

Diplomarbeit

**Epikardiales Fettgewebe als Prädiktor für Entwicklung
der Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie seine
genderspezifischen Besonderheiten**

eingereicht von
Tetiana Liutkevych

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorⁱⁿ der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
Lehrstuhl für Immunologie
unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Adelheid Kresse
und
Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek

Graz, 29.07.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29.07.2024

Tetiana Liutkevych eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich nun bei all jenen Personen bedanken, die für mich in der letzten Zeit und insbesondere bei der Erstellung dieser Arbeit eine große Hilfe waren.

Zuallererst möchte ich mich herzlich bei meinen BetreuerInnen Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. Adelheid Kresse und Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek bedanken, die mir die Arbeit an diesem spannenden Thema ermöglichten und mir während der Erstellung meiner Diplomarbeit immer tatkräftig zur Seite standen und mich trotz der enormen Arbeitsbelastung bei allen organisatorischen und inhaltlichen Fragen unterstützten.

Außerdem geht ein großes Dankeschön an meine Familie. Ihr habt mich immer bei meinen Plänen unterstützt und ermutigt, meine Ziele zu erreichen. Ein besonderer Dank geht an meine Tochter Kateryna, die mir während der Nostrifizierung meines Diploms liebevoll zur Seite stand und auf deren Unterstützung, aufmunternde Worte, tatkräftige Mithilfe und Verwirklichung meiner Ideen ich immer zählen konnte.

Zusammenfassung

Einführung

Das epikardiale Fettgewebe hat einzigartige anatomische und funktionelle Merkmale. Aufgrund seiner Nähe zum Herzmuskel und seiner Stoffwechselaktivität wurden einige Wechselwirkungen zwischen dem Herzen und seinem viszeralen Fettdepot vermutet.

Das Ziel dieser Studie ist es, die Bedeutung und den Einfluss des Volumens des epikardialen Fettgewebes auf die Myokardfunktion und die Korrelation mit der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und vor allem der koronaren Herzkrankheit zu untersuchen.

Da sowohl Frauen als auch Männer von kardiovaskulären Erkrankungen betroffen sind und beide Geschlechter von einer Prophylaxe bzw. von einem non-invasivem Marker für die Früherkennung profitieren könnten, ist die Studie für beide Geschlechter gleichermaßen bedeutsam.

Methoden

Im Rahmen dieser Literaturrecherche wird eine zusammenfassende retrospektive narrative Literaturanalyse durchgeführt, der aktuelle Wissensstand zu diesem Thema soll aufgearbeitet und zusammengefasst werden. Es wird recherchiert, wie relevant epikardiales Fettgewebe für die Entwicklung der kardiovaskulären Erkrankungen ist und welche Implikationen es für eine routinemäßige Anwendung dieser Messmethoden für eine klinische Praxis gibt. Zu den häufigsten Methoden, die Dicke der epikardialen Fettgewebe zu messen, zählen transthorakale Echokardiographie, CT oder MR. Es wurden Studien und andere Publikationen aus den Jahren 2003-2024 zu diesem Thema analysiert.

Ergebnisse und Diskussion

Die widersprüchliche Natur der Forschungsergebnisse zum epikardialen Fettgewebe unterstreicht dessen Potenzial als prognostischer Indikator für kardiovaskuläre Ereignisse. Die fehlenden standardisierten Referenzwerte für das Volumen des epikardialen Fettgewebes sind eine Hauptlimitation für eine breite Anwendung in der klinischen Routine. Derzeit besteht keine Einigkeit darüber, wie sich das Geschlecht auf die Menge an epikardialem Fett auswirkt und wie bedeutsam das für die Klinik ist. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen und EAT-Messungen in die reguläre klinische

Praxis zu integrieren, um eine verbesserte Risikoeinschätzung und individuelle Behandlungsstrategien zu ermöglichen - mit dem Ziel, die PatientInnenversorgung zu verbessern und die Belastung durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen langfristig zu verringern.

Abstract

Introduction

Epicardial adipose tissue has unique anatomical and functional characteristics. Due to its proximity to the myocardium and its metabolic activity, some interactions between the heart and its visceral fat depot were suspected.

The aim of this study was to investigate the importance and influence of the volume of epicardial adipose tissue on myocardial function and the correlation with the development of cardiovascular diseases, especially coronary artery disease.

Since both women and men are affected by cardiovascular diseases and both genders could benefit from prophylaxis or a non-invasive marker for early detection, the study is equally important for both genders.

Methods

As part of this literature research, a summarizing retrospective narrative literature analysis was conducted to review and summarize the current state of knowledge on this topic. The relevance of epicardial adipose tissue to the development of cardiovascular disease and the implications for the routine use of these measurement methods in clinical practice was investigated. The most common methods to measure the thickness of epicardial adipose tissue include transthoracic echocardiography, CT, or MR. Therefore, studies and other publications from 2003-2024 on this topic were analyzed.

Results and discussion

The contradictory research findings on epicardial adipose tissue emphasize its potential as a prognostic indicator for cardiovascular events. The lack of standardized reference values for epicardial adipose tissue volume is a major limiting factor for its widespread use in routine clinical practice. There is currently no consensus on how gender affects epicardial fat volume, and how significant this may be for the clinical disease manifestations. Further research is needed to confirm these findings and integrate EAT measurements into regular clinical practice to enable improved risk assessment and individualized treatment strategies – to improve patient care and reduce the burden of cardiovascular disease in the long run.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN.....	3
ZUSAMMENFASSUNG	4
ABSTRACT	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	9
ABKÜRZUNGEN	10
1 EINLEITUNG.....	12
1.1 EPIKARDIALES FETTGEWEBE.....	12
2 METHODEN	14
3 ERGEBNISSE.....	15
3.1 FETTGEWEBETYPEN - ÜBERBLICK.....	15
3.2 EPIDEMIOLOGIE DER KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN	16
3.3 KLINISCHE RELEVANZ	17
3.4 ANATOMIE.....	18
3.5 PATHOPHYSIOLOGIE	21
3.6 METHODEN ZUR QUANTIFIZIERUNG DES EPIKARDIALEN FETTES	25
3.6.1 TRANSTHORAKALE ECHOKARDIOGRAPHIE (TTE)	26
3.6.2 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT).....	28
3.6.3 COMPUTERTOMOGRAPHIE (CT):.....	29
3.7 VERGLEICH DER BILDGEBUNGSMETHODEN	30
3.8 EPIKARDIALES FETT ALS DIAGNOSTISCHER MARKER	32
3.9 GENDER	33
3.10 VERFÜGBARE THERAPIEOPTIONEN DES EATS	35
4 DISKUSSION	38

5 LITERATURVERZEICHNIS..... 41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Lokalisation des epikardialen Fettgewebes im Verhältnis zum Myokard, auf dem Bild innerhalb der Epikardiums lokalisiert (21).....	18
Abbildung 2 - Schema der Herz-Anatomie (26)	20
Abbildung 3 - Histologische Veranschaulichung des fließenden Übergangs zwischen dem EAT und der Adventitia der Koronargefäße, van Gieson Färbung (wird zur Darstellung der Muskulatur verwendet) (28) https://tales.nmc.unibas.ch/de/histologie-12/muskulatur-allgemeine-hist	21
Abbildung 4 - Zur Veranschaulichung ein TTE eines Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie (44)	27
Abbildung 5 - Magnetresonanztomographie in Zweikammer- (links) und Vierkammerbilder (rechts) (47) https://radiopaedia.org/articles/cardiac-imaging-planes	29
Abbildung 6 - Computertomographie im Sagittalschnitt, EAT mit weißen Pfeilen gekennzeichnet (64) https://radiopaedia.org/cases/epicardial-fat-pad	30
Abbildung 7 - Bildgebungsverfahren zur Beurteilung des epikardialen Fettgewebes (3).....	32

Abkürzungen

ATP	Adenosintriphosphat
BAT	Brown Adipose Tissue, braunes Fettgewebe
BMI	Body-Mass-Index
CCT	Cardiac Computed Tomography, kardiale Computertomographie
CCTA	Coronary Computed Tomography Angiography, koronare Computertomographie-Angiographie
CMRT	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
CVD	Cardiovascular Disease
EAT	Epicardial Adipose Tissue, epikardiales Fettgewebe
ESC	European Society of Cardiology
FFA	Free Fatty Acids, freie Fettsäuren
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HI	Herzinsuffizienz
HIF-1 α	Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha
HU	Hounsfield Unit, Hounsfield-Einheit
IL-1	Interleukin-1
IL-1 β	Interleukin-1 Beta
IL-6	Interleukin-6
KHK	Coronary Heart Disease (Koronare Herzkrankheit)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MRT	Magnetresonanztomographie

NCCT	Nicht-Kontrast-Computertomographie
NO	Nitric Oxide
PAT	Pericardial Adipose Tissue, perikardiales Fettgewebe
PCAT	Pericoronary Adipose Tissue
PCSK-9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9
SGLT-2	Sodium-Glucose Co-Transporter-2
TGF- β	Transforming Growth Factor-Beta
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-Alpha
TTE	Transthoracic Echocardiography, transthorakale Echokardiographie
UCP1	Uncoupling Protein 1
VHF	Vorhofflimmerarrhythmie
WAT	White Adipose Tissue, weißes Fettgewebe

1 Einleitung

1.1 Epikardiales Fettgewebe

Epikardiales Fettgewebe gilt seit Kurzem als neuer Prädiktor für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zahlreiche Hinweise deuten darauf hin, dass Fettgewebe ein sogenanntes Fettdepot mit einzigartigen Eigenschaften ist. Epikardiales Fett ist in der Lage, biologisch aktive Moleküle zu synthetisieren und abzusondern, die dann über vasokrine oder parakrine Wege zum angrenzenden Myokard transportiert werden (1).

Aufgrund der einzigartigen anatomischen und funktionellen Nähe des epikardialen Fettgewebes zum Myokard und den Koronararterien findet es in letzter Zeit immer mehr Beachtung (2). Obwohl viele Studien bisher den Schwerpunkt auf die Bewertung von intraabdominalem oder intrapelvinem Fett gelegt haben, betonen neuere Untersuchungen die Wichtigkeit, epikardiale Fettmessungen in bildgebende Verfahren einzubeziehen, um eine umfassende Bewertung des kardiovaskulären Risikos zu ermöglichen (3).

Laut den Guidelines von European Society of Cardiology (ESC) "Cardiovascular disease prevention in clinical practice" von 2021 ist Fettleibigkeit einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Interessanterweise bergen viszerale Fettdepots höhere kardiovaskuläre Risiken im Vergleich zum subkutanen Fettgewebe (4).

Eine besondere Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und metabolischem Syndrom spielt das viszerale Fettgewebe, zu dem auch das epikardiale Fettgewebe zählt (5,6).

Rasante Fortschritte bei nichtinvasiven Herzbildgebungstechniken haben das Interesse an der Bildgebung vom epikardialen Fett geweckt, vor allem an seiner perivaskulären Anteile, die als Indikator für viszerale Adipositas dienen kann. Daher kann das Ausmaß des perivaskulären Fettdepots als empfindlicherer und spezifischerer Indikator für kardiometabolische Risiken angesehen werden (7,8).

Die Aufmerksamkeit sollte auch auf geschlechtsspezifische Unterschiede gerichtet werden. In der Vergangenheit wurde fälschlicherweise davon ausgegangen, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorwiegend Männer betreffen. Inzwischen ist offensichtlich, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen trotz der höheren

altersbereinigten Sterblichkeitsrate bei Männern zu einer höheren Zahl von Todesfällen bei Frauen führen (4).

Im Jahr 2016 litt mehr als ein Fünftel der erwachsenen Bevölkerung in den Mitgliedsländern der ESC an Fettleibigkeit, wobei die Prävalenzraten in Ländern mit hohem und niedrigem Einkommen ähnlich waren. In den letzten 35 Jahren hat sich die Verbreitung von Fettleibigkeit allerdings mehr als verdoppelt (4).

Eine besondere Art von viszeralem Fettgewebe ist das epikardiale Fettgewebe oder epicardial adipose tissue, EAT. Aufgrund seiner direkten Verbindung zum Herzen und seiner starken biochemischen Aktivität ist das epikardiale Fettgewebe maßgeblich an wichtigen Komplikationen von kardiovaskulären Erkrankungen im Zusammenhang mit Fettleibigkeit beteiligt, darunter Koronarerkrankungen (KHK), Vorhofflimmern (VHF) und Herzinsuffizienz (HI) (9,10).

Epikardiales Fettgewebe hat aufgrund seiner Aktivität eine direkte Wirkung auf das Myokard und die Herzkranzgefäße. Und deshalb ist diese anatomische Struktur heute von besonderem wissenschaftlichem Interesse. In dieser Arbeit möchte ich die relevantesten, teilweise widersprüchlichen Aspekte darstellen. In dieser Diplomarbeit werden das aktuelle Verständnis des epikardialen Fettgewebes sowie dessen Einfluss auf die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersucht und analysiert.

Es besteht großes Interesse an einer genauen Ausmessung des Fettgewebes. Die genaue und zuverlässige Quantifizierung des viszeralen Fettgewebes ermöglicht eine bessere kardiovaskuläre und metabolische Risikostratifizierung. Die Quantifizierung des viszeralen Fettgewebes kann auch dazu dienen, die Wirksamkeit von Pharmakotherapie oder der Bewegungstherapie bei der Behandlung des viszeralen Fettgewebes zu messen und somit als therapeutischer Endpunkt zu dienen (11).

2 Methoden

Für diese Literaturrecherche wurde PUBMED verwendet. Es wurden keine weiteren Datenbanken, außer PubMed, für die Suche herangezogen. PUBMED ist eine Datenbank der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten. Der Zugriff auf alle Artikel erfolgte über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz.

Es wurden folgende Schlagwörter verwendet:

- epicardial adipose tissue;
- epicardial fat.

In dieser Literaturrecherche wurden die Studien und Reviews der letzten 21 Jahren inkludiert, Suchzeitraum für die verwendete Literatur reichte von 2003 bis Mai 2024.

Die initiale Literatursuche wurde im Januar 2024 begonnen und im April 2024 abgeschlossen. Im Laufe der Erstellung dieser Diplomarbeit wurden aber auch ergänzende Studien mitverwendet. Zusätzlich wurden auch die bibliografischen Referenzlisten dieser Publikationen nach passenden Artikeln durchsucht.

Die passenden Abbildungen wurden in erster über die Suchmaschine Google aus frei verfügbaren Artikeln und Webseiten (z.B. radiopaedia.org) zu diesem Thema entnommen.

3 Ergebnisse

3.1 Fettgewebetypen - Überblick

Früher wurde Fettgewebe in zwei verschiedene Formen unterteilt: weißes Fettgewebe (white adipose tissue, WAT) und braunes Fettgewebe (brown adipose tissue, BAT). Der Hauptbestandteil der Fettmasse ist weißes Fettgewebe, wohingegen braunes Fettgewebe sich beim Menschen in bestimmten Oberkörperdepots befindet, insbesondere im Hals-, Achsel- und Paraspinalbereich und ausschließlich bei Säugetieren im Zusammenhang mit Thermoregulation vorkommt (12).

Unter den vielen verschiedenen Zelltypen, die im WAT gefunden werden (z. B. mesenchymale Stammzellen, Gefäßzellen, Entzündungszellen und Endothelzellen), sind die Adipozyten der vorherrschende Zelltyp, der durch eine Kugelgestalt mit einem einzelnen großen Lipidtröpfchen im Zytoplasma und durch eine sehr geringe Zahl an Mitochondrien gekennzeichnet ist. Im Gegensatz zu weißen Adipozyten weisen braune Adipozyten eine ellipsoide Struktur auf, die mehrere kleinere Lipidtröpfchen und eine deutlich höhere Häufigkeit von Mitochondrien enthält. Diese Mitochondrien sind mit einem Entkopplungsprotein Thermogenin (uncoupling protein 1, UCP1) ausgestattet, das den Transfer von Protonen aus dem Intermembranraum in die Zellmatrix erleichtert. Dieser Prozess führt zur Entkopplung der Elektronentransportkette von der ATP-Synthese, was zur Erzeugung von Wärme führt (13). Eine neue Kategorie von Fettgewebezellen wurde kürzlich als beiger oder britischer Adipozyt charakterisiert. Diese Zellen vermehren sich innerhalb des WAT in geringem Maße als Reaktion auf verschiedene Reize, wie z.B. Kälteeinwirkung und adrenerge Stimulation. Dieses Phänomen wird allgemein als WAT-Bräunungsprozess bezeichnet (12–14) Beige Zellen haben Eigenschaften sowohl von weißen als auch von braunen Fettzellen (13).

Obwohl diese neuesten Erkenntnisse faszinierend sind, ist die Rolle des Epikardfettes als braunes Fett für das Myokard noch bei weitem nicht vollständig geklärt. Ob epikardiales Fett ein braunes Fett ist oder als braunes Fett-ähnliches Depot fungieren kann, ist unklar und ebenfalls Gegenstand von Diskussionen (1).

Einige Studien deuten darauf hin, dass die „braune Umwandlung“ von weißem Fett eine inhärente Eigenschaft der meisten oder aller weißen Fettzellen ist und

möglicherweise nicht auf das Vorhandensein eines bestimmten Zelltyps mit dieser Veranlagung zurückzuführen ist(13).

Ein zentrales Thema ist die funktionelle Unterscheidung zwischen beigefarbenen und klassischen braunen Adipozyten. Beige Adipozyten weisen im basalen (unstimulierten) Zustand nur sehr wenig ihrer thermogenen Funktion auf, und exprimieren dementsprechend auch wenig von UCP1. Bei Aktivierung können diese Zellen jedoch UCP1 in einem Ausmaß exprimieren, das mit dem von braunen Fettzellen vergleichbar ist. Diese Fähigkeit von beige Fettzellen, zwischen Energiespeicherung und -dissipation zu wechseln, ist bei anderen Fettzelltypen nicht zu beobachten. Dies deutet darauf hin, dass beigefarbene Fettzellen möglicherweise einen evolutionär bewahrten Mechanismus bieten, der eine flexible Anpassung an die Anforderungen des umgebenden Milieus ermöglicht (13).

3.2 Epidemiologie der kardiovaskulären Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache, wie aus mehreren Quellen hervorgeht. Sie sind nach wie vor die häufigste Todesursache in den ESC-Mitgliedsländern und verursachen mehr Todesfälle bei Frauen als bei Männern, wobei KHK 39 % aller Todesfälle aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen und 45 % aller Todesfälle bei Männern verursacht (4). Im Jahr 2019 lebten in den ESC-Mitgliedsstaaten mehr Frauen als Männer mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (60 Millionen gegenüber 53 Millionen) (4).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen (cardiovascular diseases, CVD), vor allem KHK und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursache weltweit und eine der Hauptursachen für Behinderungen; deren Prävalenz nimmt seit Jahrzehnten in fast allen Ländern der Welt weiter zu. Allerdings deutet altersbezogene Prävalenz darauf hin, dass es in diesen Ländern trotz einer verbesserten Prävention und Gesundheitsversorgung nicht mehr zu einem langfristigen Rückgang der KHK-Inzidenz kommt (15)

Beispielsweise kann der weltweite Anstieg der koronaren Herzkrankheit (KHK) in Teilen der USA und Großbritanniens auf Bevölkerungswachstum und Alterung zurückgeführt werden. Die Prävalenz von Fettleibigkeit (BMI \geq 30 kg/m²) hat in den letzten 40 Jahren in allen ESC-Mitgliedsländern stark zugenommen und betrifft mittlerweile mehr als jeden fünften Erwachsenen (4). Die Häufigkeit und

Sterblichkeit von atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehen in vielen europäischen Ländern zurück, sie stellen jedoch noch immer eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität dar (16).

3.3 Klinische Relevanz

Die Frage der negativen Auswirkungen von epikardialem Fettgewebe auf die Funktion und Struktur des Herzens wird weiterhin aktiv untersucht. Gegenwärtig ist die Bestimmung der epikardialen Fettmenge nicht in die klinische Routinepraxis integriert. Neuere Erforschungen deuten jedoch darauf hin, dass diese Methode potenzielle Anwendungen sowohl im präventiven als auch im kurativen Gesundheitswesen haben könnte.

Adipositas wird als eine heterogene Erkrankung anerkannt, bei der Personen mit ähnlichen BMI-Werten unterschiedliche Stoffwechsel- und kardiovaskuläre Risikoprofile aufweisen können. Die Anfälligkeit für Adipositas-bedingte kardiovaskuläre Komplikationen wird aber nicht allein durch die Gesamtkörpermasse an Fett vermittelt, sondern hängt weitgehend von individuellen Unterschieden in der regionalen Fettverteilung ab, die sich negativ auf die Struktur und Funktion des Herzens auswirken können (17).

Das EAT ist ein metabolisch aktives Organ, das sowohl entzündungshemmende als auch proinflammatorische Adipokine produziert, die wesentlich die Funktion und Struktur des Herzens beeinflussen können. Frühere Studien haben eine Verbindung zwischen dem EAT und verschiedenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen nachgewiesen(1). Die Menge EAT nimmt mit der Menge an intraabdominalem viszeralem Gewebe zu (18).

3.4 Anatomie

Der Herzmuskel ist von Fettgewebe umgeben, das in drei Typen unterteilt werden kann: epikardiales, perikardiales und parakardiales. Von innen nach außen gesehen ist die Reihenfolge der Fettschichten wie folgt: epikardial, perikardial, parakardiales Fettgewebe. Epikardiales Fettgewebe (EAT, epicardial adipose tissue) befindet sich dementsprechend zwischen dem Myokard und der viszeralen Schicht des Perikards. Perikardiales Fett befindet sich zwischen dem viszeralen und parietalen Perikard, und parakardiales Fett befindet sich außerhalb des parietalen Perikards) (19,20).

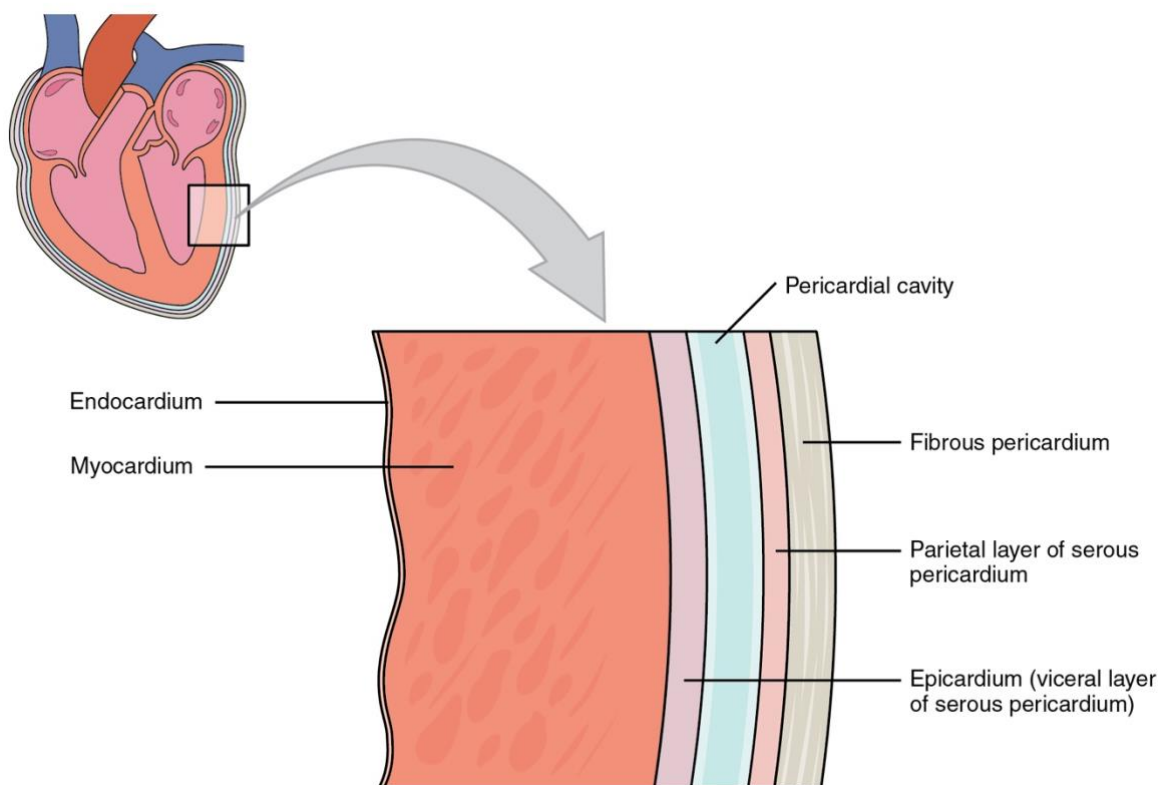


Abbildung 1 - Lokalisation des epikardialen Fettgewebes im Verhältnis zum Myokard, auf dem Bild innerhalb der Epikardiums lokalisiert (21)

Reihenfolge der Schichten von innen nach außen:

- Myokardium;
- epikardiales Fettgewebe;
- viszerale Schicht des Perikards;
- Perikardhöhle;
- parietale Schicht des Perikards;
- fibröses Perikard;

- parakardiales Fettgewebe.

Dementsprechend wird epikardiales und parakardiales Fettgewebe als perikardiales Fettgewebe zusammengefasst(12,22).

Perikardiales Fettgewebe entwickelt sich embryonal aus dem Mesoderm wie jedes typische Fettgewebe. Seine Blutversorgung erfolgt über die Arterienäste des Mediastinums. Das epikardiale Fettgewebe hingegen stammt aus der viszeralen Schicht des extramedullären Mesoderms und seine Zellen wandern in weiterer Folge zur Oberfläche des Herzens (18). EAT hat denselben embryonalen Ursprung wie das Omentum- und das Mesenterialfett (8,23). Die Blutversorgung dieses Gewebes erfolgt ebenfalls über das Herzkranzgefäßsystem (18).

Die Verteilung des EAT um das Herz herum ist ungleichmäßig. Die meisten EAT-Depots befinden sich an der Basis und der Spitze des Herzens, entlang der Herzkranzgefäße und um die Koronararterien. Dabei ist die Dicke um den rechten Ventrikel herum größer als um den linken Ventrikel (24,25).

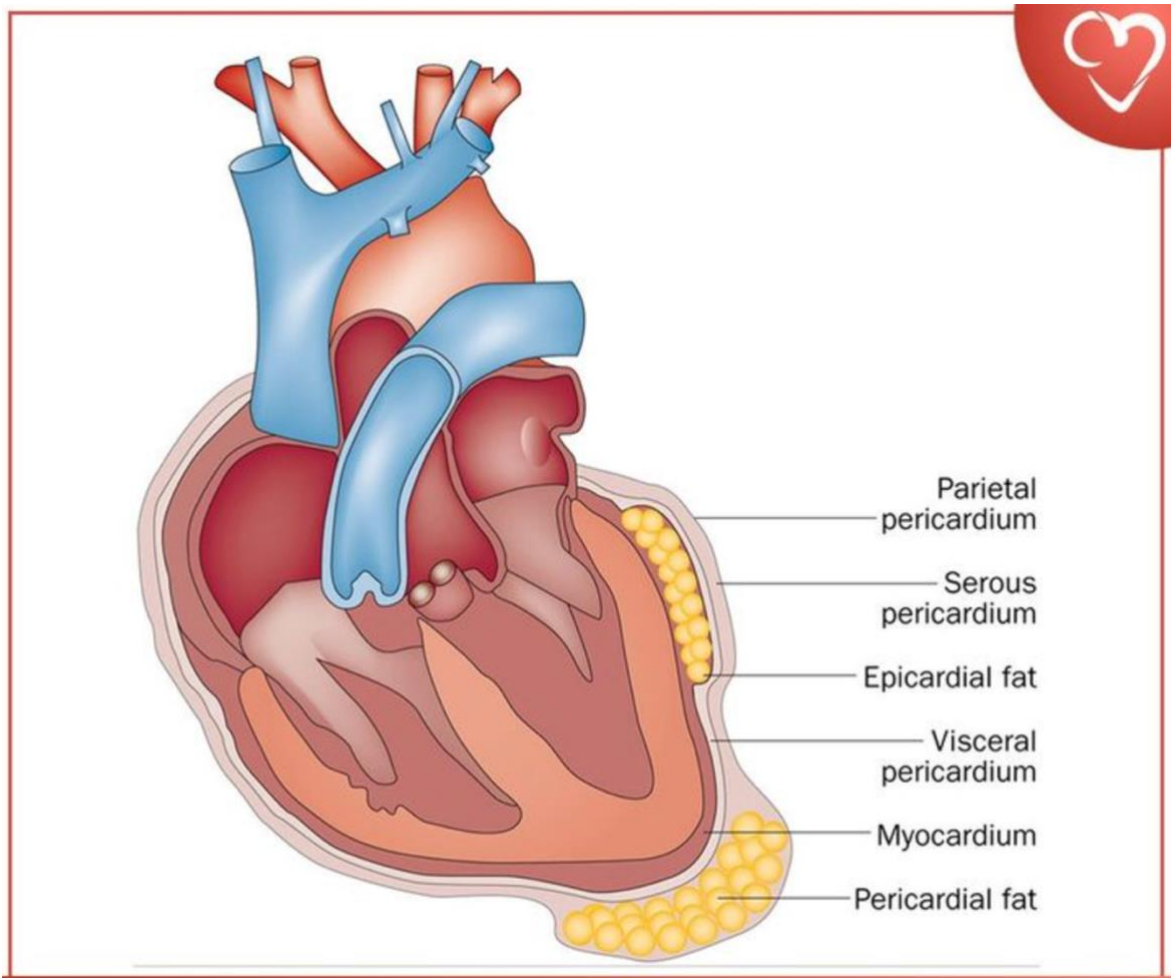


Abbildung 2 - Schema der Herz-Anatomie (26)

<https://cardiovisual.com/what-is-epicardial-adipose-tissue-eat/>

Mit zunehmender Ausbreitung der Menge an epikardialem Fett werden auch die Wände der Ventrikel zunehmend bedeckt. In extremen Fällen kann es sogar die gesamte epikardiale Oberfläche des Herzens miteinschließen (27).

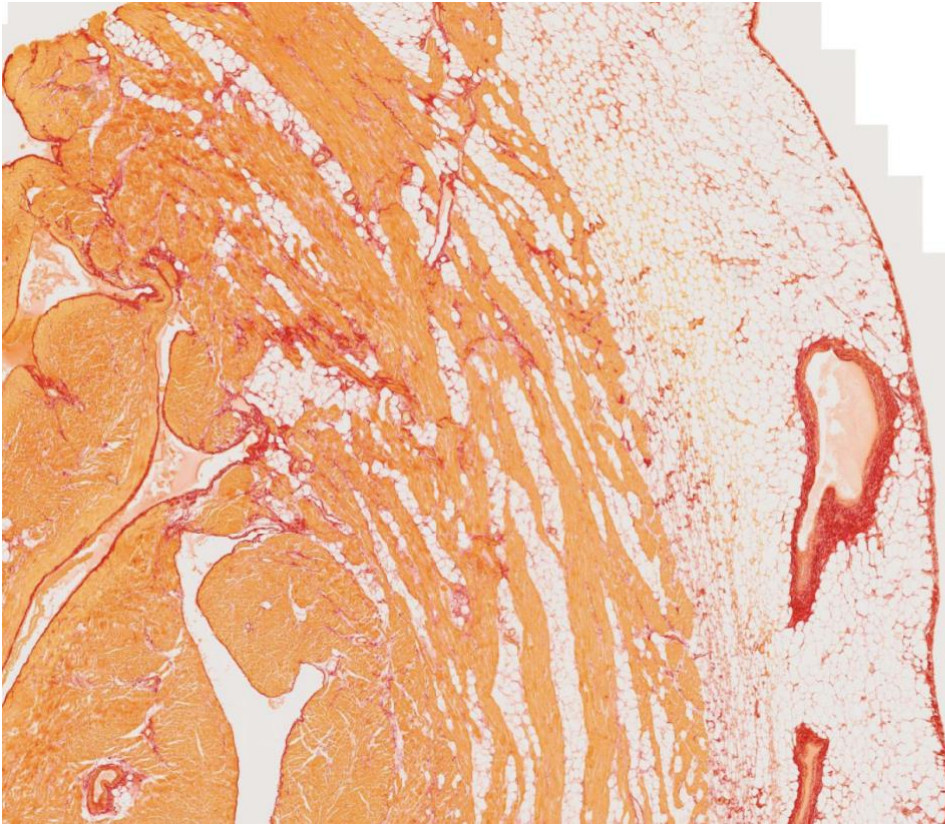


Abbildung 3 - Histologische Veranschaulichung des fließenden Übergangs zwischen dem EAT und der Adventitia der Koronargefäße, van Gieson Färbung (wird zur Darstellung der Muskulatur verwendet) (28) <https://tales.nmc.unibas.ch/de/histologie-12/muskulatur-allgemeine-hist>

(28) Eine kleine Menge an Fettgewebe erstreckt sich auch von der Oberfläche des Epikards in das Myokard, oft der Adventitia der Koronararterienäste folgend (8). Somit gibt es keine physikalische Barriere zwischen EAT und dem Myokard, und EAT überlappt sich nicht nur mit den Kardiomyozyten, sondern dringt auch leicht in Form von Fettinfiltraten in das Myokard ein. EAT wird von denselben Ästen der Koronararterien vaskularisiert wie das Myokard, was wiederum zu einem direkten Kontakt zwischen Fettgewebe und Herzmuskelzellen führt (19,20).

3.5 Pathophysiologie

Mit weiterer Entwicklung der Forschungsschritte wird auch zunehmend bekannt, dass das Fettgewebe auch auf Organebene eine Vielzahl subtiler Funktionen ausübt, die tiefgreifende Auswirkungen auf funktioneller Ebene, einschließlich auf der des Herz-Kreislauf-Systems, haben. Fettgewebe ist ein komplexes endokrines Organ, das an der physiologischen Steuerung und an den pathophysiologischen Prozessen beteiligt ist und eine Reihe von Mediatoren absondert, die exokrine und parakrine Auswirkungen auf das Herz und das Gefäßsystem haben. Diese vom Fettgewebe sezernierte Substanzen können den

Herzzellstoffwechsel, die Funktionen von Endothelzellen, arteriellen glatten Muskel- und Entzündungszellen verändern und zur Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen (29).

Durch Zunahme der Fettmasse und Hypertrophie der einzelnen Fettzellen kommt es zur Gewebshypoxie, was wiederum die vermehrte Aktivierung der anaeroben Glykolyse führt, eingeleitet durch den Hypoxie-induzierten Faktor (HIF-1 α). Dadurch wird die Aktivierung der pro-inflammatorischen Zytokine gefördert und eine Entzündungskaskade ausgelöst, die im Endeffekt zur allgemeinen Inflammation im Organismus beiträgt und die Entstehung u.A. pulmonaler Hypertonie, Herz- und Niereninsuffizienz begünstigt (30).

Epikardiales Fettgewebe gehört zum Typ des weißen Fettgewebes, weist aber bei Erwachsenen auch Eigenschaften von braunem und beigem Fett auf (13). EAT kann auf den ersten Blick als ektopische Fettansammlung des Herzens angesehen werden. Allerdings treten diese Fettdepots in der letzten Zeit aufgrund ihrer vielen noch nicht vollständig geklärten Funktionen, ihrer pathophysiologischer Funktionen und klinischen Relevanz, insbesondere bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und enger Verwandtschaft mit Adipositas, zunehmend ins Rampenlicht. Epikardiales Fett hat eine breite Palette an Funktionen: mechanische, metabolische, thermogene und endokrine/parakrine, die sowohl in den physiologischen als auch in den pathologischen Prozessen ihren Beitrag leisten können (6,9).

EAT weist in der Anfangsphase des Lebens Merkmale des braunen Fettgewebes auf. Unter den normalen physiologischen Bedingungen von Neugeborenen und Säuglingen fungiert epikardiales Fett als direkter Wärme- und Energielieferant für den Herzmuskel. Dennoch nehmen die braunen fettgewebeähnlichen Eigenschaften des epikardialen Fettgewebes bei älteren Menschen und bei pathologischen Zuständen wie Adipositas signifikant und schnell ab. Die atherogenen und arrhythmogenen Wirkungen von epikardialem Fett (übertreffen) überwiegen seine kardioprotektiven Eigenschaften bei Personen mit überschüssigem viszeralem Fett (9,14,25).

Aufgrund seiner parakrinen, autokrinen Funktionen mit systemischen Wirkungen wird das epikardiale Fettgewebe als endokrines Organ betrachtet, dem sowohl schützende als auch schädigende Effekte zugeschrieben werden können. Es gibt

Hinweise darauf, dass EAT vielfältige Funktionen bei wesentlichen physiologischen Funktionen des Herzens aufweist:

- Steuerung der lokalen Fettsäurehomöostase,
- Bereitstellung einer lokalen Energiequelle, der Angiogenese,
- Schutz der Kardiomyozyten vor Lipotoxizität durch Reduzierung des Zuflusses von hohen freien Fettsäuren,
- Umbau der Koronararterien,
- Schutz des Herzens vor Unterkühlung und Pufferung der Koronararterien vor Torsion, die durch Myokardkontraktion und arterielle Pulswelle verursacht wird (31).

Bei Adipositas kommt es jedoch zu einer proportionalen Zunahme des Volumens der Fettgewebedepots, insbesondere bei viszeraler Adipositas. Es handelt sich also nicht um das Vorhandensein von „ektopischem Fett“ an sich, sondern um eine Überschreitung des typischen anatomischen Volumens (7).

Mechanismen des epikardialen Fettgewebes (EAT), die potenziell negativen Auswirkungen auf die Funktion des Herzens haben könnten, werden weiterhin intensiv erforscht. Bei Adipositas sammelt sich jedoch epikardiales Fettgewebe wie jedes andere viszerale Fettgewebe, das innere Organe umgibt, vermehrt an und verändert seine Eigenschaften. Bei Fettleibigkeit und anderen Stoffwechsel- und dyslipidämischen Störungen verändert sich das Profil der Adipokinsynthese des epikardialen Fettgewebes (32). Während das epikardiale Fettgewebe bei metabolisch gesunden Personen eine Reihe der wichtigen Schutzfunktionen erfüllt, Adipositas und oxidativer Stress verursachen eine epigenetische Umprogrammierung des viszeralen Fettgewebes, u.a. von EAT. Dadurch steigt die regionale Differentiation entzündlicher Zellen und die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen (30,33,34).

In vielen Studien wird beschrieben, dass epikardiales Fett eine Vielzahl bioaktiver Zytokine produziert (6,34). Es gibt so viele von diesen Substanzen, dass sich dadurch das Fettgewebe der epikardialen Lokalisation deutlich von anderen Fettdepots im menschlichen Körper unterscheidet. Diese Zytokine regulieren die Endothelfunktion, Gerinnung und Entzündung und können somit das Myokard und die Herzkranzgefäße entweder positiv oder negativ beeinflussen (6).

Zusätzlich zu diesen mechanischen und metabolischen Mechanismen wurden kürzlich vom Fettgewebe freigesetzte sekretorische Faktoren identifiziert, die eine abnormale epikardiale Fettmasse mit einer Herzfunktionsstörung in Verbindung bringen. Dazu gehören folgende Faktoren: Adiponektin, Adrenomedullin, Leptin, Resistin, TNF- α , IL-1, IL-6, MCP-1 und viele andere (6,34).

Es wird vermutet, dass ein verringerter Adiponektinspiegel ein Schlüsselfaktor bei der Entstehung von Adipositas, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes spielt (22). Adiponektin ist ein durch Fettzellen produziertes Hormon, das offenbar eine entscheidende Rolle beim Schutz vor Arteriosklerose und Insulinresistenz spielt. EAT ist ebenfalls ein aktives sekretorisches (durch endokrin) Gewebe, das den Kardiometabolismus sowie entzündliche und vaskuläre Reaktionen reguliert. Normalerweise wird ein Gleichgewicht zwischen entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Adipokinen aufrechterhalten, was im gesunden Menschen einen entzündungshemmenden Zustand unterstützt. Bei geringem oxidativem Stress exprimiert EAT Adiponektin - ein Adipokin, das die Insulinsensitivität erhöht, entzündungshemmend wirkt und die Entstehung der atherosklerotischen Plaques verhindert. Es hat zudem noch eine Schutzfunktion fürs Endothel, indem es die endothelialen NO-Synthase-abhängigen Wege unterstützt und die Fibrose im Myokard in Grenzen hält. Andere Adipokine wie Omentin und Apelin haben ähnliche antioxidative und entzündungshemmende Funktionen (22,35–37).

Im Gegensatz zu den proinflammatorischen Zytokinen gibt es auch andere Transmittermoleküle wie Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α), Visfatin und Resistin, die Fettverbrennung steigern und dadurch die Synthese der freien Fettsäuren steigern (22). Interleukin (IL)-6 und Transforming Growth Factor-beta (TGF- β), die von den Entzündungszellen freigesetzt werden, fördern zudem die Aktivierung der Leukozyten, steigern die Kollagensynthese sowie die Fibroblastenproliferation (22,35–37).

All diese Ergebnisse legen insgesamt nahe, dass epikardiales Fett eine Rolle für die kardiovaskuläre Gesundheit spielt, indem es die Myokardfunktion beeinflusst und den Lipidgehalt und die ventrikuläre Masse der Myokardzellen, einschließlich Hypertrophie, beeinflusst (3,6,38,39).

Bei pathologischen Zuständen, wenn überwiegend entzündungsfördernde Adipokine aus dem epikardialen Fettgewebe freigesetzt werden, führt dies zu

einer Vasokonstriktion, erhöhter Gefäßsteifheit und Schwächung der Koronarwand. Daher sollte die Verdickung des perikardialen Fettgewebes als Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und als Anhaltspunkt für die Behandlung kardiovaskulärer Pathologien angesehen werden (37).

Die Dicke des epikardialen Fettgewebes nimmt unter pathologischen Bedingungen wie einer positiven Energiebilanz (z.B. bei Adipositas) zu. Das lässt sich dadurch erklären, dass freie Fettsäuren im Blut in Triglyceride zunehmend umgewandelt werden und sich zunächst in den Adipozyten, und dann in anderen Zellen anzusammeln beginnen (40). Hier sind die pathologischen Auswirkungen des EAT auf das Herz bei Adipositas zusammengefasst. Makroskopisch:

- die muskuläre Masse des linken Ventrikels nimmt zu;
- links- und rechtsventrikuläre Hypertrophie;
- Dilatation der Vorhöfe;
- Verminderte Entspannung in der Diastole und Füllung der Ventrikel;
- verminderte systolische Funktion.

Auf histologischer Ebene führt der Anstieg des EAT-Volumens zu:

- Akkumulation von Fettsäuren im Myokard mit ihrer reduzierten Oxidation;
 - vermindertes Uptake der Glukose in die Myokardzellen;
 - proinflammatorische Wirkung von oxidativem Stress, Endothelschäden und Entzündung der Koronargefäße;
 - Apoptose der Myozyten;
- atriale Fibrose sowie atriale elektromechanische Veränderungen (9).

3.6 Methoden zur Quantifizierung des epikardialen Fettes

Zurzeit ist die Quantifizierung des epikardialen Fettgewebes nicht in den empfohlenen Algorithmen zur Risikostratifizierung enthalten. Die vorhandenen Daten sind jedoch interessant, um weitere Forschungen zu rechtfertigen (41). In letzter Zeit werden diese Fettdepots als aktiver Teilnehmer an kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen betrachtet. Da die tatsächliche Dicke des epikardialen Fettgewebes leicht und genau gemessen werden kann, kann ihre Größenzunahme auch als Marker für kardiovaskuläres Risiko und viszerale Adipositas dienen. Obwohl in der klinischen Praxis der Messung von

intraabdominellem Fett große Aufmerksamkeit gewidmet wird, ist das Interesse an nicht-traditionellen viszeralen Fettdepots wie epikardiales Fettgewebe relativ neu (1,8).

3.6.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Aktuell besteht ein großes Interesse an der genauen Messung des Volumens dieses Fettgewebes. Die genaue und zuverlässige Quantifizierung des viszeralen Fettgewebes ermöglicht eine bessere kardiovaskuläre und metabolische Risikostratifizierung. Die Quantifizierung des viszeralen Fettdepots kann auch dazu dienen, die Wirksamkeit von Pharmakotherapie oder der Bewegungstherapie bei der Behandlung der kardiovaskulären Krankheiten zu messen und somit als therapeutischer Endpunkt zu dienen (11). In der Literatur sind die Grenzen der Korrelation zwischen dem epikardialen Fettvolumen und verschiedenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Allgemeinen inkonsistent, da es keinen Konsens über die bevorzugte Messtechnik für die jeweilige Messmodalität gibt, sei es Ultraschall, Computer- oder Magnetresonanztomographie (42).

Die Quantifizierung von EAT kann mit verschiedenen nicht-invasiven bildgebenden Verfahren relativ einfach durchgeführt werden. Die zweidimensionale transthorakale Echokardiographie (TTE) ist allerdings die zugänglichste und sicherste Methode zur Beurteilung der EAT (5,8).

Das epikardiale Fettgewebe stellt meistens in der Echokardiographie einen echoarmen Raum dar, das größtenteils vor der Wand des rechten Ventrikels lokalisiert ist. Laut Angaben der anderen Autoren kann allerdings die Echogenität des EATs variieren, was vom Ausmaß der fibrösen Veränderungen abhängig ist. Seine Dicke wird zwischen dem parietalen Perikard und der epikardialen Oberfläche des rechten Ventrikels gemessen. Es sollte nicht mit Perikardflüssigkeit verwechselt werden. Epikardiale Fettgewebe erscheint als echofreier oder stark echoreicher Raum. Es wird empfohlen, das epikardiale Fett am Ende der Systole mittels parasternaler Echokardiographie entweder in der Kurz- oder Längsachse vor der freien Wand des rechten Ventrikels zu messen. Aufgrund von Unterschieden in der Dicke des epikardialen Fetts gemäß verschiedenen Studien wird die Messung dreimal durchgeführt, um den Mittelwert auszurechnen und das genaueste Messergebnis zu erzielen (5,8,11,40,43).

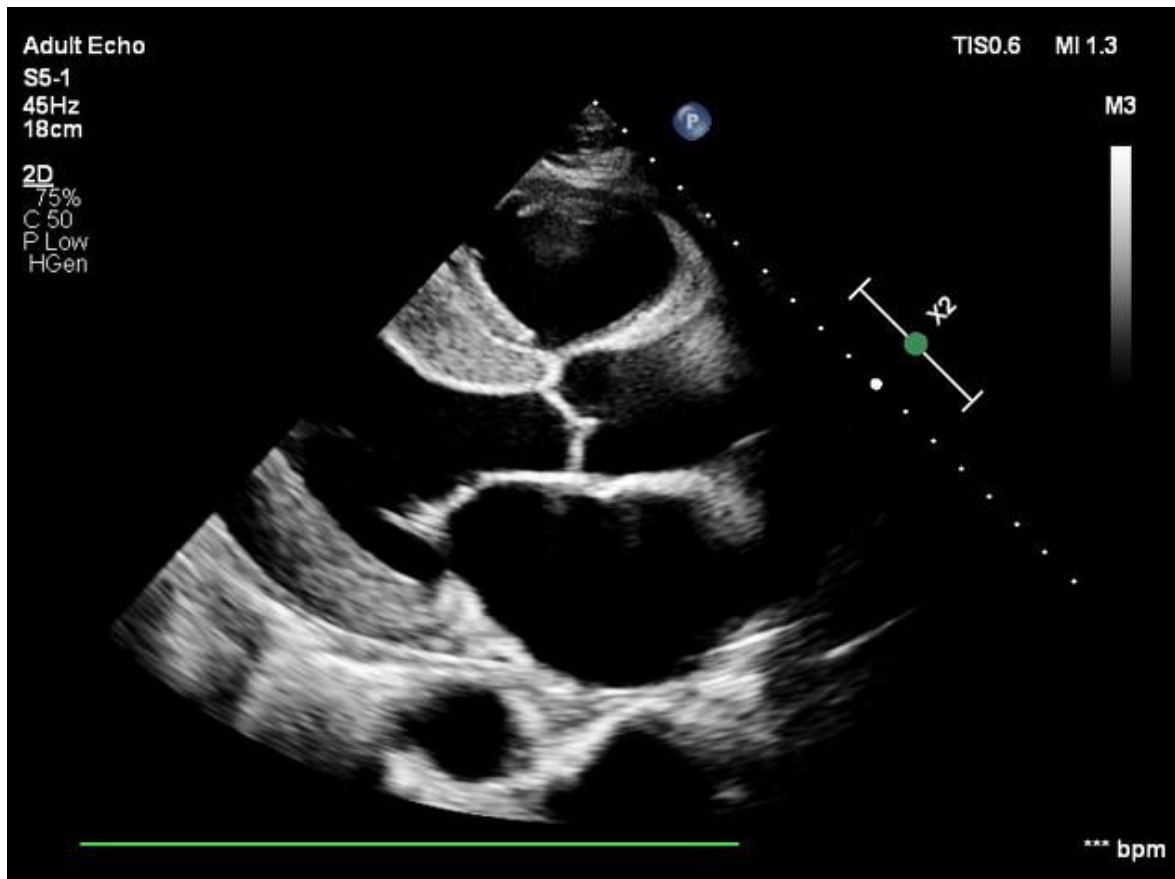


Abbildung 4 - Zur Veranschaulichung ein TTE eines Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie (44)

(44) Wie man in der Abbildung 4 sieht, wird die epikardiale Fettdicke in der parasternalen Längsachsenansicht als echofreier Raum zwischen der Außenwand des Myokards und der viszeralen Schicht des Perikards identifiziert (8).

Die Bestimmung der Dicke des EATs durch Echokardiographie umfasst typischerweise Messungen senkrecht zur Myokardwand in parasternaler Ansicht in Lang- und Kurzachsenansicht (11,24). Diese Messungen zeigen eine gute Korrelation mit den Werten, die in der MRT gefunden wurden (43). Es besteht derzeit kein Konsens darüber, in welcher Phase des Herzzyklus es richtig ist, epikardiales Fettgewebe echokardiographisch zu messen. Andere Autoren schlagen eine enddiastolische Beurteilung des epikardialen Fetts vor (42).

Jacobelis (8) berichtete bei einer großen Kohorte von einer mittleren Fettdicke im Epikardialbereich von 7 mm bei Männern und 6,5 mm bei Frauen. In einer anderen klinischen Studie, die auf dem Mittelwert und der Verteilung des epikardialen Fetts bei 50 Probanden (Durchschnittsalter 56 ± 10 Jahre) basierte, wurde eine Obergrenze des Normalwerts von 7 mm ermittelt (45). Die epikardiale

Fettdicke im Echokardiogramm variiert zwischen einem Minimum von 1 mm und einem Maximum von 25 mm. Diese breite Spanne der Messwerte reflektiert die Vielfalt innerhalb der viszeralen Fettverteilung, die oft bei der alleinigen Messung des Body-Mass-Index übersehen wird (9).

Da die transthorakale Echokardiographie als bildgebende Modalität ein begrenztes Sichtfeld hat und nur dünne Schnitte des Herzens und des umgebenden epikardialen Fettgewebes liefert, wurden Versuche unternommen, eine dreidimensionale Echokardiographie einzusetzen. Die Auflösung der dreidimensionalen Echokardiographie erlaubt jedoch noch keine klare Unterscheidung zwischen zwei Geweben, also Fett und Muskeln, die nahezu die gleiche akustische Impedanz haben (46).

3.6.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Fettgewebe in der Magnetresonanztomographie (MRT) erzeugt ein robustes MRT-Signal, das die Quantifizierung der Dicke und des Volumens des epikardialen Fettgewebes durch diese Bildgebungsmodalität erleichtert. Am Ende der Diastole wird das epikardiale Fett in jeder kurzen Achse abgegrenzt, sodass die Dicke und (47) das Gesamtvolumen des epikardialen Fettgewebes mithilfe der adaptierten Simpson-Technik manuell bestimmt und berechnet werden können (6).

Die MRT gilt als Goldstandard für die Beurteilung des gesamten Körperfetts und als Referenzmodalität für die Analyse des ventrikulären Volumens und der ventrikulären Myokardmasse und ist daher eine natürliche Wahl für die Erkennung und Quantifizierung von EAT (24). Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMRT) ermöglicht eine präzise Darstellung des epikardialen Fettgewebes durch die Verwendung einer bestimmten Pulssequenz, die als „Steady-State-freie Präzession“ bekannt ist. In Fällen, in denen epikardiales Fettgewebe reichlich vorhanden ist, nimmt es einen durchdringenden Charakter ein, der nicht nur die gesamte epikardiale Oberfläche umhüllt, sondern auch Bereiche durchdringt, die typischerweise begrenzt sind, und teilt Grenzen, die normalerweise zusammenhängend erscheinen (46,48).

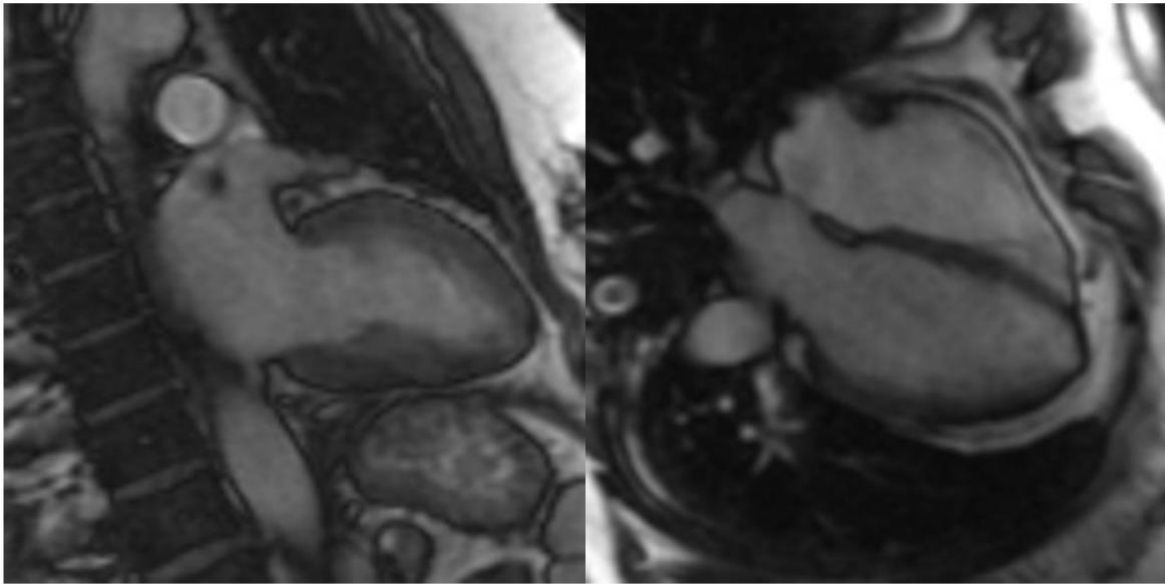


Abbildung 5 - Magnetresonanztomographie in Zweikammer- (links) und Vierkammerbilder (rechts) (47) <https://radiopaedia.org/articles/cardiac-imaging-planes>

3.6.3 Computertomographie (CT):

Im Gegensatz zur Echokardiographie und der CMRT ist die kardiale Computertomographie (CCT) nicht nur in der Lage, die EAT zu visualisieren und präzise zu quantifizieren, sondern auch die Koronararterien und den PCAT gleichzeitig zu beurteilen (49). Dicke, Volumen und Gesamtfläche des epikardialen Fetts können mittels CT genau gemessen werden (40). Die Kombination aus hoher räumlicher Auflösung, Volumenabdeckung des gesamten Herzens und zunehmender Verfügbarkeit von Software-Analysetools macht den Einsatz der CT zur Messung der EAT ideal (50).

Viele Autoren berichten, dass die NCCT (nicht kontrast CT) am häufigsten zur Beurteilung des Kalziumspiegels der Koronararterien bei asymptomatischen PatientInnen eingesetzt wird. Wohingegen die CCTA (Kontrast Angiographie) derzeit die Methode der Wahl zur Diagnose einer koronaren Herzkrankheit ist (49). Die Herz-CT bietet eine einzigartige Möglichkeit, epikardiales Fett zu quantifizieren, seine räumliche Verteilung zu untersuchen und seinen Zusammenhang mit verschiedenen Manifestationen von KHK zu analysieren (41). Es ist zu beachten, dass die CCTA eine gleichzeitige Darstellung von Herzkranzgefäßen und epikardialem sowie perikoronarem Fettgewebe ermöglicht. Dies ermöglicht ein Verständnis des Zusammenhangs zwischen dem Zustand des Gefäßendothels/der Arteriosklerose und dem unmittelbar angrenzenden perivaskulären Fettgewebe. Zu den Nachteilen der CT gehören die Belastung

durch ionisierende Strahlung und die Nebenwirkungen von jodhaltigen Kontrastmitteln (49). Gemäß der Methode nach Elming ist mittels Hounsfield-Einheiten (HU) eine Volumetrie des gesamten parakardialen Fetts möglich, dabei kann das Fettgewebe präzise ausgemessen werden (42).

Die Computertomographie (CT) hingegen bietet eine hohe räumliche Auflösung und eine vollständige Volumenabdeckung des Herzens; Daher stellt es eine attraktive Alternative dar, EAT zu identifizieren. Unterschiede in der Strahlenabschwächung in den Mediengrenzregionen erlauben jedoch nicht immer eine klare Unterscheidung zwischen dem Myokard und EAT, und häufig sind die Grenzen von EAT eher undeutlich. Darüber hinaus bleibt eine Einschränkung der CT die Belastung durch ionisierende Strahlung (46).



*Abbildung 6 - Computertomographie im Sagittalschnitt, EAT mit weißen Pfeilen gekennzeichnet (64)
<https://radiopaedia.org/cases/epicardial-fat-pad>*

3.7 Vergleich der Bildgebungsmethoden

Die Dicke des epikardialen Fettgewebes kann mittels transthorakaler Echokardiographie, Herz-Computertomographie und Magnetresonanztomographie gemessen werden. Computertomographie und Magnetresonanztomographie werden traditionell als Ergänzung zur Echokardiographie eingesetzt. Ihre Bedeutung nimmt jedoch aufgrund ihrer räumlichen Auflösung und der Fähigkeit zur volumetrischen Beurteilung zu (40). Auf jeden Fall erfordert die

Echokardiographie deutlich geringere zeitlichen und finanziellen Ressourcen als bestehende Methoden wie MRT und CT. Darüber hinaus könnte die Echokardiographie ihren größten Nutzen als kostengünstigere Methode zur präzisen Quantifizierung von viszeralem Fett für Forschungs- und Risikostratifizierungszwecke haben (5).

Die umfassendsten Informationen über die Lokalisation, das Volumen, und teilweise auch die Eigenschaften des epikardialen Fetts können allerdings durch MRT und CT gewonnen werden. Der Hauptvorteil dieser Methoden ist die Möglichkeit, das gesamte Volumen des perikardialen Fettgewebes umfassend zu quantifizieren, inklusive seiner epikardialen und parakardialen Bestandteile sowohl in der ventrikulären als auch in der atrialen Region, was echokardiographisch meistens herausfordernd ist (3). Zu den Nachteilen vom CT gehört aber der Einsatz von nebenwirkungsreichem Kontrastmittel sowie die Strahlenbelastung (49).

Im Gegensatz zum CT erfordert die MRT keine Kontrastmittel oder Strahlenbelastung. Diese Methode hat jedoch ihre Nachteile, nämlich die hohen Kosten und die relativ begrenzte klinische Verfügbarkeit. Außerdem steht diese Methode nicht für PatientInnen mit Klaustrophobie und Implantaten zur Verfügung (49). MRT und CT können relativ einfach auch im ambulanten Bereich eingesetzt werden. Zu den Nachteilen von diesen Methoden gehört aber das Fehlen einer standardisierten Methode der Messung, insbesondere hinsichtlich des Ortes und der Phase vom Herzzyklus (51).

Ein zusammenfassender Vergleich aller Messmethoden ist mit allen Vor- und Nachteilen in der Abbildung 7 unten angeführt.

	Vermessungen	Vorteile	Nachteile
TTE	- Dicke	- Zugänglichkeit - Kostengünstig	- keine Volumenquantifizierung möglich - begrenzte Messungen und eingeschränkte Bildqualität - hohe Operatorabhängigkeit
CT	- Volumen - Dicke - Fläche	- einfache Durchführung - gute Auflösung - Volumenquantifizierung möglich	- Ionisierende Strahlung
MR	- Volumen - Dicke - Fläche	- standardisierte Methode für Fettgewebeausmessung - Keine Strahlung/ Kontrastmittel - Volumenquantifizierung möglich	- hohe Kosten und begrenzte Verfügbarkeit - Lange Aufnahmezeiten - KI: Metallimplantate

Abbildung 7 - Bildgebungsverfahren zur Beurteilung des epikardialen Fettgewebes (3)

3.8 Epikardiales Fett als diagnostischer Marker

Es ist allgemein anerkannt, dass EAT eine vielfältige Rolle im Herzstoffwechsel spielt und seine Bedeutung bei der Regulierung der Pathogenese von Herzerkrankungen weithin anerkannt ist. Insbesondere aufgrund seiner anatomischen Nähe zum Myokard gewinnt EAT große Aufmerksamkeit, da von EAT produzierte Entzündungsmoleküle eine parakrine und vasokrine Wirkung auf das Myokard haben könnten (31).

Der Anstieg des EAT ist mit lipotoxischen Effekten verbunden, die das Herz-Kreislauf-System negativ beeinflussen können. Diese kardiotoxische Wirkung des EATs umfasst verschiedene Mechanismen wie Entzündungen, oxidativen Stress und die Sekretion von Adipokinen und Zytokinen, die zu endothelialer Dysfunktion und Arteriosklerose führen können. Die einzigartigen Eigenschaften des epikardialen Fetts tragen zu seiner zellulären Interaktion mit dem Myokard bei, da zwischen dem epikardialen Fett und dem Myokard und der Koronaradventitia keine Barriere besteht und die Mikrozirkulation gemeinsam mit dem Myokard erfolgt (49,51).

Das EAT-Volumen nimmt bei obstruktiver zu und ist ein unabhängiger Prädiktor für das Vorhandensein von Plaques mit einer nicht verkalkten Komponente. Die Freisetzung von lokal wirksamen Substanzen (z.B. IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , leptin) aus EAT kann einen aktiven atherosklerotischen Prozess unterstützen, was durch das Vorhandensein nicht verkalkter Plaques nachgewiesen wird (52).

In einer anderen Studie besteht es eine signifikante Korrelation zwischen der Dicke des EAT und dem Schweregrad der KHK. PatientInnen mit angiographisch signifikanter KHK hatten dickeres EAT als PatientInnen ohne KHK, was die Rolle des EAT als Marker für viszerales Fettgewebe bei der Entwicklung und dem Fortschreiten der KHK unterstreicht. Die Forschung liefert starke Belege für die Nützlichkeit der EAT-Messung, als Prädiktor des kardiovaskulären Risikos. Es wurde einen Grenzwert von 0,65 cm als besten Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität identifiziert, was ihn zu einem wertvollen Diagnoseinstrument für die Risikostratifizierung macht (51).

Noch eine andere Studie zeigte, dass das EAT-Volumen der stärkste Prädiktor für die Erkennung koronarer Atherosklerose ist. Anders gesagt, EAT könnte enger mit der Entwicklung und Pathogenese von KHK verbunden sein, als andere traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Dyslipidämie, Fettleibigkeit und Diabetes mellitus (53).

Trotz der Leistungsfähigkeit verschiedener Methoden zur Beurteilung von EAT gibt es derzeit keine Begründung für deren primäre Verwendung als Risikostratifizierungsinstrument, da es noch unklar ist, ob es einen größeren Prognosevorteil bietet als derzeit verwendete Techniken wie Ultraschall, CT und MR. Bei weiterer Forschung könnte die zukünftige Anwendung der volumetrischen Quantifizierung von EAT den Prognosevorteil bereits bestehender Techniken zur kardiovaskulären Risikostratifizierung genutzt werden (27).

Epikardiales Fettgewebe kann sowohl als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen als auch als Marker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen angesehen werden. Daher ist die Messung des epikardialen Fettgewebavolumens von entscheidender Bedeutung, um den Zusammenhang zwischen epikardialem Fettgewebe und verschiedenen Pathologien zu beurteilen (18).

3.9 Gender

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind nach wie vor weltweit eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität und betreffen jedes Jahr Millionen von Menschen. Obwohl atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowohl Männer als auch Frauen betreffen, spielt Geschlecht eine der Schlüsselrollen in der Entwicklung, der Ausprägung und der Folgen dieser komplexen Erkrankungen (54). In der

Literatur besteht aktuell kein Konsens über den Einfluss des Geschlechts auf die Menge an epikardialem Fett (40).

Epikardiales Fettgewebe ist eine der am einfachsten zu messenden Formen viszeralen Fettgewebes (43). Bisher haben sich nur wenige Studien mit den geschlechtsspezifischen Aspekten der Quantifizierung des viszeralen Fetts und seiner Rolle in der Pathophysiologie der KHK befasst. Trotz der großen Anzahl von Studien, die den Zusammenhang zwischen der Quantifizierung von epikardialem Fett und Arteriosklerose untersuchen, besteht derzeit kein Konsens darüber, ob das das Herz umgebende viszerale Fettgewebe als bildgebender Biomarker des kardiovaskulären Risikos einen zusätzlichen klinischen Wert hat (55).

In der Studie von Kim et al. wurden die EAT-Dicke und ihre Auswirkung auf die Herzfunktion mithilfe einer echokardiographischen Untersuchung bei Männern und Frauen beurteilt und verglichen. Kim hat bewiesen, dass Unterschiede in der Dicke des EATs und unterschiedliche Beziehungen zwischen der Dicke des EATs und der linksventrikulären Funktion bei Männern und Frauen die höhere Prävalenz von Herzinsuffizienz mit erhaltener (LVEF $\geq 50\%$) (56) linksventrikulären Ejektionsfraktion bei älteren Frauen erklären. Die EAT-Dicke war signifikant mit dem Vorliegen von Bluthochdruck, erhöhtem Body-Mass-Index und linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion verbunden. Die mittlere EAT-Dicke unterschied sich nicht zwischen Männern und Frauen unter 60 Jahren; allerdings hatten Frauen im Alter von 60 Jahren oder älter eine größere EAT-Dicke als Männer. Darüber hinaus war der Zusammenhang zwischen der EAT-Dicke und der linksventrikulären Funktion nur bei Frauen signifikant. In der Studienpopulation unter 60 Jahren wurden auch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der EAT-Dicke festgestellt (57).

In einer Studie von Bos, 2015, wurde festgestellt, dass größere epikardiales Fettvolumen mit stärkerer atherosklerotischer Verkalkung in den Koronararterien sowie den extrakraniellen Halsschlagadern bei Männern von Personen mittleren und höheren Alters verbunden sind, unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei Frauen sind diese Korrelation/Zusammenhänge weniger stark ausgeprägt und scheinen nur für die Verkalkung der Koronararterien zu gelten (58).

Ebersbergers Studie untersuchte mittels Koronar-CT-Angiographie geschlechtsspezifische Unterschiede im epikardialen Fettgewebvolumen und in der Koronarplaque-Zusammensetzung sowie deren Zusammenhang mit kardiovaskulären Outcomes. Die Ergebnisse untermauern die Bedeutung des epikardialen Fettgewebvolumens, der Plaque-Zusammensetzung und der Eigenschaften für die Fähigkeit, die Risikovorhersage schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu verbessern. Laut der Studie zeigten Frauen im Vergleich zu Männern eine geringere Gesamtplaquebelastung, weniger nachteilige Plaqueeigenschaften und ein geringeres epikardiales Fettgewebvolumen (59).

Eine weitere Studie untersuchte geschlechtsspezifische Unterschiede im epikardialen Fettgewebvolumen und dessen Einfluss auf koronare Atherosklerose. Es wurde festgestellt, dass das Verhältnis des Volumens des epikardialen Fettgewebes zur Körperoberfläche bei Männern und bei Frauen vergleichbar war, dieses Verhältnis ist jedoch ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer signifikanten koronaren Atherosklerose bei Männern war (53).

Noch eine große prospektive bevölkerungsbasierte Studie untersuchte den Zusammenhang des EAT-Volumens mit dem Auftreten verschiedener kardiometabolischer Folgen, einschließlich der KHK, bei Frauen und Männern. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Fettleibigkeit insbesondere bei Frauen mit einem größeren Einfluss von epikardialem Fett auf das Risiko kardiometabolischer Störungen verbunden ist. Im Vergleich zu nicht adipösen Frauen war der Zusammenhang zwischen EAT-Volumen und kardiometabolischen Ergebnissen bei adipösen Frauen im Allgemeinen größer (60). Zusammengenommen unterstreichen diese Ergebnisse, wie wichtig es ist, die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei EAT zu verstehen, um Gesundheitsinterventionen und Präventionsstrategien individuell anzupassen.

3.10 Verfügbare Therapieoptionen des EATs

Die Entwicklung neuer Behandlungen, die speziell auf EAT abzielen, hat das Potenzial, die Perspektiven von PatientInnen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu revolutionieren. Die EAT-Funktion kann durch Änderungen des Lebensstils und entzündungshemmende Medikamente moduliert und möglicherweise

ausgeglichen werden. Die Suche nach potenziellen Optionen für Reduktion des EATs ist eine interessante Herausforderung, vor der wir derzeit stehen (61).

Basierend auf den Ergebnissen der Studie von Verena Brand, 2022, (62) wird vermutet, dass die Bestimmung des epikardialen Fettgewebevolumens einen prognostischen Wert bei der Identifizierung von PatientInnen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko hat, bei denen das Risiko durch den Beginn einer Lipidsenker-Therapie und/oder durch eine Änderung des Lebensstils reduziert werden muss. Die Beurteilung des epikardialen Fettgewebes kann nicht nur die individuelle kardiovaskuläre Risikostratifizierung, sondern auch Diagnose- und Behandlungsentscheidungen für PatientInnen mit koronarer Herzkrankheit weiter verbessern (62).

Die Reduzierung EAT-Volumens ist ein wichtiges Problem bei der Vorbeugung und Behandlung vieler Krankheiten. Eine der wirksamsten Therapiemethoden ist die Gewichtsabnahme, die gleichzeitig zu einer Verringerung des Fettgewebevolumens rund um das Herz führt (18). Es hat sich jedoch gezeigt, dass Änderungen des Lebensstils (Diät und regelmäßige körperliche Aktivität), bariatrische Chirurgie, wie Roux-en-Y-Bypass oder Sleeve-Gastrektomie, sowie Pharmakotherapie den EAT-Volumen reduzieren können. Die Wirkung mehrerer Medikamentengruppen, die oft bei PatientInnen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden, wurde auch bei EAT nachgewiesen: Statine, Antidiabetika, entzündungshemmende Medikamente (9,18,30,32,61).

Diverse Antidiabetika haben einen Einfluss auf das EAT und führen zur EAT-Reduktion über folgende Wirkmechanismen:

- Biguanide (Metformin): über seine entzündungshemmenden Wirkungen sowie über Verringerung der Sekretion des proinflammatorischen Zytokins Aktivin A aus dem epikardialen Fett (9,61);
- SGLT-2-Hemmer (Empagliflozin, Dapagliflozin): durch die Erhöhung der Empfindlichkeit der EAT-Zellen gegenüber Insulin induzieren sie eine Verschiebung zugunsten der Nutzung von FFA-Substraten, was als Folge eine vermehrte FFA-Oxidation, vermehrte Ketogenese durch Lipolyse hat (9,61);
- GLP-1-Agonisten (Liraglutid, Semaglutid, Exenatid) – in einer Studie von Iacobellis wurde bestätigt, dass das EAT die GLP-1-Rezeptoren exprimiert

und über diese die Insulinsensitivität vom EAT gesteigert wird und die lokale Adipogenese reduziert wird. Abgesehen davon kommt dabei zur Stimulation der viszeralen Fettverbrennung (9,61).

Auch Lipidsenker können zur gezielten Reduktion des EAT-Volumens eingesetzt werden:

- Statine (Atorvastatin, Simvastatin): Die EATV-senkende Wirkung könnte durch die entzündungshemmende Wirkung der Statine erklärt werden (9,61);
- PCSK-9-Inhibitoren (Evolocumab): die zugrundeliegenden Wirkmechanismen sind noch unvollständig geklärt (9,61).

Auch manche entzündungshemmenden Medikamente wie Methotrexat, Colchicin und Canakinumab (monoklonales Antikörper gegen anti-IL-1 β) können dabei über die Reduktion der proinflammatorischen Effekte, die allgemein bei Adipositas in gesamten viszeralem Fettgewebe verstärkt sind, wirksam sein (9,61).

Da EAT die Entstehung und das Fortschreiten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beeinflusst, ist EAT ein vielversprechendes therapeutisches Ziel für PatientInnen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Allerdings wurde keines der derzeit verfügbaren Therapieinstrumente speziell für EAT entwickelt. (9,61)

Epikardiales Fett stellt einen neuen und von der PatientInnenseite steuerbaren Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, der die Wissenslücke in Bezug auf die Beziehung zwischen Fettleibigkeit und kardiovaskulären Erkrankungen schließen kann. Zukünftige Entwicklungen sollten darauf abzielen, sowohl aktuelle Instrumente als auch Strategien zur Früherkennung und Veränderung des epikardialen Fetts bei asymptomatischen, aber mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen behafteten viszeralen fettleibigen Personen zu nutzen (9).

4 Diskussion

Zahlreichen wissenschaftlichen Studien zufolge kann epikardiales Fettgewebe sowohl als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen als auch als ein Marker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen angesehen werden.

Das Ziel dieser Diplomarbeit bestand darin, aktuell in der Literatur vorhandenen Daten zum EAT zu analysieren und seinen Zusammenhang mit den kardiometabolischen Risiken zu untersuchen sowie zu entdecken, ob es genderspezifische Unterschiede bzgl. des EATs vorhanden sind. Dafür wurden die wissenschaftlichen Artikel aus den Datenbanken herangezogen und genau bzgl. der EAT-Quantifizierung durchforscht. Obwohl die Ergebnisse vieler Studien hinsichtlich dieses Themas insgesamt widersprüchlich und inkonsistent sind, gibt es einen klaren Trend, dass epikardiales Fettgewebe sowohl als prognostischer Indikator als auch ein Einschätzungsfaktor der Risiken unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse wertvoll sein könnte.

Basierend auf überprüften Studien: EAT ist eine Ablagerung von viszeralem Fett des Herzens, die direkt auf der epikardialen Oberfläche des Myokards liegt und vollständig im Perikardsack enthalten ist. Da die Herzkranzgefäße und ihre Hauptäste in diesem Fett eingebettet sind, entsteht eine ideale Umgebung für die lokale Interaktion zwischen dem stoffwechselaktiven EAT und den umgebenden Herzkranzgefäßen. Es wird angenommen, dass die Entwicklung und die Charakteristiken koronarer Plaques durch die Entzündungslast beeinflusst werden, die durch die veränderte Produktion von Adipokinen aus EAT entsteht. Somit ist EAT nicht nur durchweg mit einer Zunahme atherosklerotischer Plaques verbunden, sondern auch mit Hochrisikoläsionen und unerwünschten koronaren Ereignissen (27).

Die fehlenden standardisierten Referenzwerte für das Volumen des epikardialen Fettgewebes sind eine Hauptlimitation für eine breite Anwendung in der klinischen Routine. Es stehen nur wenige Daten zur Verfügung, um Normwerte zu bestimmen, die als abnorm hoch für das epikardiale Fett oder die kardiale Adipositas betrachtet werden sollten (41).

Herz-CT und MRT können zwar das Volumen und die Dicke der EAT leicht erkennen und quantifizieren, aber Ultraschall bleibt jedoch die zugänglichste, sicherste und kostengünstigste Methode. Zu den Einschränkungen zählen hier die

Benutzerabhängigkeit und die schlechte Zugänglichkeit aller EAT-Standorte zur Ausmessung. Das durch Echokardiographie, MRT oder CT gemessenes EAT-Volumen könnte eine Rolle als Biomarker für Identifizierung früher Stadien der KHK spielen. Darüber hinaus kann die EAT-Bewertung dabei helfen, symptomatische PatientInnen zu stratifizieren, die von einer genaueren Überwachung profitieren könnten, genauere therapeutische Ziele zu identifizieren und Maßnahmen zur Gewichtsreduktion bei PatientInnen mit kardiometabolischen Erkrankungen früher einzuleiten. Der wichtigste Aspekt in naher Zukunft wird die Bewertung des zunehmenden Vorhersagewerts von EAT im Vergleich zu etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die Einführung von EAT in die klinische Praxis zur wirksamen Risikostratifizierung und Prävention koronarer thrombotischer Ereignisse sein (2).

Um jedoch nur ausschließlich epikardiales Fett messen zu können, ist eine genaue Identifizierung des Perikards erforderlich. Selbst bei Verwendung der MRT, die als „Goldstandard“ der Bildgebung gilt, reicht die räumliche Auflösung möglicherweise nicht aus, um das Perikard konsistent und genau zu definieren (3). Dies deutet darauf hin, dass volumetrische Bildgebungstechniken wie MRT und CT im Vergleich zur Echokardiographie möglicherweise einen größeren klinischen Wert haben, wenn es um die Beurteilung der EAT geht. Mehrere Forscher haben gezeigt, dass ein Volumen zwischen 113 und 120 cm³ den größten Vorhersagewert für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse hat.(49,63).

Der transthorakale Ultraschall ist die am häufigsten verwendete Bildgebungsmodalität zur Bewertung der epikardialen Fettdicke, hauptsächlich aufgrund seiner Kosteneffizienz, Sicherheit, einfachen Durchführung und Reproduzierbarkeit. Obwohl derzeit kein Konsens über den Schwellenwert besteht, der physiologisches von pathologischem epikardialem Fett unterscheidet, deuten die vorliegenden Erkenntnisse darauf hin, dass eine Dicke von mehr als 5 mm (oder ein Volumen von mehr als 125 ml oder 68 ml/m²) als pathologisch gilt (40,51).

Die Ergebnisse bezüglich der Korrelationen zwischen dem epikardialen Fettgewebe und Geschlecht sind größtenteils unschlussig. Allerdings sind Männer aufgrund einer erhöhten Menge an epikardialem Fettgewebe einem höheren

kardiovaskulärem Risiko ausgesetzt als Frauen. Bei Frauen wird der Zusammenhang im Alter von mehr als 60–65 Jahren beobachtet.

Studien haben gezeigt, dass epikardiales Fett bei PatientInnen ab 65 Jahren dicker ist, also das EAT-Volumen sich mit zunehmendem Alter erhöht. In der Literatur besteht kein Konsens über die Auswirkung des Geschlechts auf das epikardiale Fett. Einige Fachliteratur legt nahe, dass epikardiales Fett bei Frauen stärker mit Risikofaktoren verbunden ist als bei Männern (6)

Große Mengen an epikardialem Fett sind bei Männern unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren mit einer stärkeren koronaren und extrakraniellen Karotis-Atherosklerose verbunden. Dies kann bedeuten, dass epikardiales Fett auch bei Männern einen systemischen Einfluss auf die Entstehung von Arteriosklerose hat (58)

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um Grenzwerte für die EAT-Dicke und Volumen zu bestimmen, um HochrisikopatientInnen herauszufiltern und um festzustellen, ob Änderungen der EAT-Dicke mit Änderungen des Risikos korrelieren. Noch wichtiger ist jedoch die Klärung der spezifischen Mechanismen, durch die EAT die Entwicklung von KHK fördern kann, die dazu beitragen könnte, neue wichtige therapeutische Ziele für die Herz-Kreislauf-Therapie zu identifizieren und ungelöste Probleme im Zusammenhang mit den Faktoren, die Atherosklerose fördern, zu erklären (2).

Eine wachsende Zahl an Forschungsarbeiten bestätigt die Korrelation zwischen der Menge des epikardialen Fettgewebes und der kardiovaskulären Risiken, was als potenzielles Mittel zur Verbesserung der Prognose und zur Vorbeugung von Komplikationen im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen dient. Weitere Forschung ist erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen und zu erweitern. Die Implementierung von EAT-Messungen in die klinische Praxis kann zu einer genaueren Risikostratifizierung und der Entwicklung individueller Behandlungsstrategien führen, was letztendlich die PatientInnenversorgung verbessert und die Belastung durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verringert.

5 Literaturverzeichnis

1. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases. Vol. 46, Endocrine. Humana Press Inc.; 2014. p. 8–15.
2. Madonna R, Massaro M, Scoditti E, Pescetelli I, De Caterina R. The epicardial adipose tissue and the coronary arteries: dangerous liaisons. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Apr 14];115(6):1013–25. Available from: <https://dx-1doi-1org-10013b5fr0bc3.han.medunigraz.at/10.1093/cvr/cvz062>
3. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Apr 26];38(17):1294–302. Available from: <https://dx-1doi-1org-10013b5fr3e15.han.medunigraz.at/10.1093/eurheartj/ehw045>
4. Timmis A, Group on behalf of the AW, Vardas P, Group on behalf of the AW, Townsend N, Group on behalf of the AW, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Feb 22 [cited 2024 May 15];43(8):716–99. Available from: <https://dx-1doi-1org-10013b5p22159.han.medunigraz.at/10.1093/eurheartj/ehab892>
5. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Is Related to Anthropometric and Clinical Parameters of Metabolic Syndrome: A New Indicator of Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2024 Apr 8];88(11):5163–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/88/11/5163/2656363>
6. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, Deng T. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Apr 14];13(1):20. Available from: </pmc/articles/PMC5385790/>
7. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and Perivascular Adipose Tissues and Their Influence on Cardiovascular Disease: Basic Mechanisms and Clinical Associations. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 14];3(2). Available from: </pmc/articles/PMC4187500/>

8. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. Vol. 22, Journal of the American Society of Echocardiography. 2009. p. 1311–9.
9. Iacobellis G. Epicardial fat links obesity to cardiovascular diseases. 2023 [cited 2024 Apr 7]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.04.006>
10. Toczyłowski K, Gruca M, Baranowski M. [Epicardial adipose tissue and its role in cardiac physiology and disease]. Postepy Hig Med Dosw (Online) [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 9];67:584–93. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ij3a23.han.medunigraz.at/23799402/>
11. Singh N, Singh H, Khanijoun HK, Iacobellis G. Echocardiographic Assessment of Epicardial Adipose Tissue - A Marker of Visceral Adiposity. McGill Journal of Medicine : MJM [Internet]. 2007 [cited 2024 Apr 14];10(1):26. Available from: </pmc/articles/PMC2323549/>
12. Leo S, Tremoli E, Ferroni L, Zavan B. Role of Epicardial Adipose Tissue Secretome on Cardiovascular Diseases. Biomedicines [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 May 5];11(6). Available from: </pmc/articles/PMC10296291/>
13. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige Adipocytes are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. Cell [Internet]. 2012 Jul 7 [cited 2024 May 12];150(2):366. Available from: </pmc/articles/PMC3402601/>
14. Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, Ojha S, Frontini A, Budge H, et al. Adult Epicardial Fat Exhibits Beige Features. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2024 May 8];98(9):E1448–55. Available from: <https://dx-1doi-1org-10013b5p20726.han.medunigraz.at/10.1210/jc.2013-1265>
15. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2020 Dec 12 [cited 2024 May 15];76(25):2982. Available from: </pmc/articles/PMC7755038/>
16. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease

- prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Sep 7 [cited 2024 May 3];42(34):3227–337. Available from: <https://dx-1doi-1org-10013b5fr5f05.han.medunigraz.at/10.1093/eurheartj/ehab484>
17. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2021 May 5 [cited 2024 May 5];143(21):e984. Available from: </pmc/articles/PMC8493650/>
 18. Chęładze P, Martuszewski A, Poręba R, Gać PG. Clinical Medicine The Importance of the Assessment of Epicardial Adipose Tissue in Scientific Research. *J Clin Med*. 2022;2022:5621.
 19. Za M, Wojdyńska Z, Kalisz gorzata, Litwiniuk A, Leszek aw, Paterek A. Epicardial fat and ventricular arrhythmias A. Introduction. 2023 [cited 2024 Apr 7]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.11.008>
 20. Załęska-Kocięcka M, Wojdyńska Z, Kalisz M, Litwiniuk A, Maćzewski M, Leszek P, et al. Epicardial fat and ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2024 Feb 1;21(2):206–12.
 21. https://en.wikipedia.org/wiki/Heart#/media/File:2004_Heart_Wall.jpg. Layers.
 22. Krishnan A, Sharma H, Yuan D, Trollope AF, Chilton L. The Role of Epicardial Adipose Tissue in the Development of Atrial Fibrillation, Coronary Artery Disease and Chronic Heart Failure in the Context of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 May 5];9(7). Available from: </pmc/articles/PMC9318726/>
 23. Rossi VA, Gruebler M, Monzo L, Galluzzo A, Beltrami M. The Different Pathways of Epicardial Adipose Tissue across the Heart Failure Phenotypes: From Pathophysiology to Therapeutic Target. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 May 8];24(7). Available from: </pmc/articles/PMC10095298/>
 24. Monti CB, Codari M, De Cecco CN, Secchi F, Sardanelli F, Stillman AE. Novel imaging biomarkers: Epicardial adipose tissue evaluation. *British Journal of Radiology* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Apr 14];93(1113).

- Available from: <https://dx-1doi-1org-10013b5fr0bc3.han.medunigraz.at/10.1259/bjr.20190770>
25. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J*. 2007 Jun 1;153(6):907–17.
 26. <https://cardiovisual.com/what-is-epicardial-adipose-tissue-eat/>. Cardiovisual.
 27. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DTL. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther [Internet]*. 2014 Dec [cited 2024 Apr 14];4(6):416. Available from: </pmc/articles/PMC4278038/>
 28. U.M. Spornitz. Histologie Universität Basel.
 29. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Failure Reviews* 2017 22:6 [Internet]. 2017 Jul 31 [cited 2024 Apr 14];22(6):889–902. Available from: <https://link-1springer-1com-10013b5fr0bc3.han.medunigraz.at/article/10.1007/s10741-017-9644-1>
 30. Tschöpe C, Elsanhoury A, Nelki V, Van Linthout S, Kelle S, Remppis A. Heart failure with preserved ejection fraction as a model disease for the cardio-pulmonary-renal syndrome: Importance of visceral fat expansion as central pathomechanism. Vol. 62, *Internist*. Springer Medizin; 2021. p. 1141–52.
 31. Aeddula NR, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Pathireddy S. Epicardial Adipose Tissue and Renal Disease. *J Clin Med [Internet]*. 2019 Mar 1 [cited 2024 May 8];8(3). Available from: </pmc/articles/PMC6463003/>
 32. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2360–72.
 33. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular Pathology*. 2004 Nov 1;13(6):313–6.
 34. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: From the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011 Dec 1;43(12):1651–4.

35. Mazurek T, Zhang LF, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation* [Internet]. 2003 Nov 18 [cited 2024 May 9];108(20):2460–6. Available from: <https://www-1ahajournals-1org-10013b5p20cba.han.medunigraz.at/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5>
36. Antonopoulos AS, Papastamos C, Cokkinos D V., Tsioufis K, Tousoulis D. Epicardial Adipose Tissue in Myocardial Disease: From Physiology to Heart Failure Phenotypes. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Oct 1;48(10):101841.
37. Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, Rojas J, Ferreira A, Rivas-Ríos JR, et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. Vol. 2016, *Cardiology Research and Practice*. Hindawi Limited; 2016.
38. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol*. 2004 Oct 15;94(8):1084–7.
39. Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, Lupo EN, Dogliotti G, Coman C, et al. Relation of Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Myocardial Fat. *Am J Cardiol*. 2010 Jun 15;105(12):1831–5.
40. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: Definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Jul;101(1).
41. Marwan M, Achenbach S. Quantification of epicardial fat by computed tomography: Why, when and how? *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013 Jan 1;7(1):3–10.
42. Niemann M, Alkadhi H, Gotschy A, Kozerke S, Manka R. Epikardiales Fett: Bildgebung und Bedeutung für Erkrankungen des kardiovaskulären Systems. *Herz* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Apr 20];40(3):282–90. Available from: <https://link-1springer-1com-10013b5fr2005.han.medunigraz.at/article/10.1007/s00059-014-4146-6>
43. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial Fat from Echocardiography: A New Method for Visceral Adipose Tissue Prediction. *Obes Res* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2024 May 9];11(2):304–10. Available from: <https://onlinelibrary-1wiley-1com-10013b5p20d30.han.medunigraz.at/doi/full/10.1038/oby.2003.45>

44. <https://radiopaedia.org/articles/left-ventricular-hypertrophy?lang=us>. TTE .
45. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, De Simone V, Di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *European Journal of Echocardiography* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2024 May 10];10(4):549–55. Available from: <https://dx-1doi-1org-10013b5p20e30.han.medunigraz.at/10.1093/ejechocard/jep002>
46. Leo LA, Paiocchi V, Schlossbauer S, Ho S, Faletta F. The Intrusive Nature of Epicardial Adipose Tissue as Revealed by Cardiac Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Echogr* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 May 10];29(2):45. Available from: </pmc/articles/PMC6657468/>
47. F.Deng. <https://radiopaedia.org/articles/cardiac-imaging-planes>.
48. Bialobroda J, Bouazizi K, Zarai M, Kachenoura N, Clement K, Aron-Wisnewsky J, et al. Epicardial adipose tissue of atrioventricular grooves is a reliable and early MRI biomarker of the effect of metabolic diseases on atrial myocardium. *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Oct 3 [cited 2024 Jun 8];43(Supplement_2). Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.224>
49. Guglielmo M, Lin A, Dey D, Baggiano A, Fusini L, Muscogiuri G, et al. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis*. 2021 Mar 1;321:30–8.
50. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 May 12];19(9):593. Available from: </pmc/articles/PMC8926097/>
51. Romano AD, La Marca A, Villani R, Sangineto M, Manuppelli V, Brunetti ND, et al. Exploring the Relationship between Epicardial Fat Thickness and Coronary Revascularization: Implications for Cardiovascular Health. *Journal of Clinical Medicine* 2024, Vol 13, Page 247 [Internet]. 2023 Dec 31 [cited 2024 Apr 14];13(1):247. Available from: <https://www-1mdpi-1com-10013b5fr0c27.han.medunigraz.at/2077-0383/13/1/247/htm>
52. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010 May 1;210(1):150–4.

53. Dagvasumberel M, Shimabukuro M, Nishiuchi T, Ueno J, Takao S, Fukuda D, et al. Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: A 3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2012 Sep 10 [cited 2024 May 12];11:106. Available from: [/pmc/articles/PMC3489699/](#)
54. Osto E, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Öörni K. Influence of sex and gender on the biology of atherosclerotic cardiovascular disease: Special issue. Vol. 384, *Atherosclerosis*. Elsevier Ireland Ltd; 2023.
55. Haider A, Possner M, Messerli M, Bengs S, Osto E, Maredziak M, et al. Quantification of intrathoracic fat adds prognostic value in women undergoing myocardial perfusion imaging. *Int J Cardiol*. 2019 Oct 1;292:258–64.
56. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Sep 21 [cited 2024 Jun 5];42(36):3599–726. Available from: <https://dx-1doi-1org-10013b5ix03c7.han.medunigraz.at/10.1093/eurheartj/ehab368>
57. Kim SA, Kim MN, Shim WJ, Park SM. Epicardial adipose tissue is related to cardiac function in elderly women, but not in men. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017 Jan 1;27(1):41–7.
58. Bos D, Shahzad R, Walsum T, Van Vliet LJ, Franco OH, Hofman A, et al. Epicardial fat volume is related to atherosclerotic calcification in multiple vessel beds. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Jun 2];16(11):1264–9. Available from: <https://dx-1doi-1org-10013b5s32dbc.han.medunigraz.at/10.1093/ehjci/jev086>
59. Ebersberger U, Bauer MJ, Straube F, Fink N, Schoepf UJ, Varga-Szemes A, et al. Gender Differences in Epicardial Adipose Tissue and Plaque Composition by Coronary CT Angiography: Association with Cardiovascular Outcome. *Diagnostics* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jun 2];13(4). Available from: [/pmc/articles/PMC9955054/](#)

60. Brahimaj A, Ahmadizar F, Vernooij MW, Ikram MK, Ikram MA, Van Walsum T, et al. Epicardial fat volume and the risk of cardiometabolic diseases among women and men from the general population. Vol. 28, *European Journal of Preventive Cardiology*. Oxford University Press; 2021. p. E14–6.
61. Konwerski M, Gasecka A, Opolski G, Grabowski M, Mazurek T. Role of Epicardial Adipose Tissue in Cardiovascular Diseases: A Review. *Biology (Basel)* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Jun 2];11(3). Available from: [/pmc/articles/PMC8945130/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35063819/)
62. Brandt V, Bekeredjian R, Schoepf UJ, Varga-Szemes A, Emrich T, Aquino GJ, et al. Prognostic value of epicardial adipose tissue volume in combination with coronary plaque and flow assessment for the prediction of major adverse cardiac events. *Eur J Radiol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Jun 2];148. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5s32dfe.han.medunigraz.at/35063819/>
63. Spearman J V., Renker M, Schoepf UJ, Krazinski AW, Herbert TL, De Cecco CN, et al. Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature. *Eur Radiol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 May 1];25(11):3372–81. Available from: <https://link-1springer-1com-10013b5fr534c.han.medunigraz.at/article/10.1007/s00330-015-3765-5>
64. <https://radiopaedia.org/cases/epicardial-fat-pad>. CT.