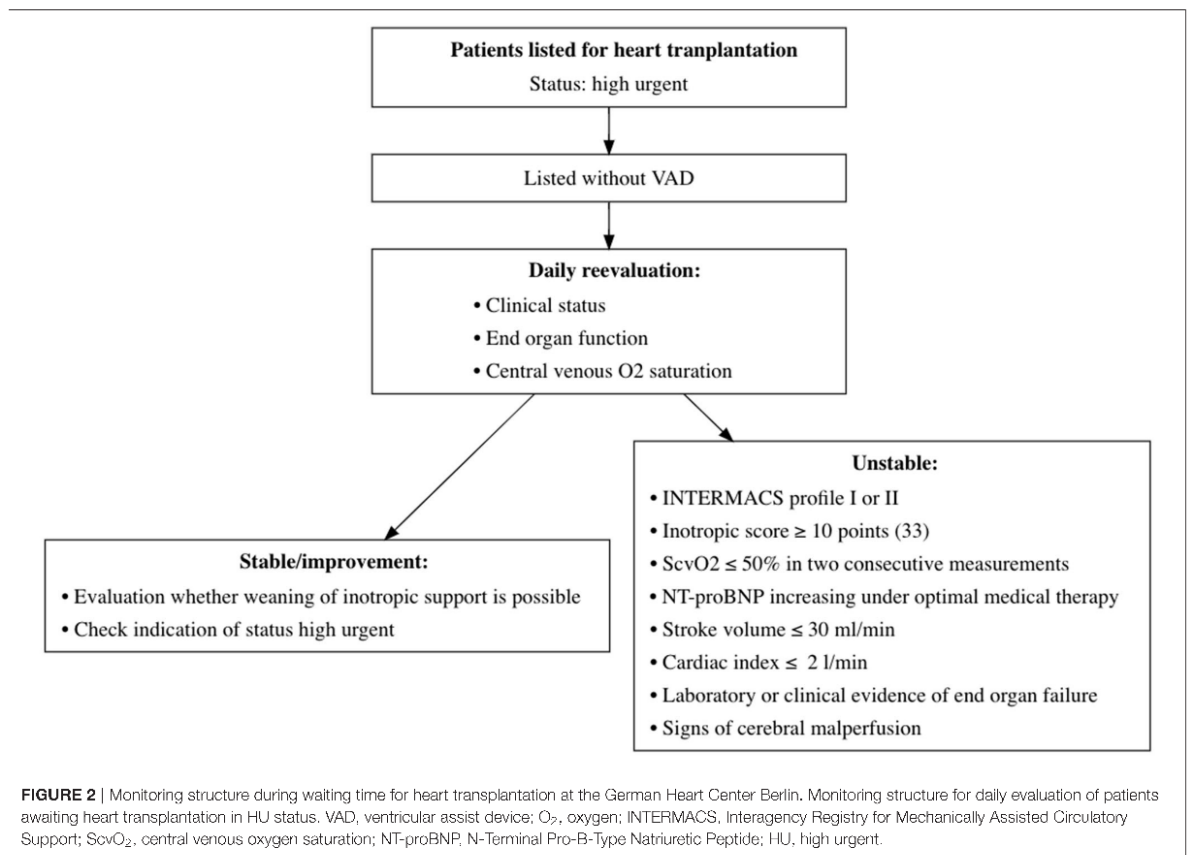


FIGURE 1 | Waiting list outcome at the German Heart Center Berlin (1/2015–10/2020). Number of patients per year who were listed without mechanical circulatory support in Eurotransplant status “high urgent” for cardiac transplantation and were consecutively transplanted vs. those who did not reach transplantation due to cardiac/clinical deterioration during the waiting time, resulting in death or emergency ventricular assist device implantation.



Imaging

To measure muscle mass, the thoracic computed tomography (CT) scan used for the surgical planning and for excluding infection or malignancies during the evaluation process was analyzed with regard to the erector spinae muscles at level Th12 (TMESA) in a single axial image indexed to the body surface area (BSA) estimated with the DuBois formula (15, 16) (Figure 3). Measuring the muscle area in CT scans is considered a gold standard for evaluating muscle mass (6, 17). Wang et al. demonstrated high reliability of image-based estimations of the muscle area (18). The predictive value of the area of the erector spinae muscles was shown in several clinical relations (15, 19, 20). Referring to the results of Minegishi et al., we defined reduced muscle mass as a TMESA/BSA $\leq 17.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (15).

Statistical Method

Ordinally and nominally scaled parameters are described in absolute (#) and relative (%) terms; between-group comparisons were performed using the χ^2 -test. After testing for a Gaussian distribution, metric values were analyzed using Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U*-test, as appropriate. For normally distributed values, the mean value with standard deviation is

stated; for other distributions, the median is indicated with the first and third quartile.

Clinically relevant risk factors were examined using univariable logistic regression analysis from which odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were calculated. Factors with a $p < 0.1$ in the univariable analysis and gender were included in a multivariable approach, and the best fitting model according to the Akaike Information Criterion was chosen.

Cumulative incidences of death/VAD and transplantation are displayed graphically. Event-free survival during the waiting time (events defined as death and/or emergency VAD implantation) was estimated with a Kaplan-Meier analysis with the time of listing as the starting point. Patients undergoing cardiac transplantation were censored.

All *p*-values should be read descriptively.

RESULTS

Baseline Characteristics

The 49 patients (53%) who underwent transplantation spent 89 days on the HU waiting list; in comparison, patients who did not reach primary transplantation ($n = 44$; 47%) spent 36 days on the waiting list [89 d (IQR 40–130) vs. 35.5 d (IQR 15–93);

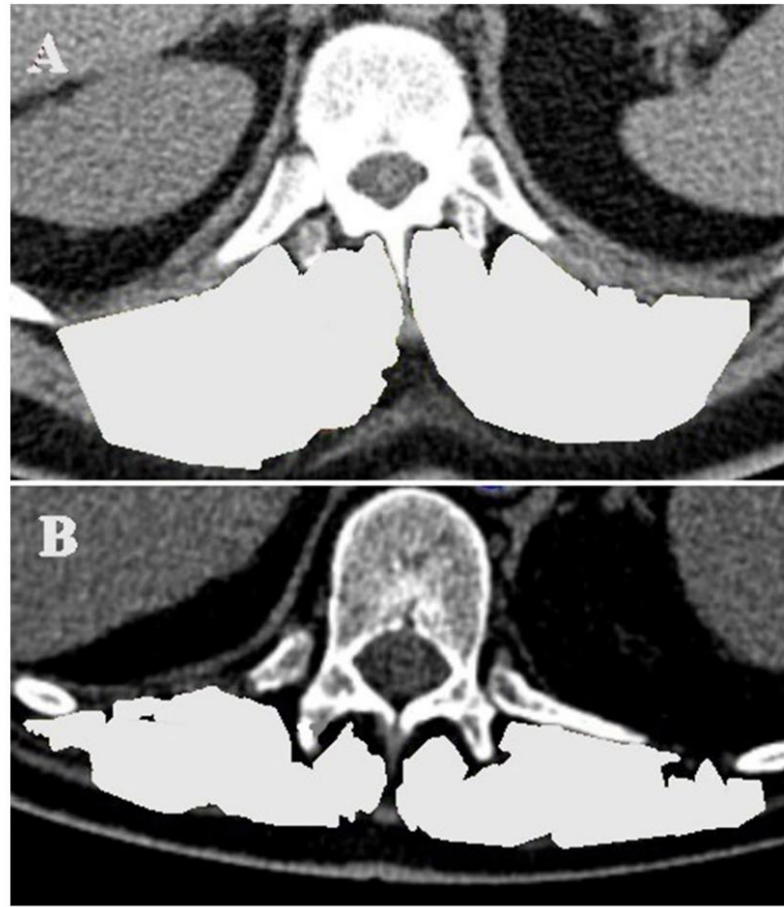


FIGURE 3 | TMESA measurement in an axial CT image at level of the 12th thoracic vertebrae (TMESA area marked in light gray). **(A)** Male patient without impaired muscle area. **(B)** Male patient with impaired muscle area. TMESA, total area of the erector spinae muscles; CT, computed tomography.

$p = 0.007$]. The course of the HU waiting time in this cohort is displayed in **Figure 4**. The groups did not differ in allocation-relevant parameters such as weight, height, gender, age, or blood type. No difference was observed in secondary organ function represented by the glomerular filtration rate (eGFR) calculated with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula and the Model For End-Stage Liver Disease XI (MELD-XI) score (21) (**Table 1**).

Thirty-nine (42%) of the patients had a $\text{TMESA/BSA} \leq 17.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ [compare Minegishi et al. (15)] and were therefore defined as reduced muscle mass. The impact of muscle mass appeared to increase if the waiting time exceeded 20 days (**Figure 5**). Patients with a significantly lower TMESA/BSA had a lower creatinine level and MELD-XI score and a higher cardiac index (**Table 2**).

In the vast majority of the patients [$N = 36$ (81%)], VAD implantation was indicated due to cardiogenic shock

despite high-dose combined inotropic support after exhausting conservative treatment options; therefore, by definition, these patients were unstable [Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) profile 1 or 2] prior to implantation. In 11 (25%) patients, cardiac decompensation was triggered by a systemic infection. The 12-month survival after surgery was 85% (95% CI: 0.75–0.96%) in transplanted patients and 74% (95% CI: 0.61–0.89%) after emergency VAD implantation. The further course of treatment is displayed in **Figure 6**.

Four patients died during the waiting time: all underwent short-term circulatory support implantation [three extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and one Impella] in INTERMACS profile 1. One patient required mechanical cardiopulmonary resuscitation due to cardiogenic shock; three patients developed combined cardiogenic and septic shock.

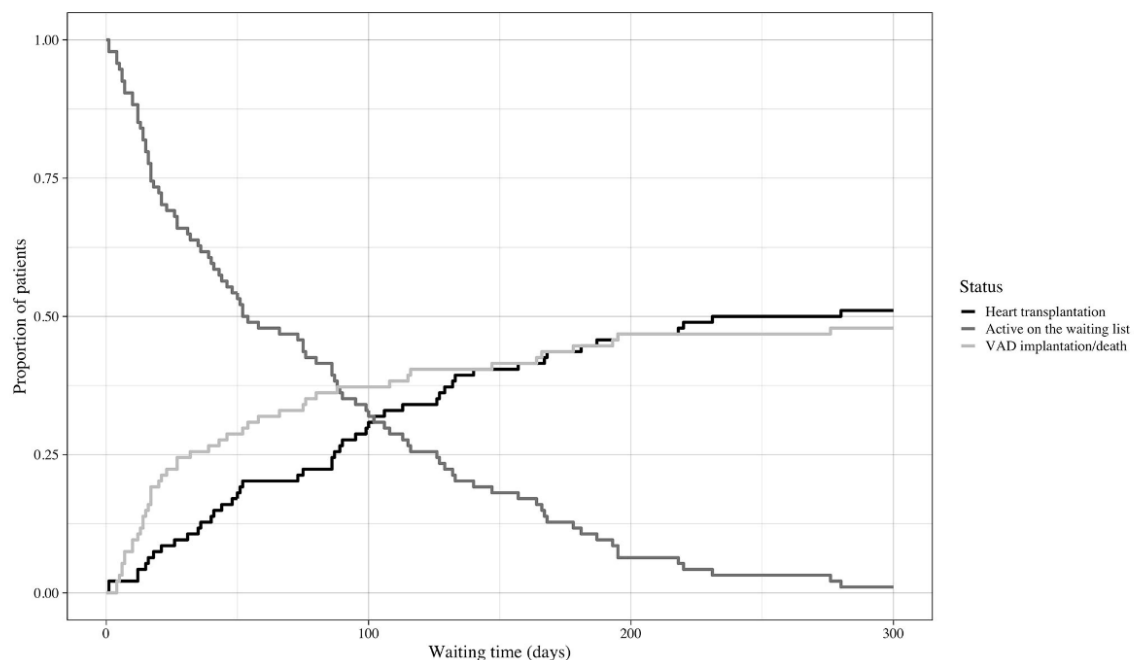


FIGURE 4 | Course of waiting time. Cumulative incidences and course of waiting time. Event: heart transplantation or emergency VAD implantation/death during the HU waiting time. VAD, ventricular assist device; HU, high urgent.

Impact of Muscle Mass

Patients who underwent emergency VAD implantation or died during the HU waiting time had a lower TMESA/BSA (Table 1). The univariate logistic analysis revealed a significantly decreased risk of emergency VAD implantation or death during the HU waiting time by 10% for every cm^2/m^2 increase in TMESA/BSA [OR 0.901 (95% CI: 0.808–0.996); $p = 0.049$, compare Figure 7]. Further risk factors are displayed in Figure 7. Multivariable analysis adjusted for gender, mean PAP, CRP, and hemoglobin levels revealed muscle mass as an independent risk factor for emergency VAD implantation or death, whereas the other parameters were not significant in this model (Figure 8).

DISCUSSION

Impact of Muscle Mass on the Prognosis During the Waiting Time

If the hemodynamic situation deteriorates during the HU waiting time and no suitable donor organ is available, mechanical circulatory support remains the only therapeutic option. Close monitoring for a further decline in cardiac function while waiting for heart transplantation is crucial. If patients met certain criteria, they underwent emergency VAD implantation according to our institutional guidelines (Figure 2).

Muscle mass, represented by TMESA/BSA, was identified as a possible risk factor for emergency VAD implantation or death during the HU waiting time for heart transplantation. It might indicate a reduced resilience against stressors, such as infections or hemodynamic challenges with the need to escalate positive inotropic therapy. Comparable results were published for the impact of frailty, of which sarcopenia can be a symptom, prior to kidney, liver, and lung transplantation, with an increased waiting list mortality for frail and/or sarcopenic patients (7–11). Mostly, a (modified) Fried Frailty Phenotype was used to identify frailty and showed its prognostic value for waiting list mortality irrespective of disease-specific risk factors (5).

Minegishi et al. demonstrated the impact of a reduced TMESA/BSA $\leq 17.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ on the outcome after pneumonia (15). Referring to their results, reduced muscle mass was defined by TMESA/BSA $\leq 17.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. TMESA/BSA $\leq 17.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ was a relevant risk factor for emergency VAD implantation or death during the HU waiting time in advanced heart failure patients. Its impact was independent of gender and other known risk factors such as congestion as an early sign of beginning cardiac deterioration (represented by mean PAP), inflammation (represented by CRP), and anemia (represented by hemoglobin levels). With 42%, the prevalence of reduced muscle mass in our cohort is comparable to the expected prevalence of frailty in this cohort, which is around 45% according to the 2019 position paper on frailty in heart failure patients and the estimated frailty rate

TABLE 1 | Baseline characteristics at time of waiting list registration in status “high urgent.”

Parameter		Overall	VAD implantation/death	Transplantation	p-value
		93	44	49	
Gender	Male	65 (69.9%)	33 (75.0%)	32 (65.3%)	0.429
	Female	28 (30.1%)	11 (25.0%)	17 (34.7%)	
NYHA	III	14 (15.1%)	4 (9.1%)	10 (20.4%)	0.217
	IV	79 (84.9%)	40 (90.9%)	39 (79.6%)	
INTERMACS	I	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0.666
	II	22 (23.7%)	9 (20.5%)	13 (26.5%)	
	III	59 (63.4%)	30 (68.2%)	29 (59.2%)	
	IV–VII	11 (11.8%)	5 (11.4%)	6 (12.2%)	
Age (years)		53 [37, 57]	54 [35, 58]	52 [38, 57]	0.890
Weight (kg)		80.60 [67.10, 90.80]	80.30 [68.70, 91.95]	82.00 [62.00, 90.50]	0.881
Height (cm)		176.00 [170.00, 182.00]	176.50 [171.75, 182.50]	175.00 [168.00, 181.00]	0.349
Survival after surgery (days)		502.00 [152.00, 805.00]	483.50 [144.75, 732.00]	502.00 [156.00, 977.00]	0.618
Time on HU list (days)		54.00 [18.00, 126.00]	29.50 [14.00, 82.00]	89.00 [40.00, 133.00]	0.003
CAS		37.59 [28.20, 52.82]	46.91 [29.46, 62.22]	35.52 [27.17, 43.62]	0.030
Systolic blood pressure (mmHg)		99.00 [91.00, 106.00]	97.00 [90.00, 103.25]	100.00 [92.00, 106.00]	0.183
Diastolic blood pressure (mmHg)		59.00 [55.00, 67.00]	60.50 [56.00, 67.00]	58.00 [55.00, 67.00]	0.709
PAP mcan (mmHg)		28.00 [22.00, 33.00]	30.00 [24.00, 38.00]	27.00 [21.00, 31.25]	0.060
PVR (dyn × sec × cm ⁻⁵)		178.50 [133.00, 254.75]	183.00 [139.00, 254.00]	171.00 [123.00, 255.00]	0.584
CVP (mmHg)		10.00 [6.00, 14.00]	8.50 [4.75, 13.25]	10.00 [6.00, 15.00]	0.350
Cardiac index (l/min/m ²)		2.00 [1.80, 2.30]	2.10 [1.90, 2.40]	1.90 [1.72, 2.10]	0.037
LVFF (%)		20.00 [15.00, 25.00]	19.00 [15.00, 24.25]	20.00 [15.00, 25.00]	0.844
LVEDD (mm)		68.00 [61.00, 76.00]	69.00 [63.50, 78.00]	65.00 [58.00, 74.50]	0.094
Sodium (mmol/L)		137.00 [134.00, 140.00]	136.50 [134.00, 138.25]	137.00 [135.00, 140.00]	0.168
Potassium (mmol/L)		4.30 [4.00, 4.50]	4.35 [4.10, 4.60]	4.20 [3.90, 4.40]	0.023
Hemoglobin (g/dl)		12.00 [10.80, 13.40]	11.30 [10.60, 12.95]	12.60 [11.50, 13.70]	0.018
CRP (mg/dl)		0.94 [0.40, 1.60]	1.30 [0.76, 2.47]	0.73 [0.32, 1.20]	0.001
Creatinine (mg/dl)		1.10 [0.93, 1.40]	1.20 [0.97, 1.50]	1.10 [0.90, 1.40]	0.505
eGFR (ml/min/1.73 m ²)		63.09 [47.74, 80.96]	64.41 [47.90, 80.81]	62.46 [45.98, 81.72]	0.954
Bilirubin (mg/dl)		1.00 [0.73, 1.50]	1.05 [0.79, 1.72]	0.90 [0.65, 1.40]	0.169
MELD-XI score		11.90 [7.83, 14.88]	13.06 [8.88, 14.87]	10.56 [6.66, 14.88]	0.325
NT-proBNP (pg/ml)		3918.00 [2092.75, 7,343.00]	4282.50 [2756.75, 9200.75]	3265.50 [1821.50, 5688.75]	0.058
Inotropic support	Yes	82 (88.2%)	39 (88.6%)	43 (87.8%)	1.000
	No	11 (11.8%)	5 (11.4%)	6 (12.2%)	
Levosimendan	No	64 (78.0%)	32 (82.1%)	32 (74.4%)	0.571
	Yes	18 (22.0%)	7 (17.9%)	11 (25.6%)	
Dobutamine (dosage)		3.88 [0.00, 5.89]	4.09 [0.00, 7.43]	2.66 [0.00, 5.10]	0.094
Milrinone (dosage)		0.19 [0.00, 0.39]	0.21 [0.00, 0.43]	0.16 [0.00, 0.34]	0.236
Previous cardiac surgery	No	76 (81.7%)	34 (77.3%)	42 (85.7%)	0.434
	Yes	17 (18.3%)	10 (22.7%)	7 (14.3%)	
Cardiac disease	CAD	16 (17.2%)	9 (20.5%)	7 (14.3%)	0.891
	DCMP	56 (60.2%)	27 (61.4%)	29 (59.2%)	
	CHD	7 (7.5%)	3 (6.8%)	4 (8.2%)	
	HCM	2 (2.2%)	1 (2.3%)	1 (2.0%)	
	Other	5 (5.4%)	2 (4.5%)	3 (6.1%)	
	Other CMP	7 (7.5%)	2 (4.5%)	5 (10.2%)	
TMESA/BSA (cm ² /m ²)		18.21 [15.93, 22.10]	17.37 [14.87, 20.87]	19.09 [16.14, 22.84]	0.059

CAS, cardiac allocation score; PAP, pulmonary artery pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; CVP, central venous pressure; LVFF, left ventricular ejection fraction; LVEDD, left ventricular end-diastolic volume; CRP, C-reactive protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CAD, coronary artery disease; DCMP, dilated cardiomyopathy; CHD, congenital heart disease; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; CMP, cardiomyopathy.

Data are presented as numbers (%), mean (standard deviation), or median [25th quartile, 75th quartile] as appropriate and groups were compared using the Mann–Whitney U test or chi-square test as appropriate.

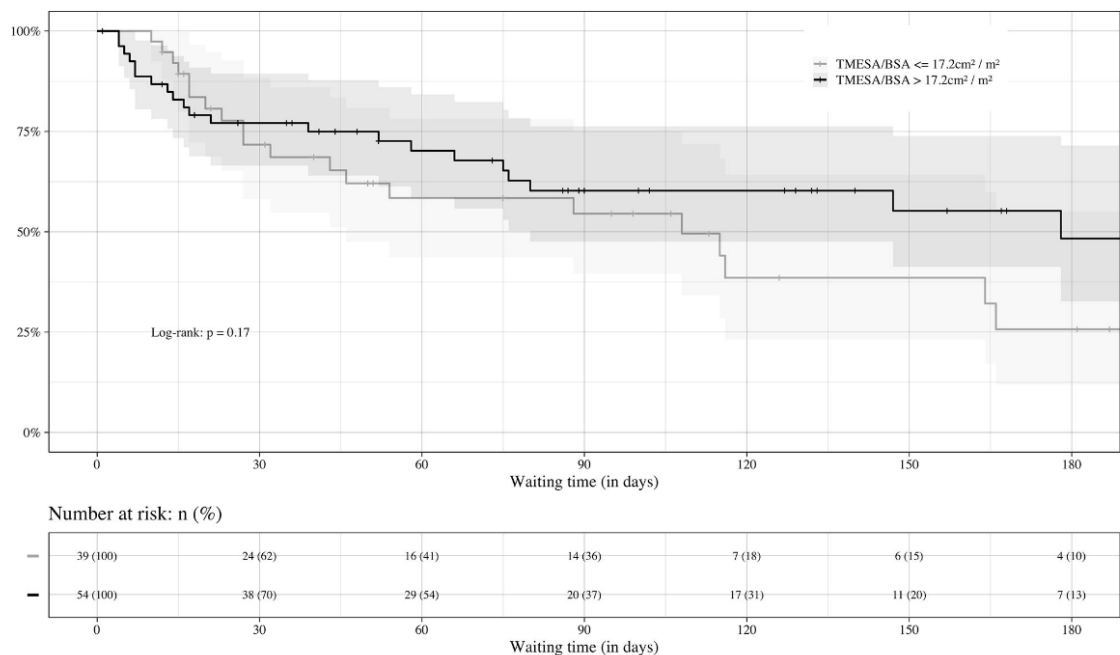


FIGURE 5 | Prognosis of waiting time in regard to sarcopenia. Impact of muscle mass on the course of HU waiting time. Event: death or emergency VAD implantation during the HU waiting time, censored: heart transplantation. VAD, ventricular assist device; TMESA/BSA, total area of the erector spinae muscles/body surface area; HU, high urgent.

of 44.5% in the meta-analysis of Denfeld et al. (22) and Vitale et al. (23).

The impact of reduced muscle mass increases the longer the waiting time is. These findings are in line with our pathophysiological consideration that, in the early phase of waiting, muscle mass and sarcopenia play a less important role compared with deteriorating hemodynamic stability despite inotropic support at the time of listing (4, 24). Our impression is that, unlike in patients awaiting kidney, liver, or lung transplantation, the organ-specific hemodynamic risk of progressing cardiac instability in patients with end-stage heart failure may overlay the potential vulnerability due to reduced muscle mass, especially during the initial period after listing in HU status. Additionally, patients with a reduced muscle mass had a slightly better cardiac index at baseline, giving these patients a possible starting advantage compensating the effect of muscle mass in this early phase. Creatinine levels and MELD-XI scores were lower in the cohort with $\text{TMESA/BSA} \leq 17.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, possibly owing to lower creatinine levels due to decreased muscle mass.

Adapting the evaluation of muscle mass to the standard monitoring protocol could contribute to identifying patients at risk of decompensation and optimizing the timing of VAD implantation if deterioration occurs.

CT-Guided Measurement of the Muscle Mass

TMESA/BSA was shown to be an effective method for evaluating muscle mass in these patients, being measurable in the standard thoracic CT scan prior to listing, which is needed in most patients for evaluation, even in emergency situations. In contrast, the iliopsoas muscle, which is widely researched for an evaluation of muscle area (6), would require an additional CT scan of the abdomen, which may not be standard prior to thoracic surgery. Additionally, being a minor muscle, the iliopsoas muscle may not be as representative as other core muscles (6).

Gold standards for diagnosing muscle mass, sarcopenia and frailty in advanced heart failure patients are yet to be defined. One of the most commonly used methods to evaluate frailty is the Fried Frailty Phenotype, which includes with gait speed, grip strength, and weight loss several components of sarcopenia (5). The evaluation of frailty in patients referred for heart transplantation was described by Leng et al. (25) who found an increased post-transplant mortality in frail patients.

However, in patients on inotropic support waiting in the “high urgent” status and/or in UNOS status 3, these assessments lack feasibility, because these patients by definition suffer from severe exercise intolerance or severe ventricular arrhythmias, both of which preclude the estimation of physical performance,

TABLE 2 | Baseline characteristics at time of waiting list registration in status "high urgent": patients with reduced muscle area vs. patients with TMESA/BSA >17.2 cm²/m².

Parameter		Overall	TMESA/BSA ≤17.2 cm ² /m ²	TMESA/BSA >17.2 cm ² /m ²	p-value
		93	39	54	
Gender	Male	65 (69.9%)	17 (43.6%)	48 (88.9%)	<0.001
	Female	28 (30.1%)	22 (56.4%)	6 (11.1%)	
NYHA	III	14 (15.1%)	4 (10.3%)	10 (18.5%)	0.420
	IV	79 (84.9%)	35 (89.7%)	44 (81.5%)	
INTERMACS	I	1 (1.1%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0.866
	II	22 (23.7%)	10 (25.6%)	12 (22.2%)	
	III	59 (63.4%)	23 (59.0%)	36 (66.7%)	
	IV-VII	11 (11.8%)	5 (12.8%)	6 (11.1%)	
Age (years)		53.00 [37, 57]	52.00 [34, 57]	54.00 [44, 57]	0.320
PAP mean (mmHg)		28.00 [22.00, 33.00]	27.00 [22.25, 31.50]	30.00 [22.50, 36.75]	0.177
Cardiac index (L/min/m ²)		2.00 [1.80, 2.30]	2.10 [1.80, 2.50]	1.90 [1.70, 2.20]	0.035
LVEF (%)		20.00 [15.00, 25.00]	20.00 [15.00, 22.75]	19.50 [15.00, 25.00]	0.412
LVEDD (mm)		6.80 [6.10, 7.60]	6.70 [5.80, 7.55]	6.85 [6.23, 7.68]	0.380
Sodium (mmol/l)		137.00 [134.00, 140.00]	136.00 [133.00, 139.00]	137.00 [135.25, 140.00]	0.036
Potassium (mmol/L)		4.30 [4.00, 4.50]	4.30 [3.90, 4.50]	4.30 [4.03, 4.50]	0.534
Hemoglobin (g/dl)		12.00 [10.80, 13.40]	11.70 [10.65, 13.65]	12.30 [10.93, 13.20]	0.621
CRP (mg/dl)		0.94 [0.40, 1.60]	1.10 [0.39, 1.55]	0.86 [0.43, 1.75]	0.864
Creatinine (mg/dl)		1.10 [0.93, 1.40]	1.00 [0.80, 1.35]	1.25 [0.98, 1.50]	0.022
eGFR (ml/min/1.73 m ²)		63.09 [47.74, 80.96]	69.47 [47.98, 85.67]	62.43 [46.13, 77.91]	0.346
Bilirubin (mg/dl)		1.00 [0.73, 1.50]	1.10 [0.70, 1.45]	0.97 [0.74, 1.67]	0.791
MELD-XI score		11.90 [7.83, 14.88]	9.57 [6.84, 13.25]	13.23 [8.64, 15.14]	0.038
NT-proBNP (pg/dl)		3918.00 [2092.75, 7343.00]	3329.00 [2529.00, 9389.00]	3967.00 [1829.00, 5871.00]	0.441
Cardiac disease	CAD	16 (17.2%)	5 (12.8%)	11 (20.4%)	0.176
	DCMP	56 (60.2%)	22 (56.4%)	34 (63.0%)	
	GUCH	7 (7.5%)	6 (15.4%)	1 (1.9%)	
	HCM	2 (2.2%)	1 (2.6%)	1 (1.9%)	
	Other	5 (5.4%)	3 (7.7%)	2 (3.7%)	
	Other CMP	7 (7.5%)	2 (5.1%)	5 (9.3%)	

CAS, cardiac allocation score; PAP, pulmonary artery pressure; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDD, left ventricular end-diastolic volume; CRP, C-reactive protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CAD, coronary artery disease; DCMP, dilated cardiomyopathy; CHD, congenital heart disease; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; CMP, cardiomyopathy.

Data are presented as numbers (%), mean (standard deviation), or median [25th quartile, 75th quartile] as appropriate and groups were compared using the Mann-Whitney U test or chi-square test as appropriate.

making the evaluation of muscle mass even more important. Additionally, results may be skewed by a floor effect due to exercise intolerance caused by heart failure, as described by the Heart Failure Association/European Society of Cardiology (23). This increases the importance of image-based methods for evaluating muscle area that are independent of patients' physical performance, although these methods represent only the muscle mass without considering functional aspect of sarcopenia.

For risk stratification prior to cardiac transplantation, muscle area as a surrogate for biological age could provide valuable information. It should be included in patients' routine evaluation, e.g., to identify patients who would benefit from early VAD implantation or well-defined prehabilitation programs, as will be assessed for instance in the upcoming trial of Stoppe et al., who are planning an interventional trial with a predefined nutritional

and physical exercise program prior to VAD implantation in stable heart failure patients (26).

Further Implications of Including Muscle Mass Measurement in Patients' Evaluation

As sarcopenia is potentially reversible, both muscle mass and function could be positively influenced by following a healthy diet and starting a clinically adapted exercise program, or at least by engaging in passive movement support under close monitoring to prevent a further decline in physical reserve. In their review, McCann et al. identified several influenceable domains and showed the impact of preoperative rehabilitation prior to cardiac surgery on the improvement of the postoperative outcome (27). Developing a suitable intervention program for advanced heart failure patients could be the next step in optimizing the outcome while on the waiting list and after surgery, as suggested by Leng

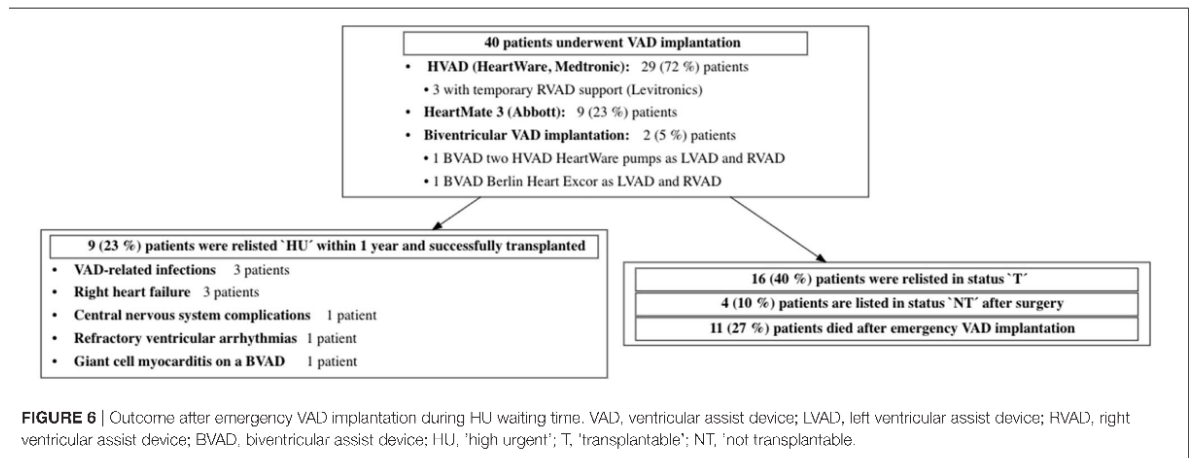


FIGURE 6 | Outcome after emergency VAD implantation during HU waiting time. VAD, ventricular assist device; LVAD, left ventricular assist device; HVAD, right ventricular assist device; BVAD, biventricular assist device; HU, 'high urgent'; T, 'transplantable'; NT, 'not transplantable'.

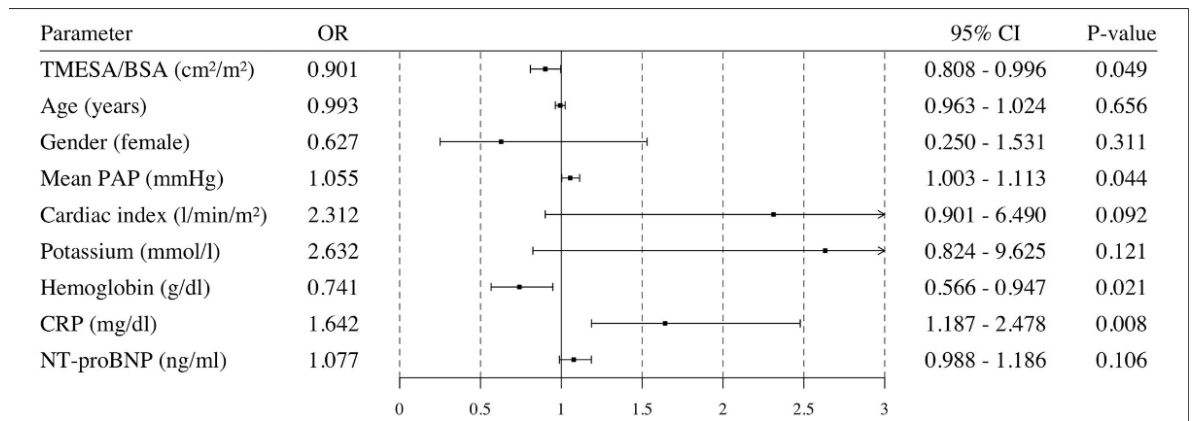


FIGURE 7 | Univariable logistic regression analysis. Odds ratio and 95% confidence interval calculated in a univariable logistic regression analysis for possible risk factors. Endpoint: death or emergency VAD implantation during the HU waiting time. VAD, ventricular assist device; TMESA/BSA, total area of the erector spinae muscles/body surface area; PAP, pulmonary artery pressure; CRP, C-reactive protein; NT-proBNP, N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide; HU, high urgent.

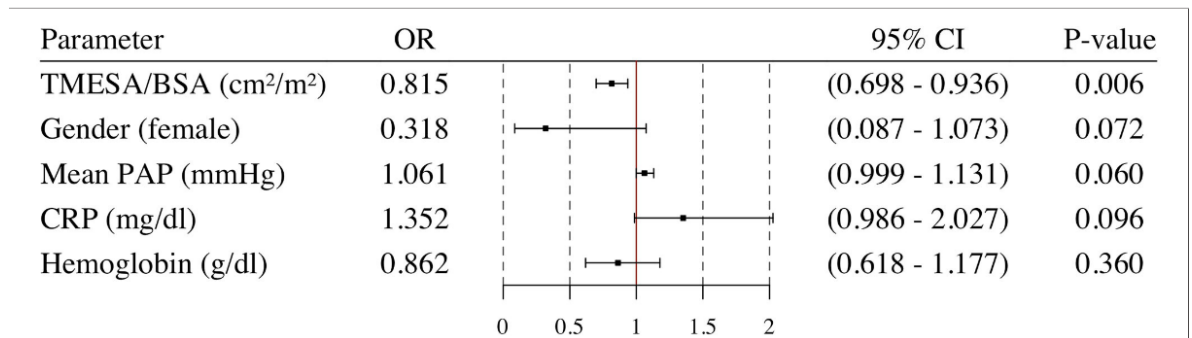


FIGURE 8 | Multivariable logistic regression analysis. Odds ratio and 95% confidence interval calculated in a multivariable logistic regression analysis for TMESA/BSA adjusted for Gender, mean PAP, CRP and hemoglobin. Endpoint: death or emergency VAD implantation during the HU waiting time. VAD, ventricular assist device; TMESA/BSA, total area of the erector spinae muscles/body surface area; PAP, pulmonary artery pressure; CRP, C-reactive protein; HU, high urgent.

and Kittleson (25). Gimeno-Santos et al. were able to demonstrate the feasibility, safety, and potential benefit of a tailored exercise program during the waiting time for heart transplantation in 19 patients (28).

In some patients, VAD implantation could be a therapeutic option for disease-dependent sarcopenia, thereby optimizing the patient's status prior to cardiac transplantation. Maurer et al. and Jha et al. demonstrated the potential reversibility of frailty and therefore of impaired muscle function 2–6 months after VAD implantation without an exercise program when heart failure treatment was sufficient (29, 30). Physical training in particular should be safer and more efficient in VAD patients than in patients on inotropic support waiting without a VAD. The position paper of the European Society of Cardiology by Adamopoulos et al. highlights the benefits and limitations of exercise training in VAD patients (31). Although the surgery is more complex in patients on VAD support prior to heart transplantation, the outcome of patients with and without VAD implantation prior to cardiac transplantation is comparable (32).

Possible Strategy Based on the Findings

Muscle area evaluation seems to be a valuable tool for additional risk stratification. The standard evaluation process of advanced heart failure patients should include screening for reduced muscle mass.

Based on gender, weight, height, blood type, and availability of donor organs, the waiting time can be estimated and differs between regions. In patients with a reduced muscle mass (TMESA/BSA ≤ 17.2 cm²/m²) and longer estimated waiting times, VAD implantation as a “bridge to transplantability” and specialized prehabilitation and nutrition programs to stop the progression of heart failure-associated cachexia, sarcopenia, and frailty should be considered as a possible treatment approach.

Study Limitations

This cohort represents the experience of a single center; therefore, it is not robust against systematic influencers caused by intrahospital standard procedures, such as the timing of emergency VAD implantation. In all our patients, long-term mechanical circulatory support with loss of the status “high urgent” was chosen, where possible, over stabilization with a short-term circulatory support like ECMO or Impella and continued listing in the high-urgency status, since the length of the waiting time is not predictable.

Patients were spared additional radiation in this retrospective analysis by using the standard CT for the evaluation; however, a

more standardized protocol including the exact timing of the CT and standardization of the contrast agent regimen might improve the significance and allow the measurement of muscle density as a potential surrogate for muscle quality.

According to our analysis, the impact of reduced muscle mass increases with the waiting time. Although this can be explained pathophysiologically, it warrants the support of prospective studies.

CONCLUSIONS

Muscle mass represented by TMESA/BSA at the time of listing for heart transplantation was a relevant risk factor for emergency VAD implantation or death during the HU waiting time prior to heart transplantation. Routine evaluation of muscle mass could identify patients at risk for decompensation during the waiting time and could help optimize the timing of VAD support.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data analyzed in this study is subject to the following licenses/restrictions: Privacy policy for medical data. Requests to access these datasets should be directed to roehrich@dhzb.de.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of Charité–Universitätsmedizin Berlin (EA2/236/17). Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

LR and FS administrative support and collection and assembly of data. LR, IJ, LK, NS, MH, JK, EP, CK, VF, and FS provision of study materials or patients. LR, SS, SK, JSt, and FS statistics, data analysis, and interpretation. All the authors concept and design, article draft, critical revision of article, and approval of article.

FUNDING

LR reports a research grant (Kaltenbach doctoral stipendium) from German Heart Foundation during the conduct of the study (K/38/18).

REFERENCES

- Smits JM. Actual situation in Eurotransplant regarding high urgent heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* (2012) 42:609–11. doi: 10.1093/ejcts/ezs424
- Smits JM, de Vries E, De Pauw M, Zuckermann A, Rahmel A, Meiser B, et al. Is it time for a cardiac allocation score? First results from the Eurotransplant pilot study on a survival benefit-based heart allocation. *J Heart Lung Transplant.* (2013) 32:873–80. doi: 10.1016/j.healun.2013.03.015
- Eurotransplant Statistics. *Waiting List Removals.* (2019). Available online at: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=WL+removals&search_organ=&search_region=&search_period=&search_characteristic=&search_text=&search_collection= (accessed December 26, 2020).
- Hsieh EM, Thuita L, McNamara DM, Rogers JG, Valapour M, Goldberg LR, et al. Transplantation of Hearts to Maximize Survival (THEMIS) investigators. variables of importance in the scientific registry of transplant recipients database predictive of heart transplant waitlist






- mortality. *Am J Transplant.* (2019) 19:2067–76. doi: 10.1111/ajt.15265
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular health study collaborative research group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* (2001) 56:M146–56. doi: 10.1093/geron/56.3.M146
 6. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Writing group for the European Working Group on Sarcopenia in older people 2 (EWGSOP2), and the extended group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* (2019) 48:601. doi: 10.1093/ageing/afz046
 7. McAdams-DeMarco MA, Ying II, Thomas AG, Warsame F, Shaffer AA, Haugen CE, et al. Frailty, inflammatory markers, and waitlist mortality among patients with end-stage renal disease in a prospective cohort study. *Transplantation.* (2018) 102:1740–6. doi: 10.1097/TP.0000000000000213
 8. Pérez Fernández M, Martínez Miguel P, Ying H, Haugen CE, Chu NM, Rodríguez Puyol DM, et al. Comorbidity, frailty, and waitlist mortality among kidney transplant candidates of all ages. *Am J Nephrol.* (2019) 49:103–110. doi: 10.1159/000496061
 9. Montgomery E, Macdonald PS, Newton PJ, Chang S, Jha SR, Hannu MK, et al. Frailty as a predictor of mortality in patients with interstitial lung disease referred for lung transplantation. *Transplantation.* (2020) 104:864–72. doi: 10.1097/TP.0000000000002901
 10. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, Kappus MR, Dunn MA, McAdams-DeMarco M, et al. Frailty associated with waitlist mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in a multicenter study. *Gastroenterology.* (2019) 156:1675–82. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.028
 11. Haugen CE, McAdams-DeMarco M, Verna EC, Rahimi RS, Kappus MR, Dunn MA, et al. Association between liver transplant wait-list mortality and frailty based on body mass index. *JAMA Surg.* (2019) 154:1103–9. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2845
 12. Liu J, Yang BQ, Itoh A, Masood MB, Hartupce JC, Schilling JD. Impact of new unos allocation criteria on heart transplant practices and outcomes. *Transplant Direct.* (2020) 7:e642. doi: 10.1097/TXD.00000000000001088
 13. Organ Procurement and Transplantation Network. *Adult Heart Allocation.* (2018). Available online at: <https://optn.transplant.hrsa.gov/learn/professional-education/adult-heart-allocation/> (accessed April 13, 2021).
 14. Eurotransplant Manual Professionals. *Chapter 6: ET Thoracic Allocation System (ETHAS).* (2021). Available online at: <https://www.eurotransplant.org/professionals/eurotransplant-manual/> (accessed February 20, 2021).
 15. Minegishi Y, Inoue S, Sato K, Abe K, Murano H, Furuyama K, et al. Smaller erector spinae muscle size is associated with inability to recover activities of daily living after pneumonia treatment. *Respir Investig.* (2019) 57:191–7. doi: 10.1016/j.resinv.2018.11.002
 16. Miller JA, Harris K, Roche C, Dhillon S, Battoo A, Demmy T, et al. Sarcopenia is a predictor of outcomes after lobectomy. *J Thorac Dis.* (2018) 10:432–40. doi: 10.21037/jtd.2017.12.39
 17. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JB, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. European working group on sarcopenia in older people. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing.* (2010) 39:412–23. doi: 10.1093/ageing/afq034
 18. Wang FZ, Sun H, Zhou J, Sun LL, Pan SN. Reliability and validity of abdominal skeletal muscle area measurement using magnetic resonance imaging. *Acad Radiol.* (2020) 28:S1076–6332(20)30552–3. doi: 10.1016/j.acra.2020.09.013
 19. Tanimura K, Sato S, Fuseya Y, Hasegawa K, Uemasu K, Sato A, et al. Quantitative assessment of erector spinae muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Novel chest computed tomography-derived index for prognosis. *Ann Am Thorac Soc.* (2016) 13:334–41. doi: 10.1513/AnnalsATS.201507-446OC
 20. Oh J, Song IK, Nam JS, Lee SW, Lee EH, Choi IC. Sarcopenia as a prognostic factor for outcomes after isolated tricuspid valve surgery. *J Cardiol.* (2020) 76:585–92. doi: 10.1016/j.jcc.2020.07.010
 21. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RI, Sanyal AJ, et al. MELD-XI: a rational approach to “sickest first” liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl.* (2007) 13:30–7. doi: 10.1002/lt.20906
 22. Denfeld QF, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* (2017) 236:283–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.153
 23. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, et al. Heart Failure association/european society of cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* (2019) 21:1299–305. doi: 10.1002/ehf.1611
 24. Smits JM, Deng MC, Hummel M, De Meester J, Schoendube F, Scheld HH, et al. Comparative outcome and clinical profiles in transplantation (COCPIT) study group. A prognostic model for predicting waiting-list mortality for a total national cohort of adult heart-transplant candidates. *Transplantation.* (2003) 76:1185–9. doi: 10.1097/01.TP.0000091171.82384.33
 25. Leng SX, Kittleson MM. Beyond the eyeball test: impact and potential mechanisms of frailty in heart transplant candidates. *J Heart Lung Transplant.* (2021) 40:95–8. doi: 10.1016/j.healun.2020.12.004
 26. Preoperative Nutritional Optimization and Physical Exercise for Patients Scheduled for Elective Implantation for a Left-Ventricular Assist Device (PROPER-LVAD). Available online at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04205760?term=proper+VAD&draw=1&rank=1> (accessed April 30, 2021).
 27. McCann M, Stamp N, Ngui A, Litton E. Cardiac Prehabilitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* (2019) 33:2255–65. doi: 10.1053/j.jvca.2019.01.023
 28. Gimeno-Santos E, Coca-Martinez M, Arguis MJ, Navarro R, Lopez-Hernandez A, Castel MA, et al. Multimodal prehabilitation as a promising strategy for preventing physical deconditioning on the heart transplant waiting list. *Eur J Prev Cardiol.* (2020) 27:2367–70. doi: 10.1177/2047487319889709
 29. Maurer MS, Horn E, Reyentovich A, Dickson VV, Pinney S, Goldwater D, et al. Can a left ventricular assist device in individuals with advanced systolic heart failure improve or reverse frailty? *J Am Geriatr Soc.* (2017) 65:2383–90. doi: 10.1111/jgs.15124
 30. Jha SR, Hannu MK, Newton PJ, Wilhelm K, Hayward CS, Jabbour A, et al. Reversibility of frailty after bridge-to-transplant ventricular assist device implantation or heart transplantation. *Transplant Direct.* (2017) 3:e167. doi: 10.1097/TXD.0000000000000690
 31. Adamopoulos S, Corrà U, Laoutaris ID, Pistono M, Agostoni PG, Coats AJS, et al. Exercise training in patients with ventricular assist devices: a review of the evidence and practical advice. A position paper from the committee on exercise physiology and training and the committee of advanced heart failure of the heart failure association of the european society of cardiology. *Eur J Heart Fail.* (2019) 21:3–13. doi: 10.1002/ehf.1352
 32. International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry Data Slides. *Adult Heart Transplantation Statistics.* (2019). Available online at: <https://ishlregistries.org/registries/slides.asp?year1toDisplay=2019> (accessed February 20, 2021).
 33. Belletti A, Jacobs S, Affronti G, Mladenow A, Landoni G, Falk V, et al. Incidence and predictors of postoperative need for high-dose inotropic support in patients undergoing cardiac surgery for infective endocarditis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* (2018) 32:2528–36. doi: 10.1053/j.jvca.2017.12.015
- Conflict of Interest:** VF reports grants from Medtronic GmbH, Abbott GmbH & Co. KG, Boston Scientific, Edwards Lifesciences, JOYEC/CryoLife and other financial activities from Berlin Heart, Biotronik SE & Co., Novartis Pharma GmbH, Zurich Heart outside of the submitted work. FS reports other financial activities from Novartis, Abbott, Orion Pharma, Astra Zeneca and non-financial support from Medtronic outside of the submitted work. IR reports grants from German Heart Foundation during the conduct of the study, share holdings of Allianz SE, Carl Zeiss Meditec AG, CompuGroup Medical SE & Co. KGaA, Evotec SE, Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA outside of the submitted work.
- The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial

relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Roehrich, Suendermann, Just, Kopp Fernandes, Schnetler, Kelle, Solowjowa, Stein, Hummel, Knierim, Potapov, Kuosalla, Falk and Schoenrath. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation

Luise Roehrich^{1,2,3*} , Simon H. Sündermann^{1,2,4} , Isabell Anna Just^{1,2} , Laurenz Kopp Fernandes¹, Julia Stein¹, Natalia Solowjowa¹ , Johanna Mulzer¹ , Marcus Mueller¹, Manfred Hummel⁵, Jan Knierim¹ , Evgenij Potapov^{1,2} , Volkmar Falk^{1,2,4,6}  and Felix Schoenrath^{1,2} 

¹Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, German Heart Center Berlin, Augustenburger Platz 1, Berlin, 13353, Germany; ²DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany; ³German Heart Foundation, Frankfurt am Main, Germany; ⁴Department of Cardiovascular Surgery, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Germany; ⁵Paulinen Hospital, Berlin, Germany; and ⁶Department of Health Sciences and Technology, ETH Zürich, Zürich, Switzerland

Abstract

Aims Assessing frailty and sarcopenia is considered a valuable cornerstone of perioperative risk stratification in advanced heart failure patients. The lack of an international consensus on a diagnostic standard impedes its implementation in the clinical routine. This study aimed to compare the feasibility and prognostic impact of different assessment tools in patients undergoing continuous-flow left ventricular assist device (cf-LVAD) implantation.

Methods and results We prospectively compared feasibility and prognostic values of six frailty/sarcopenia assessment methods in 94 patients prior to cf-LVAD implantation: bioelectrical impedance analysis (BIA), computed tomography (CT)-based measurement of two muscle areas/body surface area [erector spinae muscle (TMESA/BSA) and iliopsoas muscle (TPA/BSA)], physical performance tests [grip strength, 6 min walk test (6MWT)] and Rockwood Clinical Frailty Scale (RCFS). Six-month mortality and/or prolonged ventilation time >95 h was defined as the primary endpoint. BIA and CT showed full feasibility (100%); physical performance and RCFS was limited due to patients' clinical status (feasibility: 87% grip strength, 62% 6MWT, 88% RCFS). Phase angle derived by BIA showed the best results regarding the prognostic value for 6 month mortality and/or prolonged ventilation time >95 h (odds ratio (OR) 0.66 [95% confidence interval (CI): 0.46–0.92], $P = 0.019$; area under the curve (AUC) 0.65). It provided incremental value to the clinical risk assessment of EuroSCORE II: C-index of the combined model was 0.75 [95% CI: 0.651–0.848] compared with C-index of EuroSCORE II alone, which was 0.73 (95% CI: 0.633–0.835).

Six-month survival was decreased in patients with reduced body cell mass derived by BIA or reduced muscle area in the CT scan compared with patients with normal values: body cell mass 65% (95% CI: 51.8–81.6%) vs. 83% (95% CI: 74.0–93.9%); $P = 0.03$, TMESA/BSA 65% (95% CI: 51.2–82.2%) vs. 82% (95% CI: 73.2–93.0%); $P = 0.032$ and TPA/BSA 66% (95% CI: 53.7–81.0%) vs. 85% (95% CI: 75.0–95.8%); $P = 0.035$.

Conclusions Bioelectrical impedance analysis parameters and CT measurements were shown to be suitable to predict 6-month mortality and/or prolonged ventilation time >95 h in patients with advanced heart failure prior to cf-LVAD implantation. Phase angle had the best predictive capacity and sarcopenia diagnosed by reduced body cell mass in BIA or muscle area in CT was associated with a decreased 6 month survival.

Keywords Ventricular assist device; Frailty evaluation; Sarcopenia; Advanced heart failure; Bioelectrical impedance analysis

Received: 5 February 2021; Revised: 7 November 2021; Accepted: 2 December 2021

*Correspondence to: Luise Roehrich, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, German Heart Center Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany.

Tel: +49 30 4593 2000. Email: roehrich@dhzb.de

Clinical registration number: NCT04222400.

Number of ethics approval: EA2/236/17.

Introduction

Identifying patients who are suitable for continuous-flow left ventricular assist device (cf-LVAD) implantation remains crucial, especially prior to early implantation [Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support Scale (INTERMACS) level \geq IV] and in view of the rising number of implantations as destination therapy.^{1,2} A chronological age over 65 years appears to adversely affect the results of cf-LVAD surgery.^{3,4} However, the prognostic impact of frailty, as a surrogate for advanced biological age, on the outcome is considered to be superior in cardiac patients.^{5,6,7} Moreover, several trials have identified frailty as an important risk factor for an adverse outcome after cf-LVAD implantation.^{5,8,9,10} Accordingly, the current European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS) expert consensus paper concerning long-term mechanical circulatory support recommends the evaluation of frailty prior to cf-LVAD implantation.¹¹

Frailty is a potentially reversible state characterized by a reduced resilience against stressors due to a multifactorial process resulting in an instability of homeostasis.^{12,13} The clinical manifestation resembles symptoms of advanced heart failure (AHF), including exhaustion, weakness and cachexia, which lead to exercise intolerance, sarcopenia and dependency on help.¹⁴ A joint pathological pathway is suspected; therefore, distinguishing frailty from the symptoms of heart failure remains extraordinarily challenging^{10,15}: Depending on the cohort and the assessment tool used, the estimated prevalence of frailty in advanced heart failure patients varies widely (7–70%) in different studies, but overall appears to be increased compared with the general population.^{5,9,16,17}

Physicians' options for frailty evaluation include bioelectrical impedance analysis (BIA), image-supported measurement of muscle areas, physical performance tests and questionnaires. To date, an internationally acknowledged consensus on a diagnostic gold standard is lacking. This hampers the implementation of frailty assessments in the routine evaluation of patients.

Addressing this unmet clinical need, this study was designed to prospectively compare different frailty assessment tools in advanced heart failure patients prior to cf-LVAD implantation with regard to their feasibility and prognostic impact.

Materials and methods

1. Frailty assessments

a. Bioelectrical impedance analysis

Bioelectrical impedance analysis estimates the body's composition by measuring tissue resistance at different frequencies. While body fluids resemble an ohmic resistance, cells act like

a capacitor. The phase angle is calculated from the resulting phase shift between current and voltage in the current circuit. Independently from body weight, it allows for measuring three major prognostic domains¹⁸: cell integrity as a marker of frailty/biological age, quantitative body cell mass as a surrogate for sarcopenia and fluid balance estimation as an indicator of the decompensation state of heart failure.^{19–24} As previously described by Mullie *et al.*, a phase angle $\leq 4.5^\circ$ was defined as frail.²⁴ Body cell mass ≤ 27 kg, total body water ≥ 50 L were defined as pathological according to the normal values provided by the BIA device manufacturer Data Input GmbH.²⁵

We used the portable body composition analyser NUTRIGUARD-MS (data input GmbH, Germany) for the BIA measurement. The setup was standardized according to the manufacturer's recommendations and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) guidelines.^{25–27}

b. Image-based sarcopenia assessments

As a diagnostic tool for sarcopenia, muscle quantity was assessed by measuring the total muscle areas of the erector spinae muscle (TMESA) at the level of thoracic vertebra Th12 and of its physiological antagonist, the iliopsoas muscle (TPA), at the level of lumbar vertebra L4 in a single, axial image of a computed tomography (CT) scan.^{28,29} Both were indexed for body surface area (BSA) which was calculated using the DuBois formula to balance for body constitution.³⁰ The threshold for sarcopenia was defined by TMESA/BSA ≤ 17.2 cm²/m², referring to the results of Minegishi *et al.*³¹ With no comparable cut-off value in the literature, the TPA/BSA cut-off was derived empirically from our data with ≤ 12.5 cm²/m².

c. Physical performance: grip strength and 6 minute walk test

Muscle quality and functional status were evaluated using a dynamometer (type SAEHAN™, Korea) to measure grip strength.^{32–33} The mean of three consecutive measurements was calculated. Patients were asked not to rest their arms on their elbows and were allowed to take any position they deemed comfortable. A reduced grip strength dependent on gender and body mass index was defined according to the cut-off chosen in the frailty phenotype and the recommendations of the European consensus on definition and diagnosis of sarcopenia.^{12,14}

A 6 minute walk test (6MWT) was performed according to the guidelines of the American Thoracic Society.^{34,35} Here, a walking distance ≤ 300 m, equalling a gait speed below 0.8 m/s as used in the frailty phenotype,¹² or inability to complete the started test with a walking time below 5 min was defined as impaired.

d. Rockwood Clinical Frailty Scale

The Rockwood Clinical Frailty Scale is a nine-step scale that allows physicians to evaluate frailty with regard to patients' deficits, physical activity and their dependence on help to manage their life.³⁶ Frailty was defined as Classes 5–9 according to Rockwood Clinical Frailty Scale.³⁶

2. Study design

We prospectively evaluated six frailty/sarcopenia assessments in patients prior to cf-LVAD implantation.

First, we compared the preoperative feasibility and restrictive factors of the assessments in our cohort.

Second, we calculated the predictive value of frailty test results in two predefined outcome-related indicator groups: Group A died within 6 months after surgery and/or had a prolonged postoperative mechanical ventilation time >95 h, which has an economic impact according to the DRG (diagnosis-related groups) system.^{37–40} The combination of 6 month mortality and prolonged ventilation time served as our primary endpoint.

Biermann *et al.* described the definition of ventilation time according to the DRG system in Germany: a ventilation time >95 h is considered long-term ventilation.⁴¹ The starting point is the connection to the ventilation machine, independent of the mode. However, in case of intubation within the scope of surgery, time on a ventilation machine is only considered ventilated time if it exceeds 24 h after the end of surgery or if the patients were preoperatively ventilated.⁴¹ Therefore, patients without preoperative ventilation time and who are extubated within 24 h after surgery were recorded with a ventilation time of 0 h. Group B was extubated within 95 h and survived at least 6 months.

In a secondary analysis we evaluated the predictive value of the assessments with respect to 6 month survival alone.

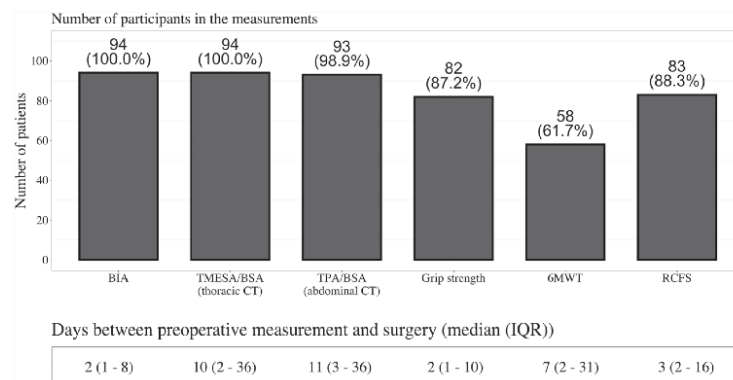
3. Patient cohort, clinical data, and data collection

Frailty assessments were conducted as part of the evaluation process in 94 patients who were referred to our centre for advanced heart failure therapy (cf-LVAD implantation or heart transplantation). The median time between frailty assessment and surgery, along with a number of measurements, is displayed in *Figure 1*. Twenty patients were scheduled for heart transplantation and were initially listed in a 'high urgent' status, but underwent emergency cf-LVAD implantation due to clinical deterioration during the waiting time. Their frailty assessments were carried out at the time of listing in a 'high urgent' status for heart transplantation.

All measurements were conducted by the same specially trained examiner.

Therapeutical decisions were made according to current guidelines/intrahospital standards and were not influenced by the results of the frailty assessments.¹¹ Due to concerns about exposure to radiation, only clinically indicated CT scans were conducted and analysed. The intrahospital protocol for patient evaluation for advanced heart failure therapies includes a preoperative CT scan to exclude malignancies and current infection as well as surgical planning. The data were collected and managed in a Research Electronic Data Capture platform (REDCap) database.⁴² The trial was approved by the ethics committee of the *Charité—Universitätsmedizin Berlin* (EA2/236/17) and registered online (<https://clinicaltrials.gov/>) under clinical registration number NCT04222400.

Figure 1 Feasibility of frailty/sarcopenia assessments. Number and percentage of patients, who participated in the measurements and description of time between measurement and cf-LVAD implantation. Abbreviations: BIA = bioelectrical impedance analysis; TMESA/BSA = total muscle areas of the erector spinae muscle/body surface area; TPA/BSA = total muscle areas of the iliopsoas muscle/body surface area; 6MWT = 6 minute walk test; RCFS = Rockwood Clinical Frailty Scale.



4. Statistical methods

Patients who were not able to perform the frailty assessment were excluded from the affected calculations in the analysis. Ordinal and nominal parameters were described in numbers and percentages, with a χ^2 test performed to compare data between groups. Metric values were analysed using Student's *t* test or the Mann–Whitney *U* test, as appropriate. For normally distributed values, the mean value with the standard deviation was indicated; for other distributions, the median with the first and third quartile was declared. A receiver operating characteristic and the area under the curve were (AUC) calculated for each frailty assessment. Univariate logistic regression was calculated to determine the odds ratio (OR). A multivariable logistic regression analysis was conducted to adjust the three most promising frailty/sarcopenia assessments for clinical risk factors represented by

EuroSCORE II and C-indices were compared. Survival of patients with normal test results vs. patients with pathological findings (separately for each assessment) was graphically displayed by Kaplan–Meier curves and compared by log-rank test.

A *P* value <0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed using the statistics program R Version 3.6.2. All *p*-values should be read descriptively.

Results

1. Baseline characteristics

Between April 2018 and February 2019, 110 AHF patients underwent cf-LVAD implantation in our centre. Ninety-four

Table 1 Baseline characteristics

Parameter	Level	Overall cohort (<i>N</i> = 94)	Group comparison		<i>P</i> value
			Group A (<i>N</i> = 53)	Group B (<i>N</i> = 41)	
Gender	Female	10 (10.6%)	5 (9.4%)	5 (12.2%)	0.926
	Male	84 (89.4%)	48 (90.6%)	36 (87.8%)	
Age (years)		59.00 [53.25, 65.00]	61.00 [55.00, 66.00]	58.00 [53.00, 63.00]	0.087
Weight (kg)		87.05 [76.15, 99.28]	88.70 [76.00, 103.00]	85.80 [77.30, 95.00]	0.617
Height (m)		1.78 (0.08)	1.76 (0.08)	1.80 (0.08)	0.076
Body surface (m ²)		2.07 (0.20)	2.07 (0.23)	2.07 (0.17)	0.953
BMI (kg/m ²)		27.50 [25.00, 32.00]	29.00 [25.00, 33.00]	27.00 [25.00, 30.00]	0.208
Disease	CAD	49 (52.1%)	33 (62.3%)	16 (39.0%)	0.036
	DCMP	41 (43.6%)	17 (32.1%)	24 (58.5%)	
	Other	4 (4.3%)	3 (5.7%)	1 (2.4%)	
NYHA	II	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0.21
	III	28 (29.8%)	13 (24.5%)	15 (36.6%)	
	IV	65 (69.1%)	40 (75.5%)	25 (61.0%)	
	V	20 (21.3%)	15 (28.3%)	5 (12.2%)	
INTERMACS	I	33 (35.1%)	18 (34.0%)	15 (36.6%)	0.262
	II	15 (16.0%)	8 (15.1%)	7 (17.1%)	
	III	25 (26.6%)	11 (20.8%)	14 (34.1%)	
	IV	1 (1.1%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	
EuroSCORE II (%)		17.87 [9.17, 29.04]	23.48 [14.32, 39.87]	13.05 [6.57, 18.67]	<0.001
Inotropic score		8.29 [4.76, 17.44]	8.50 [5.25, 19.87]	6.08 [4.47, 15.60]	0.147
cf-LVAD	HeartMate III	21 (22.3%)	12 (22.6%)	9 (22.0%)	1.000
	HeartWare	73 (77.7%)	41 (77.4%)	32 (78.0%)	
Haemoglobin (g/dL)		10.80 [9.30, 12.70]	10.60 [8.60, 12.00]	11.65 [10.12, 12.93]	0.043
Haematocrit (%)		33.20 [28.50, 38.40]	31.70 [26.30, 38.00]	35.10 [31.17, 39.08]	0.068
Creatinine (mg/dL)		1.40 [1.00, 1.90]	1.60 [1.20, 2.10]	1.30 [1.00, 1.63]	0.063
Albumin (g/dL)		3.10 [2.50, 3.50]	2.70 [2.10, 3.42]	3.40 [3.00, 3.60]	0.003
CRP (mg/dL)		2.80 [1.00, 8.50]	4.30 [1.40, 10.40]	1.60 [0.48, 4.62]	0.011
Bilirubin (mg/dL)		1.00 [0.68, 1.70]	1.00 [0.73, 1.70]	0.96 [0.66, 1.70]	0.519
NT-proBNP (pg/dL)		10,669.51 (10,628.35)	12,395.49 (12,677.16)	8,766.51 (7,488.13)	0.123
Lactate (mg/dL)		9.00 [6.00, 12.00]	9.50 [7.75, 12.25]	6.00 [5.00, 10.50]	0.005
6 month mortality	Yes	23 (24.5%)	23 (43.4%)	0 (0.0%)	<0.001
	No	71 (75.5%)	30 (56.6%)	41 (100.0%)	
Survival time (days)		614 [286, 734]	477 [66, 644]	716 [596, 763]	<0.001
Length of ICU stay (days)		17.50 [7.00, 40.25]	33.50 [14.50, 55.50]	7.00 [4.75, 15.50]	<0.001
Length of stay (days)		45.00 [28.25, 82.75]	58.00 [35.00, 107.00]	36.00 [26.00, 58.00]	0.006
Ventilation time (hours)		106.50 [22.75, 626.25]	567.00 [239.00, 943.00]	22.00 [0.00, 34.00]	

Baseline characteristics of all patients and comparison of patients with ventilation time >95 h and/or death within 6 months of surgery (Group A) vs. patients with ventilation time <95 h and minimum survival of 6 months after surgery (Group B). Values are stated as number (%), mean (standard deviation) or median [interquartile range], and groups were compared with Student's *t* test, Mann–Whitney *U* test or χ^2 test as appropriate.

Abbreviations: BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; DCMP, dilated cardiomyopathy.

Table 2 Frailty assessments

Parameter	Overall cohort N = 94	Group comparison		P value
		Group A N = 53	Group B N = 41	
Phase angle (°)	4.10 [3.20, 4.97]	3.70 [3.00, 4.70]	4.30 [3.90, 5.10]	0.015
Body water (L)	52.50 [44.67, 58.57]	54.10 [45.20, 60.30]	51.00 [43.50, 54.40]	0.061
Extracellular water (L)	24.45 [19.52, 29.17]	25.60 [19.60, 30.70]	22.60 [19.50, 25.60]	0.037
Intracellular water (L)	28.10 [25.15, 29.87]	28.00 [25.10, 31.00]	28.50 [25.30, 29.30]	0.356
Body cell mass (kg)	27.95 [23.83, 33.10]	27.10 [23.70, 33.20]	28.90 [24.00, 32.80]	0.437
TMESS/BSA (cm ² /m ²)	18.68 [15.44, 21.04]	18.34 [14.87, 21.26]	18.90 [16.11, 20.75]	0.522
TPA/BSA (cm ² /m ²)	12.49 [10.67, 14.02]	12.16 [10.50, 13.46]	12.86 [10.91, 14.91]	0.132
Grip strength (kg)	30.00 [24.00, 39.00]	29.00 [24.00, 38.00]	31.00 [25.00, 39.00]	0.430
Grip strength/weight (%)	33.70 [27.43, 43.93]	32.63 [25.05, 41.18]	36.50 [29.55, 48.48]	0.196
Walking distance (m)	274.00 [170.50, 347.75]	282.00 [184.00, 349.50]	255.00 [154.50, 341.00]	0.518
Rockwood Clinical Frailty Scale				0.194
2-Well	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	
3-Managing well	3 (3.6%)	1 (2.4%)	2 (4.9%)	
4-Vulnerable	19 (22.9%)	10 (23.8%)	9 (22.0%)	
5-Mildly frail	19 (22.9%)	8 (19.0%)	11 (26.8%)	
6-Moderately frail	20 (24.1%)	12 (28.6%)	8 (19.5%)	
7-Severely frail	16 (19.3%)	6 (14.3%)	10 (24.4%)	
8-Very severely frail	5 (6.0%)	5 (11.9%)	0 (0.0%)	

Results of the frailty/sarcopenia measurements for all patients and patients with a ventilation time >95 h and/or death within 6 months after surgery (Group A) vs. patients with ventilation time <95 h and minimum survival of 6 months after surgery (Group B). Values are stated as numbers (%) or median [interquartile range], and groups were compared with Mann-Whitney U test or χ^2 test as appropriate.

Abbreviations: TMESS/BSA, total m. erector spinae muscle area/body surface area; TPA/BSA, total area of m. iliopsoas/body surface area.

(85%) adults were included in this analysis and gave written informed consent. Fifteen patients were not asked due to logistical reasons, for example, patients who were referred from another hospital directly to our operating room, without time for a frailty assessment in between. One patient refused participation. Baseline characteristics are displayed in *Table 1*. The level of inotropic support is represented by the inotropic score.⁴³

Group A (adverse outcome) included 53 (56%) patients: the overall 6 month mortality was 25%, and 48 (51%) patients needed prolonged mechanical ventilation for more than 95 h. Eighteen (38%) of the patients with prolonged ventilation died within a period of 6 months.

2. Feasibility of the frailty assessments

No serious adverse events occurred during or after the measurements. BIA and CT were available without limitation, although one scan did not include level L4. Grip strength was conducted in 82 (87%) patients and was limited mainly due to cardiopulmonary instability (INTERMACS 1&2 or short-term circulatory support) ($n = 12$; 13%). Limiting factors for the availability of the 6MWT in 36 (38%) cases were low central venous O₂ saturation, haemodynamic instability despite inotropic support or preoperative treatment in the intensive care unit, including short-term circulatory support ($n = 30$; 32%) and sedation/preoperative mechanical ventilation alone ($n = 3$; 3%). Symptoms most commonly reported by patients during the 6MWT were shortness of breath, stable angina pectoris, weakness and orthopaedic problems; in 3 (3%) patients these symptoms were so strong that they were not able to proceed with the 6MWT. Conducting the Rockwood Clinical Frailty Scale was not possible in 11 patients (*Figure 1*).

3. Comparison of the impact of frailty assessments regarding the combined endpoint (6 month mortality and/or prolonged ventilation)

Group A patients had a significantly lower phase angle compared with those in group B. Further analysis of BIA parameters showed a trend towards higher total body water and extracellular water in patients of group A, whereas intracellular water and body cell mass did not differ significantly between the two groups. All other frailty/sarcopenia assessments showed no significant differences between the two groups (*Table 2*: frailty/sarcopenia assessments). The phase angle was shown to have an acceptable predictive power for 6 month mortality and/or prolonged mechanical ventilation (AUC 0.65 [95% CI: 0.535–0.758]), whereas all other frailty/sarcopenia assessments failed to exhibit a predictive power (AUC < 0.60).

The risk of belonging to Group A was reduced by 44% per 1° increase in phase angle. The groups showed a significant increase in the risk for an adverse outcome per increase in body water (4% per 1 L) and extracellular water (8% per 1 L). There was no significantly increased risk of belonging to Group A by a decrease in body cell mass, muscle mass or function (*Figure 2*).

Phase angle was not independently significant after adjusting for clinical risk; however, adding phase angle to established clinical risk factors represented by EuroSCORE II did increase the discriminating power of the risk estimation: the C-index of the combined model was 0.75 [95% confidence interval (CI): 0.651–0.848] compared with EuroSCORE II alone [C-index 0.73 (95% CI: 0.633–0.835)]. TPA/BSA showed a trend towards significance; the combined model had the highest discriminating power for the combined endpoint [C-index 0.751 (95% CI: 0.652–0.850)] (see *Figure 3*).

4. Kaplan–Meier analysis for 6 month survival

The 6 month survival of the overall cohort was 75% (95% CI: 67.3–84.7%).

Reduced muscle mass, represented by body cell mass [65% (95% CI: 51.7–81.6%) vs. 83% (95% CI: 74.0–93.9%); $P = 0.03$] or reduced muscle area in the CT measurement [TMESA/BSA 65% (95% CI: 51.2–82.2%) vs. 82% (95% CI: 73.2–93.0%); $P = 0.032$, and TPA/BSA 66% (95% CI: 53.7–81.0%) vs. 85% (95% CI: 75.0–95.8%); $P = 0.035$] were associated with a reduced 6 month survival compared with normal muscle values, whereas all other measurement were not; see *Figure 4*.

Discussion

Frailty assessments in advanced heart failure patients have several limitations attributable to their failure to discriminate between frailty and heart failure symptoms.^{10,15,44,45} An acknowledged gold standard for diagnosis is not yet available and validated cut-off values remain scarce for most measurements, especially in terminally ill patients.

One of the most widely used assessments is the Fried Frailty Phenotype developed by Fried *et al.*¹² Jha *et al.* used a modified version of this assessment to phenotype their advanced heart failure cohort prior to heart transplantation, and found a prevalence of frailty in 33% of their patients with an association between increased postoperative mortality and frailty.⁴⁶ They found also an association between frailty and NYHA class, highlighting the overlap between heart failure symptoms and frailty.⁴⁶ Accordingly, the ESC/HFA position paper on frailty in advanced heart failure patients discusses advantages and limitations of the fried frailty phenotype and its single-item components, concluding that a tailored assessment tool is necessary for advanced heart failure patients.¹⁰

Figure 2 Univariable logistic regression analysis. Odds ratio of frailty/sarcopenia assessments for the endpoint 6 month mortality and/or ventilation time >95 h. Abbreviations: CT = computed tomography; TMESA/BSA = total muscle areas of the erector spinae muscle/body surface area; TPA/BSA = total muscle areas of the iliopsoas muscle/body surface area.

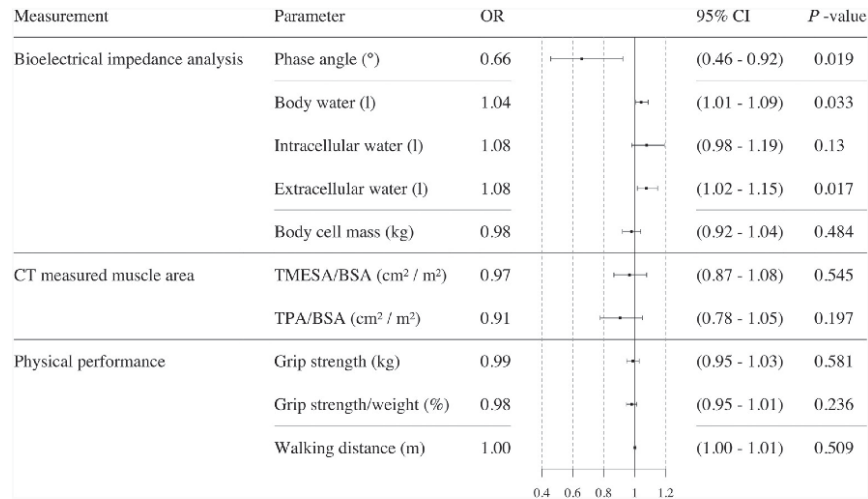
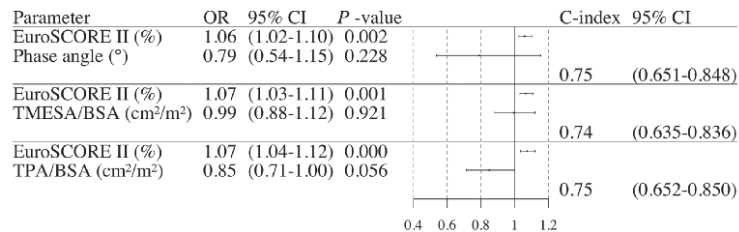


Figure 3 Multivariable logistic regression analysis. Odds ratio and statement of the C-index of frailty/sarcopenia assessments adjusted for clinical risk represented by EuroSCORE II in a multivariable logistic regression analysis for the endpoint 6-month mortality and/or ventilation time >95 h. Abbreviations: TMESA/BSA = total muscle areas of the erector spinae muscle/body surface area; TPA/BSA = total muscle areas of the iliopsoas muscle/body surface area.



Therefore, we omitted self-reported exhaustion and low physical activity due to the obvious difficulties of distinguishing these parameters, especially in advanced heart failure patients. We included BIA and estimation of the muscle areas in a CT as two objective measurements of muscle mass. The question about unintentional weight loss was abandoned, because loss of body weight caused by sarcopenia may be masked by oedema or induced by the use of diuretics in advanced heart failure patients. We extracted the physical performance assessment by estimating the walking ability and grip strength from the fried frailty phenotype for our analysis. We also included the Rockwood Clinical Frailty Scale.

Most frailty tools including the fried frailty phenotype are validated for patients aged >65 years,¹² while most patients undergoing cf-LVAD implantation are younger. In large regis-

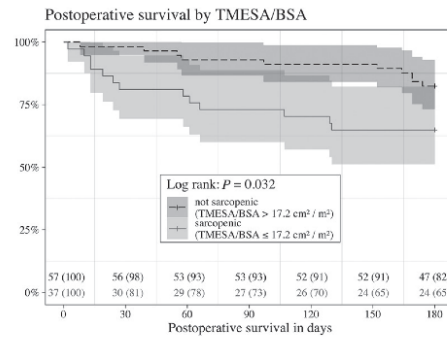
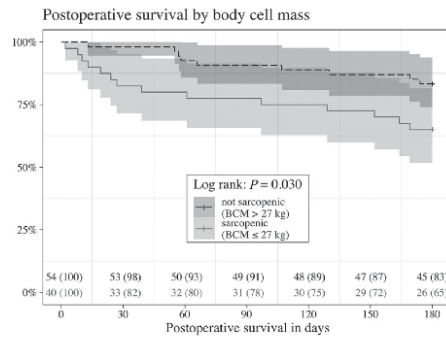
tries, 60% of patients undergoing cf-LVAD implantation are aged 50–60 years and only 12% are older than 70 years.⁴⁷ In our cohort, 73% of the patients were younger than 65 years.

Patient-centred outcomes, such as postsurgical quality of life and physical abilities after cf-LVAD implantation may also indicate a successful surgery, along with high survival rates. 20% of patients report a reduced quality of life after cf-LVAD implantation.² Prolonged postoperative ventilation is associated not only with higher mortality, but also with long-term adverse outcomes like critical illness polyneuropathy and myopathy, infections and psychological trauma.⁴⁸ Economic parameters are gaining importance as the costs of our health care system rise. Ventilation weaning, especially after prolonged ventilation, is highly dependent on muscle func-

Figure 4 Six-month survival—patients with normal measurement results (Group 1) vs. patient with reduced results (Group 2). Abbreviations: BCM = body cell mass; TMESA/BSA = total muscle areas of the erector spinae muscle/body surface area; TPA/BSA = total muscle areas of the iliopsoas muscle/body surface area; 6MWT = 6 min walk test; RCFS = Rockwood Clinical Frailty Scale.

Measurement (normal)	Group 1: Number at risk at 6 months	Group 1: Survival at 6 months	Group 2: Number at risk at 6 months	Group 2: Survival at 6 months	P-value (log rank test)
Phase angle (>4.5°)	27	77% (95% CI: 64% - 92%)	44	75% (95% CI: 64% - 87%)	0.805
Body cell mass (> 27kg)	45	83% (95% CI: 74% - 94%)	26	65% (95% CI: 52% - 82%)	0.03
Total body water (< 50l)	29	78% (95% CI: 66% - 93%)	42	74% (95% CI: 63% - 86%)	0.627
TMESA/BSA (> 17.2 cm ² /m ²)	47	82% (95% CI: 73% - 93%)	24	65% (95% CI: 51% - 82%)	0.032
TPA/BSA (> 12.5 cm ² /m ²)	39	85% (95% CI: 75% - 96%)	31	66% (95% CI: 54% - 81%)	0.035
Grip strength normal*	35	83% (95% CI: 73% - 95%)	26	65% (95% CI: 52% - 90%)	0.061
6MWT (>300m)	18	75% (95% CI: 60% - 94%)	26	76% (95% CI: 63% - 92%)	0.958
RCFS(<IV)	16	70% (95% CI: 53% - 91%)	45	75% (CI 95%: 65% - 87%)	0.622

*Cut-off values for reduced grip strength dependent on gender and BMI according to Fried Frailty Phenotype:
Men: BMI ≤ 24: ≤ 29 kg; BMI 24.1–26: ≤ 30 kg; BMI 26.1–28: ≤ 30 kg; BMI > 28 ≤ 32 kg
Women: BMI ≤ 23: ≤ 17 kg; BMI 23.1–26: ≤ 17.3 kg; BMI 26.1–29: ≤ 18 kg; BMI > 29: ≤ 21 kg



tion; therefore, we assume a direct connection between frailty/sarcopenia and the need for prolonged ventilation.

1. Feasibility of the frailty assessments

Of all evaluated methods, we were able to perform BIA in 100% of patients: Independently from active participation and exercise tolerance, it can be performed at the bedside with minimal time expenditure and no known negative side effects.⁴⁹ CT showed a comparable availability, but required a greater logistical effort, especially in sedated patients. In contrast to BIA, its usefulness for subsequent measurements for monitoring progression of frailty is limited due to the side effects of the radiation. If CT scans are performed as a routine evaluation tool for cf-LVAD implantation, it is important for the protocol to be equivalent. In our cohort, CT was not repeated if images were available from a CT scan performed in the 12 months before; therefore, perfect comparability was not given. In this situation, a CT scan may be of only lim-

ited value for assessing frailty and the durability of muscle mass measurements needs to be further explored, because short-term changes in muscle mass may not be represented in older scans. Additionally, sicker patients tend to have multiple and more recent CT scans available.

Because our cohort included patients across all INTERMACS levels, physical performance was not available for every patient. Furthermore, heart failure symptoms limited patients' physical activity, including the measurement thereof. Similarly, in their retrospective analysis of INTERMACS registry data Cooper *et al.* reported that 42% of patients were too sick to perform the 6MWT prior to cf-LVAD implantation, which is consistent with our findings.⁵⁰ Joseph *et al.* reported equivalent results in their cohort of 75 prospective LVAD patients: 41% of patients were not able to proceed with the 5 m gait speed test.⁸ According to the current INTERMACS report more than 50% of LVAD patients are reported as being in INTERMACS Level I and II prior to implantation.⁵¹ Therefore, we regard availability of the assessment tool even in the most severely ill patients as absolutely essential.

2. Outcome evaluation

a. Bioelectrical impedance analysis

In our cohort, phase angle showed the best predictive value regarding our primary endpoint compared with the other methods assessed, and patients with a lower body cell mass had a significantly lower 6 month survival: Lower phase angle, which is influenced by body water and cell mass, was associated with the endpoint and the risk of an adverse outcome increased by 44% per decreased degree in phase angle. Phase angle increased the discriminating power of established risk factors, represented here by EuroSCORE II, in the combined model for the combined endpoint. Mullie *et al.* described an association between lower phase angle and frailty diagnosed by the Short Physical Performance Battery and the frailty phenotype in cardiothoracic patients.²⁴ Higher body water in patients with adverse outcomes may indicate a reduced cell quality as a surrogate for frailty and/or higher congestion. To differentiate the impact of congestion on the phase angle from the influence of frailty on the phase angle, sequential measurements with a comparison to development of body weight, oedema, and muscle mass over a time period should be part of further research.

b. Computed tomography-based evaluation of the muscle areas

TMESA/BSA and TPA/BSA showed no predictive value for the combined endpoint of 6 month mortality and/or prolonged ventilation time >95 h, but patients with a lower muscle area of both core muscles exhibited a significantly worse 6 month survival. To the best of our knowledge, this is the first analysis of TMESA/BSA in the context of cf-LVAD implantation; however, Minegishi *et al.* reported an association between TMESA/BSA and an unfavourable outcome after pneumonia.³¹ Miller *et al.* found an increased 30 day mortality or prolonged hospital stay in patients with a reduced TMESA area standardized for body height after lobectomy.²⁸

In combination with a clinical risk assessment, TPA/BSA showed a trend towards significance and increased the discriminating power of EuroSCORE II. The impact of sarcopenia diagnosed by TPA in patients after cf-LVAD implantation on prolonged hospital stay or inpatient death was previously described by Heberton *et al.*²⁹; however, they could not find a significant difference in the overall 3 year mortality. Their measurement modalities differed slightly from ours, therefore, we were unable to use their cut-off value, but their results on a suitable cut-off were comparable with ours (12.0 cm²/m² for males vs 12.5 cm²/m² in our mostly male cohort).

Calculations regarding muscle density, which could provide more information about the fat and water content in the muscles, were limited due to the difference in contrast agent utilization in our cohort and alterations in contrast agent

travel time due to the impaired cardiac output, which allows no appropriate adjustment for these confounders.⁵²

c. Physical performance tests

Physical performance is reported to be impaired in AHF patients due to a floor effect caused by the nature of the disease.^{8,10} Joseph *et al.* studied the predictive value of grip strength prior to cf-VAD implantation in 75 patients; however, they too were unable to find an association between in-hospital death and prolonged hospital stay or ventilation time and grip strength.⁸ In accordance with these findings reduced grip strength did not reach significance with respect to the combined endpoint, nor with respect to 6 month survival in our cohort.

In their retrospective analysis of INTERMACS registry data, Cooper *et al.* confirmed our findings of a lack of difference in 1 year mortality regarding the gait speed or the 6 min walk distance.⁵⁰ Joseph *et al.* reported the same shortcomings in the prognostic value for the 5 m gait speed test.⁸ Although physical exercise including walking is encouraged in patients on short-term circulatory support, a performance evaluation would not yield reliable results for muscle quality. The influence of positive inotropic support on the results of physical performance tests and on the validity of frailty assessments in cardiogenic shock patients is still unclear. Physical performance estimated by a walking test was not a suitable assessment tool in our advanced heart failure cohort due to its limited availability and impaired prognostic value possibly caused by the overlap of heart failure symptoms and frailty.

d. Rockwood Clinical Frailty Scale

In our study, the Rockwood Clinical Frailty Scale failed to discriminate between frailty and heart failure symptoms. By definition, all patients with end-stage heart failure are life-threateningly ill and approaching the end of their life. Despite that, with regard to managing activities of daily living, most patients were between Rockwood 4–6. The prognostic impact was poor, which confirms the need for a more objective and specific measurement.

3. Study limitations

First, our single-centre pilot study was conducted unblinded. With ventilation time and 6 month mortality, we chose a rather short-term outcome. The background noise of the baseline surgical risk may have reduced the impact of frailty/sarcopenia on the outcome in this small cohort. Additionally, the full impact of frailty/sarcopenia might only become apparent in the long-term outcome of these patients. Therefore, even though we were able to compare the different frailty assessment methods, the overall impact of frailty/sarcopenia—regardless of the method—was poor and we were unable to reproduce the results of other research groups.

INTERMACS Levels I–VI were represented, including 71% of patients on short-term circulatory support or positive inotropic support. Therefore, not every frailty assessment tool was available in every patient, which limited the number of patients.

Our trial focused on potential evaluation methods of the clinical and functional component and to a large extent neglected the social and psycho-cognitive domain of frailty, because assessments of these domains are already implemented in the routine evaluation of patients prior to cf-LVAD implantation.¹¹

With only 10% female patients in our already small cohort, we waived gender-based adjustments.

Due to the small sample size, it was not possible to perform a multivariable analysis adjusting for more than one variable.

Conclusions

Frailty evaluation in AHF patients remains extraordinarily challenging and a tailored assessment is necessary for its implementation in routine clinical evaluations. BIA was superior to all other assessment tools in our study with respect to feasibility, logistics and predictive value.

Evaluation of muscle area via CT was feasible in our cohort and able to predict 6 month survival, but is associated with well-known restrictions like exposure to radiation and consumption of resources.

Physical performance tests and the Rockwood Clinical Frailty Scale were of limited availability in advanced heart

failure patients and failed to discriminate between heart failure and frailty.

Funding statement

This project was kindly supported by the personal research grant 'Kaltenbach Doktoranden-Stipendium' from the German Heart Foundation to Luise Roehrich (project number: K/38/18).

Open-access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Conflict of interest

Prof Dr Falk reports grants from Medtronic GmbH, Abbott GmbH & Co. KG, Boston Scientific, Edwards Lifesciences, JOTEC/CryoLife and other financial activities from Berlin Heart, Biotronik SE & Co., Novartis Pharma GmbH, Zurich Heart outside of the submitted work.

Dr Schoenrath reports other financial activities from Novartis, Abbott, Orion Pharma, AstraZeneca and non-financial support from Medtronic outside of the submitted work.

Ms Roehrich reports grants from the German Heart Foundation during the conduct of the study. Share holdings of Allianz SE, Carl Zeiss Meditec AG, CompuGroup Medical SE & Co. KGaA, Evotec SE, Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA outside of the submitted work.

Nothing to disclose for the other authors.

References

1. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, Bruckner BA, Lee S, Long JW, Selzman CH, Kasirajan V, Haas DC, Boyle AJ, Chuang J, Farrar DJ, Rogers JG, ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. *JACC Heart Fail* 2017; **5**: 518–527.
2. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB, Naftel DC. Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017; **36**: 1080–1086.
3. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015; **34**: 1495–1504.
4. Caraballo C, DeFilippis EM, Nakagawa S, Ravindra NG, Miller PE, Mezzacappa C, McCullough M, Gruen J, Levin A, Reinhardt S, Mullan C, Ali A, Maurer MS, Desai NR, Ahmad T, Topkara VK. Clinical outcomes after left ventricular assist device implantation in older adults: an INTERMACS analysis. *JACC Heart failure* 2019; **7**: 1069–1078.
5. Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, Daly RC, Stulak JM, McNallan SM, Roger VL, Kushwaha SS. Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *J Heart Lung Transplant* 2014; **33**: 359–365 Epub 2013 Dec 27. PMID: 24486165; PMCID: PMC3966938.
6. Chikwe J, Adams DH. Frailty: the missing element in predicting operative mortality. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **22**: 109–110.
7. Furukawa II, Tanemoto K. Frailty in cardiothoracic surgery: systematic review of the literature. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; **63**: 425–433 Epub 2015 Apr 28. PMID: 25916404.
8. Joseph SM, Manghelli JL, Vader JM, Keeney T, Novak EL, Felius J, Martinez SC, Nassif ME, Lima B, Silvestry SC, Rich MW. Prospective assessment of frailty using the fried criteria in patients undergoing left ventricular assist device therapy. *Am J Cardiol* 2017; **120**: 1349–1354 Epub 2017 Aug 1. PMID: 28843393.
9. Tse G, Gong M, Wong SH, Wu W, Bazoukis G, Lampropoulos K, Wong WT, Xia Y, Wong M, Liu T, Woo J, International Health Informatics Study (IHIS) Network. Frailty and clinical outcomes in advanced heart failure patients undergoing left ventricular assist device

- implantation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2018; **19**: 255–261.e1.
10. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Dochner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano G, Seferovic P, Coats AJ. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019; **21**: 1299–1305.
 11. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Färber G, Hannan MM, Kukucka M, de Jonge N, Loforte A, Lund LH, Mohacs P, Morshuis M, Netuka J, Özbaran M, Pappalardo F, Scandroglio AM, Schweiger M, Tsui S, Zimpfer D, Gustafsson F. 2019 EACTS expert consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; **56**: 230–270.
 12. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56**: M146–M156.
 13. Morley JE, Velas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, Fried LP, Guralnik JM, Katz PR, Malnutrition TK, McCarter RJ, Gutierrez Robledo LM, Rockwood K, von Hachling S, Vandewoude MF, Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; **14**: 392–397.
 14. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M, European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; **39**: 412–423.
 15. Xue QL, Varadhan R. What is missing in the validation of frailty instruments? *J Am Med Dir Assoc* 2014; **15**: 141–142.
 16. Denfeld QF, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; **236**: 283–289.
 17. McNellan SM, Chamberlain AM, Gerber Y, Singh M, Kane RL, Weston SA, Dunlay SM, Jiang R, Roger VL. Measuring frailty in heart failure: a community perspective. *Am Heart J* 2013; **166**: 768–774.
 18. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinková E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M, Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; **48**: 16–31.
 19. Gonzalez MC, Hejmsfield SB. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; **8**: 187–189.
 20. Kılıc MK, Kizilarslanoglu MC, Arik G, Bolayir B, Kara O, Dogan Varan H, Sumner F, Kuyumcu ME, Faliş M, Ulger Z. Association of bioelectrical impedance analysis-derived phase angle and sarcopenia in older adults. *Nutr Clin Pract* 2017; **32**: 103–109.
 21. Bansal N, Zelnick LR, Himmelfarb J, Chertow GM. Bioelectrical impedance analysis measures and clinical outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2018; **72**: 662–672.
 22. González-Islas D, Arámbula-Garza E, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Keirns-Davies C, Salgado-Fernández F, Hernández-Urquieta L, Hernández-López S, Pilotzi-Montiel Y. Body composition changes assessment by bioelectrical impedance vectorial analysis in right heart failure and left heart failure. *Heart Lung* 2020; **49**: 42–47.
 23. Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, Seki T, Hamada T, Machino M, Ota K, Morozumi M, Kanbara S, Ito S, Ishiguro N, Hasegawa Y, Imagama S. Low bioelectrical impedance phase angle is a significant risk factor for frailty. *Biomed Res Int* 2019; **2019**: 6283153.
 24. Mullie L, Obrand A, Bendayan M, Trnkus A, Ouimet MC, Moss E, Chen-Tournoux A, Rudski LG, Afilalo J. Phase angle as a biomarker for frailty and post-operative mortality: the BICS study. *J Am Heart Assoc* 2018; **7**: e008721.
 25. Data Input GmbH. Das B.I.A.-Kompendium 3. Ausgabe. 3rd ed. Data Input GmbH 2005. German.
 26. Kyle UG, Bosacus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr (Edinburgh, Scotland)* 2004; **23**: 1226–1243.
 27. Kyle UG, Bosacus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lillenthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMWJ, Pichard C. ESPEN. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr (Edinburgh, Scotland)* 2004; **23**: 1430–1453.
 28. Miller JA, Harris K, Roche C, Dhillon S, Bartoo A, Denny T, Nwogu CE, Dexter EU, Hennon M, Picone A, Attwood K, Yendamuri S. Sarcopenia is a predictor of outcomes after lobectomy. *J Thorac Dis* 2018; **10**: 432–440.
 29. Heberton GA, Nassif M, Bierhals A, Novak E, LaRue SJ, Lima B, Hall S, Silvestry S, Joseph SM. Usefulness of psoas muscle area determined by computed tomography to predict mortality or prolonged length of hospital stay in patients undergoing left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol* 2016; **118**: 1363–1367.
 30. Du Bois D, Du Bois EH. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 1989; **5**: 303–313.
 31. Minegishi Y, Inoue S, Sato K, Abe K, Murano H, Furuyama K, Yang S, Machida H, Nakano H, Sato M, Nemoto T, Sato C, Nishiwaki M, Kimura T, Yamauchi K, Igarashi A, Tokairin Y, Shibata Y, Watanabe M. Smaller erector spinae muscle size is associated with inability to recover activities of daily living after pneumonia treatment. *Respir Investig* 2019; **57**: 191–197 Epub 2018 Dec 11. PMID: 30552073.
 32. Chung CJ, Wu C, Jones M, Kato TS, Dam TT, Givens RC, Templeton DL, Maurer MS, Naka Y, Takayama H, Mancini DM, Schulze PC. Reduced handgrip strength as a marker of frailty predicts clinical outcomes in patients with heart failure undergoing ventricular assist device placement. *J Card Fail* 2014; **20**: 310–315.
 33. SAEHAN™ grip strength dynamometer (Korea). http://saehanmedical.com/sub/eng/product/product_evaluation.html, (16 January 2021)
 34. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, Gensini GF. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail* 2003; **5**: 247–252.
 35. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**: 111–117.
 36. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; **173**: 489–495.
 37. InFEK, Fallpauschalenkatalog—G-DRG-System 2019. https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2019/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2019, (31/7/2019)
 38. Kou HW, Yeh CH, Tsai HJ, Hsu CC, Hsieh YC, Chen WT, Cheng HT, Yu MC, Lee CW. Sarcopenia is an effective predictor of difficult-to-wean and mortality among critically ill surgical patients. *PLoS ONE* 2019; **14**: e0220699.
 39. Akçay S, Armenia SJ, Ratnani P, Merchant AM. The impact of frailty on post-operative cardiopulmonary complications in the emergency general surgery population. *Surg J (New York, NY)* 2018; **4**: e66–e77.
 40. Papatheanasiou M, Mincu RI, Lortz J, Horacek M, Koch A, Pizanis N, Kamler

- M, Rassaf T, Luedike P. Prolonged mechanical ventilation after left ventricular assist device implantation: risk factors and clinical implications. *ESC Heart Fail* 2019; **6**: 545–551.
41. Biermann A, Geissler A. *Beatmungsfälle und Beatmungsdauer in deutschen Krankenhäusern*, Edition: 1 ed. German: Universitätsverlag der TU Berlin. ISBN: 978-3-7983-2631-6; 2014.
 42. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, McLeod L, Delacqua G, Delacqua F, Kirby J, Duda SN, REDCap Consortium. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* 2019; **95**: 103208.
 43. Belletti A, Jacobs S, Affronti G, Mladenow A, Landoni G, Falk V, Schoenrath F. Incidence and predictors of postoperative need for high-dose inotropic support in patients undergoing cardiac surgery for infective endocarditis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; **32**: 2528–2536.
 44. Ayesta A, Astiz M, Masa M, Segovia J, Cosío M, Martínez-Sellés M. Rationale and design of the FELICITAR registry (Frailty Evaluation After List Inclusion, Characteristics and Influence on Transplantation and Results). *Clin Cardiol* 2018; **41**: 293–299.
 45. Pugh RJ, Ellison A, Pye K, Subbe CP, Thorpe CM, Lone NI, Clegg A. Feasibility and reliability of frailty assessment in the critically ill: a systematic review. *Crit Care* 2018; **22**: 49.
 46. Jia SR, Hannu MK, Chang S, Montgomery E, Harkess M, Wilhelm K, Hayward CS, Jabbour A, Spratt PM, Newton P, Davidson PM, Macdonald PS. The prevalence and prognostic significance of frailty in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *Transplantation* 2016; **100**: 429–436 PMID: 26516676.
 47. Kirkin JK, Xie R, Cowger J, de By T, Nakatani T, Schueler S, Taylor R, Lannon J, Mohacs P, Gummert J, Goldstein D, Caliskan K, Hannan MM. Second annual report from the ISHLT mechanically assisted circulatory support registry. *J Heart Lung Transplant* 2018; **37**: 685–691.
 48. Damuth E, Mitchell JA, Bartock JL, Roberts BW, Trzeciak S. Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; **3**: 544–553.
 49. Roehrich L, Suendermann S, Just IA, Knerim J, Mulzer J, Mueller M, Eulert-Grehn JJ, Hummel M, Starck C, Potapov E, Knosalla C, Falk V, Schoenrath F. Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol: PACE* 2020; **43**: 1078–1085.
 50. Cooper JB, Hammill BG, Allen LA, Lindenfeld J, Mentz RJ, Rogers JG, Milano CA, Patel CB, Alexander KP, Hernandez AF. Assessing frailty in patients undergoing destination therapy left ventricular assist device: observations from interagency registry for mechanically assisted circulatory support. *ASAIO J* 2018; **64**: 16–23.
 51. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK 3rd, Copeland H, Takeda K, Fernandez FG, Badhwar V, Habib RH, Jacobs JP, Koehl D, Kirkin JK, Pagani FD, Cowger JA. The Society of Thoracic Surgeons Intermaacs 2020 annual report. *Ann Thorac Surg* 2021; **111**: 778–792 Epub 2021 Jan 16. PMID: 33465365.
 52. van Vugt J, Coebergh van den Braak R, Schippers II, Veen KM, Levolger S, de Bruin R, Kock M, Niessen WJ, Uijermans J, Willemsen F. Contrast-enhancement influences skeletal muscle density, but not skeletal muscle mass, measurements on computed tomography. *Clin Nutr (Edinburgh, Scotland)* 2018; **37**: 1707–1714.

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Publikationen – Erstautorenschaften

1. Roehrich L, Suendermann S, Just IA, Knierim J, Mulzer J, Mueller M, Eulert-Grehn JJ, Hummel M, Starck C, Potapov E, Knosalla C, Falk V, Schoenrath F. Safety of bioelectrical impedance analysis in advanced heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020 Oct;43(10):1078-1085. doi: 10.1111/pace.14018. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32696523. (IF 1.303)
2. Roehrich L, Suendermann SH, Just IA, Kopp Fernandes L, Schnettler J, Kelle S, Solowjowa N, Stein J, Hummel M, Knierim J, Potapov E, Knosalla C, Falk V, Schoenrath F. Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Oct 18;8:731293. doi: 10.3389/fcvm.2021.731293. PMID: 34733892; PMCID: PMC8558386. (IF 6.050)
3. Roehrich L, Sündermann SH, Just IA, Kopp Fernandes L, Stein J, Solowjowa N, Mulzer J, Mueller M, Hummel M, Knierim J, Potapov E, Falk V, Schoenrath F. Comparison of feasibility and results of frailty assessment methods prior to left ventricular assist device implantation. *ESC Heart Fail.* 2022 Jan 6. doi: 10.1002/ehf2.13764. Epub ahead of print. PMID: 34994094. (IF 4.411)

Publikationen – Koautorenschaften

1. Lewin D, Nersesian G, Roehrich L, Mueller M, Mulzer J, Stein J, Kukucka M, Starck C, Schoenrath F, Falk V, Ott S, Potapov EV. Impact of left ventricular inspection employing cardiopulmonary bypass on outcome after implantation of left ventricular assist device. *Artif Organs.* 2022 May;46(5):908-921. doi: 10.1111/aor.14145. Epub 2021 Dec 26. PMID: 34904259. (IF 2.663)
2. Nersesian G, Tschöpe C, Spillmann F, Gromann T, Roehrich L, Mueller M, Mulzer J, Starck C, Falk V, Schoenrath F, Potapov E. Prediction of survival of patients in cardiogenic shock treated by surgically implanted Impella 5+ short-term left ventricular assist device. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020 Oct 1;31(4):475-482. doi: 10.1093/icvts/ivaa150. PMID: 32879947. (IF 1.978)
3. Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov FE, Schoenrath F. Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *J*

Card Fail. 2021 Jun 19:S1071-9164(21)00243-8. doi: 10.1016/j.card-fail.2021.06.007. Epub ahead of print. PMID: 34157393. (IF 6.592)

4. Becher PM, Schrage B, Weimann J, Smits J, Magnussen C, Reichenspurner H, Goßling A, Rodrigus I, Dumfarth J, de Pauw M, François K, van Caenegem O, Ancion A, Van Cleemput J, Milicic D, Moza A, Schenker P, Röhrich L, Schönrrath F, Thul J, Steinmetz M, Schmack B, Ruhparwar A, Warnecke G, Rojas SV, Sandhaus T, Haneya A, Eifert S, Welp H, Ablonczy L, Wagner F, Westermann D, Bernhardt AM, Knappe D, Blankenberg S, Kirchhof P, Zengin E, Sinning C. Clinical characteristics and outcomes of patients with adult congenital heart disease listed for heart and heart–lung transplantation in the Eurotransplant region. *J Heart Lung Transplant.* 2020 Nov;39(11):1238-1249. doi: 10.1016/j.healun.2020.07.012. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32778365. (IF 10.247)

Kongressbeiträge - Präsentation:

28. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft 17.-19.10.2019, Hannover, Deutschland

1. “The prognostic value of sarcopenia on death or emergency VAD implantation in hospitalized patients awaiting heart transplantation”

5th EACTS Mechanical Circulatory Support Summit 4.-6.11.2021, Berlin, Deutschland (invited Speaker)

1. “Frailty in end-stage heart failure: Impact on long-term outcomes”

51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie „Herzmedizin 2022 Digital“, 18.2. – 20.2.2022, online

1. “Influence of Cf-VAD Implantation on the Frailty Status of Advanced Heart Failure Patients”

Kongressbeiträge - Poster (presenting author):

39th annual meeting and scientific sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, 3.-6.4.2019, Orlando, Florida USA

1. “Differences in dynamics of alterations in frailty and sarcopenia assessment tools”
2. “Early- and late-onset arrhythmias after bioelectrical impedance analysis in end-stage heart failure patients under inotropic support”

European Society of Cardiology – Heart Failure 2019, 25.-28.5.2019, Athen, Griechenland

1. “Correlation of endorgan function and bioimpedance measurement in patients with advanced heart failure”

European Society of Cardiology – Heart Failure 2020, electronic Poster

1. “Impact of Sacubitril/Valsartan in Continuous-Flow Assist Device Patients on the Results of Bioelectrical Impedance Analysis”

Kongressbeiträge – Koautorenschaften, presenting author:

European Society of Cardiology – Heart Failure 2019, 25.-28.5.2019, Athen, Griechenland

1. “Implementation of the 2016 ESC guidelines for treatment of heart failure in patients after continuous flow LVAD implantation”

Weitere Kongressbeiträge – Koautorenschaften:

Lewin, D. & Nersesian, G. & Roehrich, L. & Mueller, M. & Mulzer, J. & Kukucka, M. & Starck, Christoph & Falk, V. & Potapov, E.. (2021). Impact of Cardiopulmonary Bypass for Implantation of Left Ventricular Assist Device on Postoperative Outcome. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 69. 10.1055/s-0041-1725617.

Förderung des Projekts:

Dieses Projekt wurde durch das “Kaltenbach-Doktorandenstipendium” der Deutschen Herzstiftung gefördert (Projektnummer K/38/18).

Danksagung

Mein herzlichster Dank und meine Hochachtung gelten allen Patientinnen und Patienten, sowie ihren Angehörigen, die trotz dieser für sie schwierigsten Situation der Teilnahme an dieser Studie zugestimmt haben, großartiges Engagement bei den Messungen gezeigt haben und das Projekt damit ermöglicht haben.

Außerordentlich dankbar bin ich Herrn Prof. Dr. Felix Schönrrath für seine exzellente wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit, die geduldige Zusammenarbeit, die investierte Zeit in meine wissenschaftliche und klinische Ausbildung und sein außergewöhnliches Engagement. Die Möglichkeit meine Arbeit auf internationalen und nationalen Kongressen vorstellen zu dürfen hat meinen klinischen und wissenschaftlichen Horizont erweitert. Diese Arbeit hat mich motiviert mich auch in Zukunft wissenschaftlich zu engagieren und mein Interesse an der Kardiologie und Intensivmedizin bestärkt. Er hat meine Karriere sowie meine klinische und wissenschaftliche Arbeit grundlegend mit seinem gründlichen, gewissenhaften und strukturierten Arbeitsstil geprägt und ist für mich ein Vorbild und eine Inspiration.

Ich danke der Deutsche Herzstiftung für die finanzielle Unterstützung dieses Projekts.

Mein inniger Dank gilt meinen Eltern Frau Dr. Elisabeth-Ulrike Röhrich und Herrn Dr. Bernhard Röhrich sowie meinem Bruder Moritz Röhrich für ihre Geduld bei ausschweifenden Gesprächen über Medizin und ihre Unterstützung, die mir das Medizinstudium und die vorliegende Arbeit ermöglichten.

Ich möchte mich bei Frau Lisa Hennings für die moralische Unterstützung und die orthografischen Korrekturen an dieser Arbeit bedanken.

Ich möchte mich bei allen Kolleginnen und Kollegen des Pflorgeteams der Stationen H1c und H3, insbesondere bei Frau Christiane Kasimir, und bei den Kollegen und Kolleginnen der VAD Koordination (insbesondere Frau Löll und Frau Lange) sowie der Transplantationskoordination (Frau Trogisch und Frau Dietrich), Frau Demirkol, Frau Bettmann und Frau Schweigert (Lungenfunktionsabteilung) für die logistische Hilfestellung bei der Umsetzung der Messungen und Unterstützung bedanken. Mein weiterer Dank gilt den Kollegen der Kardiotechnik (Herr Kaufmann, Herr Hörmandinger und Herr Kneissler) für die

Bereitstellung von Hintergrundinformationen und Patient:innenlisten aus der VAD-Datenbank und Herrn Gösmann für die Bereitstellung von Patient:innenlisten aus der Transplantationsdatenbank.

Mein herzlichster Dank gilt auch Frau Marion Bohl, die mir ihr Wissen über die BIA-Messung zur Verfügung stellte, mich in die Messung eingearbeitet hat und mich logistisch bei der Umsetzung des Projekts unterstützte. Des Weiteren danke ich unserer Statistikerin Frau Stein für ihren Beistand, ihre Korrekturen, ihre Mitarbeit und ihre Beratung bei der Statistik. Frau Anne Gale, Frau Sheila Rieger und Frau Sarah Chalmers danke ich für die editierende Überarbeitung und sprachlichen Korrekturen der englischen Texte unserer Publikationen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Kolleginnen und Kollegen bedanken, die mir mit Rat und Tat stets zur Seite standen, insbesondere bei Frau Dr. Isabell Just, Herrn Prof. Dr. Evgenij Potapov, Herrn PD Dr. Simon Sündermann und Herrn Prof. Dr. Christoph Knosalla. Ich danke auch Frau Jessica Schnettler und Herrn Gaik Nersesian für die gute Zusammenarbeit.