

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

DISSERTATION

„Detection of muscle wasting in patients with chronic heart failure  
using C-terminal agrin fragment: results from the Studies  
Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF)“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Steinbeck

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016

## Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt.....	3
	1.1 Abstrakt (deutsch).....	3
	1.2 Abstrakt (englisch).....	5
2	Anteilerklärung / eidesstattliche Versicherung.....	7
3	Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge <sup>SM</sup> ).....	8
4	Publikation „Detection of muscle wasting in patients with chronic heart failure using C-terminal agrin fragment: Results from the Studie Investigating Co- morbidity Aggravating Heart Failure (SICA-HF).....	9
5	Lebenslauf.....	20
6	Publikationsliste.....	23
7	Danksagung.....	24

## **Abstrakt**

### **Ziele:**

Muskelmasseverlust betrifft circa 20% der ambulanten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und beeinflusst die Aktivitäten des täglichen Lebens negativ. Die Messbarkeit des Muskelmasseverlustes gestaltet sich bisher technisch schwierig. Das C-terminale Agrin Fragment (CAF), ein Abbauprodukt des synaptisch lokalisierten Proteins Agrin, hat bereits vielversprechende Ergebnisse als Biomarker für Muskelmasseverlust gezeigt. Unser Ziel war es, die diagnostischen Möglichkeiten von CAF als Biomarker für Muskelmasseverlust bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu untersuchen.

### **Methoden und Resultate:**

Die Serum-CAF-Werte wurden bei 196 Patienten gemessen, die an der SICA-HF-Studie (Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure) teilnahmen. Muskelmasseverlust wurde mit Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) bei 38 Patienten (19,4%) festgestellt. Patienten mit Muskelmasseverlust zeigten höhere CAF-Werte verglichen mit Patienten ohne Muskelmasseverlust ( $125,1 \pm 59,5$  vs.  $103,8 \pm 42,9$  pmol/L,  $p=0,01$ ). Mithilfe der Receiver-Operating-Characteristic-Curve-Analyse (ROC) errechneten wir den optimalen CAF-Wert zur Identifizierung von Patienten mit Muskelmasseverlust mit  $>87,5$  pmol/L mit einer Sensitivität von 78,9% und einer Spezifität von 43,7%. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug dabei 0,63 (95%-Konfidenzintervall: 0,56-0,70). In der einfachen Regressionsanalyse korrelierten CAF-Werte sowohl mit Handkraft ( $R=-0,17$ ,  $p=0,03$ ), Quadrizepsstärke ( $R=-0,31$ ,  $p<0,0001$ ), maximale Sauerstoffaufnahme ( $R=-0,5$ ,  $p<0,0001$ ), Gehstrecke

im 6-Minuten-Gehtest ( $R=-0,32$ ,  $p<0,0001$ ) und Gehgeschwindigkeit im 4-Meter-Gehtest ( $R=-0,2$ ,  $p=0,001$ ), als auch mit Nieren- und Leberfunktionsparametern sowie Laborwerten für Eisenstoffwechsel und Eisenspeicherung.

**Schlussfolgerung:**

CAF zeigt eine hohe Sensitivität für Muskelmasseverlust bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Mithilfe der Messung könnten Patienten identifiziert werden, die einer zusätzlichen Untersuchung wie einer detaillierten Körperzusammensetzungsmessung zugeführt werden sollten. Da bisher kein anderer Biomarker zur Verfügung steht, sind weitere Untersuchungen notwendig. Insbesondere eine Verbesserung der Spezifität ist wünschenswert.

## **Abstract**

### **Aims:**

Skeletal muscle wasting affects about 20% of ambulatory patients with chronic heart failure and has serious implications for their activities of daily living. The assessment of muscle wasting is technically challenging. C-terminal agrin-fragment (CAF), a breakdown product of the synaptically located protein agrin, has shown early promise as biomarker for the detection of muscle wasting. We sought to investigate the diagnostic properties of CAF in the detection of muscle wasting among patients with heart failure.

### **Methods and Results:**

We assessed serum CAF levels in 196 patients who participated in the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). Muscle wasting was identified using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in 38 patients (19.4%). Patients with muscle wasting demonstrated higher CAF values than those without ( $125.1 \pm 59.5$  vs.  $103.8 \pm 42.9$  pmol/L,  $p=0.01$ ). Using receiver operating characteristics (ROC), we calculated the optimal CAF value to identify patients with muscle wasting as  $>87.5$  pmol/L, which had a sensitivity of 78.9% and a specificity of 43.7%. The area under the ROC curve was 0.63 (95% confidence interval 0.56-0.70). Using simple regression, we found that serum CAF was associated with handgrip ( $R=-0.17$ ,  $p=0.03$ ) and quadriceps strength ( $R=-0.31$ ,  $p<0.0001$ ), peak oxygen consumption ( $R=-0.5$ ,  $p<0.0001$ ), 6-minute walk distance ( $R=-0.32$ ,  $p<0.0001$ ), and gait speed ( $R=-0.2$ ,  $p=0.001$ ), as well as with parameters of kidney and liver function, iron metabolism and storage.

**Conclusion:**

CAF shows good sensitivity for the detection of skeletal muscle wasting in patients with heart failure. Its assessment may be useful to identify patients who should undergo additional testing such as detailed body composition analysis. Since no other biomarker is currently available, further investigation is warranted. Especially the improvement of specificity would be desirable.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Steinbeck, Lisa, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Detection of muscle wasting in patients with chronic heart failure using C-terminal agrin fragment: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart failure (SICA-HF)**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

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

Datum 01.12.2015

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

### Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation :

Steinbeck L, Ebner N, Valentova M, Bekfani T, Elsner S, Dahinden P, Hettwer S, Scherbakov N, Schefold JC, Sandek A, Springer J, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Detection of muscle wasting in patients with chronic heart failure using C-terminal agrin fragment: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). Eur J Heart Fail. 2015 Oct 9. doi: 10.1002/ejhf.400. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26449626.

Beitrag im Einzelnen (bitte **ausführlich** ausführen):

- Patientenuntersuchung (Teilpopulation)
- Erstellung einer Datenbank
- Statistische Datenauswertung
- Schreiben des ersten Entwurfs des publizierten Manuskripts

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

\_\_\_\_\_

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

\_\_\_\_\_

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

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

Sorted by: Impact Factor [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 123)

Navigation icons: [ 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 ]

Page 1 of 7

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

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>j</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	1	<a href="#">J AM COLL CARDIOL</a>	0735-1097	80926	16.503	14.987	4.670	433	6.9	0.21275	6.022
<input type="checkbox"/>	2	<a href="#">EUR HEART J</a>	0195-668X	38544	15.203	13.652	3.889	289	5.4	0.12489	5.387
<input type="checkbox"/>	3	<a href="#">CIRCULATION</a>	0009-7322	155571	15.073	15.457	4.508	423	9.7	0.27925	6.333
<input type="checkbox"/>	4	<a href="#">CIRC RES</a>	0009-7330	47773	11.019	10.965	3.439	246	8.8	0.08268	3.795
<input type="checkbox"/>	5	<a href="#">NAT REV CARDIOL</a>	1759-5002	2647	9.183	9.761	2.019	52	3.4	0.01582	3.846
<input type="checkbox"/>	6	<a href="#">JACC-CARDIOVASC INTE</a>	1936-8798	5235	7.345	7.077	1.789	133	3.5	0.03147	3.054
<input type="checkbox"/>	7	<a href="#">JACC-CARDIOVASC IMAG</a>	1936-878X	4390	7.188	6.754	2.022	89	3.6	0.02461	2.777
<input type="checkbox"/>	8	<a href="#">J HEART LUNG TRANSPL</a>	1053-2498	8562	6.650	4.914	1.576	144	5.5	0.02435	1.749
<input type="checkbox"/>	9	<a href="#">EUR J HEART FAIL</a>	1388-9842	7181	6.526	5.631	0.861	151	4.7	0.02354	1.872
<input type="checkbox"/>	10	<a href="#">CIRC-CARDIOVASC INTE</a>	1941-7640	2718	6.324	6.525	1.373	83	3.3	0.01763	2.930
<input type="checkbox"/>	11	<a href="#">CARDIOVASC RES</a>	0008-6363	21783	5.940	5.992	1.424	210	7.9	0.03970	1.926
<input type="checkbox"/>	12	<a href="#">CIRC-CARDIOVASC QUAL</a>	1941-7705	2725	5.906	5.923	0.890	109	3.4	0.01947	2.962
<input type="checkbox"/>	13	<a href="#">CIRC-HEART FAIL</a>	1941-3289	3540	5.867	6.407	1.559	111	3.3	0.02029	2.613
<input type="checkbox"/>	14	<a href="#">HEART</a>	1355-6037	14939	5.595	4.782	2.000	225	6.7	0.04171	1.974
<input type="checkbox"/>	15	<a href="#">CIRC-CARDIOVASC IMAG</a>	1941-9651	2786	5.555	6.131	1.367	98	3.3	0.01759	2.688
<input type="checkbox"/>	16	<a href="#">BASIC RES CARDIOL</a>	0300-8428	3516	5.414	4.943	0.804	46	5.1	0.00975	1.528
<input type="checkbox"/>	17	<a href="#">HEART RHYTHM</a>	1547-5271	8290	5.076	4.511	1.051	292	4.3	0.03565	1.834
<input type="checkbox"/>	18	<a href="#">J CARDIOVASC MAGN R</a>	1097-6647	2741	4.719	4.428	0.667	96	4.1	0.01145	1.785
<input type="checkbox"/>	19	<a href="#">CIRC-ARRHYTHMIA ELEC</a>	1941-3149	3666	4.678	5.627	0.985	137	3.5	0.02205	2.453
<input type="checkbox"/>	20	<a href="#">J MOL CELL CARDIOL</a>	0022-2828	12475	4.655	5.039	1.166	223	6.3	0.02834	1.572

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

Journals 1 - 20 (of 123)

Navigation icons: [ 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 ]

Page 1 of 7



**Publikation „Detection of muscle wasting in patients with chronic heart failure using C-terminal agrin fragment: Results from the Studie Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF)**

Steinbeck, L., Ebner, N., Valentova, M., Bekfani, T., Elsner, S., Dahinden, P., Hettwer, S., Scherbakov, N., Schefold, J. C., Sandek, A., Springer, J., Doehner, W., Anker, S. D. and von Haehling, S. (2015), Detection of muscle wasting in patients with chronic heart failure using C-terminal agrin fragment: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail*, 17: 1283–1293. doi:10.1002/ejhf.400

URL: <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.400>























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





## Publikationsliste

Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, Lainscak M, Elsner S, Sliziuk V, Steinbeck L, Kube J, Bekfani T, Scherbakov N, Valentova M, Sandek A, Doehner W, Springer J, Anker SD, von Haehling S. *The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure.* **Int J Cardiol** 2015;205:6-12.

Steinbeck L, Ebner N, Valentova M, Bekfani T, Elsner S, Dahinden P, Hettwer S, Scherbakov N, Schefold JC, Sandek A, Springer J, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. *Detection of muscle wasting in patients with chronic heart failure using C-terminal agrin fragment: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF).* **Eur J Heart Fail** 2015;17:1283-93.

Ebner N, Steinbeck L, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. *Highlights from the 7th Cachexia Conference: muscle wasting pathophysiological detection and novel treatment strategies.* **J Cachexia Sarcopenia Muscle** 2014;5:27-34.

Valentova M, von Haehling S, Krause C, Ebner N, Steinbeck L, Cramer L, Doehner W, Murin J, Anker SD, Sandek A. *Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction.* **Int J Cardiol** 2013;5;169:219-24.

von Haehling S, Steinbeck L, Doehner W, Springer J, Anker SD. *Muscle wasting in heart failure: An overview.* **Int J Biochem Cell Biol** 2013;45:2257-65.

## **Danksagung**

Ich möchte mich ganz besonders bei meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr.Dr. med. Stephan von Haehling für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und seine hervorragende Betreuung bedanken. Ohne sein Vertrauen und seine stetige Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Dr. med. Stefan D. Anker danke ich sehr für die Möglichkeit Teil der Arbeitsgruppe sein zu dürfen und für die Teilnahme an mehreren interessanten Kongressen.

Ich bedanke mich auch bei Nicole Ebner für ihre Kollegialität und ihre stete Hilfsbereitschaft.

Außerdem bedanke ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und den vielen wertvollen Anregungen. Insbesondere Corinna Denecke, Tarek Bekfani, Dr. med. Miroslava Valentova, Monika Diek, Sebastian Elsner und Veronika Sliziuk haben wesentlich dazu beigetragen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre anhaltende Unterstützung.