

Adipositas als Risikofaktor in der interventionellen Klappenchirurgie. Outcome-Korrelation
zu epikardialem und abdominellem Fettgewebe.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Uluocak, Özge
aus Frankfurt am Main

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

Gutachter: PD Dr. med. Bernd Niemann

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Schäffler

Tag der Disputation: 25.11.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der chronisch kranke Patient	1
1.2	Adipositas – Definition	1
1.2.1	Erscheinungsformen und Messmethoden	1
1.2.2	Ätiologie und Erklärungsmodelle von Übergewicht bzw. Adipositas	3
1.2.3	Pathophysiologie und Risiken der Adipositas	4
1.2.4	Metabolisches Syndrom	4
1.3	Unterschiedliche Fettgewebsdepots – unterschiedliche Funktionen	5
1.3.1	Anatomie des Fettgewebes und Fettverteilung	5
1.3.2	Das epikardiale Fettgewebe	6
1.3.3	Das abdominelle Fettgewebe	6
1.3.4	Abhängigkeit der Fettverteilung im Hinblick auf kulturelle und geschlechtliche Aspekte	7
1.4	Die Beziehung zwischen Adipositas und Kardiovaskulären Erkrankungen	8
1.5	Obesity paradox	9
1.6	Aortenklappenstenose	10
1.6.1	Definition und Symptome	10
1.6.2	Klassifikation, Pathophysiologie und Therapie	10
1.6.3	Nichtinvasive Diagnostik	12
1.6.4	Mehrschicht-Computertomographie	13
1.6.5	Invasive Diagnostik	14
1.6.6	Perioperative Risikostratifizierungen anhand Scoringssystemen	14
1.6.6.1	EuroScore	15
1.6.6.2	The Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score	15
2	Zielsetzung.....	16
2.1	Primärer Endpunkt	16
2.2	Sekundäre Endpunkte	16
3	Studiendesign, Patienten, Material und Methoden	18

3.1	Studiendesign und Einschlusskriterien	18
3.2	Votum der Ethikkommission.....	18
3.3	Datenerhebung und Follow-up	18
3.4	Statistische Analyse	18
3.5	Patientencharakteristika	19
3.6	Präinterventionelle Diagnostik	21
3.6.1	Laborkontrollen.....	21
3.6.2	Echokardiographie.....	22
3.6.3	Koronarangiographie.....	22
3.6.4	CT-Thorax und CT-Abdomen	22
3.7	Ermittlung der kardialen und abdominellen Messparameter	23
3.8	Prozedurparameter	30
3.9	Intensivmedikation.....	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Patientencharakteristika	31
4.1.1	Altersverteilung.....	33
4.1.2	Gewicht und Body-Mass-Index	33
4.1.3	Häufigkeit der Aortenklappeninsuffizienz/ -stenose in BMI-Subgruppen...	34
4.2	Prozedurabhängige Parameter	35
4.2.1	Zugangsweg	35
4.2.2	Klappenarten und -größen	36
4.2.3	Prädilatation	37
4.3	Krankenhausverweildauer & Intensivaufenthalt	37
4.4	Beatmungsdauer	38
4.5	Mortalitätsrisiko nach EuroScore II und 30-Tages-Mortalität	39
4.6	Kurz- und Langzeit-Überleben	40
4.7	Perioperative Komplikationen.....	41
4.7.1	Konversionen in das konventionell-chirurgische Verfahren	41

4.7.2	Vaskuläre Komplikationen bzw. postinterventionell permanent neurologische Defizite	41
4.7.3	Postinterventionelle Schrittmacherpflichtigkeit.....	42
4.7.4	Chirurgische Revisionen bzw. Blutungen	42
4.8	Inflamationsparameter.....	43
4.9	Korrelation von Fettgewebsdepots mit dem BMI	45
4.10	Langzeitoutcome und Komorbidität im Langzeitverlauf in Bezug auf die Fettgewebsflächen	46
5	Diskussion.....	47
5.1	Adipositas im TAVI-Kollektiv	47
5.2	Prozedurabhängige Parameter	48
5.3	Krankenhausverweildauer, Intensivaufenthalt und Beatmungstunden	48
5.4	Mortalitätshäufigkeit und Risikostratifizierungssysteme.....	49
5.5	Perioperative Komplikationen.....	51
5.6	Das “obesity paradox” – Mortalitätsreduktion durch Adipositas?	52
5.7	Fettgewebe – Inflammation?	58
5.8	Limitationen und Stärken der Studie	59
5.9	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	61
6	Zusammenfassung/ Abstract	62
6.1	Deutsche Version	62
6.2	Englische Version	63
7	Abkürzungsverzeichnis.....	64
8	Abbildungsverzeichnis.....	67
9	Tabellenverzeichnis.....	69
10	Literaturverzeichnis	70
11	Anhang.....	88

12	Publikationsverzeichnis.....	89
13	Ehrenwörtliche Erklärung.....	90
14	Danksagung	91

1 Einleitung

1.1 Der chronisch kranke Patient

Chronische Erkrankungen werden in Zeiten steigender Lebenserwartung häufiger beobachtet. Vor allem in der Altersgruppe über 65 Jahren steigt die Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse geschlechtsunabhängig sprunghaft an [64][84]. Eine zunehmende Multimorbidität verstärkt den Effekt. Je nach Datenerhebung sind die Art und Häufigkeit der herangezogenen Erkrankungen unterschiedlich. Es ist jedoch festzustellen, dass im Alter zwischen 70 und 85 Jahren mehr als 70% an zwei oder mehr chronischen Erkrankungen leiden [64]. In diesem Kontext wurden für die vorliegende Dissertation bewusst TAVI-Patienten ausgewählt, die ein multipel und chronisch erkranktes Hochrisiko-Kollektiv darstellen.

1.2 Adipositas – Definition

Die Adipositas ist eine chronische Erkrankung und wird durch eine pathologische Erhöhung des Körperfettanteils in Bezug auf die Körpermaße definiert. Sie entsteht durch ein Missverhältnis zwischen Energiezufuhr (schnelle, hochkalorische Nahrungszufuhr (z.B. Fast-Food)) und Energieverlust (z.B. mangelnde körperliche Aktivität). Studienergebnissen zufolge proklamiert die World Health Organisation, dass 2016 ca. 40% der erwachsenen Population übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) und mehr als 10% adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) gewesen sind [100]. Epidemiologisch wird die höchste Adipositasprävalenz bei Männern als auch Frauen im Alter zwischen 50 und 60 Jahren beobachtet [40]. Eine Risikoabschätzung der Adipositas kann auf unterschiedliche Weisen erfolgen, wie z.B. durch die Ermittlung des Body-Mass-Index, der Waist-to-hip-Ratio (WHR) oder durch die Bauchumfangsmessung [31].

1.2.1 Erscheinungsformen und Messmethoden

Die Verteilung des Körperfetts stellt eine zentrale Rolle für das Risiko der Manifestation weiterer Komorbiditäten dar. Hier unterscheidet man im Wesentlichen zwei Typen [7]:

- den androgenen Typ, wo die Fettverteilung zentral, d.h. stammbetont lokalisiert ist (Apfelform), sowie den

- gynoiden Typ, wo das Fett peripher, hier vor allem gluteal und an den Oberschenkeln, verteilt ist (Birnenform).

Für die Ermittlung des Risikos für eine Adipositas können verschiedene Messmethoden angewandt werden [31]. Der androide Typ lässt sich durch die Bestimmung der Waist-to-hip-ratio (WHR; Quotient aus Taillen- und Hüft-Umfang) schnell ermitteln. Der Taillenumfang wird hierfür in der Mitte zwischen Beckenkamm und Rippenbogen gemessen, der Hüftumfang an der breitesten Stelle des Gesäßes. Anschließend wird das Verhältnis gebildet und das Gesundheitsrisiko ermittelt [7] (Tabelle 1).

Gesundheitsrisiko	Frauen	Männer
niedrig	$\leq 0,80$	$\leq 0,95$
mittelgradig	0,81 – 0,85	0,96 – 0,99
hoch	$\geq 0,86$	$\geq 1,0$

Tabelle 1: Taillen-Hüft-Quotient im Verhältnis zum Gesundheitsrisiko (Angaben in Metern)

Da die Ermittlung der WHR eine Reihe an Fehlerquellen birgt, wie die genaue Lokalisation der Messhöhe, bzw. die direkte Abhängigkeit der Messung vom Untersucher, wird die Methode zunehmend seltener angewandt. Die heutzutage präferierte Form der Ermittlung des Gesundheitsrisikos durch die Adipositas ist die Bestimmung des Taillenumfangs in Zentimetern auf Höhe zwischen Beckenkamm und Rippenbogen als definierter Messpunkt zur Reliabilität der ermittelten Werte. Hierbei gilt ein Taillenumfang ≥ 88 cm bei Frauen bzw. ≥ 102 cm bei Männern als hohes Risiko [52]. Die international anerkannte und etablierte Methode zur Bestimmung des Adipositasgrades ist die Ermittlung des Body-Mass-Index (BMI) [88]. Berechnet wird der BMI durch Division des Körpergewichts (in Kilogramm) mit dem Quadrat der Körpergröße (in Meter).

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (in Kg)}}{\text{Körpergröße (in Meter)}^2}$$

Aufgrund der hohen Korrelation mit der Körperfettmasse gilt der BMI als bester indirekter Indikator zur Ermittlung eines erhöhten Körperfettanteils [7][88]. Einschränkungen in der Aussagekraft lassen sich vor allem bei Patienten mit geringer Körpergröße oder erhöhter Muskelmasse finden, da hier aufgrund des Körpergewichts ein erhöhter BMI resultiert, ohne dass tatsächlich eine Adipositas vorliegen muss, sodass der BMI als eigenständiges Kriterium für eine Adipositas nur eingeschränkt verwertbar ist und weitere Kriterien notwendig werden [88].

Die untenstehende Tabelle demonstriert die Klassifikation der Adipositas anhand des BMI angelehnt an die WHO [101] und die interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas [41]:

Klassifikation	BMI = [kg/m ²]	Risiko für Begleit-/Folgeerkrankungen
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	25 – 29,9	leicht erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Tabelle 2: Klassifikation der Adipositas bei Erwachsenen gemäß dem BMI (modifiziert nach Tab. 2.1: Classification of adults according to BMI, aus Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation, 2000 und nach Tab. 4: Klassifikation der Adipositas bei Erwachsenen gemäß dem BMI, aus Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“, 2014; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter) [41][101]

1.2.2 Ätiologie und Erklärungsmodelle von Übergewicht bzw. Adipositas

Ursachen für die Entstehung von Übergewicht und Adipositas stellen ein Dysverhältnis an Nahrungs- bzw. Energiezufuhr und körperlicher Belastung bzw. Energieabgabe sowie die genetische Prädisposition der einzelnen Patienten dar. Dabei wird der Energiehaushalt über verschiedene Regulationssysteme beeinflusst, die eine Gewichtsstabilisierung bewirken sollen. Die Gewichtsregulation wird dabei anhand der „Set-Point-Hypothese“ erklärt. Demnach besitzt jeder Mensch einen individuellen Set-Point, an dem durch Aktivierung bzw. Deaktivierung verschiedener Stoffwechselwege eine Regulation der Energiebilanz erfolgt. Bei länger andauernden Modifizierungen wird der Set-Point individuell angepasst und das Körpergewicht situationsabhängig neu adaptiert. Die Energieabgabe erfolgt im Wesentlichen über den Grundumsatz, d.h. die Stoffwechsellaage in Ruhe zur Erhaltung der Organfunktionen unabhängig von Bewegungen, über körperliche Aktivität, je nach Dauer und Intensität, sowie über die Thermogenese [7].

Richtwerte für die Zusammensetzung der Nahrung werden durch die Deutsche Gesellschaft für Ernährung veröffentlicht. Dementsprechend sollten auf den Tag betrachtet 60% Kohlenhydrate, 30% Fette und 10% Proteine aufgenommen werden [7]. Überwiegt der Anteil an Fetten in der Ernährung, so führt dies – unabhängig von der Gesamtenergieaufnahme – zur Entstehung von Übergewicht und Adipositas.

1.2.3 Pathophysiologie und Risiken der Adipositas

Seit der Entdeckung des „obesity Gen“, welches die Expression von Leptin bewirkt, wird das Fettgewebe als größtes und wichtigstes endokrines Organ des Menschen angesehen. Der Botenstoff wird in Relation zum Körperfettanteil ausgeschüttet und reguliert im Hypothalamus, der Schaltstelle für Ess- und Sättigungsverhalten, die Nahrungsaufnahme bzw. den Energieverbrauch [71]. Ein hoher Fettanteil bewirkt hohe Leptinspiegel und somit ein reduziertes Appetitempfinden sowie eine Steigerung des Energieverbrauchs [7].

Das Leptin bindet dabei an spezifischen Rezeptoren in Kerngebieten des Hypothalamus (Nucleus arcuatus und Nucleus paraventricularis), wo stoffwechselregulierende Hormone produziert werden. Im Nucleus arcuatus führt das Leptin zu einer kompetitiven Hemmung der Bildung appetitstimulierender Hormone, darunter das Neuropeptid AgRP (agouti-related protein) sowie dem Neuropeptid Y (NPY). Im Nucleus paraventricularis induziert Leptin die Produktion von Proopiomelanocortin (POMC), welche eine appetitreduzierende Wirkung entfaltet, sowie das Kokain-und-Amphetamin-regulierende-Transkript (CART) [71]. Letztere befindet sich laut aktueller Studienlage in der Diskussion, Anteil am genetischen Risiko für Adipositas zu haben [37]. Neben Leptin werden aktuell sog. Adipokine analysiert, die autokrine, parakrine oder systemische Wirkung entfalten können.

1.2.4 Metabolisches Syndrom

Die Ergebnisse der Framingham-Studie verdeutlichen, dass Übergewicht als ein unabhängiger Risikofaktor zur Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen beiträgt [43]. Komorbiditäten, vor allem das kardiovaskuläre System betreffend, können durch das Vorhandensein von Adipositas verstärkt werden [20][40][73]. Die abdominelle Adipositas zählt daher neben 4 weiteren Faktoren zu den Kriterien, die von der NCEP-AT-III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) zur Erfüllung eines metabolischen Syndroms gefordert werden:

- Hüftumfang ≥ 102 cm bei Männern oder ≥ 88 cm bei Frauen
- Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride > 150 mg/dl)
- Hyperlipidämie (HDL-C < 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen)
- hoher Blutdruck (definiert als RR $\geq 130/85$ mmHg) oder Einnahme einer blutdrucksenkenden Medikation

- Nüchtern-Plasmaglukose ≥ 110 mg/dl

Werden 3 der 5 Faktoren erfüllt, handelt es sich definitionsgemäß um ein metabolisches Syndrom [36].

1.3 Unterschiedliche Fettgewebsdepots – unterschiedliche Funktionen

1.3.1 Anatomie des Fettgewebes und Fettverteilung

Die Quantität an Fettgewebe zeigt interindividuell große Unterschiede mit einer Spannweite von 5 – 60% der Körpermasse [53]. Neben dem subkutanen Fettgewebe, welches mit über 80% den größten Anteil darstellt, gibt es noch das viszerale Fettgewebe (ca. 10-20% des totalen Fettgewebes), sowie kleinere Kompartimente, hierunter das epikardiale, intermuskuläre und intermedulläre Fettgewebe [53].

Der umgangssprachlich verwendete Begriff „Fett“ und Fettgewebe stellen hierbei zwei unterschiedliche Kompartimente dar, auch wenn die Begriffe häufig synonym verwendet werden. Das klassische „Fett“ wird gemäß der WHO zur Risikograduierung der Adipositas genutzt. Das Fettgewebe, als ein freies und nicht homogenes Kompartiment, verfügt jedoch über zahlreiche weitere Funktionen, mitunter die endokrinologische Beteiligung an multiplen metabolischen Regulationsprozessen. Ermöglicht wird dies über die besonders gute Durchblutung [73].

Dabei besteht das Fettgewebe nicht nur aus Lipiden, die ca. 80% ausmachen, sondern auch aus Proteinen, Mineralstoffen und Wasser [89]. Die weißen Adipozyten besitzen ein Zellvolumen von 20 – 200 μm und sind aus unilokulären Lipidtropfen zusammengesetzt. Das Fettgewebe besteht pro Gramm aus 1-2 Millionen Adipozyten und ca. 4-6 Millionen weiteren Zellreihen, hierunter auch multipotente Stammzellen, immunregulatorische sowie mesotheliale Zellen, letztere v.a. im viszeralen und epikardialen Fettgewebe. Zudem ist die Zusammensetzung der unterschiedlichen Zellreihen ausschlaggebend für die Adipozytokinproduktion und die interindividuellen, kulturellen und ethnischen Unterschiede [53].

1.3.2 Das epikardiale Fettgewebe

Das epikardiale Fettgewebe stammt embryologisch aus dem splanchnopleurischen Mesoderm und weist somit eine Ähnlichkeit zum viszeralen Fettgewebe auf [94]. Die starke Assoziation zum braunen Fettgewebe erklärt sich durch eine zum Teil myogene Abstammung [53]. Das parakardiale Fettgewebe bildet eine zarte Schicht über dem Perikard und stammt hingegen aus thorakal-mesenchymalen Zellen. Es gehört zum mediastinalen Fettgewebe [94].

Anatomisch betrachtet befindet sich das epikardiale Fettgewebe zwischen dem Myokard und dem Perikard, wobei der Hauptanteil in den atrio- sowie interventrikulären Sulci und an der freien Wand des rechten Ventrikels lokalisiert ist. Das epikardiale Fettgewebe umgibt gemäß den Beschreibungen von Rabkin ca. 80% des Herzens und macht ca. 20% der Herzmasse aus [76]. Es besteht, anders als bei der Skelettmuskulatur, keine Trennung zum Myokard, da ein geringer Anteil des epikardialen Fettgewebes direkt in das faszienfreie Myokard hineinzieht [94]. Somit besitzen das epikardiale Fettgewebe und das Myokard auch die gleiche Mikrozirkulation [45][94].

Diese und der entwicklungsgeschichtliche Aspekt erklären, inwiefern das Fettgewebe eine direkte systemische Wirkung erreichen kann [66]. Zu den schützenden Aufgaben des epikardialen Fettgewebes zählen seine Funktion als anatomische Leitschiene für kardiale/sympathische Nervenfasern, die Speicherung von freien Triglyzeriden, die Aufnahme von freien Fettsäuren [61][94] sowie der Schutz der Koronarien und des Myokards vor Kälte, letztere durch entwicklungsgeschichtlich starke Assoziation zum braunen Fettgewebe [66]. Zudem besitzt das epikardiale Fettgewebe die wichtige Aufgabe des Energiespeichers für das darunter liegende Myokard und verfügt über eine nicht untergeordnete Rolle im Zytokinhaushalt [94].

1.3.3 Das abdominelle Fettgewebe

Betrachtet man das abdominelle Fettgewebe, so lässt sich dies anhand der Lokalisation in ein viszerale (intraabdominell lokalisiert) und subkutanes Fettgewebe unterteilen. Das viszerale Fettgewebe ist dabei innerhalb der drei Körperhöhlen lokalisiert, hingegen das subkutane Fettgewebe den Muskeln und Knochen direkt anliegt. Die drei Körperhöhlen werden gebildet durch den intrathorakalen, den intraabdominellen und den intrapelvinen

Raum. Eine reliable und gut reproduzierbare Möglichkeit zur Erfassung des viszeralen Fettgewebes stellt die Computertomographie dar [17].

Das viszerale Fettgewebe besitzt neben der herkömmlichen Schutzfunktion der Organe und dem Wärmeerhalt zahlreiche systemische Wirkungen. Hierzu zählen Veränderungen in der Adipozytokinproduktion und der Insulinresistenz [83], die Mitwirkung in procancerogenen Stoffwechselwegen und somit die Prädisposition für bestimmte Krebsarten, wie Kolon- [69], Prostata- [38] oder Brustkrebs [87], sowie eine Erhöhung der Krankenhausverweildauer und der Krankenhausmortalität. Hierbei werden vor allem eine Reihe von pro- und antiinflammatorischen Adipozytokinen (hierunter Adiponektin, Leptin, Visfatin, Resistin, Il-6, TNF-alpha) ausgeschüttet, die allesamt mit einer Prognosemodulation bei chronischen Erkrankungen vergesellschaftet sind [28][53]. Die Expression pro-inflammatorischer Zytokine (hierunter IL-6 und IL-8) sowie freier Fettsäuren wird durch Adipositas verstärkt. Diese werden vor allem im viszeralen Fettgewebe, weniger im subkutanen Fettgewebe, sezerniert [53].

Das subkutane Fettgewebe entsteht embryologisch in der 18. Schwangerschaftswoche aus dem Mesoderm. Es besteht aus einer superficialen und einer tieferen Schicht, welche durch eine zarte Faszie getrennt werden. Neben der mechanischen und thermischen Schutzfunktion besitzt das subkutane Fettgewebe auch die Funktion als Energiespeicher [53].

1.3.4 Abhängigkeit der Fettverteilung im Hinblick auf kulturelle und geschlechtliche Aspekte

Lee et al. beschreiben, dass die Ethnizität, das Geschlecht und das Alter einen Einfluss auf die Verteilung des Fettgewebes haben [53]. Während der Anteil an intraabdominellem Fettgewebe im Vergleich zur Gesamtfettmasse bei Männern 10-20% ausmacht, liegt dieser Wert bei Frauen um die 5-10%. Männer lokalisieren das Fettgewebe vor allem im abdominalen Bereich, hingegen bei Frauen die Verteilung vor allem gluteo-femoral vorzufinden ist [53]. Die Rolle der Herkunft betrachtend beschreibt Carroll et al., dass Afroamerikaner im Vergleich zu hellhäutigen Menschen weniger viszerales Fettgewebe besitzen [16].

1.4 Die Beziehung zwischen Adipositas und Kardiovaskulären Erkrankungen

Eine prospektiv angelegte Studie aus dem Jahr 2017 vermittelt, dass unabhängig von dem gemessenen BMI die Verteilung des Fettgewebes einen signifikanten Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil besitzt [60]. Die Pathogenese der Adipositas und den kardiovaskulären Erkrankungen (englisch: cardiovascular disease; CVD) ist durch verschiedene metabolische Regulationsprozesse zu erklären [73].

Die Zunahme des viszeralen Fettgewebes bewirkt durch die Akkumulation von oxidierten LDL-Molekülen und freien Fettsäuren die Ausschüttung von Adipozytokinen, die wiederum über eine Aktivierung des Immunsystems zur metabolischen Dysbalance und ferner zur Progression kardiovaskulärer Erkrankungen führen. Erhöhte Werte dieser Adipozytokine und weiterer proinflammatorischer Botenstoffe begünstigen die Entstehung von endothelialen Dysfunktionen, Hyperkoagulabilität und systemischer Inflammation [20]. Zu den systemischen Auswirkungen zählen die Zunahme der Plasmaglukose- und insulinspiegel, ein Anstieg der peripheren Insulinresistenz sowie die Hyperlipoproteinämie, die zur Progression und Prognoseverschlechterung von kardiovaskulären Erkrankungen beitragen [20][53][75]. In diesem Kontext beschreiben Csige et al., dass eine Zunahme des Körpergewichts um 10 Kg das Risiko für eine KHK um 12% steigere [20]. Das C-reaktive Protein, als ein wesentlicher Parameter der Entzündungsreaktion, besitzt zahlreichen Studien zufolge eine starke Assoziation mit der Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse, wie myokardialen Ischämien und peripheren Gefäßerkrankungen [20].

Nicht zuletzt besitzt die Lokalisation des Fettgewebes eine besondere Rolle in der Risikostratifizierung. Gängige Publikationen zeigen, dass eine abdominelle bzw. zentrale Adipositas (androide Fettverteilung) durch metabolische Veränderungen eine Risikoerhöhung bewirken [53][92]. Aus diesen Erkenntnissen resultiert die Ermittlung des WHR, um eine Identifizierung von Patienten zu ermöglichen, bei denen eine höhere Risikokonstellation für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen vorliegt.

1.5 Obesity paradox

Fettleibigkeit wird den meisten Studien zufolge als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität angesehen. Hierunter fällt die Framingham Herz Studie, die erstmals 1948 die Ursachen und Risiken für eine koronare Herzerkrankung und Arteriosklerose identifizierte, wonach Adipositas als unabhängiger Risikofaktor zur erhöhten Mortalität beiträgt [43]. In einigen anderen Arbeiten zeigen die Ergebnisse jedoch, dass Übergewicht paradoxerweise als protektiver Faktor fungiert [34][49][57][70][96]. Diese These, also dass krankhaft gesteigerte Adipositas ein verbessertes Überleben in chronisch kranken Patientenkreisen bewirkt, wird auch als Adipositas-Paradoxon bezeichnet.

Zunehmende Kritik der letzten Jahre am Obesity Paradox beschreibt eine erhöhte Morbidität adipöser Patienten bereits im jungen kalendarischen Alter und somit eine vorzeitige biologische Alterung. Darüber hinaus wird in zahlreichen Untersuchungen von der o.g. WHO Definition abgewichen und ein Vergleich hochgradig gefährdeter Untergewichtiger mit Normalgewichtigen als Grundlage gewählt, höheres Körpergewicht als protektiv anzusehen. Das Adipositas-assoziierte Risiko hingegen beschreibt ausschließlich den Morbiditäts- und Mortalitätsanstieg von Adipösen im Vergleich zu Normalgewichtigen (Abbildung 1).

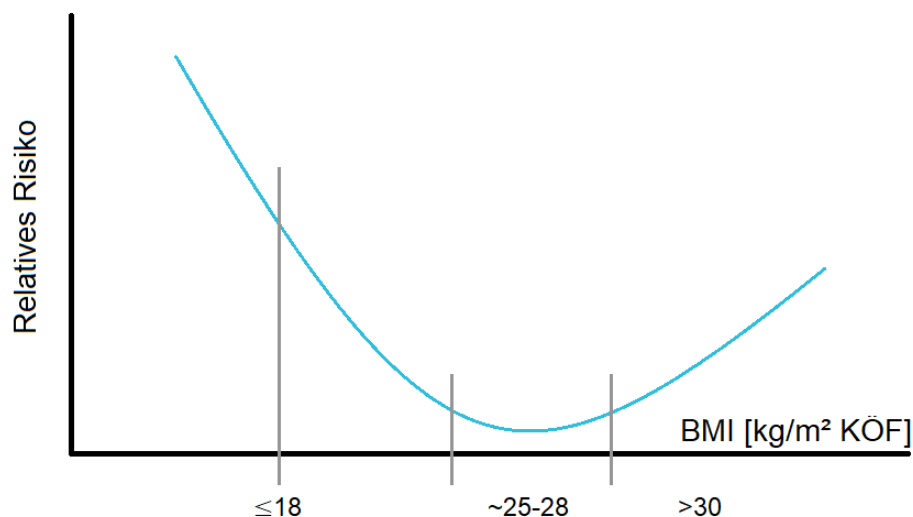


Abbildung 1: Relation zwischen relativem Risiko und BMI ("U-shape"-Kurve; BMI unterteilt in Untergewicht-Normgewicht-Übergewicht; BMI [kg Körpergewicht/ m²] = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; KÖF = Körperoberfläche)

1.6 Aortenklappenstenose

1.6.1 Definition und Symptome

Die Aortenklappe markiert die Grenze zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta und besteht physiologisch aus drei halbmondförmigen Taschen. Ihre (vorrangige) Funktion ist die Gewährleistung eines unidirektionalen Blutflusses in Richtung der Aorta und der weiteren Körperorgane [79]. Dabei ist sie aufgrund der hohen Turbulenzen im linksventrikulären Ausflusstrakt sowohl besonderen hämodynamischen als auch mechanischen Anforderungen ausgesetzt [79]. Die Aortenklappenstenose lässt sich definieren als ein Herzklappenfehler, die infolge einer pathologischen Nachlasterhöhung durch Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche zunächst zu einer kompensatorischen Hypertrophie des linksventrikulären Myokards, später zur Dekompensation mit Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) führt [21][79].

Die Aortenklappenstenose stellt den häufigsten behandlungsbedürftigen Herzklappenfehler in Europa und Nordamerika dar [12][42]. Mit steigendem Alter nimmt die Häufigkeit der Aortenklappenstenose zu [21][67][79]. Schätzungen zufolge beträgt die Prävalenz einer hochgradigen Aortenklappenstenose ca. 1,5 Millionen Erkrankte in Europa [95]. Gemäß Nkomo et al. beobachtet man bei ca. einem Achtel der Patienten über dem 75. Lebensjahr eine hochgradige Kalzifizierung an der Aortenklappe [67].

Die Symptomtrias der Aortenklappenstenose besteht aus Dyspnoe, Synkope und pectanginösen Beschwerden [13][21].

1.6.2 Klassifikation, Pathophysiologie und Therapie

Die angeborenen Aortenklappenstenosen entstehen zwischen der 5. und 7. Lebensdekade. Zu den erworbenen Aortenklappenstenosen zählt die entzündlich-degenerative und senile Form. Ursachen degenerativer Aortenklappenstenosen ist das rheumatische Fieber [42].

Der auskultatorische Leitbefund der Aortenklappenstenose ist ein spindelförmiges raues Systolikum mit punctum maximum im 2. Interkostalraum rechts parasternal mit Fortleitung des Geräuschs in die Karotiden. Je markanter die Stenose ist, umso stärker verlagert sich das Geräusch in die Spätsystole [21][42][82].

Die senile Variante der Aortenklappenstenose tritt vor allem bei Patienten im Alter über 70 Jahren auf und ist ätiologisch gesehen mit ca. 50% die häufigste Form der Stenose [42]. Sie entsteht durch Ablagerungen von Kalk und Lipiden an den Taschen der Klappe, die zur Aktivierung des Immunsystems mit reaktiver Entzündung und Umbau der Klappe führen, welche einen Druckgradienten über der stenotischen Klappe bewirken.

Eine Einteilung gemäß der Lokalisation ist möglich in valvuläre, sub- und supravalvuläre Stenosen. Die valvuläre Stenose betrifft unmittelbar den Klappenapparat. Als subvalvuläre Stenosen werden diejenigen bezeichnet, die sich unterhalb der Klappenebene befinden. Die supravalvulären Stenosen liegen oberhalb des Klappenapparats und betreffen den linksventrikulären Ausflusstrakt [82]. Aortenklappenstenosen, die direkt den Klappenapparat betreffen, werden als primäre Stenosen bezeichnet. Diejenigen Stenosen, die auf dem Boden einer Kardiomyopathie entstehen (z.B. die hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie), werden als sekundäre beziehungsweise funktionelle Stenosen bezeichnet, da die Klappe hier vor allem nur passiv aufgrund der kardialen Hypertrophie eingengt und in der Funktion beeinträchtigt wird [42][82].

Die Therapie der Aortenklappenstenose erfolgt stadien- bzw. symptomabhängig. Die Therapie der Wahl bei hochgradiger Aortenklappenstenose und guter Prognose des Patienten ist der chirurgische Aortenklappenersatz mit biologischen oder chirurgischen Prothesen [26]. Bei reduzierter Lebensqualität, chronischer Erkrankung oder erhöhtem Risikoprofil kann heute ein interventioneller Ersatz in Kathetertechnik (TAVI) angeboten werden. Für Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenose mit hohem perioperativem Risikoprofil steht der katheterinterventionelle Aortenklappenersatz seit 2002 zur Verfügung [18][19][35][50]. Aktuell erfolgen Therapieausweitungen für intermediäres Risiko [26][56][59]. Seit der Einführung der TAVIs verzeichnete das katheterbasierte Verfahren durch Verringerung des perioperativen Risikos rapide steigende Fallzahlen bezüglich der Implantation [26][54]. Ausgehend von Europa wurde das Verfahren weltweit anerkannt und angewandt [8].

Bei sukzessive steigenden Prävalenzen der hochgradig, symptomatischen Aortenklappenstenose bei den ≥ 75 -Jährigen bietet die Therapievariante eine im Kontext der Inoperabilität und Multimorbidität sichere Alternative gegenüber dem

konventionellen, operativen Aortenklappenersatz (AKE) [91]. Die PARTNER-I-B-Studie zeigte eine Überlegenheit von TAVIs im Hinblick auf eine konservative Therapie bei inoperablen Patienten [26][47][54][55]. Die PARTNER-1-A sowie die CoreValve-High-Risk-Studie publizierten eine definitionsabhängige Nicht-Unterlegenheit der TAVIs gegenüber dem konventionell-chirurgischen-Aortenklappenersatz [91]. Seit 2015 erweiterte sich die Indikationsspanne im Rahmen der PARTNER II- sowie der SURTAVI-Studie vorab auf Patientenkollektive mit mittlerem operativem Risiko [35][56][59][80]. Die zuletzt veröffentlichte PARTNER-III-Studie und das Evolut-Low-Risk-Trial publizierten eine Nicht-Unterlegenheit der TAVI-Prozedur in Niedrigrisikokollektiven im Gegensatz zum konventionell-chirurgischen Aortenklappenersatz [58][74], wobei beiden Studien ein Bias durch industrielle Förderung vorgeworfen wird.

Die Entscheidung für eine kathetergestützte Intervention wird im Heartteam, bestehend aus Herz- und Gefäßchirurgen, Kardiologen sowie Anästhesisten in Abwägung der Komorbiditäten und dem periprozeduralen Risiko in jedem Fall individuell getroffen [26]. Die Implantation erfolgt je nach Gefäßstatus von transfemoral oder transapikal. Vorteile sind die geringere Invasivität sowie die Durchführbarkeit bei einem wachen Patienten in leichter Analgosedierung mit dem Verzicht auf eine Intubationsnarkose.

Besteht keine Prognose des Patienten und ist eine lediglich palliative Therapie indiziert, kann eine Aortenklappenstrenkung/-dilatation als ultima-ratio-Therapie angeboten werden.

1.6.3 Nichtinvasive Diagnostik

Mit Hilfe der transthorakalen beziehungsweise transoesophagealen Echokardiographie lässt sich die Aortenklappenstenose darstellen und in der Schwere quantifizieren [6][62].

Demnach liegt eine schwere Aortenklappenstenose vor, wenn über der Aortenklappe

- der mittlere Druckgradient > 40 mmHg,
- die Flussgeschwindigkeit $> 4,0$ m/s
- und die Klappenöffnungsfläche $< 1,0$ cm² groß ist.

1.6.4 Mehrschicht-Computertomographie

Die präprozedurale Bildgebung mittels Mehrschicht-Computertomographie (kurz CT) vor einer geplanten Intervention an der Aortenklappe besitzt eine Schlüsselfunktion in der Planung der TAVI-Prozedur [10]. Das Mehrschicht-CT erlaubt durch die detaillierte Betrachtung die exakte Bestimmung des Gefäßzugangs, die genaue Anatomie der Aorta, insbesondere der Iliakal- und Femoralarterien, sowie die komplette planimetrische Darstellung der Aortenklappen- und Wurzelanatomie [51]. Zudem stellt sie aufgrund der hohen Reproduzierbarkeit der Schnittbilder den Goldstandard in der Diagnostik hinsichtlich der Fettgewebsbestimmungen dar [17] und kann im Rahmen dieser Arbeit ohne zusätzliche Belastung des Patienten dahingehend ausgewertet werden.

Neben dem Mehrschicht-CT bildet die kardiale Computertomographie ein modernes Röntgenstrahlen-basiertes Verfahren und eine nicht-invasive Alternative gegenüber einer Herzkatheteruntersuchung. Durch den technologischen Fortschritt und die Entwicklung eines 256-Schichten-Spiral-CT (sogenanntes FLASH-CT) sowie Triggerung der Untersuchung mittels EKG wurden Probleme, wie das Pulsieren des Herzens und das sich ständige Bewegen der Herzkranzarterien behoben. Das FLASH-CT besteht aus zwei CT-Geräten, sodass zwei Bildsysteme in einem Gerät gekoppelt werden (Dual-Source-Technik). Durch eine Optimierung der Bildqualität wird die Aussagekraft der Untersuchung erhöht, mit dem zusätzlichen Vorteil der geringeren Strahlenbelastung [14]. Die Strahlendosis variiert hierbei je nach Fragestellung oder zusätzlichen Faktoren wie Körpergröße/ Körpergewicht und liegt im Vergleich zu herkömmlichen CT-Schnittbildern bei ca. 0,2 – 0,3 mSv. Zum Vergleich liegt die Strahlenbelastung in einer Röntgenuntersuchung des Thorax (in 2 Ebenen) bei ca. 0,1 mSv, die natürliche Strahlenbelastung pro Jahr bei ca. 2,5 mSv [15].

Das Mehrschicht-CT besitzt die Hauptrolle in der Planung einer TAVI. Hierbei werden der Gefäßdurchmesser, potentielle Gefäßtorsionen oder Kinking entlang der Aorta ebenso dargestellt, wie die Kuspinität, der Verkalkungsgrad, die Klappenöffnungsfläche bzw. der Stenosegrad der Aortenklappe [51]. Hierdurch gelingt die Ermittlung der passenden Größe der Klappenprothese, um das Komplikationsrisiko, hier vor allem die paravalvuläre Insuffizienz, zu minimieren.

Limitationen, denen das Kardio- bzw. Mehrschicht-CT ausgesetzt ist, sind die verringerte Aussagekraft bei Patienten mit höheren Herzfrequenzen oder schweren Kalzifizierungen der Aortenklappe.

1.6.5 Invasive Diagnostik

Die Koronarangiographie zur Bestimmung des Gefäßstatus und Beurteilung der Operabilität ist präprozedural vor einer geplanten TAVI indiziert. Hierbei lässt sich zudem anhand der Laevokardiographie die LVEF und die Gradienten über der Aortenklappe ermitteln. Potentielle Engstellen werden somit versorgt und das Komplikationsrisiko periprozedural gesenkt.

1.6.6 Perioperative Risikostratifizierungen anhand Scoringssystemen

Scoringssysteme ermöglichen die Abschätzung und Aussage über perioperative Mortalität, Morbidität und die Lebenserwartung. Hierbei wird anhand verschiedener Parameterkonstellationen, wie dem Alter, der Größe, dem Gewicht, Komorbiditäten, kardiovaskulären Risikofaktoren, extrakardialen Organerkrankungen, operativen Eingriffen in der Vorgeschichte sowie Laborwerten eine individuelle Abschätzung des perioperativen Risikos erstellt. Zu den zwei gängigen Systemen gehört der EuroScore sowie der STS-Score, weshalb sie leitliniengerecht routinemäßig vor Transkatheter-Aortenklappen-Implantationen angewendet werden [5].

Auffallend ist, dass kardiovaskuläre Risikokalkulationen nur sehr limitiert auf metabolische Aspekte des Patienten eingehen, obwohl diese ein Hauptrisiko in der Pathogenese der Erkrankungen darstellen. Für die vorliegende Dissertation wurde der EuroScore II genutzt, um die Ergebnisse in den einzelnen Adipositas-Graden mit den Risikokalkulationen zu vergleichen. Limitationen lassen sich in jedem Scoring dadurch erkennen, dass Fortschritte in der Medizin (geänderte Operationstechniken, verschiedene Zugangswege, minimalinvasive Verfahren) nicht ausreichend abgebildet werden. Hinzu kommt, dass sich aufgrund des demographischen Wandels das Patientenkollektiv verändert und somit Körpergröße und -gewicht keine exakte Abbildung mehr ermöglichen. Die Körperoberfläche, der BMI oder eine exaktere Erfassung der Adipositas, beispielsweise durch die Angabe einzelner Fettgewebsflächen, werden nicht berücksichtigt, besitzen jedoch eine nicht untergeordnete Rolle an der Risikokalkulation.

Zur genaueren Vergleichbarkeit der Patienten und ihrer Erkrankungsschwere wurde der EuroScore dahingehend in der vorliegenden Dissertation mitberücksichtigt.

1.6.6.1 EuroScore

Der EuroScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) wurde 1999 publiziert und stellt ein Scoringssystem bestehend aus 17 Risikoparametern dar, von denen 9 patientenabhängig, 4 kardial der Situation entsprechend und weitere 4 operationsabhängig sind [63]. Dabei werden beim EuroScore I zwei verschiedene Modelle der Risikoabschätzung verwendet: der additive EuroScore sowie der logistische EuroScore. Für die additive Variante werden die einzelnen, auf den Patienten zutreffenden Risikoparameter addiert und der Punktwert bestimmt, um anhand dessen die Risikoabschätzung und das Mortalitätsrisiko zu ermitteln (Tabelle 3):

Punktwert	Risikoabschätzung	Erwartetes Mortalitätsrisiko in %
1 - 2	Niedriges Risiko	1,27 – 1,29
3 - 5	Mittleres Risiko	2,90 – 2,94
≥ 6	Hohes Risiko	10,93 – 11,54

Tabelle 3: Risikoabschätzung sowie Mortalitätsrisiko anhand des EuroScore (modifiziert nach Tab. 3: Application of scoring system, aus European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE), 1999) [65]

Der logistische EuroScore bedarf einer komplexen Berechnung und kann daher nur an einem Computer durchgeführt werden. Dabei liegt der ermittelte Wert für die Risikoabschätzung höher als in der additiven Berechnung [63], sodass der EuroScore I im Jahr 2011 zum EuroScore II modifiziert wurde, um eine bessere Abbildung der perioperativen Sterblichkeit zu ermöglichen.

1.6.6.2 The Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score

Der STS-Score wurde 1994 in den USA entwickelt und dient zur präoperativen Risikoabschätzung vor herzchirurgischen Eingriffen [3]. Er wurde 2007 publiziert und ist seitdem anhand frei zugänglicher STS-Online-Rechner anwendbar [63]. Hierbei umfasst der Score laut aktuellstem Stand 58 Parameter, die in jeweils mehrere Subgruppen unterteilt werden. Neben der Mortalität als primären Endpunkt umfasst der STS auch weitere Faktoren, wie die 30-Tages-Mortalität, Stroke-Aufenthalte, eine Niereninsuffizienz, Reoperationen, eine prolongierte Beatmungsdauer sowie die Krankenhausverweildauer [63][85][90].

2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie ist es, die Bedeutung von epikardialer, viszeraler und subkutaner Fettgewebsverteilung im Hinblick auf das 30-Tage- sowie für das 1-Jahres-Überleben von Patienten nach TAVI-Prozedur zu analysieren. Die Ergebnisse sollen in den Kontext der erwarteten Mortalitätswahrscheinlichkeit anhand des EuroScore II gestellt werden. Vor dem Hintergrund der chronisch erkrankten und seneszenten Patienten soll die Bedeutung/ das Vorhandensein eines Obesity-Paradoxes in Bezug auf unterschiedliche Fettgewebskompartimente analysiert werden. Der Hintergrund für den Follow-up-Zeitraum von einem Jahr wurde aufgrund des hohen mittleren Alters der TAVI-therapierten Patienten gewählt.

2.1 Primärer Endpunkt

Besteht eine Korrelation zwischen dem 30-Tage- bzw. 1-Jahres-Überleben mit der Quantität epikardialer, viszeraler oder subkutaner Fettgewebmassen bei Patienten, die mit einer TAVI-Prozedur behandelt werden?

2.2 Sekundäre Endpunkte

- Bestehen Diskrepanzen zwischen der anhand des EURO-Score II erwarteten vs. beobachteten Mortalität bei Patienten, die mit einer TAVI-Prozedur behandelt wurden?
- Wird ein reduziertes Langzeitüberleben in der TAVI-Kohorte mit steigendem Body-Mass-Index beobachtet?
- Besteht eine Korrelation von Inflamationsmarkern im Serum mit den unterschiedlichen BMI-Subgruppen, bei Patienten die mittels TAVI behandelt werden?
- Lassen sich Unterschiede in der Häufigkeit periprozeduraler Komplikationen in den BMI-Subgruppen erkennen?
- Besteht eine Korrelation vom Auftreten klinisch symptomatischer Schlaganfälle bzw. neurologischer Komplikationen mit der Quantität viszeraler Fettgewebmassen bei Patienten, die mittels TAVI therapiert werden?

- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten vaskulärer Ereignisse mit der Quantität viszeraler Fettgewebmassen innerhalb der TAVI-Kohorte?

3 Studiendesign, Patienten, Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Wir führten eine retrospektive „all-comers“-Studie an der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie durch. In diese Untersuchung wurden alle adulten Patienten mit vorliegendem CT-Scan der Jahre 2011 bis 2017 eingeschlossen, die eine TAVI-Prozedur erhalten haben. Als Ausschlusskriterium galt eine nicht vorliegende CT-Untersuchung des Thorax und/oder Abdomen. Patienten, die eine Teilnahme an einem Telefoninterview ablehnten, wurden ohne Interviewdaten nur entsprechend Ihres Lebensstatus in der Analytik fortgeführt.

3.2 Votum der Ethikkommission

Für die vorliegende, retrospektive Studie wurde durch die Ethikkommission eine Genehmigung erteilt (Aktenzeichen: 196/17).

3.3 Datenerhebung und Follow-up

Die Parameter der 403 Patienten wurden aus der hausinternen KAOS® -Datenbank sowie der intensivmedizinischen Datenbank IMESO® gewonnen. Das Langzeitüberleben wurde durch Telefoninterviews ermittelt. Als Todesursache wurden kardiovaskuläre sowie nicht-kardiovaskuläre Ursachen differenziert. Die Datenerfassung erfolgte mittels Microsoft Excel®.

3.4 Statistische Analyse

Die Analyse der Daten erfolgte mit Microsoft Excel®, SigmaPlot 10.0® und SigmaStat 3.5® für Windows 10®. Kontinuierliche, normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert +/- Standardabweichung (SD) angegeben. Nicht-normalverteilte, kontinuierliche Variablen hingegen wurden mit dem Median, sowie dem 25%- und 75%-Quartil dargestellt.

Parametrische, normalverteilte Variablen von zwei unabhängigen Stichproben wurden mit dem Student's-t-Test analysiert, hingegen die Analyse von nicht-parametrischen, nicht-normalverteilten Variablen mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests erfolgte.

Der Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben erfolgte durch die einfaktorielle Varianzanalyse. Kategorische Variablen wurden mithilfe des Pearson's Chi-Quadrat-Test, bei unzureichender Stichprobengröße durch den Fisher's-Exact-Tests analysiert. Das Ausmaß des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Stichproben erfolgte mithilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten. Die Analyse der Überlebensdaten erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analyse. Die Bedeutung der Fettgewebsverteilung hinsichtlich der 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität wurde mittels univariater und multivariater Regressionsanalyse ermittelt und als ODDS-Ratios dargestellt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % ($p < 0,05$) wurde die Nullhypothese verworfen und der Unterschied zwischen den verglichenen Daten als signifikant angesehen.

3.5 Patientencharakteristika

Die erhobenen Charakteristika, Zeitpunkte und Maßeinheiten geben Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6 wieder.

Kategorie	Einheit
Alter	Jahre
Geschlecht	männlich / weiblich
BMI	kg/m ²
Größe	Meter
Gewicht	kg
Krankenhaus-Verweildauer	Tage
Intensiv-Verweildauer	Tage
Beatmungsdauer	Tage

Tabelle 4: Patientencharakteristika (Stammdaten und Verweildauer; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter)

Vormedikation	Kategorie
Betarezeptoren-Blocker	Bisoprolol Metoprolol Carvedilol Nebivolol Atenolol
ACE-Hemmer	Ramipril Enalapril Lisinopril
Sartane (= Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)	ja / nein
Kalziumkanalantagonisten	ja / nein
Alpha-2-Agonisten	ja / nein
Statine	ja / nein
Aldosteronantagonisten	ja / nein
Insuline	ja / nein
Orale Antidiabetika	Metformin Glimepirid Sitagliptin
ASS (Aspirin)	ja/nein
ADP-Rezeptorantagonisten	Clopidogrel Ticagrelor Prasugrel
DOAKs	Apixaban Edoxaban Rivaroxaban Dabigatran
Niedermolekulares/ unfraktioniertes Heparin	ja / nein

Tabelle 5: Vormedikation (ACE = Angiotensin converting enzyme; ADP = Adenosindiphosphat; DOAK = direkte orale Antikoagulantien)

Kardiovaskuläres Risikoprofil/ Begleiterkrankungen	Kategorie
CCS-Stadium	CCS-Stadium I / II / III
NYHA-Stadium	NYHA-Stadium I / II / III / IV
Koronare Herzerkrankung	1-Gefäß-Erkrankung +/- Hauptstammstenose 2-Gefäß-Erkrankung +/- Hauptstammstenose 3-Gefäß-Erkrankung +/- Hauptstammstenose
Arterielle Hypertonie	ja / nein
Diabetes Mellitus	ja / nein
Hyperlipoproteinämie	ja / nein
Pulmonal Arterielle Hypertonie	ja / nein
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	ja / nein
Lungenfibrose	ja / nein
Lungentransplantation	ja / nein
Nikotinabusus	Raucher Ex-Raucher unbekannt
Schlaganfall	ja / nein
pAVK / cAVK	ja / nein
Z.n. Herz-Operation	ja / nein
Porzellanaorta	ja / nein

Tabelle 6: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen/ Komorbiditäten/ vorhergehende Interventionen (CCS= Canadian Cardiovascular Society; NYHA = New York Heart Association; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; cAVK = cerebrale arterielle Verschlusskrankheit; Z.n. = Zustand nach)

3.6 Präinterventionelle Diagnostik

Die messungsunabhängigen Parameter ließen sich aus der KAOS®-Datenbank ermitteln. Hierbei sind vor allem die Parameter von Relevanz, die präoperativ zur genauen Indikationsstellung und Abschätzung des periprozeduralen Risikos aufgenommen wurden. Dabei wurden die Patienten in unterschiedlichen oder demselben stationären Aufenthalt invasiven und nicht-invasiven Untersuchungen zugeführt, die im Weiteren aufgelistet werden sollen. Als Risikomarker wurde der Euro-Score-II verwendet.

3.6.1 Laborkontrollen

Folgende Laborwerte wurden im Rahmen der Untersuchung als Beginn-, Minimal- und Maximalwert analysiert:

- das kleine Blutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Hämatokrit, Thrombozyten)
- Inflammationsparameter (C-reaktives Protein (CRP), Laktat)
- Gerinnungsparameter (Quick-Wert)

- Transaminasen (Alanin-Amino-Transferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyltransferase (γ GT))
- Fettstoffwechselfparameter (Gesamtcholesterin, Triglyceride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin)
- Nierenretentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR))

3.6.2 Echokardiographie

Bestandteil der präoperativen Diagnostik ist die transthorakale Echokardiographie (TTE), die gegebenenfalls mit einer invasiveren transoesophagealen Echokardiographie (TEE) erweitert wurde. Parameter wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und relevante Klappenvitien an der Aorten-, Mitralk- und Trikuspidalklappe wurden somit bestimmt und jeweils als Klappeninsuffizienzen, -stenosen oder kombinierte Vitien angegeben, die dann in die Datenerfassung mit aufgenommen wurden.

3.6.3 Koronarangiographie

In individuellen Fällen dient die Koronarangiographie präoperativ zur genauen Quantifizierung des periprozeduralen Risikos. In die Datenerfassung ging sie durch Graduierung in eine Ein-, Zwei- bzw. Drei-Gefäßerkrankung mit oder ohne Beteiligung des Hauptstammes ein.

3.6.4 CT-Thorax und CT-Abdomen

Das Mehrschicht-CT des Thorax und des Abdomens wurde präinterventionell bei 403 Patienten erstellt und bildete die Grundlage für die Ermittlung der einzelnen Messparameter. Bei acht Patienten konnten keine Aufnahmen aus der Datenbank des Universitätsklinikums entnommen werden, so dass diese Patienten aus der Analytik ausgeschlossen wurden. Die abdominalen Mehrschichtaufnahmen ließen sich aufgrund der abweichenden Schnittbilder bzw. der diagnostischen Ungenauigkeit bei der Erstellung dieser für die Ermittlung der Gesamtfläche des Abdomens und daraus resultierend der Fläche des subkutanen Fettgewebes lediglich bei 368 Patienten verwerten. Bei 13 Patienten gelang die Ermittlung der subkutanen Fettgewebisdurchmesser aufgrund der postdiagnostischen Beschneidung der Datensätze nicht.

3.7 Ermittlung der kardialen und abdominalen Messparameter

Zur Erhebung der Daten für die Verteilung von epikardialem, viszeralem und subkutanem Fettgewebe wurde das Programm Infinitt® des Herstellers INFINITT Healthcare Co. (Korea) genutzt. Hierfür wurden zwei standardisierte Ebenen anhand der computertomographischen Aufnahmen der Patienten festgelegt, von denen eine die mittpapilläre und die andere die Abgangsebene der Arteria Mesenterica superior (AMS) darstellt.

Die kardialen Parameter wurden in der mittpapillären Ebene ermittelt. Hierzu wurde bei jedem Patienten das erstmalige Auftreten der Papillarmuskeln, sowie deren Verschwinden mittels Schnittbildreihenfolge festgehalten und daraus die mittlere Ebene abgeleitet. Anschließend wurden in der ermittelten Schnittbildebene acht Messungen durchgeführt, hierunter:

- die Gesamtfläche des Herzens [mm^2] (siehe Abbildung 2)
- die Gesamtfläche des Thorax [mm^2] (siehe Abbildung 2)
- die Gesamtfläche des epikardialen Fettgewebes [mm^2] (siehe Abbildung 3)
- die Septumdicke [mm] (siehe Abbildung 4)
- der rechts- und linksventrikuläre Myokarddurchmesser [mm] (siehe Abbildung 4)
- der gesamte rechts- und linksventrikuläre Wanddurchmesser inklusive epikardialem Fettgewebe [mm] (siehe Abbildung 4)

Zur Ermittlung der isolierten Myokardfläche wurde das epikardiale Fettgewebe von der Gesamtfläche des Herzens abgezogen.

Die Abgangsebene der Arteria Mesenterica Superior stellte die zweite standardisierte Ebene zur Gewinnung der Flächen von viszeralem und subkutanem Fettgewebe dar. Hierfür wurde in den Schnittbildern die Abgangsstelle der Arteria Mesenterica Superior aufgesucht und in der Ebene fünf manuelle Messungen durchgeführt:

- die Gesamtfläche vom Abdomen in der AMS-Ebene [mm^2] (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6)
- die „äußere“ abdominale Fläche (ohne Einbeziehung von Haut und subkutanem Fettgewebe) [mm^2] (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6)

- die „innere“ abdominelle Fläche (ohne Haut, subkutanes Fettgewebe, Knochen und Muskulatur) [mm²] (siehe Abbildung 6 und Abbildung 7)
- der sagittale Durchmesser des subkutanen Fettgewebes [mm] (siehe Abbildung 7)
- die Gesamtfläche des viszeralen Fettgewebes [mm²] (siehe Abbildung 7)

Die Fläche des subkutanen Fettgewebes erhielt man durch Subtraktion der „äußeren“ abdominellen Fläche von der Gesamtfläche. Für die Analyse der Gesamtfettgewebsummenge wurden die einzelnen kardialen, viszeralen und subkutanen Fettgewebsareale aufsummiert.

Zur Ausschaltung potentieller Störvariablen, wie etwa der Muskelmasse oder der kleinen Körpergröße, die durch den BMI nicht adäquat abgedeckt werden kann, wurden während der Ergebnisdiskussion die einzelnen Fettgewebsareale auf die Körperoberfläche bezogen. Hierfür wurde die Formel nach Dubois verwendet [24]:

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = 0.007184 \times \text{Körpergröße [cm]}^{0.725} \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0.425}$$

Die untenstehenden Abbildungen illustrieren die Messungen der einzelnen Areale:



Abbildung 2: Ermittlung der Fläche für den Thorax (hier: 79177,58 mm²) sowie der kardialen Gesamtfläche (hier: 14952,32 mm²; mm² = Quadratmillimeter)

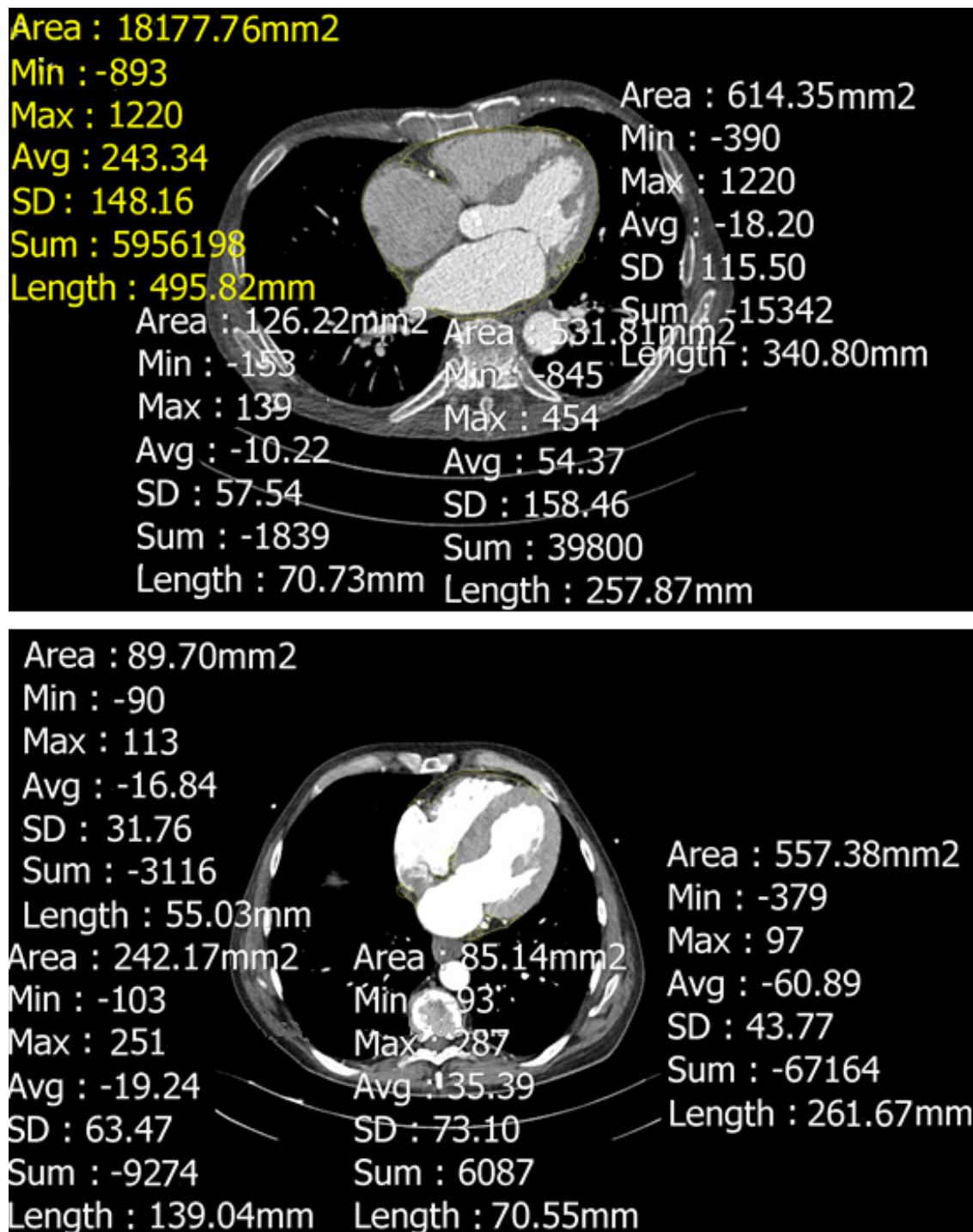


Abbildung 3: Messung der epikardialen Fettgewebsareale. Obere Abbildung: Durch Aufsummieren der manuell ermittelten Fettgewebsareale resultiert eine Gesamtfläche von 19450,14 mm². Untere Abbildung: Ein Aufsummieren der einzelnen Flächen ergibt eine Gesamtfläche von 974,39 mm² für das epikardiale Fettgewebe. (mm² = Quadratmillimeter)

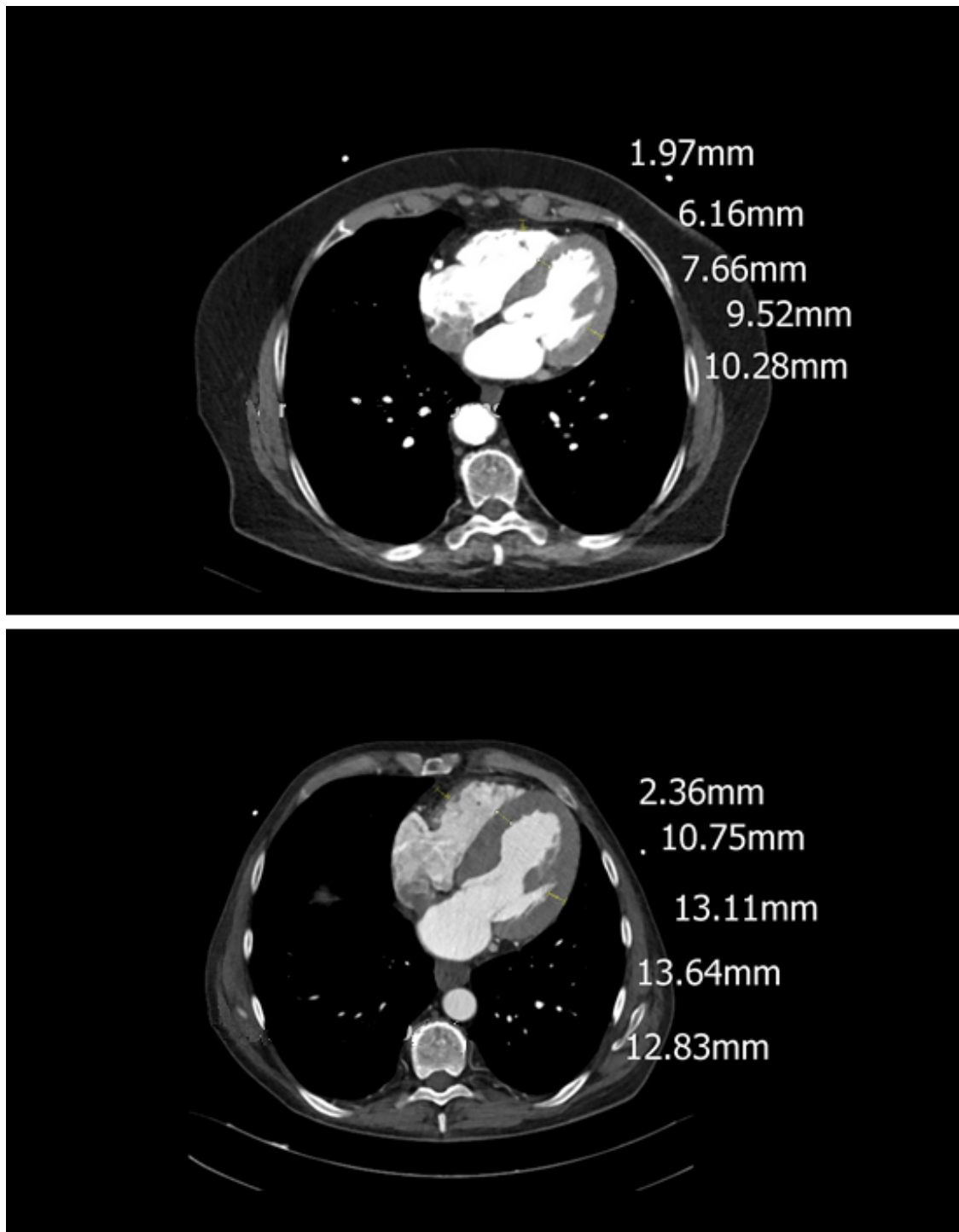


Abbildung 4: Messung der kardialen Parameter in der mittpapillären Ebene: Septumdicke (obere Abbildung: 7,66 mm), rechts- (obere Abbildung: 1,97 mm) und linksventrikuläre Myokarddurchmesser (obere Abbildung: 9,52 mm) sowie die gesamten rechts- und linksventrikulären Wanddurchmesser inklusive dem epikardialen Fettgewebe (obere Abbildung: 6,16 mm; 10,28 mm; mm= Millimeter)

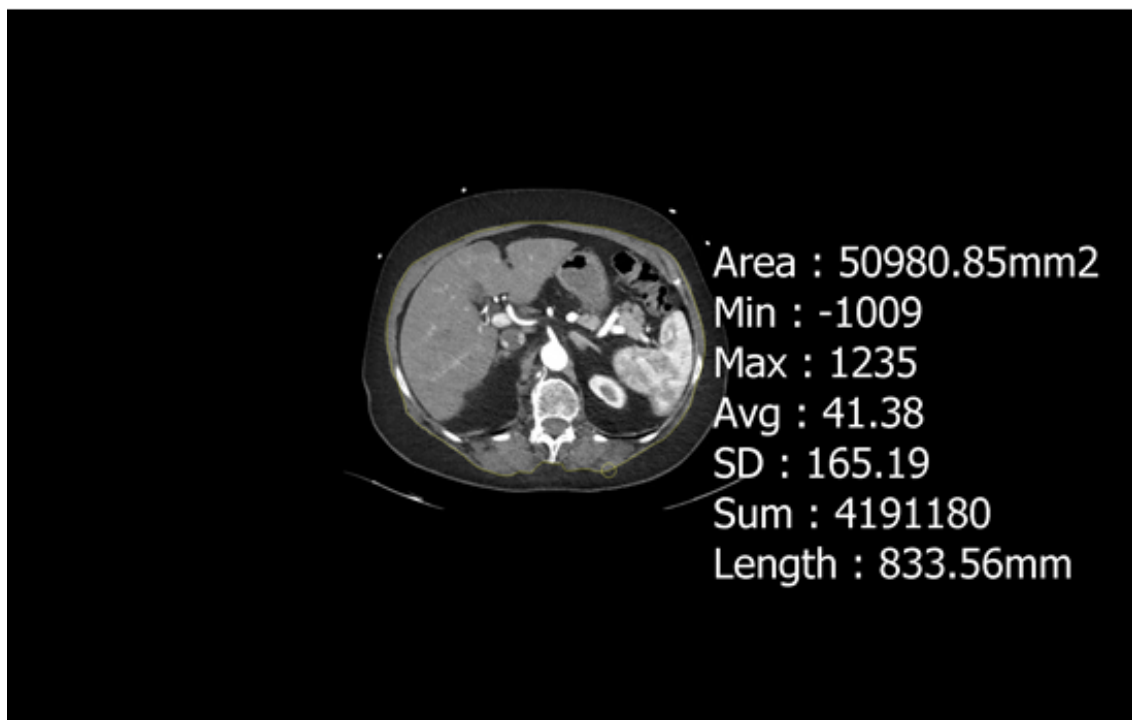
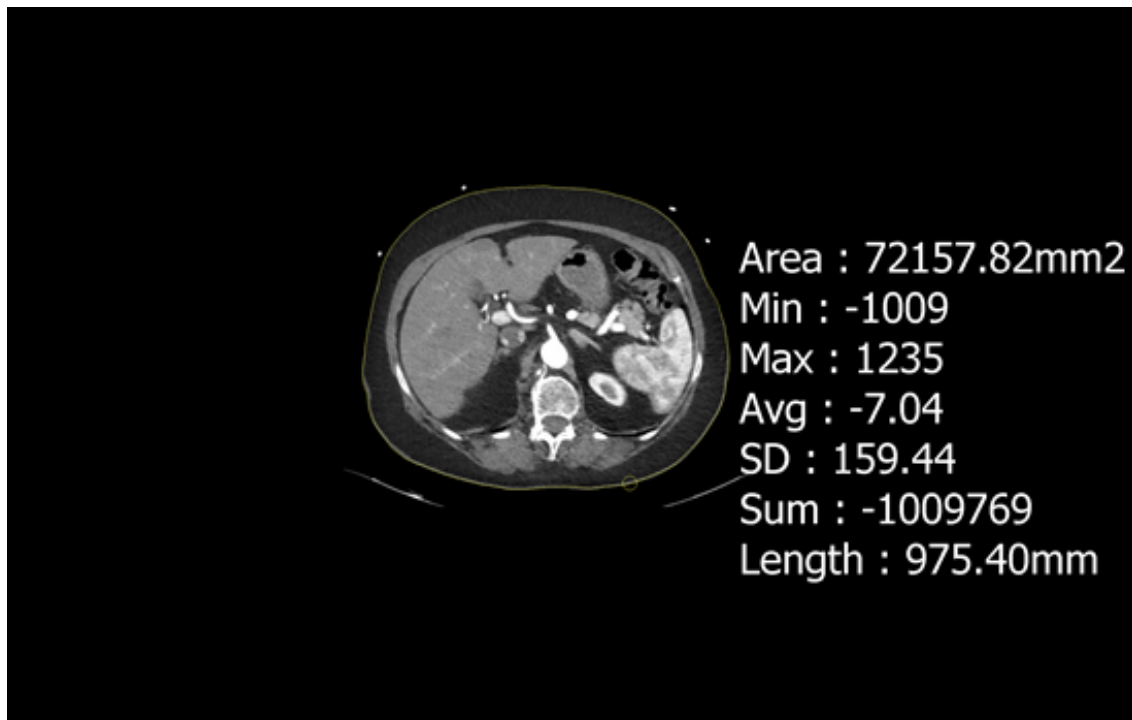


Abbildung 5: Subkutane Fettgewebsfläche. Ermittlung der Gesamtfläche des Abdomens (obere Abbildung: 72157,82 mm²) sowie der "äußeren" abdominellen Fläche (untere Abbildung: 50980,85 mm²). Eine Subtraktion der „äußeren“ abdominellen Fläche von der Gesamtfläche ergibt die Fläche für das subkutane Fettgewebe. (mm² = Quadratmillimeter)

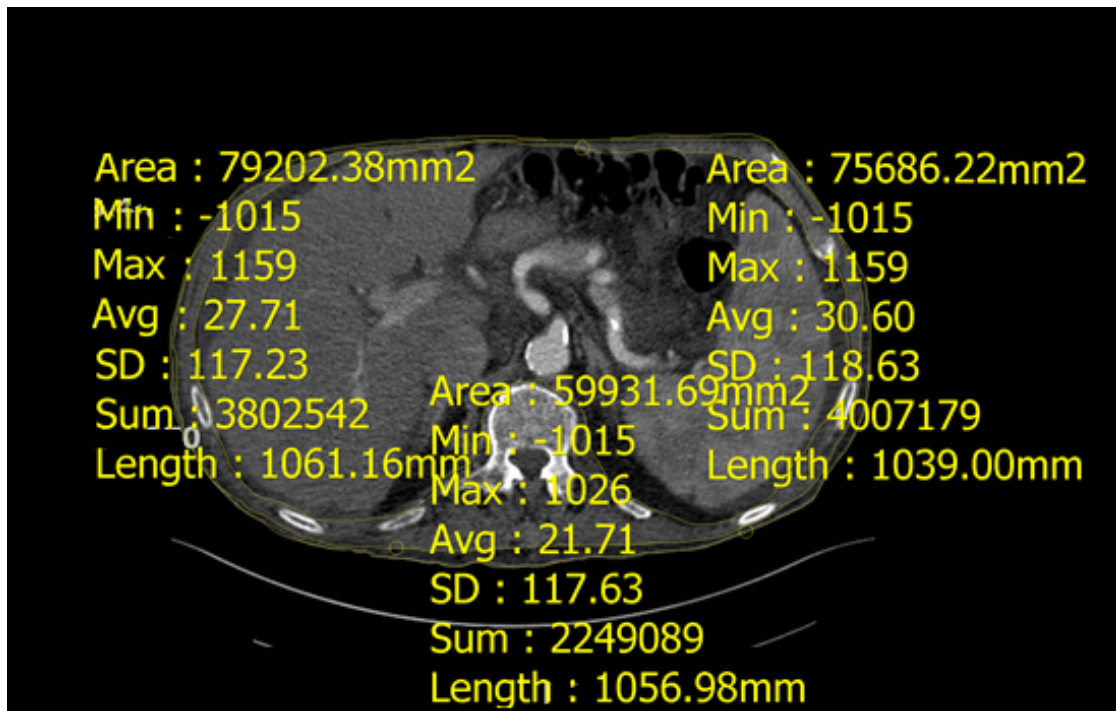


Abbildung 6: Messung der abdominellen Gesamtfläche (79202,38 mm²), der „äußeren“ abdominellen Fläche (hier: 75686,22 mm²) sowie der „inneren“ abdominellen Fläche (hier: 59931,69 mm²; mm² = Quadratmillimeter)

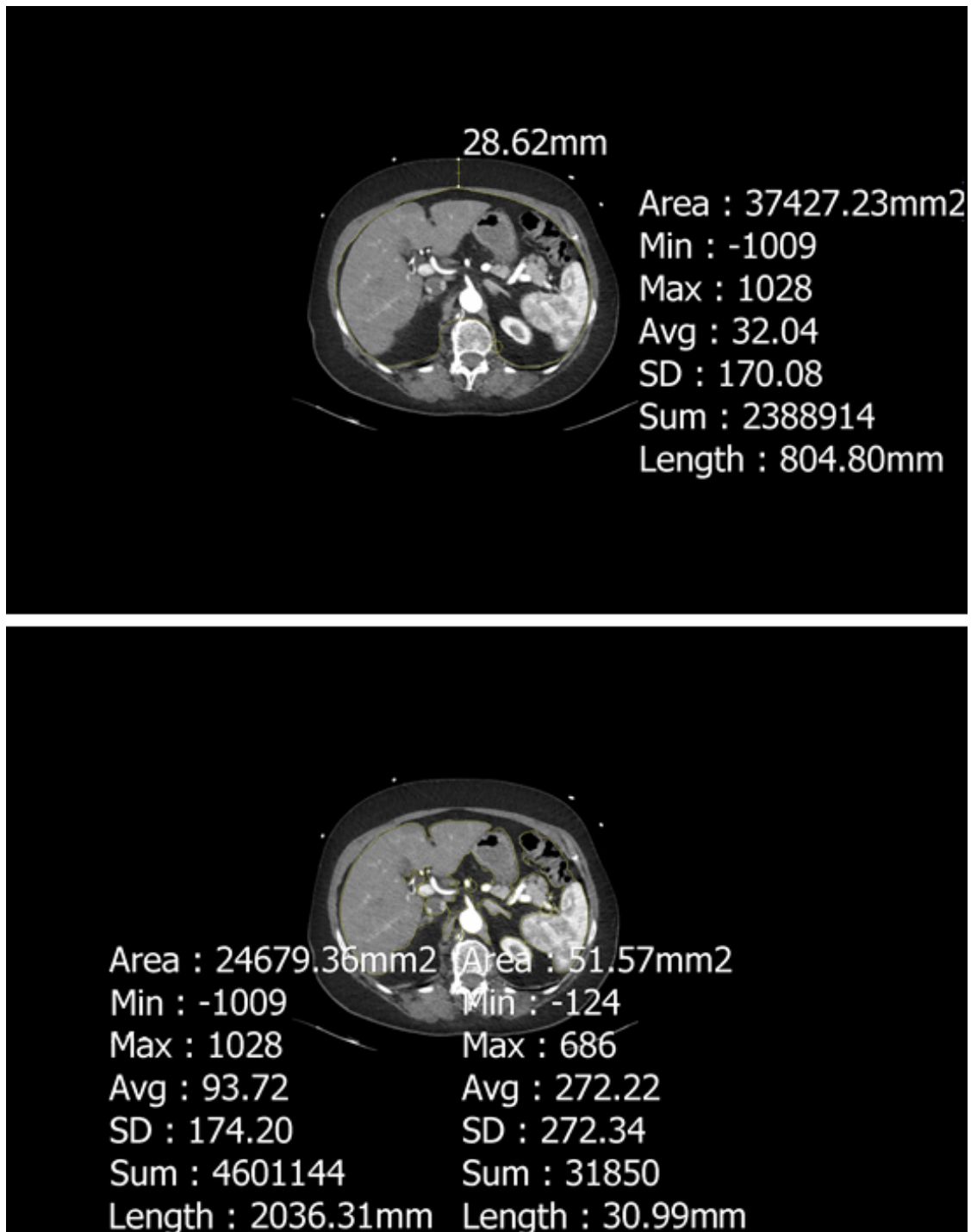


Abbildung 7: Viszerale Fettgewebsfläche sowie sagittaler Durchmesser des subkutanen Fettgewebes. Obere Abbildung: Messung der „inneren“ abdominellen Fläche (37427,23 mm²) sowie des subkutanen Fettgewebisdurchmessers (28,62 mm). Untere Abbildung: durch Umrandung der einzelnen intraabdominell gelegenen Organe resultiert eine Fläche von 24730,93 mm². Durch Subtraktion dieser von der inneren abdominellen Fläche präsentiert sich eine viszerale Gesamtfettgewebsfläche von 12696,3 mm². (mm = Millimeter; mm² = Quadratmillimeter)

3.8 Prozedurparameter

Prozedurparameter sowie periprozedurale Komplikationen zeigt Tabelle 7:

Prozedurparameter / periprozedurale Komplikationen	Kategorie
Intraoperativer Zugangsweg	transfemoral / transapikal
Operations-Dauer	Stunden
Verwendete Herzklappe	Edwards Sapien 3® Symetis Acurate neo™TF Acurate TA™ Core Valve® Evolut R® Jena Valve™
Größe der Herzklappe	S / M / L 23/ 26/ 29/ 31/ 34mm XT 20/ 23/ 26/ 29mm
Prädilatation des Klappenanulus	ja / nein
Konversionen in den chirurgischen AKE	ja / nein
Perioperative Blutung	ja / nein
Gefäßkomplikationen	ja / nein
Operative Revision bei stärkeren Blutungen	ja / nein
Postoperative Aortenklappeninsuffizienz	Insuffizienz Grad I / II / III
Gerinnungspräparate	ja / nein
Neurologische Dysfunktionen	ja / nein
Periprozeduraler Apoplex / Stroke	ja / nein
Passagere Herzschrittmacherpflichtigkeit	ja / nein
Permanente Herzschrittmacherpflichtigkeit	ja / nein
Postinterventionelle Niereninsuffizienz	Stadium I / II / III / IV / V
Neu aufgetretene pAVK / cAVK	ja / nein
Klappenendokarditis	ja / nein
Leberinsuffizienz	ja / nein

Tabelle 7: Prozedurparameter / periprozedurale Komplikationen (AKE = Aortenklappenersatz; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; cAVK = cerebrale arterielle Verschlusskrankheit)

3.9 Intensivmedikation

Zur genauen Einordnung der postinterventionell auftretenden Komplikationen oder der Morbidität der jeweiligen Patienten wurden die Intensivpräparate Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin, Vasopressin, Milrinon und Levosimendan mit der jeweils verabreichten Gesamtdauer sowie der Maximaldosis erfasst.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

563 Patienten erhielten zwischen 2011 und 2017 im Herzzentrum Gießen der Universitätsklinik Gießen/Marburg (UKGM) eine TAVI. 160 Patienten wurden in dem Zeitraum vor 2014 ohne vorherige CT-Diagnostik therapiert, sodass 403 Patienten eingeschlossen wurden, die ihre Intervention in dem Zeitraum von 2014 bis 2017 erhalten hatten. 389 dieser Patienten konnten hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens analysiert werden. Bei 14 Patienten war eine Kontaktaufnahme in der Nachbeobachtung nicht möglich (lost to Follow-up).

Tabelle 8 gibt die Charakteristika der transfemorale und transapikal therapierten Patienten wieder. Die Alters- sowie Geschlechterverteilung war in beiden Kollektiven ausgeglichen (Alter: $p=0,779$; Männlich: $p=1$). Die Risikokonstellationen anhand der Komorbiditäten innerhalb beider Gruppen war ebenfalls hinsichtlich des EuroScore II ausgewogen ($p=0,123$). Es besteht eine hohe Prävalenz chronischer Erkrankungen, vor allem kardiovaskulärer Risikofaktoren, innerhalb der gesamten Studienpopulation, wobei 97,5% an einer essentiell arteriellen Hypertonie, 73% an einer Hyperlipidämie und 36% an einem Diabetes Mellitus Typ II litten. 58% der Probanden wiesen eine Zwei- bzw. Dreifäß-KHK auf. Die transapikale Kohorte zeigte signifikant häufiger eine höhergradige Koronare Herzerkrankung (CAD; $p<0,001$) oder eine periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK; $p<0,001$). Die Verteilung der einzelnen BMI-Subgruppen in dem jeweils transfemorale bzw. transapikale Arm war ausgeglichen.

Kategorie	Transfemoral			Transapikal			p
Anzahl [n]	336			67			
Männlich [n(%)]	159 (47,3)			38 (56,7)			1
BMI < 25 [n(%)]	113 (33,6)			32 (47,8)			0,039
25 ≤ BMI < 30 [n(%)]	134 (39,9)			26 (38,8)			0,978
30 ≤ BMI < 35 [n(%)]	60 (70,9)			8 (11,9)			0,316
35 ≤ BMI < 40 [n(%)]	21 (6,3)			1 (1,5)			0,204
BMI ≥ 40 [n(%)]	8 (2,4)			0 (0)			0,426
1-Gefäß-KHK [n(%)]	55 (28,6)			11 (19,6)			0,864
2-Gefäß-KHK [n(%)]	63 (32,8)			15 (26,8)			0,604
3-Gefäß-KHK [n(%)]	74 (38,5)			30 (53,6)			<0,001
HSS [n(%)]	10 (14,9)			16 (23,9)			<0,001
NYHA I [n(%)]	1 (0,3)			0 (0)			0,369
NYHA II [n(%)]	58 (17,2)			12 (17,9)			0,961
NYHA III [n(%)]	119 (35,4)			20 (29,4)			0,463
NYHA IV [n(%)]	25 (7,4)			9 (13,2)			0,170
Art. Hypertonie [n(%)]	327 (97,3)			66 (98,5)			0,889
PAH [n(%)]	164 (48,8)			33 (49,3)			0,946
HLP [n(%)]	239 (71,3)			55 (82,1)			0,090
DM Typ II [n(%)]	120 (35,7)			25 (37,3)			0,913
Schlaganfall [n(%)]	45 (13,4)			12 (17,9)			0,437
pAVK/ cAVK [n(%)]	74 (22,0)			36 (53,7)			<0,001
Pneumonie [n(%)]	32 (9,5)			5 (7,5)			0,763
COPD [n(%)]	62 (18,5)			18 (26,9)			0,159
Lungenfibrose [n(%)]	7 (2,1)			0 (0)			0,497
Lungen-TX [n(%)]	0 (0)			0 (0)			1
Z.n. Herz-OP [n(%)]	93 (25,2)			17 (26,5)			0,813
Porzellanaorta [n(%)]	2 (0,6)			0 (0)			0,750
	Median	25%	75%	Median	25%	75%	
Alter [Jahre]	81,529	78,1	84,9	81,5	77,5	84,9	0,779
KÖF [Dubois, m ²]	1,862	1,701	1,996	1,81	1,688	1,962	0,120
BMI [kg / m ²]	26,564	23,681	30,069	25,51	23,06	28,329	0,007
LVEF [%]	60	50	65	60	50	65	0,782
Euroscore II [%]	4,32	2,12	7,492	5,4	2,552	11,015	0,123
EROA [%]	0,8	0,6	0,9	0,75	0,7	0,863	0,928
AV-Gradient [mmHg]	36	25	47	34,5	24,5	44	0,340
GFR [ml/min]	66,8	49,75	85,75	55,8	34,95	75,15	0,087
Leukozyten [10 ³ /ml]	6,05	4,95	7,3	6	4,625	7,375	0,303

Tabelle 8: Patientencharakteristika, unterteilt in transfemorale sowie transapikale Zugangsweg (Angaben der Mediane, der 25%- und 75%-Intervalle; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; KHK = Koronare Herzkrankung; HSS = Hauptstammstenose; NYHA = New York Heart Association; Art. = Arterielle; PAH = Pulmonale Arterielle Hypertonie; HLP = Hyperlipoproteinämie; DM = Diabetes Mellitus; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; cAVK = cerebrale arterielle Verschlusskrankheit; COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; TX = Transplantation; Z.n. = Zustand nach; KÖF = Körperoberfläche; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; % = Prozent; EROA = Effective Regurgitant Orifice Area; AV = Atrioventrikulär; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; ml = Milliliter; min = Minute; n = Anzahl)

4.1.1 Altersverteilung

Das Gesamtkollektiv, bestehend aus 206 Frauen (51,12%) und 197 Männern (48,88%), weist im Hinblick auf das Geschlecht keinen Unterschied im 1-Jahres-Überleben auf ($p=0,433$). Das Durchschnittsalter der Patienten in der Studiengruppe liegt bei $81,3 \pm 6,6$ Jahren, wobei der Jüngste 29 und der Älteste 96 Jahre ist. Frauen weisen einen Altersdurchschnitt von $82,0 \pm 5,4$ Jahren auf, bei Männern liegt dieser Wert bei $80,7 \pm 7,6$ Jahren, ohne signifikanten Unterschied ($p=0,084$). Die 1-Jahres-Überlebenden weisen einen signifikant niedrigeren Altersdurchschnitt im Vergleich zur Nicht-Überlebenden-Gruppe auf ($80,7 \pm 6,3$ Jahre vs. $82,8 \pm 5,8$ Jahre; $p<0,001$). Die Altersverteilung zwischen der transfemorale und der transapikale Gruppe zeigt sich ausgeglichen ($81,5 \pm 6,2$ Jahre vs. $80,7 \pm 8,2$ Jahre; $p=0,779$).

4.1.2 Gewicht und Body-Mass-Index

Das durchschnittliche Gewicht innerhalb der Studienpopulation beträgt $76,46 \pm 16,11$ kg, ohne wesentliche Unterschiede zwischen der TF- bzw. TA-TAVI-Gruppe ($p=0,062$). Der Durchschnitts-BMI im Patientenkollektiv liegt bei $27,20 \pm 4,98$ kg/m². In der Gruppe der 1-Jahres-Überlebenden beträgt der BMI $27,25 \pm 4,63$ kg/m², während in der 1-Jahres-Mortalitätsgruppe ein BMI von $27,78 \pm 6,07$ kg/m² resultiert, ohne eine relevante Abweichung ($p=0,894$). Die prozentuale Verteilung des Body-Mass-Index innerhalb der Kohorte wird in Abbildung 8 dargestellt.

Prozentuale Verteilung: Body-Mass-Index

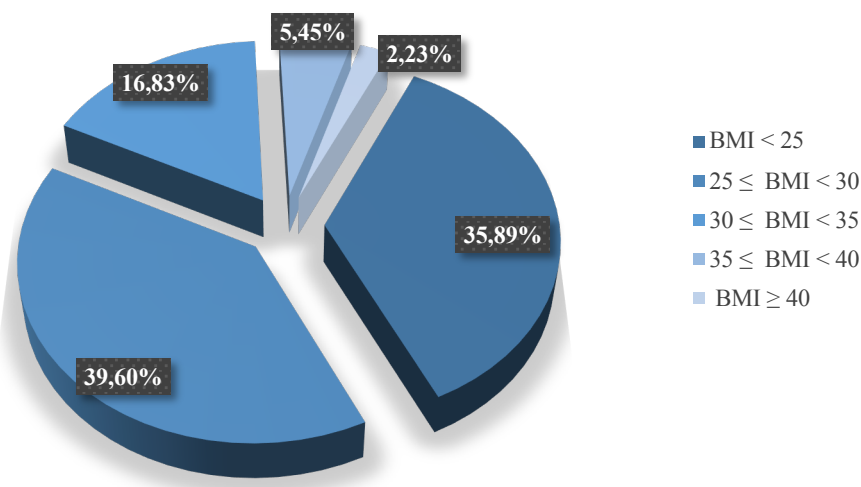


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der BMI-Subgruppen (modifiziert nach Tab. 2.1: Classification of adults according to BMI, aus Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation, 2000; BMI = Body-Mass-Index [kg Körpergewicht/ m²]; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter) [101]

4.1.3 Häufigkeit der Aortenklappeninsuffizienz/ -stenose in BMI-Subgruppen

	BMI<25 (n= 145)	25≤BMI<30 (n= 160)	30≤BMI<35 (n= 68)	35≤BMI<40 (n= 22)	BMI≥40 (n= 8)
AKI I° [n(%)]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AKI II° [n(%)]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AKI III° [n(%)]	3 (2,1%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AKI IV° [n(%)]	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AS I° [n(%)]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AS II° [n(%)]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AS III° [n(%)]	21 (14,5%)	25 (15,6%)	11 (16,2%)	2 (9,1%)	0 (0%)
AS IV° [n(%)]	12 (8,3%)	21 (13,1%)	8 (11,76%)	6 (27,3%)	0 (0%)
Kombiniert [n(%)]	109 (75,2%)	112 (70%)	49 (72,1%)	14 (63,6%)	8 (100%)

Tabelle 9: Häufigkeit der Aortenklappenstenose bzw. -insuffizienz in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m² (AKI = Aortenklappeninsuffizienz; AS = Aortenklappenstenose; bzw. = beziehungsweise; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; n = Anzahl)

4.2 Prozedurabhängige Parameter

4.2.1 Zugangsweg

83,37% [n= 336] der Patienten wurden mittels transfemoralem Zugangsweg therapiert. Mit steigendem BMI nimmt die Häufigkeit an transapikalen Aortenklappeneinsätzen signifikant ab, sodass in der Patientengruppe mit einem BMI ≥ 40 kg/m² lediglich transfemorale Aortenklappenimplantationen vorgenommen werden (siehe Abbildung 9).

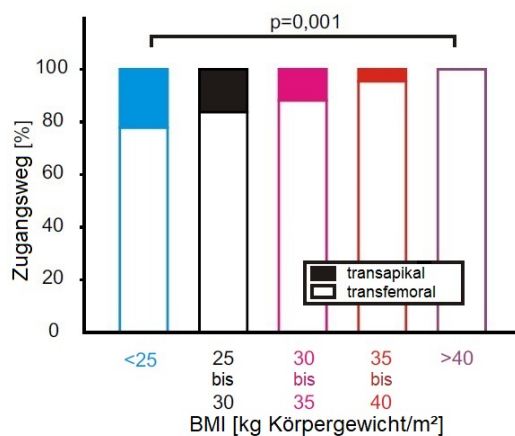


Abbildung 9: Zugangsweg vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m² (BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; vs. = versus)

Patienten nach transfemoralem Aortenklappenersatz zeigen ein höheres 1-Jahres-Überleben (p=0,047; siehe Tabelle 10)

	1-Jahres-Überleben	Kein 1-Jahres-Überleben
Transfemorale-TAVI	84,36 %	15,64 %
Transapikale-TAVI	73,02 %	26,98 %

Tabelle 10: 1-Jahres-Überleben bezogen auf eine TF- bzw. TA-TAVI (TAVI = Transcatheter aortic valve implantation; TF = transfemoral; TA = transapikal; bzw. = beziehungsweise)

4.2.2 Klappenarten und -größen

Innerhalb dieser Kohorte wurden vorrangig zwei Klappentypen verwendet, ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des BMI bestand nicht (siehe Tabelle 11). Die Auswahl der Klappengröße zeigte sich in der Kohorte ebenfalls ausgeglichen (siehe Tabelle 12).

Klappenarten	BMI<25 (n= 145)	25≤BMI<30 (n= 160)	30≤BMI<35 (n= 68)	35≤BMI<40 (n= 22)	BMI≥40 (n= 8)
andere [n(%)]	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,6%)	0 (0%)
Symetis [n(%)]	82 (56,6%)	85 (53,1%)	25 (36,8%)	14 (63,6%)	5 (62,5%)
Sapien [n(%)]	39 (26,9%)	51 (31,9%)	33 (48,5%)	4 (18,2%)	2 (25%)
Evolut [n(%)]	13 (9%)	14 (8,8%)	5 (7,4%)	1 (4,6%)	1 (12,5%)
Core Valve [n(%)]	9 (6,2%)	10 (6,3%)	5 (7,4%)	2 (9,1%)	0 (0%)
Jena Valve [n(%)]	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 11: Klappenart vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m² (BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; n = Anzahl; vs. = versus)

Klappengröße	BMI<25 (n= 145)	25≤BMI<30 (n= 160)	30≤BMI<35 (n= 67)	35≤BMI<40 (n= 22)	BMI≥40 (n= 8)
S [n(%)]	27 (18,6%)	11 (6,9%)	8 (11,9%)	3 (13,6%)	0 (0%)
M [n(%)]	29 (20%)	37 (23,1%)	7 (10,5%)	5 (22,7%)	2 (25%)
L [n(%)]	26 (17,9%)	37 (23,1%)	10 (14,9%)	6 (27,3%)	3 (37,5%)
23mm [n(%)]	17 (11,7%)	12 (7,5%)	7 (10,5%)	1 (4,6%)	0 (0%)
26mm [n(%)]	22 (15,2%)	26 (16,3%)	15 (22,4%)	1 (4,6%)	1 (12,5%)
29mm [n(%)]	19 (13,1%)	33 (20,6%)	16 (23,9%)	5 (22,7%)	2 (25%)
31mm [n(%)]	2 (1,4%)	1 (0,6%)	1 (1,5%)	1 (4,6%)	0 (0%)
34mm [n(%)]	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)
XT20mm [n(%)]	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
XT23mm [n(%)]	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
XT26mm [n(%)]	2 (1,4%)	2 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
XT29mm [n(%)]	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 12: Klappengröße vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m² (BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; mm = Millimeter; n = Anzahl; vs. = versus)

4.2.3 Prädilatation

Abbildung 10 illustriert die prozentuale Häufigkeit an intraprozeduralen Prädilatationen in den einzelnen BMI-Graduierungen. Die Subgruppe mit einem BMI > 40 kg/m² unterlief keiner Prädilatation, sodass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen resultiert.

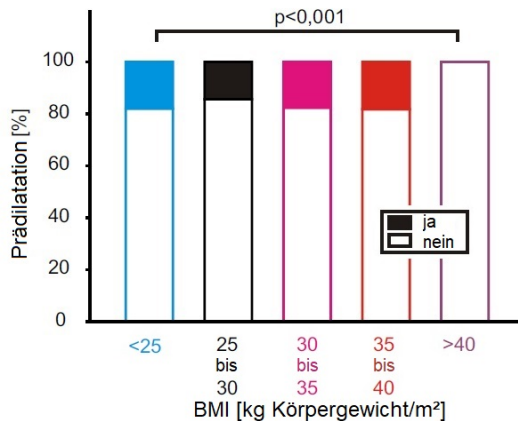


Abbildung 10: Intraprozedurale Prädilatationshäufigkeit während einer TAVI in Bezug auf den Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m² (TAVI = Transcatheter aortic valve implantation; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter)

4.3 Krankenhausverweildauer & Intensivaufenthalt

Entsprechend der erwarteten Risikogruppen unterteilten wir nach BMI (normosom: BMI < 30 kg/m²; adipös: BMI 30-40 kg/m²; schwer adipös: BMI > 40 kg/m²). Abbildung 11 zeigt Daten zur Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer. Die Krankenhausverweildauer war 15,18 ± 9,01 Tage (minimal: 5 Tage, maximal: 60 Tage), die Intensivliegедauer lag bei 6,35 ± 7,09 Tagen (minimal: 0, maximal 55). Die Mediane der Liegezeiten steigen tendenziell mit dem BMI an.

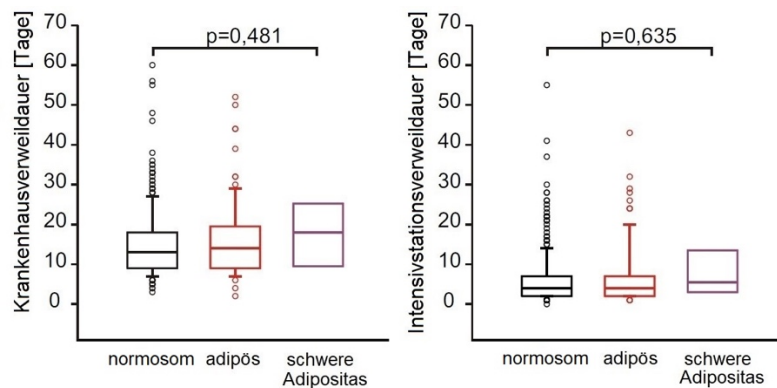


Abbildung 11: Krankenhaus- sowie Intensivverweildauer vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m² (normosom = BMI <30 kg/m², adipös = BMI: 30-40 kg/m², schwere Adipositas = BMI >40 kg/m²; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; versus)

Eine erhöhte Krankenhaus- bzw. Intensivliegedauer geht mit einer gesteigerten 1-Jahres-Mortalität einher.

	1-Jahres-Überleben	Kein 1-Jahres-Überleben	p-Wert
Krankenhaus-Verweildauer [Tage]	14,20 ± 7,61	19,46 ± 12,94	0,002
Intensiv-Aufenthalt [Tage]	5,45 ± 5,55	10,50 ± 11,11	<0,001

Tabelle 13: Krankenhausverweildauer sowie Intensivaufenthalt bezogen auf das 1-Jahres Überleben

4.4 Beatmungsdauer

Während sich hinsichtlich der Beatmungszeiten in den BMI Subgruppen keine Unterschiede ergeben (siehe Abbildung 12), zeigt sich eine erhöhte Mortalität bei verlängerter Beatmungszeit (siehe Tabelle 14).

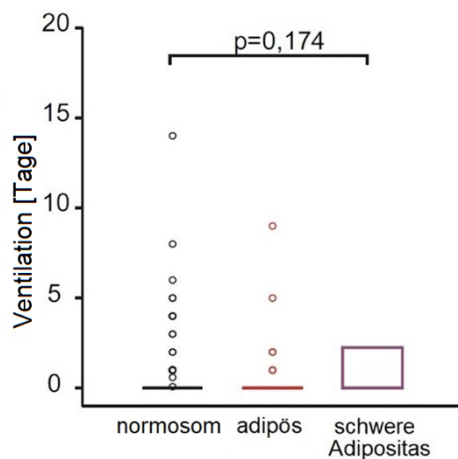


Abbildung 12: Beatmungsdauer vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m² (normosom = BMI <30 kg/m², adipös = BMI: 30-40 kg/m², schwere Adipositas = BMI >40 kg/m²; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; vs. = versus)

	1-Jahres-Überleben	Kein 1-Jahres-Überleben	p-Wert
Beatmungsdauer [Tage]	0,14 ± 1,32	1,16 ± 2,59	<0,001

Tabelle 14: Beatmungsdauer in Bezug auf das 1-Jahres-Überleben

4.5 Mortalitätsrisiko nach EuroScore II und 30-Tages-Mortalität

Die beobachteten und erwarteten Mortalitäten zeigt Abbildung 13. Erwartete und beobachtete Mortalität bei einem BMI von unter 30 kg/m² sind identisch, hingegen ist eine erhöhte Mortalität in den Subgruppen mit einem BMI > 30 kg/m² ersichtlich. Die tatsächlich beobachteten Mortalitäten in der BMI-Gruppe von 35-40 kg/m² bzw. in der BMI-Gruppe ≥ 40 kg/m² liegen mit 7 % bzw. 9% höher (siehe Abbildung 13, rechts), als durch den EuroScore II hervorgesagt wird (Vergleich: BMI 35-40 kg/m² ca. 6%, BMI > 40 kg/m² ca. 7% Mortalitätsrisiko durch den EuroScore; siehe Abbildung 13, links).

Zudem stellt man fest, dass sich die einzelnen BMI-Subgruppen signifikant hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität voneinander unterscheiden ($p < 0,001$). Es imponieren besonders zwei Gruppen mit erhöhtem Mortalitätsrisiko nach 30 Tagen: die Patientengruppen mit einem BMI < 25 kg/m², wo sich vor allem auch kachektische Personen darunter befinden, die eine tatsächliche Mortalitätshäufigkeit von 5 % aufweisen, als auch schwer adipöse Patienten mit einem BMI ≥ 35 kg/m² (siehe Abbildung 13, rechts).

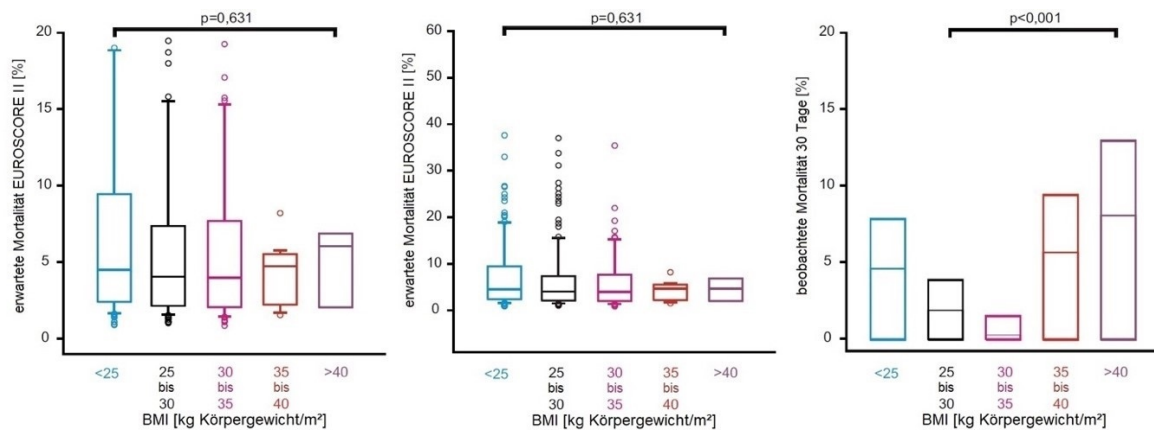


Abbildung 13: v.l.n.r.: Erwartete Mortalität (EuroScore II) / beobachtete 30-Tage-Mortalität vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m² (BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; vs. = versus; v.l.n.r. = von links nach rechts).

4.6 Kurz- und Langzeit-Überleben

Patienten mit einer morbidem Adipositas zeigen eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu normosomen Patienten. Dieser Effekt ist zur Entlassung bereits signifikant ($p=0,007$), verstetigt sich jedoch nach einem Jahr weiter ($p<0,001$; siehe Abbildung 14). Bis auf die Gruppe mit einem BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$ zeigt sich eine 30-Tages-Mortalität von unter 10%. Vor allem die Patientengruppen mit einem BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ bzw. $< 25 \text{ kg/m}^2$ zeigen eine im Vergleich zu den Subgruppen mit einem BMI von $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ bzw. $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ erhöhte Mortalität. Patienten mit einem BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ zeigen die höchste Mortalität in allen Überwachungszeitpunkten (siehe Abbildung 14).

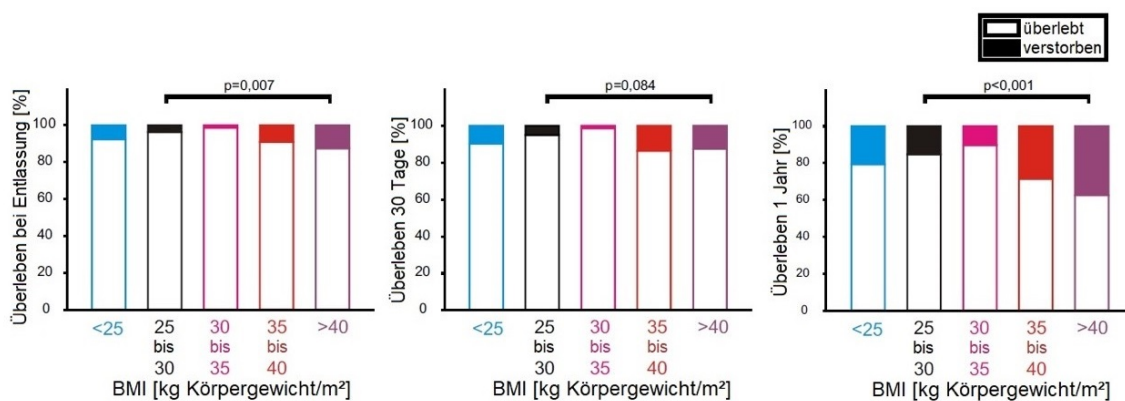


Abbildung 14: Überleben nach TAVI-Implantation bei Entlassung, nach 30 Tagen sowie nach einem Jahr in Bezug auf den Body-Mass-Index in $\text{kg Körpergewicht/m}^2$ (TAVI = Transcatheter aortic valve implantation; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m^2 = Quadratmeter)

Zur Darstellung des Langzeitüberlebens wurde die Kohorte prozedurassoziiert sowie BMI-assoziiert anhand von Kaplan Meier Analysen untersucht. Hierbei zeigt sich eine erhöhte Mortalität der transapikal therapierten Patienten einerseits, aber auch der kachektischen und adipösen Patienten andererseits (Abbildung 15).

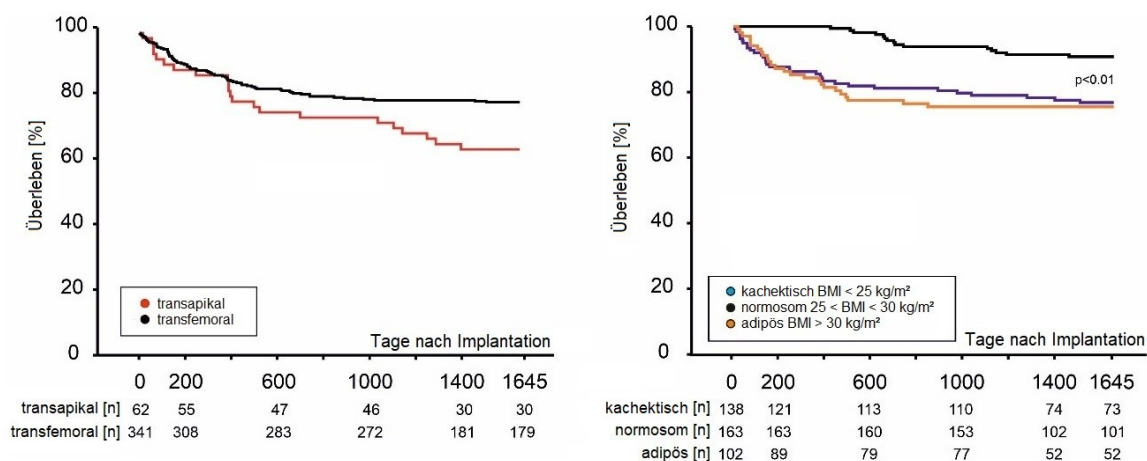


Abbildung 15: Kaplan Meier Analyse. Links: prozedurassoziiert, rechts: BMI assoziiert (BMI [$\text{kg Körpergewicht/m}^2$] = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m^2 = Quadratmeter; n = Anzahl)

4.7 Perioperative Komplikationen

4.7.1 Konversionen in das konventionell-chirurgische Verfahren

Innerhalb des gesamten Patientenkollektivs fanden drei Konversionen statt, hiervon eine bei einer 29mm Core Valve Klappenprothese, eine bei der Symetis M und zuletzt bei einer 26mm Edwards Sapien (alle in der TF-TAVI-Population). Abbildung 16 zeigt, dass die Konversionshäufigkeit in allen Gruppen verhältnismäßig gering ($< 5\%$) und nicht signifikant unterschiedlich ist.

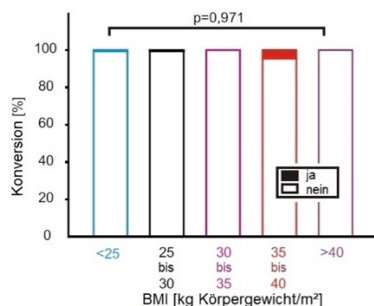


Abbildung 16: Konversionen in den klassisch-chirurgischen Aortenklappenersatz vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m^2 (BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m^2 = Quadratmeter; vs. = versus)

4.7.2 Vaskuläre Komplikationen bzw. postinterventionell permanent neurologische Defizite

Abbildung 17 zeigt die Rate an vaskulären bzw. neurologischen Komplikationen nach einer TAVI-Prozedur nach BMI-Subgruppen. Es zeigt sich eine niedrige Komplikationsrate entsprechend des Op-Risikos. Die vaskulären Komplikationen steigen mit dem BMI an. Bei einem BMI > 40 kg/ m^2 wurden ausschließlich chirurgische Darstellungen der Femoralgefäße vorgenommen. In dieser Gruppe zeigen sich keine postoperativen Blutungen und cruralen Ischämien. Abbildung 17 zeigt eine tendenziell gesteigerte Rate an permanent neurologischen Defiziten in der BMI-Subgruppe 35-40 kg/ m^2 ($p=0,678$).

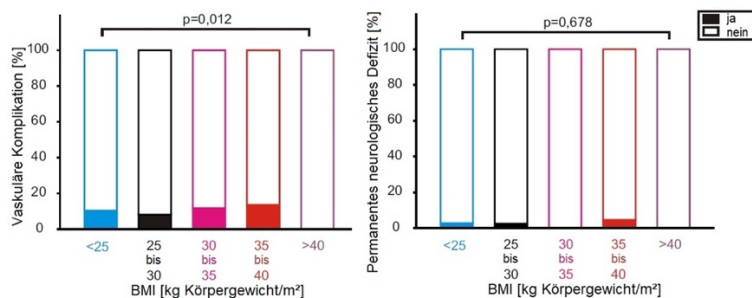


Abbildung 17: Periprozedural auftretende vaskuläre Komplikationen bzw. permanent neurologische Defizite in Bezug auf den Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m^2 (BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m^2 = Quadratmeter; bzw. = beziehungsweise)

4.7.3 Postinterventionelle Schrittmacherpflichtigkeit

Alle Patienten erhielten einen passageren Schrittmacher, die Stimulationshäufigkeiten unterschieden sich nicht ($p=0,855$; siehe Abbildung 18, links). Die Implantationsrate permanenter Schrittmacher ist im gesamten Kollektiv über einen Zeitraum von einem Jahr deutlich. Hierbei fällt eine Steigerung der Implantationsrate permanenter Schrittmacher in der adipösen im Vergleich zur normosomen Patientengruppe auf (siehe Abbildung 18, rechts).

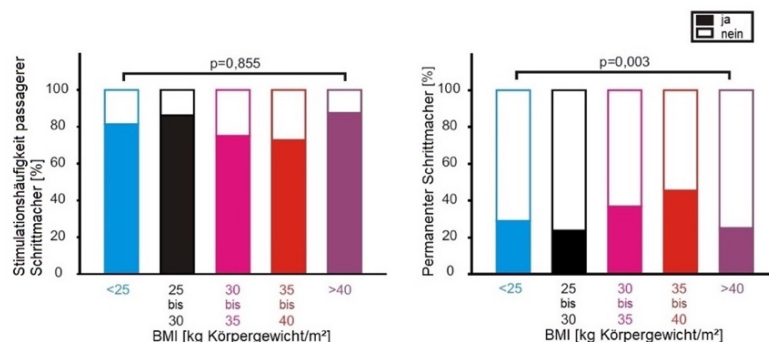


Abbildung 18: Häufigkeit temporärer bzw. permanenter Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI-Prozeduren in Abhängigkeit zum Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m² (TAVI = Transcatheter aortic valve implantation; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; bzw. = beziehungsweise)

4.7.4 Chirurgische Revisionen bzw. Blutungen

Entsprechend Abbildung 19 ist eine deutliche Steigerung der Revisionshäufigkeit in der Gruppe mit einem BMI von 35-40 kg/m² zu verzeichnen. Mit steigendem BMI nimmt auch die Rate an chirurgischen Blutungen signifikant zu (siehe Abbildung 19, rechts).

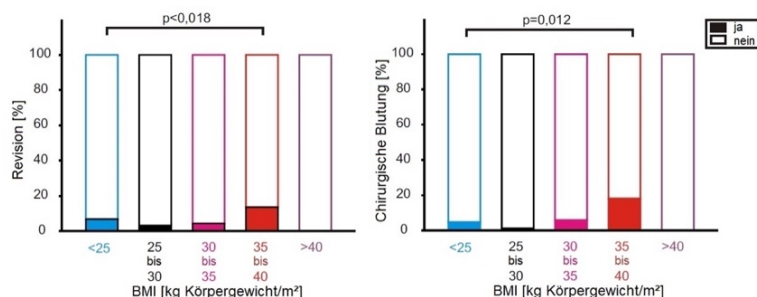


Abbildung 19: Prozentuale Häufigkeit an postinterventionellen Revisionseingriffen bzw. chirurgischen Blutungen in Abhängigkeit zum Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m² (BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; bzw. = beziehungsweise)

4.8 Inflammationsparameter

Abbildung 20 und Abbildung 21 zeigen Leukozyten-, CRP- und Laktatspiegel zu Beginn der stationären Aufnahme sowie die intrahospital erreichten Maximalwerte in den jeweiligen BMI-Subgruppen an. Bereits präoperativ zeigen adipöse Patienten erhöhte Leukozyten-, gesteigerte CRP- sowie höhere Laktatspiegel. Adipositas scheint somit mit einer chronischen Inflammation einherzugehen.

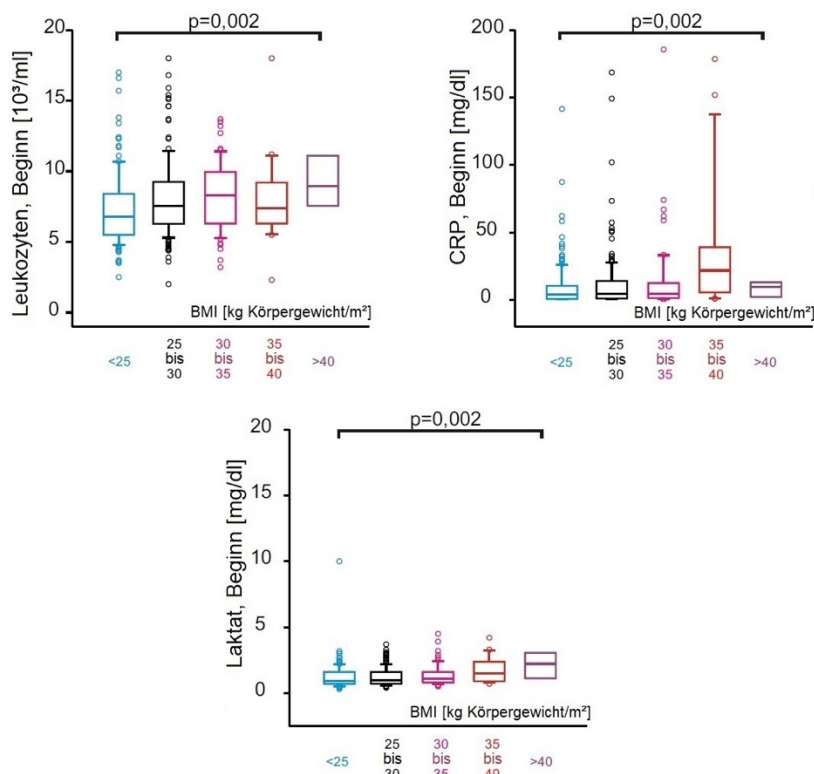


Abbildung 20: Leukozyten- [$10^3 / \text{ml}$], CRP- [mg/dl] und Laktatwerte [mg/dl] zu Beginn der stationären Aufnahme in Abhängigkeit zum Body-Mass-Index in $\text{kg Körpergewicht} / \text{m}^2$ (CRP = C-reaktives Protein; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m^2 = Quadratmeter; ml = Milliliter; mg = Milligramm; dl = Deziliter)

Eine in den Gruppen unterschiedliche inflammatorische Reaktion auf die Operation ist auf Basis der leukozytären und CRP-Maximalwerte nicht nachzuvollziehen hinsichtlich der Adipositas, jedoch zeigen kachektische Patienten eine signifikante Steigerung des CRP ($p=0,032$). Adipöse Patienten zeigen eine signifikante Erhöhung der Laktatspiegel ($p=0,003$; siehe Abbildung 21).

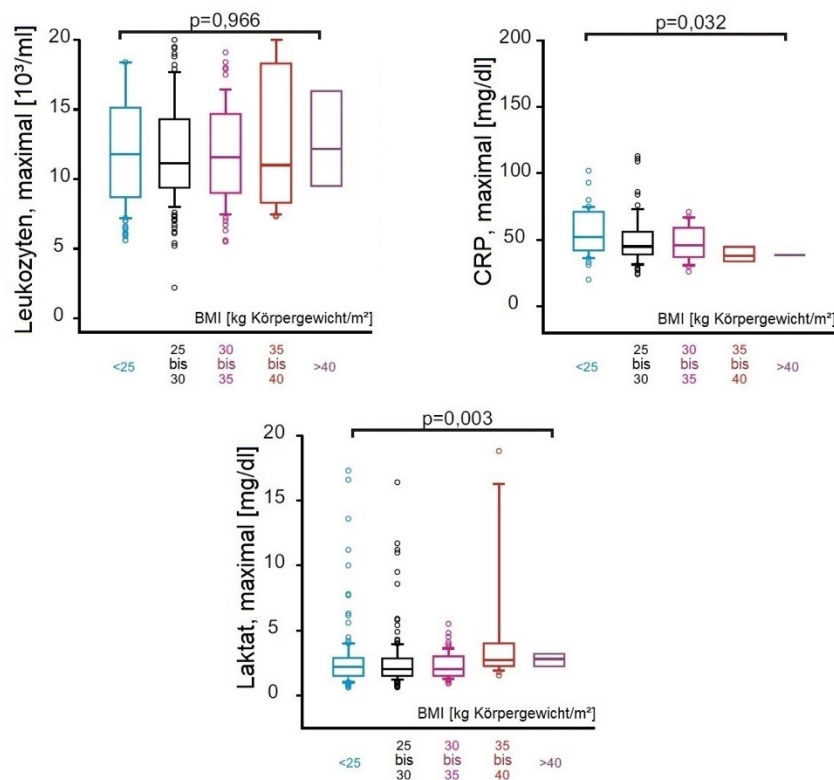


Abbildung 21: Maximale Leukozyten- [$10^3/\text{ml}$], CRP- [mg/dl] und Laktatwerte [mg/dl] während der stationären Aufnahme in Abhängigkeit zum Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m^2 (CRP = C-reaktives Protein; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m^2 = Quadratmeter; ml = Milliliter; mg = Milligramm; dl = Deziliter)

4.9 Korrelation von Fettgewebsdepots mit dem BMI

Abbildung 22 zeigt die Korrelation der Flächen der untersuchten Fettgewebsdepots mit dem BMI. Alle Flächenausdehnungen indiziert auf die Körperoberfläche nach Dubois zeigen eine Korrelation mit dem Body-Mass-Index ($p < 0,001$).

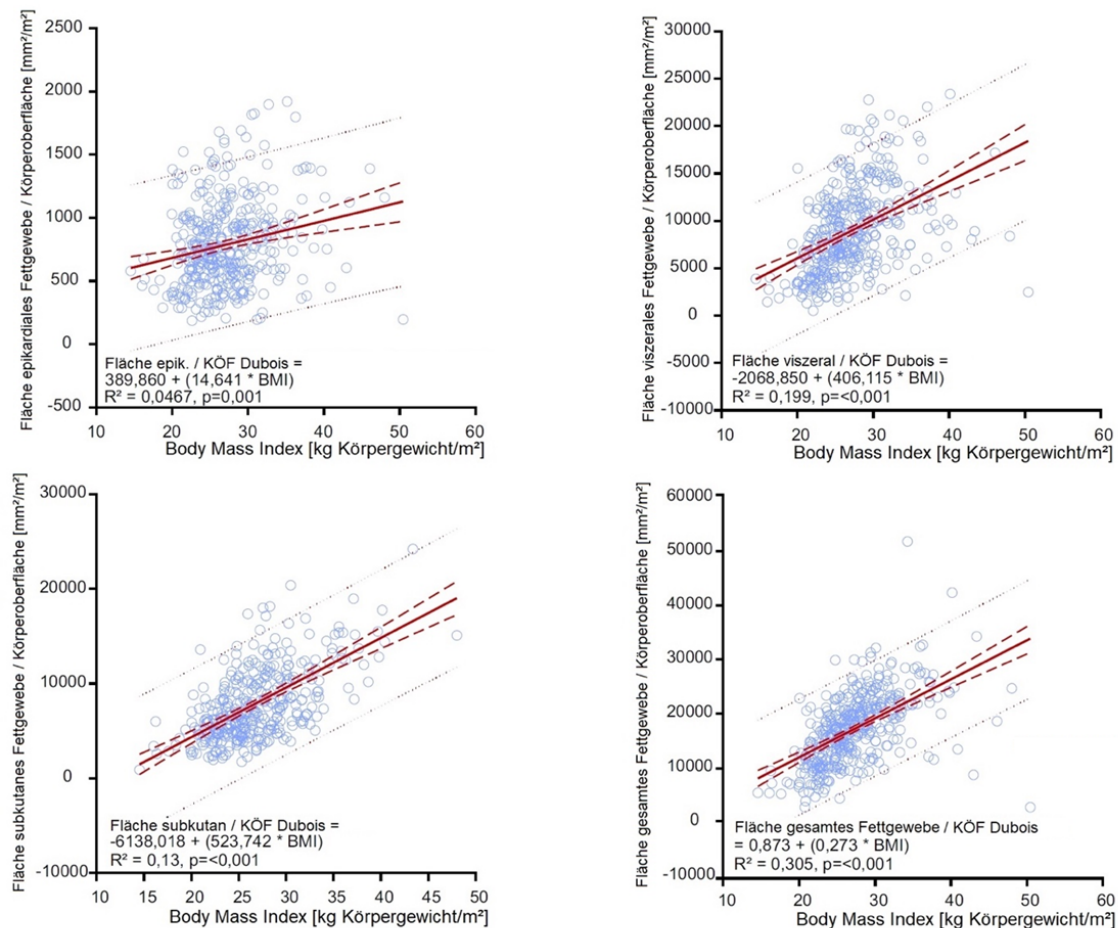


Abbildung 22: Von links oben nach rechts unten: Korrelation der epikardialen, viszeralen, subkutanen Fettgewebsareale sowie der Gesamtfettgewebsmasse bezogen auf die Körperoberfläche mit dem Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m² (Körperoberflächenberechnung gemäß Dubois; epik. = epikardial; KÖF = Körperoberfläche; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; mm² = Quadratmillimeter)

4.10 Langzeitoutcome und Komorbidität im Langzeitverlauf in Bezug auf die Fettgewebsflächen

Die Mortalität nach 30 Tagen wird nicht durch die Ausdehnung der Fettgewebsdepots beeinflusst (siehe Abbildung 23). Das Langzeitüberleben wird sowohl univariat als auch multivariat durch einen Anstieg des BMI reduziert. Erhöhte Flächen des viszeralen Fettgewebes und des epikardialen Fettgewebes führen zu einer signifikanten Steigerung der ODDS-Ratio und einer Reduktion des 1-Jahres-Überlebens.

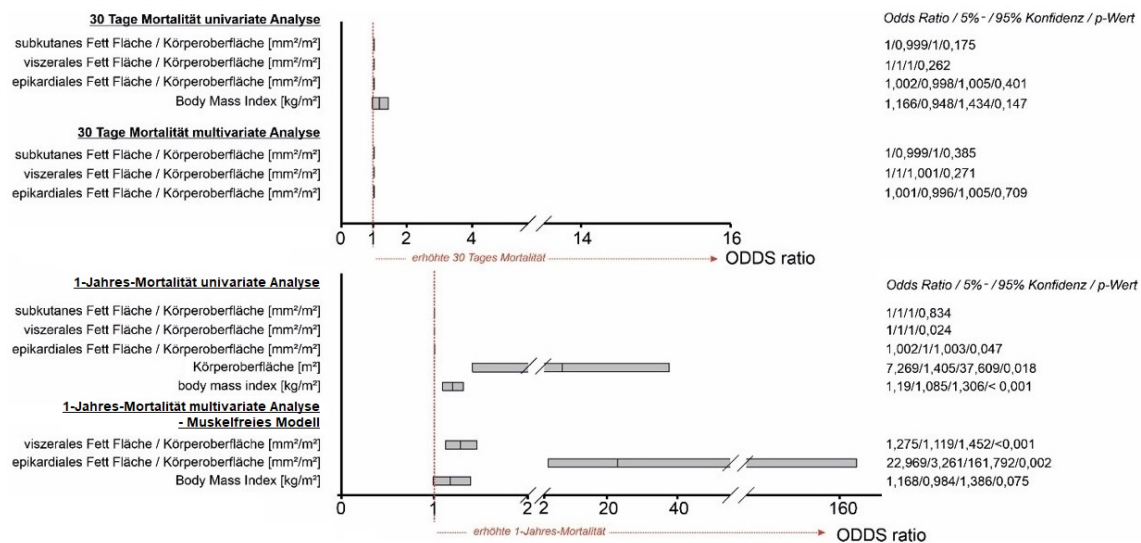


Abbildung 23: Multi- und univariate Analyse des Einflusses von Fettgewebsdepots auf das 30-Tage- und das 1-Jahres-Überleben (BMI [kg Körpergewicht/ m²] = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; mm² = Quadratmillimeter)

Das reduzierte Überleben in unserer Kohorte ist dabei nicht auf eine gesteigerte Apoplexrate oder eine gesteigerte vaskuläre Komplikationsrate bei erhöhtem viszeralen Fettgewebe zurückzuführen und scheint ein unabhängiger Effekt durch das Gewebe selbst zu sein (siehe Abbildung 24).

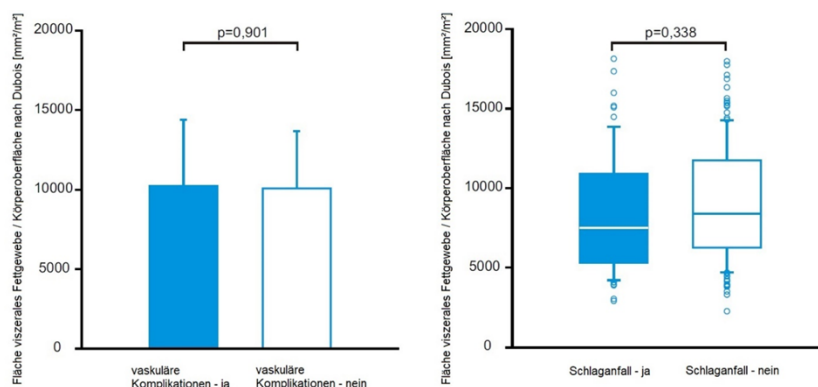


Abbildung 24: Viszerales Fettgewebe bezogen auf die Körperoberfläche nach Dubois im Hinblick auf vaskuläre beziehungsweise neurologische Komplikationen (m² = Quadratmeter; mm² = Quadratmillimeter)

5 Diskussion

5.1 Adipositas im TAVI-Kollektiv

Die von uns erhobenen Daten zeigen eine Steigerung nicht der perioperativen jedoch der Langzeit-Morbidität und -Mortalität bei Patienten nach TAVI durch eine morbid Adipositas und insbesondere eine Steigerung der viszeralen und epikardialen Fettdepots. Der unmittelbare Eingriff wird ohne Einfluss des BMI auf die Mortalität überstanden. Wir gehen daher davon aus, dass im Vergleich zur normosomen Patientenkohorte kein protektiver Effekt einer Adipositas in Bezug auf das Überleben besteht.

Aktuelle Daten beschreiben einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom und der Kalzifizierung der Aortenklappe [9][60]. Das metabolische Syndrom stellt gemäß Studien einen unabhängigen Prädiktor für die Zunahme der Aortenklappenstenose dar [9][11][60]. Ergebnisse zeigen, dass das Voranschreiten der Aortenklappenstenose bei Patienten unter 57 Jahren mit einem metabolischen Syndrom zweimal schneller verläuft, als ohne Vorliegen eines metabolischen Syndroms [11].

Im Hintergrund des demographischen Wandels und der steigenden Lebenserwartung nimmt auch die Rate an älteren, multimorbiden Patienten in der Gesellschaft zu. In diesem Kontext wurde für die Studie ein TAVI-Kollektiv gewählt und 403 Patienten inkludiert, die aufgrund der Symptomatik und Schwere ihrer Aortenklappenstenose einer operativen Therapie bedurften. Es ist daher durch die Selektion der Patienten nicht von einer signifikant unterschiedlichen Befundschwere auszugehen. Entsprechend zeigen sich keine präoperativen BMI assoziierten Veränderungen der Symptomatik und der Co-Pathologien.

Die allgemeinen Patientencharakteristika entsprechen vergleichbaren TAVI-Studienpopulationen [49][72]. In der Auswahl des Zugangsweges bestehen keine signifikanten Unterschiede in der durchschnittlichen Gewichtsverteilung in der TF- bzw. TA-TAVI-Gruppe. Die Geschlechter- und die Altersverteilung stellen ein repräsentatives Studienkollektiv dar, wobei das Geschlecht bei ausgeglichener Altersverteilung keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben ausübt. Die Verteilung des

Altersdurchschnitts mit $81,3 \pm 6,6$ Jahren stellt ein deutlich altes Patientenkollektiv dar. Der höhere Altersdurchschnitt der Frauen im Gegensatz zu den Männern entspricht der statistisch höheren Lebenserwartung der Frauen [78] mit gleichzeitiger Verlagerung des Symptombeginns der Aortenklappenstenose in höhere Altersstufen.

Publikationen zeigen, dass das Altern eine seneszenzassoziierte Zunahme der Adipositas bewirkt [40], und ist als eine mögliche Ursache der erhöhten Rate an metabolischen Syndromen im Alter zu diskutieren. Betrachtet man unsere Studienpopulation (1/3 Normosome, 1/3 Übergewichtige und ca. 1/3 Adipöse bzw. schwer Adipöse), so ist sie in der Gewichtsverteilung repräsentativ entsprechend der Normverteilung in der deutschen Gesellschaft [77]. Entsprechend zeigt auch unsere Studienkohorte eine aktuell erhöhte Rate an Übergewicht und krankhafter Adipositas.

5.2 Prozedurabhängige Parameter

Entsprechend der aktuellen Datenlage wurde auch unsere Studienpopulation überwiegend transfemoral therapiert [$n=336$ (83,37%)], lediglich 67 Patienten erhielten eine transapikale-TAVI aufgrund von transfemoralem Zugangshindernissen [23]. Die 1-Jahres-Überlebensdaten differieren hierbei signifikant voneinander, wobei transfemorale Patienten niedrigere Co-Morbiditäten (koronare, periphere als auch zerebrale Verschlusskrankheiten) aufweisen und somit von einem Selektionseffekt auszugehen ist [81]. Vergleichbare Ergebnisse lassen sich in der Literatur einsehen [4]. Diese Unterschiede lassen sich durch den Body-Mass-Index nicht erklären, da die BMI-Subgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapievarianten aufweisen.

5.3 Krankenhausverweildauer, Intensivaufenthalt und Beatmungstunden

Hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens in Bezug auf die Krankenhaus- als auch Intensivverweildauer resultieren in unserer Analyse signifikante Unterschiede zwischen der Überlebenden- und der Nicht-Überlebenden-Gruppe. Unterschiedliche Prädiktoren, hierunter das Alter, der transapikale Zugangsweg oder das Auftreten chirurgischer Blutungen, sind laut aktuellen Publikationen als verweildauerverlängernde Aspekte zu

berücksichtigen [72]. Unsere Studienergebnisse bestätigen, dass mit steigendem BMI auch die Rate an chirurgischen Blutungen bzw. Revisionen zunimmt. Darüber hinaus verlängert Adipositas auch in unserer Untersuchung die Dauer des stationären bzw. intensivstationären Aufenthaltes und deckt sich mit früheren Publikationen [39][99][103].

Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Ergebnisse könnte eine verlängerte Beatmungszeit auf der Intensivstation, bedingt durch pulmonale Komplikationen, sein. Längere Beatmungszeiten haben einen unerwünschten Abbau der Muskulatur zur Folge, welches unter Umständen zu einem prolongierten Weaning-Prozess und einer gesteigerten Rate an Folgekomplikationen, wie beatmungs-assoziierten Infektionen und einer Critical-Illness-Polyneuropathie führt. Adipösere Patienten, die aufgrund ihrer Konstitution eine höhere Gesamtmasse besitzen, durchlaufen potentiell schwierigere und langdauernde Entwöhnungsphasen (vor allem nach längerer Beatmungszeit), welches sich in einer Verlängerung der Intensiv- sowie Krankenhausverweildauer widerspiegelt. Kontroverse Daten reduzierter Liegezeiten adipöser, chirurgisch therapierter, Patienten können möglicherweise aus einer signifikant frühzeitigeren Zuweisung dieser komplex zu therapierenden Patienten zu spezialisierten Weaning-Kliniken resultieren, die dann eine längere Therapiephase begleiten [39]. Aufgrund der hier durchgeführten minimalinvasiven TAVI-Operation, bei der eigentlich sogar auf eine Intubation gänzlich verzichtet wird, bestätigt somit schon der Trend einer verlängerten Beatmungszeit die vorgenannten Daten.

Limitationen in der Vergleichbarkeit der hier diskutierten Studien stellen die unterschiedlichen Cut-Off-Werte der Adipositas dar. Während für einige Studien bereits ein $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ausreichend für die Einstufung in die Gruppe der Adipositas ist [103], beschreiben andere Autoren die Adipositas erst ab einem $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ [99]. Unsere Studie orientiert sich an der WHO-Klassifikation der Adipositas und zeigt eine Steigerung der Morbidität mit höherem Adipositas-Grad.

5.4 Mortalitätshäufigkeit und Risikostratifizierungssysteme

Laut aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie werden in Anbetracht der gegenwärtigen Studienlage, vor allem im Hinblick auf Studienergebnisse

der Arbeitsgruppe für Herzklappenerkrankungen der ESC, Scoringssysteme lediglich als integrative Bestandteile der klinisch-ärztlichen Diagnosestellung gewertet und können nicht eigenständig zur Indikationsstellung herangezogen werden [86]. Durch die stetige Zunahme seneszenten Patienten erhält die periprozedurale Risikoabschätzung eine besondere Bedeutung. So gelingt über die bisher praktizierten Scoringssysteme nur eine bedingte Abschätzung der prozedurabhängigen Mortalität [86]. Unsere Daten zeigen, dass der EuroScore II das Mortalitätsrisiko in normosomen Bereichen zwar valide abdeckt, jedoch Divergenzen zwischen der erwarteten Mortalität und der tatsächlich untersuchten Mortalität nach 30 Tagen entstehen. Gemäß unseren Ergebnissen werden Patienten mit einem BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ nicht adäquat durch den EuroScore II in der Mortalitätsberechnung erfasst.

In vielen Scoringssystemen findet die Adipositas keine Risiko-Gewichtung. Es werden vielmehr Surrogatparameter herangezogen, um das Mortalitätsrisiko in eben jenen Gruppen genauer abzubilden. Weitere Limitationen lassen sich darin beschreiben, dass verschiedene Scoringssysteme unterschiedliche Risikoparameter evaluieren. Des Weiteren werden Parameter abhängig vom untersuchten Scoringssystem unterschiedlich stark gewichtet. Daten beschreiben, dass eine adäquate Mortalitätsberechnung beispielsweise durch den EuroScore II, als auch durch den STS-Score, lediglich bei Patienten mit einer TA-TAVI, nicht jedoch in Gruppen mit einer TF-TAVI, erreicht wurde [48]. Unterschiede in den Patientencharakteristika, wie beispielsweise Veränderungen der Lebenserwartungen und der Komorbiditäten (wie z.B. eine aktuell erhöhte Rate an Übergewicht und krankhafter Adipositas), aber auch Fortschritte in den Operations-Techniken werden nicht ausreichend berücksichtigt, sodass zwischen den einzelnen Risikokalkulationen, als auch zwischen der erwarteten und tatsächlich beobachteten Mortalität Divergenzen in der Mortalitätsabbildung entstehen. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen beschreiben denselben Effekt. Die tatsächlich beobachtete Mortalität ist in den Gruppen mit einem BMI von 35-40 kg/m^2 und über 40 kg/m^2 am höchsten und liegt höher, als durch den EuroScore II hervorgesagt wird.

Dabei stellen Scoringssysteme grundsätzlich hilfreiche Tools dar, um einen Trend hinsichtlich des perioperativen Risikos abbilden zu können, die tatsächliche, individuelle Risikoabschätzung bedarf jedoch einem Zusammenspiel aus mehreren diagnostischen Ansätzen und der klinischen Erfahrung der Ärzte aus dem Heartteam. Unsere Daten

beschreiben die Notwendigkeit weiterer Parameter, die eine bessere und individuelle Abbildung der Patienten ermöglichen. Auf diesen Überlegungen aufbauend empfiehlt die ESC-Arbeitsgruppe zur Validierung von neuen Scoringsystemen die Durchführung von prospektiven Studien an Hochrisikokollektiven zur Erfassung weiterer Risikoparameter [86].

5.5 Perioperative Komplikationen

Insgesamt sehen wir eine im Vergleich typische Komplikationsrate [23] und geringe Konversionsrate zur offenen Operation (<1%). Auffällig ist jedoch, die im Vergleich zu den anderen BMI-Subgruppen erhöhte Konversionsrate bei Patienten mit einem BMI von 35-40 kg/m². Diese Ergebnisse verweisen darauf, dass der BMI bzw. die Schwere der Adipositas einen möglichen Einfluss auf die Konversionen besitzt. Durch die geringe Kohortengröße adipöser Patienten im hohen Lebensalter scheint jedoch eine weitere Quantifizierung an größeren Patientengruppen sinnvoll.

Vergleichbare Schlussfolgerungen lassen sich anhand der vaskulären bzw. neurologischen Komplikationen erschließen. Daten zeigen, dass vaskuläre Ereignisse tendenziell häufiger bei adipösen Patienten auftreten [49] und wurden in unserer Arbeitsgruppe bei den Patienten mit einem BMI > 40 kg/m² wahrscheinlich durch eine chirurgische Darstellung der Leistengefäße prozedurspezifisch reduziert. Genauso ist die Rate an neurologischen Defiziten in allen Subgruppen vergleichbar niedrig und entspricht der aktuellen Datenlage [49]. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der BMI ggf. im Hinblick auf vaskuläre, nicht im Hinblick auf neurologische Komplikationen einen relevanten Einfluss besitzt, da die Verteilung in den unterschiedlichen Subgruppen keine signifikanten Unterschiede erkennen lässt.

Die Implantationen permanenter Herzschrittmacher in der Behandlung mit TAVIs bleiben trotz verbesserter Klappenprothesen weiterhin hoch [26][33]. Unsere Studienpopulation entspricht in den Häufigkeiten der Deviceeinsätze auch hier einem vergleichbaren TAVI-Kollektiv [49]. Patienten mit einem BMI von 30-35 kg/m² bzw. 35-40 kg/m² erhalten im Vergleich zu Patienten mit einem BMI <25 kg/m² bzw. 25-30 kg/m² deutlich häufiger Devices zur Rhythmuskontrolle (36,76% bzw. 45,45% vs. 28,97% bzw. 23,75%). Die Kausalität der Schrittmacherpflichtigkeit durch eine morbid Adipositas ist

aus den Daten dieser Untersuchung nicht ableitbar. Weiterführende Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe fokussieren auf die Analyse des Einflusses von Adipositas-assoziiierter Adipozytokin-Dysregulation, die in metabolischer und inflammatorischer Dysbalance des Myokards resultieren kann.

5.6 Das “obesity paradox” – Mortalitätsreduktion durch Adipositas?

Die Adipositas wird durch die American Heart Association als ein primärer modifizierbarer Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen und erhöhter Mortalität angesehen [73]. In der letzten Zeit wurden allerdings vermehrt Studien publiziert, die eine inverse Korrelation zwischen der Adipositas und dem Langzeitüberleben proklamiert haben, welche breite Debatten über pathophysiologische Konzepte hervorgebracht hat, um eine mögliche Erklärung für diesen Sachverhalt zu finden. Dieser Zusammenhang wurde als Obesity paradox beschrieben [1][34][49][57][70][96]. Das „obesity paradox“ beschreibt dabei ein verbessertes Überleben chronisch Kranker bei gesteigerter Adipositas.

Andere Studien bezweifeln jedoch den prognostisch günstigen Einfluss von Adipositas und beschreiben ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko durch Adipositas assoziierte Mechanismen [32][43][46]. Die Adipositas stellt laut verschiedener Referenzquellen geschlechtsunabhängig einen nachteiligen Effekt auf das Überleben kardiovaskulärer Erkrankungen in mittleren Altersklassen aus [43][46]. Hierfür wurden die kritischen Endpunkte letale bzw. nicht-letale kardiovaskuläre Ereignisse in Abhängigkeit vom BMI analysiert. Um die Ethnizität als möglichen Einflussfaktor zu eliminieren wurden in der Studiengruppe um Iliodromiti et al. lediglich weiße Europäer untersucht. Hierbei stellte sich eine J-förmige Kurve heraus, mit der niedrigsten kardiovaskulären Risikorate in der BMI-Gruppe mit einem BMI von 22-23 kg/m² [46]. Eine weitere Studie verwies auf eine erhöhte Gesamtmortalität in übergewichtigen, als auch adipösen Patientenkreisen [32].

Literaturrecherchen zeigen, dass der Body-Mass-Index keine ausreichende Abbildung der tatsächlichen Fettgewebssmasse der Individuen ermöglicht, sondern eher eine Risikograduierung bezüglich der Adipositas bewirkt [68]. Verteilungseffekte, wie eine

im Gegensatz zum Fettgewebe erhöhte Muskelmasse, werden durch den BMI-Wert nicht berücksichtigt, sodass Sportler mit relativ gesehen mehr Muskelmasse schnell als „übergewichtig“ eingestuft werden können [7]. Zudem ermöglicht der BMI keine genaue Abbildung der Fettgewebsverteilung der Patienten, wie etwa eine androide, also vermehrt viszerale (Apfeltyp) oder gynoide, also vermehrt gluteal-femorale Verteilung (Birnentyp) [7]. Auch wird der BMI, als einer der Risiko-Parameter zur Abbildung der Adipositas, als anfälliger angesehen, wobei eine Abnahme von Muskelmasse zwar zur Reduktion des BMI führt, eine Beeinflussung der Körperfettmasse bzw. der Fettverteilung hieraus jedoch nicht zwingend abzuleiten ist [46].

Im Rahmen der präprozeduralen Vorbereitungen ermöglicht die CT-Bildgebung, als eine nicht-invasive Routine-Untersuchung, die exakte Planung der Intervention. Hierbei lassen sich ohne Mehraufwand für den Patienten wichtige Informationen bezüglich der kardialen und intraabdominellen Fettgewebsverteilung bereitstellen [60]. Aufbauend auf diesen Überlegungen bildet unser Vorgehen der CT-graphischen Erfassung der einzelnen Fettgewebskompartimente sowie deren Korrelation hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens eine erhöhte Reliabilität bezüglich der Ergebnisse und der Darstellung der Effekte der Adipositas auf die Mortalität. Der gängigen Literatur zufolge stellt dieses Verfahren den Goldstandard in der Analyse des viszeralen Fettgewebes dar [17]. Um die Bedeutung der einzelnen Fettgewebsdepots für das Langzeitüberleben zu analysieren, wurden die einzelnen manuell ermittelten Areale auf die Körperoberfläche der Patienten bezogen, um Verteilungseffekte somit aufzuheben und anschließend mit dem Body-Mass-Index korreliert.

Daten zeigen, dass Patienten mit schwerer Adipositas und erhöhtem Anteil an viszeralem Fettgewebe eine signifikant höhere Mortalität aufweisen als nicht-adipöse Patienten [60]. Wir konnten anhand von Kaplan-Meier Untersuchungen eine erhöhte Sterblichkeit für kachektische und adipöse Patienten nachweisen und die typische J-Form einer steigenden Sterblichkeit für beide Gruppen bestätigen. Die Daten unserer Untersuchung bestätigen darüber hinaus den Einfluss des BMI, zeigen aber insbesondere eine Risikoeskalation durch eine Erhöhung der epikardialen und viszeralen Fettgewebedepots (siehe Abbildung 23). Dieser Effekt wird nicht für das kurzfristige Überleben der relativ atraumatischen TAVI-Prozedur tragend, obwohl auch hier Einflüsse auf eine metabolische Dysregulation und Laktaterhöhung zu verzeichnen sind, zeigt sich aber umso deutlicher in einer

Übersterblichkeit Adipöser im Langzeitverlauf. Patienten mit quantitativ erhöhten viszeralen Fettdepots zeigen eine signifikant höhere 1-Jahres-Mortalität, wobei dieser Effekt unabhängig von vaskulären oder neurologischen Komplikationen zu sehen ist (siehe Abbildung 24). Unsere Ergebnisse decken sich mit der o.g. Studie und beschreiben, dass CT-basierte präprozedurale Messungen des viszeralen Fettgewebes einen entscheidenden Faktor zur Abschätzung der Mortalität besitzen und bestätigen die unzureichende Aussagekraft des BMI hinsichtlich der genauen Abbildung der Adipositas [60].

Eine mögliche Erklärungsoption für diesen Sachverhalt bildet die Tatsache, dass verschiedene Fettgewebsareale spezifische Funktionen hinsichtlich der Zytokinproduktion sowie der inflammatorisch-metabolischen Regulation besitzen. Viszerale Fettgewebsdepots besitzen laut Datenlage eine im Gegensatz zu subkutanen Fettgewebsarealen signifikant häufigere Expression von CC Chemokine Rezeptor 2 (CCR2) und Makrophagen-Migrations-Inhibierenden-Faktor (MIF) [2] sowie dem IL-6 und IL-8 [53]. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Diskrepanz der Fettgewebsverteilungen und beschreiben die offensichtlich inflammatorischen Einflüsse des viszeralen Fettgewebes.

Kontroverse Daten in einem vergleichbaren TAVI-Patientenkollektiv (n= 409) beschrieben 2014 ein signifikant besseres 1-Jahres-Überleben bei Patienten mit einem BMI > 25 kg/m² [49]. Allerdings wurde dieser Effekt im Vergleich zu untergewichtigen Patienten deutlich und deckt sich daher mit unseren kachektischen Patienten, beschreibt jedoch nicht Effekte der Adipositas. Vergleichbare Ergebnisse publizierte eine weitere Studie, wobei eine vermeintlich niedrigere 1-Jahres-Mortalität in Gruppen mit einem BMI > 25 kg/m² im Vergleich zu Normosomen beschrieben wurde [1]. Auch hier wichen die Definitionen der Adipositas von der WHO-Definition ab und beinhalten in der Gruppe „normalgewichtig“ vor allem kachektische Patienten, so dass kein Obesity-Effekt analysiert wird. Nach Anpassung der Patientencharakteristika und der Co-Pathologien zeigen die Daten vielmehr eine steigende Sterblichkeit mit zunehmender Adipositas trotz signifikant niedrigerem Alter der adipösen Probanden.

Weitere Daten verknüpfen eine Steigerung des BMI um 1 kg/m² mit einer signifikant niedrigeren Mortalität hinsichtlich des 30-Tage-Follow-ups bzw. Langzeit-Follow-ups

[57]. In Zusammenschau der Meta-Analyse muss jedoch festgehalten werden, dass die einzelnen zusammengefassten Studien ebenfalls einem Bias und einer Varianz der Definition der Adipositas unterliegen. Darüber hinaus zeigten adipöse und normosome Patienten erhebliche hochsignifikante Unterschiede hinsichtlich Co-Pathologien, die eigenständige Confounder einer erhöhten Mortalität sein könnten. Unsere Patientengruppe zeigt eine Gleichverteilung der Co-Pathologien.

Weitere Ergebnisse einer retrospektiven Studie zeigten eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate im 3-Jahres-Follow-up bei übergewichtigen Patienten im Vergleich zu Normosomen bzw. Adipösen. Adipositas konnte in jener Studie allerdings nicht als protektiver Faktor ausgemacht werden. Die Autoren beschreiben eine J-förmige Kurve, mit der niedrigsten Mortalität in übergewichtigen Patientengruppen mit einem BMI von 25-30 kg/m² [34], welches sich mit unseren Daten übereinstimmend zeigt.

Eine weitere Studie publizierte ein signifikant niedrigeres Risiko der 30-Tage-Mortalität in adipösen Patientengruppen ($p = 0,023$) trotz erhöhter perioperativer Komplikationsrate in diesem Kollektiv [96]. Ein potentieller vorteilhafter Effekt der Adipositas hinsichtlich der Überlebensanalyse bei Entlassung konnte in jenem Studienkollektiv jedoch nicht gesichtet werden. Die o.g. Effekte bezüglich der Mortalitätsreduktion werden vor allem im Vergleich zu kachektischen bis niedrig normosomen Patienten beschrieben. Das hochsignifikant niedrigere Patientenalter, das in der adipösen Patientengruppe eigentlich in einer niedrigeren Mortalität resultieren muss, diese jedoch tatsächlich nicht mindern kann, wird in der Beurteilung nicht beachtet.

Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine Metaanalyse, in der Übergewichtige als auch adipöse Patienten eine signifikant niedrigere 30-Tage-Mortalität, jedoch ein unverändertes mittelfristiges Überleben aufweisen [93]. Auch bei Untersuchung des BMI als kategoriale Variable entstand hier kein vorteilhafter Effekt bezüglich des mittelfristigen Überlebens. Zudem wird lediglich der BMI als Risikoparameter der Adipositas verwendet. Zum Zeitpunkt der Definition des Body-Mass-Index lag die Grenze zu Übergewicht bei Frauen bei 27,3, bei Männern hingegen bei 27,8. Erst durch den demographischen Wandel und der somit veränderten Körperkonstitutionen wurden die Cut-off-Werte an die jeweiligen Bevölkerungsstrukturen angepasst. Darüber hinaus ist der BMI als Maß für die Risikoabschätzung mit vorsichtiger Aussagekraft

anzuwenden, da eine genaue Unterscheidung zwischen Fettgewebekompartimenten und Muskelmasse mithilfe des BMI nicht erreicht werden kann. Die Überlegung Adolphe Quetelets, dem Erfinder des Body-Mass-Index, war es, den Einfluss der Beinlänge von größeren Menschen durch das Quadrieren der Körpergröße zu relativieren und eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu schaffen. Diese Überlegungen werden in der gängigen Literatur bestätigt [102], eine genaue Abbildung der Patienten in den oben genannten Studien lässt sich mithilfe des BMI jedoch nicht erzielen.

Die Studienergebnisse von Takagi et al. und Van der Boon et al. [93][96] beschreiben zwar einen vermeintlich positiven Effekt der Adipositas hinsichtlich des Kurzzeitüberlebens in Relation zum BMI, mortalitätsmodifizierende Co-Morbiditäten werden jedoch unzureichend gematcht, sodass die kurzzeitigen Effekte und die langfristige Betrachtung nicht auf den BMI ohne zusätzliche Confounder zurückgeführt werden kann. Die Verteilung der Fettgewebe und damit eine möglicherweise größere Menge viszeralen Fettgewebes mit ggf. erhöhter inflammatorischer Aktivität bereits vor Beginn der TAVI-Prozedur wird in den Studien nicht erfasst. Die postoperative überschießende Inflamationsreaktion kachektischer und niedrig normgewichtiger normosomer Patienten, die auch in diesen Studien zu beobachten ist, ist dagegen unabhängig von der Adipositas, die ggf. durch den chronisch niedrig inflammatorischen Status eine modifizierte Antwort auf den akuten Operationsreiz induziert. Diese Daten decken sich mit unseren Studienergebnissen, bei denen einerseits bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² bereits zu Beginn der stationären Aufnahme höhere Inflamationswerte vorliegen als in normosomen Gruppen, andererseits die postoperativen CRP-Erhöhen relativ in der kachektischen Gruppe am deutlichsten ausfallen.

Die Quantifizierung des epikardialen Fettgewebes ist durch die technische Auflösung der Computertomographien begrenzt. Aktuelle, moderne Mehrzeiler-Verfahren und EKG-Triggerung machen eine Quantifizierung für den geübten Untersucher jetzt möglich. Somit ist die Datenlage hinsichtlich des Effektes durch epikardiales Fettgewebe bisher gering.

Der von uns hier beschriebene deutliche Effekt des epikardialen Fettgewebes trotz der geringen relativen Menge zum Körpergewicht lässt sich unserer Meinung nach auf zwei Faktoren zurückführen. Zum einen ist eine direkte pathophysiologische Beeinflussung

des Myokards durch die gemeinsame Mikrozirkulation möglich und Konzentrationen dysregulierter Adipozytokinproduktion können durchaus systemische Konzentrationen im koronarvenösen Ausstrom übersteigen, so dass eine starke Beeinflussung kardiovaskulärer Morbidität resultieren könnte. Zum zweiten sind die epikardialen Fettdepots in der Aufbaurate vergleichsweise moderat hinsichtlich der absoluten Menge. Geringe, technisch eben detektierbare Veränderungen können daher auf eine deutliche, länger bestehende metabolische Dysregulation hindeuten und somit insbesondere Marker langfristiger Outcome-Beeinflussung sein.

Unsere Daten decken sich mit Ergebnissen der Studiengruppe um Eberhardt et al., die gezeigt haben, dass ein gesteigertes Volumen an epikardialem Fettgewebe unabhängig von weiteren Faktoren signifikant mit der 1-, 2- und 3-Jahres-Mortalität innerhalb eines TAVI-Kollektivs korreliert (100 mm^3 $p=0,002$; 130 mm^3 $p=0,001$) [25]. Für das epikardiale Fettgewebe werden Modulationen im Zytokinhaushalt und verschiedene metabolischen Einflüsse, wie beispielsweise die positive Korrelation hinsichtlich atherosklerotischer Veränderungen, beschrieben [45][76]. Im Gegensatz zur oben genannten Studie haben wir die epikardiale Fettgewebsfläche zur Körperoberfläche indiziert und konnten die Effekte somit auf das Fettgewebsdepot validieren, sodass wir von negativ prädiktiven Beeinflussungen durch eine Vermehrung des epikardialen Fetts unabhängig von der Körperoberfläche ausgehen.

Darüber hinaus hängt die Messung des epikardialen Fettgewebes von der Herzaktionsphase ab, da Messungen in der Früh- bzw. Spätsystole nicht mit Messungen in der Diastole vergleichbar sind. In der oben genannten Studienbeschreibung [25] geht nicht hervor, in welcher Herzaktionsphase die Messungen erfolgt sind, ebenso wird nicht beschrieben, welche Ebene zur Messung der Fettgewebsflächen verwendet wurde, sodass eine Vergleichbarkeit hierdurch erschwert wird. In unserer Studie wurden die Messungen stets in einer definierten mittpapillären Ebene nach EKG-Triggerung durchgeführt, sodass die absoluten Messungen zwischen den Studien nur schwer vergleichbar sind.

5.7 Fettgewebe – Inflammation?

Unterschiedliche Autoren beschreiben eine BMI- und Geschlechts-unabhängige Zunahme der Menge an viszeralem Fettgewebe mit steigendem Alter. Der gängigen Literatur zufolge dominiert die Menge an subkutanem Fettgewebe in jüngeren Jahren gegenüber dem viszeralen Fettgewebe [30]. Ab einem Alter von ca. 60 Jahren findet ein Wandel in Richtung androgenen Typ statt, mit der absoluten und relativen Zunahme des viszeralen Fettgewebes. Über 50-jährige Männer verzeichnen eine Abnahme der abdominalen, subkutanen Fettgewebsmasse [30].

Betrachtet man das viszerale Fettgewebe, so besitzt dieses neben der Funktion der Energiespeicherung, auch eine endokrinologische Funktion und ist an vielfältigen metabolischen und inflammatorischen Regulationen beteiligt. Beschriebene Regulationen betreffen den Glucose- und Lipidstoffwechsel, die Insulinresistenz [83], procancerogene Stoffwechselwege [69][87] und Infektionsabwehr. Die erhöhte Morbidität ist mit verlängerten Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Krankenhausmortalität vergesellschaftet.

Ein Überschuss an Makronährstoffen innerhalb des Fettgewebes induziert die Produktion pro-inflammatorischer Mediatoren, hierunter das Interleukin-6/8, den Tumor-Nekrose-Faktor- α , das Monozyten Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) sowie Leptin und erhöht den oxidativen Stress [27][53][73]. Derartige Dysbalancen der Zytokinproduktion und Dysregulationen der metabolischen Eigenschaften werden als Co-Faktoren der Zunahme der Multimorbidität im Alter verstanden, insbesondere hinsichtlich proinflammatorischer und systemischer Signalgebung. Betrachtet man die Inflamationsparameter hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens, sehen auch wir einen Zusammenhang zwischen Inflamationsparametern und gesteigerter anaerober Glykolyse und einer Abnahme des 1-Jahres-Überlebens. Eine Erhöhung des BMI geht einher mit einer Erhöhung dieser Akut-Phase-Parameter (CRP, Laktat und Leukozyten).

Aktuelle Daten beschreiben eine Zunahme der Mortalität bei einer potentiellen Gewichtsabnahme bei älteren Patienten [22][60], wobei die Adaptation an eine chronische Inflammation als ursächlich hierfür diskutiert werden könnte. Unsere Ergebnisse lassen ebenfalls eine chronische Inflammation insbesondere bei adipösen

TAVI-Patienten vermuten. Diese Gruppe zeigt im Gegensatz zu Patienten mit einem BMI $<30 \text{ kg/m}^2$ keinen weiteren Anstieg der Inflammationswerte. Der retrospektive Charakter unserer Untersuchung lässt eine weitere Differenzierung des Blutbildes und eine Analyse von IL-6 und Procalcitonin als Inflammationsparameter nicht zu. Zusammen mit der histologischen Analytik des Fettgewebes müssen diese Untersuchungen Gegenstand von Folgeuntersuchungen sein.

Unsere Ergebnisse deuten jedoch schon jetzt darauf hin, dass das Immunsystem normosomer Patienten, die keine Adaptation an chronische Inflammationsprozesse aufweisen, eine andere Reaktion auf äußere Stressfaktoren einer TAVI-Prozedur entwickelt, während adipöse Patienten neben dem kontinuierlichen proinflammatorischen Stress keine signifikante Eskalation zeigen. Weder das kurz- noch das langfristige Überleben ist durch diesen akuten Effekt beeinflusst. Inwieweit inflammatorische langfristige Veränderungen das Outcome determinieren, konnte retrospektiv nicht untersucht werden, da entsprechende Proben fehlen, jedoch sind diese Fragestellungen Gegenstand von Folgeuntersuchungen.

Chronische Inflammationen können das Langzeitüberleben reduzieren. Beispielhaft können hierfür Untersuchungen an chronisch kranken Herzinsuffizienzpatienten stehen, an denen festgestellt werden konnte, dass eine metabolische Beeinträchtigung durch das viszerale Fettgewebe, hierbei vor allem die periphere Insulinresistenz, eine katabole Überaktivität bedingt [97]. Diese proinflammatorischen Mechanismen im Rahmen der Herzinsuffizienz werden allerdings durch eine neuroendokrine Überaktivierung, vermehrte Katecholamin-Ausschüttung, TNF-alpha-Expression sowie durch die Freisetzung von natriuretischen Peptiden unterhalten und zeichnen ein anderes Risikoprofil als es die hier untersuchte TAVI-Kohorte aufweist.

5.8 Limitationen und Stärken der Studie

Der retrospektive Charakter unserer Single-Center-Studie limitiert die Möglichkeit die Aussagen auf andere Kohorten zu übertragen. Andererseits erreichten wir durch den individuell sehr ähnlichen Selektionsprozess für TAVI-Patienten eine hohe Homogenität hinsichtlich der Co-Morbiditäten der Patienten unabhängig vom BMI. Die Konzentration auf immer dieselben Behandler in unserer single-center-Studie reduziert einerseits die

Varianz zwischen den Patienten und mindert prozedurassoziierte Differenzen, andererseits ist eine direkte Übertragbarkeit in andere Therapieregime nur vorsichtig möglich. Die Daten der hier untersuchten Patienten stammen aus einer Kohorte, die aus einer indikationsbedingten Auswahl von Hochrisikopatienten besteht. Die aktuelle Öffnung der Therapie für Patienten anderer Risikostufen kann es notwendig werden lassen, die Ergebnisse für intermediate-risk- und low-risk-Kollektive zu überprüfen.

Das retrospektive Design gab uns andererseits die Möglichkeit auf eine große Zahl von Datensätzen zurückzugreifen und die Ergebnisse dadurch zu stärken. Gleichzeitig konnten wir den Zeitraum so eng halten, dass keine signifikanten Änderungen der Prozeduren über die Zeit das Ergebnis verändern. Die von uns untersuchte Kohorte bildet das typische Profil anderer publizierter TAVI-Untersuchungen ab.

Durch die zuverlässige Qualität der CT-Untersuchungen in einem definierten Standard an einem Haus erhalten die erhobenen Daten eine geringere Varianz. Darüber hinaus wurden alle Datensätze von derselben Untersucherin verblindet nach identischen Standards durchgeführt und erst danach eine Gruppenzuweisung vorgenommen. Dieses Vorgehen erhöht die Reliabilität der Daten. Im Gegensatz zu einer Vielzahl von hier diskutierten Publikationen hält sich diese Untersuchung an die WHO-Definition der Adipositas. Wir waren in der Lage alle Grade der Adipositas zu erfassen.

Einen entscheidenden Aufwand, aber auch einen klaren Vorteil der Studie bietet die Analyse unterschiedlicher Fettgewebsareale an klar definierten Schnitten der einzelnen CTs. Hierdurch ist eine Zuordnung der Outcomeparameter zu Fettgewebedepot-Größen mit unterschiedlicher metabolischer und endokriner Funktion möglich, und eine Interpretation des Outcomes ist abseits des fehleranfälligen BMI realisierbar. Durch die retrospektive Analyse der Laborparameter wird jedoch eine exakte Charakterisierung der endokrinen Funktionen und inflammatorischen Regulatoren nur anhand weniger Surrogatparameter erreicht. Zur weiteren Analyse muss daher eine prospektive Untersuchung mit serologischer Probenentnahme erfolgen.

Die Todesursache in der retrospektiven Analyse bleibt in vielen Fällen unklar oder wird durch den die Leichenschau durchführenden Arzt mit Oberbegriffen testiert. Wir waren daher in unserer Untersuchung zwar in der Lage durch Telefoninterviews die Todeszeitpunkte, nicht jedoch immer die exakte Todesursache, zu identifizieren. Die von uns beschriebenen Daten beziehen sich daher stets auf den Tod jeder Ursache, ohne den kardiovaskulären Tod zu separieren.

5.9 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die zunehmende Prävalenz einer morbiditen Adipositas stellt eine besondere aktuelle und zukünftige medizinische Herausforderung dar. Entgegen der pathogenetischen Potenz der Adipositas wird ein Überlebensvorteil von Adipösen bei chronischen Erkrankungen beschrieben. Die Existenz dieses „obesity-paradox“ für TAVI-Patienten wird widersprüchlich diskutiert. TAVI-Patienten stellen ein multipel und chronisch erkranktes Hochrisiko-Kollektiv dar und sollten, bei Existenz des Obesity Paradox, von Adipositas profitieren. Wir untersuchten, ob der BMI an sich oder unterschiedliche Fettgewebsdepots eine Beeinflussung des Kurz- und Langzeitüberlebens bewirken.

403 transapikal und transfemoral behandelte TAVI-Patienten zeigten eine höhere Sterblichkeit transapikal Behandelter. Wir zeigten, dass die Prozeduren unabhängig vom BMI erfolgreich durchgeführt wurden, jedoch Adipöse unabhängig der Prozedurart eine basal erhöhte Inflammation aufweisen, tendenziell erhöhte perioperative Morbidität haben, keine Beeinträchtigung des Kurzzeitüberlebens aber eine deutliche Reduktion des Langzeitüberlebens zeigen. Ähnlich reduziertes Langzeitüberleben findet sich bei Kachektischen. Unsere Daten zeigen, dass insbesondere Vergrößerungen des abdominellen aber auch besonders des epikardialen Fettgewebes als Risikofaktoren für ein reduziertes Langzeitüberleben gelten könnten. Eine erhöhte Mortalität durch neurologische oder vaskuläre Komplikationen sehen wir nicht. Im Gegensatz zu Untersuchungen, die den fehleranfälligen BMI in den Vordergrund stellen, von der WHO aberrante Adipositas-Definitionen verwenden oder kachektische mit übergewichtigen Patienten vergleichen, sind wir daher nicht in der Lage einen protektiven Aspekt der Adipositas zu erkennen. Wir gehen vielmehr von Risikoeskalation und reduziertem Langzeitüberleben durch morbide viszerale und epikardiale Adipositas aus. Eine mechanistische Untersuchung muss dieser klinischen Primärdatenerhebung folgen.

Schlussfolgerung:

Adipositas reduziert das Langzeitüberleben von TAVI-Patienten. Von einer besonderen Gefährdung ist für Patienten mit einer epikardialen und abdominellen Fettgewebsvermehrung auszugehen.

6 Zusammenfassung/ Abstract

6.1 Deutsche Version

Zielsetzung: Patienten, die einer TAVI-Prozedur unterzogen werden, bergen ein erhöhtes Risiko aufgrund der chronischen Erkrankung. Adipositas wird hierbei als ein überlebensverbessernder Faktor in chronischen Erkrankungen proklamiert. Das sogenannte Adipositas-Paradoxon wurde zuletzt in kardialer Morbidität geprüft. Wir untersuchten den Einfluss von Adipositas und die Relevanz unterschiedlicher Fettgewebsverteilungen auf das Überleben nach TAVI-Prozeduren.

Methoden: TAVI-Patienten zwischen 2014 und 2017 wurden hinsichtlich subkutaner, viszeraler und epikardialer Fettgewebsareale (anhand von präoperativen CT-Bildern) analysiert. Die Effekte des Fettgewebes, als inflammatorisches und metabolisches Organ, hinsichtlich der TAVI-Prozedur wurden untersucht und definierte Fettgewebsareale bzw. die Adipositas mit Überlebensparametern korreliert.

Ergebnisse: 403 Patienten der Jahre 2014-2017 wurden eingeschlossen. Transapikal therapierte Patienten zeigten reduziertes Überleben. BMI assoziierte Prozedur-Unterschiede bestanden nicht. Adipositas erhöht die perioperative Morbidität. Adipöse Patienten zeigen vaskuläre Komplikationen, verlängerte Hospital- und intensivstationäre Aufenthalte und erhöhte permanente Schrittmacherpflichtigkeit. Perioperatives Überleben innerhalb Adipositas-Gruppen war nicht verändert. Adipöse zeigten eine höhere Sterblichkeit als erwartet (vs. Euroscore II). Adipöse zeigen erhöhte basale inflammatorische Last. Kachektische und adipöse Patienten zeigten ein deutlich reduziertes Langzeitüberleben. Die 1-Jahres-Mortalität korrelierte hierbei signifikant mit der Fläche des viszeralen und des epikardialen Fettgewebes, wohingegen die Ausprägung des subkutanen Fettgewebes nicht mit einer Reduktion des Langzeit-Überlebens korreliert.

Schlussfolgerung: In dieser Hoch-Risiko-TAVI Kohorte können wir die Existenz eines Obesity Paradox nicht nachvollziehen. Adipositas reduziert das Langzeitüberleben dieser chronisch kranken Patienten. Von einer besonderen Gefährdung ist bei einer epikardialen und abdominellen Fettgewebsvermehrung auszugehen.

6.2 Englische Version

Objectives: Patients undergoing TAVR bear highest risk due to chronic disease. Obesity is proclaimed to improve outcome in chronic illnesses. This obesity paradox scrutinized in cardiac morbidity lately. We investigated the impact of obesity and the relevance of different fat tissue deposits for the outcome after TAVR.

Methods: TAVR patients from 2014 to 2017 were quantified regarding subcutaneous, visceral and epicardial fat (preoperative CT). Regarding fat as an inflammatory and metabolic organ, we studied the very same effects after TAVR. We correlated obesity and quantity of selected fat tissue deposits to outcome-parameters.

Results: 403 patients between 2014 and 2017 were included. Transapical group showed a reduced survival. BMI-associated procedure-differences did not exist. Obesity increased perioperative morbidity. Obese patients show vascular complications, longer in-hospital- and ICU-stay and increased rates of permanent pacemaker-implantations. Perioperative survival between different obesity groups did not differ. Obese patients had a higher mortality than expected (vs. EuroScore II). Additionally, they show a higher baseline inflammation. Lean and obese patients had a significantly lower rate of long-term-survival. 1-year-mortality correlated significantly with the area of visceral and epicardial fat tissue, while the amount of subcutaneous fat tissue did not lead to a reduction of long-term-survival.

Conclusion: Existence of obesity paradox cannot be displayed in this high-risk TAVI-cohort. Obesity reduces long-term-survival of these chronically-ill-patients. Elevated levels of epicardial and abdominal fat tissues particularly lead to a high risk.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme/ Angiotensin-konvertierendes Enzym
ADP	Adenosindiphosphat
AgRP	Agouti-related protein/ Agouti-related peptide
AHA	American Heart Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMS	Arteria mesenterica superior
Art.	Arterielle
AS	Aortenklappenstenose
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV	Atrioventrikulär
AVA	Aortenklappenöffnungsfläche
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAD	Coronary Artery Disease / Koronare Herzerkrankung
CART	Kokain-und-Amphetamin-regulierendes-Transkript
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCR2	CC Chemokine Rezeptor 2
CCS	Canadian Cardiovascular society
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung/ Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTRP	C1q/TNF-related Protein
DBP	diastolic blood pressure (diastolischer Blutdruck)
dl	Deziliter
DM	Diabetes Mellitus

DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
e.V.	eingetragener Verein
eGFR	estimated glomerular filtration rate/ geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
epik.	epikardial
EROA	Effective Regurgitant Orifice Area
et al.	und andere
FIAP	Fasting-induced adipocyte factor
γGT	Gamma-Glutamyltransferase
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL / HDL-C	High Density Lipoprotein/ HDL-Cholesterin
HLP	Hyperlipoproteinämie
HSS	Hauptstammstenose
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzerkrankung
KÖF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion/ left ventricular ejection fraction
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MCP-1	Monozyten Chemoattractant Protein-1
MIF	Makrophagen-Migrations-Inhibierenden-Faktor
min	Minute
ml	Milliliter
mm ²	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mmol	Millimol

mSv	Millisievert
n	Anzahl
NPY	Neuropeptid Y
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannte
OP	Operation
PAH	Pulmonal Arterielle Hypertonie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
POMC	Proopiomelanocortin
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
SBP	systolic blood pressure (systolischer Blutdruck)
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation/ kathetergestützter perkutaner Aortenklappenersatz
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TNF	Tumor necrosis factor / Tumornekrosefaktor
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TX	Transplantation
v.a.	vor allem
Vgl.	Vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization/ Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
µm	Mikrometer

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relation zwischen relativem Risiko und BMI	9
Abbildung 2: Ermittlung der Fläche für den Thorax sowie der kardialen Gesamtfläche	24
Abbildung 3: Messung der epikardialen Fettgewebsareale.	25
Abbildung 4: Messung der kardialen Parameter in der mittpapillären Ebene	26
Abbildung 5: Subkutane Fettgewebsfläche.....	27
Abbildung 6: Messung der abdominellen Gesamtfläche, der „äußeren“ abdominellen Fläche sowie der „inneren“ abdominellen Fläche	28
Abbildung 7: Viszerale Fettgewebsfläche sowie sagittaler Durchmesser des subkutanen Fettgewebes.	29
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der BMI-Subgruppen	33
Abbildung 9: Zugangsweg vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	35
Abbildung 10: Intraprozedurale Prädilatationshäufigkeit während einer TAVI in Bezug auf den Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	37
Abbildung 11: Krankenhaus- sowie Intensivverweildauer vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	37
Abbildung 12: Beatmungsdauer vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	38
Abbildung 13: Erwartete Mortalität (EuroScore II) / beobachtete 30-Tage-Mortalität vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	39
Abbildung 14: Überleben nach TAVI-Implantation bei Entlassung, nach 30 Tagen sowie nach einem Jahr in Bezug auf den Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ² ..	40
Abbildung 15: Kaplan Meier Analyse. Links: prozedurassoziiert, rechts: BMI assoziiert	40
Abbildung 16: Konversionen in den klassisch-chirurgischen Aortenklappenersatz vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	41
Abbildung 17: Periprozedural auftretende vaskuläre Komplikationen bzw. permanent neurologische Defizite in Bezug auf den Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ² ..	41
Abbildung 18: Häufigkeit temporärer bzw. permanenter Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI-Prozeduren in Abhängigkeit zum Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	42

Abbildung 19: Prozentuale Häufigkeit an postinterventionellen Revisionseingriffen bzw. chirurgischen Blutungen in Abhängigkeit zum Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	42
Abbildung 20: Leukozyten- [103/ ml], CRP- [mg/dl] und Laktatwerte [mg/dl] zu Beginn der stationären Aufnahme in Abhängigkeit zum Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	43
Abbildung 21: Maximale Leukozyten- [103/ ml], CRP- [mg/dl] und Laktatwerte [mg/dl] während der stationären Aufnahme in Abhängigkeit zum Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	44
Abbildung 22: Korrelation der epikardialen, viszeralen, subkutanen Fettgewebsareale sowie der Gesamtfettgewebsmasse bezogen auf die Körperoberfläche mit dem Body- Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	45
Abbildung 23: Multi- und univariate Analyse des Einflusses von Fettgewebsdepots auf das 30-Tage- und das 1 Jahres-Überleben.....	46
Abbildung 24: Viszerales Fettgewebe bezogen auf die Körperoberfläche nach Dubois im Hinblick auf vaskuläre beziehungsweise neurologische Komplikationen.....	46

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Taillen-Hüft-Quotient im Verhältnis zum Gesundheitsrisiko	2
Tabelle 2: Klassifikation der Adipositas bei Erwachsenen gemäß dem BMI	3
Tabelle 3: Risikoabschätzung sowie Mortalitätsrisiko anhand des EuroScore	15
Tabelle 4: Patientencharakteristika	19
Tabelle 5: Vormedikation.....	20
Tabelle 6: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen/ Komorbiditäten/ vorhergehende Interventionen	21
Tabelle 7: Prozedurparameter / periprozedurale Komplikationen.....	30
Tabelle 8: Patientencharakteristika, unterteilt in transfemorale sowie transapikale Zugangsweg.....	32
Tabelle 9: Häufigkeit der Aortenklappenstenose bzw. -insuffizienz in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	34
Tabelle 10: 1-Jahres-Überleben bezogen auf eine TF- bzw. TA-TAVI	35
Tabelle 11: Klappenart vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	36
Tabelle 12: Klappengröße vs. Body-Mass-Index in kg Körpergewicht/ m ²	36
Tabelle 13: Krankenhausverweildauer sowie Intensivaufenthalt bezogen auf das 1-Jahres Überleben.....	38
Tabelle 14: Beatmungsdauer in Bezug auf das 1-Jahres-Überleben.....	38

10 Literaturverzeichnis

- [1] Abawi M, Rozemeijer R, Agostoni P, van Jaarsveld RC, van Dongen CS, Voskuil M, Kraaijeveld AO, Doevendans PAFM, Stella PR. Effect of body mass index on clinical outcome and all-cause mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Neth Heart J*. 2017 Sep;25(9):498-509. doi: 10.1007/s12471-017-1003-2. PMID: 28536936; PMCID: PMC5571592.

- [2] Alvehus M, Burén J, Sjöström M, Goedecke J, Olsson T. The human visceral fat depot has a unique inflammatory profile. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 May;18(5):879-83. doi: 10.1038/oby.2010.22. PMID: 20186138.

- [3] Anderson RP. First publications from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg*. 1994 Jan;57(1):6-7. doi: 10.1016/0003-4975(94)90355-7. PMID: 8279920.

- [4] Ando T, Takagi H, Grines CL. Transfemoral, transapical and transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement: a meta-analysis of direct and adjusted indirect comparisons of early and mid-term deaths. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Sep 1;25(3):484-492. doi: 10.1093/icvts/ivx150. PMID: 28549125.

- [5] Arangalage D, Cimadevilla C, Alkhoder S, Chiampan A, Himbert D, Brochet E, Iung B, Nataf P, Depoix JP, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014 Jun-Jul;107(6-7):353-60. doi: 10.1016/j.acvd.2014.05.002. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24996564.

- [6] Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M; American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jan;22(1):1-23; quiz 101-2. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.029. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 May;22(5):442. PMID: 19130998.
- [7] Benecke A, Vogel H. Übergewicht und Adipositas. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 16. Robert-Koch-Institut (Hrsg). Berlin. 2003. https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3165/26TzxAg9BtuM_57.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Letzter Zugriff: 18.03.2021.
- [8] Binder RK, Webb JG. TAVI: from home-made prosthesis to global interventional phenomenon. *Heart* 2012. 98 Suppl 4, iv30–iv36.
- [9] Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, Mathieu P, Cartier A, Després JP, Arsenault M, Couet J, Pibarot P. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Jun;47(11):2229-2236. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.073.
- [10] Busse A, Cantré D, Beller E, Streckenbach F, Öner A, Ince H, Weber MA, Meinel FG. Cardiac CT: why, when, and how : Update 2019. *Radiologe*. 2019 Dec;59(Suppl 1):1-9. English. doi: 10.1007/s00117-019-0530-9. PMID: 31062037.
- [11] Capoulade R, Clavel MA, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, Côté N, Mathieu P, Després JP, Pibarot P, ASTRONOMER Investigators. Impact of metabolic syndrome on progression of aortic stenosis: influence of age and statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul;60(3) 216-223. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.052. PMID: 22789885.
- [12] Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009 Mar 14;373(9667):956-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60211-7. Epub 2009 Feb 21. PMID: 19232707.

- [13] Carabello BA. The symptoms of aortic stenosis: a step closer to understanding their cause. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Feb;6(2):147-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.12.002. PMID: 23489527.
- [14] Cardio Guide. Herz-CT. Cardio Guide. o.D. <https://www.cardio-guide.com/diagnose/herz-ct/>. Letzter Zugriff: 19.03.2021.
- [15] Cardiologisches Centrum Bethanien. Was Patienten vor der Cardio-CT Untersuchung wissen sollten. CCB. o.D. <https://www.ccb.de/cardio-ct-und-cardio-mrt/cardio-ct-untersuchung/>. Letzter Zugriff: 19.03.2021.
- [16] Carroll JF, Chiapa AL, Rodriquez M, Phelps DR, Cardarelli KM, Vishwanatha JK, Bae S, Cardarelli R. Visceral fat, waist circumference, and BMI: impact of race/ethnicity. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Mar;16(3):600-7. doi: 10.1038/oby.2007.92. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18239557.
- [17] Chowdhury B, Sjöström L, Alpsten M, Kostanty J, Kvist H, Löfgren R. A multicompartiment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994 Apr;18(4):219-34. PMID: 8044196.
- [18] Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3006-8. doi: 10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8. PMID: 12473543.
- [19] Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, Tapiero S, Litzler PY, Bessou JP, Babaliaros V. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 21;47(6):1214-23. doi: 10.1016/j.jacc.2006.01.049. Epub 2006 Feb 9. PMID: 16545654.

- [20] Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, Somodi S. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018 Nov 4;2018:3407306. doi: 10.1155/2018/3407306. PMID: 30525052; PMCID: PMC6247580.
- [21] Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA. Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 95, 620–641 (2006). DOI 10.1007/s00392-006-0458-8
- [22] De Palma R, Ivarsson J, Feldt K, Saleh N, Ruck A, Linder R, Settergren M. The obesity paradox: An analysis of pre-procedure weight trajectory on survival outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Obes Res Clin Pract*. 2018 Jan-Feb;12(1):51-60. doi: 10.1016/j.orcp.2017.05.006. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28668555.
- [23] Deutsche Herzstiftung e. V. (Hrsg). Deutscher Herzbericht 2019. Kapitel 3: Herzklappenerkrankungen. <https://www.herzstiftung.de/e-paper/#84>. Letzter Zugriff: 21.03.2021.
- [24] Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, Kitzman D, Lee ET, Mosley TH Jr, Weder A, Roman MJ. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *Am J Cardiol*. 2012 Oct 15;110(8):1189-94. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.063. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22770936; PMCID: PMC3462295.
- [25] Eberhard M, Stocker D, Meyer M, Kebernik J, Stähli BE, Frauenfelder T, Maisano F, Ruschitzka F, Nietlispach F, Nguyen-Kim TDL, Tanner FC. Epicardial adipose tissue volume is associated with adverse outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Int J Cardiol*. 2019 Jul;286 29-35. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.068. PMID: 30712847.

- [26] Eggebrecht H, Niethammer M, Pannu AS, Sellin C. Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI). *Hessisches Ärzteblatt* 3/2019;158-161
- [27] Ellulu MS, Khaza'ai H, Rahmat A, Patimah I, Abed Y. Obesity can predict and promote systemic inflammation in healthy adults. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 15;215:318-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.089. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27128554.
- [28] Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017 Jun;13(4):851-863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928. Epub 2016 Mar 31. PMID: 28721154; PMCID: PMC5507106.
- [29] Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011 Mar 26;377(9771):1085-95. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60105-0. PMID: 21397319; PMCID: PMC3145074.
- [30] Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr.* 1986 Dec;44(6):739-46. doi: 10.1093/ajcn/44.6.739. PMID: 3788827.
- [31] Gažarová M, Galšneiderová M, Mečiarová L. Obesity diagnosis and mortality risk based on a body shape index (ABSI) and other indices and anthropometric parameters in university students. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2019;70(3):267-275. doi: 10.32394/rpzh.2019.0077. PMID: 31515986.

- [32] Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson ChL, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keeffe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Zh, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):776-86. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27423262; PMCID: PMC4995441.
- [33] Gonska B, Keßler M, Wöhrle J, Rottbauer W, Seeger J. Influence of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with new-generation devices. *Neth Heart J*. 2018 Dec;26(12):620-627. doi: 10.1007/s12471-018-1194-1. PMID: 30443709; PMCID: PMC6288034.
- [34] González-Ferreiro R, Muñoz-García AJ, López-Otero D, Avanzas P, Pascual I, Alonso-Briales JH, Trillo-Nouche R, Pun F, Jiménez-Navarro MF, Hernández-García JM, Morís C, González Juanatey JR. Prognostic value of body mass index in transcatheter aortic valve implantation: A "J"-shaped curve. *Int J Cardiol*. 2017 Apr 1;232:342-347. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.051. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28089155.
- [35] Grigorios T, Stefanos D, Athanasios M, Ioanna K, Stylianos A, Periklis D, George H. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in severe, symptomatic aortic stenosis. *J Geriatr Cardiol*. 2018 Jan;15(1):76-85. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.002. PMID: 29434629; PMCID: PMC5803541.

- [36] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404. Epub 2005 Sep 12. Erratum in: *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):e297. Erratum in: *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):e298. PMID: 16157765.
- [37] Guérardel A, Barat-Houari M, Vasseur F, Dina C, Vatin V, Clément K, Eberlé D, Vasseur-Delannoy V, Bell CG, Galan P, Hercberg S, Helbecque N, Potoczna N, Horber FF, Boutin P, Froguel P. Analysis of sequence variability in the CART gene in relation to obesity in a Caucasian population. *BMC Genet*. 2005 Apr 11;6:19. doi: 10.1186/1471-2156-6-19. PMID: 15823203; PMCID: PMC1087839.
- [38] Hafe P, Pina F, Pérez A, Tavares M, Barros H. Visceral fat accumulation as a risk factor for prostate cancer. *Obes Res*. 2004 Dec;12(12):1930-5. doi: 10.1038/oby.2004.242. PMID: 15687393.
- [39] Hauck K, Hollingsworth B. The impact of severe obesity on hospital length of stay. *Med Care*. 2010 Apr;48(4):335-40. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181ca3d85. PMID: 20220534.
- [40] Hauner H. Gesundheitsrisiken von Übergewicht und Gewichtszunahme. *Dtsch Arztebl* 1996; 93(51-52): A-3405 / B-2869 / C-2665.
- [41] Hauner H, Moss A, Berg A, Bischoff SC, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, Heintze C, Kanthak U, Kunze D, Stefan N, Teufel M, Wabitsch M, Wirth A. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ der Deutschen Adipositas-Gesellschaft e.V.; der Deutschen Diabetes Gesellschaft; der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V.; der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. Version 2.0 (April 2014); AWMF-Register Nr. 050-001. Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie 2014; 08(04): 179-221. DOI: 10.1055/s-0037-1618857

- [42] Herold G. Innere Medizin. Herausgeber: Gerd Herold. Köln. 2017. 174-177
- [43] Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968-77. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968. PMID: 6219830.
- [44] Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6300-2. doi: 10.1210/jc.2005-1087. Epub 2005 Aug 9. PMID: 16091479.
- [45] Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity* (Silver Spring). 2009 Apr;17(4):625; author reply 626-7. doi: 10.1038/oby.2008.575. PMID: 19322142.
- [46] Iliodromiti S, Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, Gray SR, Mackay DF, Nelson SM, Welsh P, Pell JP, Gill JMR, Sattar N. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. *Eur Heart J*. 2018 May 1;39(17):1514-1520. doi: 10.1093/eurheartj/ehy057. PMID: 29718151; PMCID: PMC5930252.
- [47] Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR, Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Akin JJ, Davidson MJ, Smith CR; PARTNER trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2485-91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60290-2. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25788231.

- [48] Kofler M, Reinstadler SJ, Stastny L, Dumfarth J, Reindl M, Wachter K, Rustenbach CJ, Müller S, Feuchtner G, Friedrich G, Metzler B, Grimm M, Bonaros N, Baumbach H. EuroSCORE II and the STS score are more accurate in transapical than in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Mar 1;26(3):413-419. doi: 10.1093/icvts/ivx343. PMID: 29088475.
- [49] Königstein M, Havakuk O, Arbel Y, Finkelstein A, Ben-Assa E, Leshem Rubinow E, Abramowitz Y, Keren G, Banai S. The obesity paradox in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clin Cardiol*. 2015 Feb;38(2):76-81. doi: 10.1002/clc.22355. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25649013; PMCID: PMC6711073.
- [50] Kuck KH, Eggebrecht H, Elsässer A, Hamm C, Haude M, Ince H, Katus H, Möllmann H, Naber CK, Schunkert H, Thiele H, Werner N. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). Aktualisierung des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. 2016. 10:282–300. doi 10.1007/s12181-016-0082-4. Online publiziert: 2. September 2016
- [51] Latsios G, Spyridopoulos TN, Toutouzas K, Synetos A, Trantalís G, Stathogiannis K, Penesopoulou V, Oikonomou G, Brountzos E, Tousoulis D. Multi-slice CT (MSCT) imaging in pretrans-catheter aortic valve implantation (TAVI) screening. How to perform and how to interpret. *Hellenic J Cardiol*. 2018 Jan-Feb;59(1):3-7. doi: 10.1016/j.hjc.2017.09.013. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29111398.
- [52] Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995 Jul 15;311(6998):158-61. doi: 10.1136/bmj.311.6998.158. PMID: 7613427; PMCID: PMC2550221.
- [53] Lee Mi-Jeong, Wu Yuanyuan, Fried Susan K. Adipose Tissue Heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for Obesity Complications. *Molecular Aspects of Medicine*. 2013 Feb; 34(1): 1–11. Published online 2012 Oct 13. doi: 10.1016/j.mam.2012.10.001

- [54] Leon MB, Nikolsky E. The next revolution: percutaneous aortic valve replacement. *Rambam Maimonides Med J*. 2010 Oct 31;1(2):e0016. doi: 10.5041/RMMJ.10016. PMID: 23908788; PMCID: PMC3678783.
- [55] Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20961243.
- [56] Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1514616. Epub 2016 Apr 2. PMID: 27040324.
- [57] Lv W, Li S, Liao Y, Zhao Z, Che G, Chen M, Feng Y. The 'obesity paradox' does exist in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Oct 1;25(4):633-642. doi: 10.1093/icvts/ivx191. PMID: 28962502.
- [58] Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1695-1705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30883058.

- [59] Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes DJ, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB; PARTNER 2 Investigators. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020 Jan 29;382(9):799-809. doi: 10.1056/NEJMoa1910555. PMID: 31995682.
- [60] Mancio J, Fonseca P, Figueiredo B, Ferreira W, Carvalho M, Ferreira N, Braga P, Rodrigues A, Barros A, Falcao-Pires I, Leite-Moreira A, Ribeiro VG, Bettencourt N. Association of body mass index and visceral fat with aortic valve calcification and mortality after transcatheter aortic valve replacement: the obesity paradox in severe aortic stenosis. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9 86. doi:10.1186/s13098-017-0285-2. PMID: 29075334; PMCID: PMC5649084.
- [61] Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes*. 1990 Dec;14(12):1013-22. PMID: 2086494.
- [62] McCarthy CP, Phelan D, Griffin B. When does asymptomatic aortic stenosis warrant surgery? Assessment techniques. *Cleve Clin J Med*. 2016 Apr;83(4):271-80. doi: 10.3949/ccjm.83a.15069. PMID: 27055201.
- [63] Metzler B. SYNTAX-, STS- und EuroSCORE - Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen?. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*. 2011; 18 (11-12), 355-361.

- [64] Motel-Klingebiel A, Wurm S, Tesch-Römer C (Hrsg). Altern im Wandel: Befunde des Deutschen Alterssurveys (DEAS). Stuttgart: Kohlhammer. 2010. https://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/65998/ssoar-2010-motel-klingebiel_et_al-Altern_im_Wandel_Befunde_des.pdf?sequence=1&isAllowed=y&lnkname=ssoar-2010-motel-klingebiel_et_al-Altern_im_Wandel_Befunde_des.pdf. Letzter Zugriff: 22.03.2021
- [65] Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg. 1999 Jul;16(1):9-13. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00134-7. PMID: 10456395.
- [66] Niemann M, Alkadhi H, Gotschy A, Kozerke S, Mankar R. Epikardiales Fett. Bildgebung und Bedeutung für Erkrankungen des kardiovaskulären Systems. Herz 2015; 40:282–290. doi 10.1007/s00059-014-4146-6.
- [67] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet. 2006 Sep 16;368(9540):1005-11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8. PMID: 16980116.
- [68] Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. Nutr Today. 2015 May;50(3):117-128. doi: 10.1097/NT.0000000000000092. Epub 2015 Apr 7. PMID: 27340299; PMCID: PMC4890841.
- [69] Oh TH, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Choi KS, Chung JW, Kim B, Lee D, Byun JH, Jang SJ, Kim JH. Visceral obesity as a risk factor for colorectal neoplasm. J Gastroenterol Hepatol. 2008 Mar;23(3):411-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05125.x. Epub 2007 Aug 27. PMID: 17725596.

- [70] Om SY, Ko E, Ahn JM, Kang DY, Lee K, Kwon O, Lee PH, Lee SW, Kim HJ, Kim JB, Choo SJ, Park DW, Park SJ. Relation of Body Mass Index to Risk of Death or Stroke in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2019 Feb 15;123(4):638-643. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.11.015. Epub 2018 Nov 24. PMID: 30528422.
- [71] Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015 Jan;64(1):24-34. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004. Epub 2014 Aug 15. PMID: 25199978; PMCID: PMC4267898.
- [72] Patris V, Giakoumidakis K, Argiriou M, Naka KK, Apostolakis E, Field M, Kuduvali M, Oo A, Siminelakis S. Predictors of length of stay and duration of tracheal intubation after transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis*. 2017 Apr;9(4):1012-1022. doi: 10.21037/jtd.2017.03.150. PMID: 28523156; PMCID: PMC5418264.
- [73] Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):898-918. Epub 2005 Dec 27.
- [74] Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL 3rd, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ; Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1706-1715. doi: 10.1056/NEJMoa1816885. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30883053.

- [75] Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes*. 1992 Jul;41(7):826-34. doi: 10.2337/diab.41.7.826. PMID: 1612197.
- [76] Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev*. 2007 May;8(3):253-61. doi: 10.1111/j.1467-789X.2006.00293.x. PMID: 17444966.
- [77] Radtke R. Anteil von Übergewichtigen* in Deutschland nach Bundesländern in den Jahren 1999 bis 2017. Statistisches Bundesamt. August 2019. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/256599/umfrage/bmi--anteil-der-uebergewichtigen-in-deutschland-nach-bundeslaendern/>. Letzter Zugriff: 21.03.2021.
- [78] Radtke R. Entwicklung der Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland nach Geschlecht in den Jahren von 1950 bis 2060 (in Jahren). Statistisches Bundesamt. Juli 2020. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/273406/umfrage/entwicklung-der-lebenserwartung-bei-geburt--in-deutschland-nach-geschlecht/#professional>. Letzter Zugriff: 21.03.2021.
- [79] Rajput FA, Zeltser R. Aortic Valve Replacement. 2020 Aug 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 30725821.
- [80] Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP; SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1321-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1700456. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304219.

- [81] Reents W, Barth S, Griesse DP, Winkler S, Babin-Ebell J, Kerber S, Diegeler A, Zacher M, Hamm K. Transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Apr 1;55(4):744-750. doi: 10.1093/ejcts/ezy363. PMID: 30418538.
- [82] Renz-Polster H. *Basislehrbuch Innere Medizin*. Hrsg.: Steffen Krautzig. Elsevier. 2013. 133-134.
- [83] Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007 May;17(4):319-26. doi: 10.1016/j.numecd.2006.07.005. Epub 2006 Nov 15. PMID: 17110092.
- [84] Robert Koch-Institut (Hrsg). *Gesundheit in Deutschland - Einzelkapitel: Wie gesund sind die älteren Menschen? Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin. 2015. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/08_gesundheit_in_deutschland.pdf?__blob=publicationFile. Letzter Zugriff: 18.03.2021.
- [85] Rönz KF. Validierung verschiedener Risikomodelle (Scores) für transkatheter Aortenklappenimplantationen (T-AKI). Gießen. 2016. http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2016/12051/pdf/RoenzKatharina_2016_03_29.pdf. Letzter Zugriff: 18.03.2021.
- [86] Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, Kappetein AP, Stepinska J, Kaden JJ, Naber CK, Acartürk E, Gohlke-Bärwolf C. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7):822-8, 828a, 828b. doi: 10.1093/eurheartj/ehr061. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21406443; PMCID: PMC3345545.

- [87]Schapira DV, Clark RA, Wolff PA, Jarrett AR, Kumar NB, Aziz NM. Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer*. 1994 Jul 15;74(2):632-9. doi: 10.1002/1097-0142(19940715)74:2<632:aid-cnrcr2820740215>3.0.co;2-t. PMID: 8033042.
- [88]Schienkiewitz A, Mensink GBM, Kuhnert R, Lange C. Overweight and obesity among adults in Germany. *Journal of Health Monitoring*. 2017. 2(2); 20-27. doi 10.17886/RKI-GBE-2017-038
- [89]Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, Imielinska C, Ross R, Heymsfield SB. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res*. 2003 Jan;11(1):5-16. doi: 10.1038/oby.2003.3. PMID: 12529479; PMCID: PMC1894646.
- [90]Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, Ferguson TB Jr, Grover FL, Edwards FH; Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jun;75(6):1856-64; discussion 1864-5. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00179-6. PMID: 12822628.
- [91]Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187-98. doi: 10.1056/NEJMoa1103510. Epub 2011 Jun 5. PMID: 21639811.
- [92]Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, Volafova J, Bray GA. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism*. 2001 Apr;50(4):425-35. doi: 10.1053/meta.2001.21693. PMID: 11288037.

- [93] Takagi H, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. "Obesity paradox" in transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017 Feb;58(1):113-120. doi: 10.23736/S0021-9509.16.09233-8. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26939045.
- [94] Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014 Dec;4(6):416-29. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05. PMID: 25610800; PMCID: PMC4278038.
- [95] Thoenes M, Bramlage P, Zamorano P, Messika-Zeitoun D, Wendt D, Kasel M, Kurucova J, Steeds RP. Patient screening for early detection of aortic stenosis (AS)-review of current practice and future perspectives. *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(9):5584-5594. doi: 10.21037/jtd.2018.09.02. PMID: 30416809; PMCID: PMC6196210.
- [96] Van der Boon RM, Chieffo A, Dumonteil N, Tchetché D, Van Mieghem NM, Buchanan GL, Vahdat O, Marcheix B, Serruys PW, Fajadet J, Colombo A, Carrié D, van Domburg RT, de Jaegere PP; PRAGMATIC-Plus Researchers. Effect of body mass index on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 15;111(2):231-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.022. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23102879.
- [97] Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Aug;14(4):251-265. doi: 10.1007/s11897-017-0337-9. PMID: 28667492; PMCID: PMC5527060.
- [98] Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000 Dec;21(6):697-738. doi: 10.1210/edrv.21.6.0415. PMID: 11133069.

- [99] Wigfield CH, Lindsey JD, Muñoz A, Chopra PS, Edwards NM, Love RB. Is extreme obesity a risk factor for cardiac surgery? An analysis of patients with a BMI $\geq$ 40. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Apr;29(4):434-40. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.01.016. Epub 2006 Feb 28. PMID: 16504529.
- [100] World Health Organisation (WHO). Obesity and overweight. Fact Sheet N°311. Geneva: WHO; April 2020. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Letzter Zugriff: 22.03.2021.
- [101] World Health Organisation (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series 2000. https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. Letzter Zugriff: 18.03.2021.
- [102] Zierle-Ghosh A, Jan A. Physiology, Body Mass Index. 2020 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 30571077.
- [103] Zizza C, Herring AH, Stevens J, Popkin BM. Length of hospital stays among obese individuals. *Am J Public Health*. 2004 Sep;94(9):1587-91. doi: 10.2105/ajph.94.9.1587. PMID: 15333319; PMCID: PMC1448498.

11 Anhang

12 Publikationsverzeichnis

1. Postervorstellung (Posternummer: P2006) am 27.04.2019 im Rahmen der 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie im Congress Center Rosengarten in Mannheim vom 24. – 27. April 2019.
2. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. S. Rohrbach, O. Uluocak, I. Oswald, G. Krombach, R. Schulz, A. Böning, B. Niemann. Obesity, Fat Tissue Distribution, and Muscle Loss Affect TAVR Short- and Long-Term Morbidity and Mortality. Thorac Cardiovasc Surg 2021; 69(S 01): S1-S85. DOI: 10.1055/s-0041-1725752. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0041-1725752>.

13 Ehrenwörtliche Erklärung

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, datenschutzrechtliche 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 bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

14 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. A. Böning bedanken, mir die Möglichkeit der Promotion an dem Fachbereich für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Gießen verschafft zu haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Bernd Niemann für die engagierte Betreuung, enorme Unterstützung in der Durchführung der Arbeit und seiner ständigen Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch möchte ich mich besonders für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens bedanken. Durch sein stetiges Vertrauen und das Engagement, vor allem bezüglich der externen Präsentation der Ergebnisse, wurde meine persönliche Entwicklung gefördert und ich konnte wertvolle Erfahrungen sammeln.

Univ-Prof. Dr. Gabriele A. Krombach danke ich für die engagierte Unterstützung und wertvollen fachlichen Beratungen bezüglich der CT-Auswertungen sowie die zur Verfügung gestellten CT-Datensätze.

Ein weiterer Dank geht an Prof. Dr. Susanne Rohrbach für die Bereitstellung des interessanten und noch nicht so tief erforschten Themas und die Mitarbeit an dem Projekt.

Mein innigster Dank geht an meine Eltern und meine beiden Geschwister, für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung in jeder Lebenssituation, die stetige Motivation und die finanzielle Erleichterung während meines Studiums, ohne die die Arbeit in diesem Rahmen nicht möglich gewesen wäre.