

**Auswirkungen von Adipositas, Fettverteilung und
Sarkopenie auf Adipokinspiegel und Überleben**

Inauguraldissertation

zur Erlangung eines Doktorgrades der Medizin

am Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Marieke Junge

aus Demmin

Gießen, 2023

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität
Gießen**

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie Universitätsklinikum Gießen
(UKGM)

Gutachter: Prof. Dr. Schäffler

Tag der Disputation: 21.11.2023

*Für Heinz
und meine Großeltern*

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	4
EINLEITUNG.....	7
1.1 EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK.....	7
1.2 DAS MENSCHLICHE FETTGEWEBE.....	8
1.2.1. DAS SUBKUTANE FETTGEWEBE.....	8
1.2.2. DAS VISZERALE FETTGEWEBE	9
1.2.3. DAS EPIKARDIALE FETTGEWEBE	9
1.2.4 DER BODY-MAß-INDEX (BMI) ALS ANTHROPOMETRISCHER PARAMETER	12
1.3 ADIPOKINE.....	13
1.4 DAS „OBESITY PARADOX“	15
1.5 SARKOPENIE.....	18
1.6 VERFAHREN ZUR THERAPIE DER AORTENKLAPPENSTENOSE	20
1.6.1 DER KONVENTIONELLE AORTENKLAPPENERSATZ (AKE)	20
1.6.2 DIE TAVI-PROZEDUR	20
1.7 HYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG DIESER ARBEIT	21
2. MATERIAL UND METHODEN	22
2.1 MATERIAL.....	22
2.2 METHODEN	23
2.2.1 STUDIENDESIGN.....	23
2.2.2 PATIENTINNENKOLLEKTIV	23
2.2.3 QUELLEDATEN UND DOKUMENTATION	24
2.2.4 ERFASSUNG DER KÖRPERKONSTITUTIONEN MITTELS COMPUTERTOMOGRAPHIE.....	26
2.2.5 BESTIMMUNG DER ADIPOKINKONZENTRATIONEN MITTELS ELISA	29
2.2.6 ERFASSUNG DER 1-JAHRES-MORTALITÄT	30
2.2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG	30
3 ERGEBNISSE.....	31
3.1 PATIENTINNENKOLLEKTIV	31
3.2 BMI UND MORPHOLOGISCHE PARAMETER	33

3.3 BMI UND ADIPOKINKONZENTRATIONEN	35
3.4 KORRELATION VON ADIPOKINKONZENTRATIONEN MIT MORPHOLOGISCHEN PARAMETERN	37
3.4.1 EPIKARDIALES FETTGEWEBE UND ADIPOKINSPIEGEL	37
3.4.2 SUBKUTANES FETTGEWEBE UND ADIPOKINSPIEGEL	39
3.4.3 VISZERALES FETTGEWEBE UND ADIPOKINSPIEGEL	43
3.4.4 PSOASFLÄCHE UND ADIPOKINSPIEGEL	46
3.5 MORTALITÄT	49
3.5.1 RISIKOMODIFIKATION DURCH MORPHOLOGISCHE PARAMETER	49
3.5.2 RISIKOMODIFIKATION DURCH ADIPOKINEXPRESSIONEN	50
3.5.3 GRENZWERTANALYSE ZUR MORTALITÄT UND SUBKUTANEM FETTGEWEBE	51
3.5.4 GRENZWERTANALYSE ZUR MORTALITÄT UND GDF-15 SPIEGELN	53
<u>4 DISKUSSION</u>	<u>56</u>
4.1 ZIEL DER ARBEIT	56
4.2 ERGEBNISSE	56
4.2.1 BMI UND KÖRPERKONSTITUTIONEN	57
4.2.2 BMI UND ADIPOKINE	57
4.2.3 KÖRPERKONSTITUTION UND ADIPOKINE	57
4.2.4 MORTALITÄT	58
4.2.5 VERGLEICH DER UNTERSUCHUNG DER FETTGEWEBESFLÄCHEN OHNE UND MIT NORMIERUNG AUF DIE KÖRPEROBERFLÄCHE	60
4.3. LIMITATIONEN DER ARBEIT	61
4.3.1 PATIENTINNENKOLLEKTIV	61
4.3.2 QUELLEDATEN UND DOKUMENTATION	61
4.3.3 ERFASSUNG DER KÖRPERKONSTITUTION MITTELS COMPUTERTOMOGRAPHIE	62
4.3.4 STUDIENDESIGN/ERFASSUNG MORTALITÄT	62
<u>5 ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>64</u>
5.1 ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCHER SPRACHE	64
5.2 SUMMARY IN ENGLISH	65
<u>6 ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>66</u>
<u>7 TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>67</u>

<u>8 LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>68</u>
<u>9 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS.....</u>	<u>76</u>
<u>10 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION.....</u>	<u>77</u>
<u>11 TABELLARISCHER LEBENS LAUF ... FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</u>	

Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Adipositas ist in unserer Gesellschaft mittlerweile zu einer Volkskrankheit geworden. Laut der DEGS-Studie „Adipositas und Übergewicht in Deutschland: Werden wir immer dicker?“ von Mensink et al. des Robert-Koch-Instituts waren im Jahr 2010 67,1 % der Männer und 53 % der Frauen übergewichtig. Krankhaft adipös (BMI>30 kg/m²) waren 23,3 % der Männer und 23,9 % der Frauen ab 18 Jahren in Deutschland (1).

Adipositas-Erkrankte haben dabei ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. So beinhaltet das Metabolische Syndrom zum einen die abdominelle Adipositas, zum anderen inkludiert es das Vorhandensein einer Dyslipoproteinämie, einer Hypertonie und einer Insulinresistenz. Diese wiederum sind unmittelbare Folgen der Adipositas. (2)

Zahlreiche Studien berichten über die negativen Folgen einer krankhaften Adipositas. Dazu zählen sowohl eine vergleichsweise verstärkte Progression einer Arteriosklerose, mit dabei höheren Raten ventrikulären Remodelings, als auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen, Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt (3). Auch die Nicht-alkoholische-Fettleberkrankheit (NAFLD) ist eng mit der Adipositas assoziiert (4). Auf dessen Boden können wiederum die Leberzirrhose und das Leberkarzinom (HCC) entstehen (4). Andere Studien sahen die Adipositas in enger Beziehung zu kardiopulmonaler Schwäche und einem vermehrten Aufkommen von Lungenembolien (5).

Dazu ist die Beatmung adipöser PatientInnen erschwert. Weiterhin bedeutet auch die Medikamentendosierung angepasst an den Stoffwechsel eine Herausforderung in der intensivmedizinischen Versorgung.(6)

Stammbetont Adipöse haben nach koronaren Bypass-Interventionen eine höhere Mortalität und eine längere Krankenhausverweildauer (7).

Andere Daten konstatieren ein „Obesity Paradox“, das für adipöse PatientInnen nach kardiovaskulären Eingriffen ein besseres Langzeitüberleben formuliert. Diese vermeintlichen Differenzen in der Studienlage sollen in dieser Arbeit genauer bewertet werden.

Weiterhin kommt schließlich der Umstand hinzu, dass Menschen mit einer verringerten Muskelmasse, beziehungsweise einer Sarkopenie, ein signifikant schlechteres Outcome bei chronischer Herzinsuffizienz haben (8).

Im folgenden Einleitungsteil sollen das Fettgewebe näher beschrieben und seine produzierten Hormone und Entzündungsstoffe erläutert werden (siehe 1.3 Adipokine).

Zudem wird näher auf den Body Maß Index (BMI) eingegangen und seine Aussagekraft in Bezug auf eine pathologische Adipositas näher erläutert (s. 1.2.4 Der Body-Maß-Index (BMI) als anthropometrischer Parameter).

1.2 Das menschliche Fettgewebe

Menschliches Fettgewebe besteht aus braunem und weißem Fettgewebe. Während das braune Fettgewebe einen hohen Anteil an Mitochondrien zur Thermogenese in erster Linie beim Neugeborenen und Säugling aufweist, besteht das sogenannte weiße Fettgewebe aus Adipozyten und dient dem menschlichen Körper als Baufett, Speicherfett und Isolierfett. Man differenziert innerhalb des weißen Fettgewebes das subkutane und das viszerale Fettgewebe.

Baufett findet sich beispielsweise um die Nierenlager herum als Capsula adiposa und unterhalb der Fußsohle. Es dient als wichtiger mechanischer Schutz für Organe und als strukturgebendes Element des menschlichen Körpers. Zum Abbau des Baufett kommt es normalerweise nur bei Kachexie. (9)

Isolierfett tritt in Form des subkutanen Fettgewebes auf und hilft bei der Temperaturregulation. Fett hat dabei im Vergleich zu anderen Geweben eine schlechte Wärmeleitfähigkeit. Das Speicherfett besteht größtenteils aus Triglyceriden welche, im Gegensatz zum Baufett, leicht durch Lipolyse mobilisiert werden können, wenn ein erhöhter Energiebedarf vorliegt. Es kommt subkutan vor, aber auch intraabdominell im Mesenterium und Omentum majus. (10)

Weibliche und männliche Organismen weisen dabei charakteristische Fettverteilungsmuster auf. Bei Adipositas ist der Anteil des Speicherfetts pathologisch erhöht. Die Menge an Fettgewebe steht in keinem Verhältnis mehr, zu dem, was durch einen eventuell gesteigerten Energiebedarf mobilisiert werden müsste.

1.2.1. Das subkutane Fettgewebe

Subkutanes Fettgewebe wird als das Gewebe bezeichnet, welches direkt unterhalb der Kutis den meisten Körperpartien aufliegt. Es dient in erster Linie als Schutz vor Verletzungen und Temperaturschwankungen. Metabolisch galt es lange Zeit als nicht beziehungsweise maximal geringfügig aktiv. (9)

Im Gegensatz zu viszeralem Fettgewebe ist subkutanes weniger metabolisch aktiv, hat weniger Kapazitäten schädliche freie Fettsäuren zu produzieren und führt weniger zu einer Insulinresistenz. Es ist in der Folge weniger mit einem schlechten Überleben assoziiert. (11)

Limitierte Daten zeigen, dass auch subkutanes Fettgewebe inflammatorisch wirksame Stoffe freisetzen kann, wenn auch nicht in dem gleichen Maße wie

viszerales Fettgewebe (12). Ebenfalls beschrieben ist die Modulation der Insulinresistenz durch Mechanismen des subkutanen Fettgewebes (13,14).

Die Studienlage ist folglich bezüglich der Rolle des subkutanen Fettgewebes in der kardiovaskulären Gesamtrisikobeurteilung uneinheitlich.

1.2.2. Das viszerale Fettgewebe

Viszerales Fett hat einen vom subkutanen Fett unterschiedlichen embryologischen Ursprung. Dazu unterscheiden sich Histologie und Metabolismus. Es wird als das Fett bezeichnet, welches die inneren Organe umgibt. Insbesondere Leber, Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon werden in unterschiedlicher Dichte, je nach individuellem Gesamtkörperfettanteil von Viszeralfett umschlossen (9). Das viszerale Fett ist zellreicher, stärker vaskularisiert und vermehrt von Immun- und Entzündungszellen durchsetzt (11). Laut der Forschungsgruppe um Ibrahim et al. sind im viszeralen Fettgewebe im Vergleich zu dem subkutanen Fettgewebe außerdem mehr große Adipozyten, welche metabolisch aktiver und deutlich sensibler gegenüber Glukokortikoiden, Androgenen und Insulin sind. Viszerales Fettgewebe wird als „das“ zentrale inflammatorische Organ angesehen. Es setzt zahlreiche Hormone, Zytokine und vasoaktive Substanzen frei (15). Diese werden zusammengefasst unter dem Begriff „Adipokine“ oder „Adipozytokine“. In dem Review von Unamuno et al. wurde gezeigt, dass ein metabolisches Syndrom eng mit einer gestörten Funktion von Adipozyten und einer erhöhten Konzentration an Adipokinen in Zusammenhang steht.

1.2.3. Das epikardiale Fettgewebe

Das kardiale Fettgewebe besteht aus epikardialem und perikardialem Gewebe, welche sich embryonal differenziert voneinander entwickelt haben. So hat sich das epikardiale Fettgewebe aus dem splanchnopleuralem Mesoderm heraus entwickelt, genau wie auch das Mesenterium und das omentale Fettgewebe. Das Perikard hingegen stammt aus dem thorakalen Mesenchym. Epikardiales Fett liegt zwischen dem Myokard und dem viszeralen Blatt des Perikards, wohingegen das perikardiale Fett zwischen dem viszeralen und parietalen Blatt des Perikards dem epikardialen Fett aufliegt. (16)

In der Funktion sind perikardiales und epikardiales Gewebe zudem höchst verschieden. Das epikardiale ist endokrin aktiv und an die Mikrozirkulation des Myokards angeschlossen. Die Funktion des perikardialen Fettgewebes ist hingegen weitgehend unbekannt. (17)

Das epikardiale Fettgewebe ist also bezogen auf den Gewebetyp viszerales Fettgewebe, welches außerhalb des Abdomens gelagert ist. Das lässt sich einerseits aus dem gemeinsamen embryonalen Ursprung ableiten, andererseits auch aus den gleichen Funktionen und Aktivitäten. Physiologischerweise dient es dazu, das Herz vor

mechanischen, biochemischen und thermischen Prozessen zu schützen. Durch kardiale Kontraktion und Pulsschlag ausgelöste Schwingungen werden durch das Fettgewebe abgefedert. Außerdem reguliert das epikardiale Fett die Fettsäurehomöostase und gewährleistet die Versorgung des Herzmuskels mit Fettsäuren in Situationen hohen Energiebedarfs. (18)

Unter pathologischen Umständen, und diese treten insbesondere dann ein, wenn viszerales Fettgewebe im Übermaß vorliegt, wurde jedoch beobachtet, dass epikardiales Fettgewebe, ebenso wie das viszerale abdominale Fettgewebe, endokrin und parakrin Adipokine freisetzen kann. Epikardiales Fettgewebe sezerniert nach Iacobellis et al., wie auch das abdominale viszerale Fett, Adipokine wie Resistin, Adiponectin und andere inflammatorisch wirksame Zytokine. Epikardiales Fettgewebe scheint so in enger Verbindung zum viszeralen abdominalen Fettgewebe zu stehen. Klinisch korreliert eine hohe epikardiale Fettmasse mit der arteriellen Hypertonie, erhöhten „Low density lipoproteins“ und einer Insulinresistenz. So wird teilweise sogar empfohlen, das epikardiale Fettgewebe echokardiographisch zu messen, um eine viszerale Adipositas abklären zu können. Weiterführend könnte sich die Messung des epikardialen Fettgewebes als ein wirksames Tool zur Risikostratifizierung bei kardialen Erkrankungen entwickeln. (17)

Die pathophysiologischen Zusammenhänge zeigt Abbildung 1.

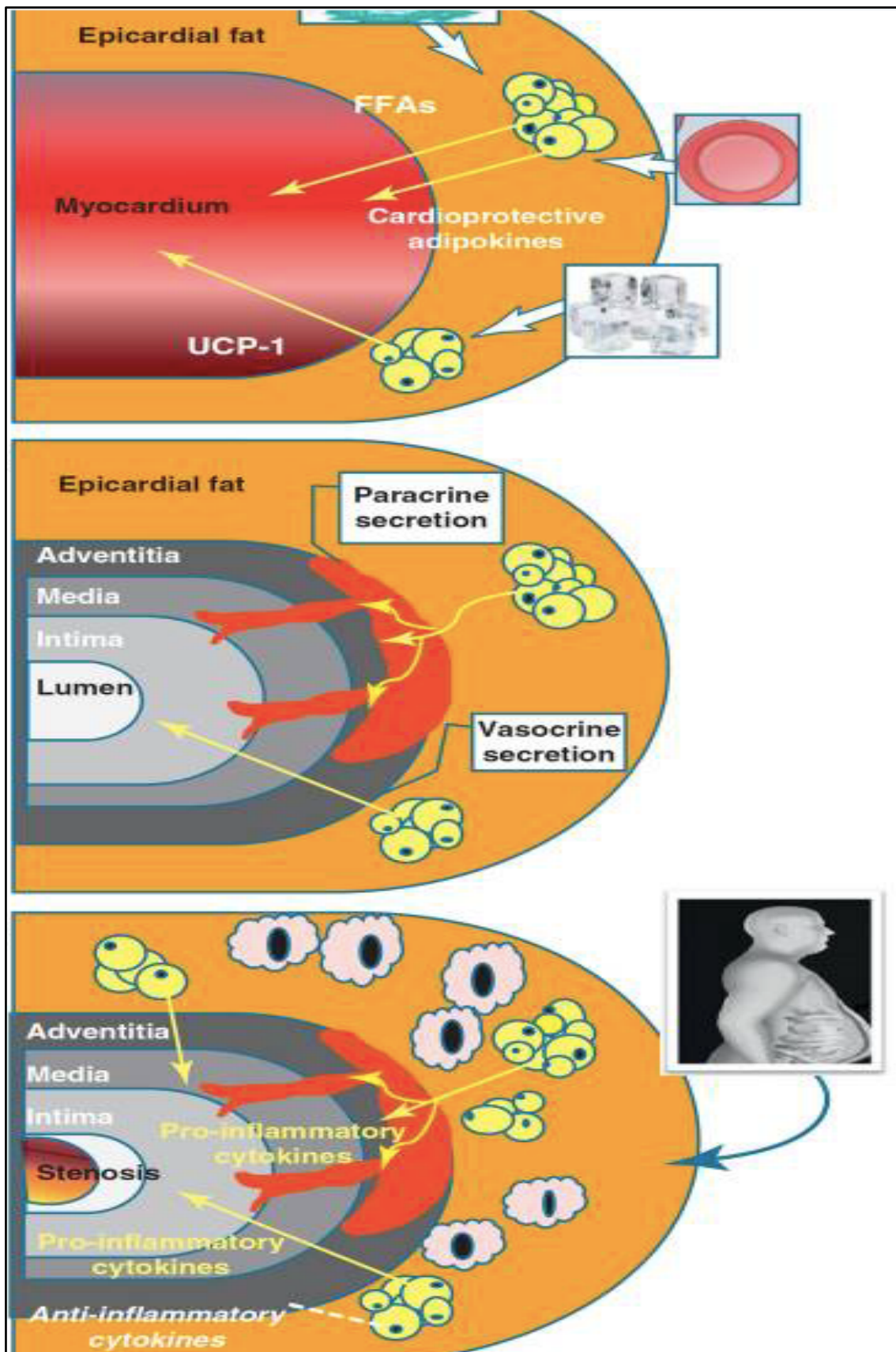


Abbildung 1: Funktion des epikardialen Fettgewebes.

Für die Energieversorgung werden freie Fettsäuren (FFA) bereitgestellt. UCP-1 (uncoupling protein 1, auch bekannt als „Thermogenin“) unterstützt die Funktion des Myokards bei Kälte. Die mittlere Abbildung zeigt

die Fähigkeit des epikardialen Fettes die freien Fettsäuren und Adipokine sowohl parakrin über die Adventitia, als auch endokrin direkt in das Lumen kardialer Gefäße freizusetzen. Liegt epikardiales Fettgewebe über das physiologische Maß hinaus vor, kippt das Verhältnis von proinflammatorischen und antiinflammatorischen Adipokinen zugunsten der proinflammatorischen Adipokine. Dies begünstigt möglicherweise die Entstehung einer Koronarsklerose. (Abbildung modifiziert nach 18)

1.2.4 Der Body-Maß-Index (BMI) als anthropometrischer Parameter

Zur groben Einschätzung, ob es sich um ein krankhaftes Übergewicht handelt, werden im Praxisalltag üblicherweise das Gewicht kontrolliert und in Bezug zur Körpergröße gesetzt. Der sogenannte Body-Maß-Index berechnet sich nach der Formel:

$$\text{Gewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2 .$$

Ein Normalgewicht definiert sich dabei über einen BMI zwischen 18,5 kg/m² und 24,9 kg/m². Unter 18,5 kg/m² spricht man allgemein von einem Untergewicht, eine Adipositas beginnt ab einem BMI von 30 kg/m². (19)

Tabelle 1 Klassifikation einer Adipositas anhand des BMI.

BMI in kg/m ²	Kategorie
<18,5	Untergewicht
18,5-<25	Normalgewicht
25-<30	Präadipositas
≥30	Adipositas Grad I
≥35	Adipositas Grad II
≥40	Adipositas Grad IV

Aktuelle Arbeiten widerlegen die Annahme des BMI als reliablen Surrogatparameter für Mortalität und Protektion vor Mortalität im Sinn des „Obesity Paradox“. Schließlich geht ein hohes Gewicht nicht automatisch mit einem hohen Fettanteil einher. Ein Sportler beispielsweise, der über einen hohen Anteil an Muskulatur verfügt, hätte bei einem Gewicht von 97 kg und einer Körpergröße von 1,80 m einen BMI von 30 kg/m². Dass dieser Mensch aber einen Körperfettanteil von nur 10 % hat, wird nicht berücksichtigt. Insbesondere bei PatientInnen über 65 Jahre kann der BMI nicht mehr zwischen Fett- und Muskelmasse unterscheiden, weil er nicht die altersabhängige Veränderung der Körperkonstitution, in der Muskelgewebe tendenziell abnimmt, berücksichtigen kann (20). Dies ist insbesondere für diese Studie relevant, da das mediane Alter der ProbandInnen 82 Jahre beträgt.

1.3 Adipokine

Adipokine werden von Adipozyten sezerniert und beeinflussen maßgeblich den Energiestoffwechsel und Inflammationsprozesse des Körpers. Adipokine wie Leptin, Growth differentiation factor 15 (GDF15), Follistatin, Insuline-like Growth Factor (IGF-1), Transdermal Growth Factor beta (TGF- β), B-type natriuretic peptide (BNP), und Interleukin-6 (IL-6), haben synergistische und teilweise auch gegenläufige regulatorische Funktion.

Leptin wurde bereits 1994 beschrieben. Plasmakonzentration von Leptin korrelieren eng mit der Fettmasse. Bei Adipositas, welche nicht durch eine genetische Leptindefizienz entstanden ist, konnte eine Leptinresistenz, ähnlich der einer Insulinresistenz beschrieben werden. Leptin wirkt im gesunden Körper als Sättigungshormon. Ist der Körper gegen dieses Peptidhormon vermehrt resistent, setzt das Sättigungsgefühl nicht oder nur verspätet ein, was zu einer chronisch übermäßigen Nahrungsaufnahme führen kann. Ahima et al. arbeiteten im Jahr 2000 bereits mit Mäusen, bei denen die Leptinwirkung inaktiviert wurde. Der Verlust des Adipokins führte daraufhin zur ausgeprägten Insulinresistenz und Adipositas bei den Versuchstieren. Da Therapieversuche mit Leptin an adipösen ProbandInnen scheiterten, ist davon auszugehen, dass bei Adipositas keine Defizienz gegenüber dem Peptidhormon, sondern eher eine Resistenz vorliegt. (21)

Die Leptin-Sekretion unterliegt neben anderen Kontrollen einer Regulation durch Angiotensin II. (22)

Inflammation, Insulinresistenz und Steatohepatis sind eng mit den Leptin abhängigen Regulationen assoziiert (23). Die Bedeutung von Leptin für die Regulation des Immunsystems wird noch untersucht.

Als Gegenspieler des proinflammatorisch aktiven Leptin gilt das antiinflammatorisch aktive und mitogene Adiponektin, dass insbesondere bei kalorischer Restriktion und in schlanken Patienten vermehrt exprimiert wird. Ein hoher Leptinspiegel, korreliert mit einer dauerhaft unterschwellig Inflammation (24). Anders sei dies in vergleichsweise schlecht entwickelten Ländern, welche vermehrt durch Mangel- beziehungsweise Unterernährung geprägt sind (24).

Der Growth differentiation factor 15 (GDF-15) ist ein Myokin, welches im Skelettmuskel reaktiv auf mitochondrialen Stress produziert wird (25). Am Tiermodell zeigte GDF-15 einen protektiven Effekt hinsichtlich Insulinresistenz und begünstigte eine Gewichtsabnahme (26). Der Zusammenhang mit TAVI-PatientInnen wurde bereits in einigen Studien untersucht und GDF-15 als ein wichtiger Prognosefaktor bezüglich des Langzeitüberlebens nach einer Intervention eingestuft (27–29).

Follistatin und Follistatin ähnliche Produkte spielen eine wichtige Rolle in verschiedenen metabolischen Prozessen, Gewebedifferenzierung und in inflammatorischen Prozessen (30). Die große Rolle in der Verstärkung von entzündlichen Prozessen wurde insbesondere für Follistatin ähnliche Proteine mehrfach belegt (31). Follistatin interagiert zudem eng mit Proteinen der TGF- β Familie und führt in Interaktion mit diesem zu atherosklerotischen Prozessen (32).

Über eine Inaktivierung von Activin werden Leberfibrosen, Sepsis und Wundheilungsstörungen günstig beeinflusst (33). Andere Autoren beschreiben außerdem eine Senkung der Mortalität durch den hemmenden Einfluss auf Activin (34). Die Bedeutung für das Langzeitüberleben chronisch kranker adipöser hochalter Patienten ist bisher unklar.

Um endokrin aktiv werden zu können, müssen Adipozyten die Adipogenese durchlaufen. In der Adipogenese entwickeln sich Fibroblasten-ähnliche Preadipozyten zu reifen Adipozyten. Der Prozess der Adipogenese wird unter anderem stimuliert durch den Peroxisomen-Proliferations-aktivierten Rezeptor γ (PPAR γ), den Makrophagen-Kolonien-Stimulationsfaktor, Fettsäuren, Prostaglandinen und dem Insuline-like growth factor (IGF-1). Weiterhin wird die Adipogenese beeinflusst durch Alter, Geschlecht und den Lebensstil. Eine stimulierte Adipogenese und damit eine Zunahme an weißem Fettgewebe kann zu Adipositas führen. Je nach Ort kann die Adipogenese so zu einer peripheren oder viszeralen Adipositas führen. Viszerale Adipositas geht dabei deutlich mit einer vermehrten Expression von IGF-1 einher. (35)

IGF-1 ist ein strukturell Insulin-ähnliches Polypeptid. Kurzfristig wirkt es vor allem Insulin ähnlich, langfristig wie ein Wachstumshormon. Bisher sind sowohl hinsichtlich Adipositas und verschiedenen Erkrankungen protektive Effekte, als auch negative Effekte beobachtet worden. Seine anti-apoptotische Wirkung kann zwar das Überleben von Zellen verlängern, auf der anderen Seite aber auch zur Entartung und Entstehung von Karzinomen beitragen. Weitere negative Effekte sind in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko zu beobachten. Schließlich wurde ein erhöhtes IGF-1 vermehrt mit der Entstehung einer Adipositas in Verbindung gebracht und steht damit eng in Verbindung zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. (36)

TGF- β wirkt proliferationsfördernd und modifiziert die Adipogenese, allerdings sind auch Proliferations-hemmende Mechanismen beschrieben (37). TGF- β reguliert Expression und Funktion anderer Adipokine entsprechend einem Netzwerk (38). Die Bedeutung von TGF- β für Modulationen der Immunantwort ist vielfältig belegt (39). Seine Rolle im Fettstoffwechsel, in der Förderung fettgewebsspezifischer Entzündungsmarker und damit einem möglicherweise veränderten Outcome, ist hingegen wenig untersucht.

Das N-terminale BNP wurde als Risikofaktor definiert und wird vor allem als Biomarker für kardiale Überlast klinisch bestimmt. BNP wird bei adipösen, insulinresistenten Personen reduziert exprimiert. BNP Rezeptoren sind auch im Fettgewebe exprimiert. BNP ist in die Regulation der Adipokin-Ausschüttung und in der Nahrungsaufnahme eingebunden. Expressionslevel natriuretischer Peptide könnten nicht nur Folge, sondern auch Ursache einer Adipositas sein. (40,41)

BNP kann daher neben einer diagnostischen, auch eine therapeutische Bedeutung aufweisen.

Interleukin-6 ist ein Entzündungsparameter. Bei Erkrankungen entzündlicher Genese, ist es reliabler Marker für ein aktiviertes Immunsystem (42). 30 % des IL-6 werden von Adipozyten gebildet (43). IL-6-Serumkonzentrationen sind bei adipösen PatientInnen erhöht (44). Erhöhte Interleukin-6 Spiegel korrelieren mit einem erhöhten Risiko an der Stoffwechselstörung zu erkranken (45). Das Interleukin scheint also einen desensitivierenden Einfluss auf Insulin zu haben. IL-6 verbessert die Glucosetoleranz und das Bedürfnis, Nahrung zu sich zu nehmen, sinkt (46). An den Herzen von Mäusen, die zusätzlich zu einer fettreichen Diät IL-6 bekamen, resultierte eine reduzierte kardiale Hypertrophie und Fibrose (47). Insgesamt wurden erhöhte IL-6 Spiegel bei Mäusen mit einem gestörten Fettstoffwechsel, einer chronischen Inflammation und einer Herzinsuffizienz durch Hypertrophie und Fibrose in Verbindung gebracht (47).

Die biologische Aktivität von IL-6 korreliert mit der Interaktion mit dem Interleukin-Rezeptor (ILR). Adipöse Menschen weisen erhöhte Serum-Konzentrationen von ILR auf. (46)

1.4 Das „Obesity Paradox“

Das „Obesity Paradox“ geht von einem Zusammenhang von Adipositas und einem Überlebensvorteil gegenüber normal- oder untergewichtigen Personen aus. Es wird deshalb als Paradox beschrieben, weil Adipositas als solche bisher immer mit einem erhöhten Risiko für jegliche Stoffwechsel- und Krebserkrankungen und damit einer erhöhten Mortalität gesehen wurde. Vor diesem Hintergrund wurden nun aber scheinbar positive Effekte einer Adipositas nachgewiesen.

Beispielsweise ergab eine Kohortenstudie von Curtis et al., dass PatientInnen mit bekannter Herzerkrankung und erhöhtem Body-Maß-Index ein geringeres Mortalitätsrisiko aufwiesen, als PatientInnen mit einem geringeren Body-Maß-Index.(48) Eine große systematische Übersichtsarbeit über mehrere Kohortenstudien veröffentlicht 2006 in „The Lancet“ zeigt, dass viele Studien hinsichtlich des Paradoxons zu einem gleichen Ergebnis gekommen sind: Übergewichtige Personen sind assoziiert mit einer geringeren Sterblichkeit und einem geringeren Risiko für kardiovaskulären

Erkrankungen. Mit einer höheren Gesamtmortalität waren lediglich PatientInnen assoziiert, welche in der Vergangenheit einen koronaren Bypass (CABG) erhalten haben. Schwer übergewichtige Menschen ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$) hatten zwar ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, die Gesamtsterblichkeit war allerdings nicht erhöht. (49)

In Abbildung 2 ist der Zusammenhang von BMI und der Gesamtsterblichkeit von PatientInnen dargestellt, welche entweder eine Perkutane koronare Intervention (PCI), eine Koronararterielle Bypass Operation (CABG) oder einen Myokardinfarkt (MI) erhalten beziehungsweise erlitten haben. Der Verlauf zeigt deutlich, dass die Sterblichkeit in Gruppen mit niedrigeren BMI und damit wahrscheinlicher Sarkopenie und/oder Kachexie viel höher ist als diejenige in PatientInnengruppen, welche laut ihres Body-Maß-Indexes eine mäßige bis schwere Adipositas haben.

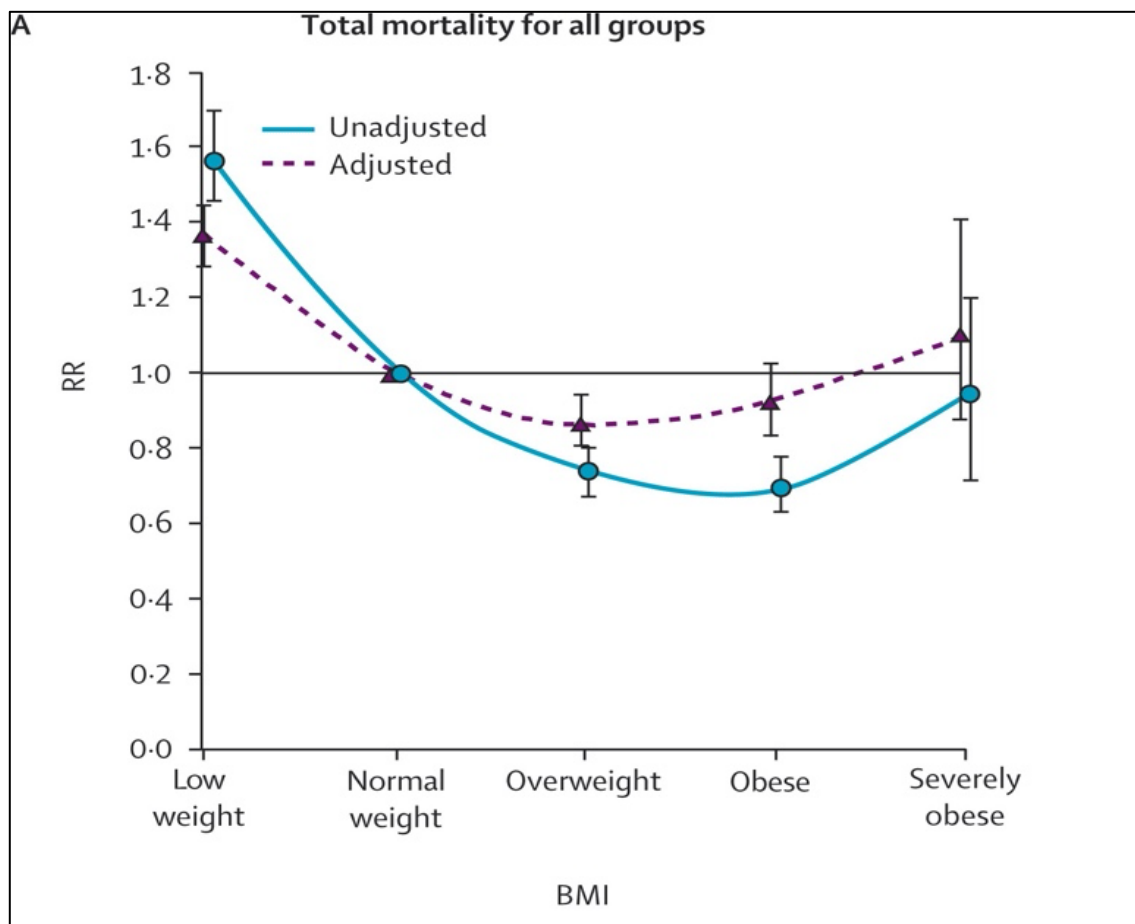


Abbildung 2: Gesamtmortalität von PCI (percutaneous coronary intervention), CABG (coronary artery bypass graft) und MI PatientInnen (Myokardinfarkt) (Abbildung modifiziert nach 54).

Insgesamt ist aber auch beobachtet worden, dass alle Studien, welche das „Obesity paradox“ deklarierten, als einziges Maß für Adipositas und Übergewicht den Body-Maß-Index verwendet haben. Die Studie spricht dabei von einer Schwäche der „diskriminierenden Power“ des BMI. (49).

Der Body-Maß-Index hat als anthropometrischer Parameter Schwächen. So kann nicht unterschieden werden, ob es sich bei einem hohen BMI vorwiegend um Speicherfett handelt oder um die sogenannte „lean mass“. Diese beschreibt die Magermasse eines Körpers. Zur Berechnung wird die Masse des Speicherfetts von der Körpermasse abgezogen. Die Magermasse korreliert stark mit der Muskelmasse. Weiter wird an der unteren Grenze (maximal 25 kg/m^2) nicht zwischen einem schlanken athletischen Profil und einer Sarkopenie unterschieden.

Der Begriff Sarkopenie beschreibt einen Abbau von Muskelkraft über das gesunde Maß hinaus. Physiologischerweise kommt es ab dem 50. Lebensjahr zu einem Muskelkraftverlust von etwa ein bis zwei Prozent (50). Dies ist vor allem auf eine unzureichende Ernährung zurückzuführen (50).

Sarkopenie geht häufig mit einem reduzierten Allgemeinzustand und einer reduzierten Mobilität einher, beides Faktoren, die eine frühe Sterblichkeit begünstigen (49). Auf der anderen Seite steht ein hoher Body-Maß-Index ($25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$) oft in Zusammenhang mit einem hohen Anteil an Magermasse und geht damit mit einer erhöhten Mobilität, Fitness und Allgemeinzustand einher. (49)

Folglich ist das „Obesity paradox“ kein Paradoxon, sondern lediglich ein Ergebnis von Studien, welche unzureichend valide Parameter benutzt haben. Der Fakt, dass Studien, welche zusätzlich zum BMI die „Waist circumference“ (WC) und die „Wais-to-height-ratio“ (WtHR) heranzogen, zu einem gegensätzlichen Ergebnis kamen, lässt Kritik an dem sogenannten „Paradoxon“ zu. Abschließend wird bei eingehender Berücksichtigung diskriminierender Parameter, deutlich, dass eine krankhafte Adipositas mit einem erhöhten Anteil an viszeralem Fettgewebe prognostisch ungünstig ist. Das Risiko für jegliche kardiovaskuläre Ereignisse ist erhöht. Die postoperative spezifische Mortalität wie auch die Gesamtmortalität sind bei verschiedensten Erkrankungen und Eingriffen als höher zu betrachten, als die von Personen mit einem BMI zwischen 20 kg/m^2 und 25 kg/m^2 , beziehungsweise einer WtHR von unter 0,5. (51) Aktuelle Studien führen die Begriffe kardiopulmonale Fitness (CRF), metabolisch gesunde aber adipöse Phänotypen (MHO) ein. Die kardiopulmonale Fitness ist dabei deutlich aussagekräftiger in Bezug auf das Überleben als der reine BMI. Metabolisch gesunde beziehungsweise fitte adipöse PatientInnen tragen ebenfalls zum „Obesity Paradox“ bei. Solche PatientInnen sind zwar laut BMI übergewichtig, sind aber bezüglich ihrer Konstitution hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos günstig ausgestattet. Die Studie „Update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases“ macht die Beobachtung, dass das „obesity paradox“ besonders deutlich wird in der Adipositas Klasse I, also bei einem BMI zwischen 30 kg/m^2 und $34,9 \text{ kg/m}^2$. Demnach hätten PatientInnen mit einem Untergewicht, aber auch wieder PatientInnen mit einer sehr

ausgeprägten Adipositas ab Grad II ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. (52)

Weiterhin beschreibt das „fat but fit paradigm“ Personen, die ihr adipös bedingtes Risiko durch eine hohe kardiopulmonale Fitness wieder aufheben können. Der MHO bezeichnet einen adipösen PatientInnentyp, der bisher keinerlei metabolische Störungen aufweist. Der Anteil der MHO betrage zwischen 15 und 30 Prozent aller untersuchten übergewichtigen PatientInnen. (53)

Solche PatientInnen sollten dennoch als Risikogruppe angesehen werden, auch wenn aktuell (noch) keine metabolischen Störungen vorliegen. Ortega et al. beschreiben, dass das Morbiditätsrisiko auch stark davon bestimmt wird, wie lange ein Mensch adipös war. Eine Primärprävention sollte daher schon so früh wie möglich beginnen. Auch die eben genannte Forschungsgruppe geht darauf ein, dass sich das „Obesity Paradox“ aus eben jenen PatientInnen ergibt, die eine milde Adipositas ($\text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$) aufweisen. Das zu verfolgende Ziel solle es demnach sein, PatientInnen mit schwerer Adipositas mittels Diät und körperlicher Aktivität zu einer mildereren Adipositas und einer höheren kardiopulmonalen Fitness zu verhelfen. (53)

1.5 Sarkopenie

Sarkopenie ist nach der Definition der „European Working Group on Sarcopenia in Older People“ (EWGSOP) nicht nur die quantitative Minderung der Muskelmasse, sondern zusätzlich die Minderung der Qualität und die verringerte physische Leistungsfähigkeit (54). Sie entsteht insbesondere im Alter aufgrund von Veränderungen im Hormonhaushalt, beispielsweise durch ein verringertes Testosteron und niedrige Konzentrationen von Wachstumshormonen (55). Dazu kommen weitere Aspekte wie Mangelernährung, chronische Erkrankungen und verminderte physischer Aktivität, die den Muskelschwund begünstigen (55). Dabei werden Motoneurone mit zunehmendem Alter immer schlechter rekrutiert, gehen unter und können nicht mehr adäquat kompensiert werden (56). Durch die fehlende adäquate Innervation wird Muskulatur unbrauchbar und baut sich ab (56). Als Folge entstehen Stürze und es ergibt sich eine deutlich erhöhte Morbidität durch die daraus entstehenden Folgen wie Frakturen und resultierende immobilitätsbedingte Infektionen (54).

Eine Arbeit von Bahat et al. untersuchte weiterhin den Zusammenhang zwischen Sarkopenie und kardiovaskulären Erkrankungen. Dabei stellte man fest, dass ein geringer Muskelanteil bei normalem BMI mit einem höheren kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Sobald ein Muskelverlust allerdings durch einen hohen Fettanteil ersetzt wird, ist dieses Risiko nochmal deutlich höher. Das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko ist höher als eine Adipositas oder eine Sarkopenie alleine. (57)

Nicht nur für kardiovaskuläre, auch für pulmonale Erkrankungen ist die Sarkopenie in Kombination mit einer muskulären Dysfunktion prognostisch ungünstig (58). Hinweise gibt es aktuell auch auf eine Verbindung zwischen Sarkopenie und kognitiven Beeinträchtigungen (59). Folgerichtig ist die Sarkopenie auch mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet (54). Pro Jahr können ab der siebten Lebensdekade bis zu 0,8 % der Muskelmasse im Alter verloren gehen (60). Anstelle des Muskels wird viszerales Fett aufgebaut (61). Es kommt zu Insulinresistenz, Energiestoffwechselstörungen auf zellulärer Ebene und damit zum Anstieg von Entzündungsmarkern, den Adipokinen (60). Dieser Vorgang ist allerdings nicht absolut, sondern wird maßgeblich durch eine ungesunde Lebensweise beeinflusst (Abbildung 3). Dabei kann der Sarkopenie auch im fortgeschrittenen Alter durch eine aktive Lebensweise vorgebeugt werden (61).

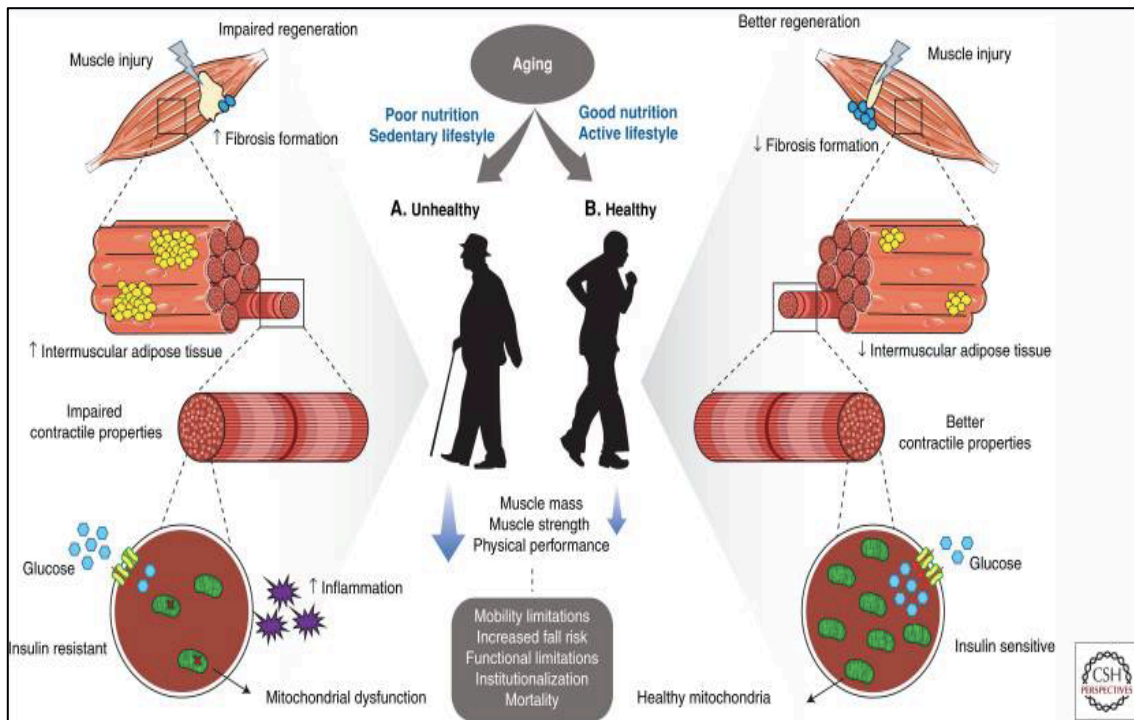


Abbildung 3: Einfluss des Lebensstils auf Muskulatur und Stoffwechselprozesse.

Verwendung der Abbildung genehmigt nach Copyright 2018 Cold Spring Harbor Laboratory Press; all rights reserved (60).

Die ungünstigste Konstellation in Bezug auf Morbidität und Mortalität ist schließlich die Kombination aus viszeraler Adipositas und Sarkopenie. Adipositas und Sarkopenie scheinen ihre negativen Wirkungen in Kombination zu potenzieren und führen zu einem erhöhten kardiovaskulärem Risiko und erhöhter Mortalität (62).

1.6 Verfahren zur Therapie der Aortenklappenstenose

1.6.1 Der konventionelle Aortenklappenersatz (AKE)

Der konventionelle Klappenersatz ist das Standardverfahren der Therapie der Aortenklappenstenose. Der Eingriff wird unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Diese übernimmt lebenswichtige Funktionen, wie die Oxygenierung des Blutes mit Sauerstoff, den Abtransport von Kohlenstoffdioxid, die Aufrechterhaltung des Körperkreislaufes und die Stabilisierung der Körpertemperatur.

Der Herzchirurg führt eine mediane oder partielle Sternotomie durch und eröffnet die Aorta. Die degenerierten Aortenklappentaschen werden entfernt und der Aortenklappenannulus entkalkt. Anschließend wird die mechanische oder biologische Klappenprothese implantiert.

Die Krankenhausmortalität des konventionellen Aortenklappenersatzes liegt im Mittel bei etwa 4,7 % in Deutschland. Sie ist allerdings abhängig vom individuellen Risiko (Alter, Morbidität, vorhergegangene Operationen, etc.). (64)

1.6.2 Die TAVI-Prozedur

PatientInnen für eine TAVI Prozedur werden mittels CT-Untersuchung vor dem Eingriff untersucht. Die TAVI wird standardmäßig bei PatientInnen angewendet, für die ein erhöhtes perioperatives Risiko und ein erhöhtes biologisches Alter vorliegt. Diese PatientInnen haben entweder ein Lebensalter über 75 Jahre und/oder einen Euroscore von über 4 %.

Standardmäßig werden mithilfe der TAVI symptomatische, hochgradige Aortenklappenstenosen behandelt.

Das Verfahren kann nur in Kliniken mit Herzteam durch Kardiologie und Herzchirurgie durchgeführt werden. Gemäß den ESC Leitlinien sollte eine TAVI bei PatientInnen mit mittlerem Risiko vermieden werden. Im Fokus stehen derzeit Hochrisiko-PatientInnen, bei denen der Klappenersatz voraussichtlich eine bessere Prognose, sowie eine verbesserte Lebensqualität bedeutet. (65)

Die Implantation der selbst- oder ballonexpandierenden biologischen Prothesen erfolgt katheterinterventionell unter Belassen der nativen Aortenklappe ohne extrakorporale Zirkulation.

1.7 Hypothese und Fragestellung dieser Arbeit

Die Hypothese unserer Untersuchung ist:

Adipositas, Fettgewebsverteilung und Muskelflächenreduktion führen zu einer Risikoeskalation für das Langzeitüberleben hochalter Risikopatienten. Zytokinexpressionsmuster haben hierbei Bedeutung als Biomarker und als therapeutisches Target.

Fragestellungen:

1. Ist ein erhöhter BMI gleichzusetzen mit zu einem erhöhten Anteil an Viszeral-, Epikardial- und Subkutanfett?
2. Ist ein erhöhter BMI mit einer Erhöhung bestimmter Adipokine assoziiert?
3. Ist die Masse an epikardialem Fettgewebe mit einem oder mehreren bestimmten Adipokinen assoziiert?
4. Ist die Masse an subkutanem Fettgewebe mit einem oder mehreren bestimmten Adipokinen assoziiert?
5. Ist die Masse an viszeralem Fettgewebe mit einem oder mehreren bestimmten Adipokinen assoziiert?
6. Ist die Menge an Muskulatur mit einem oder mehreren bestimmten Adipokinen assoziiert?
7. Zeigen sich mögliche Effekte auch noch nach Normierung der Gewebsflächen durch die individuelle Körperoberfläche?
8. Wirken sich erhöhte Mengen an viszeralem Fettgewebe negativ auf das Überleben aus?
9. Wirken sich dagegen verringerte Mengen an subkutanem Fettgewebe oder verringerte Mengen Muskulatur negativ auf das Überleben aus?
10. Sind erhöhte oder niedrige Spiegel einzelner Adipokine assoziiert mit einer verringerten Überlebenschance?

2. Material und Methoden

2.1 Material

Tabelle 2: Labormaterialien.

Labormaterialien	Hersteller, Firmensitz
<i>CryoPure Gefäß 1,8 ml Farbmix</i>	SARSTEDT AG & Co, KG Nümbrecht
<i>Heraeus Labofuge 400 Centrifuge</i>	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
<i>Pipette reference 100-1000 µl</i>	Eppendorf AG, Hamburg
<i>50 S-Monovette 92 x 15mm 7,5 ml LH</i>	SARSTEDT AG & Co, KG, Nümbrecht
<i>Multifly-Kanüle für S-Monovetten und Sedivetten 21G, 0.8x 19 mm, grün</i>	SARSTEDT AG & Co, KG, Nümbrecht
<i>-80 °C Schrank HFU400TV</i>	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
<i>Mikroplattenreader infinite M200</i>	Tecan Trading AG, Männedorf, Schweiz
<i>ROTO-SHAKE GENIE Rotator</i>	Scientific Industries, Inc. TM, New York, USA
<i>RayBio Human ELISA Kit GDF-15/Leptin/Follistatin/BNP/IL-6/AGF-1/TGF-β</i>	Ray Biotech, Inc., Norcross, USA

Tabelle 3: Geräte/Software.

Geräte/Software	Hersteller
<i>Software Meona GmbH</i>	<i>Meona GmbH Freiburg</i>
<i>Synedra AIM als PACS-Software (picture achieving and communication system)</i>	<i>synedra information technologies GmbH Innsbruck</i>
<i>Software Graphpad Prism 9.3.0</i>	<i>GraphPad Software, San Diego, USA</i>
<i>Software Microsoft® Excel 16.57</i>	<i>Microsoft® Corporation, Washington, USA</i>
<i>Software IBM® SPSS® Statistics 27</i>	<i>IBM Corporation, New York, USA</i>

2.2 Methoden

2.2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit hat als klinische Studie zum Ziel, prospektiv Patientinnen und Patienten des Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen klinisch zu untersuchen.

2.2.2 PatientInnenkollektiv

Eingeschlossen wurden alle PatientInnen, die im Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, einen Aortenklappenersatz über die TAVI-Prozedur erhalten haben. Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckte sich zwischen dem 20. Dezember 2018 und dem 28. Mai 2020. Voraussetzung für eine Aufnahme in die Studie war das wissentliche schriftliche Einverständnis der PatientInnen, welche zuvor persönlich durch die Doktorandin und einen zuständigen Herzchirurgen oder eine zuständige Herzchirurgin am Tag vor dem geplanten Eingriff über die Arbeit aufgeklärt worden waren. Sollte der Patient oder die Patientin einen gesetzlichen Betreuer, eine gesetzliche Betreuerin gehabt haben, wurde die schriftliche Einverständnis von eben diesem eingeholt.

Um die Studie zu unterstützen, war es notwendig, dass sich der Patient, die Patientin mit der damit verbundenen zusätzlich abzunehmenden Blutentnahme von 10 ml und dem Follow-Up in Form eines Anrufes ein Jahr nach der Operation einverstanden erklärte. Die für die Studien notwendigen Daten wurden nur pseudonymisiert außerhalb des Krankenhaussystems gespeichert und sind vor unbefugtem Zugriff geschützt. Die entnommenen Proben wurden ausschließlich für die klinische Studie verwendet.

Die Studie wurde am 21.12.2017 durch die Ethik-Kommission des FB Medizin begutachtet. Unter dem Aktenzeichen 196/17 v. 11.01.2018 wurde die Durchführung genehmigt.

2.2.3 Quelldaten und Dokumentation

In die statistische Auswertung gehen zuerst anthropometrische Daten der folgenden Tabelle 4 mit ein.

Tabelle 4: Anthropometrische Parameter.

Parameter	Einheit/Abstufung
<i>Alter</i>	Jahre
<i>Körpergewicht</i>	kg
<i>Körpergröße</i>	m
<i>BMI</i>	Nach WHO-Klassifikation: Normalgewicht: $< 25 \text{ kg/m}^2$ Präadipositas: $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ Adipositas Grad I: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ Adipositas Grad II: $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ Adipositas Grad III: $\geq 40 \text{ kg/m}^2$

Außerdem sollen die folgenden anamnestisch erhobenen Daten zu den kardiovaskulären Risikofaktoren, aufgelistet in Tabelle 5, in die Auswertung miteinbezogen werden.

Tabelle 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Risikofaktor	Skalierung
<i>Diabetes mellitus Typ II</i>	Ja/Nein
<i>Hyperlipoproteinämie</i>	Ja/Nein
<i>Arterielle Hypertonie</i>	Ja/Nein

Um Vorerkrankungen als Parameter mit in die Studie einzuschließen, wurde das Vorhandensein folgender Diagnosen, dargestellt in Tabelle 6, überprüft.

Tabelle 6: Vorerkrankungen.

Vorerkrankung	Skalierung
<i>Koronare Herzerkrankung</i>	Ein-Gefäßerkrankung Zwei-Gefäßerkrankung Drei-Gefäßerkrankung Ein-Gefäßerkrankung mit HSS Zwei-Gefäßerkrankung mit HSS Drei-Gefäßerkrankung mit HSS

<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>	Ja/Nein
<i>Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung</i>	Ja/Nein
<i>Niereninsuffizienz</i>	Grad I, II, III und IV nach der National Kidney Foundation

Aus den PatientInnenakten wurde weiterhin entnommen, wie lange sich jeder Patient allgemein im Krankenhaus und wie lange davon auf der Intensivstation befunden hat. Die Dauer in Tagen wurde dafür mit Hilfe der Aufnahme- und Entlassdaten errechnet. Eine umfassende kardiologische Labordiagnostik spielt gleich zur Aufnahme der PatientInnen eine große Rolle. Alle miteinbezogenen Laborwerte, dargestellt in Tabelle 7 entstammen der ersten stationären Blutentnahme, welche also noch präoperativ erfolgt ist.

Tabelle 7: Laborparameter.

Laborparameter	Einheit
<i>C-reaktives Protein</i>	mg/l
<i>Laktat</i>	mmol/l
<i>Leukozyten</i>	1000/mm ³
<i>Triacylglyceride</i>	mg/dl
<i>Cholesterin</i>	mg/dl
<i>High Density Lipoprotein (HDL)</i>	mg/dl
<i>Low Density Lipoprotein (LDL)</i>	mg/dl

Als weitere diagnostische Maßnahmen sind die Transösophageale Echokardiographie und die Transthorakale Echokardiographie zu nennen. Diese erlauben Auskünfte über Folgende Parameter:

Tabelle 8: Diagnostik.

TEE/TTE-Diagnostik	Skalierung
<i>Mitralklappe</i>	Insuffizienz I° – IV° Kombiniertes Vitium Stenosen I° – IV°
<i>Aortenklappe</i>	Insuffizienz I° – IV° Kombiniertes Vitium Stenosen I° – IV°
<i>Trikuspidalklappe</i>	Insuffizienz I° – IV° Kombiniertes Vitium Stenosen I° – IV°

<i>Ejektionsfraktion</i>	%
<i>Mittlerer Aortenklappengradient</i>	mmHg
<i>Klappenöffnungsfläche</i>	cm ²

Um den Euroscore zu errechnen, wurden die erforderlichen Daten den PatientInnenakten entnommen und der Wert, wie es auch im „Kommentar zu den Leitlinien (2017) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen“ durchgeführt wurde, errechnet (66). Der Euroscore wurde demnach mittels „euroScCORE interactive calculator“, ermittelt (67).

2.2.4 Erfassung der Körperkonstitutionen mittels Computertomographie

Alle PatientInnen erhielten vor der Intervention eine Spiral-Computertomographie mit Kontrastmittel.

Die Anhand des EKG-getriggerten CT ist eine artefaktfreie Auswertung auch der kardialen Fettdepots möglich. Die weitere CT des Stamms ermöglicht die Auswertung der muskulären Flächen und der abdominellen sowie subkutanen Fettflächen.

Über das „Picture Archiving and Communication System (PACS)“ wurden folgende Parameter, aufgelistet in Tabelle 9, vermessen.

Tabelle 9: Herzspezifische Parameter.

Parameter	Skalierung
<i>Herzfläche</i>	mm ²
<i>Thoraxfläche</i>	mm ²
<i>Septumdicke</i>	mm
<i>Linker Ventrikel gesamt</i>	mm ²
<i>Linker Ventrikel nach Abzug des Epikards</i>	mm ²
<i>Rechter Ventrikel</i>	mm ²
<i>Rechter Ventrikel nach Abzug des Epikards</i>	mm ²

Zuerst wurde dabei die Mediopapillarebene aufgesucht. Dafür wurde das mittlere Bild zwischen dem ersten und letzten Bild mit sichtbaren Papillarmuskel verwendet. Um die einzelnen Densitäten gut voneinander abgrenzen zu können, wurde der Bildkontrast individuell eingestellt. Zur Veranschaulichung des angewandten Messverfahrens dient die Abbildung 4.

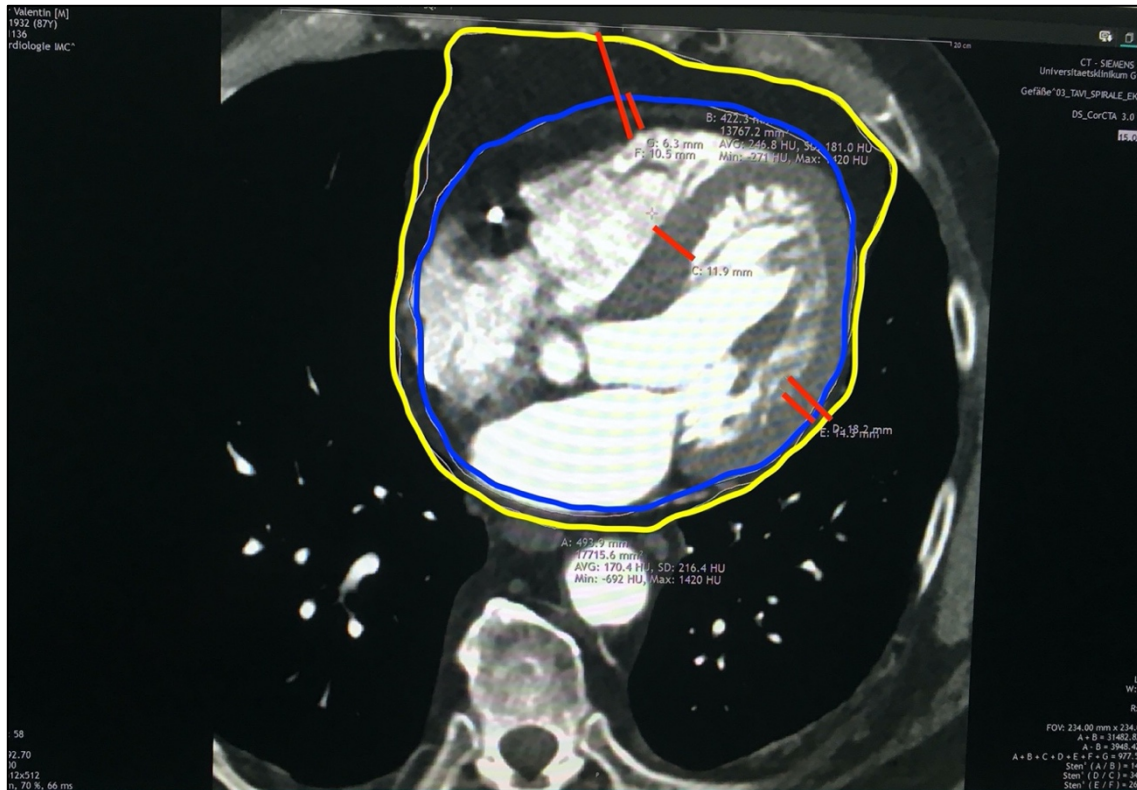


Abbildung 4: In dieser Studie erhobenes CT-Bild des Herzens im axialen Schnitt

Die gelbe Markierung stellt das Gesamtvolumen des Herzens inklusive epikardiales Fettgewebes dar. Die blaue Markierung wurde um das Myokard herumgesetzt. Durch Subtraktion der blauen Fläche von der gelben ergibt sich die Fläche an Fettgewebe.

In der Arteria-Mesenterica-Superior-Ebene, kurz AMS-Ebene, wurde das abdominelle Fettgewebe vermessen. Die Psoasfläche wurde auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers vermessen. Die gemessenen Parameter sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Abdomenspezifische Parameter.

Parameter	Skalierung
Fläche Abdomen gesamt	mm ²
Fläche Abdomen außen (suprakostal)	mm ²
Fläche Abdomen innen (subcostal)	mm ²
Fläche Fettgewebe subkutan	mm ²
Fläche Fettgewebe viszeral	mm ²
Durchmesser Fettgewebe sagittal	mm
Psoasfläche	mm ²

Die AMS-Ebene definiert sich als diejenige Ebene, in welcher der Abgang der Arteria mesenterica superior aus der Aorta zum ersten Mal sichtbar wird. Zuerst wurde hier der Gesamtdurchmesser des Abdomens vermessen. Nach Einstellen eines günstigen

Kontrastes konnte der Durchmesser außerhalb der Thoraxapertur gemessen werden. Aus diesen beiden Größen ließ sich bereits die subkutane Fettmasse errechnen. Weiterhin wurde der Durchmesser des Thorax innerhalb der Rippen gemessen. Um das viszerale Fettgewebe bestimmen zu können, wurden zusätzlich die inneren Organe vermessen und vom subkostalen Durchmesser abgezogen. Zur Veranschaulichung der angewandten Messungen dient Abbildung 5.

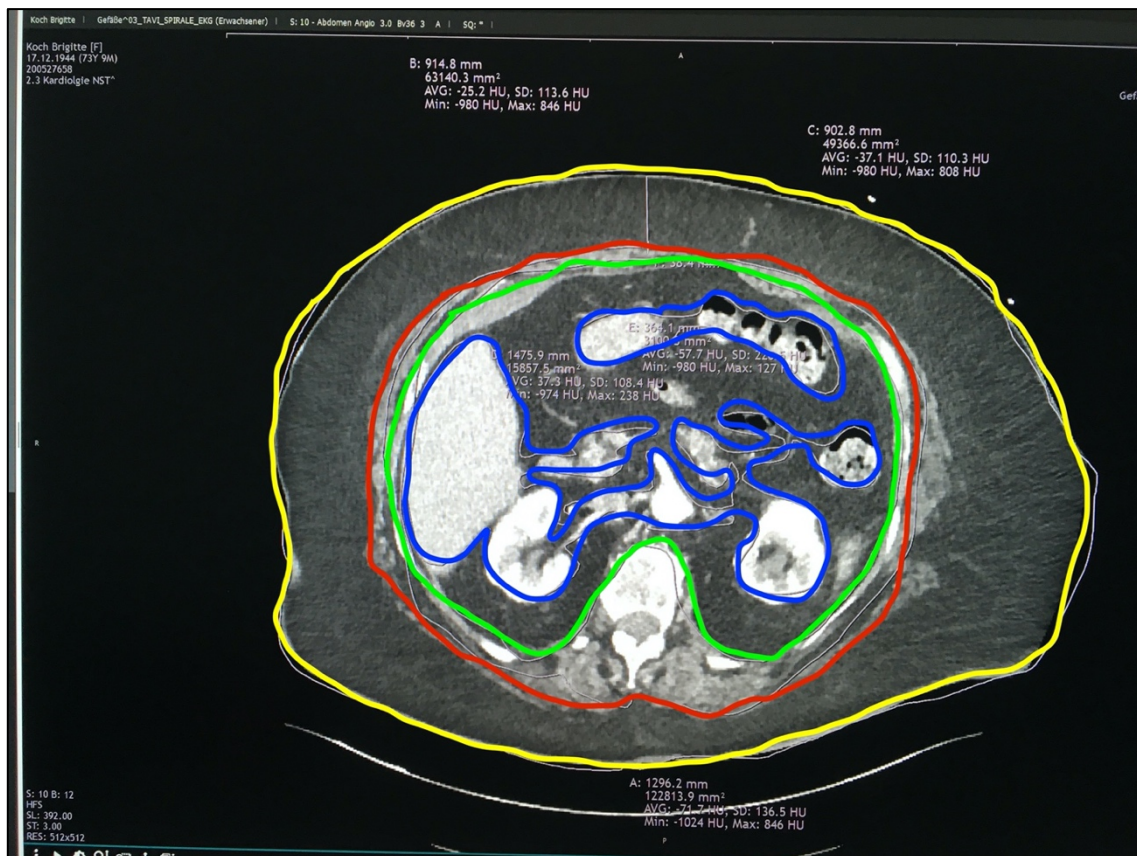


Abbildung 5 Vermessung der AMS-Ebene (Arteria mesenterica superior):

Die gelb markierte Fläche steht für das gesamte Abdomen, die rote für das äußere Abdomen, die grüne für das innere Abdomen, blau markiert ist die Vermessung der inneren Organe.

Schließlich konnte für jeden Patienten, jede Patientin sowohl eine epikardiale, als auch eine viszerale Fettmasse bestimmt werden, welche in die statistische Auswertung mit eingehen. Um diese Mengen vergleichbar zu machen, wurden die gemessenen Werte von epikardialem und viszeralem Fett in Bezug zur Körperoberfläche gesetzt. Diese wurde mit Hilfe der folgenden Formel nach Dubois errechnet:

$$KOF = 0,007184 \times \text{Körpergröße}[m]^{0,725} \times \text{Körpergewicht}[kg]^{0,425} \quad (68)$$

Abschließend wurde zur Bestimmung der Psoasfläche das Segment des dritten Lendenwirbelkörpers verwendet und der Muskel beidseits der Wirbelsäule vermessen. Die Werte wurden dann addiert und gingen als Gesamtfläche in die Auswertung mit ein.

2.2.5 Bestimmung der Adipokinkonzentrationen mittels ELISA

Am Tag der OP wurde den PatientInnen vor der Operation im nüchternen Zustand ein Röhrchen Serum Gel (BD Vacutainer® SST™ II Advance) abgenommen. Dies erfolgte entweder noch auf der peripheren Krankenstation oder direkt während der Operationsvorbereitung nach Legen eines peripheren Gefäßzuganges. Zeitnah nach ihrer Entnahme wurden die Proben auf direktem Wege in das Labor gebracht. Nach zehnminütiger Zentrifugation der Proben wurde das Blutserum abpipettiert und auf drei jeweils 1,8 ml fassende Gefäße aufgeteilt. Diese wurden dann bis zur Analyse bei – 80 °C eingefroren.

Alle ELISA wurden nach Herstelleranweisung durchgeführt. Im Folgenden ist der Ablauf zur Bestimmung des GDF-15-Spiegels aufgeführt. Alle anderen Adipokinspiegel sind im Ablauf sehr ähnlich gemessen worden und die Protokolle unterscheiden sich nur geringfügig. Aus Gründen der Übersichtlichkeit soll sich hier auf die Ausführung eines Protokolls beschränkt werden. Namen und Hersteller der Kits sind unten aufgeführt.

Alle Reagenzien und Proben wurden unter Raumtemperatur verwendet. Mit Hilfe einer Verdünnungslösung, welche selbst fünffach verdünnt wurde, wurden die Proben dreißigfach verdünnt. Aus dem humanen GDF-15 Protein und dem Verdünnungsmittel wurden sogenannte Standardlösungen erstellt. Die Konzentration 0 pg/ml an GDF-15 stellt den Standard 0 dar. Von Standard 1 bis Standard 7 nahmen die Konzentrationen im Verhältnis 1:3 iterativ durch Verdünnungen mit jeweils 400 µl Verdünnungslösung ab. Das Antikörperkonzentrat wurde achtzigfach mit der Verdünnungslösung verdünnt bevor es weiter benutzt wurde. Zuletzt wurde Streptavidin vorbereitet, indem es fünfhundertfach verdünnt wurde.

Alle Standardlösungen wurden als nächstes in jeweils eine Reihe der 96-Well-Platte hinein pipettiert. Nach einer zweieinhalb-stündigen Inkubation wurden alle Standardlösungen viermal mit einer Pufferlösung und einer Waschlösung gewaschen. Anschließend wurde in jedes Well die Antikörperlösung hinzugegeben und eine weitere Stunde inkubiert. Nach Ablauf der Zeit wurde erneut viermal gewaschen, um danach die Streptavidinlösung hinzugeben zu können. Dadurch sollte einer möglichen Kontamination mit Streptokokken vorgebeugt werden. Nach 45-minütiger Inkubation und erneutem Waschen kam eine Tetramethylbenzidinlösung (kurz TMB-Lösung) hinzu, welche wichtig ist um die Reagenzien für fluoreszierendes Licht sichtbar zu machen. Nach weiteren 30 Minuten wurde als letztes die Stopp-Lösung hinzugegeben, um darauffolgend sofort die Messung durchführen zu können.

2.2.6 Erfassung der 1-Jahres-Mortalität

Der primäre Endpunkt zur Beantwortung der Fragestellung ist als die 1-Jahres-Mortalität definiert. Zur Ermittlung wurden die PatientInnen frühestens ein Jahr nach dem OP-Datum telefonisch kontaktiert und, im Falle eines Versterbens, die Angehörigen nach dem Sterbedatum und dem Sterbegrund befragt.

2.2.7 Statistische Auswertung

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik in Form von Median sowie erstem und drittem Quartil für metrische Größen beziehungsweise absoluten und relativen Häufigkeiten für kategoriale Größen errechnet. In der beurteilenden Statistik kamen die Verfahren der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Bonferroni- beziehungsweise Tukey-Post-hoc-Test zum Einsatz. Individuell angegeben wurden diese für Gruppenvergleiche sowie Pearson-Korrelationskoeffizienten mit konsekutivem t-Test für Zusammenhangsanalysen. Die Überlebenszeitanalyse wurde als Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rank-Test sowie durch eine uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Für die Gruppeneinteilung in der Kaplan-Meier-Analyse wurde zusätzlich nach Bedarf eine ROC-Analyse durchgeführt. In allen statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt.

Für die Datenaufbereitung wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel® Version 16.57 verwendet. Die Varianzanalyse, Pearson-Korrelation sowie Kaplan-Meier-Analyse einschließlich der Erstellung der zugehörigen Abbildungen wurden mit der Software GraphPad Prism 9.3.0 durchgeführt. Die Cox-Regression sowie die ROC-Analyse einschließlich der Erstellung der zugehörigen Abbildungen wurden mit der Software IBM® SPSS® Statistics 27 durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 PatientInnenkollektiv

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Insgesamt wurden in dieser Studie 51 seneszente Patienten und Patientinnen untersucht, welche alle aufgrund einer schweren symptomatischen Aortenklappenstenose einer TAVI unterzogen werden sollten. Jede dieser Prozeduren wurde dabei mit einem transfemoralem Zugang durchgeführt. Mit einer Anzahl von 30 waren insgesamt etwas mehr übergewichtige Personen, als normal- oder untergewichtige Personen in der Analyse vertreten. 47 der PatientInnen litten zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme an einer mehr oder minder schweren Koronaren Herzerkrankung, 46 litten an einer Herzinsuffizienz. Im Median hatten die PatientInnen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach dem Euroscore von über 4 %. Bis auf zwei PatientInnen wiesen alle eine Arterielle Hypertonie auf, viele zusätzlich einer Hyperlipidämie und einen Diabetes mellitus Typ 2. Für ein weiterhin erhöhtes Gesamtrisiko sprachen die im oberen Normbereich angesiedelten medianen Werte des Kreatinins und des Harnstoffs. Die glomeruläre Filtrationsrate war im Median altersentsprechend niedrig.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik des PatientInnenkollektivs

KHK für Koronare Herzkrankheit für Gefäßerkrankung, HSS für Hauptstammstenose, NYHA für die Stadien der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association, LVEF für linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

	Median	25 %	75 %
<i>n</i>	51		
Alter [Jahre]	82,00	77,50	85,50
Männliches Geschlecht [n (%)]	29 (56,86 %)		
Körperoberfläche (KOF nach Dubois in m²)	1,86	1,73	2,08
Body mass index (BMI) [kg/m²]	26,17	24,00	30,00
BMI < 25 [n (%)]	21 (41,18)		
25 ≤ BMI <30 [n (%)]	18 (35,29)		
BMI ≥ 30 [n (%)]	12 (23,53)		
KHK 1-GE [n (%)]	10 (19,61)		

KHK 2-GE [n (%)]	6 (11,76)		
KHK 3-GE [n (%)]	23 (25,49)		
HSS [n (%)]	8 (15,69)		
NYHA I [n (%)]	5 (9,80)		
NYHA II [n (%)]	7 (13,73)		
NYHA III [n (%)]	37 (72,55)		
NYHA IV [n (%)]	2 (3,92)		
LVEF [%]	55,00	54,50	60,00
Euroscore [%]	4,20	2,51	6,72
Arterielle Hypertonie [n (%)]	49 (96,08)		
Pulmonale Hypertonie [n (%)]	2 (3,92)		
Hyperlipoproteinämie [n (%)]	30 (58,82)		
Diabetes mellitus [n (%)]	19 (37,25)		
Apoplex [n (%)]	6 (11,76)		
Pneumonie [n (%)]	4 (7,84)		
COPD [n (%)]	8 (15,69)		
Lungenfibrose [n (%)]	1 (1,96)		
Z. n. Herzoperation [n (%)]	9 (17,65)		
Klappenöffnungsfläche [cm²]	0,72	0,66	0,80
Aortenklappengradient [mmHg]	41,00	34,50	49,75
Glomeruläre Filtrationsrate [ml/min]	69,00	49,25	85,75
Leukozyten maximal [10⁹/l]	9,90	8,40	11,55
Laktat maximal [mg/dl]	1,70	1,20	2,35
Kreatinin maximal [mg/dl]	1,00	0,80	1,30
Harnstoff maximal [mg/dl]	51,00	37,00	76,00

3.2 BMI und morphologische Parameter

In Bezug auf epikardiales Fettgewebe liegt kein proportionaler oder antiproportionaler Zusammenhang vor. Der BMI korreliert allerdings sowohl mit der subkutanen als auch der viszeralen Fettgewebsfläche.

Weiter ergibt sich einen proportionalen Zusammenhang zwischen der Psoasfläche und dem BMI. Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen sind in Abbildung 6 dargestellt.

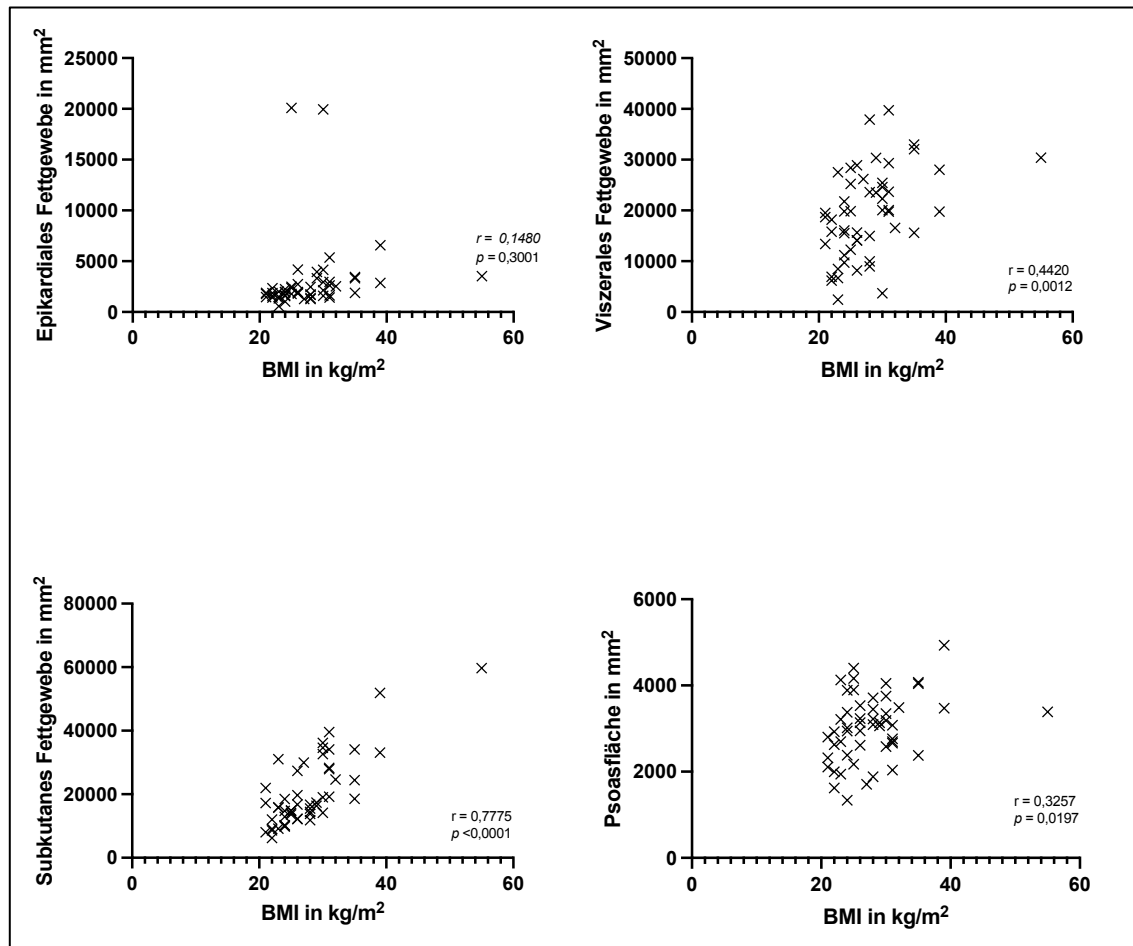


Abbildung 6: Korrelation von epikardialem, viszeralem, subkutanem Fettgewebe und Psoasfläche mit dem BMI.

p-Werte und Korrelationskoeffizienten (*r*) sind angegeben. Alle abhängigen Variablen sind ohne Normierung auf die Körperoberfläche (KOF in m² nach Dubois) angegeben.

Auch nach Normierung auf die Körperoberfläche (KOF nach Dubois) ergibt sich ein proportionaler Zusammenhang von BMI und subkutanem und viszeralem Fettgewebe. In Bezug auf das epikardiale Fettgewebe ergibt sich erneut kein Zusammenhang. Bezüglich der Psoasfläche kann ein mäßiger Zusammenhang verzeichnet werden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt.

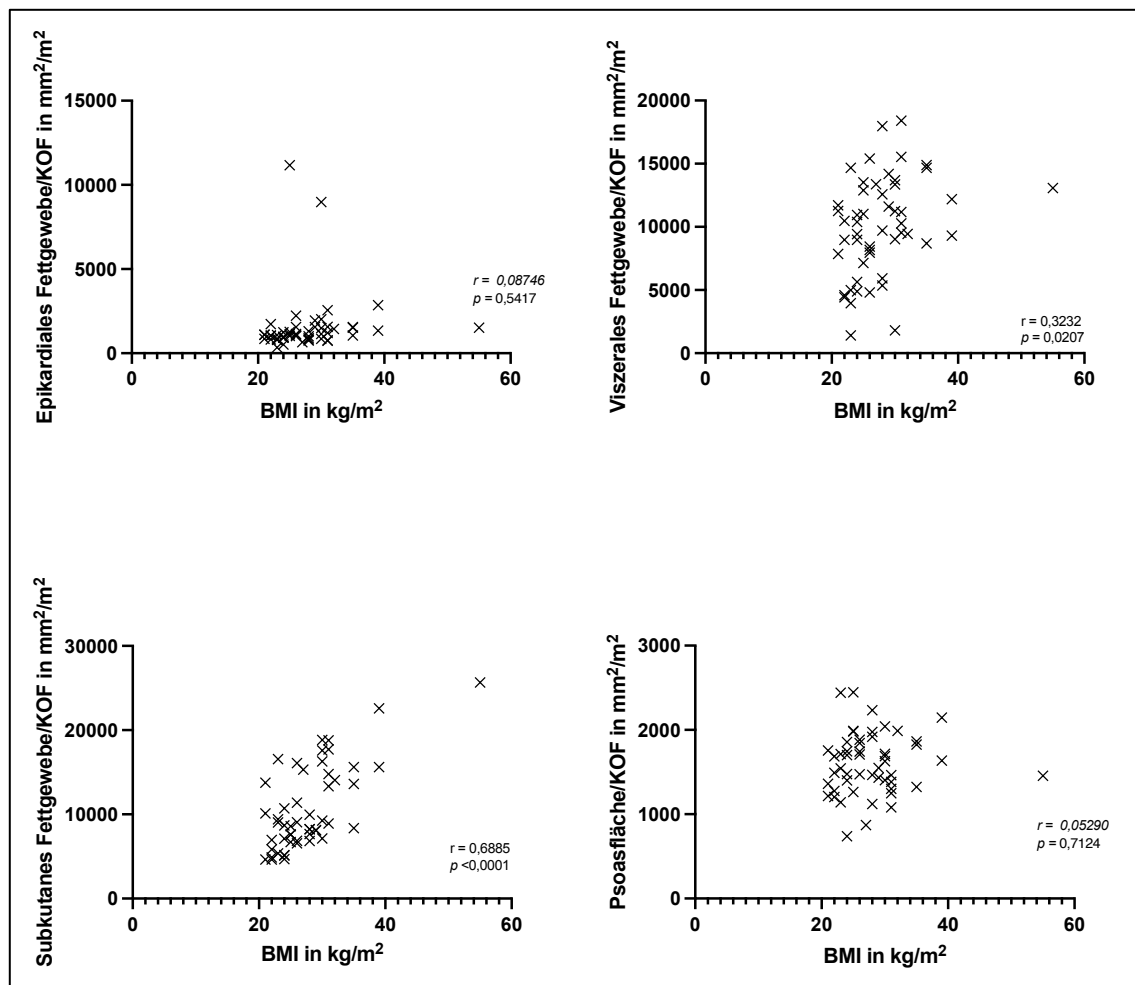


Abbildung 7: Korrelation von epikardialem, viszeralem, subkutanem Fettgewebe und Psoasfläche mit dem BMI.

p-Werte und Korrelationskoeffizienten (*r*) sind angegeben. Alle abhängigen Variablen sind nach Normierung auf die Körperoberfläche (KOF in m² nach Dubois) angegeben.

Abbildung 10 zeigt einen Mittelwertsunterschied von BMI und subkutanem Fettgewebe sowie zu viszeralem Fettgewebe. Die oberen beiden Box Plots zeigen, dass die Gruppe mit einem BMI unter 25 kg/m² und die mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m² signifikant weniger subkutanes Fettgewebe aufweisen, auch nach Normierung auf die Körperoberfläche. Bezüglich der Psoasfläche deutet sich ohne Normierung auf die Körperoberfläche ein Mittelwertunterschied an, der aber keine statistische Signifikanz erreicht. Nach Normierung auf die Körperoberfläche liegen keine Mittelwertunterschiede vor.

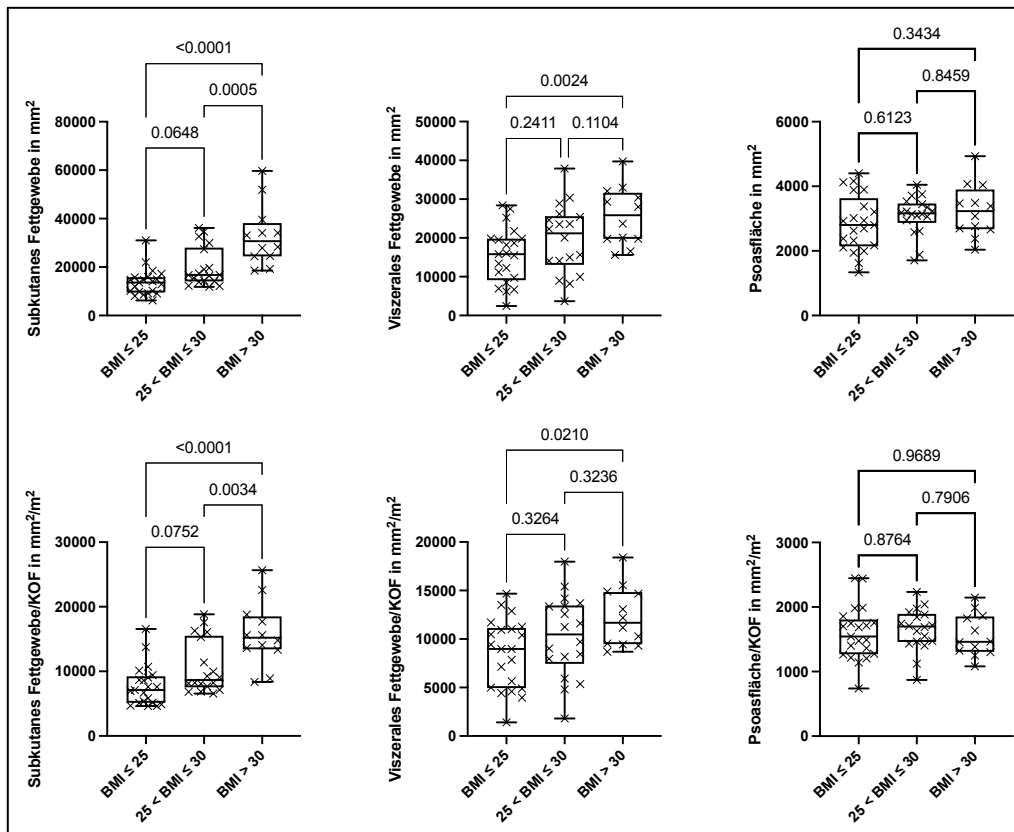


Abbildung 8: Mittelwertunterschiede von subkutanem, viszeralem und epikardialem Fettgewebe sowie der Psoasfläche in Bezug auf den BMI (Body Mass Index).

Alle Variablen sind sowohl einzeln als auch nach Normierung auf die Körperoberfläche (KOF in m² nach Dubois) angegeben, p-Werte sind über den Klammern angegeben.

3.3 BMI und Adipokinkonzentrationen

Ein proportionaler Zusammenhang zeigt sich bei den Adipokinen TGF- β und Leptin mit dem viszeralen Fettgewebe. Bezüglich des Interleukin 6 deutet sich Trend im Sinne eines proportionalen Zusammenhanges an. Für die Adipokine GDF-15, Follistatin und BNP lassen sich maximal geringe antiproportionale Zusammenhänge feststellen. In Bezug auf das IGF-1 zeigt sich ein geringer proportionaler Zusammenhang.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 dargestellt.

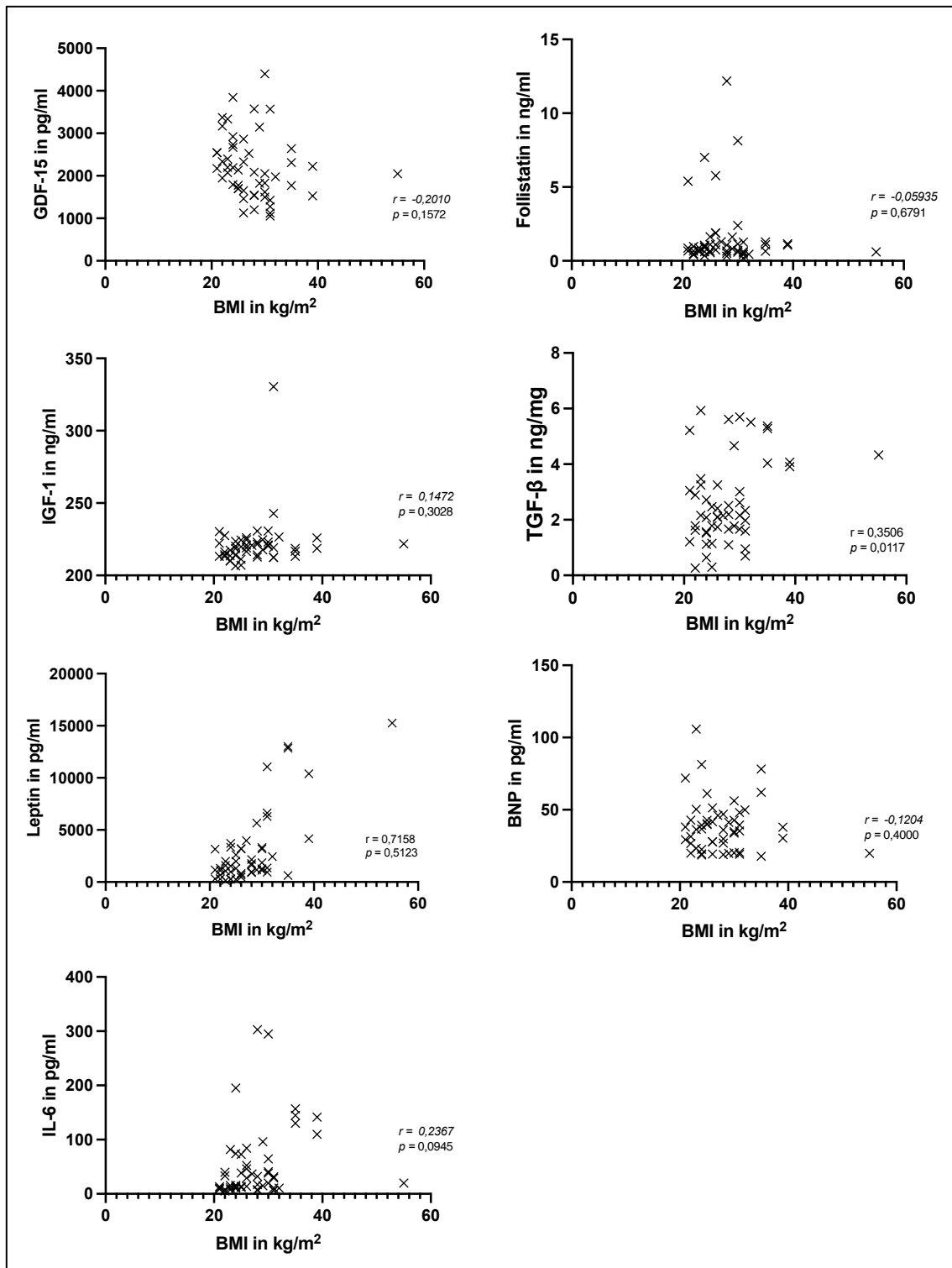


Abbildung 9: Korrelation von BMI (Body Mass Index) und Adipokinen.

p - Werte und Korrelationskoeffizienten (r) sind angegeben. GDF-15 für Growth Differentiation Factor 15, IGF-1 für Insuline-like growth factor 1, IL-6 für Interleukin 6, TGF-β für Transforming growth factor β, BNP für B-Typ Natriuretisches Peptid.

Die Gruppe der PatientInnen mit einem niedrigen BMI zeigte einen signifikant geringere Leptinspiegel als die Gruppe der PatientInnen mit einem hohen BMI. GDF-15 Spiegel sind im Mittel etwas höher in der Gruppe derjenigen Personen mit einem BMI unter

25 kg/m². IGF-1 Spiegel sind dagegen tendenziell in Gruppen mit höherem BMI erhöht. Für die anderen Adipokine lassen sich in Bezug auf die BMI-Gruppen keine Mittelwertunterschiede feststellen. Die Ergebnisse der ANOVA sind in Abbildung 10 dargestellt.

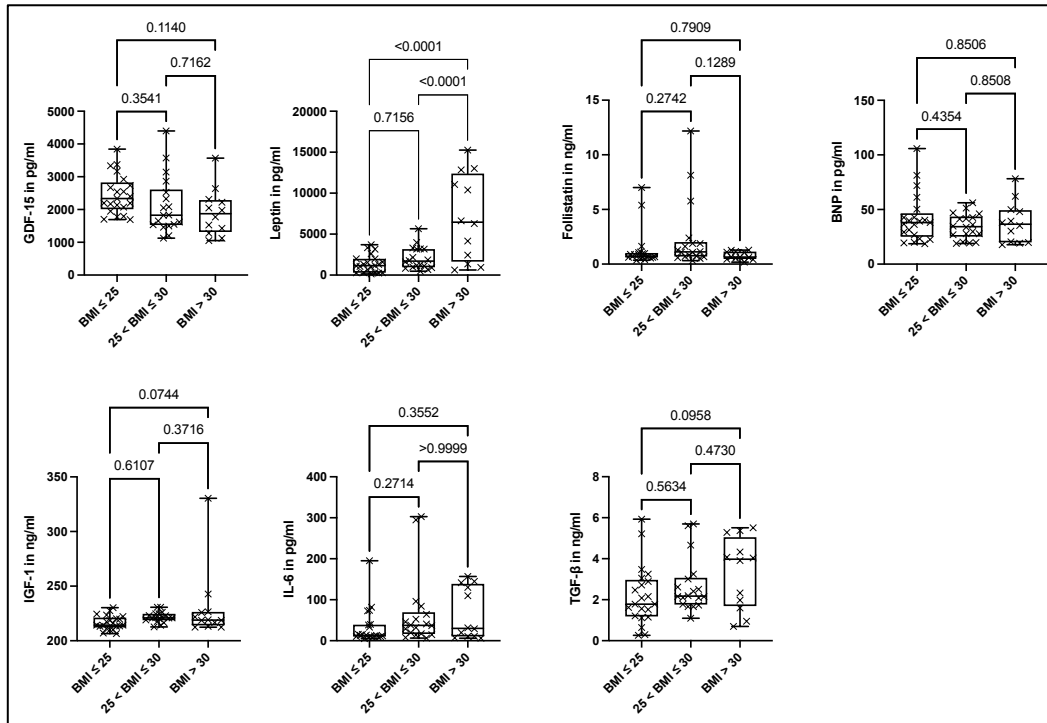


Abbildung 10: Adipokinspiegel entsprechend BMI (Body Mass Index) -Klassen.

p-Werte sind als Klammern angegeben. GDF-15 für Growth Differentiation Factor 15, IGF-1 für Insuline-like growth factor 1, IL-6 für Interleukin 6, TGF-β für Transforming growth factor β, BNP für B-Typ Natriuretisches Peptid.

3.4 Korrelation von Adipokinkonzentrationen mit morphologischen Parametern

3.4.1 Epikardiales Fettgewebe und Adipokinspiegel

Das epikardiale Fettgewebe zeigt einen proportionalen Zusammenhang zu der IL-6 Expression. Ein schwacher proportionaler Zusammenhang ist für GDF-15 festzustellen. Bezüglich der anderen Adipokine Leptin, Follistatin, BNP, IGF-1 und TGF-β ergeben sich keine Zusammenhänge. Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 dargestellt.

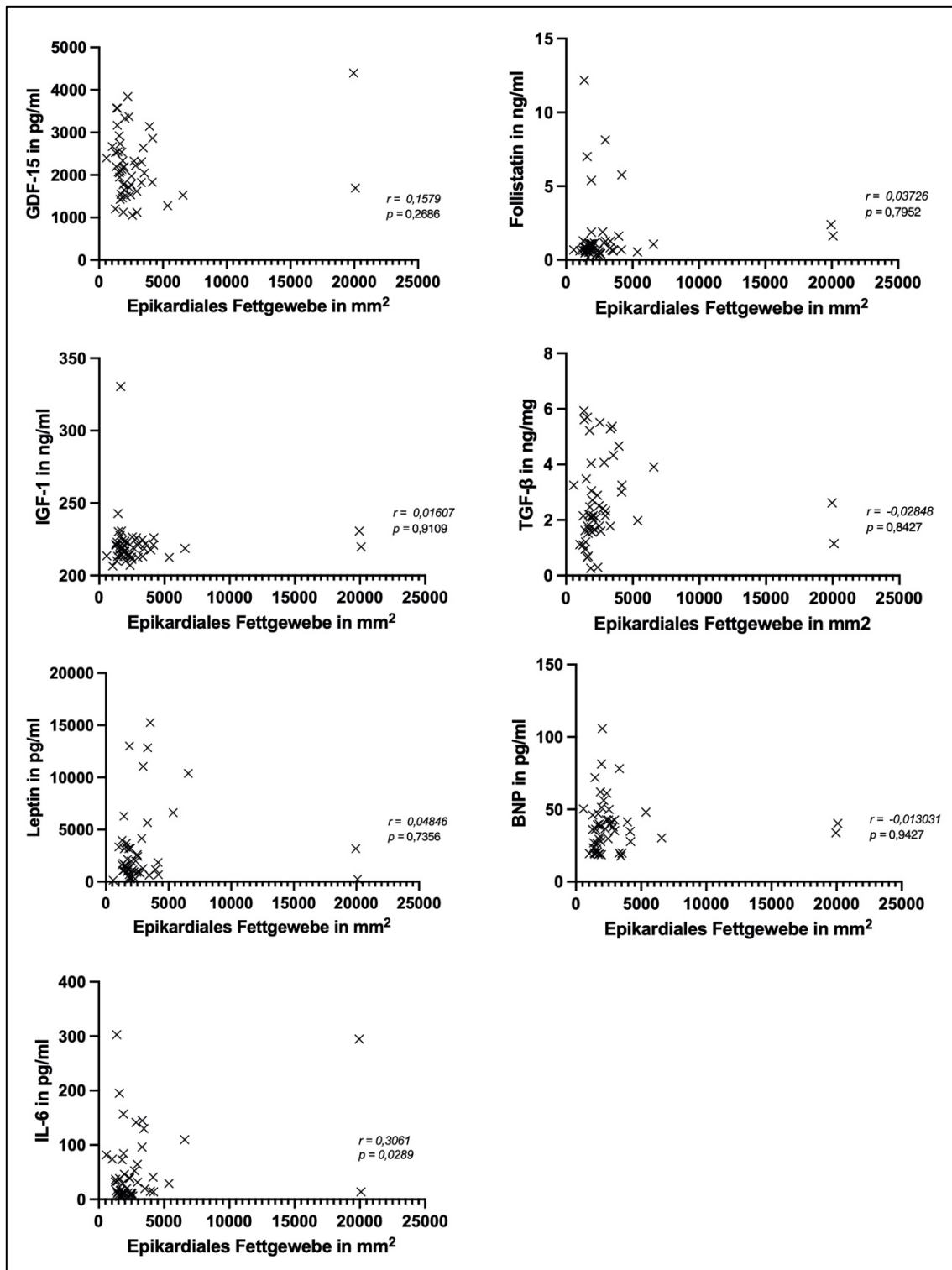


Abbildung 11: Korrelation von epikardialem Fettgewebe und Adipokinen.

p -Werte und Korrelationskoeffizienten (r) sind angegeben. GDF-15 für Growth Differentiation Factor 15, IGF-1 für Insuline-like growth factor 1, IL-6 für Interleukin 6, TGF- β für Transforming growth factor β , BNP für B-Typ Natriuretisches Peptid.

Die Ergebnisse nach Normierung auf die Körperoberfläche zeigt Abbildung 12. Hier zeigt sich in Bezug IL-6 ein schwacher proportionaler Zusammenhang. Für die anderen Adipokine ergibt sich kein Zusammenhang in Bezug auf epikardiales Fettgewebe.

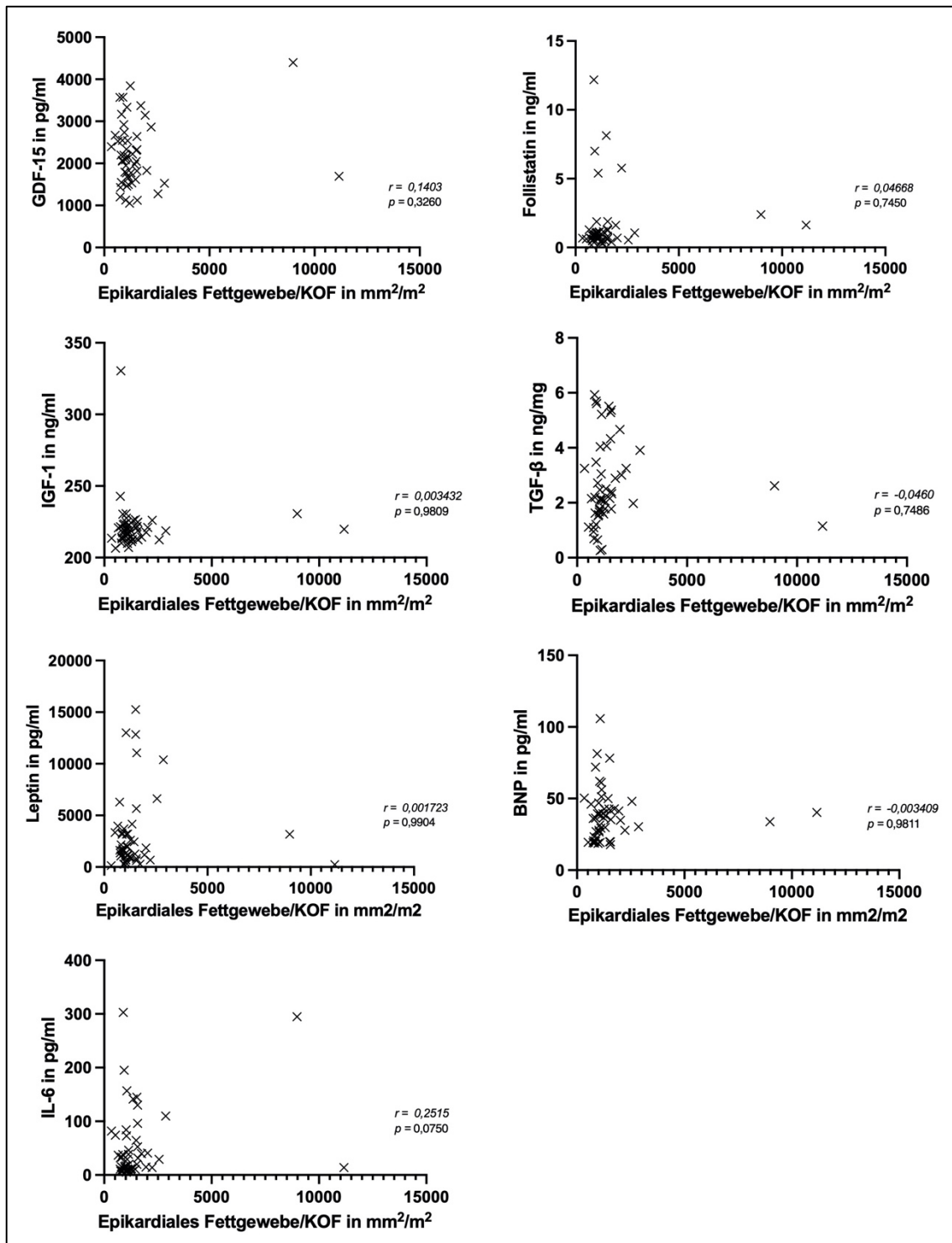


Abbildung 12: Korrelation von epikardialem Fettgewebe durch die Körperoberfläche (KOF in m² nach Dubois) mit Adipokinen.

p-Werte und Korrelationskoeffizienten (r) sind angegeben. GDF-15 für Growth Differentiation Factor 15, IGF-1 für Insuline-like growth factor 1, IL-6 für Interleukin 6, TGF-β für Transforming growth factor β, BNP für B-Typ Natriuretisches Peptid.

3.4.2 Subkutanes Fettgewebe und Adipokinspiegel

Ein proportionaler Zusammenhang zeigt sich zwischen subkutanem Fettgewebe und Leptin. Trends im Sinne eines antiproportionalen Zusammenhanges deuten sich in

Bezug auf Follistatin und GDF-15 an. Ein schwacher proportionaler Zusammenhang zeigt sich in Bezug auf das TGF- β . Bezüglich der anderen Adipokine zeigt sich in der Untersuchung kein Zusammenhang zu dem subkutanen Fettgewebe. Die Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 13 dargestellt.

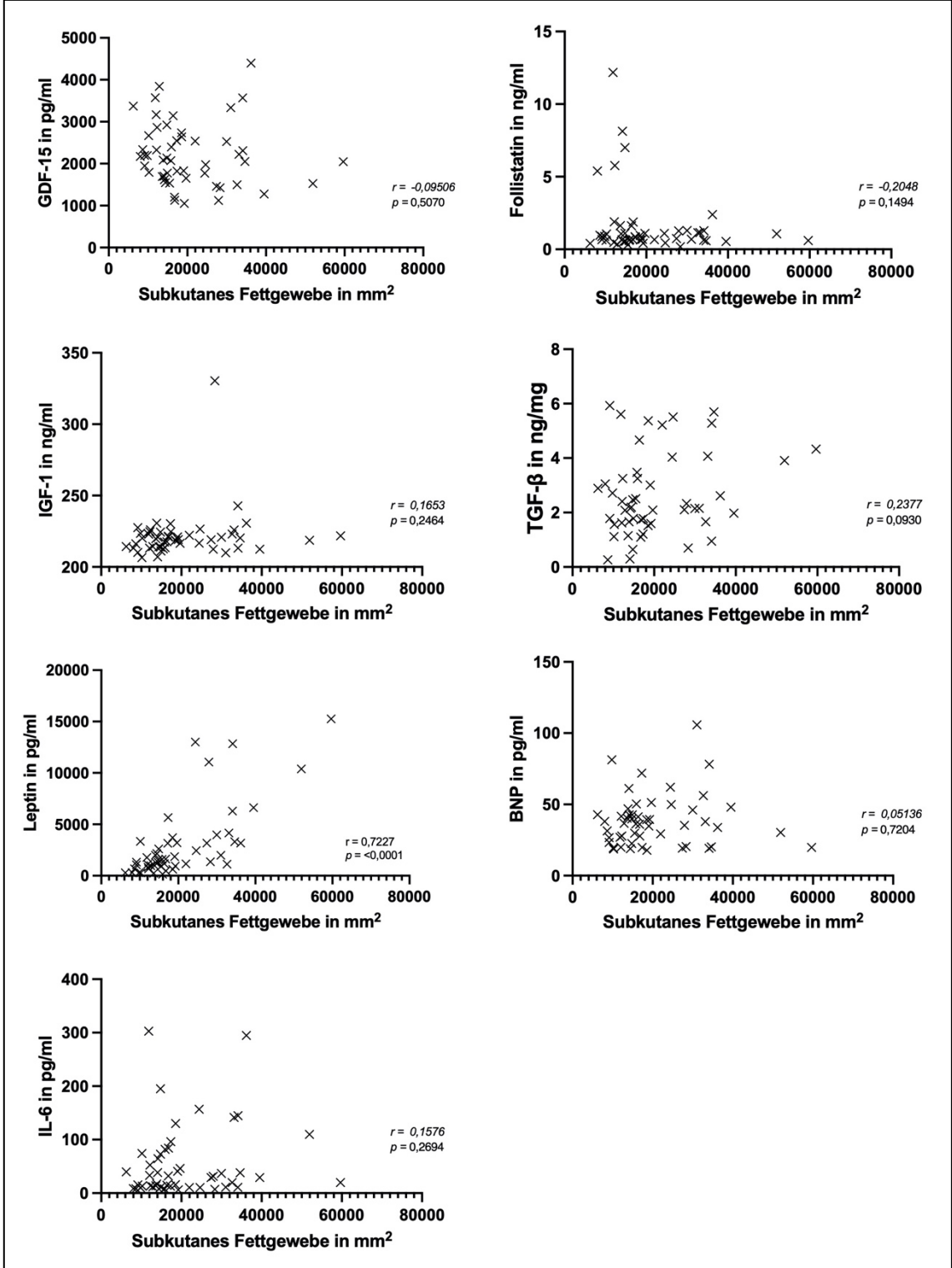


Abbildung 13: Korrelation von subkutaner Fettmasse und Adipokinspiegeln.

p-Werte und Korrelationskoeffizienten (*r*) sind angegeben. GDF-15 für Growth Differentiation Factor 15, IGF-1 für Insuline-like growth factor 1, IL-6 für Interleukin 6, TGF- β für Transforming growth factor β , BNP für B-Typ Natriuretisches Peptid.

Nach der Normierung auf die Körperoberfläche besteht weiter ein proportionaler Zusammenhang zwischen Leptin und subkutanem Fettgewebe. Weiterhin zeigt sich ein schwacher antiproportionaler Zusammenhang in Bezug auf GDF-15 und Follistatin. Bezüglich des TGF- β zeigt sich erneut ein schwacher proportionaler Zusammenhang. Für die anderen Adipokine konnte kein Zusammenhang zu dem subkutanen Fettgewebe gezeigt werden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 14 dargestellt.

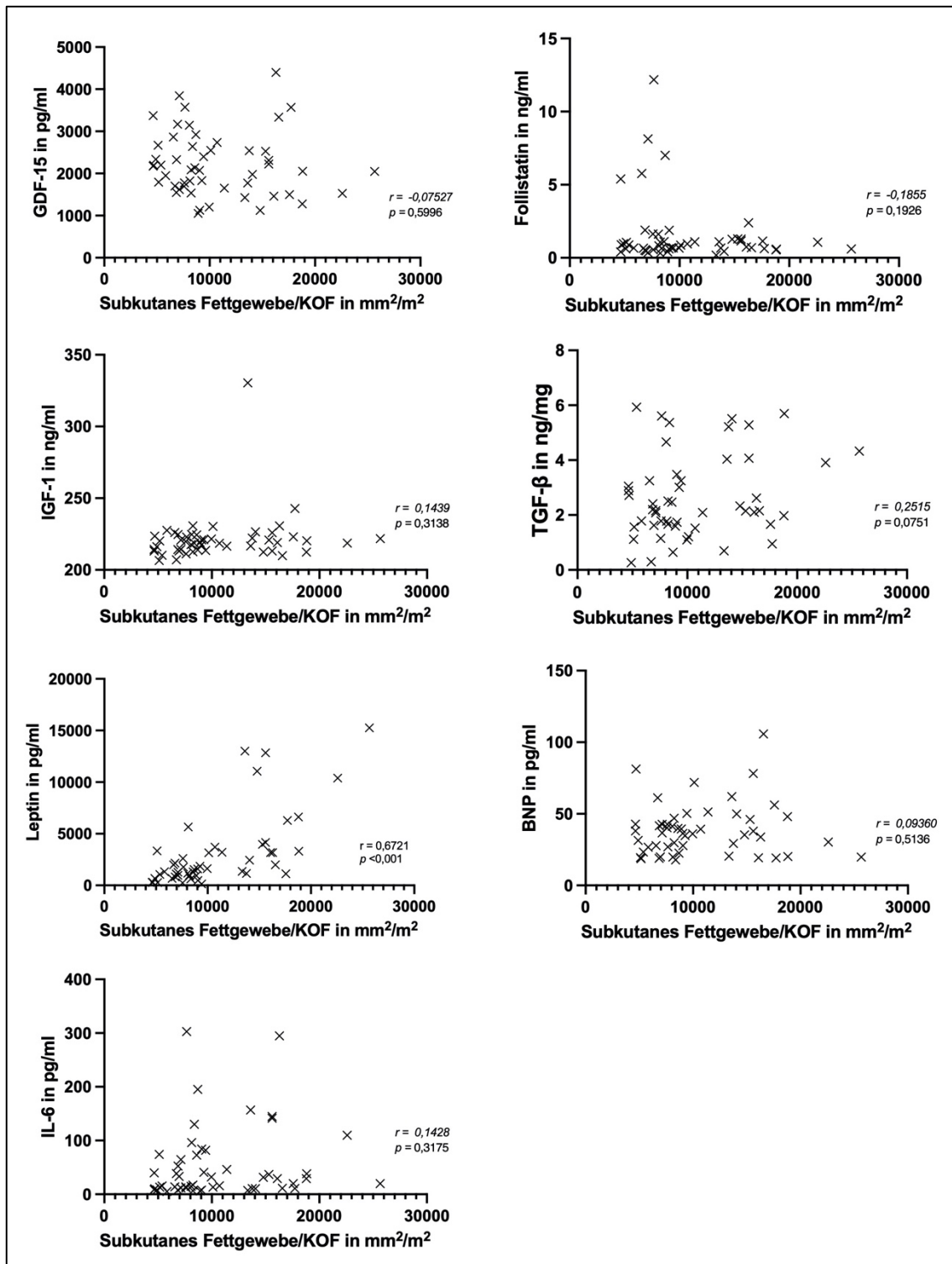


Abbildung 14: Korrelation von subkutanem Fettgewebe (nach Normierung auf die Körperoberfläche (KOF)) und Adipokinspiegeln.

p -Werte und Korrelationskoeffizienten (r) sind angegeben. GDF-15 für Growth Differentiation Factor 15, IGF-1 für Insuline-like growth factor 1, IL-6 für Interleukin 6, TGF- β für Transforming growth factor β , BNP für B-Typ Natriuretisches Peptid.

3.4.3 Viszerales Fettgewebe und Adipokinspiegel

Die viszerale Fettmasse und das Leptin zeigen einen proportionalen Zusammenhang. Weiterhin deutet sich ein antiproportionaler Zusammenhang zwischen der viszeralen Fettmasse und der GDF-15 Konzentration an, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Bezüglich der anderen Adipokine konnte kein Zusammenhang zu dem viszeralen Fettgewebe gezeigt werden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 15 dargestellt.

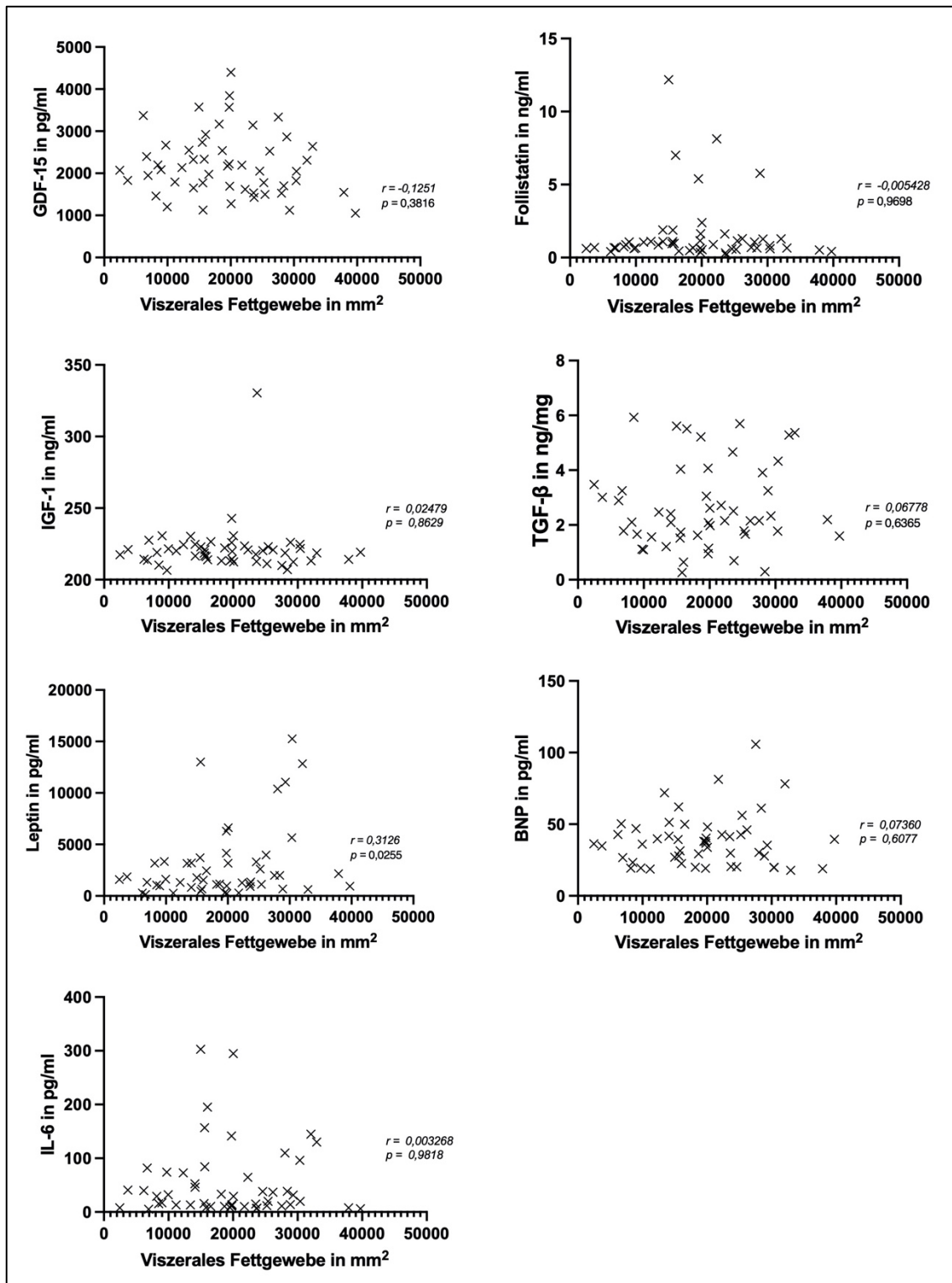


Abbildung 15: Korrelation von viszeraler Fettmasse mit Adipokinen.

p -Werte und Korrelationskoeffizienten (r) sind angegeben. GDF-15 für Growth Differentiation Factor 15, IGF-1 für Insuline-like growth factor 1, IL-6 für Interleukin 6, TGF-β für Transforming growth factor β, BNP für B-Typ Natriuretisches Peptid.

Nach der Normierung auf die Körperoberfläche zeigt sich ein proportionaler Zusammenhang zu Leptin, welcher allerdings keine statistische Signifikanz mehr erreichte. Bezüglich des GDF-15 zeigt sich ein schwacher antiproportionaler

Zusammenhang. Für die anderen Adipokine konnte kein Zusammenhang zu dem viszeralen Fettgewebe gezeigt werden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 16 dargestellt.

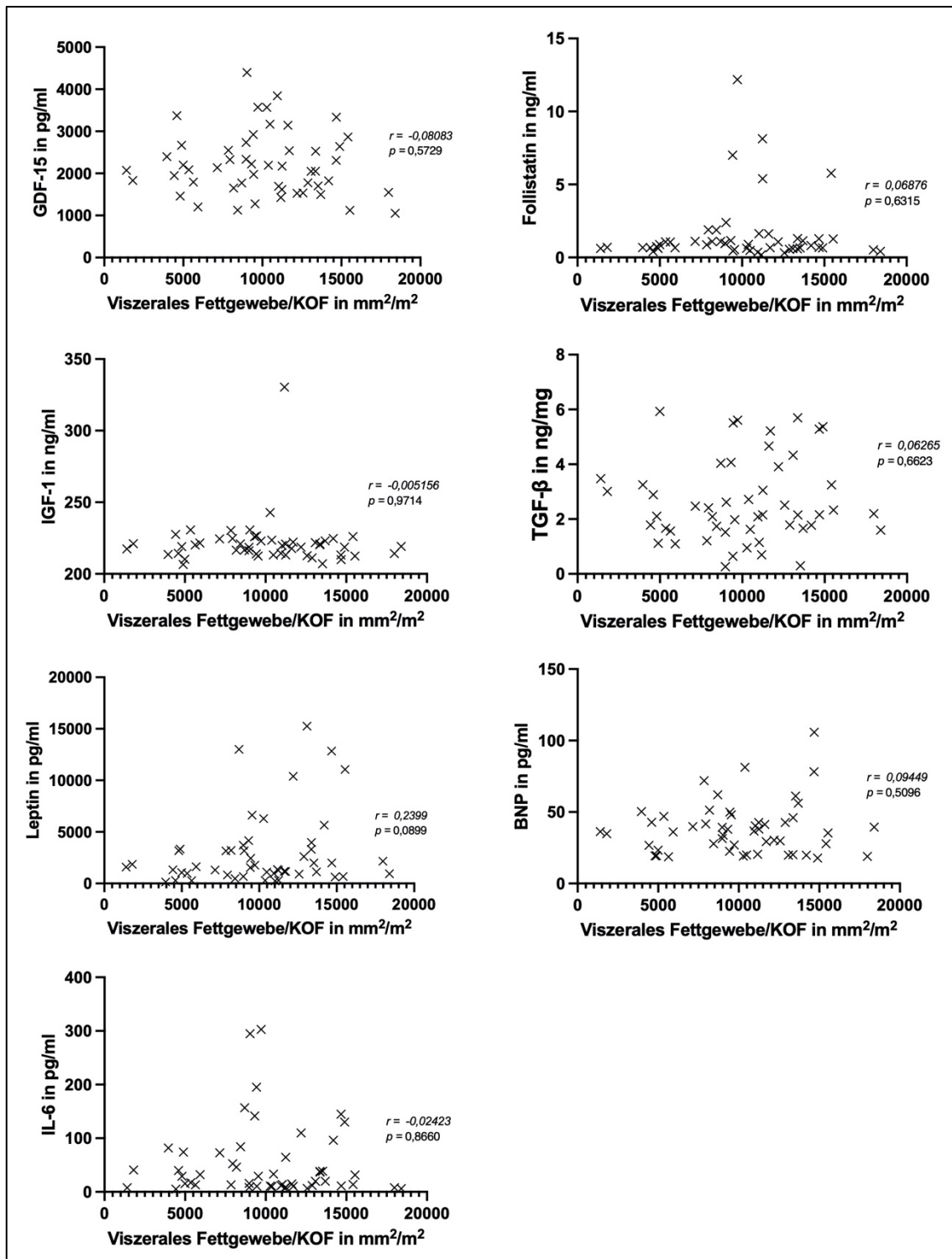


Abbildung 16: Korrelation von viszeraler Fettmasse normiert mit den Adipokinen.

p-Werte und Korrelationskoeffizienten (r) sind angegeben. GDF-15 für Growth Differentiation Factor 15, IGF-1 für Insuline-like growth factor 1, IL-6 für Interleukin 6, TGF-β für Transforming growth factor β, BNP für B-Typ Natriuretisches Peptid.

3.4.4 Psoasfläche und Adipokinspiegel

Bezüglich der Psoasfläche zeigt sich ein schwacher antiproportionaler Zusammenhang zum GDF-15. In Bezug auf IL-6 zeigt sich ein schwacher proportionaler Zusammenhang. Für die anderen Adipokine konnte kein Zusammenhang zur Psoasfläche gezeigt werden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 17 dargestellt

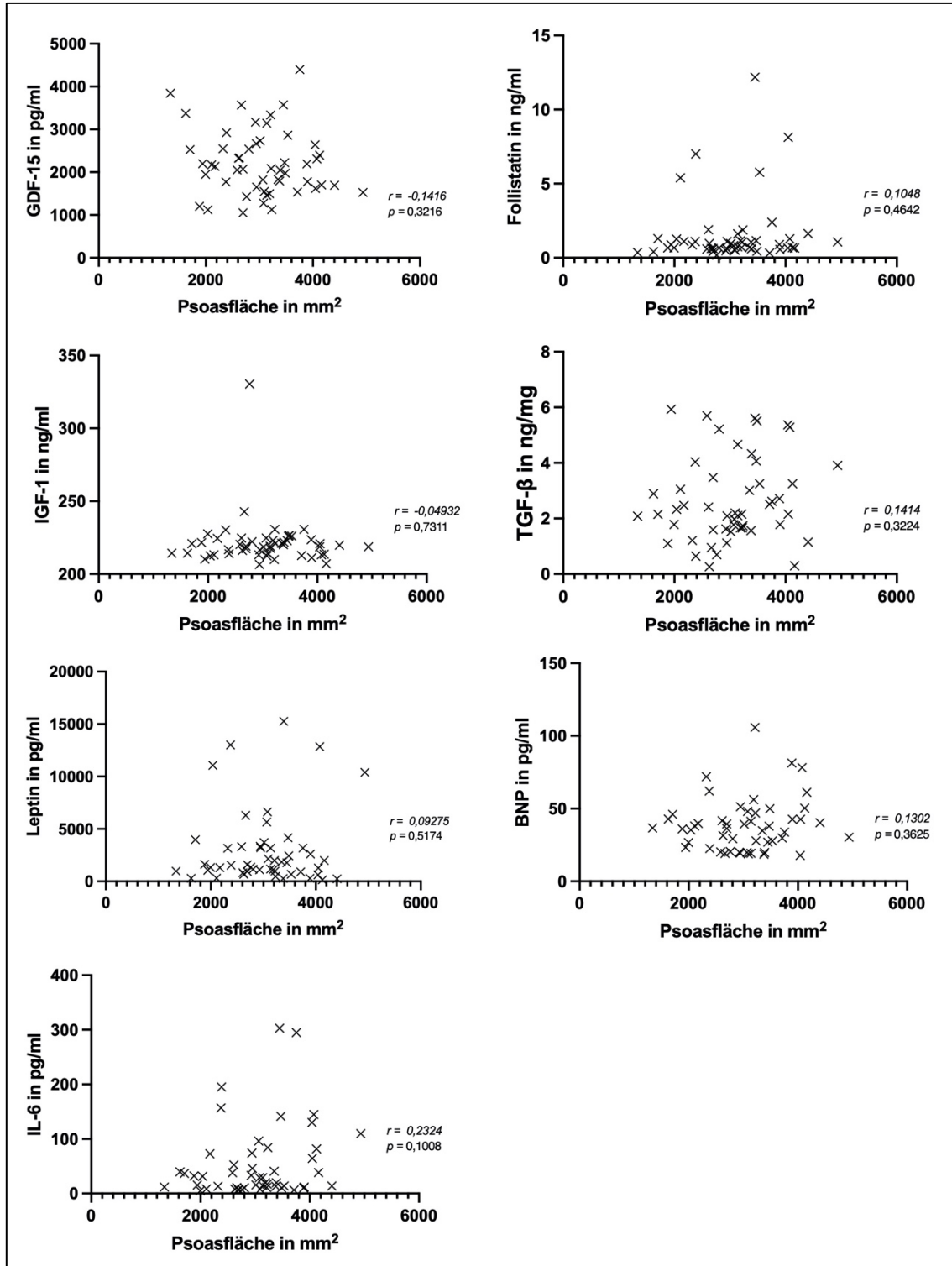


Abbildung 17: Korrelation von Psoasfläche und Adipokinen.

p-Werte und Korrelationskoeffizienten sind angegeben. GDF-15 für Growth Differentiation Factor 15, IGF-1 für Insuline-like growth factor 1, IL-6 für Interleukin 6, TGF- β für Transforming growth factor β , BNP für B-Typ Natriuretisches Peptid.

Nach Normierung auf die Körperoberfläche zeigt sich kein Zusammenhang mehr zu GDF-15 Spiegeln. In Bezug auf Follistatin und IL-6 zeigt sich ein schwacher proportionaler Zusammenhang. Für die anderen Adipokine konnte kein Zusammenhang zu der Psoasfläche gezeigt werden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 18 dargestellt.

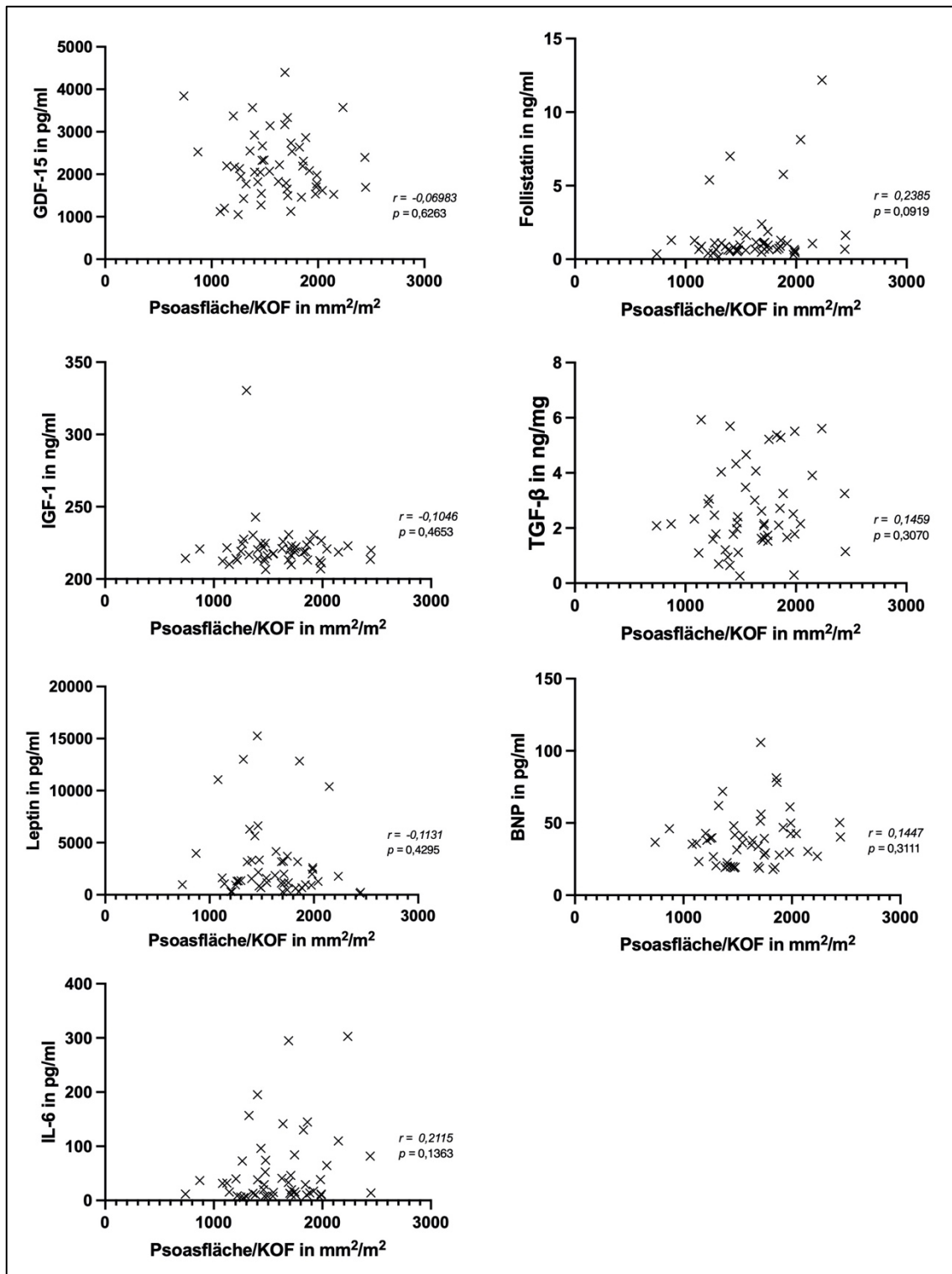


Abbildung 18: Korrelation von normierter Psoasfläche und Adipokinen.

p-Werte und Korrelationskoeffizienten sind angegeben. GDF-15 für Growth Differentiation Factor 15, IGF-1 für Insuline-like growth factor 1, IL-6 für Interleukin 6, TGF-β für Transforming growth factor β, BNP für B-Typ Natriuretisches Peptid.

3.5 Mortalität

3.5.1 Risikomodifikation durch morphologische Parameter

In der folgenden Tabelle 12 wurden ausgesuchte Parameter in eine univariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen. In der hier untersuchten Kohorte zeigt sich eine Risikomodifikation durch subkutanes Fettgewebe in dem Sinne, das subkutanes Fettgewebe das Mortalitätsrisiko reduziert. Bezüglich viszeraler und epikardialer Fettgewebsflächen ergibt sich genauso wie bezüglich der Psoasfläche keine Risikomodifikation in Bezug auf das Überleben.

Tabelle 12: Univariate Cox-Regressionsanalyse der Körperkonstitutionen nach Normierung auf die Körperoberfläche (KOF).

Ober- und Untergrenze beziehen sich auf das 95 %-Konfidenzintervall.

Variable	Hazard Ratio	Untergrenze	Obergrenze	p-Wert
Epikardiales Fettgewebe/KOF [mm ² /m ²]	1,000	0,999	1,001	0,605
Subkutanes Fettgewebe/KOF [mm ² /m ²]	1,000	1,000	1,000	0,133
Viszerales Fettgewebe/KOF [mm ² /m ²]	1,000	1,000	1,000	0,931
Psoasfläche/KOF [mm ² /m ²]	1,000	0,998	1,002	0,904

In der folgenden Tabelle 13 wurden ausgesuchte Parameter in eine multivariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen. Erhöhte Mengen subkutanen Fettgewebes gehen mit einer Risikoreduktion um 15,5 % einher, wobei keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Erhöhte Mengen viszeralen Fettgewebes gehen mit einer Risikoescalation von 11,4 % einher, wobei keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Ein risikomodifizierender Effekt des epikardialen Fettgewebes konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 13: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Körperkonstitutionen normiert auf die Körperoberfläche (KOF).

Ober- und Untergrenze beziehen sich auf das 95 %-Konfidenzintervall.

Variable	Hazard Ratio	Untergrenze	Obergrenze	p-Wert
Epikardiales Fettgewebe/KOF [mm ² /mm ²]	0,906	0,341	2,406	0,843
Subkutanes Fettgewebe/KOF [mm ² /mm ²]	0,154	0,616	1,079	0,154
Viszerales Fettgewebe/KOF [mm ² /mm ²]	1,114	0,886	1,400	0,355

3.5.2 Risikomodifikation durch Adipokinexpressionen

Tabelle 14 zeigt ausgesuchte Parameter nach univariater Cox-Regressionsanalyse. Erhöhte GDF-15 und Follistatin- Expressionen gehen mit einer Risikoescalation von 0,1 % und 29,3 % ein, wobei nur bezüglich des GDF-15 ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen wurde. Das Risiko wird durch die anderen Adipokin-Expressionen in dieser Kohorte nicht beeinflusst.

Tabelle 14: Univariate Cox-Regressionsanalyse der untersuchten Adipokine nach Normierung auf die Körperoberfläche (KOF).

Ober- und Untergrenze beziehen sich auf das 95 %-Konfidenzintervall. GDF-15 für Growth Differentiation Factor 15, IGF-1 für Insuline-like growth factor 1, IL-6 für Interleukin 6, TGF- β für Transforming growth factor β , BNP für B-Typ Natriuretisches Peptid.

Variable	Hazard Ratio	Untergrenze	Obergrenze	p-Wert
GDF-15	1,001	1,000	1,002	0,002
Leptin	1,000	0,999	1,000	0,152
Follistatin	1,293	1,032	1,619	0,025
BNP	1,007	0,968	1,048	0,730
IGF-1	0,960	0,862	1,070	0,462
IL-6	1,005	0,997	1,014	0,239
TGF- β	1,163	0,750	1,803	0,499

In der folgenden Tabelle wurden ausgesuchte Parameter in eine multivariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen. Erhöhte GDF-15 Expressionen gehen mit

einer statistisch signifikanten Risikoeskalation um 0,2 % einher. Erhöhte Follistatin Expressionen gehen mit einer Risikoeskalation um 28,7 % einher, jedoch ohne statistische Signifikanz Auch das BNP scheint einen risikoeskalativen Effekt zu haben. Einen risikoreduktiven Effekt scheinen erhöhte Expressionen der Adipokine Leptin, IGF-1 und TGF- β zu haben. Für das IL-6 konnte keine Risikomodifikation nachgewiesen werden.

Tabelle 14: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der untersuchten Adipokine.

Ober- und Untergrenze beziehen sich auf das 95 %-Konfidenzintervall. GDF-15 für Growth Differentiation Factor 15, IGF-1 für Insuline-like growth factor 1, IL-6 für Interleukin 6, TGF- β für Transforming growth factor β , BNP für B-Typ Natriuretisches Peptid.

Variable	Hazard Ratio	Untergrenze	Obergrenze	p-Wert
GDF-15	1,002	1,000	1,003	0,013
<i>Leptin</i>	0,999	0,999	1,000	0,299
<i>Follistatin</i>	1,287	0,944	1,755	0,111
<i>BNP</i>	1,022	0,979	1,068	0,323
IGF-1	0,930	0,811	1,066	0,297
IL-6	0,938	0,987	1,012	0,938
TGF- β	0,534	0,695	2,014	0,534

3.5.3 Grenzwertanalyse zur Mortalität und subkutanem Fettgewebe

Abbildung 19 zeigt die Grenzwertanalyse nach Receiver Operating Characteristic (ROC-Analyse) für subkutanes Fettgewebe. Mithilfe des dadurch errechneten Grenzwertes konnten zwei Gruppen gebildet werden. Alle Werte kleiner oder gleich 14141,9 mm² fallen dabei in die Gruppe der niedrigen subkutanen Fettmasse.

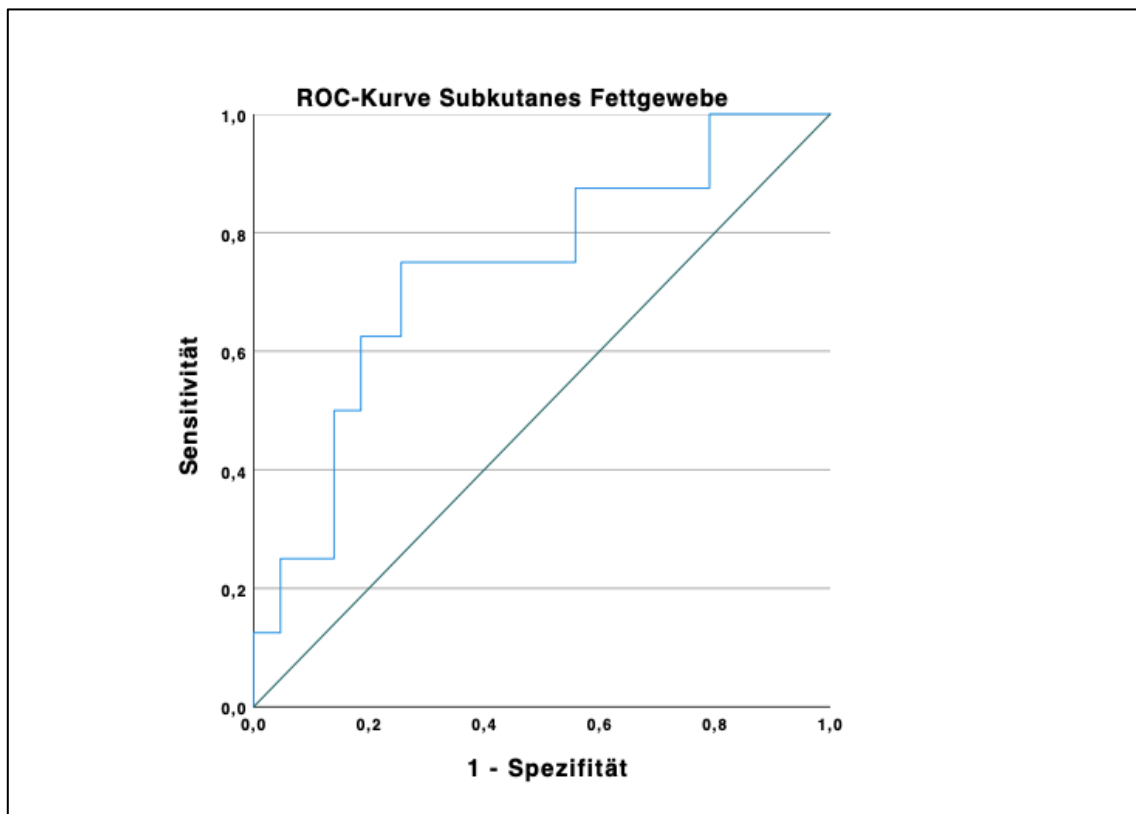


Abbildung 19: ROC-Analyse der subkutanen Fettgewebsfläche.

Irrtumswahrscheinlichkeit der ROC-Analyse $p = 0,036$, Fläche = 0,735.

Dargestellt ist die Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve mit einem Wert von 14141,9 mm².

$R^2 = 0,11$, $p/R^2 = 0,327$.

Hinsichtlich dieser beiden Gruppen ergibt sich nun in der Kaplan-Meyer-Analyse, dargestellt in Abbildung 20, ein signifikanter Unterschied. PatientInnen nach dieser dichotomen Einteilung mit einer höheren subkutanen Fettmasse haben demnach ein signifikant verbessertes 1-Jahres-Überleben, was der Übersterblichkeit kachektischer PatientInnen entspricht.

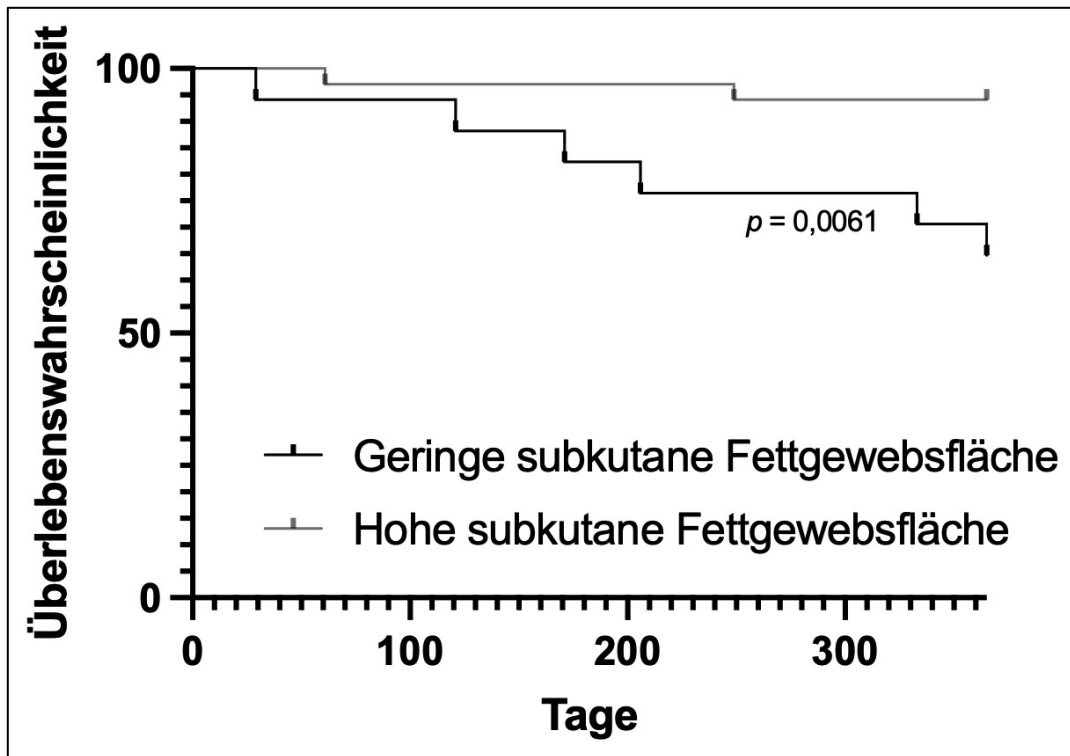


Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meyer. Die Gruppeneinteilung erfolgte in geringe und hohe Fettmasse nach zuvor durchgeführter Grenzwertanalyse (siehe oben).

3.5.4 Grenzwertanalyse zur Mortalität und GDF-15 Spiegeln

Bezogen auf die einzelnen Adipokine konnte bezüglich des GDF-15 eine signifikante Grenzwertanalyse durchgeführt werden. Alle GDF-15 Werte kleiner oder gleich 2548,167 pg/ml fallen dabei in die Gruppe der niedrigen GDF-15 Spiegel. Die Grenzwertanalyse nach Receiver Operating Characteristic (ROC-Analyse) ist in Abbildung 21 dargestellt.

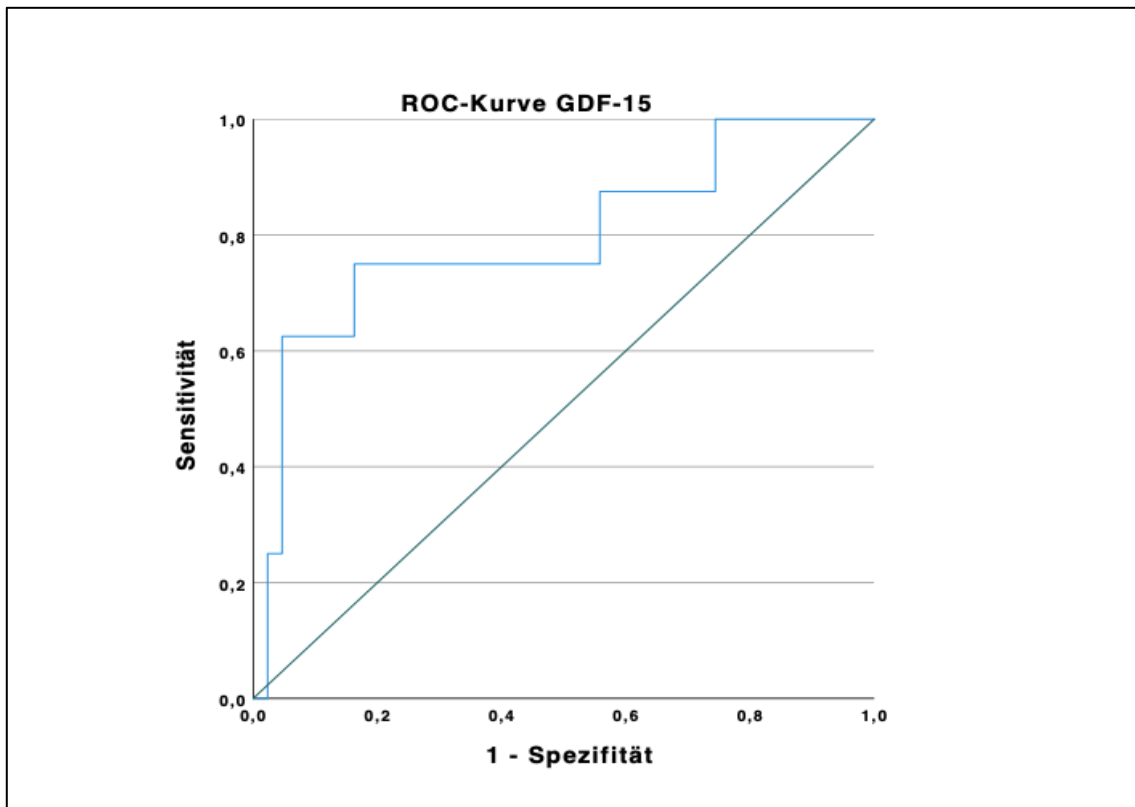


Abbildung 21: ROC-Analyse für GDF-15.

Dargestellt ist die Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve mit einem Wert von 0,794 (95%-KI = [0,600; 0,987]), $p = 0,009$. $R^2 = 0,59$, $p/R^2 = 0,015$.

Mithilfe des ermittelten Grenzwertes wurde eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meyer (Abbildung 22) durchgeführt. Diese zeigt ein geringeres 1-Jahres-Überleben bei erhöhten GDF-15 Werten.

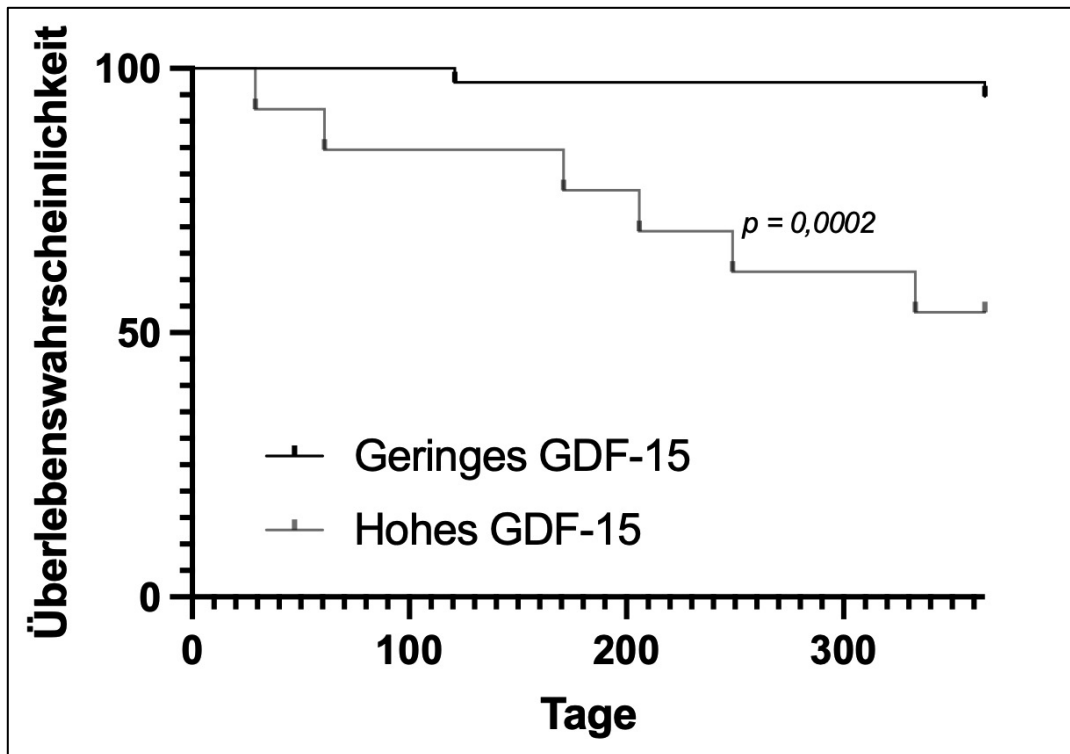


Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meyer.

Die Gruppeneinteilung erfolgte in geringe und hohe Fettmasse nach zuvor durchgeführter Grenzwertanalyse (siehe oben).

4 Diskussion

4.1 Ziel der Arbeit

Es wurden die Messgrößen einer Adipositas epikardiales, subkutanes und viszerales Fettgewebe eingeführt und in Bezug zu der etablierten Messgröße BMI gesetzt. Zusätzlich wurde die Psoasfläche als Ausdruck der vorhandenen Muskelmasse betrachtet. Somit gelang es differenzierter als es mit dem BMI möglich ist, die einzelnen PatientInnen zu beschreiben und sie anhand ihres Mortalitätsrisikos zu untersuchen. Unsere Daten beschreiben eine positive Korrelation einzelner Fettgewebsflächen mit der Mortalität von alten chronisch kranken Patienten. Nach Fallzahlberechnung für die mittels ELISA bestimmten serologischen Parameter haben wir eine limitierte Kohortengröße in diese Untersuchung einbezogen. Einzelne Parameter wie die Muskelfläche konnten in dieser Kohorte keine eindeutige Risikomodifikation erreichen. Daten der eigenen Arbeitsgruppe und Daten aus größeren in der Literatur publizierten Kohorten belegen eine Steigerung der Mortalität durch Muskelflächenreduktion oder Sarkopenie (62,70). So konnte die zu der hier vorliegenden Arbeit gehörige Arbeit von Rohrbach et al. eben diese Korrelation unter den gleichen Bedingungen mit einem größeren PatientInnenkollektiv zeigen (71).

Weiter konnte in der größeren Studie von Rohrbach et al. ein signifikanter Zusammenhang von epikardialer und viszeraler Fettmasse und erhöhter Mortalität beobachtet werden, sodass unsere Daten, die den identischen Trend belegen im Einklang mit den vorliegenden Publikationen stehen (71),

Der besondere Fokus dieser hier vorliegenden Untersuchung lag auf der Analyse der prognostischen Bedeutung von Mustern in der Adipozytokin-Expression.

Hinsichtlich der von uns als Targets definierten Adipozytokine konnten wir eine Expressionsmodulation für einige zeigen (Follistatin, GDF-15). Positive Korrelationen mit den Fettgewebismustern für Leptin, IL-6 und TGF- β . Für BNP und IGF-1 konnten wir nicht zeigen. Die insbesondere deutlichen Effekte für GDF-15 belegen die Bedeutung der muskulären Verteilung und Biologie für das Überleben und bestätigen die in den morphologischen Untersuchungen dargestellten Ergebnisse.

Durch unsere Daten ergeben sich mehrere Hinweise auf Marker, die für die präinterventionelle Risikostratifizierung potentiell wichtig werden könnten, als therapeutisches Target oder als Biomarker. Entsprechende Daten der Literatur bezüglich GDF-15 und Follistatin untermauern diese Annahme (34,72,73).

4.2 Ergebnisse

Im folgenden Teil sollen die Ergebnisse im Kontext bisheriger Literatur und der aktuellen Studienlage diskutiert werden.

4.2.1 BMI und Körperkonstitutionen

Unsere Daten belegen die Korrelation des BMI mit subkutaner Fettfläche, viszeraler Fettfläche, sowie auch Muskelfläche in Form der Psoasfläche. Die hier ermittelten Ergebnisse bestätigen die Kritik am BMI als anthropometrischer Parameter der Risikoermittlung, da er nicht zwischen prognostisch ungünstigen Markern wie dem viszeralen Fettgewebe und prognostisch günstigeren Markern wie dem subkutanen Fettgewebe und der Muskelmasse differenziert. Eine erhöhte Menge an Muskulatur wirkt sich eher protektiv auf das Überleben und das kardiovaskuläre Gesamtrisiko aus (62,74). Diese prognostisch günstigen Merkmale sind auch in anderen Studien herausgefunden worden (11,75).

Schließlich resultiert auch das Obesity Paradox (siehe 1.4 Das „Obesity Paradox“) aus einer Ungenauigkeit der Auswertung des BMI (76). Er wird dennoch verwendet, da seine Bestimmung einfach und einheitlich ist. Als alternative Parameter wurden in dieser Arbeit schließlich die Fettgewebsflächen einzeln gemessen und auf ihren Zusammenhang zu Adipokinen und Überleben untersucht.

4.2.2 BMI und Adipokine

Ein erhöhter BMI, erhöhte Mengen subkutaner und viszeraler Fettgewebsflächen, sowie erhöhter Muskelflächen, korrelieren positiv mit den Adipokinen TGF- β und Leptin. Die hier vorliegenden Analysen geben einen Hinweis auf perspektivisch möglicherweise relevante Parameter zur Risikostratifizierung.

Sowie BMI als auch subkutane Fettgewebsflächen gehen mit einem erhöhten Leptinspiegel einher. Die Studienlage bezüglich des Leptin ist kontrovers. Es gibt Studien, die eine erhöhte Mortalität bei erhöhten Leptinspiegeln feststellen konnten, andere sahen sogar einen prognostisch günstigen Einfluss (77). Generell gilt Leptin jedoch als proinflammatorisches Adipokin (78). Hohe Konzentrationen korrelieren mit einer erhöhten Fläche subkutanen Fettgewebes. Die sehr hohe Expression führt bei nur kleinen Flächen-Variationen in epikardialen Fettgewebe zu einer Messungenauigkeit, die hier statistisch nur die Annahme zu einer positiven Korrelation erlaubt.

4.2.3 Körperkonstitution und Adipokine

Bezüglich des epikardialen Fettgewebes ergeben sich Grundannahmen für einen zukünftigen Prognoseparameter. Interleukin 6 korreliert positiv mit der epikardialen Fettmasse. Eine Korrelation von epikardialer Fettmasse und erhöhten IL-6 Spiegeln konnte bisher noch nicht gezeigt werden. Ein relevanter Zusammenhang ist jedoch wahrscheinlich, so dass diese Daten eine Bestätigung an einer größeren Kohorte zweckmäßig erscheinen lassen. Eine erhöhte epikardiale Fettmasse ist mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet (79). Auf der anderen Seite sind erhöhte Spiegel an IL-6 mit einem deutlich größeren Risiko für kardiovaskuläre Mortalität verbunden (80).

Hinzu kommt eine erhöhte Mortalität durch die enge Assoziation von IL-6 mit Entzündungsprozessen (81). Auch wenn der Zusammenhang zwischen IL-6 und epikardialer Fettmasse nach Normierung auf die Körperoberfläche nur ein Trend ist, sollte er dennoch berücksichtigt werden. Als inflammatorischer Parameter kann IL-6 helfen, die Risikoeskalation durch Adipositas als Folge chronischer Inflammation zu verstehen.

Die subkutane Fettfläche zeigt die deutliche Assoziation mit einer Erhöhung der Leptin-Serumkonzentration. Der enge Zusammenhang von Leptin und subkutaner Fettmasse wurde auch in anderen Studien mit anderem Fokus ebenfalls nachgewiesen (82). Wie weiter unten näher diskutiert wird, ist die Rolle des subkutanen Fettgewebes bei Entzündungsprozessen nicht abschließend geklärt. Der enge Zusammenhang zu dem inflammatorischen Leptin festigt die Annahme, dass die vermeintlich positiven Effekte des subkutanen Fettgewebes in dieser Studie auf der dichotomen Verteilung beruhen. Da Leptin wie Interleukin 6 ebenfalls ein inflammatorisches Adipokin ist, könnten synergistische proinflammatorische Effekte eine Rolle spielen. Inwieweit alleinstehende oder additive Effekte zum Tragen kommen, muss in Folgeuntersuchungen grundlagenwissenschaftlich analysiert werden. Synergismen scheinen denkbar, da eine erhöhte Mortalität häufig auf zahlreichen Faktoren beruht. Daten zu erhöhten Leptinspiegeln bei einer erhöhten viszeralen Fettgewebsfläche bestätigen diese Annahme, wenn auch die Effektstärke wahrscheinlich moderater als bei subkutanem Fettgewebe ist (82).

Mögliche inverse Zusammenhänge bezüglich Follistatin und GDF15 können nicht sicher gezeigt werden. Da sich das GDF-15 nach den Ergebnissen dieser Arbeit sicher, das Follistatin wahrscheinlich negativ in Bezug zur 1-Jahresmortalität verhält, sollten diese Ergebnisse in Folgeuntersuchungen bestätigt werden. Hohe GDF-15 und Follistatin Spiegel korrelieren mit einem schlechteren Outcome.

Dass keine signifikanten Korrelationen zwischen Psoasfläche und Adipokinen gezeigt werden konnten, mag zum einen erneut an der geringen Fallzahl liegen, wahrscheinlich gibt es aber auch schlichtweg keinen Zusammenhang. Dies wäre sicherlich denkbar, da eine erhöhte Psoasfläche protektiv auf das Überleben einwirkt und somit wahrscheinlich keinen Bezug zu inflammatorisch wirksamen Substanzen hat. Um die fehlende Verknüpfung von Psoasfläche und inflammatorisch wirksamer Adipokine zu sichern, nachzugehen, empfehlen sich weitere Untersuchungen mit höheren Fallzahlen.

4.2.4 Mortalität

4.2.4.1 Mortalität und Körperkonstitution

Die subkutane Fettgewebsfläche scheint in dieser Arbeit mit einer erhöhten Mortalität zu korrelieren. Diese Annahme sollte allerdings in Anbetracht der dichotomen Verteilung

des Kollektivs mit Vorsicht betrachtet werden. So ist es durchaus möglich, dass in der Gruppe derjenigen mit einer geringen subkutanen Fettgewebsfläche auch viele PatientInnen sind, welche eine geringe Muskelmasse besitzen und damit aufgrund einer Kachexie eine erhöhte Mortalität aufweisen. Subkutanes Fettgewebe kann schließlich ebenso Inflammation und Insulinresistenzen begünstigen, wenn auch nicht in einem so hohen Ausmaß wie viszerales Fettgewebe (11,83). Dass die subkutane Fettmasse im Vergleich zur viszeralen Fettmasse weniger bedeutend für die Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit ist, konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden (84,85). Es ergibt sich die Notwendigkeit, in zukünftigen Untersuchungen die Gruppe mit der geringeren subkutanen Fettgewebsfläche näher in Bezug auf Begleiterkrankungen und Muskelmasse zu charakterisieren.

Der Zusammenhang von erhöhter Fläche viszeralen Fettgewebes und verringertem Überleben deutet sich in dieser Studie an. Es liegt nahe, dass viszerales Fett mehr inflammatorisch wirksame Substanzen ausschüttet und vermehrt zu einer Insulinresistenz führt (11). Eine erhöhte Menge an viszeralem Fett ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität vergesellschaftet (86). Um eine positive Korrelation von viszeralem Fettüberschuss und erhöhter Mortalität zu bestätigen, sollten unsere Daten an einer höheren Zahl ProbandInnen kontrolliert werden.

Schließlich bestätigen andere Studien, dass insbesondere eine verringerte Muskelmasse mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist. Dies wurde beispielsweise bei PatientInnen mit einer Sepsis nachgewiesen (87), oder auch in Bezug auf Krebserkrankungen (88). Diese Befunde korrelieren mit den Daten unserer TAVI-Kohorte.

4.2.4.2 Mortalität und Adipokine

Der Zusammenhang von GDF-15 verringertem 1-Jahresüberleben konnte sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Regressionsanalyse gezeigt werden. Letztere wurde insbesondere deshalb angeschlossen, um Fehlerquellen wie Multikollinearität, also das Erzielen eines Effekts durch andere Variablen, oder eine alpha-Inflation (Kumulation des alpha-Fehlers bei Durchführung mehrerer Tests) zu verhindern. Dass GDF-15 in beiden Analysen hochsignifikant mit einem verringerten Überleben verbunden war, bestätigt die Aussagekraft als Risikoparameter.

Auch andere Studien konnten dem GDF-15 bereits ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und damit eine erhöhte Gesamtmortalität zuordnen (73). Schließlich ist es auch mit Diabetes mellitus Typ II und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert worden (89).

Dass Follistatin ebenfalls mit einem schlechten Outcome assoziiert ist, ist in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten allerdings eher darauf hin, dass das Adipokin mit einem schlechteren 1-Jahresüberleben verbunden ist. Das zeigt

insbesondere die univariate Regressionsanalyse (siehe Tabelle 12). Außerdem passt auch die Analyse der subkutanen Fettmasse zu dieser Annahme. Diese Ergebnisse lassen folglich die Vermutung zu, Follistatin eher als risikosteigernd zu betrachten.

Jedoch bleibt die Rolle des Follistatin als Risikoparameter weiterhin nicht sicher. Die multivariate Cox-Regressionanalyse ist nicht signifikant, ebenso ist die negative Korrelation zwischen subkutanem Fettgewebe und Follistatin nicht signifikant. Es sollten folglich weitere größer angelegte Studien angeschlossen werden, um die Stellung des Follistatin in der Risikoevaluation abschließend zu klären.

Für die anderen untersuchten Adipokine ergibt sich kein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Andere Autoren konnten allerdings diesbezüglich Effekt feststellen. Beispielsweise ist ein erhöhter Leptinspiegel mit Adipositas und damit einer erhöhten Mortalität assoziiert (77). BNP steht in Verbindung mit einer Herzinsuffizienz und daraus resultierender erhöhter Mortalität (90). Die Ausschüttung von IL-6 wird durch zahlreiche Entzündungs- und Immunprozesse getriggert (91), was möglicherweise auch zu einer erhöhten Mortalität führt. Bei PatientInnen mit einer schweren COVID-19 Infektion ist IL-6 bereits als prognostisch ungünstiger Marker detektiert worden (92). IGF-1 ist bisher nur in Bezug auf die Akromegalie mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht worden (93). Das TGF- β ist in der Literatur beschrieben als Herzfibrose fördernd und damit Mortalität steigernd (94).

Der Grund für die fehlende Übereinstimmung mit vorherigen Studien mag einerseits erneut die vergleichsweise kleine Stichprobe sein, andererseits sind die Adipokine in allen aufgeführten Studien auch nur ein Teil von vielen möglichen Risikofaktoren. Schließlich ist es nicht möglich sie einzeln ohne die Interaktion mit anderen Adipokinen und Zytokinen zu betrachten, da sie stets in Interaktion im menschlichen Organismus zu finden sind.

4.2.5 Vergleich der Untersuchung der Fettgewebsflächen ohne und mit Normierung auf die Körperoberfläche

Die Normierung auf die Körperoberfläche wurde vorgenommen, um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen. Beispielsweise kann eine große, schlanke Person genauso viel viszerales Fettgewebe aufweisen wie eine vergleichsweise kleine, adipöse Person. Andere Studien, welche sich mit dem Vergleich von Körpergewebsflächen beschäftigten, verwendeten ebenfalls Methoden zur Normierung der Werte. Dabei ist es gängig die Körperoberfläche, die Körpergröße, oder den Durchmesser der jeweiligen Ebene zu benutzen (95).

Da sich in den Ergebnissen kaum Differenzen auftun, dürfen auch die Ergebnisse aus den Untersuchungen der Fettgewebsflächen ohne Normierung als valide angenommen werden. Bezüglich des Zusammenhangs von epikardialer Fettgewebsmasse und dem

IL-6 Spiegel gibt es in der Literatur bisher keine größer angelegten Situationen. Der endgültige Zusammenhang bleibt daher weiter unklar und die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen epikardialem Fettgewebe und dem IL-6 Spiegel ohne eine Normierung auf die Körperoberfläche sollten mit Vorsicht betrachtet werden.

4.3. Limitationen der Arbeit

4.3.1 PatientInnenkollektiv

In dieser Arbeit wurden insgesamt 51 PatientInnen untersucht. Die Daten entstammen einer monozentrischen, jedoch prospektiven klinischen Pilot-Untersuchung. Die Fallzahldefinition erfolgte nach Fallzahlkalkulation. Zur Reduktion der Analysekosten wurde auf eine ELISA-basierte Messung mit geringer Streuung der Messergebnisse fokussiert, so dass eine reliable Aussage in der Kohorte hinsichtlich der Verteilung der Adipokine und Fettgewebe erreicht wurde. Vor dem Hintergrund einer geringen prozedurassoziierten Mortalität sind kurzfristige Effekte auf die Mortalität nur schwer zu erwarten und würden eine sehr hohe Patientenzahl benötigen. Wir fokussieren hier daher auf die in dieser Altersgruppe höhere 1 Jahres-Sterblichkeit. Koskinas untersuchte 340 TAVI-PatientInnen bezüglich des BNP in der klinischen Routine (96). Hoffmann et al. untersuchten 129 PatientInnen auf verschiedene Entzündungsmarker im Zusammenhang mit der TAVI (97). Auch bei Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen verschiedenen Adipokinen und viszeraler Fettmasse wurden Fallzahlen im Bereich von 400 bis über 4000 verwendet (98,99). In diesen Studien wurde sich allerdings auf eine deutlich geringere Anzahl an Adipokinen beschränkt, die Messwertstreuung erschien höher. Im Gegensatz zu diesen Daten wurde in der hier vorliegenden Arbeit eine dezidiertere Unterscheidung der einzelnen Fettgewebekompartimente vorgenommen und korreliert.

4.3.2 Quelldaten und Dokumentation

Die Qualität der erhobenen Daten könnte darunter leiden, dass Angaben zu Körpergröße und Gewicht möglicherweise nicht exakt angegeben wurden. Die Daten wurden Anästhesieprotokollen entnommen und beruhen auf einer einfachen Anamnese. Schließlich wurde schon mehrfach untersucht, dass Personen dazu tendieren ihr Gewicht falsch einzuschätzen und insbesondere zu unterschätzen (100,101). Auch ist es möglich, dass die seneszenten PatientInnen ihre Körpergröße von vor mehreren Jahren angeben haben könnten. Diese ist wahrscheinlich nicht mehr aktuell, sodass sich auch hier Ungenauigkeiten ergeben könnten. Folglich können die hier verwendeten BMI Werte von der Realität abweichen. Dafür wurden in dieser Arbeit schließlich die Fettgewebsflächen gemessen und so das Problem umgangen werden. Es könnte sich höchstens noch in der Errechnung der Körperoberfläche wiederfinden. Zukünftige

Studien können das Problem umgehen, in dem PatientInnen vor Eintritt in die Studie gemessen und gewogen werden. Idealerweise wiederholt man diese Messungen im Verlauf der Studie, um insbesondere Gewichtsänderungen zu erfassen.

Weitere möglicherweise interessante Daten wären beispielsweise die Erfassung des Rauchstatus gewesen. Ob ein Patient oder eine Patientin raucht oder geraucht hat, konnte in dieser Studie nicht ausreichend nachvollzogen werden, da nicht genug Daten dazu vorlagen. Rauchen ist dabei eine wichtige Störvariable. Den Rauchstatus in Form von Packungsjahren mit einzubeziehen wäre folglich eine sinnvolle Ergänzung in der weiteren Forschung zu der hier vorliegenden Thematik.

4.3.3 Erfassung der Körperkonstitution mittels Computertomographie

Durch die individuelle Messung der Parameter durch eine stets identische Untersucherin wurde die interindividuelle Messvariabilität reduziert.

Epikardiales Fettgewebe kann alternativ auch sehr valide mittels Echokardiographie gemessen werden (102). Das kardiale MRT oder CT sind dabei Alternativen (103). Die Vorteile von MRT und CT sind insbesondere die Möglichkeit der dreidimensionalen Messung (103). Die Mediopapillarebene bleibt dabei aber eine gängige Referenzebene. In dieser Studie wurde sich auf die zweidimensionale CT beschränkt, um keine weiteren Untersuchungen an den PatientInnen durchführen zu müssen und die Krankenhausliegedauer nicht zu verlängern. Möglicherweise ergeben sich durch die mangelnde Dreidimensionalität, wie sie hier vorliegt, im Vergleich zu CT und MRT mit dreidimensionalen Messungen Fehler. Bei zukünftigen Studien in der das epikardiale Fettgewebe eine zentrale Rolle spielen sollte, ist es daher empfehlenswert dreidimensionale Messmethode zu nutzen.

Die L3-Ebene, also die Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, zur Messung der Psoasfläche ist eine gängige Methode in der Literatur (104). Sie wurde daher zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien in der hier vorliegenden Arbeit ebenfalls verwendet.

Die Ebene des Abgangs der Arteria mesenterica superior entspricht in etwa der Ebene des L1-Segments. Nach Autoren wie Cheng et al. liegt die am besten geeignetste Ebene zur Messung des viszeralen Fettgewebe auf Höhe des Segments L2 bis L3 (105). Andere Studien kommen aber auch zu dem Schluss, dass es keinen wesentlichen Unterschied macht, welche Ebene genau zur Messung von viszeraler und subkutaner Fettgewebsfläche genutzt wird (106,107). Entscheidend ist, dass für alle Messungen die gleiche Ebene verwendet wurde.

4.3.4 Studiendesign/Erfassung Mortalität

Mit einer Anzahl von 7 verstorbenen sind in dieser Studie vergleichbar wenig ProbandInnen gestorben. Dies mag zum einen an der Fallzahl von 51 liegen, zum

anderen ist der Zeitraum des Follow-Ups nicht groß genug gewesen. Mögliche sich negativ auf die Mortalität auswirkende Effekte könnten möglicherweise besser nachgewiesen werden, wenn die PatientInnen über mehrere Jahre beobachtet würden. Auch spielt die Todesursache eine wichtige Rolle. In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich der Fakt „Tod“ untersucht, nicht die Ursache. Bei der geringen Fallzahl hätte eine differenzierte Untersuchung der Mortalität wahrscheinlich zu keinen statistisch signifikanten Ergebnissen geführt. Führt man allerdings Studien in größerem Umfang durch, empfiehlt es sich, die Todesursache miteinzubeziehen. Insbesondere der Tod durch kardiale Ursachen, kann im Zusammenhang der Untersuchung von TAVI-PatientInnen interessant sein.

5 Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Einleitung Viszerale Adipositas bedeutet ein manifestes Risiko bei kardiovaskulären Interventionen. Gängige anthropometrische Parameter können nicht zwischen schädlichem viszeralem Fettgewebe und protektiver Muskelmasse differenzieren. Adipokine werden größtenteils vom viszeralen Fettgewebe produziert. Sie haben in letzter Zeit immer mehr an Bedeutung in kardiologischen Forschungen gewonnen. Potentiell können sie Auskunft geben über Mortalität und Überleben.

Methoden Zunächst wurden für jeden Patienten, jede Patientin Messungen der epikardialen, subkutanen und viszeralen Fettmasse sowie auch der Psoasfläche mittels computertomographischen Bildmaterials durchgeführt. Zur Untersuchung der einzelnen Adipokine wurden ELISA aus Serumblut durchgeführt. Körperkonstitutionen und Adipokine wurden einer Korrelationsanalyse unterzogen. Die Überlebenszeitanalyse aus Körperkonstitutionen und Adipokinen wurden in erster Linie mit Hilfe einer Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Grenzwertbestimmungen erfolgten mittels ROC-Analysen.

Ergebnisse Der BMI korreliert sowohl mit subkutaner, viszeraler Fettmasse, als auch mit der Psoasfläche. Epikardiales Fettgewebe korreliert positiv mit IL-6. Subkutanes und viszerales Fettgewebe korreliert positiv mit Leptin. Subkutanes Fett wirkt sich protektiv auf das Überleben aus. GDF-15 ist deutlich mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Die Ergebnisse deuten auf einen ähnlichen Zusammenhang bezüglich des Follistatins hin.

Schlussfolgerung Die gängigen Mittel zur individuellen Risikoermittlung vor kardialen Interventionen unterscheiden nicht zwischen den einzelnen Gewebsmassen, die das Körpergewicht ausmachen. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko kann durch BMI und Euroscore II nicht ausreichend evaluiert werden.

GDF-15 Spiegel erlauben eine präzisere Bewertung des Mortalitätsrisikos vor kardiovaskulären Eingriffen. Auch das Follistatin hängt höchstwahrscheinlich stark mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko zusammen.

Der Inflammationsmarker IL-6 hängt wahrscheinlich eng mit der Menge an epikardialem Fett zusammen und mag perspektivisch auch dadurch für ein schlechteres Outcome stehen.

Insbesondere die Untersuchungen zu Follistatin und IL-6 sind noch nicht abgeschlossen. Hier sind weitere Studien notwendig, um ihre Stellung in der periinterventionellen Risikoevaluation zu manifestieren.

5.2 Summary in English

Introduction An important factor for periinterventional risk in cardiology is a high amount of visceral adipose tissue. Since the obesity paradox the traditional surgical risk scores became more and more debatable. They cannot differ between visceral obesity and muscle mass which is mostly connected to a better survival. Adipocytokines are mainly produced by visceral adipose tissue and became part of medical research. They may help in predicting the individual risk of a patient before a cardiac intervention. This study may solve problems concerning anthropometric parameters and their role periinterventional risk evaluation as well as special adipocytokines.

Materials and methods Epicardial, subcutaneous and visceral adipose tissue were measured in computed tomography as well as the psoas muscle. Adipocytokines were measured in triplicate using commercial Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assays (ELISA). Tissues and adipocytokines were examined by a correlation analysis. The mortality of body-constitution and adipocytokines was mainly examined by cox regression analysis.

Results BMI correlates with subcutaneous, visceral and muscle tissue. Epicardial tissue is associated with higher levels of IL-6. Subcutaneous and visceral adipose tissue correlate with Leptin. Subcutaneous adipose tissue seems to be protective for one year survival. GDF-15 is strongly connected with a higher mortality. This relationship seems to be similar concerning Follistatin.

Conclusion The established parameters for evaluating the risk before and after cardiac interventions are not sufficient enough. As they do not differ between muscle mass, subcutaneous fat and visceral fat, they cannot represent the individual risk of mortality. Subcutaneous tissue seems to be more protective than visceral fat tissue. Muscle mass is a common mark for a better survival.

A more precise assessment of mortality is possible after measuring GDF-15.

Furthermore, Follistatin seems to play an important role in the evaluation of individual risk before cardiac interventions. It is most probably connected with a higher mortality.

IL-6 is strongly connected to epicardial adipose tissue and therefore it might be as well a predictor for a poor outcome.

Especially the analysis of Follistatin and IL-6 is not finally finished. There are more studies needed to clarify their particular role in periinterventional risk evaluation.

6 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Funktion des epikardialen Fettgewebes.</i>	11
<i>Abbildung 3: Gesamtmortalität von PCI, CABG und MI PatientInnen (Abbildung modifiziert nach 54).</i>	16
<i>Abbildung 4: Einfluss des Lebensstils auf Muskulatur und Stoffwechselprozesse.</i>	19
<i>Abbildung 6: In dieser Studie erhobenes CT-Bild des Herzens im axialen Schnitt</i>	27
<i>Abbildung 7 Vermessung der AMS-Ebene:</i>	28
<i>Abbildung 8: Korrelation von epikardialem, viszeralem, subkutanem Fettgewebe und Psoasfläche mit dem BMI.</i>	33
<i>Abbildung 9: Korrelation von epikardialem, viszeralem, subkutanem Fettgewebe und Psoasfläche mit dem BMI.</i>	34
<i>Abbildung 10: Mittelwertsunterschiede von subkutanem, viszeralem und epikardialem Fettgewebe sowie der Psoasfläche in Bezug auf den BMI.</i>	35
<i>Abbildung 11: Korrelation von BMI und Adipokinen.</i>	36
<i>Abbildung 12: Adipokinspiegel entsprechend BMI-Klassen.</i>	37
<i>Abbildung 13: Korrelation von epikardialem Fettgewebe und Adipokinen.</i>	38
<i>Abbildung 14: Korrelation von epikardialem Fettgewebe durch die Körperoberfläche (KOF in m² nach Dubois) mit Adipokinen.</i>	39
<i>Abbildung 15: Korrelation von subkutaner Fettmasse und Adipokinspiegeln.</i>	40
<i>Abbildung 16: Korrelation von subkutanem Fettgewebe nach Normierung auf die Körperoberfläche (KOF) und Adipokinspiegeln.</i>	42
<i>Abbildung 17: Korrelation von viszeraler Fettmasse mit Adipokinen.</i>	44
<i>Abbildung 18: Korrelation von viszeraler Fettmasse normiert mit den Adipokinen.</i>	45
<i>Abbildung 19: Korrelation von Psoasfläche und Adipokinen.</i>	46
<i>Abbildung 20: Korrelation von normierter Psoasfläche und Adipokinen.</i>	48
<i>Abbildung 21: ROC-Analyse der subkutanen Fettgewebsfläche.</i>	52
<i>Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meyer. Die Gruppeneinteilung erfolgte in geringe und hohe Fettmasse nach zuvor durchgeführter Grenzwertanalyse (siehe oben).</i>	53
<i>Abbildung 23: ROC-Analyse für GDF-15.</i>	54
<i>Abbildung 24: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meyer.</i>	55

7 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Klassifikation einer Adipositas anhand des BMI.</i>	<i>12</i>
<i>Tabelle 2: Labormaterialien.</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 3: Geräte/Software.</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 4: Anthropometrische Parameter.</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren.</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 6: Vorerkrankungen.</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 7: Laborparameter.</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 8: Diagnostik.</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 9: Herzspezifische Parameter.</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 10: Abdomenspezifische Parameter.</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 11: Deskriptive Statistik des PatientInnenkollektivs.</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 12: Univariate Cox-Regressionsanalyse der Körperkonstitutionen nach Normierung auf die Körperoberfläche (KOF).</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 14: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Körperkonstitutionen normiert auf die Körperoberfläche (KOF).</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 13: Univariate Cox-Regressionsanalyse der untersuchten Adipokine nach Normierung auf die Körperoberfläche (KOF).</i>	<i>50</i>

8 Literaturverzeichnis

1. Mensink G, Schienkiewitz A, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Werden wir immer dicker? [Internet]. DEGS-Symposium; 2012. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/Symposium/degs_uebergewicht_adipositas.pdf?__blob=publicationFile
2. Keller KB, Lemberg L. Obesity and the metabolic syndrome. *Am J Crit Care*. März 2003;12(2):167–70.
3. Kachur S, Lavie CJ, de Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med*. Juni 2017;108(3):212–28.
4. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol*. Juni 2017;42(2):92–108.
5. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir Investig*. Juli 2019;57(4):376–9.
6. De Jong A, Verzilli D, Chanques G, Futier E, Jaber S. [Preoperative risk and perioperative management of obese patients]. *Rev Mal Respir*. Oktober 2019;36(8):985–1001.
7. Hussain G, Raza Baig MA, Ghaffar A, Zaheer S, Azam Raheel HM, Khalid S. Effect of body mass index on early outcomes of coronary artery bypass grafting. *J Pak Med Assoc*. April 2017;67(4):595–9.
8. Lena A, Anker MS, Springer J. Muscle Wasting and Sarcopenia in Heart Failure-The Current State of Science. *Int J Mol Sci*. 8. September 2020;21(18):E6549.
9. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010 Jan;11(1):11-8.
10. S. Fenzl A, Kiefer FW. Brown adipose tissue and thermogenesis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014 Jul;19(1):25-37.
11. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. Januar 2010;11(1):11–8.
12. Jialal I, Devaraj S. Subcutaneous adipose tissue biology in metabolic syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 20. Januar 2018;33(1).
13. Hoffstedt J, Arner E, Wahrenberg H, Andersson DP, Qvisth V, Löfgren P, u. a. Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity. *Diabetologia*. Dezember 2010;53(12):2496–503.
14. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia*. Dezember 2000;43(12):1498–506.

15. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. September 2018;48(9):e12997.
16. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J*. Juni 2007;153(6):907–17.
17. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity (Silver Spring)*. April 2009;17(4):625; author reply 626-627.
18. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev*. Mai 2007;8(3):253–61.
19. WHO Regional Office for Europe. Body mass index - BMI [Internet]. [zitiert 18. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi#>
20. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The Effect of Age on the Association between Body-Mass Index and Mortality. *N Engl J Med*. Januar 1998;338(1):1–7.
21. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:413–37.
22. Skurk T, van Harmelen V, Blum WF, Hauner H. Angiotensin II promotes leptin production in cultured human fat cells by an ERK1/2-dependent pathway. *Obes Res*. Juni 2005;13(6):969–73.
23. Mansuy-Aubert V, Zhou QL, Xie X, Gong Z, Huang JY, Khan AR, u. a. Imbalance between neutrophil elastase and its inhibitor α 1-antitrypsin in obesity alters insulin sensitivity, inflammation, and energy expenditure. *Cell Metab*. 2. April 2013;17(4):534–48.
24. Matarese G, La Cava A, Sanna V, Lord GM, Lechler RI, Fontana S, u. a. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? *Trends Immunol*. April 2002;23(4):182–7.
25. Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, Tanaka M, Ito M. Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders: GDF15 in aging and age-related disorders. *Geriatrics & Gerontology International*. März 2016;16:17–29.
26. Chung HK, Ryu D, Kim KS, Chang JY, Kim YK, Yi HS, u. a. Growth differentiation factor 15 is a myomitokine governing systemic energy homeostasis. *Journal of Cell Biology*. 2. Januar 2017;216(1):149–65.
27. Krau NC, Lünstedt NS, Freitag-Wolf S, Brehm D, Petzina R, Lutter G, u. a. Elevated growth differentiation factor 15 levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: GDF15 predicts outcome in TAVI patients. *Eur J Heart Fail*. September 2015;17(9):945–55.
28. Sinning JM, Wollert KC, Sedaghat A, Widera C, Radermacher MC, Descoups C, u. a.

Risk scores and biomarkers for the prediction of 1-year outcome after transcatheter aortic valve replacement. *American Heart Journal*. Oktober 2015;170(4):821–9.

29. Kim JB, Kobayashi Y, Moneghetti KJ, Brenner DA, O'Malley R, Schnittger I, u. a. GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) Is Associated With Lack of Ventricular Recovery and Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. Dezember 2017 [zitiert 13. Oktober 2021];10(12). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005594>

30. Parfenova OK, Kukes VG, Grishin DV. Follistatin-Like Proteins: Structure, Functions and Biomedical Importance. *Biomedicines*. 12. August 2021;9(8):999.

31. Chaly Y, Hostager B, Smith S, Hirsch R. Follistatin-like protein 1 and its role in inflammation and inflammatory diseases. *Immunol Res*. August 2014;59(1–3):266–72.

32. Kozaki K, Ouchi Y. Activin/Follistatin and Atherosclerosis-A Review-. *J Atheroscler Thromb*. 1998;5(1):36–40.

33. Hedger MP, de Kretser DM. The activins and their binding protein, follistatin-Diagnostic and therapeutic targets in inflammatory disease and fibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. Juni 2013;24(3):285–95.

34. de Kretser DM, O'Hehir RE, Hardy CL, Hedger MP. The roles of activin A and its binding protein, follistatin, in inflammation and tissue repair. *Mol Cell Endocrinol*. 15. August 2012;359(1–2):101–6.

35. Ali AT, Hochfeld WE, Myburgh R, Pepper MS. Adipocyte and adipogenesis. *European Journal of Cell Biology*. Juni 2013;92(6–7):229–36.

36. AsghariHanjani N, Vafa M. The role of IGF-1 in obesity, cardiovascular disease, and cancer. *Med J Islam Repub Iran*. 2019;33:56.

37. Walenda G, Abnaof K, Jousen S, Meurer S, Smeets H, Rath B, u. a. TGF-beta1 Does Not Induce Senescence of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells and Has Similar Effects in Early and Late Passages. *Pesce M, Herausgeber. PLoS ONE*. 17. Oktober 2013;8(10):e77656.

38. Li SN, Wu JF. TGF- β /SMAD signaling regulation of mesenchymal stem cells in adipocyte commitment. *Stem Cell Res Ther*. Dezember 2020;11(1):41.

39. Larson C, Oronsky B, Carter CA, Oronsky A, Knox SJ, Sher D, u. a. TGF-beta: a master immune regulator. *Expert Opin Ther Targets*. Mai 2020;24(5):427–38.

40. Schlueter N, de Sterke A, Willmes DM, Spranger J, Jordan J, Birkenfeld AL. Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. *Pharmacol Ther*. Oktober 2014;144(1):12–27.

41. Gruden G, Landi A, Bruno G. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research. *Diabetes Care*. November 2014;37(11):2899–908.

42. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol*. 2017;8:405.

43. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, u. a. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* Dezember 1997;82(12):4196–200.
44. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res.* Juli 2001;9(7):414–7.
45. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia.* November 1997;40(11):1286–92.
46. Timper K, Denson JL, Steculorum SM, Heilinger C, Engström-Ruud L, Wunderlich CM, u. a. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling. *Cell Rep.* 11. April 2017;19(2):267–80.
47. Chen F, Chen D, Zhao X, Yang S, Li Z, Sanchis D, u. a. Interleukin-6 deficiency facilitates myocardial dysfunction during high fat diet-induced obesity by promoting lipotoxicity and inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* Dezember 2017;1863(12):3128–41.
48. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, u. a. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 10. Januar 2005;165(1):55–61.
49. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, u. a. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet.* 19. August 2006;368(9536):666–78.
50. Gießen H. Wenn Muskeln schwinden. 7. Dezember 2016 [zitiert 5. Januar 2021];29/16. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-492016/wenn-die-muskeln-schwinden/>
51. Chrysant SG, Chrysant GS. The single use of body mass index for the obesity paradox is misleading and should be used in conjunction with other obesity indices. *Postgrad Med.* März 2019;131(2):96–102.
52. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, u. a. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* August 2018;61(2):142–50.
53. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 27. Mai 2016;118(11):1752–70.
54. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, u. a. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 1. Januar 2019;48(1):16–31.
55. Keller K. Sarcopenia. *Wien Med Wochenschr.* Mai 2019;169(7–8):157–72.
56. Larsson L, Degens H, Li M, Salviati L, Lee YI, Thompson W, u. a. Sarcopenia: Aging-

- Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev.* 1. Januar 2019;99(1):427–511.
57. Bahat G, İlhan B. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: A narrative review. *European Geriatric Medicine.* Juni 2016;7(3):220–3.
 58. Bone AE, Hepgul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease: Lessons from gerontology. *Chron Respir Dis.* Februar 2017;14(1):85–99.
 59. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 1. Dezember 2016;17(12):1164.e7-1164.e15.
 60. Distefano G, Goodpaster BH. Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1. März 2018;8(3).
 61. Steffl M, Bohannon RW, Sontakova L, Tufano JJ, Shiells K, Holmerova I. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:835–45.
 62. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med.* November 2016;31(6):1054–60.
 64. Funkat A, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Schiller W, u. a. Cardiac surgery in Germany during 2013: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* August 2014;62(5):380–92.
 65. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, u. a. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal.* 1. Oktober 2012;33(19):2451–96.
 66. Baumgartner H, Cremer J, Eggebrecht H, Diegeler A, Hamm C, Welz A, u. a. Kommentar zu den Leitlinien (2017) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen. *Kardiologe.* Juni 2018;12(3):184–93.
 67. Roques F. The logistic EuroSCORE. *European Heart Journal.* Mai 2003;24(9):882.
 68. Flint B, Hall CA. Body Surface Area. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert 5. Dezember 2021]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559005/>*
 70. Sieber CC. Malnutrition and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* Juni 2019;31(6):793–8.
 71. Rohrbach S, Uluocak O, Oswald I, Krombach G, Schulz R, Böning A, u. a. Obesity, Fat Tissue Distribution, and Muscle Loss Affect TAVR Short- and Long-Term Morbidity and Mortality. In *Online; 2021 [zitiert 5. Mai 2022]. S. s-0041-1725752. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0041-1725752>*
 72. Luan HH, Wang A, Hilliard BK, Carvalho F, Rosen CE, Ahasic AM, u. a. GDF15 Is an Inflammation-Induced Central Mediator of Tissue Tolerance. *Cell.* 22. August 2019;178(5):1231-1244.e11.
 73. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in

Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. Januar 2017;63(1):140–51.

74. Tipton KD, Ferrando AA. Improving muscle mass: response of muscle metabolism to exercise, nutrition and anabolic agents. *Essays Biochem*. 2008;44:85–98.

75. Zhang XM, Chen D, Xie XH, Zhang JE, Zeng Y, Cheng AS. Sarcopenia as a predictor of mortality among the critically ill in an intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2. Juni 2021;21(1):339.

76. Antonopoulos AS, Oikonomou EK, Antoniades C, Tousoulis D. From the BMI paradox to the obesity paradox: the obesity-mortality association in coronary heart disease. *Obes Rev*. Oktober 2016;17(10):989–1000.

77. Kord-Varkaneh H, Fatahi S, Alizadeh S, Ghaedi E, Shab-Bidar S. Association of Serum Leptin with All-Cause and Disease Specific Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Observational Studies. *Horm Metab Res*. Juli 2018;50(7):509–20.

78. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. Oktober 2017;98:51–8.

79. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, u. a. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. September 2019;7(9):715–25.

80. Li H, Liu W, Xie J. Circulating interleukin-6 levels and cardiovascular and all-cause mortality in the elderly population: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. November 2017;73:257–62.

81. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, u. a. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*. Dezember 2013;14(12):877–82.

82. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 18. Februar 2013;417:80–4.

83. Patel P, Abate N. Role of subcutaneous adipose tissue in the pathogenesis of insulin resistance. *J Obes*. 2013;2013:489187.

84. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Localization of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids Health Dis*. 15. September 2018;17(1):218.

85. Okuno S. Significance of Adipose Tissue Maintenance in Patients Undergoing Hemodialysis. *Nutrients*. 31. Mai 2021;13(6):1895.

86. Fang H, Berg E, Cheng X, Shen W. How to best assess abdominal obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. September 2018;21(5):360–5.

87. Zhang J, Huang Y, Chen Y, Shen X, Pan H, Yu W. Impact of Muscle Mass on Survival in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab*. 2021;77(6):330–6.

88. Takenaka Y, Oya R, Takemoto N, Inohara H. Predictive impact of sarcopenia in solid

cancers treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Oktober 2021;12(5):1122–35.

89. Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res*. 2015;2015:490842.

90. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, u. a. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. August 2014;19(4):453–70.

91. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 4. September 2014;6(10):a016295.

92. Mojtabavi H, Saghazadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cytokine Netw*. 1. Juni 2020;31(2):44–9.

93. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. November 2009;119(11):3189–202.

94. Yue Y, Meng K, Pu Y, Zhang X. Transforming growth factor beta (TGF- β) mediates cardiac fibrosis and induces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. November 2017;133:124–30.

95. Lee DH, Giovannucci EL. Body composition and mortality in the general population: A review of epidemiologic studies. *Exp Biol Med (Maywood)*. Dezember 2018;243(17–18):1275–85.

96. Koskinas KC, O’Sullivan CJ, Heg D, Praz F, Stortecky S, Pilgrim T, u. a. Effect of B-type natriuretic peptides on long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 15. November 2015;116(10):1560–5.

97. Hoffmann J, Mas-Peiro S, Berkowitsch A, Boeckling F, Rasper T, Pieszko K, u. a. Inflammatory signatures are associated with increased mortality after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *ESC Heart Fail*. Oktober 2020;7(5):2597–610.

98. Noordam R, Boersma V, Verkouter I, le Cessie S, Christen T, Lamb HJ, u. a. The role of C-reactive protein, adiponectin and leptin in the association between abdominal adiposity and insulin resistance in middle-aged individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 24. Juli 2020;30(8):1306–14.

99. Navaneethan SD, Kirwan JP, Remer EM, Schneider E, Addeman B, Arrigain S, u. a. Adiposity, Physical Function, and Their Associations With Insulin Resistance, Inflammation, and Adipokines in CKD. *Am J Kidney Dis*. Januar 2021;77(1):44–55.

100. Sritipsukho P, Pacharapaisan N. Inappropriate weight management among Thai women consuming anorectics prescribed by private clinics in Bangkok. *J Med Assoc Thai*. Dezember 2004;87(12):1477–81.

101. Sahiran MF, Lee PY, Mawardi M, Mohd Azizi F. Bodyweight status misperception among reproductive-aged women in primary care settings. *Malays Fam Physician*.

2020;15(3):62–73.

102. Villasante Fricke AC, Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. *Int J Mol Sci.* 28. November 2019;20(23):E5989.

103. Monti CB, Codari M, De Cecco CN, Secchi F, Sardanelli F, Stillman AE. Novel imaging biomarkers: epicardial adipose tissue evaluation. *Br J Radiol.* 1. September 2020;93(1113):20190770.

104. Simpson G, Manu N, Magee C, Wilson J, Moug S, Vimalachandran D. Measuring sarcopenia on pre-operative CT in older adults undergoing emergency laparotomy: a comparison of three different calculations. *Int J Colorectal Dis.* Juni 2020;35(6):1095–102.

105. Cheng X, Zhang Y, Wang C, Deng W, Wang L, Duanmu Y, u. a. The optimal anatomic site for a single slice to estimate the total volume of visceral adipose tissue by using the quantitative computed tomography (QCT) in Chinese population. *Eur J Clin Nutr.* November 2018;72(11):1567–75.

106. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* März 2002;282(3):E657-663.

107. Ross R, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* November 2002;87(11):5044–51.

9 Publikationsverzeichnis

Rohrbach S, Uluocak O, Junge M, Krombach G, Oswald I, Schulz R, Nef H, Böning A, Niemann B. Fat Tissue Distribution and Muscle Loss Affect TAVR Short- and Long-Term Morbidity and Mortality: Predictability by GDF-15 Levels. *Thorac Cardiovasc Surg* 2022; 70(S01): S1-S61. DOI: 10.1055/s-0042-1742854

Rohrbach S, Uluocak O, Junge M, Krombach G, Oswald I, Schulz R, Nef H, Böning A, Niemann B. Fat Tissue Distribution and Muscle Loss Affect TAVR Short- and Long-Term Morbidity and Mortality: Predictability by GDF-15 Levels.

51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Hamburg 18.02 – 20.02.2022

10 Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutz- rechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware beziehungsweise ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort und Datum

Unterschrift