

**Aus dem Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde  
(Direktor: Prof. Dr. med. M. J. Müller)  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**DETERMINANTEN DES PERIKARDIALEN FETTGEWEBES UND  
SEINE BEDEUTUNG FÜR DAS KARDIOMETABOLISCHE RISIKO**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**GESA LEISTIKOW**  
aus Kiel

Kiel 2013

1. Berichtstatter: Herr Prof. Dr. med. M.J. Müller

2. Berichtstatter: Herr Prof. Dr. med. M. Laudes

Tag der mündlichen Prüfung: 25.09.2014

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 06.07.2014

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<b>1. Einleitung und Fragestellungen</b>	<b>1</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>8</b>
2.1 Rekrutierung der Studienpopulation	8
2.2 Studienprotokoll	8
2.3 Ernährungszustand und Körperzusammensetzung	9
2.3.1 Anthropometrie	9
2.3.2 Dual X-Ray Absorptiometry (DXA)	9
2.3.3 Magnetresonanztomographie	11
2.3.3.1 Segmentierung und Auswertung der MRT-Aufnahmen	12
2.4 Erfassung des kardiometabolischen Risikos und der Adipokine Leptin und Adiponektin	13
2.5 Statistik	15
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>16</b>
3.1 Charakterisierung der Studienpopulation	16
3.2 Beziehungen des perikardialen Fettgewebes zum Alter und zu Parametern der Körperzusammensetzung	18
3.3 Beziehungen des perikardialen Fettgewebes zum kardiometabolischen Risiko	20
3.4 Beziehungen des perikardialen Fettgewebes zu den Leptin- und Adiponektinspiegeln	23
<b>4. Diskussion</b>	<b>25</b>
4.1 Determinanten des perikardialen Fettgewebes	25
4.2 Beziehungen zwischen dem perikardialen Fettgewebe und gesundheitlichem Risiko	28
4.3 Beziehungen zwischen dem perikardialen Fettgewebe und Adipokinen	33
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>38</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>40</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>52</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>61</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BMI	Body Mass Index
DXA	Dual X-Ray Absorptiometrie
FFM <sub>DXA</sub>	fettfreie Masse
FM <sub>DXA</sub>	Fettmasse
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
IL-6	Interleukin-6
keV	Kiloelektronenvolt
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low Density Lipoprotein
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein-1
MM	Muskelmasse
MRT	Magnetresonanztomographie
mSV	Millisievert
MW	Mittelwert
PAI-1	Plasminogen Aktivator-Inhibitor-1
RR	Riva Rocci
SAT	subcutaneous adipose tissue, subkutanes Fettgewebe
TE	time to echo (Echozeit)
TG	Triglyceride
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor Alpha
TR	time to repeat (Repetitionszeit)
TU	Taillenumfang
VAT	visceral adipose tissue, viszerales Fettgewebe
VK	Variationskoeffizient
WHO	World Health Organisaton

## 1. Einleitung und Fragestellungen

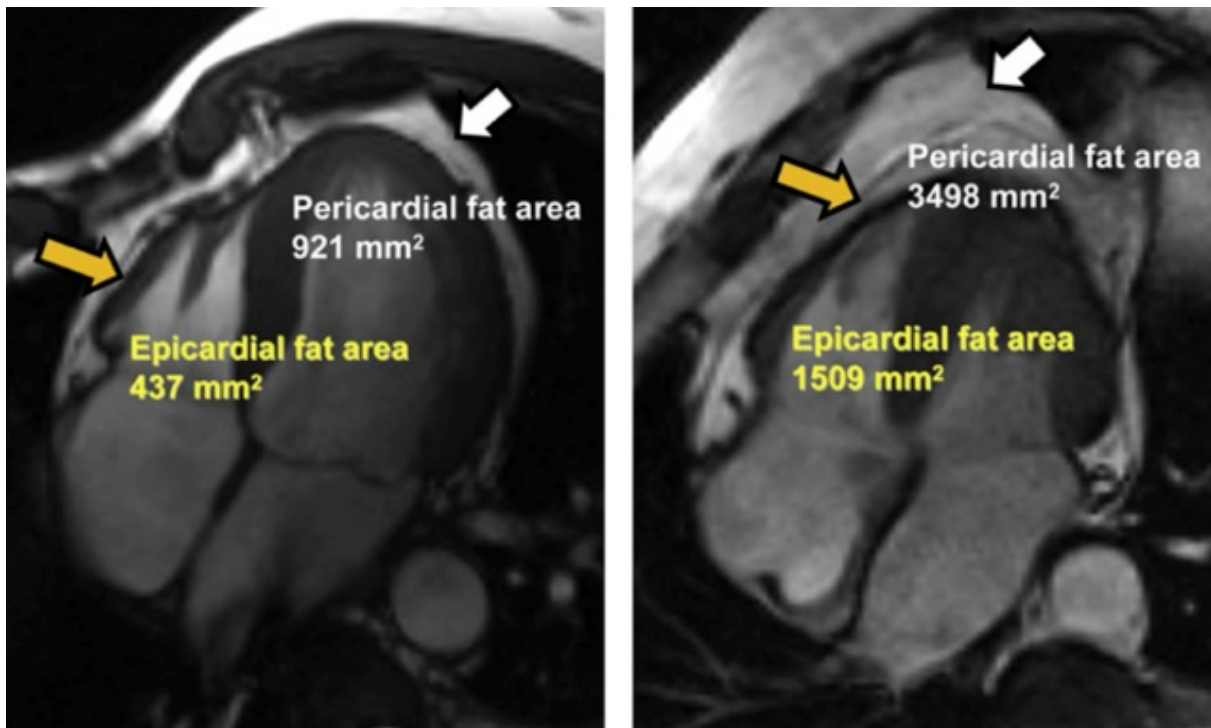
Übergewichtsassoziierte Erkrankungen wie Typ II Diabetes (Seidell, 2000), Herzinfarkt und Schlaganfall (World health statistics, 2009) nehmen weltweit zu. Entscheidend für das gesundheitliche Risiko ist nicht nur das Übergewicht, d.h. die erhöhte Körperfettmasse, sondern auch die Körperfettverteilung. So stellen die verschiedenen Fettdepots des Körpers unterschiedlich hohe Risikofaktoren für das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Perlemuter et al. (2008) haben in einer Querschnittsstudie herausgefunden, dass das Beinfettgewebe, im Gegensatz zum Rumpffett, einen protektiven Einfluss auf die mit Fettleibigkeit assoziierte Leberverfettung hat. Insbesondere das viszerale Fettgewebe spielt eine Schlüsselrolle in der Entwicklung eines metabolischen und kardiovaskulären Risikos (Iacobellis et al., 2005; Grundy et al., 2004; Carr et al., 2004; Rexrode et al., 1998; Rexrode et al., 2001). So konnten Després et al. (2008) bei Probanden, die das Metabolische Syndrom oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufwiesen, zeigen, dass das viszerale Fett mit einem erhöhten kardiometabolischen Risiko, unabhängig von den klassischen kardiometabolischen Risikofaktoren, wie dem Alter, dem Geschlecht und dem LDL-Cholesterinspiegel, verbunden ist. Auch Sironi et al. (2012) untersuchten den Einfluss verschiedener Fettgewebe auf eine metabolische Dysfunktion sowie auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Sie konnten zeigen, dass eine erhöhte Menge von viszeralem Fett sowie eine erhöhte Fettgewebsmenge außerhalb des Perikards im Mediastinum mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht.

Müller et al. postulierten 2012, dass die Kenntnis über die Kombination der individuellen Körperkomponenten mit deren funktionellen Aspekten eine Basis für zukünftige Definitionen einer gesunden metabolischen Körperzusammensetzung darstellt.

In vielen Studien findet man eine Differenzierung zwischen epikardialem und perikardialem Fettgewebe. Darüber hinaus wurden das epi- und perikardiale Fettgewebe in unterschiedlichen Studien unterschiedlich definiert. Nach Sicari et al. (2011) konzentriert sich das epikardiale Fettgewebe im Bereich der atrioventrikulären und interventrikulären Furchen entlang der Hauptäste der Koronararterien und zu einem geringeren Anteil im Bereich über dem Vorhof über der freien Wand des rechten Ventrikels sowie über der Spitze des linken Ventrikels. Das perikardiale

Fettgewebe befindet sich an der äußeren Oberfläche des parietalen Perikardiums innerhalb des Mediastinums (Sicari et al., 2011). Laut Flüchter et al. (2007) wird das epikardiale Fett als viszerales Fettgewebe des Herzens bezeichnet und liegt zwischen dem Myokard und dem Perikard (Flüchter et al., 2007). Ebenso wie das viszerale Fettgewebe könnte auch das epikardiale Fettgewebe eine wichtige Rolle in der Entwicklung kardiometabolischer Erkrankungen spielen (Rabkin, 2006). Histologisch bildet das Epikard einen Teil des Perikards. Dieses besteht einerseits aus dem Perikardium fibrosum, das die äußere Fläche des Herzbeutels bildet und andererseits aus dem Perikardium serosum, welches sich wiederum in zwei Schichten einteilen lässt. Die erste Schicht bildet die Lamina parietalis pericardii serosi, die dem bindegewebigen Perikardium innen fest anliegt. Die zweite Schicht bildet die Lamina viszeralis pericardii serosi, also den Teil des Perikards, der dem Myokard unmittelbar, faltenlos aufliegt (Schiebler et al., 1997: 524). Die Oberfläche des Epikards wird von einem niedrigen Plattenepithel (Mesothel) gebildet, das von dünnem, subserösem Bindegewebe getragen wird. Dieses besteht aus lockerem, fettreichem Bindegewebe, enthält Gefäße, Nerven und Ganglienzellen (Junqueira et al., 1996: 301) und hat eine sehr enge anatomische Beziehung zu den Koronargefäßen (Rabkin, 2006).

Die **Abbildung 1**, welche eine magnetresonanztomographische Darstellung der vier Kammern des Herzens zeigt, stellt die Bereiche des epikardialen und perikardialen Fettgewebes dar.



**Abbildung 1.** Vier-Kammer-Blick des Herzens eines Probanden mit geringer epikardialer und perikardialer Gesamtfettmasse (links) und einem Probanden mit einer hohen Gesamtfettmasse des Herzens (rechts) (Sicari et. al., 2011).

Autopsiestudien konnten zeigen, dass das epikardiale Fettgewebe im Durchschnitt ca. 20% des gesamten Herzgewichtes oder des linken Ventrikels ausmacht (Reiner et al., 1955; Sons, Hoffmann, 1986; Shirani et al., 1995; Corradi et al., 2004). Nach Sicari et al. (2011) repräsentiert das perikardiale Fettgewebe unter physiologischen Bedingungen ca. 20-50% der Herzmasse. Das epikardiale Fettgewebe wird, ähnlich wie in der o.g. Studie von Reiner et al., mit bis zu 20% der kardialen Fettmasse angegeben (Sicari et al., 2011).

Das epikardiale Fettdepot wird als eine reiche Quelle für die Freisetzung freier Fettsäuren und einer großen Zahl bioaktiver Moleküle (sog. Adipokine) wie zum Beispiel Adiponektin, Resistin und Entzündungsmediatoren angesehen. Diese Adipokine könnten das kardiometabolische Risiko bedeutend beeinflussen (Mazurek et al. 2003; Iacobellis et al., 2005). Teijeira-Fernandez et al. (2011) konnten zeigen, dass Patienten mit einem Metabolischen Syndrom einen geringeren Adiponektin-

mRNA-Gehalt im epikardialen Fettgewebe aufwiesen als Patienten ohne Metabolisches Syndrom. Dagegen zeigte sich in beiden Gruppen kein Unterschied im Adiponektin-mRNA-Gehalt im subkutanen Fettgewebe.

Man weiß heute, dass periarterielles Fett am Ursprung der muskelversorgenden Arteriolen (z.B. auch an den Koronarien des Herzens) einen vasoregulatorischen Einfluss ausübt (Yudkin et al., 2005). In diesem Gewebe werden Adipokine produziert, die zu Entzündungen, Atherosklerose oder auch Koronarsklerose führen können. So entsteht bei einer ernährungsbedingten Expansion dieses Fettdepots eine Pathologie, die sich zum Beispiel in Insulinresistenz, Mikroentzündung und Makroangiopathie äußern kann (Yudkin et al., 2005). Sowohl der Anteil an Makrophagen, als auch die Expression proinflammatorischer Zytokine korreliert bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit positiv mit dem epikardialen Fettgewebe (Hirata et al., 2011). Im Gegensatz dazu bestand kein signifikanter Unterschied in der Makrophageninfiltration und der Zytokinexpression im Bereich des subkutanen Fettgewebes bei Vergleich der Gruppen mit und ohne kardiometabolischen Erkrankungen.

Darüber hinaus wird angenommen, dass die Balance zwischen freien Fettsäuren und Adipokinen unter der Bedingung einer Insulinresistenz einen großen Einfluss auf die Muskelproteolyse hat und eine wichtige Rolle für den sogenannten „Cross-Talk“ zwischen Fett- und Muskelgewebe spielt (Zhou et al., 2007). Zudem wird durch die sekretorische Aktivität der Adipozyten eine Insulinresistenz induziert. Hierbei spielt das Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1), welches die insulinstimulierte Glukoseaufnahme in Myozyten vermindert, eine wichtige Rolle. Das MCP-1 ist somit ein möglicher Faktor im negativen „Cross-Talk“ zwischen dem Fettgewebe und dem Herzmuskel (Sell et al., 2006).

Die Identifikation von Risikophänotypen ist wichtig. Aus diesem Grund ist es bedeutsam, die Determinanten des perikardialen Fettgewebes genauer zu untersuchen. Potentielle Determinanten lassen sich in beeinflussbare Faktoren, wie z.B. das viszerale Fettgewebe und die linksventrikuläre Masse, sowie nicht beeinflussbare Faktoren, wie dem Alter und dem Geschlecht einteilen. In Studien, in welchen die linksventrikuläre Masse untersucht wurde, stellte sich heraus, dass Autopsiedaten signifikante Korrelationen zwischen epikardialem Fettgewebe und dem gesamten Herzfett ( $r = 0,37$  Womack, 1983,  $r = 0,87$  Schejbal, 1989) und andererseits zwischen epikardialem Fett und dem Ventrikelgewicht ( $r = 0,38$  Sons,



Hoffmann, 1986) zeigten. Die Menge des epikardialen Fettgewebes korreliert eng mit der Menge des viszeralen Fettgewebes (Iacobellis et al., 2003) und verschiedenen Parametern des Metabolischen Syndroms (Iacobellis et al., 2003).

Alter und Geschlecht sind weitere mögliche Einflussfaktoren auf das epikardiale Fettgewebe. Hinsichtlich der Beziehung der epikardialen Fettgewebsmenge zum Alter sind jedoch unterschiedliche Befunde publiziert. Rabkin (2006) ging davon aus, dass die Menge des epikardialen Fettes zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr ansteigt und nach Vollendung des vierzigsten Lebensjahres nicht mehr vom Alter abhängig ist. Jeong et al. (2007) berichteten dagegen, dass die Dicke des epikardialen Fettgewebes signifikant mit dem Alter korreliert. Iacobellis et al. (2003) postulierten wiederum, dass das epikardiale Fett um den linken Ventrikel herum keine Beziehung zum Alter aufweist.

Auch im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede in der epikardialen Fettmenge gibt es Kontroversen. So publizierten Reiner et al. (1955) und Corradi et al. (2004), dass die Menge des epikardialen Fettgewebes der Frau größer ist als die des Mannes. Shirani et al. (1995) und Iacobellis et al. (2003) fanden hingegen keinen Unterschied in der epikardialen Fettmasse zwischen Männern und Frauen.

Zwar schlagen Studien die kostengünstige und häufiger zur Verfügung stehende Echokardiografie für die Abschätzung des epikardialen Fettgewebes vor (Iacobellis et al., 2003), jedoch bietet diese Methode nicht die Genauigkeit der Bestimmung des epikardialen Fettgewebes wie die Magnetresonanztomographie (MRT). Mit Hilfe der Echokardiografie lässt sich ausschließlich die Dicke der Fettgewebsschichten an ausgesuchten Referenzpunkten messen. Die MRT hingegen, die als Goldstandard für die Bestimmung der Fettgewebsverteilung angesehen werden kann (Machann et al., 2005; Ross et al., 1993; Gronemeyer et al., 2000), bietet die Möglichkeit das gesamte Volumen eines Gewebes quantitativ zu erfassen. Darüber hinaus hat sich die MRT bewährt, um die Menge des Fettgewebes innerhalb und außerhalb des Herzens zu bestimmen (Kriegshauser et al., 1990) und sie stellt eine bewährte Referenzmethode für die Messung der linken Ventrikelmasse dar (Moon et al., 2002; Caputo et al., 1987; Katz et al., 1988; Lorenz et al., 1999). Somit ist es der MRT mit Hilfe von puls- und atemgetriggerten Sequenzen möglich, die Größe des ganzen Herzmuskels und des gesamten perikardialen Fettgewebes durch aufeinanderfolgende Schichtbildaufnahmen zu erfassen.

Sicari et al. (2011) differenzierten das gesamte kardiale Fettgewebe durch

echokardiographische und magnetresonanztomographische Analysen in epikardiales und perikardiales Fettgewebe. Sie fanden heraus, dass das perikardiale Fettgewebe enger mit den Eigenschaften des Metabolischen Syndroms assoziiert ist als das epikardiale Fettgewebe. In derselben Arbeit wurde jedoch auch darauf hingewiesen, dass in zwei groß angelegten Studien, der „Framingham Heart Study“ und der „Multi-Ethnic Study of Artherosclerosis“, das epikardiale Fettgewebe unterschiedlich definiert wurde und dass einige Autoren aufgrund der Unklarheit der Definition in unterschiedlichen Arbeiten auf den Begriff des parakardialen Fettgewebes auswichen (Sicari et al., 2011).

Shen et al., (2003) kamen zu dem Entschluss, dass durch viele neue Erkenntnisse über verschiedene Fettgewebsareale eine Klassifikation selbiger fehle. Aus diesem Grund teilten sie das intrathorakale Fettgewebe in das intraperikardiale, welches nach der Definition von Sicari et al. (2011) dem epikardialen Fettgewebe entspräche, und in das extraperikardiale Fettgewebe, welches nach Sicari et al. (2011) dem perikardialen Fettgewebe entspräche, ein.

Ding et al. (2009) fassten das Fettgewebe, welches sich innerhalb und außerhalb des Perikards befindet zum perikardialen Fettgewebe zusammen, weil sie eine genaue Unterscheidung durch das schwer abgrenzbare Perikard, insbesondere bei schlanken Probanden, in Frage stellten. Aufgrund der variierenden Definitionen sowie der kritischen Aussagen zur Abgrenzung der Fettgewebsareale, auch in Abhängigkeit der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden, wie z.B. Echokardiographie, MRT und CT, wurde in der vorliegenden Arbeit letztlich wie u.a. bei Ding et al. (2009) das innerhalb und außerhalb des Perikards liegende Fettgewebe als perikardiales Fettgewebe bezeichnet.

Viele Studien untersuchten bisher die physiologischen, biochemischen und biomolekularen Wechselwirkungen des epikardialen Fettgewebes mit dem Myokard. Auch die Determinanten des epikardialen Fettgewebes wurden bislang eingehender untersucht als die des perikardialen Fettgewebes, dessen Bedeutung für das kardiometabolische Risiko noch weitgehend unklar ist.

Die differenzierte Untersuchung der unterschiedlichen Fettgewebsareale ist für das Verständnis der biochemischen und biomolekularen Mechanismen im Hinblick auf das kardiometabolische Risiko wichtig. Für das gesamte perikardiale Fettgewebe (Gesamtherzfett) liegen zwar wenige vielversprechende Studien vor, jedoch findet

man bislang nur wenige Aussagen zu den Determinanten, den Adipokinen als auch zum kardiometabolischen Risiko.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die verschiedenen Determinanten des perikardialen Fettgewebes wie Alter, Geschlecht und Ernährungszustand zu untersuchen, sowie die Beziehung des perikardialen Fettgewebes zu kardiometabolischen Risikofaktoren und Adipokinspiegeln zu analysieren.

Die vorliegende Arbeit untersucht in einer Querschnittstudie bei 202 Männern und Frauen die folgenden Fragestellungen:

1) Determinanten des perikardialen Fettgewebes

Welche Beziehung zeigen Alter, Geschlecht, Ernährungszustand (% Körperfettmasse), Körperfettverteilung (viszerales- und subkutanes Fettgewebe, Rumpffett und Beinfett) sowie die Herzmasse zum perikardialen Fettgewebe?

2) Kardiales Fettgewebe und gesundheitliches Risiko

Welche Beziehung zeigt das perikardiale Fettgewebe zu kardiometabolischen Risikofaktoren (Glukosespiegel, Insulinresistenz, Lipidprofil, Blutdruck)?

3) Kardiales Fettgewebe und Adipokine

Welche Beziehung zeigt das perikardiale Fettgewebe zu den Adiponektin- und Leptinspiegeln?

## **2. Material und Methoden**

### 2.1 Rekrutierung der Studienpopulation

202 gesunde Probanden wurden über lokale Aushänge z.B. in Supermärkten oder Apotheken rekrutiert. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren Schwangerschaft, Stillzeit, Rauchen, regelmäßige Medikamenteneinnahme, Schilddrüsenfunktionsstörungen und Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zudem waren Klaustrophobie, Herzschrittmacher oder metallhaltige Implantate Ausschlusskriterien aufgrund der Untersuchungen mithilfe der Magnetresonanztomographie.

### 2.2 Studienprotokoll

Es wurden jeweils zwei Untersuchungstermine mit den Studienteilnehmern vereinbart. Der erste Termin fand vormittags für einen Zeitraum von 1,5 Stunden am Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde und in der Klinik für diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins statt. Der zweite Termin fand am Nachmittag desselben Tages über einen Zeitraum von einer halben Stunde für die Ganzkörper-MRT-Untersuchung ebenfalls in der Klinik für diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins statt. Jeder Proband erschien morgens nüchtern um 7.30 Uhr im Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde. Dort wurden venöse Nüchtern-Blutproben von ca. 40 ml entnommen, die sowohl zur Bestimmung des Lipidmusters, der Insulin- und Glukosekonzentration, als auch zur Bestimmung der Adiponektin- und Leptinspiegel im Serum dienten. Im Anschluss erfolgten die Bestimmung des Ernährungszustandes mittels Anthropometrie sowie die Messung der Körperzusammensetzung mit Hilfe der DXA (Dual X-Ray Absorptiometrie). Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und vom Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt. Die Studienteilnehmer wurden ausführlich über die Methodik und den Ablauf der Studie aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme. Jeder Proband erhielt eine Aufwandsentschädigung von 50 € und eine schriftliche Mitteilung aller persönlichen Studienergebnisse.

## 2.3 Ernährungszustand und Körperzusammensetzung

Im Folgenden werden der Ernährungszustand und die Körperzusammensetzung der Probanden beschrieben. Hierfür wurde sowohl die Methode der Dual X-ray Absorptiometry (DXA) als auch die Methode der Magnetresonanztomographie verwendet, welche in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden.

### 2.3.1 Anthropometrie

Mit einem Stadiometer (Seca, Vogel & Halke, Deutschland) wurde die Körpergröße auf 0,5 cm genau gemessen. Die Probanden trugen bei dieser Messung keine Schuhe. Mittels einer an das BODPOD® Body Composition-System (Life Measurements Instruments, Concord, CA, USA) angeschlossenen elektronischen Waage (Tanita) wurde das Körpergewicht ermittelt. Bei dieser Messung trugen die Probanden ausschließlich Unterwäsche. Der Taillenumfang (TU) wurde im Stehen in Expiration mit einem unflexiblen Maßband auf 0,5 cm genau in der Mitte zwischen dem unteren Rippenbogen und dem Beckenkamm auf Höhe der mittleren Axillarlinie gemessen. Aus den ermittelten Werten Körpergröße und Körpergewicht wurde der Body Mass Index (BMI) [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ] mit folgender Formel berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m}^2\text{]}}$$

### 2.3.2 Dual X-ray Absorptiometry (DXA)

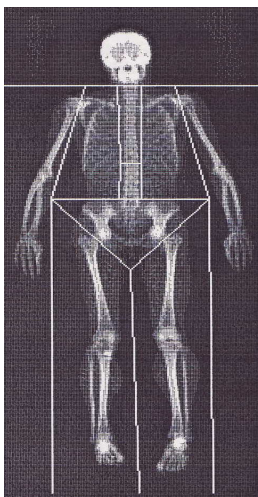
Die Dual X-ray Absorptiometry stellt eine Messung der Flächendichte eines zu untersuchenden Gewebes mit harter und weicher Röntgenstrahlung dar. Die ermittelten Unterschiede führen rechnerisch zu einem Maß der Gewebedichte (Kauffmann et al., 2006: 406). Der gesamte Körper wird mit zwei Röntgenstrahlen (Strahlendosis 10 mSV) mit jeweils unterschiedlichen Energieniveaus durchleuchtet. Dabei wird die Absorption der Strahlung erfasst. Die Messung erfolgte mit einem „fan beam Hologic“ QDR4500A (Hologic Inc., Bedford, Massachusetts, USA; Strahlungsenergien 100 und 140 keV). Eine Kalibrierung mit einem Phantom wurde am Morgen jedes Messtages durchgeführt. Um die Gewebezusammensetzung zu

bestimmen, wird die unterschiedliche gewebespezifische Abschwächung der beiden Strahlungsenergien verwendet (Laskey, 1996). Eine radiologisch technische Assistentin nahm die ca. 5-minütige Ganzkörpermessung, in welcher die Probanden in Unterwäsche untersucht wurden, vor. Uhren, Schmuck etc. mussten vor der Messung abgelegt werden. Es wurden das *lean soft tissue* (Weichteilmagermasse) und die Fettmasse mit der Herstellersoftware (Version V8.26a:3) ermittelt. Aus der Differenz von Körpermasse und Fettmasse wurde die fettfreie Masse (FFM) ermittelt. Mithilfe des *lean soft tissue* der Arme und Beine wurde die Skelettmuskelmasse (MM) nach folgender Formel berechnet (Kim et al., 2002).

$$MM [kg] = 1,13 \times \left( \sum \text{lean soft tissue Arme und Beine [kg]} \right) - (0,02 \times \text{Alter [Jahre]}) + (0,61 \times \text{Geschlecht}^1) + 0,97 \text{ kg}$$

Geschlecht (0= weiblich; 1=männlich)

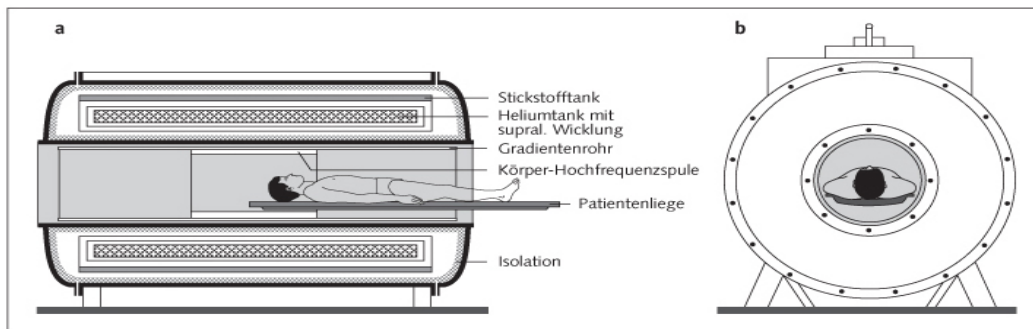
Der Ganzkörperscan wurde manuell in sog. *Regions of Interest* eingeteilt, um sowohl Fettmasse als auch *lean soft tissue* der verschiedenen Segmente, wie Extremitäten und Rumpf, bestimmen zu können (**Abbildung 2**).



**Abbildung 2.** Dual X-ray Absorptiometry: Ganzkörperscan mit Einteilung in sog. *Regions of Interest* für die Bestimmung der Fettmasse am Rumpf und der Extremitäten

### 2.3.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nichtinvasives, bildgebendes Verfahren, bei dem ein starkes Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse (Radiowellen) zur Anwendung kommen. Im Vergleich zu Röntgenmethoden können bei der MRT Gewebekontraste besser dargestellt werden und Schnittebenen in frei wählbarer Raumrichtung abgebildet werden (Kauffmann et al., 2006: 115). So ist eine Beurteilung innerer Organe und Gewebe hinsichtlich ihrer Größe, Form und Struktur möglich. Die **Abbildung 3** zeigt den Aufbau eines Magnetresonanztomographen. Nach Kauffmann et al. (2006) wird das Hauptmagnetfeld im Heliumtank mittels eines widerstandsfreien Stromflusses durch die supraleitende Wicklung erzeugt. Das Gradientenrohr enthält die für die Ortskodierung notwendigen Gradienten- sowie auch die für die „Feinaussteuerung“ (Homogenisierung des Magnetfeldes) erforderlichen Shim-Spulen. Die Körper-Hochfrequenzspule ist sowohl als Sende-, als auch als Empfangsspule zu verwenden.“ (Kauffmann et al., 2006: 115).



**Abbildung 3.** Schematische Darstellung eines Magnetresonanztomographen;  
a, Längsschnitt; b, Querschnitt (Kauffmann et al, 2006: 115)

Für die Bildgebung ist das Wasserstoffproton ( $H^+$ ) von entscheidender Bedeutung, da Wasserstoff ubiquitär in gebundener Form im Körper vorkommt. Man macht sich seine magnetischen Eigenschaften zunutze. Eine MRT-Röhre bildet ein von außen wirkendes Magnetfeld großer Stärke und richtet die Protonen entlang einer Achse aus (Kauffmann et al, 2006: 117). So ist eine beliebig orientierte Darstellung von Schnittbildern möglich.

In dieser Studie wurde die Messung zur Bestimmung des perikardialen Fettgewebes, des Herzmuskels, des viszeralen und des abdominal subkutanen Fettgewebes mit dem 1,5 Tesla starken MRT- Gerät (Magnetom Vision, Siemens AG, Erlangen,

Germany) vorgenommen. Die Repetitionszeit (*time to repeat*, TR) beschreibt die Zeit, die man dem Gewebe zum Relaxieren lässt. Sie entspricht der Zeit zwischen dem Anfang eines Hochfrequenzimpulses und dem Beginn des nächsten Pulses (Kauffmann et al., 2006: 246), wohingegen die Zeit zwischen Impuls und Echosignal, das von derselben Spule registriert wird, die Echozeit (*time to echo*, TE) darstellt.

Die transversal orientierten Schichtbilder wurden mit verschiedenen Hochfrequenzspulen, welche an die jeweils zu messenden Körperregionen angepasst sind, gemessen. Aufgrund dessen wurde mit diesen Hochfrequenzspulen ein besseres Signal zu Rausch Verhältnis erzielt als mit der in das Scannergehäuse integrierten Körperspule. Mithilfe der Thorax-Oberflächenspule (array-Spule) wurde das Volumen des perikardialen Fettgewebes in einer T2- gewichteten schnellen Spin-Echo-Sequenz (*HASTE, Half fourier- Acquired Single shot Turbo spin echo*) ermittelt (TR: 800, 0 msec TE: 43,0 msec). Die Schichtdicke für die Thoraxaufnahmen betrug 7 mm, der inter-slice gap 2,1 mm. Um durch den Herzschlag verursachte Bewegungsartefakte zu vermindern, wurden EKG-getriggerte Aufnahmen erstellt.

Die T1-gewichteten transversalen Schichtaufnahmen für das viszerale Fettgewebe und das abdominal subkutane Fettgewebe wurden mit einer Gradienten-Echo-Sequenz (TR: 575,0 msec TE: 15,0 msec) ermittelt. Die Schichtdicke betrug 10 mm, der *inter slice gap* betrug 10 mm. Um das gesamte abdominale Fettgewebe zu erfassen, wurden die transversalen Schichtaufnahmen von der Unterseite des Zwerchfells bis zu den apikalen Polen der Femurköpfe untersucht. Während dieser Untersuchung lagen die Probanden in leichter, metallfreier Kleidung auf dem Rücken auf einer verschiebbaren Tischplattform. Die Arme wurden möglichst gerade über den Kopf gestreckt. Zur Verhinderung der Atmungsbewegung und der damit einhergehenden Bild-Artefakte wurden die Probanden aufgefordert während der Messungen im Thorax- und Abdomenbereich die Luft anzuhalten.

#### 2.3.3.1 Segmentierung und Auswertung der MRT-Aufnahmen

Die MRT- Aufnahmen wurden mithilfe einer semiautomatischen Segmentations-Software (SliceOmatic, Version 4.3, TomoVision Inc. Montreal, Kanada) segmentiert. Die im Folgenden genannten Segmentierungstechniken wurden sowohl zur Bestimmung des perikardialen Fettgewebes als auch zur Bestimmung der



abdominell subkutanen und viszeralen Fettgewebe angewandt. Mit der Edit- Technik war es möglich, das perikardiale Fettgewebe, das viszerale Fettgewebe und das Herzmuskelgewebe manuell zu segmentieren. Hierfür standen verschiedene Pinselgrößen zur Verfügung. Die Segmentierung und Bearbeitung der abdominal subkutanen Fettmasse konnte mit der Morpho-Technik durchgeführt werden. Zu diesem Zweck erfolgte eine automatische Einteilung des Bildes in Mosaik-Felder durch die Software. Die anschließende Segmentierung der Felder wurde durch das separate Ausfüllen der einzelnen Mosaikteile mit der entsprechenden Farbe durchgeführt. Bevor die Gewebeflächen durch die Multiplikation mit der jeweiligen Schichtdicke in Volumenwerte ( $\text{cm}^3$ ) umgewandelt wurden, wurden die Gewebeflächen (Summe der Bildpixel in  $\text{cm}^2$ ) addiert.

#### 2.4 Erfassung des kardiometabolischen Risikos und der Adipokine Leptin und Adiponektin

Der Blutdruck wurde unter Anwendung der indirekten Methode nach Riva-Rocci gemessen. Bei dieser Methode wird eine Blutdruckmanschette am ausgestreckten Arm auf Herzhöhe angelegt. Die Messung wird am sitzenden Probanden in Ruhe durchgeführt.

Zur weiteren Bestimmung des kardiometabolischen Risikos wurde venöses Blut in Plasma-, Serum-, und Glukose-Monovetten (EDTA/KE, 7,5 ml, S-Monovette; Serum Z/ 7,5 ml, S- Monovette; Glukose FE / 2,6 ml, S-Monovette; Sarstedt, Nürnberg, Deutschland) entnommen. Anschließend wurden die Proben zentrifugiert und bis zur analytischen Bestimmung bei  $-40^\circ\text{C}$  gelagert. In Kooperation sowohl mit dem Max Rubner-Institut Kiel (Prof. Dr. med. J. Schrezenmeir) als auch mit dem Medizinischen Versorgungsamt Labor Dr. Krause & Kollegen in Kiel und dem endokrinologischen Labor des Universitäts- Klinikums Schleswig- Holsteins in Kiel (Prof. Dr. med. H. Mönig) fanden die jeweiligen Analysen nach Standardmethoden statt.

Die Analyse des Gesamt-Cholesterins, HDL-Cholesterins und LDL-Cholesterins im EDTA-Plasma erfolgte mit Hilfe des Konelabs-20i-Analyzer (Konelab, Espoo, Finnland) anhand enzymatischer Methoden. Für Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin lag der *intra-assay* Variationskoeffizient (VK) jeweils unter 1,2%, 3,5% und 2,7% nach Herstellerangaben. Die

Triglyceridkonzentrationen wurden mit Hilfe des Konelabs-Test-Kits (Thermo Clinical LabSystems, Frankfurt, Deutschland) vorgenommen. Für Triglyceride lag der *intra-assay* VK unter 2,5%. Anhand eines enzymatischen Farbttests (Wako Chemicals GmbH, Neuss, Deutschland) wurden freie Fettsäuren (FFA) mittels der ACS-ACOD-Methode ermittelt. Der *intra-assay* VK lag für FFA bei 2,7% nach Herstellerangaben. Die Plasmakonzentrationen von Insulin wurden mittels eines Radioimmunoessays (REF 10624, Adaltis S.p.A., Casaleccio di Reno, Italien) analysiert. Nach Herstellerangaben betrug der *intra-assay* VK 4-7% und die Sensitivität der Methode lag bei 1 µU/ml. Der Glukosespiegel wurde enzymatisch unter Anwendung eines Konelabs-Test-Kits (Thermo Clinical LabSystems, Frankfurt, Deutschland) bestimmt. Nach Herstellerangaben lag der *intra-assay* VK bei 2,2%.

Mit Hilfe des HOMA-Index (*Homeostasis Model Assessment*) kann die Insulinresistenz aus Nüchterninsulin- und Glukosespiegel ermittelt werden. Zur Berechnung dieses Index dient folgende Formel:

$$HOMA - IR = \frac{\text{Plasmainsulin } [\mu\text{U/ml}] \times \text{Nüchternglukose } [\text{mmol/l}]}{22,5}$$

(Matthews et al., 1985)

Die Bestimmung der Leptin- und Adiponektinkonzentrationen wurden mit einem Radioimmunoessay (Leptin: RIA KIT, Cat. HL-81K; Adiponektin: RIA KIT, Cat. HADP-61HK; LINCO Research, Missouri, USA) aus Serumproben durchgeführt. Nach Herstellerangaben betrug der *intra-assay* VK für Leptin 4-8% und für Adiponektin 2-7%.

## 2.5 Statistik

Die Datenauswertungen wurden mithilfe des Programms SPSS 13.0 (*statistical package for social sciences*) Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Die deskriptive Statistik erfolgte als arithmetisches Mittel (MW) und Standardabweichung (SD). Da die Voraussetzung für parametrische Testverfahren bezüglich der Normalverteilung einiger Parameter (VAT und Rumpffettmasse) nicht gewährleistet waren, wurden verteilungsfreie Testverfahren gewählt. Vergleiche zwischen Frauen und Männern wurden mittels Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Im Rahmen von Korrelationsanalysen wurde zur Beschreibung der statistischen Zusammenhänge zweier Größen der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Um den Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf die Varianz des perikardialen Fettgewebes (abhängige Variable) zu identifizieren, wurden multivariate stufenweise lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Alle durchgeführten Tests waren zweiseitig. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Werte mit  $p < 0,05$  wurden mit \*, Werte mit  $p < 0,01$  wurden mit \*\* und Werte mit  $p < 0,001$  wurden mit \*\*\* gekennzeichnet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In **Tabelle 1** ist die Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich des Alters, der Größe, des Gewichts, des Body Mass Index und des Taillenumfangs dargestellt. Dabei handelte es sich um 101 weibliche und 101 männliche Studienteilnehmer.

**Tabelle 1** Charakterisierung der Gesamtpopulation hinsichtlich Alter und Ernährungszustand differenziert nach Geschlecht, (MW±SD)

	Frauen n=101	Männer n=101	Gesamt n=202
Alter, Jahre	41,1 ± 15,3	45,8 ± 15,2*	43,5 ± 15,4
Größe, cm	167,6 ± 0,1	178,5 ± 0,1***	173,0 ± 0,1
Gewicht, kg	70,5 ± 13,7	83,9 ± 13***	77,2 ± 14,9
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25,1 ± 4,8	26,3 ± 3,7**	25,7 ± 4,3
TU, cm	85,7 ± 12,6	94,1 ± 12***	89,9 ± 13

BMI, Body Mass Index; TU, Taillenumfang; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen

Das Alter der Probanden lag zwischen 18 und 78 Jahren mit einem Durchschnitt von 43,5 Jahren. Die Population hatte im Mittel einen BMI von 25,7 kg/m<sup>2</sup>. Dieser lag bei den Frauen zwischen 16,6 kg/m<sup>2</sup> und 43,1 kg/m<sup>2</sup> und bei den Männern zwischen 18,3 kg/m<sup>2</sup> und 37 kg/m<sup>2</sup>. Gemäß den aktuellen Referenzwerten der BMI-Klassifikation der *World Health Organisation* (WHO) waren insgesamt 72 Probanden übergewichtig und hatten einen BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>. 31 Probanden, 16 Männer und 15 Frauen, waren adipös (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>). Männer waren im Vergleich zu Frauen signifikant schwerer, größer und hatten einen größeren Taillenumfang. Die Prävalenz eines erhöhten Taillenumfangs nach WHO-Kriterien betrug 39,6% bei den Frauen und 26,7% bei den Männern.

**Tabelle 2** zeigt die Charakterisierung der Gesamtpopulation im Hinblick auf die Körperzusammensetzung.

**Tabelle 2** Charakterisierung der Gesamtpopulation hinsichtlich der Körperzusammensetzung, (MW±SD)

	Frauen n=101	Männer n=101	Gesamt n=202
<u>Dual X-ray Absorptiometry</u>			
FFM <sub>DXA</sub> , kg	46,2 ± 5,5	65,6 ± 7,4***	55,8 ± 11,7
FM <sub>DXA</sub> , kg	24,3 ± 10,5	18,5 ± 7,8***	21,4 ± 9,7
FM <sub>DXA</sub> , %	33,3 ± 8,5	21,3 ± 6,5***	27,3 ± 9,6
FM <sub>Arme</sub> , kg	3,0 ± 1,4	2,0 ± 0,8***	2,5 ± 1,2
FM <sub>Beine</sub> , kg	9,8 ± 4,0	5,7 ± 2,4***	7,7 ± 3,9
FM <sub>Rumpf</sub> , kg	10,0 ± 5,1	8,9 ± 4,7	9,4 ± 4,9
Muskelmasse, kg	21,4 ± 3,1	31,9 ± 3,8***	26,6 ± 6,3
Perikardiales Fett, g	43,94±26,29	84,77±50,18***	64,35 ±44,89
Herzmuskel, g	388 ± 150	461 ± 70***	424 ± 80
<u>Magnetresonanztomographie</u>			
VAT, cm <sup>3</sup>	1174 ± 1024	2304 ± 1352***	1731 ± 1321
SAT, cm <sup>3</sup>	4146 ± 2139	3018 ± 1465***	3590 ± 1919

FFM<sub>DXA</sub>, fettfreie Masse; FM<sub>DXA</sub>, Fettmasse; VAT cm<sup>3</sup>, viszerales Fettgewebe; SAT cm<sup>3</sup>, subkutanes Fettgewebe; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen

Außer in der Fettmasse des Rumpfes unterschieden sich Männer und Frauen in allen genannten Parametern der Körperzusammensetzung signifikant. Männer hatten fast doppelt so viel perikardiale Fettmasse wie Frauen (p<0,001). Ebenso wiesen Männer gegenüber Frauen mehr viszerales Fettgewebe (+49,05%) sowie eine höhere Muskelmasse (+32,92%) auf. Dagegen hatten Frauen gegenüber Männern eine

höhere Gesamt- und prozentuale Fettmasse (+5,8 kg, und +12%) sowie eine signifikant höhere abdominal subkutane Fettmasse und Beinfettmasse.

### 3.2 Beziehungen des perikardialen Fettgewebes zum Alter und zu Parametern der Körperzusammensetzung

**Tabelle 3** zeigt die Korrelationskoeffizienten für die Beziehungen zwischen dem perikardialen Fettgewebe und dem Alter, der prozentualen Fettmasse, der Fettmasse der Arme, Beine und des Rumpfes, der viszeralen und abdominal subkutanen Fettmasse sowie der Herzmasse für Männer und Frauen. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern zeigte das perikardiale Fettgewebe signifikant positive Beziehungen zu allen Fettmasse-Parametern, der Herzmuskelmasse und dem Alter. In der Gesamtgruppe wies das perikardiale Fettgewebe die höchste Korrelation zum viszeralen Fettgewebe auf, wohingegen es zur prozentualen Fettmasse und zur Fettmasse der Arme und Beine (in kg) keine Beziehungen zeigte. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen korrelierte das perikardiale Fettgewebe am höchsten mit dem viszeralen Fettgewebe. Die geringste Beziehung zum perikardialen Fettgewebe zeigte bei beiden Geschlechtern die Fettmasse der Beine.

**Tabelle 3** Korrelation des perikardialen Fettgewebes mit dem Alter, dem Ernährungszustand, der Körperfettverteilung und der Herzmasse

	Frauen n=101	Männer n=101	Gesamt n=202
Alter	0,39 ***	0,35***	0,41***
FM <sub>DXA</sub> %	0,46***	0,37***	-0,08
FM <sub>DXA</sub> Arme, kg	0,49***	0,33**	0,12
FM <sub>DXA</sub> Beine, kg	0,27**	0,24*	-0,13
FM <sub>DXA</sub> Rumpf, kg	0,48***	0,47***	0,33***
VAT cm <sup>3</sup>	0,57***	0,52***	0,66***
SAT cm <sup>3</sup>	0,30***	0,33**	0,12
Herzmasse	0,32**	0,37***	0,48***

FM<sub>DXA</sub> = Fettmasse; VAT = viszerales Fettgewebe; SAT = abdominal subkutanes Fettgewebe; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

In einer multivariaten stufenweisen Regressionsanalyse erklärten das viszerale Fettgewebe, das Geschlecht, die Fettmasse am Rumpf und das Alter zusammen 39% der Varianz des perikardialen Fettgewebes. 28% der Varianz des perikardialen Fettgewebes werden allein durch das viszerale Fettgewebe, weitere 7% durch das Geschlecht und weitere 2% durch das subkutane Fettgewebe am Rumpf erklärt.

### 3.3 Beziehungen des perikardialen Fettgewebes zum kardiometabolischen Risiko

**Tabelle 4** beschreibt kardiometabolische Risikofaktoren in der Studienpopulation. Männer zeigten gegenüber Frauen einen signifikant höheren systolischen und diastolischen Blutdruck und Plasma-Glukosepiegel. Zudem wiesen sie im Vergleich zu Frauen höhere Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyceridspiegel auf. Frauen zeigten hingegen einen signifikant höheren HDL-Cholesterinspiegel.

**Tabelle 4** Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich kardiometabolischer Risikofaktoren und der Adipokine

	Frauen n = 101	Männer n = 101	Gesamt n = 202
RR sys., mmHg	119,0 ± 12,0	126,1 ± 13,1***	122,6 ± 13,4
RR dias., mmHg	77,7 ± 9,1	81,9 ± 8,9**	79,8 ± 9,2
Gesamtcholesterin	195,3 ± 40,2	196,4 ± 45,6	195,9 ± 42,9
LDL, mg/dl	108,0 ± 36,9	119,0 ± 41,2	113,6 ± 39,4
HDL, mg/dl	65,7 ± 16,9	51,5 ± 17,8***	58,5 ± 18,7
TG, mg/dl	101,6 ± 37,9	123,2 ± 61,5	112,4 ± 52,1
Glukose, mg/dl	94,9 ± 9,4	101,0 ± 10,8***	97,9 ± 10,5
Insulin, IU/ml	12,7 ± 6,4	11,0 ± 5,9*	11,9 ± 6,2
HOMA-Index	3,0 ± 1,7	2,8 ± 1,6	2,9 ± 1,6
Leptin, ng/ml	15,2 ± 7,1	9,9 ± 5,0***	12,5 ± 6,7
Adiponektin, µg/ml	15,4 ± 13,5	4,7 ± 3,7***	10,0 ± 11,2

RR sys. = systolischer Blutdruck; RR dias. = diastolischer Blutdruck; LDL = *Low Density Lipoprotein*; HDL = *High Density Lipoprotein*; TG = Triglyceride; HOMA- Index= *homeostasis model assessment*-Index; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 Unterschied zwischen Männern und Frauen



**Tabelle 5** beschreibt die Beziehungen zwischen dem perikardialen Fettgewebe und kardiometabolischen Risikofaktoren. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern zeigten sich positive Korrelationen des perikardialen Fettgewebes zum systolischen und diastolischen Blutdruck sowie zu den Plasmaspiegeln des Gesamtcholesterins. Die Menge des perikardialen Fettgewebes zeigte in der Gesamtgruppe signifikante Beziehungen zu den Triglyceriden und eine inverse Beziehung zum HDL-Cholesterinspiegel. Männer wiesen die engste Beziehung des perikardialen Fettgewebes zum systolischen Blutdruck auf. Frauen hingegen zeigten die höchste Korrelation des perikardialen Fettgewebes zum LDL-Cholesterinspiegel. Zum Insulinspiegel und zum HOMA-Index wies das perikardiale Fettgewebe keine Beziehungen auf.

**Tabelle 5** Beziehungen zwischen dem perikardialen Fettgewebe und dem gesundheitlichen Risiko, differenziert nach Geschlechtern und in der Gesamtgruppe

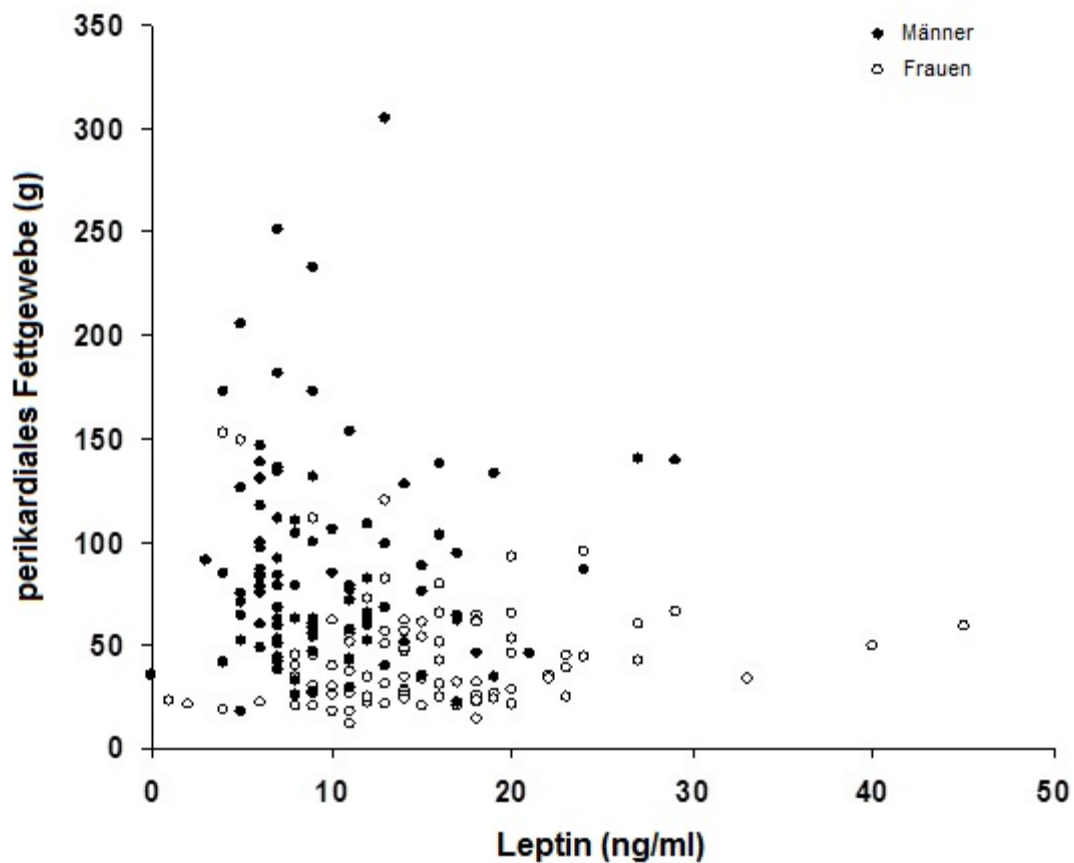
	Frauen n = 101	Männer n = 101	Gesamt n = 202
RR sys., mmHg	0,24*	0,42***	0,40***
RR dias., mmHg	0,24*	0,32**	0,35***
Gesamtcholesterin, mg/dl	0,29**	0,21*	0,24**
LDL, mg/dl	0,35***	0,20	0,32***
HDL, mg/dl	-0,01	-0,14	-0,26***
TG, mg/dl	0,06	0,19	0,21**
Glukose, mg/dl	0,20*	0,19	0,37***
Insulin, IU/ml	-0,04	0,08	-0,08
HOMA-Index	0,01	0,11	-0,01

RR sys., mmHg = systolischer Blutdruck in mmHg; RR dias., mmHg = diastolischer Blutdruck in mmHg; LDL = *Low Density Lipoprotein*; HDL = *High Density Lipoprotein*;

TG = Triglyceride; HOMA- Index = *homeostasis model assessment* – Index; \*, p<0,05; \*\*, p<0,01; \*\*\*, p<0,001

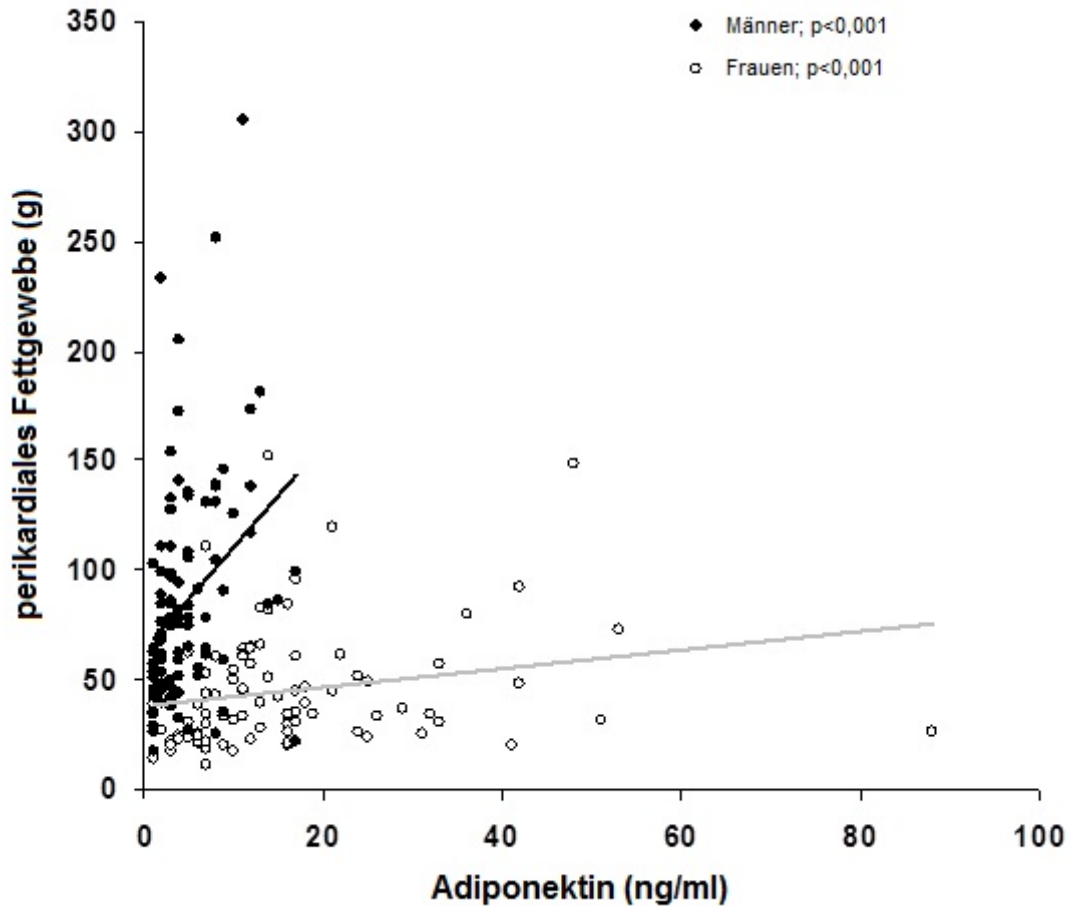
### 3.4 Beziehungen des perikardialen Fettgewebes zu den Leptin- und Adiponektinspiegeln

Das perikardiale Fettgewebe wies sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern keine Korrelationen zum Leptinspiegel auf (**Abbildung 4**).



**Abbildung 4.** Beziehung zwischen dem perikardialen Fettgewebe und dem Leptinspiegel

Zum Adiponektinspiegel zeigte das perikardiale Fettgewebe sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen signifikante Beziehungen (Männer:  $p < 0,001$ ,  $r = 0,42$ ; Frauen:  $p < 0,001$ ,  $r = 0,36$ ). In der gesamten Studienpopulation wies das perikardiale Fettgewebe jedoch keine Korrelation zum Adiponektinspiegel auf.



**Abbildung 5.** Beziehung zwischen dem perikardialen Fettgewebe und dem Adiponektinspiegel

## 4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Determinanten des perikardialen Fettgewebes wie Alter, Geschlecht und Ernährungszustand zu untersuchen, sowie die Beziehung des perikardialen Fettgewebes zu kardiometabolischen Risikofaktoren und Adipokinspiegeln zu analysieren. Im Folgenden wird zunächst die Bedeutung von Alter, Geschlecht und Ernährungszustand für die Varianz des perikardialen Fettgewebes diskutiert.

### 4.1 Determinanten des perikardialen Fettgewebes

In der vorliegenden Arbeit zeigte das perikardiale Fettgewebe sowohl in der Gruppe der Frauen als auch bei den Männern eine signifikant positive Beziehung zur prozentualen Fettmasse. Darüber hinaus wiesen die subkutanen Fettkompartimente der Arme, Beine und des Rumpfes sowohl bei Frauen als auch bei Männern positive Korrelationen zum perikardialen Fettgewebe auf. Männer hatten mit durchschnittlich 85 g fast doppelt so viel perikardiales Fett wie Frauen ( $p < 0,001$ ). Ebenso wiesen Männer gegenüber Frauen mehr viszerales Fettgewebe auf (vgl. **Tabelle 2**). Die Menge des perikardialen Fettgewebes nahm mit steigendem Alter zu.

Als wichtige Determinante, welche die Varianz des perikardialen Fettgewebes bestimmt, wurde in der vorliegenden Arbeit das viszerale Fettgewebe identifiziert. Dies erklärte allein 28% der Varianz des perikardialen Fettgewebes. Das Geschlecht erklärte weitere 7% der Varianz des perikardialen Fettgewebes. Unabhängig vom viszeralen Fettgewebe und dem Alter erklärte die subkutane Fettmasse des Rumpfes weitere 2% der Varianz des perikardialen Fettgewebes.

In vielen Studien wurde die Beziehung zwischen dem kardialen Fettgewebe und dem viszeralen Fettgewebe untersucht und es zeigten sich, wie in der vorliegenden Studie, enge Korrelationen zwischen diesen beiden Fettgewebekompartimenten (Bosy- Westphal et al., 2010; Sicari et al., 2011). Iacobellis et al. (2003) fanden in einer Studie an 60 gesunden Probanden (31 Männer und 29 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 49,5 Jahren) heraus, dass die epikardiale Fettmasse die intraabdominelle viszerale Fettmasse widerspiegeln könnte. Sie schlugen vor, dass die echokardiographische Bestimmung der epikardialen Fettgewebsmenge ein verlässlicher Marker für die Menge an viszeralem Fettgewebe sei.

Darüber hinaus wurde in einer weiteren Studie an 99 Probanden gezeigt, dass das echokardiographisch gemessene epikardiale Fettgewebe eine praktische und akkurate Vorhersage für die Menge an viszeralem Fettgewebe liefert (Kim et al., 2012). In der zuletzt genannten Studie wurden 65 übergewichtige, 31 männliche und 34 weibliche jugendliche Probanden, welche bis zum Studienzeitpunkt keine kardiovaskulären Vorerkrankungen aufwiesen, untersucht. Diese befanden sich in einem Alter zwischen 15 und 17 Jahren. Zudem wurde eine Kontrollgruppe bestehend aus 34 schlanken Probanden in die Studie mit eingeschlossen. Es zeigte sich, dass epikardiales Fettgewebe bereits bei übergewichtigen Jugendlichen mit dem viszeralen Fettgewebe korrelierte.

Männer wiesen in der vorliegenden Studie fast doppelt so viel perikardiale Fettmasse auf wie die Frauen ( $p < 0,001$ ) (**Tabelle 2**). Reiner et al. (1955) und Corradi et al. (2004) kamen dagegen zu dem Ergebnis, dass die Menge des epikardialen Fettgewebes der Frau größer ist als die des Mannes. Shirani et al. (1995) und Iacobellis et al. (2003) fanden hingegen keinen Unterschied in der epikardialen Fettmasse zwischen Männern und Frauen. In den Studien von Reiner et al. und Corradi et al. wurde im Gegensatz zur vorliegenden Studie, in welcher das perikardiale Fettgewebe von kardial gesunden Probanden untersucht wurde, das epikardiale Fettgewebe von Probanden mit gesunden, ischämischen, hypertrophierten und hypertroph-ischämischen Herzen in post mortem Studien untersucht. Shirani et al. führten 1995 ebenfalls Untersuchungen in Autopsiestudien durch. Die Menge der Fettgewebsareale wurde nicht mit Hilfe der Magnetresonanztomographie wie in der vorliegenden Studie bestimmt. Diese Fakten könnten Gründe für die diskrepanten Ergebnisse hinsichtlich der Geschlechtsunterschiede sein.

In den o.g. Studien von Kim et al. (2012) und Iacobellis et al. (2003) wurde die Menge des epikardialen Fettgewebes mit der Methode der Echokardiographie bestimmt, welche nicht die gleiche Genauigkeit bietet wie die Magnetresonanztomographie. Letztere wurde in der vorliegenden Studie verwendet, da sie im Gegensatz zur Echokardiographie die Möglichkeit bietet, das gesamte Volumen eines Gewebes quantitativ zu erfassen. Jedoch ist die Methode der Echokardiographie in der alltäglichen Anwendung praktikabler und schneller zu realisieren. Darüber hinaus hat diese Methode sowohl in der Praxis als auch in der Wissenschaft viele Vorteile, da sie einerseits einen einfachen und schnellen Zugang

im Alltag bietet und andererseits eine kostengünstige und gut reproduzierbare Alternative zur Methode der MRT darstellt (Iacobellis et al., 2009).

Sicari et al. (2011) untersuchten in einer Studie an 49 gesunden Probanden das epikardiale und das perikardiale Fettgewebe, sowohl magnetresonanztomographisch als auch echokardiographisch. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass das perikardiale Fettgewebe mit dem viszeralen Fettgewebe korrelierte. Das echokardiographisch bestimmte epikardiale Fettgewebe zeigte hingegen keine Korrelationen zum viszeralen Fettgewebe, sondern lediglich eine Korrelation zum Alter. Darüber hinaus konnten weitere Korrelationen zwischen dem magnetresonanztomographisch gemessenen perikardialen Fettgewebe und kardiometabolischen Risikofaktoren gefunden werden. Der Grund dafür, dass mehr Korrelationen zum perikardialen Fettgewebe gefunden wurden, mag darin liegen, dass die zwei Fettgewebsdepots unterschiedliche gesundheitliche Bedeutungen haben und anders reguliert sein könnten. Eine Erklärung hierfür könnte der unterschiedliche embryonale Ursprung der Fettgewebsdepots sein. Das Fettgewebe außerhalb des Perikards entspringt aus dem thorakalen Mesenchym, das epikardiale Fettgewebe innerhalb des Perikards teilt dieselbe Mikrozirkulation wie das Myokard (Iacobellis et al., 2005; Iacobellis et al., 2009; Marchington et al., 1989).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem perikardialen Fettgewebe und dem Alter. Sicari et al. (2011) kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass dieses Fettgewebe mit dem Alter korrelierte. In einer Autopsiestudie von Smith und Willius (1933), in welcher sowohl die Beziehung zwischen dem Körpergewicht und der kardialen Masse, als auch die Beziehung zwischen dem Schweregrad der Fettleibigkeit und der kardialen Insuffizienz untersucht wurde, konnte keine Beziehung zwischen der Menge des epikardialen Fettgewebes und dem Alter gefunden werden. Ebenfalls fanden Reiner et al. (1955) in *post mortem* Analysen keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem epikardialen Fettgewebe.

Rabkin et al. (2006) schlussfolgerten aus den Ergebnissen mehrerer Studien (Tansey et al., 2005; Schejbal, 1989; Iacobellis et al., 2003), dass die Menge des epikardialen Fettes zwischen dem 20ten und 40ten Lebensjahr mit dem Alter korreliert und nach dem 40ten Lebensjahr mit steigendem Alter konstant bleibt. Das Alter der Studienpopulation in der vorliegenden Arbeit lag zwischen 18 und 77

Jahren und zeigte eine Korrelation zum perikardialen Fettgewebe, sodass, entgegen Rabkins Annahme, ein weiterer Anstieg des perikardialen Fettgewebes ab dem 40 Lebensjahr wahrscheinlich ist. Die von Rabkin einbezogenen Studien untersuchten Probandengruppen in einer *post mortem* Studie (Schejbal, 1989), Probanden in einem Alter zwischen sechs Monaten und 86 Jahren, welche nicht an kardialen Ursachen verstarben (Tansey et al., 2005) und gesunde Probanden im Alter von  $49 \pm 16$  Jahren (Iacobellis et al., 2003). Es zeigten sich in den zuletzt genannten Studien unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Beziehung zwischen dem Alter und dem epikardialen Fettgewebe. Diese Tatsache lässt sich möglicherweise durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden, z.B. histologische Schnitreihen und Echokardiographie erklären.

Zu dem kardialen Fettgewebe liegen bereits verschiedenste Arbeiten vor, jedoch bleibt letztlich aus aktueller Sicht zu hinterfragen, inwieweit eine Differenzierung zwischen dem perikardialen und epikardialen Fettgewebe bezüglich der hier untersuchten Determinanten wegweisend ist, zumal die Definition der zwei Fettgewebsareale bislang in vielen Studien uneinheitlich beschrieben wurde (Sicari et al., 2011; Iacobellis et al., 2005, Ding et al., 2009, Rosito et al., 2008). In der vorliegenden Arbeit wurde, wie auch bei Ding et al. (2009), das innerhalb und außerhalb des Perikards liegende Fettgewebe zusammen als perikardiales Fettgewebe definiert.

#### 4.2 Beziehungen zwischen dem perikardialen Fettgewebe und gesundheitlichen Risiko

Das perikardiale Fettgewebe korrelierte sowohl bei Männern als auch bei Frauen positiv mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck sowie mit verschiedenen Parametern des Fettstoffwechsels.

Ertas et al. (2012) untersuchten in einer Studie an 123 Probanden mit arterieller Hypertonie die Assoziation zwischen der epikardialen Fettdicke und dem täglichen Blutdruckprofil. Die Autoren konnten zeigen, dass ein Anstieg der Dicke des epikardialen Fettes, echokardiographisch gemessen, mit einem verschlechterten Tages-Blutdruckprofil assoziiert ist. Sie postulierten, dass die echokardiographische Bestimmung der Menge des epikardialen Fettes zum einen für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils und zum anderen für therapeutische Interventionen



bedeutsam sein könnte.

In einer weiteren Studie wurde eine positive Beziehung der Dicke des epikardialen Fettgewebes zum Blutdruck unter Belastung während des Laufbandtrainings gefunden (Sengul et al., 2011). Auch diese Autoren folgerten aus ihrem Ergebnis, dass die echokardiographische Bestimmung der Dicke des epikardialen Fettgewebes ein nicht-invasiver prognostischer Indikator für ein erhöhtes Risiko einer arteriellen Hypertonie sein kann. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit fanden auch Sicari et al. (2011) eine Korrelation zwischen dem perikardialen Fettgewebe und dem Blutdruck.

Ein erhöhter Blutdruck ist einer von vielen Faktoren, welcher die Entstehung von Atherosklerose begünstigt. Fettleibigkeit scheint ein prädisponierender Faktor für eine überschüssige epikardiale Fettakkumulation zu sein (Schejbal, 1989). Pro 10kg Übergewicht steigt der systolische Blutdruck um 3 mmHg (Renz-Polster et al., 2006: 846). Andere Autoren sprechen bei Gewichtsabnahme von einer Reduktion des Blutdruckes um 2 mmHg pro kg/Körpergewicht (Renz-Polster et al., 2006: 846). Es werden multifaktorielle Ursachen für den Blutdruckanstieg bei Übergewicht diskutiert. Zum einen wird das gesteigerte Blutvolumen für den Blutdruckanstieg verantwortlich gemacht und zum anderen tragen eine erhöhte sympathische Aktivität sowie Hyperinsulinämie zur Blutdruckerhöhung bei (Renz-Polster et al., 2006: 846).

Besteht bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck zudem eine Hypercholesterinämie unterliegen diese Patienten einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, insbesondere dem möglichen Risiko einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden.

Sironi et al. fanden 2008 heraus, dass eine viszerale sowie epikardiale Fettakkumulation charakteristische Merkmale für einen essentiellen Hypertonus sind. Die parakrine oder vasokrine Sekretion von entzündlichen Adipokinen aus dem epi- und perikardialen Fettgewebe, wie z.B. der Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ), MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1), Interleukin-6 (IL-6), IL-1 $\beta$ , Plasminogen Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), Resistin und vieler anderer Adipokine trägt zu einem ungünstigen metabolischen und entzündlichen Milieu bei, das Atherosklerose fördert und damit zu einer Erhöhung des Blutdrucks beitragen könnte (Iacobellis und Bianco, 2011). Zum einen können Adipokine aus dem perikardialen Fettgewebe das Lumen der Koronararterien erreichen, indem sie durch Diffusion über einen parakrinen Mechanismus die Gefäßwand durchwandern. Zum anderen können die vom epikardialen Fettgewebe sezernierten Adipokine direkt in die Vasa vasorum

freigesetzt werden und über einen vasokrinen Mechanismus in die Wand der Arterie gelangen (Iacobellis und Bianco, 2011). Daraus ergibt sich, dass das kardiale Fettgewebe ein Fettdepot ist, welches als endokrines Organ fungiert und dadurch zu einer chronischen niedrigschwelligen Entzündung mit Schädigung des Gefäßendothels bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko führen kann. Greif et al. (2009) fanden in einer Studie an 286 Probanden heraus, dass eine enge Assoziation zwischen dem perikardialen Fettgewebe und dem Ausmaß an Koronaratherosklerose besteht. Bis auf 12 Patienten litten in dieser Studie alle Teilnehmer an Risikoerkrankungen wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie oder betrieben Nikotinabusus. Die Beziehung zwischen dem perikardialen Fettgewebe und der Koronaratherosklerose war bei diesen Probanden unabhängig vom BMI. Eine Menge an perikardialem Fettgewebe von  $>300 \text{ cm}^2$  entsprach dem besten Vorhersagewert für das Vorhandensein von koronarer Atherosklerose, verglichen mit konventionellen Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie.

Neben diesen schädlichen Mechanismen bietet das kardiale Fettgewebe jedoch auch kardioprotektive Effekte. Es sezerniert sowohl antiinflammatorische als auch antiatheromatöse Adipokine, wie z.B. Adiponektin und Adrenomedullin (Iacobellis et al., 2005; Silaghi et al., 2007). Es wird angenommen, dass das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung die Menge der kardioprotektiven Adipokine im epikardialen Fett reduziert (Iacobellis et al., 2009).

Das perikardiale Fettgewebe zeigt außer den oben genannten Funktionen auch mechanische Eigenschaften. Die epikardialen und perivaskulären Fettdepots, welche die Gefäße einbetten, haben einen protektiven Effekt, indem sie eine Spannung sowie eine Torsion der Gefäße vermindern. Unter pathophysiologischen Bedingungen ist eine erhöhte Menge des epikardialen Fettes, welches die Koronararterien umgibt, schädlich. Die atherosklerotischen Plaques der Koronararterien führen zu einer asymmetrischen Expansion. Dies wird als „*positive vessel remodelling*“ bezeichnet (Prati et al., 2003). Aufgrund der eigentlichen Kompressibilität wurde angenommen, dass koronare Läsionen, welche von epikardialem Fett umgeben sind, einfacher expandieren als solche Gefäße, die von Myokard umgeben sind, da das Myokard relativ inkompressibel ist (Prati et al., 2003). Ein weiterer gesundheitsschädigender Effekt des perikardialen Fettgewebes ist dessen negativer Einfluss auf die Ventrikelfunktion. Sironi et al. (2008) postulierten,

dass die Funktion des linken Ventrikels bereits in frühen Stadien der Hypertension trotz einer normalen globalen Herzfunktion reduziert sei. Sie konnten zeigen, dass ektope kardiale sowie viszerale Fettakkumulation ebenso wie Insulinresistenz und Dyslipidämie mit einer reduzierten systolischen Funktion assoziiert sind. Das perikardiale Fettgewebe zeigt jedoch auch unabhängig von Blutdruck, Alter, Geschlecht, abdominaler Fettleibigkeit und Diabetes mellitus eine Beziehung zur linksventrikulären diastolischen Dysfunktion (Konishi et al., 2012). Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass perikardiales Fett eine wichtige Rolle in der Pathogenese der linksventrikulären Dysfunktion bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion spielt.

Bei zwölf übergewichtigen Patienten mit Typ II Diabetes haben Hammer et al. (2008) den Effekt einer Gewichtsabnahme auf den myokardialen Triglyceridgehalt und die myokardiale Funktion untersucht. Sie fanden heraus, dass sich der myokardiale Triglyceridgehalt verringert und sich damit einhergehend sowohl die Glukoseregulation als auch die diastolische Herzfunktion verbesserten. Hieraus ergibt sich, dass der Triglyceridgehalt flexibel ist und eine Verbesserung des kardialen Risikos in therapeutischen Interventionen erklären könnte. Übereinstimmend hiermit fanden Guzzardi et al. (2011) heraus, dass eine Akkumulation von Triglyceriden sowohl mit einer Dysfunktion als auch mit einer Hypertrophie des linken Ventrikels einhergeht.

Bereits 2004 konnten Iacobellis et al. eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg der epikardialen Fettgewebismenge und einer steigenden linksventrikulären Masse nachweisen. Malavazos et al. (2010) und Kankaanpää et al. (2006) zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der echokardiographisch gemessenen Dicke des epikardialen Fettes und dem intramyokardialen Lipidgehalt.

Sowohl der Insulinspiegel als auch der HOMA-Index, welcher die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Insulinresistenz aufzeigt, korrelierten in der vorliegenden Studie nicht mit dem perikardialen Fettgewebe. Dies bedeutet, dass entgegen der Erkenntnis vieler anderer wissenschaftlicher Ergebnisse keine signifikante Beziehung des perikardialen Fettgewebes zur Insulinresistenz nachgewiesen wurde.

In der bereits oben genannten Studie von Bosy-Westphal et al. (2010) wurde an dreißig übergewichtigen Frauen der Einfluss eines Gewichtsverlustes im Hinblick auf das perikardiale Fettgewebe sowie dessen Beziehung zum Leberfettgewebe als auch zur Insulinresistenz, unabhängig von der Körperfettverteilung, untersucht. Es

wurde herausgefunden, dass eine Abnahme an perikardialem Fettgewebe in Längsschnittstudien zwar mit einer Abnahme an viszeralem Fettgewebe assoziiert war, jedoch nicht mit den Messungen der Insulinsensitivität. Aus diesen Ergebnissen schlossen die Autoren, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen dem perikardialen Fettgewebe und einer Insulinresistenz besteht. Diese Schlussfolgerung bestätigt die Ergebnisse der vorliegenden Studie.

Im Gegensatz dazu konnten Iacobellis et al. (2008) zeigen, dass die epikardiale Fettdicke ab einer Schichtdicke von 9,5 mm mit einer Insulinresistenz assoziiert war. Darüber hinaus zeigte sich in dieser Studie, dass eine erhöhte epikardiale Fettmasse bei gesunden Männern und Frauen mit einem steigenden Nüchtern-Glukosepiegel einhergeht.

Iacobellis et al. postulierten 2003, dass die Assoziation zwischen dem perikardialen Fettgewebe und der gesamten Körperinsulinresistenz durch das intra-abdominelle Fett erklärt sein könnte, da das epikardiale Fett eine enge Beziehung zur viszeralen Fettleibigkeit aufweist.

Mazurek et al. (2003) untersuchten in einer Studie an 55 Patienten, welche elektiv einen Koronararterienbypass erhielten, die Expression von entzündlichen Mediatoren im epikardialen und subkutanen Fettgewebe. Sie konnten zeigen, dass das epikardiale Fettgewebe eine größere Menge an inflammatorischen Mediatoren, wie z.B. Chemokinen und inflammatorischen Cytokinen, ausschüttet als das subkutane Fettgewebe. Der von den Adipozyten ausgeschüttete Tumornekrose Faktor Alpha beeinflusst den Signalweg des Insulinrezeptors autokrin und beeinträchtigt die Regulation der Lipolyse. Die daraus resultierende vermehrte Freisetzung von nicht veresterten Fettsäuren könnte zu einer Insulinresistenz in peripheren Geweben führen (Hotamisligil et al., 1994; Boden G., 1997). Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen fanden Iacobellis et al. (2005) in einer Studie an 30 übergewichtigen Probanden, 20 Frauen und zehn Männern heraus, dass die Menge des epikardialen Fettdepots signifikant mit der durch die Adipositas hervorgerufenen Insulinresistenz korreliert. Diese Probanden nahmen keine Medikamente ein und unterlagen keiner metabolischen, kardiovaskulären, respiratorischen oder hepatischen Erkrankung. In der vorliegenden Studie wurde nicht das epikardiale, sondern das gesamte perikardiale Fettgewebe bei Probanden, welche nur z.T. einen erhöhten BMI aufwiesen, untersucht. Ausschlusskriterien waren eine regelmäßige Medikamenteneinnahme und Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Herz-

Kreislaufkrankungen. Dies könnten im Gegensatz zu anderen Studien mögliche Ursachen dafür sein, dass in der vorliegenden Studie keine Korrelation zwischen dem perikardialen Fettgewebe und dem Insulinspiegel, wie auch dem HOMA-Index gefunden wurde. In vielen anderen Studien wurden z.T. metabolisch erkrankte Probanden in Bezug auf das epikardiale Fettgewebe untersucht. Da dieses Fettgewebe nur einen Teil des perikardialen Fettgewebes darstellt, ist dies eine mögliche weitere Ursache für die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse.

In einer Studie, in welcher Iacobellis et al. (2003) das epikardiale Fettgewebe echokardiographisch an 72 Probanden untersuchten, konnte gezeigt werden, dass das epikardiale Fettgewebe mit den wichtigsten anthropometrischen und klinischen Parametern des metabolischen Syndroms assoziiert ist. Insbesondere wurde eine Korrelation zum Taillenumfang, diastolischen Blutdruck, Nüchtern-Insulinspiegel, LDL-Cholesterin und dem Adiponektinplasmaspiegel gefunden. In der vorliegenden Studie zeigten sich sowohl bei Frauen als auch bei Männern positive Korrelationen des perikardialen Fettgewebes zum systolischen und diastolischen Blutdruck, zu den Plasmaspiegeln des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins, der Triglyceride und der Glukose. Darüber hinaus zeigte das perikardiale Fettgewebe die höchste Korrelation zum viszeralen Fettgewebe.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Menge des perikardialen Fettgewebes mit einigen Faktoren des metabolischen Syndroms korreliert und dass es ein Indikator für das kardiovaskuläre Risiko ist.

#### 4.3 Beziehungen zwischen dem perikardialen Fettgewebe und Adipokinen

In der vorliegenden Arbeit zeigte das perikardiale Fettgewebe zum Adiponektinspiegel sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen signifikante positive Korrelationen. Der Leptinspiegel wies in der vorliegenden Studie sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern keine Korrelationen zum perikardialen Fettgewebe auf. In der Gesamtgruppe bestand eine inverse Korrelation des perikardialen Fettgewebes zum Leptinspiegel.

Adipokine tragen mit ihren Fähigkeiten, entzündliche und metabolische Prozesse zu modulieren, zu einer durch Fettleibigkeit bedingten Pathophysiologie bei. Verschiedene Adipokinspiegel, wie z.B. die Leptin-, TNF- $\alpha$ -, Plasminogenaktivator-inhibitor Typ 1-, IL-1 $\beta$ -, IL-6- und IL-8-Spiegel, steigen bei Fettleibigkeit an und

reagieren mit einem proinflammatorischen Verhalten (Berg et al., 2005; Yang et al., 2005). Die Menge an Adiponektin hingegen, verbunden mit ihren Funktionen proinflammatorische Prozesse zu stoppen, nimmt in fettleibigen Menschen ab (Hopkins et al., 2007). Klinische und experimentelle Studien zeigten, dass niedrige Adiponektinspiegel zur Entwicklung von Adipositas assoziierten sowie kardiovaskulären Erkrankungen, Insulinresistenz und entzündlichen Prozessen beitragen (Hopkins et al., 2007).

Yudkin et al. (2005) spekulierten, dass Fettdepots um das Herz herum sowie um die Hauptäste der Aorta eine ähnliche Funktion wie die vasoregulatorischen Fettdepots um Arteriolen ausüben. Unter Bedingungen der erhöhten Kalorienzufuhr oder Inaktivität vergrößern sich diese Fettdepots. Diese Depots, welche die physiologische Rolle haben, den Blutfluss zu regulieren, könnten sich bei Überernährung zu gesundheitsschädlichen Fettdepots entwickeln. Eine Überproduktion an Zytokinen könnte zu einer Entzündung, Atherosklerose und evtl. zu Kalzifikation der Koronarien führen.

Adipokine sind Proteine des Fettgewebes, welche über einen parakrinen oder endokrinen Mechanismus die Pathogenese von kardiovaskulären Ereignissen beeinflussen könnten (Spiroglou et al., 2010). Lokal produzierte Adipokine, speziell die des Fettgewebes um die Adventitia der Gefäße herum, könnten die Physiologie oder die Pathologie, wie zum Beispiel die Atherosklerose der Aorta oder der Koronargefäße, beeinflussen (Spiroglou et al., 2010). Ferner fanden Spiroglou et al. heraus, dass die Adipokine Leptin, Chemerin, Vaspin und Visfatin mit Ausnahme von Adiponektin vermehrt im Fettgewebe um die Adventitia herum und im apikalen epikardialen Fettgewebe im Bereich von atherosklerotischen Läsionen exprimiert werden. Die Atherosklerose der Aorta sowie die koronare Atherosklerose korrelierten positiv mit diesen Adipokinen. Die Expression von Adiponektin im Fettgewebe korrelierte dagegen invers sowohl mit dem periarortalen, perikoronaren als auch mit dem epikardialen Fettgewebe. Aus den Ergebnissen schlossen die Autoren, dass lokal produzierte Adipokine den Prozess der Atherosklerose an verschiedenen Lokalisationen unterschiedlich beeinflussen.

Iacobellis et al. zeigten 2005 in einer Studie an 22 Probanden, welche an kardiovaskulären Erkrankungen litten, dass das epikardiale Fettgewebe bei diesen Patienten weniger Adiponektin produzierte als bei gesunden Probanden. Übereinstimmend hiermit konnte in weiteren Studien gezeigt werden, dass die

Plasmaadiponektinkonzentrationen bei Probanden mit kardiovaskulären Erkrankungen niedriger als bei gesunden Probanden gleichen Alters und gleichen BMIs waren (Ouchi et al., 1999; Kumada et al., 2003; Nakamura et al., 2004). Hieraus lässt sich schließen, dass der Adiponektinspiegel nicht nur bei adipösen Menschen allgemein, sondern insbesondere bei kardiovaskulär erkrankten Patienten erniedrigt ist.

Da die Probanden in der vorliegenden Studie keine bekannten kardiovaskulären Erkrankungen aufwiesen und eine positive Korrelation des perikardialen Fettgewebes zum Adiponektinspiegel zeigten, könnte das Adiponektin in Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse an Bedeutung gewinnen.

In einer Studie an 92 Probanden, 58 mit und 34 ohne koronarer Herzerkrankung, welche herzchirurgisch behandelt wurden, zeigten Eiras et al. (2008), dass die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen signifikant mit der unterschiedlichen Expression von Adiponektin und Interleukin- 6 (IL- 6), einem proinflammatorischen Zytokin, assoziiert ist. Die Ergebnisse ihrer Studie zeigten, dass epikardiales Fettgewebe bei kardiovaskulär erkrankten Patienten kleinere Mengen an Adiponektin-mRNA und größere Mengen an IL-6 mRNA produzierte als das epikardiale Fettgewebe von gesunden Probanden. Sie schlossen aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass eine niedrige Adiponektin- und eine hohe IL-6 - Expression des epikardialen Fettgewebes zu der Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse beitragen könnte.

In allen oben genannten Studien zeigte sich eine geringe Adiponektinproduktion bei Probanden mit koronaren Herzerkrankungen. Die Adiponektinproduktion des epikardialen Fettgewebes war jeweils bei gesunden Probanden höher. Die Tatsache, dass die Probanden der vorliegenden Studie bis zum Studienbeginn keine bekannten kardiovaskulären Erkrankungen aufwiesen, könnte ursächlich für die positive Korrelation des Adiponektins mit dem perikardialen Fettgewebe sein. Darüber hinaus wurde das peri- und nicht, wie in den Studien von Spiroglou, Iacobellis und Eiras, das epikardiale Fettgewebe untersucht.

Es wurde festgestellt, dass sowohl epikardiales als auch abdominales Fettgewebe eine wichtige Rolle bei der entzündlichen Genese der koronaren Atherosklerose spielen (Cheng et al., 2008). Die Spiegel von Adipokinen des epikardialen und abdominalen Fettgewebes von 46 Patienten mit koronaren Herzerkrankungen wurden mit denen von zwölf gesunden Kontrollpatienten verglichen (Cheng et al.,

2008). Die Ergebnisse zeigten, dass die Leptin-, TNF-alpha-, IL-6- und Visfatinspiegel bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen signifikant höher waren als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus zeigte sich bei Patienten mit koronaren Erkrankungen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant reduzierte Adiponektinexpression sowohl im abdominalen als auch im epikardialen Fettgewebe. Die Ergebnisse von Spiroglou et al. (2010) zeigten eine positive Korrelation zwischen dem Leptinspiegel und der koronaren Atherosklerose. Darüber hinaus fanden Cheng et al. (2008) heraus, dass die Leptinspiegel des epikardialen Fettgewebes bei Patienten mit koronaren Erkrankungen höher waren als bei gesunden Probanden.

Leptin hat eine Reihe von wichtigen zentralen und peripheren Aufgaben, wie zum Beispiel die Regulation der Energiebilanz und des Energiestoffwechsels (Margetic et al., 2002). Diese Aufgaben des Leptins werden über spezielle Rezeptoren, die auf der Zelloberfläche sitzen, vermittelt (Margetic et al., 2002; Seufert, 2004).

Wold et al. (2002) postulierten, dass die kardiale Funktion durch das Vorhandensein dieser Leptinrezeptoren im Herzen direkt moduliert werden kann. Söderberg et al. fanden 1999 in einer Studie an 62 männlichen Probanden, welche einen ersten Myokardinfarkt erlitten, heraus, dass der Plasmaleptinspiegel einen Myokardinfarkt vorhersagen könnte. Die Probanden hatten einen höheren BMI, Plasmainsulin- und Leptinspiegel sowie einen erhöhten diastolischen Blutdruck.

Darüber hinaus konnte in Longitudinal- und Querschnittsstudien eine Assoziation zwischen den Konzentrationen des Serumleptins und kardiovaskulären Risiken, Schlaganfall (Söderberg et al., 1999), chronischen Herzfehlern (Leyva et al., 1998; Schulze et al., 2003), Myokardinfarkt (Söderberg et al., 1999), koronaren Erkrankungen (Wallace et al., 2001) und Linksherzhypertrophie (Paolisso et al., 1999) gezeigt werden.

Bei 37 Patienten mit metabolischem Syndrom, welche einen koronaren Bypass erhielten, und 23 Patienten ohne metabolischem Syndrom, welche eine Herzklappe erhielten, untersuchten Gormez et al. (2011) die Genexpression von Leptin, Adiponektin und TNF- $\alpha$  im epikardialen, parakardialen und subkutanen Fettgewebe. Die Genexpression von Leptin und TNF- $\alpha$  war im epikardialen, parakardialen und subkutanen Fettgewebe in der Gruppe mit metabolischem Syndrom signifikant höher während die Genexpression von Adiponektin bei Patienten mit Metabolischem Syndrom und kardialen Erkrankungen erniedrigt war. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Störungen in der Expression von Adiponektin, TNF- $\alpha$  und Leptin in



den oben genannten Fettgeweben eine wichtige Rolle bei Patienten mit Metabolischem Syndrom und kardialen Erkrankungen spielen könnten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten keine Korrelationen des perikardialen Fettgewebes zum Leptinspiegel bei Männern oder Frauen. Es bleibt offen, inwieweit die genauen Mechanismen der Leptinproduktion und Leptinausscheidung bei gesunden und kranken Menschen reguliert ist.

Je mehr Untersuchungsergebnisse über das perikardiale Fettgewebe vorliegen, desto mehr stellt sich heraus, dass dieses Fettdepot ein eigenständig vasokrines, parakrines und sekretorisches Organ für bioaktive Moleküle ist, welches durch die verschiedenen Funktionen der Zytokine, je nach Ernährungszustand, sowohl protektive als auch schädigende Funktionen ausübt.

## 5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die verschiedenen Determinanten des perikardialen Fettgewebes und die Beziehung des perikardialen Fettgewebes zum kardiometabolischen Risiko sowie den Adipokinen Leptin und Adiponektin zu untersuchen.

Aufgrund unterschiedlicher Definitionen des innerhalb und außerhalb des Perikards liegenden Fettgewebes der bislang vorliegenden Studien sowie dessen Relevanz für die Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit wurden beide Fettgewebsareale in der vorliegenden Arbeit als perikardiales Fettgewebe zusammengefasst. Es zeigten sich hohe Korrelationen zwischen dem perikardialen Fettgewebe und dem viszeralen Fettgewebe, welches bereits ausführlich in vielen Studien untersucht wurde und ein hohes kardiovaskuläres und metabolisches Risiko birgt. Männer weisen durch eine erhöhte Menge an viszeralem als auch an perikardialem Fettgewebe ein höheres Risiko auf als Frauen.

Das Alter und die Körperfettmasse sind ebenfalls mit einer perikardialen Fettakkumulation assoziiert. Es zeigte sich in der vorliegenden Studie, übereinstimmend mit vielen bereits durchgeführten Untersuchungen, zudem eine positive Korrelation zwischen dem perikardialen Fettgewebe und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, wie z.B. dem Lipidprofil und dem arteriellen Blutdruck. So zeigte das perikardiale Fettgewebe Korrelationen zum systolischen und diastolischen Blutdruck, dem Gesamtcholesterin, Triglyceriden und dem Glukosespiegel. Dies alles sind Risikofaktoren für die Entstehung des metabolischen Syndroms.

Zudem konnte in dieser Arbeit nachgewiesen werden, dass der weitere kardiometabolische Risikofaktor LDL-Cholesterin ebenfalls eine positive Korrelation zum perikardialen Fettgewebe aufwies.

Die meisten der bisher durchgeführten Studien untersuchten aufgrund der einfachen echokardiographischen Bestimmung bislang das epikardiale Fettgewebe, wobei das perikardiale Fettgewebe, als das größere viszerale Fettdepot, möglicherweise noch andere Risikofaktoren birgt. Es produziert z.B. verschiedene Zytokine, welche zum einen als atherogene Risikofaktoren die Gefäße schädigen könnten und zum anderen produziert es Zytokine, welche kardioprotektiv wirken und proinflammatorische Prozesse stoppen können, wie z.B. das Adiponektin, welches in

dieser Arbeit untersucht wurde. Die Ergebnisse bezüglich der Korrelationen zwischen dem perikardialen Fettgewebe und den Adipokinen Leptin und Adiponektin zeigten im Gegensatz zu bisherigen Studien kontroverse Ergebnisse, deren Bedeutung noch weiter untersucht werden sollten. In der vorliegenden Studie, in welcher gesunde Probanden untersucht wurden, zeigte Adiponektin eine positive und Leptin keine Korrelation zum perikardialen Fettgewebe. Somit bedarf es weiterer Studien mit gesunden Probanden, um mögliche protektive Faktoren hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos zu finden sowie das Verhalten von Leptin und Adiponektin bei gesunden Probanden zu erforschen. Die Probanden in der vorliegenden Studie hatten zwar einen hohen Anteil an perikardialem Fettgewebe, sie wiesen jedoch keine bekannten kardialen Vorerkrankungen auf, sodass möglicherweise vorwiegend genetische Faktoren die Adipokinsekretion bestimmen.

## 6. Literaturverzeichnis

Berg, AH., Scherer, PE. (2005): Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 96(9):939–49

Boden, G. (1997): Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes.* 46(1):3-10

Bosy-Westphal A., Kossel E., Goele K., Blöcker T., Lagerpusch M., Later W., Heller M., Glüer CC., Müller MJ. (2010): Association of pericardial fat with liver fat and insulin sensitivity after diet-induced weight loss in overweight women. *Obesity* 2010 Nov;18(11):2111-7

Caputo, GR., Tscholakoff, D., Sechtem, U., Higgins, CB. (1987): Measurement of canine left ventricular mass by using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.*; 148(1):33-8

Carr, MC., Brunzell, JD. (2004): Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab.*; 89(6):2601-7

Cheng, KH., Chu, CS., Lee, KT., Lin, TH., Hsieh, CC., Chiu, CC., Voon, WC., Sheu, SH., Lai, WT. (2008): Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*: 32(2):268-74

Corradi, D., Maestri, R., Callegari, S., Pastori, P., Goldoni, M., Luong, TV., Bordi, C. (2004): The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol.* 13(6):313-6

Després, JP., Cartier, A., Côté, M., Arsenault, BJ. (2008): The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology. *Ann Med.* 40(7):514-23

Ding J., Hsu FC., Harris, TB., Liu, Y., Kritchevsky, SB., Szklo, M., Ouyang, P., Espeland, MA., Lohman, KK., Criqui, MH., Allison, M., Bluemke, DA., Carr, JJ. (2009): The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 90(3):499–504

Eiras, S., Teijeira-Fernández, E., Shamagian, LG., Fernandez, AL., Vazquez-Boquete, A., Gonzalez-Juanatey, JR. (2008): Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine.* 43(2):174-80

Ertas, F., Kaya, H., Acet, H., Cil, H., Akyüz, A., Islamoğlu, Y., Tekbaş, E., Aritürk, Z., Aydın, M., Soyduñç, S. (2012): Increased echocardiographic epicardial fat thickness is related to impaired diurnal blood pressure profiles. *Blood Press.* 21(3):202-8

Flüchter, S., Haghi, D., Dinter, D., Heberlein, W., Kühl, HP., Neff, W., Sueselbeck, T., Borggreffe, M., Papavassiliu, T. (2007): Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)* 15(4):870-8

Gormez, S., Demirkan, A., Atalar, F., Caynak, B., Erdim, R., Sozer, V., Gunay, D., Akpınar, B., Ozbek, U., Buyukdevrim, AS. (2011): Adipose tissue gene expression of adiponectin, tumor necrosis factor- $\alpha$  and leptin in metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Intern Med.*; 50(8):805-10

Greif, M., Becker, A., von Ziegler, F., Lebherz, C., Lehrke, M., Broedl, UC., Tittus, J., Parhofer, K., Becker, C., Reiser, M., Knez, A., Leber, AW. (2009): Pericardial adipose tissue determined by dual score CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29:781–786

Gronemeyer, SA., Steen, RG., Kauffman, WM., Reddick, WE., Glass, JO. (2000): Fast adipose tissue (FAT) assessment by MRI. *Magn Reson Imaging.* 18(7):815-8

Grundy, SM. (2004): Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(6):2595-600

Guzzardi, MA., Iozzo, P. (2011): Fatty heart, cardiac damage and inflammation. *Rev Diabet Stud.* 8(3):403-17

Hammer, S., Snel, M., Lamb, HJ., Jazet, IM., van der Meer, RW., Pijl, H., Meinders, EA., Romijn, JA., de Roos, A., Smit, JW. (2008): Prolonged Caloric Restriction in Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Decreases Myocardial Triglyceride Content and Improves Myocardial Function. *J Am Coll Cardiol.* 52 (12):1006-12

Hirata, Y., Tabata, M., Kurobe, H., Motoki, T., Akaike, M., Nishio, C., Higashida, M., Mikasa, H., Nakaya, Y., Takanashi, S., Igarashi, T., Kitagawa, T., Sata, M. (2011): Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardiol.* 58(3):248-5

Hopkins, TA., Ouchi, N., Shibata, R., Walsh, K. (2007): Adiponectin Actions in the Cardiovascular System. *Cardiovasc Res.* 74(1):11-18

Hotamisligil, GS., Murray, DL., Choy, LN., Spiegelman, BM. (1994): Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA;* 91(11):4854-8

Iacobellis, G., Ribaldo, MC., Assael, F., Vecchi, E., Tiberti, C., Zappaterreno A., Di Mario, U., Leonetti, F. (2003): Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.;* 88(11):5163-8

Iacobellis, G., Assael, F., Ribaldo, MC., Zappaterreno, A., Alessi, G., Di Mario, U., Leonetti, F.(2003): Epicardial Fat from Echocardiography: A new method for Visceral Adipose Tissue Prediction. *Obes Res.;* 11(2):304-10

Iacobellis G., Ribaldo, MC., Zappaterreno, A., Iannucci, CV., Leonetti, F., (2004): Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol. ;* 94(8):1084-7

Iacobellis, G., Pistilli, D., Gucciardo, M., Leonetti, F., Miraldi, F., Brancaccio, G., Gallo, P., di Gioia, CR. (2005): Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*; 29(6):251-5

Iacobellis, G., Corradi, D., Sharma, AM. (2005): Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.*; 2(10):536-43

Iacobellis, G., Leonetti, F. (2005): Epicardial Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(11):6300-2

Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. (2008): Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int J Cardiol Int J Cardiol.* 128(3):424-6

Iacobellis G, Gao YJ, Sharma AM. (2008): Do cardiac and perivascular adipose tissue play a role in atherosclerosis? *Curr Diab Rep.* 8(1):20-4

Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. (2008): Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring).* 16(4):887-92

Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, Letizia C. (2009): Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res.* 41(3):227-31

Iacobellis G, Willens HJ. (2009): Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 22(12):1311-9

Iacobellis, G. (2009): Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity* 17, (4):625-7

Iacobellis, G., Bianco, AC. (2011): Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab.* 22(11):450-7

Iacobellis, G., Malavazos, AE., Corsi, MM. (2011): Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol.* 43(12):1651-4

Jeong, JW., Jeong, MH., Yun, KH., Oh, SK., Park, EM., Kim, YK., Rhee, SJ., Lee, EM., Lee, J., Yoo, NJ., Kim, NH., Park, JC. (2007): Echocardiographic epicardial fat Thickness and coronary artery disease, *Circ J.* 71:536-539

Junqueira, L.C., Carneiro, J. (1996): *Histologie - 4. Auflage*, Springer Verlag

Kankaanpää, M., Lehto, HR., Pärkkä, JP., Komu, M., Viljanen, A., Ferrannini, E., Knuuti, J., Nuutila, P., Parkkola, R., Iozzo, P. (2006): Myocardial triglyceride content and epicardial adipose mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(11):4689-95

Katz, J., Milliken, MC., Stray-Gundersen, J., Buja, LM., Parkey, RW., Mitchell, JH., Peshock, RM. (1988): Estimation of human myocardial mass with MR imaging. *Radiology.* 169(2):495-8

Kauffmann, G.W., Moser, E., Sauer, R. (2006): *Radiologie, 3. Auflage*, Urban & Fischer Verlag

Kim, J., Wang, Z., Heymsfield, SB., Baumgartner, RN., Gallagher, D. (2002): Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr.* 76(2):378-83

Kim, SJ., Kim, HS., Jung, JW., Kim, NS., Noh, CI., Hong, YM. (2012): Correlation between epicardial fat thickness by echocardiography and other parameters in obese adolescents. *Korean Circ J.* 42(7):471-8



Konishi, M., Sugiyama, S., Sugamura, K., Nozaki, T., Matsubara, J., Akiyama, E., Utsunomiya, D., Matsuzawa, Y., Yamashita, Y., Kimura, K., Umemura, S., Ogawa, H. (2012): Accumulation of pericardial fat correlates with left ventricular diastolic dysfunction in patients with normal ejection fraction. *J Cardiol.* 59(3):344-51

Kriegshauser JS, Julsrud PR, Lund JT. (1990): Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *AJR Am J Roentgenol.*155(2):271-4

Kumada, M., Kihara, S., Sumitsuji, S., Kawamoto, T., Matsumoto, S., Ouchi, N., Arita, Y., Okamoto, Y., Shimomura, I., Hiraoka, H., Nakamura, T., Funahashi, T., Matsuzawa, Y.; Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. (2003): Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 23(1):85-9

Laskey, MA. (1996): Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition.* 12(1):45-51

Leyva, F., Anker, SD., Egerer, K., Stevenson, JC., Kox, WJ., Coats, AJ. (1998): Hyperleptinaemia in chronic heart failure. Relationships with insulin. *Eur Heart J* 19:1547–1551

Lorenz, CH., Walker, ES., Morgan, VL., Klein, SS., Graham, TP. Jr. (1999): Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 1(1):7-21

Machann, J., Thamer, C., Schnoedt, B., Haap, M., Haring, HU., Claussen, CD., Stumvoll, M., Fritsche, A., Schick, F. (2005): Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging.* 21(4):455-62

Malavazos, AE., Di Leo, G., Secchi, F., Lupo, EN., Dogliotti, G., Coman, C., Morricone, L., Corsi, MM., Sardanelli, F., Iacobellis, G. (2010): Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol.* 105(12):1831-5

Marchington, JM., Mattacks, CA., Pond, CM. (1989): Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 94:225-32

Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, GG., Hill, RA. (2002): Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 26(11):1407-33

Matthews, DR., Hosker, JP., Rudenski, AS., Naylor, BA., Treacher, DF., Turner, RC. (1985): Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. p28 (7):412-9

Mazurek, T., Zhang, L., Zalewski, A., Mannion, JD., Diehl, JT., Arafat, H., Sarov-Blat, L., O'Brien, S., Keiper, EA., Johnson, AG., Martin, J., Goldstein, BJ., Shi, Y. (2003): Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 108(20):2460-6

Moon, JC., Lorenz, CH., Francis, JM., Smith, GC., Pennell, DJ. (2002): Breath-hold FLASH and FISP cardiovascular MR imaging: left ventricular volume differences and reproducibility. *Radiology*. 223(3):789-97

Müller MJ., Lagerpusch M., Enderle J., Schautz B., Heller M., Bosy-Westphal A. (2012): Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev.*; 13 Suppl 2:6-13

Nakamura, Y., Shimada, K., Fukuda, D., Shimada, Y., Ehara, S., Hirose, M., Kataoka, M., Kamimori, K., Shimodozono, K., Kobayashi, Y., Yoshiyama, M., Takeuchi, K., Yoshikawa, J. (2004): Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart*. 90:528–33

Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y. (1999): Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*.100:2473–6

Paolisso, G., Tagliamonte, MR., Galderisi, M., Zito, GA., Petrocelli, A., Carella, C., de Divitiis, O., Varricchio, M. (1999): Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension* 34:1047-1052

Perlemuter, G., Naveau, S., Belle-Croix, F., Buffet, C., Agostini, H., Laromiguière, M., Cassard-Doulier, AM., Oppert, JM. (2008): Independent and opposite associations of trunk fat and leg fat with liver enzyme levels. *Liver Int.* 28(10):1381-8

Prati, F., Arbustini, E., Labellarte, A., Sommariva, L., Pawlowski, T., Manzoli, A., Pagano, A., Motolese, M., Boccanelli, A. (2003): Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J.* 24(4):329-36

Rabkin, SW. (2006): Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev.* 8(3):253-261

Reiner, L., Mazzoleni, A., Rodriguez, FL. (1955): Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol.* 60(4):369-73

Renz-Polster, H., Krautzig, S., Braun, J. (2006): *Basislehrbuch Innere Medizin*, 3. Auflage Urban&Fischer

Rexrode, KM., Carey, VJ., Hennekens, CH., Walters, EE., Colditz, GA., Stampfer, MJ., Willett, WC., Manson, JE. (1998): Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA.* 280(21):1843-8

Rexrode, KM., Buring, JE., Manson, JE. (2001): Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men.

*Int J Obes Relat Metab Disord.* 25(7):1047-56

Rosito, GA., Massaro, JM., Hoffmann, U., Ruberg, FL., Mahabadi, AA., Vasan, RS., O'Donnell, CJ., Fox, CS. (2008): Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 117(5):605-13

Ross, R., Shaw, KD., Martel, Y., de Guise, J., Avruch, L. (1993): Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. *Am J Clin Nutr*. 57(4):470-5

Ross, R., Shaw, KD., Martel, Y., de Guise, J., Hudson, R., Avruch, L. (1993): Determination of total and regional adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging in android women. *Basic Life Sci*. 60:177-80

Sacks, HS., Fain, JN. (2007): Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J*. 153:907–917

Schejbal, V. (1989): Epicardial fatty tissue of the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie*. 43(9):490-499

Schiebler, T.H., Schmidt, W., Zielles K. (1997): *Anatomie – 7.Auflage*, Springer Verlag

Schulze, PC., Kratzsch, J., Linke, A., Schoene, N., Adams, V., Gielen, S., Erbs, S., Moebius-Winkler, S, Schuler G. (2003): Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 5(1):33-40

Seidell, JC. (2000): Obesity, insulin resistance and diabetes — a worldwide epidemic. *Br J Nutr.*; 83 Suppl 1:S5-8

Sell, H., Dietze-Schroeder, D., Kaiser, U., Eckel, J. (2006): Monocyte chemoattractant protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle. *Endocrinology*. 147(5):2458-67

Sengul, C., Ozveren, O., Duman, D., Eroglu, E., Oduncu, V., Tanboga, H., Can, M., Akgun, T., Dindar, I. (2011): Echocardiographic epicardial fat thickness is related to altered blood pressure responses to exercise stress testing. *Blood Press.* 20(5):303-8

Seufert, J. (2004): Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes.* 53 Suppl 1:152-8

Shen, W., Wang, Z., Punyanita, M., Lei, J., Sinav, A., Kral, JG., Imielinska, C., Ross, R., Heymsfield SB. (2003): Adipose Tissue Quantification by Imaging Methods: A Proposed Classification. *Obes Res.* 11(1):5-16

Shirani, J., Berezowski, K., Roberts, WC.(1995): Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol.* 76(5):414-8

Sicari, R., Sironi, AM., Petz, R., Frassi, F., Chubuchny, V., De Marchi, D., Positano, V., Lombardi, M., Picano, E., Gastaldelli, A. (2011): Pericardial rather than epicardial fat is a cardiometabolic risk marker: an MRI vs echo study. *J Am Soc Echocardiogr.* 24(10):1156-62

Silaghi, A., Achard, V., Paulmyer-Lacroix, O., Scridon, T., Tassistro, V., Duncea, I., Clément, K., Dutour, A., Grino, M. (2007): Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 293(5):E1443-50

Sironi, AM., Pingitore, A., Ghione, S., De Marchi, D., Scattini, B., Positano, V., Muscelli, E., Ciociaro, D., Lombardi, M., Ferrannini, E., Gastaldelli, A. (2008): Early hypertension is associated with reduced regional cardiac function, insulin resistance, epicardial, and visceral fat. *Hypertension.* 51(2):282-8

Sironi, AM., Petz, R., De Marchi, D., Buzzigoli, E., Ciociaro, D., Positano, V., Lombardi, M., Ferrannini, E., Gastaldelli, A. (2012): Impact of increased visceral and cardiac fat on cardiometabolic risk and disease. *Diabet Med.* 29(5):622-7

Smith, HL., Willius, FA. (1933): Adiposity off he heart. A clinical and pathologic study of one hundred and thirty size obese patients. Arch Intern Med. 52:911-931

Söderberg, S., Ahren, B., Jansson, JH., Johnson, O., Hallmans, G., Asplund, K., Olsson, T. (1999): Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. J Intern Med 246:409-418

Söderberg, S., Ahren, B., Stegmayr, B., Johnson, O., Wiklund, PG., Weinehall, L., Hallmans, G., Olsson, T. (1999): Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. Stroke 30:328-337

Sons, HU., Hoffmann, V. (1986): Epicardial fat cell size, fat distribution and fat infiltration of the right and left ventricle of the heart. Anat Anz. 161(5):355-73

Spiroglou, SG., Kostopoulos, CG., Varakis, JN., Papadaki, HH. (2010): Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 17(2):115-30

Tansey, DK., Aly, Z., Sheppard, MN. (2005): Fat in the right ventricle of the normal heart. Histopathology 46:98-104

Teijeira-Fernandez, E., Eiras, S., Shamagian, LG., Somoza, AS., Delgado, C., Gonzalez-Juanatey, JR. (2011): Lower epicardial adipose tissue adiponectin in patients with metabolic syndrome. Cytokine. 54(2):185-90

Wallace, AM., McMahon, AD., Packard, CJ., Kelly, A., Shepherd, J., Gaw, A., Sattar, N. (2001): Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). Circulation 104:3052-3056

Wold, LE., Relling, DP., Duan, J., Norby, FL., Ren, J. (2002): Abrogated leptin-induced cardiac contractile response in ventricular myocytes under spontaneous hypertension: role of Jak/STAT pathway. Hypertension. 39(1):69-74

Womack, HC. (1983): The relationship between human body weight, subcutaneous fat, heart weight, and epicardial fat. *Hum Biol.*55(3):667-76

World health statistics 2009. Geneva: World Health Organization (2009)

Yang, Q., Graham, TE., Mody, N., Preitner, F., Peroni, OD., Zabolotny, JM., Kotani, K., Quadro, L., Kahn, BB. (2005): Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature.* 436:356–62

Yudkin, JS., Eringa, E., Stehouwer, CD. (2005): "Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet.* 365(9473):1817-20

Zhou, Q., Du, J., Hu, Z., Walsh, K., Wang, XH. (2007): Evidence for adipose-muscle cross talk: opposing regulation of muscle proteolysis by adiponectin and Fatty acids, *Endocrinology.* 148(12):5696-705

## **7. Anhang**

Anhang 1: Aushang zur Probandenrekrutierung

Anhang 2: Votum der Ethikkommission

Anhang 3: Probandenaufklärung zur Studie

Anhang 4: Probandenaufklärung zur Kernspintomographie

Anhang 5: Probanden-Einwilligungserklärung

Anhang 6: Lebenslauf



## Anhang 1: Aushang zur Probandenrekrutierung



Wir suchen Teilnehmer/innen für unsere Studie zur Körperzusammensetzung am Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Christian-Albrechts-Universität in Kiel.

### Bestandteil der Untersuchungen sind :

- Ganzkörper - MRT (Magnet Resonanz Tomographie)
- Messung des Ruheenergieverbrauchs (indirekte Kalorimetrie)
- Knochendichtemessungen (Röntgenmethode),
- Ermittlung des Körperwassers (2 Blutabnahmen erforderlich)
- Bestimmung der Körperfettmasse (Körperdichte durch Wägung und plethysmographische Körpervolumenbestimmung)

Die Messungen finden vormittags nüchtern statt und dauern ca. 4h (7.30-11.30 Uhr) + evtl. 1h nachmittags bzw. Extratermin (MRT-Untersuchung)

### Ausschlusskriterien für die Teilnahme sind :

- Schwangerschaft / Stillzeit,
- Alter unter 18 oder über 80 Jahre
- Rauchen
- Körpergewicht über 120kg, Körpergröße über 1,80m sowie
- die regelmäßige Einnahme von Medikamenten und
- Erkrankungen wie Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen, koronare Herzerkrankungen, Bluthochdruck, atopische Erkrankungen (allergische Rhinitis, Asthma, Neurodermitis), floride Erkältung etc.
- Herzschrittmacher oder metallhaltige Implantate (MRT)

Als Aufwandentschädigung erhalten Sie einen Betrag von 50,- Euro.

### Bei Interesse melden Sie sich bei:

**MSc. oec. troph. W. Later**, Tel. : 0431-880 5689, [wlater@nutrfoodsc.uni-kiel.de](mailto:wlater@nutrfoodsc.uni-kiel.de)

**MSc. oec. troph. B. Hitze**, Tel. : 0431-880 5689, [bhitze@nutrfoodsc.uni-kiel.de](mailto:bhitze@nutrfoodsc.uni-kiel.de)

## Anhang 2: Votum der Ethikkommission

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

**ETHIK-KOMMISSION**



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Herrn  
Prof. Dr. med. M. J. Müller  
Institut für Humanernährung  
und Lebensmittelkunde  
Düsternbrooker Weg 17

24105 Kiel

Schwanenweg 20  
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09  
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum:

28.1.2004

**AZ: A 111/96**

**Studienplan:** **Variabilität des Energieverbrauchs: Zur Bedeutung der Körperzusammensetzung**  
Studienprotokoll, Probandeninformation und Einverständniserklärung

**Datum des  
Erweiterungs-Antrages: 15.10.2003 / 15.1.2004**

Sehr geehrter, lieber Herr Kollege Müller,

vielen Dank für Ihre obengenannten Schreiben. Nach Durchsicht der Unterlagen durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission und durch das Mitglied unserer Ethik-Kommission Prof. Dr. Dr. Kimmig als Strahlentherapeut bestehen gegen die Erweiterung der Studie und die Durchführung einer Röntgenabsorptionsmessung (DEXA) keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken. Die für die regionale Dual Energy x-ray Absorptiometrie (DEXA) benötigte Strahlendosis ist minimal und liegt unter der für eine Röntgen-Thorax-Aufnahme.

**Die im folgenden aufgeführten Hinweise sollten jedoch beachtet werden:**

1. Die Probandeninformation und Einverständniserklärung muß mit dem Titel der Untersuchung versehen werden.
2. Die Studie ist genehmigungspflichtig durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS).

Ferner bitten wir Sie, unsere Kommission über wesentliche Änderungen des Protokolls

Seite 2 zum Az.: A 111/96

---

zu unterrichten und das Ende der Studie mitzuteilen, einschließlich eines kurzen abschließenden Berichts mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

Ich wünsche Ihnen für die Bearbeitung der Studie viel Erfolg.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen



Prof. Dr. med. Jürgen Schaub  
Vorsitzender der Ethik-Kommission  
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

## Anhang 3: Probandenaufklärung zur Studie

### PROBANDENAUFKLÄRUNG zur Studie:

#### **Variabilität des Ruheenergieverbrauchs, Zur Bedeutung der Körperzusammensetzung**

Bei der vorgesehenen Untersuchung wird der Einfluss einer durch Gewichtsreduktion veränderten Körperzusammensetzung auf den Energieverbrauch untersucht. Vereinfacht besteht der Körper aus der Fettmasse und der Fett-freien Masse. Die Fett-freie Masse ist wiederum aus der Muskelmasse und den inneren Organen zusammengesetzt. Eine differenzierte Untersuchung des Ernährungszustandes erfordert die Anwendung verschiedener Methoden.

Daten hinsichtlich des Ernährungszustandes werden von den Durchführenden der Studie ermittelt. Hierzu werden Körpergröße, Körpergewicht, Hautfaldendicke (vier Hautfalten: Triceps-, Biceps-, Subscapular- und Supraileacalhautfalte zur Bestimmung des Unterhautfettgewebes) und Oberarmumfang (zur Berechnung der Armmuskelmasse) festgestellt.

Weiterhin soll eine nicht-invasive Bioimpedanzmessung durchgeführt werden, welche den Wassergehalt des Körpers, und die Körperzellmasse bestimmt. Es handelt sich um eine Widerstandsmessung des Gesamtkörpers (Meßdauer: 2 Minuten). Die Technik entspricht einer Standard-EKG-Untersuchung.

Das Körpervolumen wird durch Luftverdrängung in einem Plethysmographen gemessen. Hierfür sitzt der Studienteilnehmer ca. 2 min regungslos nur mit Unterwäsche bekleidet in einer Meßkammer. Das Körpergewicht wird auf einer Waage und die Körpergröße an einer Meßlatte bestimmt.

Die Bestimmung des Körperwassers soll zusätzlich mit Deuteriertem Wasser und Natriumbromid gemessen werden. Bei deuteriertem Wasser handelt es sich um eine stabile (d.h. nicht-strahlende) Wasserstoffverbindung welche mit Leitungswasser vermischt getrunken wird und sich daraufhin im Körperwasser verteilt. Natriumbromid ist eine Substanz die sich im Körperwasser ausschließlich außerhalb der Zellen verteilt. Für diese Untersuchung ist die Entnahme einer venösen Blutprobe von jeweils 10ml vor und 4 Stunden nach der Einnahme des deuterierten Wassers mit Natriumbromid nötig. Während dieser Zeit sowie 2 Stunden vor der Untersuchung soll nichts gegessen oder getrunken werden. Für die Einnahme von deuteriertem Wasser sind keine Nebenwirkungen bekannt.

## Anhang 4: Probandenaufklärung zur Kernspintomographie

<b>Röntgendiagnostik</b>	<b>Info RD9</b>	Klinik / Praxis:
--------------------------	-----------------	------------------

<h1>Kernspintomographie</h1> <p>(Magnet-Resonanztomographie; MRT)</p>	<p><i>Friedrich</i></p>
---	-------------------------

**Bitte vor dem Aufklärungsgespräch lesen und den Fragebogen ausfüllen!**

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, liebe Eltern,**

bei der Kernspintomographie (MRT) werden mit Radiowellen und Magnetfeldern, also ohne Röntgenstrahlung, zwei- und dreidimensionale Aufnahmen von Abschnitten oder dem ganzen Körper erstellt. Insbesondere im Gehirn, an den inneren Organen des Bauches und Beckens, an der weiblichen Brust, an Muskeln, Bändern, Knorpeln, Gelenken, aber auch an Herz und Blutgefäßen sind feinste Veränderungen zu erkennen, die mit anderen Verfahren schwerer oder nur mit höherem Risiko zu erfassen sind. Bei Ihnen soll(en)

ohne Kontrastmittel       mit Kontrastmittel

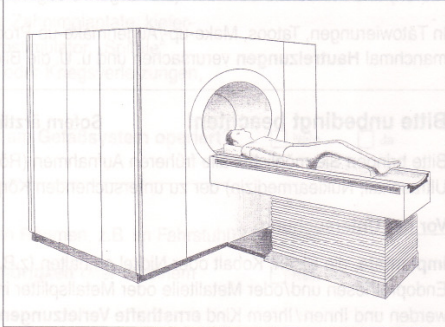
folgende Körperregion(en) untersucht werden:

(Organ oder Körperteil benennen)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**Untersuchungsablauf**


Sie werden für die Untersuchung auf einem gepolsterten Untersuchungstisch gelagert. Je nach der Körperregion, die untersucht werden soll, werden Sie teilweise oder mit dem ganzen Körper in das Magnetfeld des röhrenförmigen Untersuchungsgerätes gefahren. Dort regen kurze Radiowellenimpulse die Wasserstoffkerne im Gewebe an, elektromagnetische Signale abzugeben. Ein Computer zeichnet diese Signale auf. Er errechnet daraus Schnittbilder der untersuchten Körperregion aus verschiedenen Blickwinkeln und aus diesen Schnittbildern zwei- oder dreidimensionale Bilder, die wichtige Informationen für die Krankheitserkennung und für eine Behandlung liefern. Das Ergebnis der Untersuchung erlaubt Einblicke in Form und Funktion des jeweiligen Körperabschnitts.

Während der Untersuchung besteht direkter Sichtkontakt mit dem medizinischen Personal oder Sie werden durch Monitore vom Kontrollraum aus überwacht. Bitte ganz ruhig und entspannt liegen. Über Kopfhörer oder eine Gegensprechanlage erfahren Sie, wann Sie ein- und ausatmen sollen.


Das Schalten der Magnetspulen bei den vielen Messungen verursacht ein lautes, metallisches Klicken bzw. Klopfgeräusche. Bitte sagen Sie uns, wenn Sie besonders lärmempfindlich sind. Sie erhalten je nach untersuchter Körperregion immer, oder auf Wunsch, einen Kopfhörer oder Ohrstöpsel, um die Geräusche zu dämpfen.

Falls Sie Platzangst haben, bekommen Sie auf Wunsch ein Beruhigungsmittel. Bei Säuglingen wird die Untersuchung nach dem Trinken durchgeführt, ältere Kinder können ein leichtes Beruhigungsmittel erhalten, um ihnen die psychische Belastung zu ersparen und unerwünschte Bewegungen zu vermeiden.

Um ein noch aussagekräftigeres Bild, und dadurch Antworten auf gezielte medizinische Fragen zu erhalten und Funktionsstörungen erkennen zu können, ist es häufig erforderlich, dass Sie ein flüssiges, nicht iodhaltiges



Empfohlen von der Deutschen Gesellschaft für Röntgendiagnostik e.V.

	<p>DIOMed-Aufklärungssystem. – 05/04 – Herausgeber: Prof. W. Weißbauer, Prof. K. Ulsenheimer (Medizinrecht). Autoren: PD Dr. R. Loose, Prof. E. Zeitler, Prof. W. Weißbauer; Illustration: Ateller Gluska. Copyright 2004 by DIOMed Verlags GmbH · An der Lohwiese 38 · DE-97500 Ebelbach · Telefon (0 95 22) 94 35-0 · Telefax (0 95 22) 94 35 35. www.diomed.de</p>	<p>Vervielfältigungen jeglicher Art, auch Fotokopieren, verboten.</p>	<p>Bestell-Nr. 05/009</p>
---	---	---	---------------------------





## Anhang 5: Probanden-Einwilligungserklärung

### EINWILLIGUNGERKLÄRUNG

Das Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Prof. Dr. M.J. Müller) führt gemeinsam mit Prof. Dr. M. Heller und Prof. Dr. C.C. Glüer (Klinik für Radiologische Diagnostik, CAU Kiel) eine wissenschaftliche Untersuchung zur Bedeutung der Körperzusammensetzung für den Energieverbrauch des Menschen durch.

Hiermit erkläre ich mich bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen. In diesem Zusammenhang erlaube ich dem Institut, Daten zu meiner Person zu speichern und zu einem späteren Zeitpunkt als Vergleichswert zu verwenden. Das Institut verpflichtet sich, die Daten vertraulich zu behandeln und ist verpflichtet, die Vorschriften des Landesdatenschutzgesetzes zu beachten. Der Landesbeauftragte für Datenschutz ist berechtigt, die Einhaltung zu kontrollieren. Die Untersuchung und deren Auswertung ist ihm zur Kenntnis gebracht worden. Ich bin über Zweck, Ziele und Durchführung der Studie informiert und aufgeklärt worden. Darüber hinaus hatte ich Gelegenheit, Fragen zum Verständnis und zur Durchführung zu stellen. Diese Einwilligung ist freiwillig und kann von mir jederzeit widerrufen werden ohne, daß mir daraus Nachteile entstehen.

Name, Vorname.....

Adresse.....

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_

Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Probanden

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Aufklärenden Arztes

## Anhang 6: Lebenslauf

GESA LEISTIKOW  
Dorfstraße 9  
24119 Kronshagen  
Mobil: 0176 - 63011044  
E-Mail: gesa.leistikow@gmail.com

### PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum	08.05.1978
Geburtsort	Kiel
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet

### BERUFLICHER WERDEGANG

03/2013 – heute	Assistenzärztin in der Fachklinik Freudenholm - Ruhleben in Weiterbildung Neurologie (Psychiatrisches Jahr)
02/10 – 03/2013	Assistenzärztin in der Imland Klinik Rendsburg in Weiterbildung Neurologie

### STUDIUM

03/11 – heute	Promotion am Institut für Humanernährung der CAU zu Kiel
12/09	Abschluss: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/09 – 07/09	Drittes Tertial des Praktischen Jahres an der CAU zu Kiel, Neurologie
12/08 – 04/09	Zweites Tertial des Praktischen Jahres am FEK Neumünster, Innere
08/08 – 12/08	Erstes Tertial des Praktischen Jahres in der Diakonie / St. Franziskus-Hospital Flensburg, Chirurgie
10/01 – 11/09 12/98 – 06/00	Studium der Medizin an der Christian- Albrechts-Universität zu Kiel

### AUSBILDUNG

06/00 – 07/01	Ausbildung zur Werbekauffrau, Werbeagentur Singelmann, Hamburg
---------------	---

### SCHULBILDUNG

08/88 – 06/98	Friedrich-Schiller-Gymnasium Preetz Abschluss: Abitur
01/97 – 06/97	Swansea College, UK



## **8. Danksagung**

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Manfred J. Müller danke ich ganz herzlich für die Möglichkeit der Promotion und die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Mein größter Dank gilt Frau Prof. Dr. oec. troph. Anja Bosy-Westphal. Sie hat mich während meiner ganzen Promotionsphase begleitet, stand mir immer mit Rat und Tat bei inhaltlichen sowie methodischen Fragen zu Seite und verstand es mich in den richtigen Momenten zu motivieren und mir Mut zu machen. Vielen Dank!

Ganz besonders danke ich auch Frau Dr. Wiebke Braun, die mich mit den notwendigen Techniken sowie der Software zum Bearbeiten der MRT-Bilder vertraut gemacht hat, mir stets unterstützend mit hilfreichen Antworten, vor allem bei technischen Fragen, zur Seite stand.

Allen Probanden/innen danke ich für ihr Interesse und ihre Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen. Sie alle haben grundlegend zur Entstehung dieser Promotion beigetragen.

Besonders herzlich möchte ich mich bei meinem Mann, meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung und Geduld während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.