

Aus dem Experimental and Clinical Research Center  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einsatz der Kardialen Magnetresonanztomographie zur  
Detektion kardialer Veränderungen bei Adipositas

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julius Simon Traber

aus Hamburg

Gutachter/in:     1. Prof. Dr. med. J. Schulz-Menger  
                          2. Prof. Dr. med. M. Gutberlet  
                          3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Bernhardt

Datum der Promotion: 30.11.2012

# ***Inhaltsverzeichnis***

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	<b>Übergewicht, Adipositas und das Herz</b>	<b>5</b>
1.1.1	Definitionen	5
1.1.2	Epidemiologie und Risikofaktoren	6
1.1.3	Ätiopathogenese	7
1.1.4	Folgen für den Metabolismus	7
1.1.5	Einfluss auf das Herz	10
1.1.6	Myokardiale Steatose	11
1.1.7	Linksventrikuläre diastolische Funktion	12
1.1.8	Interventionsmöglichkeiten zur Senkung des Körpergewichts	17
1.2	<b>Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)</b>	<b>20</b>
1.2.1	Vorteile der kardialen MRT	20
1.2.2	Grundlagen der MRT	21
1.2.3	Grundlagen der Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS)	27
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung / Zielsetzung</b>	<b>28</b>
<b>3</b>	<b>Methoden</b>	<b>28</b>
3.1	<b>Probandenrekrutierung</b>	<b>28</b>
3.1.1	Studiendesign B-SMART	29
3.1.2	Studiendesign AdipoHeart	31
3.2	<b>Arbeitshypothesen</b>	<b>32</b>
3.3	<b>Apparative Methodik</b>	<b>32</b>
3.3.1	Kardiale MRT: Erfassung der Herzmorphologie und -funktion	33
3.3.2	Fettgewebs-Quantifizierung	42
3.3.3	<sup>1</sup> H-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS)	43
3.3.4	Spiroergometrie	44
3.3.5	Laboranalysen	45
3.3.6	Statistische Analysen	46
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>47</b>
4.1	<b>Baseline / Querschnittsanalyse</b>	<b>47</b>
4.1.1	Anthropometrie und Metabolik	47
4.1.2	Herzmorphologie und linksventrikuläre systolische Funktion	52
4.1.3	Linksventrikuläre diastolische Funktion	52
4.1.4	Fettdepots und myokardialer Triglyzerid-Gehalt	54
4.1.5	Korrelations- und Regressionsanalysen	55

<b>4.2 Follow-Up / Längsschnittanalyse .....</b>	<b>59</b>
4.2.1 Anthropometrie und Metabolik .....	61
4.2.2 Herzmorphologie und linksventrikuläre systolische Funktion .....	62
4.2.3 Linksventrikuläre diastolische Funktion .....	63
4.2.4 Myokardialer Triglyzerid-Gehalt .....	64
4.2.5 Korrelations- und Regressionsanalysen .....	65
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>66</b>
<b>5.1 Ergebnisdiskussion .....</b>	<b>67</b>
5.1.1 Anthropometrie und Metabolik .....	67
5.1.2 Herzmorphologie und linksventrikuläre systolische Funktion .....	69
5.1.3 Linksventrikuläre diastolische Funktion .....	71
5.1.4 Myokardialer Triglyzerid-Gehalt .....	75
<b>5.2 Methodische Aspekte zur Erfassung der kardialen Funktion.....</b>	<b>77</b>
<b>5.3 Einschränkungen .....</b>	<b>78</b>
<b>5.4 Fazit .....</b>	<b>79</b>
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>80</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>83</b>
<b>8 Curriculum Vitae .....</b>	<b>94</b>
<b>9 Publikationen.....</b>	<b>95</b>
<b>10 Erklärung .....</b>	<b>96</b>
<b>11 Danksagung.....</b>	<b>97</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Übergewicht, Adipositas und das Herz

### 1.1.1 Definitionen

*Adipositas ist die über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts.*

Die Adipositas bezeichnet einen pathologischen Ernährungszustand, der mit einem zu hohen Körpergewicht bei erhöhtem Körperfettanteil (Frauen >30%, Männer >25%)<sup>1</sup> einhergeht. Übergewicht (Präadipositas) ist der Grenzbereich zwischen normalem und adipösem Ernährungszustand. Nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) lässt sich das Körpergewicht unterschiedlich klassifizieren<sup>2</sup> (siehe Tabelle 1.1). Dem dieser Einteilung zu Grunde liegende Body-Mass-Index (BMI, Quetelet-Kaup-Index) berechnet sich aus dem Quotienten von Körpergewicht und dem Quadrat der Körpergröße.

In der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) ist Adipositas in der Version 2010 der deutschen Ausgabe der 10. Revision unter „Adipositas und sonstige Überernährung“ im Kapitel IV mit E66-E66.9 codiert worden.

Klassifikation	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	
	allgemeine Grenzwerte	zusätzliche Grenzwerte
<b>Untergewicht</b>	<b>&lt;18,50</b>	<18,50
<b>Normalgewicht</b>	<b>18,50 – 24,99</b>	18,50 – 22,99
		23,00 – 24,99
<b>Übergewicht</b>	<b>≥25,00</b>	≥25,00
		25,00 – 27,49
Präadipositas	25,00 – 29,99	27,50 – 29,99
<b>Adipositas</b>	<b>≥30,00</b>	≥30,00
		30,00 – 32,49
Adipositas °1	30,00 – 34,99	32,50 – 34,99
Adipositas °2	35,00 – 39,99	35,00 – 37,49
		37,50 – 39,99
Adipositas °3	≥40,00	≥40,00

1.1 Die internationale Klassifikation von Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas nach BMI beim Erwachsenen (nach WHO 2004<sup>2</sup>)

Ein gebräuchliches anthropometrisches Maß zur Beurteilung des viszeralen Fettdepots ist der Bauchumfang. Die abdominelle Adipositas stellt einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar und wird angenommen, wenn der Bauchumfang  $\geq 88$  cm (Frauen) bzw.  $\geq 102$  cm (Männer) misst.<sup>3</sup>

### **1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren**

Zwei Drittel der amerikanischen Bevölkerung sind entweder übergewichtig oder adipös.<sup>4</sup> Durch Fettleibigkeit sterben in den USA jährlich bis zu 300.000 Menschen.<sup>5</sup>

Auch innerhalb der deutschen Bevölkerung gilt der überwiegende Anteil zumindest als übergewichtig. Als adipös werden etwa 15 Prozent eingestuft, wobei die Verteilung geschlechts- und altersabhängig variiert.<sup>6</sup>

Selbst in den Entwicklungsländern nimmt in letzter Zeit die Prävalenz krankhaften Übergewichts zu.<sup>7</sup>

Die Zunahme der Adipositas in epidemischem Ausmaß könnte zukünftig eine weitere Steigerung der Lebenserwartung verhindern, sodass die heutige Jugend früher sterben würde als ihre Eltern.<sup>8</sup>

Der Einfluss von Fettleibigkeit auf die Lebenserwartung hängt vom Schweregrad ab. Sie ist im Vergleich zu Normalgewichtigen um bis zu 20 Jahre niedriger.<sup>9</sup>

Mit steigendem Alter spielt Adipositas für die Gesamtmortalität eine abnehmende Rolle.<sup>10,11</sup>

Als Risikofaktoren für Übergewicht und Adipositas zählen familiäre Disposition, niedriger sozioökonomischer Status, Stress, Essstörungen, endokrine Erkrankungen, Medikamente, Bewegungsmangel und Fehlernährung.

Insbesondere die Bedeutung des sozioökonomischen Status ist Gegenstand kontroverser wissenschaftlicher Diskussionen.<sup>12-15</sup>

Die geschätzten Kosten der Adipositas und der mit ihr assoziierten Komorbiditäten belaufen sich auf 15,3 Milliarden Euro pro Jahr. Das entspricht circa sechs Prozent der Gesamtkosten des bundesdeutschen Gesundheitssystems.<sup>16</sup> Damit ist die Adipositas die kostenträchtigste Einzelursache für Krankheiten.<sup>17</sup>

### **1.1.3 Ätiopathogenese**

Das Auftreten von Übergewicht und Adipositas ist multifaktoriell bedingt.

Stets liegt jedoch eine Dysbalance zwischen Energieaufnahme und –verbrauch vor.

Beeinflusst wird dieses Gleichgewicht durch psychosoziale und soziokulturelle Faktoren ebenso wie durch genetische Determinanten.<sup>17</sup>

So zeigt sich beispielsweise im Mausmodell eindrucksvoll, dass sich nach Knock-out des für Leptin codierenden „obese“- (ob-)Gens ein äußerst adipöser Phänotyp entwickelt.<sup>18</sup> Dieser Mechanismus erklärt die erste beschriebene monogene Adipositasform.

Leptin ist ein vornehmlich von Adipozyten produziertes Proteohormon, welches nach Nahrungsaufnahme vermehrt exprimiert wird und im hypothalamischen Esszentrum die Entstehung eines Sättigungsgefühls induziert. Da alle Adipösen erhöhte Leptinspiegel haben, vermutet man bei ihnen eine Leptinresistenz.<sup>19</sup>

In den meisten Fällen muss jedoch von einer polygenen Ursache ausgegangen werden. Inzwischen wurden weit über 100 Gene identifiziert, welche in Beziehung zur Ausbildung eines adipösen Phänotyps stehen.<sup>20</sup>

Der momentan allgemein hin vertretenen Auffassung nach ist zur Entwicklung der Adipositas eine genetisch determinierte Prädisposition grundlegend, welche permissiv die Ausbildung eines adipösen Phänotyps durch Umweltfaktoren ermöglicht.<sup>17</sup>

Auch endokrine Störungen können sekundär zu Übergewicht und Adipositas führen. Hyperkortisolismus, wie er zum Beispiel beim Cushing-Syndrom vorliegt, erzeugt durch Umverteilung der Depotfette die klassische Trias aus Stammfettsucht, Vollmondgesicht und Stiernacken. Hypothyreose hingegen führt über die Antriebs- und Bewegungsarmut zur positiven Energiebilanz. In selteneren Fällen liegt dem Übergewicht auch ein Insulinom oder bei Männern ein Mangel an Testosteron zu Grunde. Ätiologisch kommen auch primäre Funktionsstörungen des Esszentrums im Hypothalamus in Betracht, beispielsweise bedingt durch Traumata oder Tumore.

### **1.1.4 Folgen für den Metabolismus**

Adipositas stellt per se keine eigene Entität dar. Ihren Krankheitswert erhält sie durch die mit ihr assoziierte Morbidität und Mortalität.

Sie steigert das Risiko für das Auftreten von Gallensteinen, diversen Malignomen, Arthrosen, Beinvenenthrombosen, arteriellem Hypertonus und thromboembolischen Komplikationen sowie insbesondere kardiovaskulären Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall).<sup>21</sup>

Bei Adipositas spielt die Fettverteilung für das kardiovaskuläre Risiko eine Schlüsselrolle.

Ein Überschuss viszeralen Fetts führt zur vermehrten Bildung ektopen Fettgewebes, welches für eine Reihe verschiedener metabolischer Störungen verantwortlich gemacht wird.<sup>22</sup> Dazu gehören unter anderem: Insulinresistenz, Dyslipidämie, Hypertonie, gestörte Fibrinolyse und Inflammation.<sup>23,24</sup>

Ursprünglich ging man davon aus, dass Adipozyten sich hinsichtlich ihrer systemischen Wirkung inert verhielten.

Neuerdings wurde jedoch gezeigt, dass sie, ähnlich endokrinem Gewebe, sowohl Zytokine als auch Adhäsionsmoleküle sezernieren.<sup>25</sup>

Die Biologie subkutaner und viszeraler Adipozyten unterscheidet sich dabei in vielerlei Hinsicht. Letztere setzen mehr freie Fettsäuren frei und sezernieren ein distinktes Zytokinmuster (Adipokine).<sup>22</sup>

Adipokine sind fettgewebsspezifisch modifizierte Peptide, die eine heterogene Molekülfamilie darstellen. Sie nehmen sowohl auf den Stoffwechsel als auch auf Inflamationsprozesse Einfluss. Zu den bedeutendsten Adipokinen gehören Leptin, Resistin und Adiponektin.

Neben seiner neuroendokrinen Funktion induziert Leptin beispielsweise die Produktion von Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF-) $\alpha$  und Interleukin-(IL)-6 und steigert die Oxidation freier Fettsäuren. Ein relativer Mangel steht daher im Verdacht die Akkumulation ektopen Fetts zu begünstigen.<sup>24,26</sup>

Adiponektin hat sowohl antiinflammatorische als auch antiatherogene Eigenschaften.<sup>27</sup> Zudem hemmt es die Glukoneogenese und steigert die Oxidation freier Fettsäuren.<sup>28</sup>

Resistin hingegen fördert die Insulinresistenz und wirkt proinflammatorisch.<sup>29,30</sup>



Es wird vermutet, dass Adipozyten Angiotensinogen produzieren, welches in Form von Angiotensin II nicht nur einen starken Vasokonstriktor darstellt, sondern auch negative Auswirkungen auf die Zelldifferenzierung hat.<sup>31</sup>

Dauerhafter Kalorienüberschuss stört die Differenzierung der Präadipozyten, wodurch hypertrophe, dysfunktionale Adipozyten entstehen.<sup>32</sup> Diese besitzen große Triglyzeridspeicher und eine hohe lipolytische Rate. Zudem produzieren sie mehr Leptin und weniger Adiponektin (Antiinflammation).<sup>26</sup>

An der Steuerung der Zytokinsynthese und der metabolischen Aktivität sind eingewanderte Makrophagen beteiligt. Ihre Dichte korreliert mit der Insulinresistenz.

Viszerales Fettgewebe ist außerdem assoziiert mit erhöhten Serumspiegeln an IL-6, TNF- $\alpha$  und C-reaktivem Protein (CrP).<sup>33-35</sup>

Ihre Freisetzung wird möglicherweise durch die Bindung freier Fettsäuren an Toll-like-Rezeptoren mit konsekutiver Aktivierung des NF- $\kappa$ B-Signalwegs getriggert.<sup>36</sup>

Freie Fettsäuren, IL-6 und TNF- $\alpha$  verhindern die Phosphorylierung des Insulinrezeptors, wodurch die Signaltransduktion gestört wird.<sup>37</sup>

Daher sind wahrscheinlich dysfunktionales, viszerales Fettgewebe und Inflammation gemeinsam an der Entstehung von Insulinresistenz und Diabetes beteiligt.

Die unter diabetischer Stoffwechsellage verstärkte Lipolyse mit Freisetzung freier Fettsäuren führt zu Hypertriglyzeridämie. Diese begünstigt die Akkumulation von Fettsäuren in Leber, Skelett- und Herzmuskel, welche die Insulinresistenz und Dyslipoproteinämie weiter verschärfen.<sup>38</sup> Es resultiert ein Circulus vitiosus aus Inflammation und metabolischer Entgleisung.

Die Zunahme des BMI bringt eine typische Veränderung des Lipoproteinmusters mit sich. Es ist charakterisiert durch erhöhte Triglyzeride, erniedrigtem High-Density-Lipoprotein- (HDL-) C und Zunahme der kleinen, dichten Low-Density-Lipoprotein- (LDL-) Partikel.<sup>39,40</sup>

Diese sind ausgesprochen atherogen, da sie zur Oxidation neigen und die Fähigkeit besitzen durch das Endothel zu penetrieren. Dort vermindern sie die endotheliale Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) und begünstigen Entzündungsprozesse, die Proliferation der glatten Muskulatur und die Thrombozytenaggregation.<sup>41-43</sup>

HDL besteht aus unterschiedlichen Partikeln mit vielfältigen Funktionen und möglicherweise antiatherogener Wirkung. Es beeinflusst den Cholesterolfstoffwechsel positiv und verhindert die Freisetzung von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ .<sup>44</sup>

Der Serumspiegel wird als guter Marker des metabolischen Status angesehen. Eine Spiegelerniedrigung, wie sie häufig bei viszeraler Adipositas zu finden ist, weist auf Stoffwechselstörungen hin, die aus dem Überschuss ektopen Fettgewebes resultieren.<sup>26</sup>

### **1.1.5 Einfluss auf das Herz**

Das kardiovaskuläre Risiko bei viszeraler Adipositas ergibt sich im Wechselspiel mit anderen Risikofaktoren, die häufig mit dieser assoziiert sind (Hypertonie, Dyslipidämie, gestörte Glukosetoleranz).

Adipositas erhöht das Risiko für das Auftreten von linksventrikulärer (LV) Hypertrophie<sup>45</sup>, Vorhofflimmern<sup>46</sup>, diastolischer Dysfunktion und Herzinsuffizienz<sup>47</sup>.

Das Myokard sonst scheinbar gesunder Adipöser weist bereits einen gestörten kardiomyozellulären Metabolismus und eine verminderte Effizienz auf.<sup>48</sup>

Das Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz steigt mit jeder Zunahme des BMI um 1 kg/m<sup>2</sup> bei Männern um fünf Prozent und um sieben Prozent bei Frauen.

Insgesamt verdoppelt Adipositas das Risiko für das Entstehen einer Herzinsuffizienz.<sup>47</sup>

Die Mortalität einer manifesten Herzinsuffizienz ist bei bestehender Adipositas jedoch tendenziell geringer („Adipositas-Paradoxon“).<sup>49</sup>

Adipositas kann auf zwei verschiedenen Wegen zur Herzinsuffizienz führen:

- Sekundär, durch Adipositas-assoziierte Komorbiditäten, wie Hypertonus, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und koronare Herzkrankheit.
- Primär, durch adaptive Vorgänge des Herz-Kreislauf-Systems und myokardiale Steatose.

Risikofaktoren für die primäre Genese sind die Menge insbesondere des viszeralen Fettgewebes, die Dauer der Adipositas und das Alter.<sup>50</sup>

Um den gesteigerten metabolischen Bedarf zu decken, steigen sowohl Plasma- als auch Herzzeitvolumen. Damit einher gehen hämodynamische Veränderungen, die zu exzentrischer Hypertrophie und schließlich zur Dysfunktion des Myokards führen.

Bei extremer Adipositas kann dieser Zustand zur nicht-ischämischen, dilatativen Kardiomyopathie fortschreiten.<sup>47,51</sup>

Die unter Adipositas auftretende Insulinresistenz, Inflammation, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie Akkumulation myokardialer Triglyzeride unterhalten zusätzlich das myokardiale Remodelling.<sup>52</sup>

### **1.1.6 Myokardiale Steatose**

Virchow unterschied 1858 als erster zwischen Fettgewebe, welches das Herz umgibt und sarkoplasmatischen Fettvakuolen als Zeichen fettiger Degeneration.<sup>53</sup>

Prinzipiell kann die Ursache der Verfettung der Kardiomyozyten (Steatose) in der vermehrten Aufnahme von Fettsäuren, deren verminderten Oxidation oder einer Kombination aus beidem begründet sein.

Ihr vergrößertes Angebot führt zur vermehrten Synthese von Ceramid, welches durch Hochregulation der induzierbaren NO-Synthase die Apoptose einleitet (Lipotoxizität).<sup>52</sup>

Da Kardiomyozyten postmitotisch sind, tritt fibrotisches Ersatzgewebe an ihre Stelle. Dies führt zur stetigen Verschlechterung der Herzfunktion.

In einer molekularbiologischen Studie mit Hunden wurde nach neunwöchiger fettreicher Diät eine veränderte Expression von Genen festgestellt, welche zunächst funktionelle Störungen und später myokardiales Remodelling hervorrufen könnte.<sup>54</sup>

Akkumulation myokardialer Triglyzeride durch zehnwöchige fettreiche Diät führte bei Ratten zu kontraktile Dysfunktion und veränderter intrazellulärer Signaltransduktion.<sup>55</sup>

Mit der Magnet-Resonanz-Spektroskopie steht ein nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung des myokardialen Triglyzerid-Gehalts in vivo zur Verfügung.<sup>56-58</sup>

Dieser ist unter anderem bei Insulinresistenz erhöht und steigt mit zunehmendem BMI.<sup>59</sup>

Der myokardiale Triglyzerid-Gehalt ist zudem zumindest bei Männern ein unabhängiger Prädiktor für eine diastolische Dysfunktion.<sup>60</sup>

Die Akkumulation myokardialer Triglyzeride ist mit einer verminderten LV Füllungsgeschwindigkeit assoziiert und geht häufig der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 voraus.<sup>59</sup>

Der Fettstoffwechsel wird unter anderem durch den hormonellen Status beeinflusst.<sup>61</sup> Da somit der weibliche Zyklus zu Schwankungen des myokardialen Triglyzerid-Gehalts führen könnte, wurden Frauen bisher weniger intensiv untersucht. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Expression fettstoffwechselrelevanter Proteine<sup>62</sup> behindern zudem die Übertragbarkeit der Erkenntnisse von Männern auf Frauen.

Die Ablagerung ektopen Fetts bei Energieüberschuss findet gleichzeitig in verschiedenen Organen (Herz, Skelettmuskel, Leber, Pankreas) statt.<sup>52</sup> Das verfettete Herz verliert die Möglichkeit bei Sauerstoffmangel oder Hyperglykämie anstatt Fettsäuren Glukose als Substrat zu verwerten. Vermutlich beruht darauf ein Teil dessen verminderter Kontraktilität.<sup>47</sup> Als Komplikation kann sich im Verlauf eine lipotoxische Kardiomyopathie entwickeln.<sup>52</sup>

### **1.1.7 Linksventrikuläre diastolische Funktion**

#### ***Physiologie der Diastole***

Die Diastole setzt sich aus zwei Aktionsphasen zusammen.

In der isovolumetrischen Relaxationsphase (Dauer circa 60 ms) fällt der Ventrikeldruck unter den Vorhofdruck ab, wodurch sich die Segelklappen öffnen.

In der Folge strömt in der Füllungsphase (Dauer in Ruhe circa 500 ms) das Blut rasch von den Vorhöfen in die Ventrikel. Beim Gesunden sind so in Ruhe bereits nach einem Drittel der Diastolendauer 80% des Schlagvolumens eingeflossen. Die Füllungsrate nimmt mit zunehmender Dehnung ab, bevor sich schließlich die Vorhöfe kontrahieren.<sup>63</sup>

Die atriale Kontraktion trägt bei normaler Herzfrequenz circa 15% zur Ventrikelfüllung bei. Bei erhöhter Herzfrequenz verkürzt sich die Diastolendauer überproportional, sodass die Vorhofkontraktion einen größeren Anteil an der Ventrikelfüllung nimmt. Die Diastole endet mit der Anspannungsphase der Systole, in der der Ventrikeldruck den Vorhofdruck übersteigt und so die Atrioventrikularklappen schließt.<sup>64</sup>

Für die frühdiastolische Füllung ist insbesondere der Ventilebenenmechanismus wichtig. Während der Systole verkürzt sich durch die Spiralmuskulatur der Ventrikel. Da die Herzspitze am Zwerchfell fixiert ist, senkt sich die Ventilebene. Der über die Dehnung der Vorhöfe hervorgerufene Unterdruck saugt Blut aus den zentralen Körperven an.<sup>64</sup>

In der folgenden Relaxationsphase nimmt das Herz wieder seine Ausgangsform an. An der Detorquierung des Ventrikels sind neben den passiven elastischen Rückstellkräften des Titingerüsts auch die anhaltende Kontraktion des linksgängigen helikalen Muskelbündels beteiligt.<sup>65</sup> Das zeitliche Zusammenspiel der Kontraktionen der links- und rechtsgängigen Helices bestimmt dabei die Effizienz.

Das zirkumferente Muskelbündel verhindert während der Ejektion eine Explosion und während der raschen Füllung eine Implosion des Ventrikels.<sup>63</sup>

Durch die Bewegung der Ventilebene entgegen der Richtung des Blutflusses stülpen sich die Ventrikel über die Blutsäulen in den Vorhöfen. Die Füllung wird so insbesondere bei höheren Herzfrequenzen unterstützt.

Die Compliance der Ventrikel ist im Arbeitsbereich hoch und fällt darüber hinaus steil ab. Das Titingerüst funktioniert dabei wie eine bidirektionale Feder. Es dient der frühdiastolischen Rückstellung<sup>66</sup> und dem spätdiastolischen Dehnungswiderstand<sup>67</sup>. Titinfilamente sind hauptsächlich für die passive Kraftentwicklung bei Dehnung verantwortlich.

### ***Pathophysiologie der Diastole***

30 - 50 % der Patienten mit typischen Zeichen der Herzinsuffizienz weisen in Ruhe eine weitgehend erhaltene Ejektionsfraktion auf. Die Ursache für die Symptomatik liegt meist in einer primär gestörten diastolischen Funktion.<sup>68</sup>

Die LV diastolische Funktion wird hauptsächlich durch folgende vier Parameter bestimmt<sup>63</sup>:

- Frühdiastolische Relaxation des Ventrikelmyokards, welche einen aktiven, ATP-abhängigen Prozess darstellt
- Compliance des Ventrikels
- Vorhoffunktion
- Herzfrequenz

Die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ist nicht vollständig bekannt.<sup>69</sup>

Das Kennzeichen der diastolischen Herzinsuffizienz ist der erhöhte diastolische Füllungswiderstand des Ventrikels bei erhaltener systolischer Auswurfleistung.

In frühen Stadien der diastolischen Dysfunktion, aber auch unter Ischämie, ist die Relaxation des Myokards verzögert und das transmitrale Einstromprofil alteriert.

Später vermindert sich die Ventrikelcompliance. Da die Diastolendauer bei steigender Herzfrequenz überproportional abnimmt, wird bei einer Compliancestörung Tachykardie schlecht toleriert.

Konsekutiv steigt, insbesondere unter Belastung, der Druck in der Lungenstrombahn an, wodurch es zur Lungenstauung und folglich zur Belastungsdyspnoe kommt.<sup>70</sup>

Die Messung der maximalen relativen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{max}$ ) objektiviert die reduzierte kardiorespiratorische Fitness.

Die Diagnose diastolische Herzinsuffizienz bzw. Heart Failure Normal / Preserved Ejection Fraction (HFNEF / HFPEF) erfordert das Auftreten klinischer Zeichen der Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion und den Nachweis einer diastolischen Ventrikelfunktionsstörung (gestörte Relaxation, Füllung).

Nach der I-PRESERVE-Studie<sup>71</sup> könnte das Vorhandensein wenigstens einer der Merkmale - LV Hypertrophie, konzentrisches Remodelling, linksatriale (LA) Dilatation und diastolische Dysfunktion - die Diagnose einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion stützen.

Während die klinischen Symptome sowie die Ejektionsfraktion relativ einfach erfasst werden können, ist der Nachweis einer diastolischen Ventrikelfunktionsstörung eine Herausforderung.

Die Sicherheit der Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz bei Vorliegen von Herzinsuffizienzsymptomen und erhaltener Ejektionsfraktion wird daher nach der Wahrscheinlichkeit eingeteilt: (nach Vasan et al.<sup>72</sup>)

- Sicher, wenn innerhalb von 72 h nach Symptombeginn die LV Ejektionsfraktion  $\geq 50\%$  beträgt und die Störung der diastolischen Funktion im Herzkatheter nachgewiesen wurde
- Wahrscheinlich, wenn innerhalb von 72 h nach Symptombeginn die LV Ejektionsfraktion  $\geq 50\%$  beträgt und ein Mitralklappenvitium, ein Cor pulmonale, primäre Volumenüberladung sowie nichtkardiale Ursachen ausgeschlossen sind

- Möglich, wenn die LV Ejektionsfraktion  $\geq 50\%$  beträgt, diese jedoch nicht innerhalb von 72 h nach Symptombeginn ermittelt wurde

Der Goldstandard zur Beurteilung der diastolischen Funktion ist die Herzkatheteruntersuchung.<sup>72</sup>

Üblicherweise werden folgende Parameter zur Beschreibung der diastolischen Funktion herangezogen:

- LV enddiastolischer Druck (LVEDP)
- Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP)
- Zeitkonstante des isovolumetrischen LV Druckabfalls (Tau)
- LV Steifheitskonstante (Compliance)

Aufgrund der Risiken und Zumutungen für den Patienten, des großen personellen und technischen Aufwands sowie der hohen Kosten werden Herzkatheteruntersuchungen nur zur Erfassung der diastolischen Funktion jedoch selten durchgeführt.<sup>73</sup>

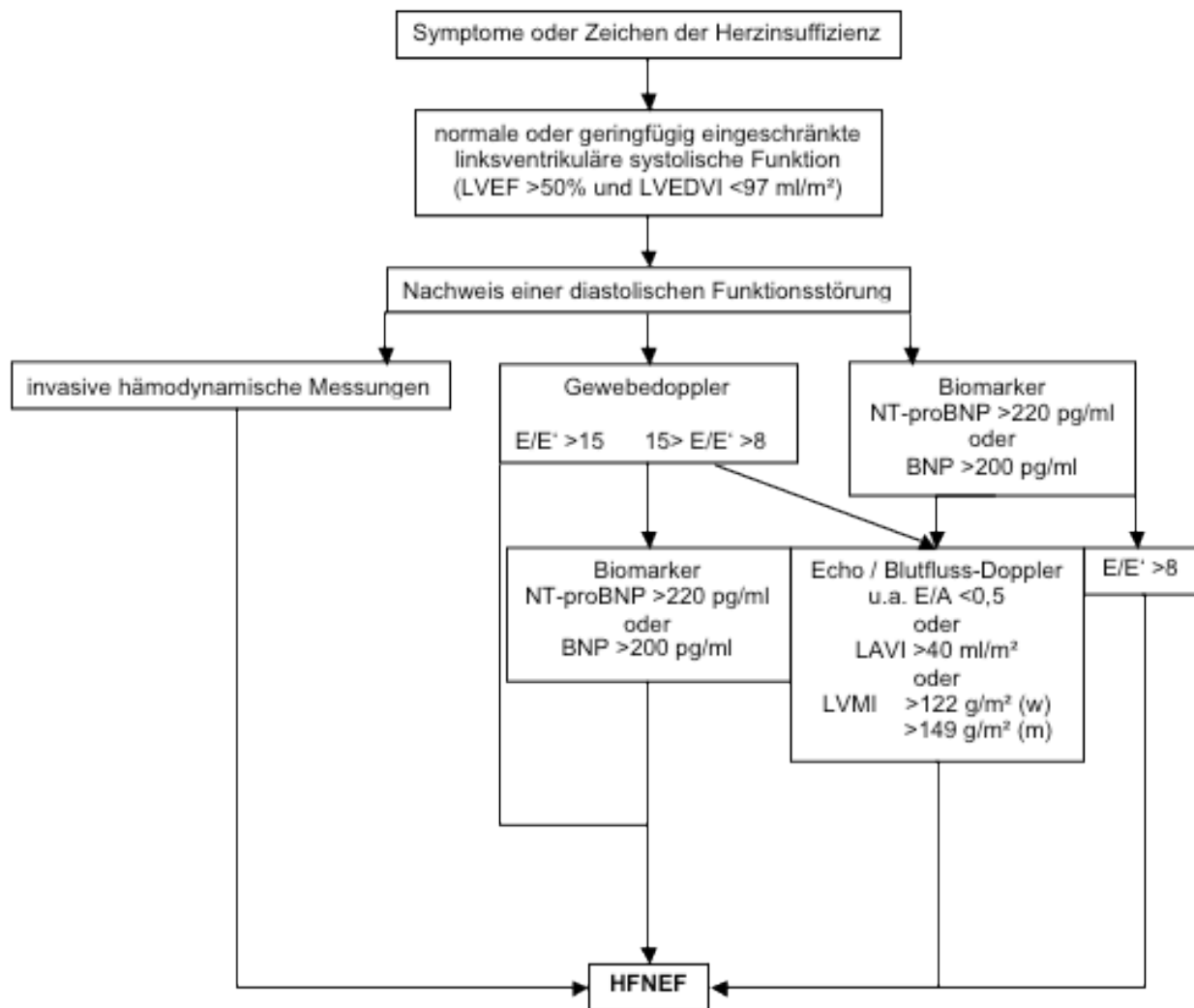
Zudem sind anders als bei nicht-invasiven Methoden keine kurzfristigen Wiederholungen der Untersuchung zur Verlaufskontrolle und Therapiesteuerung möglich.

In der klinischen Routinediagnostik werden daher stattdessen meist die Echokardiographie und klinisch-chemische Marker (natriuretische Peptide, BNP und NT-proBNP) eingesetzt.

Zur Abschätzung des LVEDP wird die maximale frühdiastolische transmitrale Einstromgeschwindigkeit (E) ins Verhältnis zur maximalen frühdiastolischen Geschwindigkeit des Mitralklappenannulus (E') gesetzt. In dem Bereich zwischen 5 und 20 mmHg entspricht der Quotient (E/E') näherungsweise dem LVEDP.<sup>74</sup>

Mit steigendem Vorhofdruck infolge zunehmender Restriktion verringert sich der Einfluss der Vorhofkontraktion auf die Hämodynamik.<sup>75</sup>

Der LA Volumenindex (LAVI) korreliert daher mit der Schwere und Dauer der diastolischen Dysfunktion und hat einen bedeutenden prognostischen Wert.<sup>71,76</sup>



## 1.2: Diagnosepfad HFNEF (nach Paulus 2007)<sup>77</sup>

LVEF, LV Ejektionsfraktion; LVEDVI, LV enddiastolischer Volumenindex; (NT-pro)BNP, (N-terminales pro-) Brain natriuretisches Peptid; LAVI, LA Volumenindex; LVMI, LV Massenindex

Der Schweregrad kann unter anderem nach den Kriterien der American Society of Echocardiography (ASE)<sup>78</sup> klassifiziert werden:

- Grad I, frühdiastolische Relaxationsstörung
- Grad II, Pseudonormalisierung
- Grad III, restriktives Füllungsmuster



Während die Mortalität der diastolischen gegenüber der systolischen Herzinsuffizienz niedriger ist (8,7% versus 19% jährliche Mortalitätsrate (Kontrolle: 3 – 4 %))<sup>79</sup>, scheint die Häufigkeit der Krankhauseinweisungen vergleichbar zu sein.<sup>74</sup>

Die Behandlungskosten aufgrund diastolischer Herzinsuffizienz betragen schätzungsweise 25% der Gesamtbehandlungskosten für Herzinsuffizienz.<sup>72</sup>

### **1.1.8 Interventionsmöglichkeiten zur Senkung des Körpergewichts**

Als Folge der Adipositasepidemie zeichnet sich eine starke Zunahme Adipositas-assoziiertes metabolischer und kardiovaskulärer Folgeerkrankungen ab.

Viele Patienten könnten von Strategien profitieren, die viszeraler Adipositas mit ihren metabolischen Folgen entgegenwirken und myokardiales Remodelling verhindern.

#### **Effekte der Körpergewichtsreduktion**

Ab einer Reduktion des BMI um mehr als 0,25 kg/m<sup>2</sup> verbessert sich das kardiometabolische Risiko signifikant. Deutlichere Abnahmen führen zu größerem Profit.<sup>80</sup>

Die Reduktion des Körpergewichts um fünf Prozent durch Änderungen des Lebensstils reduzierte das Diabetesrisiko in einer Kohorte adipöser Frauen und Männer um 58%.<sup>81</sup> Der Einfluss der low-carb gegenüber der low-fat Diäten auf die Insulinresistenz scheint vergleichbar zu sein.<sup>82</sup>

Gewichtsabnahme durch Diät verbessert die kardiale Struktur und Funktion. Bei anschließender Gewichtszunahme wird ein Teil der Effekte wieder eingebüßt.<sup>83</sup>

Bei Patienten mit morbidem Adipositas, die nach Erhalt eines Roux-en-Y Gastric Bypass an Gewicht verloren, nahmen LV Wanddicke und Masse ab.<sup>84</sup>

Die eingeschränkte körperliche Belastungsfähigkeit von Patienten mit beginnendem metabolischem Syndrom scheint nicht ausschließlich kardial bedingt zu sein, da Lebensstiländerungen bei unveränderter LV Funktion zu signifikant höherer maximaler Sauerstoffaufnahme führten.<sup>85</sup>

Die Studienlage zum Einfluss körperlichen Trainings auf das kardiometabolische Risiko ist inkonsistent: In einer randomisierten kontrollierten Studie verbesserte sich zwar die maximale Sauerstoffaufnahme adipöser postmenopausaler Frauen, das kardiometabolische Risikoprofil veränderte sich jedoch kaum.<sup>86</sup>

In einer anderen Studie wurde bei adipösen Senioren (65,5 ± 5,0 Jahre) allein aufgrund gesteigerter physischer Aktivität eine Verbesserung der Insulinsensitivität sowie anderen Indices des metabolischen Syndroms festgestellt.<sup>87</sup>

### **Therapieoptionen**

Prinzipiell ist die Reduktion des Körpergewichts auf mehreren Wegen zu erreichen: Diätetisch, durch Bewegungs- und Verhaltenstherapie, mit pharmazeutischer Unterstützung sowie durch chirurgische Interventionen (bariatrische Chirurgie).

Letztere weisen die größte Effektivität auf, sind aber aufgrund der operativen Risiken nur bei einem BMI >40 kg/m<sup>2</sup> (>35 kg/m<sup>2</sup> bei Adipositas-bedingten Komplikationen) indiziert.<sup>88</sup>

Die Primärbehandlung beinhaltet im Allgemeinen eine Kombination aus hypokalorischer Diät und gesteigerter körperlicher Aktivität. Eine begleitende Verhaltenstherapie kann die Änderung des Lebensstils unterstützen und den Langzeiterfolg sichern.<sup>89</sup>

Hypokalorische Diäten können wirkungsvoll das Körpergewicht senken.<sup>82,90</sup> Es existieren viele verschiedene Diätformen, deren Effizienz in aktuellen Studien evaluiert wird.

In letzter Zeit wurde intensiv untersucht, inwiefern die Nährstoffzusammensetzung Einfluss auf den Diäterfolg hat.<sup>91</sup>

Insbesondere zwei Regime wurden häufiger gegenübergestellt: kohlenhydratarme, fettliberalisierte (low-carb) und kohlenhydratliberalisierte, fettarme (low-fat) Diätformen. Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob sich diese hinsichtlich des Diäterfolgs unterscheiden.<sup>92</sup> Einige Studien ergaben, dass in den ersten sechs Monaten die low-carb Diät gegenüber der low-fat Diät zu signifikant höherer Gewichtsreduktion führt<sup>93-97</sup>, andere Studien wiederum lassen keine unterschiedliche Effektivität erkennen<sup>83,91,98</sup>.

Nach einer Metaanalyse mit insgesamt 3268 Teilnehmern kamen Bravata et al.<sup>92</sup> zu dem Schluss, dass die Gewichtsreduktion in erster Linie von der Höhe und Dauer der Energierestriktion abhängt.

Die alleinige körperliche Aktivität ohne begleitende Diät ist nur mit mäßiger Reduktion des Körpergewichts assoziiert.<sup>99</sup>

Es ergeben sich jedoch positive Begleiteffekte. Sowohl das viszerale Fettgewebe als auch die Insulinresistenz nehmen ab.<sup>100</sup>

Zudem ist körperliche Aktivität ein guter Prädiktor für dauerhafte Gewichtsreduktion und verbessert die kardiovaskuläre Funktion.<sup>101</sup>

Gewichtsreduktion allein durch diätetische Maßnahmen hat langfristig meist keinen Erfolg.<sup>102</sup> Die Kombination aus kalorienreduzierter Diät und körperlicher Aktivität senkt

das Körpergewicht stärker als eine der Interventionen alleine. Auch die

Körperkomposition wird besser: Der Anteil der fettfreien Masse nimmt stärker zu.<sup>99</sup>

Analog sinken Blutdruck und Triglyzeride durch die Kombination aus aerober Belastung plus hypokalorischer Diät stärker und der HDL-Spiegel steigt mehr als bei lediglich reduzierter Energiezufuhr.<sup>103</sup>

Die Pharmakotherapie soll im Rahmen einer Lebensstiländerung die Gewichtsabnahme unterstützen und eine erneute Zunahme verhindern. Sie ist gerechtfertigt ab einem BMI >30 kg/m<sup>2</sup> (>27 kg/m<sup>2</sup> bei bestehenden Komplikationen).<sup>104</sup>

Die Behandlung mit einem von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Medikament in Kombination mit Lebensstiländerungen ergab in randomisierten Studien eine zusätzliche Reduktion des Körpergewichts um drei bis fünf Prozent gegenüber der Therapie mit einem Placebo und Lebensstiländerungen.<sup>105</sup> Da die Beendigung der Pharmakotherapie mit einer erneuten Zunahme des Körpergewichts einhergeht, ist die dauerhafte Einnahme dieser Medikamente notwendig.

Das Endocannabinoid-System (ECS) ist an der Regulation des Körpergewichts, des Stoffwechsels und inflammatorischer Prozesse beteiligt.

Die Wirkungen von Cannabinoiden auf das Herz-Kreislauf-System sind äußerst komplex.

Bei Adipösen ist die Aktivität des ECS systemisch und im Fettgewebe erhöht.<sup>106,107</sup> Der CB<sub>1</sub>-Rezeptor Antagonist Rimonabant hilft nachweislich bei der Reduktion des Körpergewichts und verbessert das kardiometabolische Risikoprofil.<sup>108</sup> In

randomisierten Studien verloren die Probanden, die Rimonabant (20 mg/d) einnahmen, gegenüber denjenigen der Placebogruppe durchschnittlich fünf Kilogramm zusätzlich.<sup>109</sup>

Mit dem Gewicht sank auch der Blutdruck.<sup>110</sup>

Darüber hinaus könnte das Medikament unabhängig von der Gewichtsabnahme positive Effekte auf den Fettstoffwechsel haben. Bei Typ-2-Diabetikern, die eine

Insulintherapie erhalten, verbessert Rimonabant zudem die glykämische Kontrolle.<sup>111</sup> Als schwerwiegende Nebenwirkungen können Depressionen und Angststörungen auftreten.<sup>109</sup> Nach der negativen Neubewertung des Risiko/Nutzen-Profiles durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und dem zeitweiligen Ruhen der Zulassung für Acomplia® (Rimonabant) wurde der Vertrieb eingestellt.<sup>112,113</sup>

Lebensstiländerungen reduzieren das Körpergewicht langfristig durchschnittlich um weniger als fünf Kilogramm (nach zwei bis vier Jahren), Pharmakotherapie um fünf bis zehn Kilogramm (nach ein bis zwei Jahren). Durch bariatrische Chirurgie wird eine Gewichtsabnahme um 25 - 75 kg (nach zwei bis vier Jahren) erreicht. Eine Körpergewichtsreduktion um mehr als fünf Prozent bedingt jedoch nicht zwangsläufig eine weitere Verbesserung des kardiovaskulären Risikos.<sup>105</sup>

## **1.2 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)**

### **1.2.1 Vorteile der kardialen MRT**

Die kardiale MRT wird gemeinhin als der Goldstandard zur nicht-invasiven Volumetrie angesehen.<sup>114</sup> Dieses innovative bildgebende Verfahren bietet einen hohen nativen Gewebekontrast und kommt ohne ionisierende Strahlung aus.

Gegenüber der Echokardiographie ist sie weniger untersucherabhängig<sup>115</sup> und unempfindlich für konstitutionelle Besonderheiten des Probanden.

Wird in Studien statt der Echokardiographie die kardiale MRT verwendet um die LV Masse, den LV Durchmesser oder die LV Ejektionsfraktion zu vergleichen, so reduziert sich die benötigte Probandenzahl um 81 – 97 %.<sup>116</sup>

Da es sich bei der kardialen MRT um eine dreidimensionale Schnittbildgebung handelt, können alle Ebenen des Raumes erfasst werden. Somit müssen bei der Volumetrie keine geometrischen Annahmen gemacht werden. Diese Untersuchungstechnik liefert daher selbst bei abnormaler Ventrikelanatomie valide Ergebnisse.<sup>117,118</sup>

Besonderen diagnostischen Wert hat die kardiale MRT bei der Gewebedifferenzierung und -charakterisierung. Kontrastmittelunterstützt aber auch nativ lassen sich unter anderem Ischämie, Ödem, Fibrose und metastatische Gewebe darstellen.<sup>119,120</sup> Häufig kann so die Ätiologie einer Herzerkrankung geklärt werden.

Neben akuten und chronischen Myokardinfarkten, entzündlichen Myokarderkrankungen und Kardiomyopathien können auch kardiale Tumore detektiert und differenziert werden.<sup>121-124</sup>

## **1.2.2 Grundlagen der MRT**

### **Physik**

Die Kern-Magnet-Resonanz beruht auf Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl. Aufgrund des omnipräsenten Vorkommens im menschlichen Körper wird meist das Wasserstoffproton genutzt.

Dieses rotiert um seine eigene Achse (Kernspin, im Folgenden Spin). Durch dessen Eigendrehimpuls wird ein magnetisches Dipolmoment induziert.

In einem starken äußeren Magnetfeld richten sich die Spins aus energetischen Gründen häufiger parallel als antiparallel zu den Feldlinien aus. Eine Nettomagnetisierung (Längsmagnetisierung ( $M_z$ )) wird messbar.

Ihre Dipoleigenschaft lässt dabei die Spins um die Längsachse des Magnetfeldes präzedieren. Dies geschieht mit einer nach Larmor bezeichneten Frequenz ( $\omega_0$ ). Sie hängt ab von einer stoffspezifischen Konstanten, dem gyromagnetischen Verhältnis ( $\gamma$ ) und der Stärke des äußeren Magnetfeldes ( $B_0$ ):  $\omega_0 = \gamma \times B_0$ . Für Protonen beträgt sie bei dem hier verwendeten 1,5 Tesla-System circa 64 MHz.<sup>125</sup>

Signalerzeugung und -empfang werden meist durch Hochfrequenz-(HF-)Spulen bewerkstelligt.

Eine HF-Sendespule regt die Spins durch Einstrahlung eines elektromagnetischen Wechselfeldes an. Deren Präzessionsbewegungen werden dabei synchronisiert und die Längsmagnetisierung ( $M_z$ ) um einen bestimmten Winkel ausgelenkt (Flip-Winkel). Eine relativ schwächere transversale Magnetisierung ( $M_{xy}$ ) entsteht. Ihre Änderung induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung.

Damit die zur Auslenkung nötige Energie übertragen werden kann, müssen HF- und Larmor-Frequenz im Sinne der Resonanz übereinstimmen.<sup>126</sup>

Die Abschaltung des HF-Impulses hat zwei voneinander unabhängige Prozesse zur Folge: Zum einen relaxiert die Magnetisierung in longitudinaler Richtung ( $M_z$ ) unter

Energieabgabe an die Umgebung (das Gitter) mit der Zeitkonstanten  $T_1$  (Spin-Gitter-Relaxation).

Zum anderen nimmt die Transversalmagnetisierung durch Dephasierung der Präzessionsbewegungen mit der Zeitkonstanten  $T_2$  ab (Spin-Spin-Relaxation). Schnell drehende Spins erzeugen lokale Feldfluktuationen. Konsekutiv ändert sich die Larmorfrequenz. Es folgt destruktive Interferenz. In der Realität beschleunigen Grundfeldinhomogenitäten sowie para- und diamagnetische Eigenschaften (Suszeptibilität) der Umgebung die Abnahme der Transversalmagnetisierung. Dieser freie Zerfall (*Free Induction Decay* (FID)) wird mit der  $T_2^*$ -Zeit beschrieben.<sup>125,126</sup>

Die Einstrahlung eines  $180^\circ$ -Inversionsimpulses macht die äußeren Auswirkungen auf die Phasenlage rückgängig. Die Spins rephasieren, es entsteht ein Echo.

Schließlich schwenkt der Vektor der Gesamtmagnetisierung wieder in seine Ausgangslage zurück. Entscheidend für die Signaldynamik sind die Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$ .

Beide Zeitkonstanten sind gewebspezifisch. Dies bedeutet, dass die in der Empfangsspule induzierten Spannungen sich unterscheiden.

Durch Auswahl einer entsprechenden Repetitionszeit (TR) zwischen den HF-Impulsen und der Echozeit (TE) erhält man in Abhängigkeit von den Gewebeeigenschaften unterschiedliche Signalintensitäten.<sup>125</sup>

Da die einmalige Anregung nur zu einem sehr kleinen Signal bei starkem Rauschen führt, wird diese in definierter Folge wiederholt (Impulssequenz). Anschließendes elektronisches Mitteln der gemessenen Signale eliminiert das Rauschen weitestgehend und macht die magnetischen Impulse verwertbar.<sup>127</sup>

Zur Ortskodierung wird das äußere Magnetfeld mithilfe von Gradientenspulen von Magnetfeldern geringerer Feldstärke (Gradientenfelder) überlagert.

Eines dient der schichtselektiven Anregung in transversaler Richtung. Dieses überlagert das Hauptfeld während der Aussendung des HF-Impulses und fällt üblicherweise von kranial nach kaudal ab.

Der Ort in der Transversalebene wird durch weitere Gradientenfelder kodiert. Diese existieren nur für sehr kurze Zeit zwischen HF-Impuls und Ausleseperiode. Sie

bewirken einen Phasenversatz zwischen den Wechselfeldern bzw. eine Änderung der Frequenz.<sup>125</sup>

Bisher gibt es keine Hinweise dafür, dass Magnet-Resonanz-Techniken den menschlichen Organismus irreversibel schädigen würden. Wichtig ist die konsequente Einhaltung der Sicherheitsregeln und Kontraindikationen. Zu achten ist insbesondere auf ausreichenden Gehörschutz und mögliche periphere Nervenstimulationen durch die Gradientenfelder. Die HF-Impulse können bei längerer Einwirkung die Körperkerntemperatur relevant erhöhen.

### **Sequenzen**

Eine definierte zeitliche Abfolge von HF-Impulsen und Gradientenschaltungen wird als Sequenz bezeichnet.

Je nach Fragestellung werden verschiedene spezifische Sequenzen verwendet.

Diese basieren auf folgenden Grundprinzipien: Protonendichtewichtung,  $T_1$ -Kontrast,  $T_2$ -Kontrast und Phasenkontrast.

Die für die kardiale MRT relevanten Sequenzen beruhen auf zwei grundlegenden Verfahren:

Charakteristisch für eine Spin-Echo-Sequenz ist die Einstrahlung eines  $180^\circ$ -Inversionsimpuls zwischen Anregung und Datenakquisition (siehe Abbildung 1.3). Sie liefert die besten Gewebekontraste und ist vergleichsweise unempfindlich gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten. Es limitieren jedoch die lange Untersuchungszeit und die hohe Bewegungssensitivität den Anwendungsbereich.

Um die Messzeit zu reduzieren werden bei Turbo-Spin-Echo-(TSE-)Sequenzen mehrere Echos nach einer Anregung ausgelesen. Dabei steigt jedoch die Artefaktanfälligkeit. Das Prinzip ist in Abbildung 1.4 veranschaulicht.

Bei Gradienten-Echo-Sequenzen besteht der grundlegende Unterschied darin, dass das Echo nicht mittels Inversionsimpulses sondern durch Umpolung des Frequenzkodiergradienten erzeugt wird. Da hierbei etwaige Phaseninkohärenzen nicht kompensiert werden, besteht eine größere Sensitivität gegenüber statischen Inhomogenitäten. Dieses Verfahren ermöglicht jedoch deutlich kürzere Messzeiten, da kein Inversionsimpuls benötigt wird und die Auslenkung der Längsmagnetisierung in der xy-Ebene im Allgemeinen geringer ist.<sup>128</sup>

Neben dem Flip-Winkel bestimmen TR und TE die Wichtung. Die Wahl einer sehr kurzen TR führt dazu, dass die longitudinale Magnetisierung nicht vollständig relaxieren kann. Nach wiederholter Anregung stellt sich so ein Gleichgewichtszustand (Steady-State) ein.

Die dabei als MR-Signal zur Verfügung stehende Magnetisierung ist deutlich geringer als bei Spin-Echo-Sequenzen, weshalb das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) im Allgemeinen relativ schlechter ist. Bei  $TR \leq T_2$  verbleibt transversale Magnetisierung, die den folgenden HF-Anregungsimpuls im Sinne eines Inversionsimpulses beeinflusst. Das MR-Signal von Steady-State-Free-Precession-(SSFP-)Sequenzen setzt sich daher aus dem aktuell erzeugten Gradienten-Echo und dem Spin-Echo vorheriger Anregungen zusammen (siehe hierzu auch Abbildung 1.5). SSFP-Gradienten-Echo-Sequenzen bewirken sowohl einen Steady-State der Transversal- als auch der Longitudinalmagnetisierung. Durch Refokussierung des Phasen-kodierenden Gradientens in jedem Wiederholungsintervall wird versucht das Gradientenmoment konstant zu halten. Vollständig balancierte SSFP-Sequenzen erzeugen dabei durch Refokussierung sämtlicher Gradienten keine Phasenverschiebung.<sup>129</sup>

Der Bildkontrast verhält sich dabei proportional zum Quotienten aus  $T_2$  und  $T_1$ . Dies ermöglicht eine hervorragende Diskrimination von Blut zu umliegendem Gewebe. Aufgrund der Signalkomposition aus verschiedenen Echos ist diese Sequenz jedoch störanfällig für Inhomogenitäten, welche zu Suszeptibilitätsartefakten führen können. Durch Zerstörung der Dephasierungsanteile vor jedem HF-Impuls (Spoiling) kann das MR-Signal maximiert werden. Gespoilte Gradienten-Echo-Sequenzen führen daher nur zu einem Steady-State der Longitudinalmagnetisierung.<sup>128</sup>

Dank segmentierter Datenakquisition ist es möglich während eines Atemstillstandes eine Schicht aufzunehmen. Deren k-Raum wird hierzu in mehrere Segmente unterteilt, welche sich mit jedem Herzschlag füllen.

Der Bildberechnungsalgorithmus der „geteilten Echos“ erhöht zudem ohne Verlängerung der Akquisitionszeit die zeitliche Auflösung. Hierzu wird durch Fusion zweier k-Raumzeilen aus benachbarten Phasen eine zeitlich dazwischen liegende weitere Phase gewonnen.<sup>128</sup>

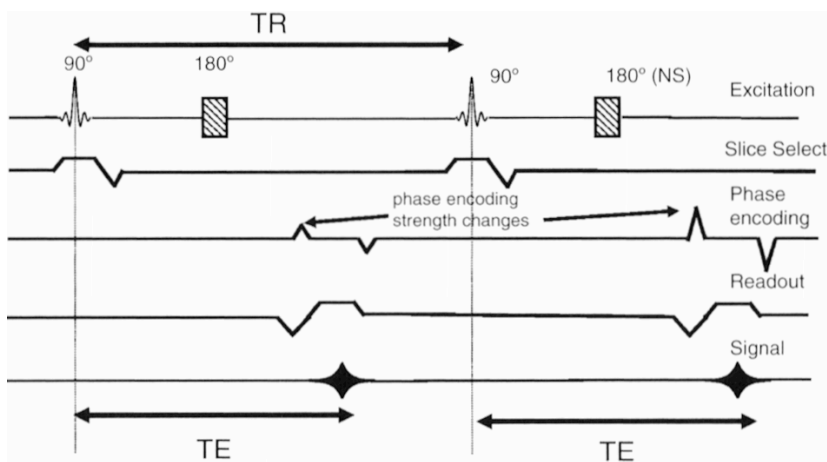
Weiterhin existieren Echtzeitsequenzen (*spiral / echo planar imaging*), welche mit einer zeitlichen Auflösung von 20 Bildern pro Sekunde zur Diagnostik bei Patienten mit



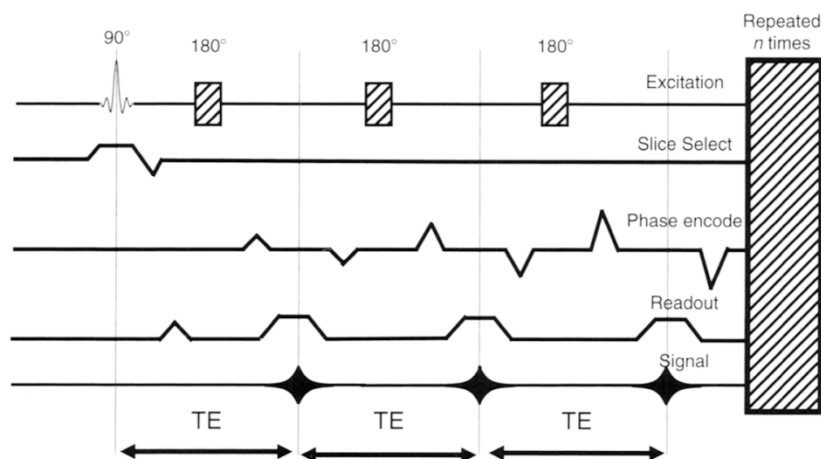
Arrhythmie oder für MRT-gesteuerte intravasculäre Interventionen geeignet sind.<sup>130</sup> Geschwindigkeit und Fluss können durch spezielle Gradienten-Echo-Sequenzen mit Geschwindigkeitskodierung in der Signalphase quantifiziert werden.

Folgende Sequenzen kamen hier zur Anwendung:

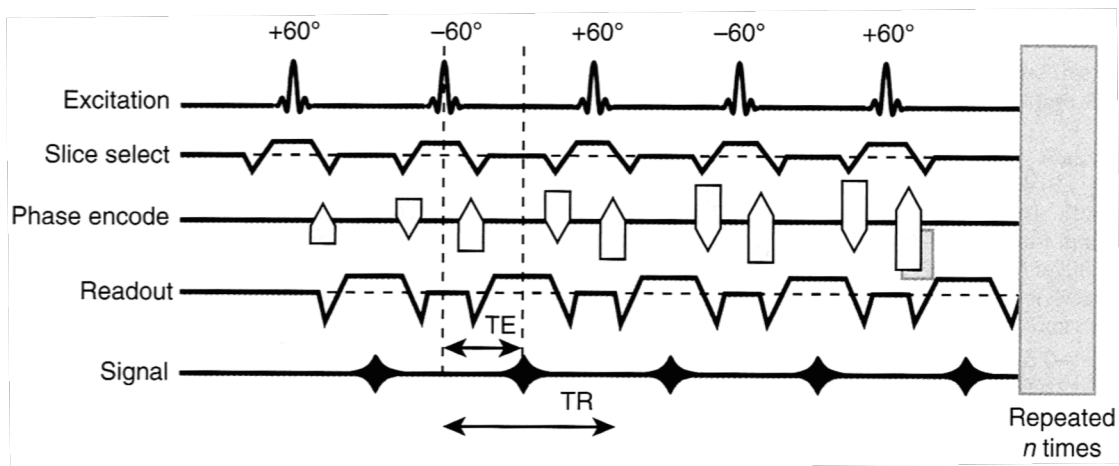
- Balancierte (b-)SSFP-Sequenz (Herzmorphologie und -funktion)
- T<sub>1</sub>-gewichtete TSE-Sequenz (Fettquantifizierung)
- <sup>1</sup>H-Single Voxel Spectroscopy-(SVS-)Sequenz (Spektroskopie)



1.3 Schematische Darstellung der Spin-Echo-Sequenz (Figure 1-12 aus Cardiovascular Magnetic Resonance 2010<sup>131</sup>, mit Genehmigung von Elsevier Limited, Oxford, UK)



1.4 Schematische Darstellung der TSE-Sequenz (Figure 1-15 aus Cardiovascular Magnetic Resonance 2010<sup>131</sup>, mit Genehmigung von Elsevier Limited, Oxford, UK)



1.5 Schematische Darstellung der b-SSFP-Sequenz (Figure 1-17 aus Cardiovascular Magnetic Resonance 2010<sup>131</sup>, mit Genehmigung von Elsevier Limited, Oxford, UK)

### Triggerung

Die MR-Bildgebung des Herzens wird insbesondere durch zwei Probleme erschwert:

Die Eigenbewegungen und die Atemverschieblichkeit des Herzens.

Die Darstellung der einzelnen Phasen des Herzzyklus bei Frequenzen bis über 150 /min erfordert eine enorm hohe zeitliche Auflösung. Diese wird zwar von neuen Echtzeit-Sequenzen erreicht, jedoch mit großen Einbußen in der räumlichen Auflösung. Um die Bewegungsartefakte zu minimieren wird die Bildakquisition durch ein kontinuierlich abgeleitetes Elektrokardiogramm (EKG) getriggert. Die Triggerung kann prospektiv oder retrospektiv erfolgen. Bei prospektiver Triggerung beginnt die Datenakquisition mit dem QRS-Komplex. Erfolgt sie retrospektiv, werden die Bilddaten kontinuierlich registriert und erst vor der Fourier-Transformation den Phasen des Herzzyklus zugeordnet („cardiac gating“).

Außerdem folgt das Herz als intrathorakales Organ den Atemexkursionen des Thorax und ändert daher in Abhängigkeit des Atemzyklus seine Lage. Verschiedene Strategien sollen diese Bewegungen kompensieren:

- Mitteln der Daten aus repetitiven Akquisitionen
- Aufnahmen während angehaltener Atmung (engl. „breathhold“)

- „Navigator“-Techniken, bei denen durch einen Brustgurt die Lage im Atemzyklus bestimmt und so der Akquisitionszeitpunkt getriggert wird
- „Tracking“-Verfahren, bei denen vorher festgelegte Bildpunkte im zeitlichen Verlauf automatisch verfolgt werden. Dadurch kann die Lageänderung des Herzens errechnet und die Position korrigiert werden.

(Unterkapitel nach <sup>132</sup>)

### **1.2.3 Grundlagen der Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS)**

Die MR-Spektroskopie dient der Untersuchung metabolischer Prozesse im lebenden Gewebe.

Dies wird möglich, indem die spektrale Auflösung erhöht und der beobachtete Frequenzbereich erweitert wird. Dadurch können auch andere MR-Kerne erfasst werden. Üblicherweise werden für die in vivo MRS  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  und  $^{31}\text{P}$  verwendet. Hier kam ausschließlich die  $^1\text{H}$ -MRS zum Einsatz, die nun im Weiteren näher erläutert wird.

Die Resonanzfrequenz der Atomkerne wird vom lokalen Magnetfeld und dieses von der chemischen Bindung beeinflusst. Daher zeigen die Atomkerne in unterschiedlichen Bindungen leicht unterschiedliche Resonanzfrequenzen.

Das vom Gewebe ausgesandte Frequenzspektrum lässt daher (semi-)quantitative Rückschlüsse auf das Vorkommen verschiedener Bindungen (Moleküle) in dem untersuchten Voxel zu. Die Darstellung erfolgt in Form eines zweidimensionalen Diagramms, in dem die Signalintensität über der chemischen Verschiebung aufgezeichnet wird.

Bei der  $^1\text{H}$ -MRS muss das intensive Signal der im Wasser gebundenen Protonen unterdrückt werden, damit die relativen Konzentrationen von Myoinositol, Kreatin und Phosphokreatin, Cholin, N-Acetylaspartat, Laktat und freien Lipiden bestimmt werden können. Hier wurden lediglich letztere gemessen. (Unterkapitel nach <sup>133</sup>)

## **2 Aufgabenstellung / Zielsetzung**

Bei vielen Krankheitsentitäten helfen Maßnahmen der Früherkennung und Prävention Morbidität, Mortalität sowie Folgekosten effektiv zu senken.<sup>134</sup>

Oftmals sind latente, diskrete Alterationen Vorläufer schwerwiegender chronischer Erkrankungen.

Aufgrund der hohen Prävalenz ist die genaue Untersuchung von Adipositas<sup>135</sup> und kardiovaskulären Erkrankungen<sup>136</sup> sowie der mit ihnen assoziierten Veränderungen besonders relevant.

Die weitere Spezifizierung der vielfältigen Wechselwirkungen zwischen Adipositas, Metabolik sowie kardialer Struktur und Funktion steht im Fokus dieser Arbeit.

- Die kardiale Struktur und Funktion soll in einem Kollektiv scheinbar gesunder, übergewichtiger oder adipöser Frauen und Männer charakterisiert werden.
- Zudem wird der Zusammenhang zwischen der LV Funktion, der Fettverteilung, dem myokardialen Triglyzerid-Gehalt und dem metabolischen Profil analysiert.
- Aus den gewonnenen Erkenntnissen sollen Prädiktoren für den myokardialen Triglyzerid-Gehalt und die diastolische Funktion abgeleitet werden.
- Im Längsschnitt wird die Effektivität einer low-carb gegenüber einer low-fat Diät evaluiert.
- Die weitere Analyse soll zeigen, ob durch Diät die kardiale Struktur und Funktion verbessert werden kann und inwiefern die Diätform dabei eine Rolle spielt.

## **3 Methoden**

### **3.1 Probandenrekrutierung**

Die Datenerhebung fand im Rahmen zweier Studien statt (B-SMART und AdipoHeart), die hinsichtlich Protokoll und Fragestellung vergleichbar waren.

Die Ethikkommission der Charité Berlin bewilligte die B-SMART. Die AdipoHeart-Studie wurde durch das Landesamt für Gesundheit und Soziales (LAGeSo, Berlin) sowie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) genehmigt. Alle

Probanden gaben vor Eintritt nach eingehender Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Die Studien wurden in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki und nach den Richtlinien guter klinischer Praxis durchgeführt.

### **3.1.1 Studiendesign B-SMART**

Bei der B-SMART (Berlin Study of Metabolomics in Adiposity and its Role for Successful Therapy, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00956566) wurden zwei prospektiv randomisierte Gruppen miteinander verglichen. Beide erhielten eine hypokalorische (-30% der täglichen Gesamtkalorienzufuhr, mindestens 1200 kcal/d) Diät.

Die Studienarme unterschieden sich hinsichtlich der Diätform:

- low-carb kohlenhydratarm (<150 g/d), fettliberalisiert ( $\geq 30\%$  Fettkalorien)
- low-fat kohlenhydratliberalisiert (>150 g/d), fettarm ( $\leq 20\%$  Fettkalorien)

In beiden Gruppen wurden die Teilnehmer angehalten ihre körperliche Aktivität beizubehalten.

Die Studie wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF-0313868) gefördert.

**Studienhypothese B-SMART:** „Eine kohlenhydratarme, fettliberalisierte Diät (low-carb) bewirkt bei Adipösen eine stärkere Gewichtsreduktion als eine kohlenhydratliberalisierte, fettarme Diät (low-fat).“

**Eingeschlossen** wurden übergewichtige oder adipöse Frauen und Männer im Alter von 18 bis 65 Jahren mit einem BMI  $>27 \text{ kg/m}^2$  ohne weitere relevante Grunderkrankungen oder regelmäßige Medikamenteneinnahme (außer orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie). Zudem durften sie nicht mehr als zwei Stunden pro Woche körperlich aktiv sein.

**Haupt-Ausschlusskriterien** waren Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Schwangerschaft oder Stillperiode sowie die MR-spezifischen Kontraindikationen (metallhaltige Implantate, Klaustrophobie).

Die Probanden stellten sich entweder in der Spezialsprechstunde für Adipositas der Poliklinik der Franz-Volhard-Klinik, am monatlichen Informationsabend des Franz-

Volhard-Centrums für klinische Forschung oder direkt in der Studienabteilung des Franz-Volhard-Centrums für klinische Forschung vor.

### **Ablauf B-SMART**

Die MR-, metabolische und laborchemische Diagnostik sowie die Spiroergometrie fanden vor und nach Beendigung der Diätphase statt. Zusätzlich erfolgten monatliche Verlaufsvisiten, in denen sowohl anamnestische als auch anthropometrische Daten erhoben wurden.

Einen Überblick über den Studienablauf gibt Tabelle 3.1.

<b>Visite</b>	<b>Screening</b>	<b>Baseline</b>	<b>V1</b>	<b>V2</b>	<b>V3</b>	<b>V4</b>	<b>V5</b>	<b>Follow-Up</b>
<b>Monat</b>	<b>-0,5</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Aufklärung/Einwilligung	X							
Ein-/Ausschlusskriterien	X	X						
Demographische Daten; Ausgabe Fragebögen	X							
Begleiterkrankungen?	X	X	X	X	X	X	X	X
Neue Ereignisse?		X	X	X	X	X	X	X
Körperlicher Status	X							X
Größe	X							
Gewicht, Bauchumfang	X	X	X	X	X	X	X	X
Anthropometrie		X			X			X
EKG	X				X			X
Messung Blutdruck, Herzfrequenz	X	X	X	X	X	X	X	X
Ausgabe Ernährungstagebuch	X		X		X		X	
Ernährungsanalyse und -beratung		X		X		X		X
Basislabor	X				X			X
Speziallabor / Metabolic Profiling		X						X
oraler Glukose-Toleranztest		X						X
24 h-Blutdruckmessung		X						X
Spiroergometrie		X						X
MRT		X						X

**3.1 Studienablauf B-SMART im Überblick: Für die Datenerhebung relevant waren die Baseline- und Follow-Up-Visiten**

Die Baseline- und Follow-Up-Untersuchungen liefen folgendermaßen ab:

Die Probanden besuchten an zwei aufeinander folgenden Tagen die Forschungseinrichtungen.

Dort wurden separat anthropometrische, metabolische und kardiale Daten erhoben. Die Messung von Körpergewicht und -größe sowie Bauchumfang erfolgte nüchtern und unbekleidet. Anschließend wurde nach Abnahme venöser Blutproben ein oraler Glukose-Toleranz-Test (75 g Glukose / 500 ml) durchgeführt.

Nach erneutem nächtlichen Fasten wurden die MR-Studien jeweils zwischen sechs und zehn Uhr morgens akquiriert. Die kardiorespiratorische Fitness wurde im Anschluss daran spiroergometrisch erfasst. Zusätzlich wurde mittels oszillometrischen Langzeit-Blutdruck-Geräts (Spacelabs Healthcare, Issaquah, USA) über 24 Stunden der Blutdruck der Probanden registriert.

Die Dauer der Interventionsphase betrug sechs Monate.

### **3.1.2 Studiendesign AdipoHeart**

Ein Teil der Daten wurde im Rahmen der AdipoHeart-Studie erhoben.

In dieser klinischen Medikamentenstudie der Phase IV sollte der „Einfluss der Cannabinoid-Rezeptorblockade mit Rimonabant auf LV Masse und Funktion bei Patienten mit abdomineller Adipositas“ evaluiert werden.

Für die Untersuchung hätten 50 Probanden (25 Placebo, 25 Rimonabant) mit abdomineller Adipositas randomisiert werden sollen. Die zu erwartende Abbruchrate wurde auf maximal zehn Prozent geschätzt. Das Design dieser randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie sah einen Interventionszeitraum von 36 Wochen vor.

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, abgesehen von einigen besonderen Anforderungen bedingt durch die Medikamentenapplikation, weitestgehend denen der B-SMART.

Aufgrund der negativen Neubewertung des Risiko/Nutzen-Profiles musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden (siehe hierzu auch Kapitel 4.2).

Das Kollektiv der AdipoHeart-Studie glich hinsichtlich der Baseline-Charakteristika im Wesentlichen dem der B-SMART. Auch Untersuchungsablauf und -techniken stimmten

weitestgehend überein. Daher wurden die Baseline-Daten der AdipoHeart-Studie mit denen der B-SMART kombiniert.

### **3.2 Arbeitshypothesen**

Primär:

- Unter der sechsmonatigen Diätphase reduziert sich das Körpergewicht signifikant.

Sekundär:

- Die LV Masse nimmt ab.
- Der myokardiale Triglyzerid-Gehalt sinkt.
- Die kardiale Funktion verbessert sich.
- Die Studienarme unterscheiden sich hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts, der LV Masse, des myokardialen Triglyzerid-Gehalts und der kardialen Funktion.
- Die Höhe des myokardialen Triglyzerid-Gehalts ist mit der Höhe der LV Masse korreliert.
- Die diastolische Funktion ist abhängig vom kardiometabolischen Profil und der Fettverteilung.
- Die diastolische Funktion korreliert zur Höhe der LV Masse, des myokardialen Triglyzerid-Gehalts, der maximalen relativen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2max$ ) und der Insulinsensitivität.

### **3.3 Apparative Methodik**

Die Magnet-Resonanz-Tomographien und -Spektroskopien wurden mit einem 1,5 Tesla-Ganzkörper-Magnet-Resonanz-Tomographen (MAGNETOM Sonata und Avanto, Siemens Medical Solutions AG, Erlangen, Deutschland), der für kardiologische Fragestellungen ausgelegt ist, durchgeführt. Dieser befindet sich in der kardiologischen MR-Abteilung des Helios Klinikums Berlin-Buch und wird innerhalb eines Projektvertrages zur klinischen Forschung durch die Arbeitsgruppe „Kardiale MRT“ des Experimental and Clinical Research Centers (ECRC) genutzt.



Die MR-Untersuchungen der Probanden erfolgten stets nach demselben Protokoll. Die Bildauswertung erfolgte an einer externen Workstation mittels QMASS 7.1 sowie MASS Research, Medis N.V., Leiden, Niederlande.

Im Rahmen der vorgelegten Arbeit wurden folgende Techniken eingesetzt und ausgewertet:

- Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)
  - kardiale MRT (Herzmorphologie und -funktion)
  - abdominelle und thorakale Schnittbildpakete (Fettgewebs-Quantifizierung)
- <sup>1</sup>H-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS)
  - Myokard (myokardialer Triglyzerid-Gehalt)

### **3.3.1 Kardiale MRT: Erfassung der Herzmorphologie und -funktion**

Der Proband wurde in Rückenlage positioniert. Anschließend wurden die EKG-Klebeelektroden in Standardposition auf dem Thorax befestigt und eine Blutdruckmanschette angelegt.

Für die Herzbildgebung wurde eine zwölf Elemente umfassende Oberflächenspule verwendet. Der Proband erhielt durch einen Alarmschalter die Möglichkeit jederzeit Kontakt mit dem Untersucher aufzunehmen.

Sämtliche Cine-Aufnahmen wurden mit einer zeitlichen Auflösung von 64 Bildern pro Herzschlag erstellt. Die Bildakquisition erfolgte EKG-getriggert während endexpiratorischem Anhalten der Atmung.

Verwendet wurde eine balancierte-(b-)SSFP-Sequenz (TR 16,3 ms, TE 1,15 ms, Matrix 208 × 256, FOV 325 × 400 mm<sup>2</sup>, Auflösung 1,6 × 1,6 mm<sup>2</sup>).

Zur anatomischen Orientierung und weiteren Planung wurden zunächst raumachsenorientierte Basis-Localizer (Übersichtsbilder) in koronaler, sagittaler und transversaler Ebene angefertigt.

Anhand des transversalen Basis-Localizers wurde anschließend ein Localizer im Verlauf des Zwei-Kammer-Blicks (2CV) des linken Ventrikels erstellt, indem eine Schicht durch die Mitte der Mitralklappe und die Herzspitze, parallel zum Ventrikelseptum, entlang der vertikalen langen Achse gelegt wurde.

Es folgte die Aufnahme eines durch die Mitte der Mitralklappe und die Herzspitze entlang der horizontalen langen Achse verlaufenden 4CV-Localizers.

Als nächstes wurde ein mehrschichtiger Localizer von der Herzspitze bis zur Vorhofebene entlang der kurzen Herzachse des linken Ventrikels (SAX), parallel zur atrioventrikulären Herzklappenebene (anhand des 2CV-Localizers) und senkrecht zum Ventrikelseptum (im 4CV-Localizer) angefertigt.

Die definitiven Cine-Aufnahmen der langen Herzachsen wurden anhand des SAX-Localizers geplant. Jede Ebene wurde durch drei Punkte definiert.

Für den 4CV waren das die Herzspitze, der Ort der maximalen anterioren Ausdehnung des rechten Ventrikels und das infraortale Vorhofseptum.

Die Ebene des 2CV verlief durch die Herzspitze sowie durch die anteriore und posteriore Insertionsstelle des rechten Ventrikels.

Der 3CV wurde durch Markierung der Herzspitze, der Mitte des linken Ventrikels und der Mitte des Aortenbulbus festgelegt.

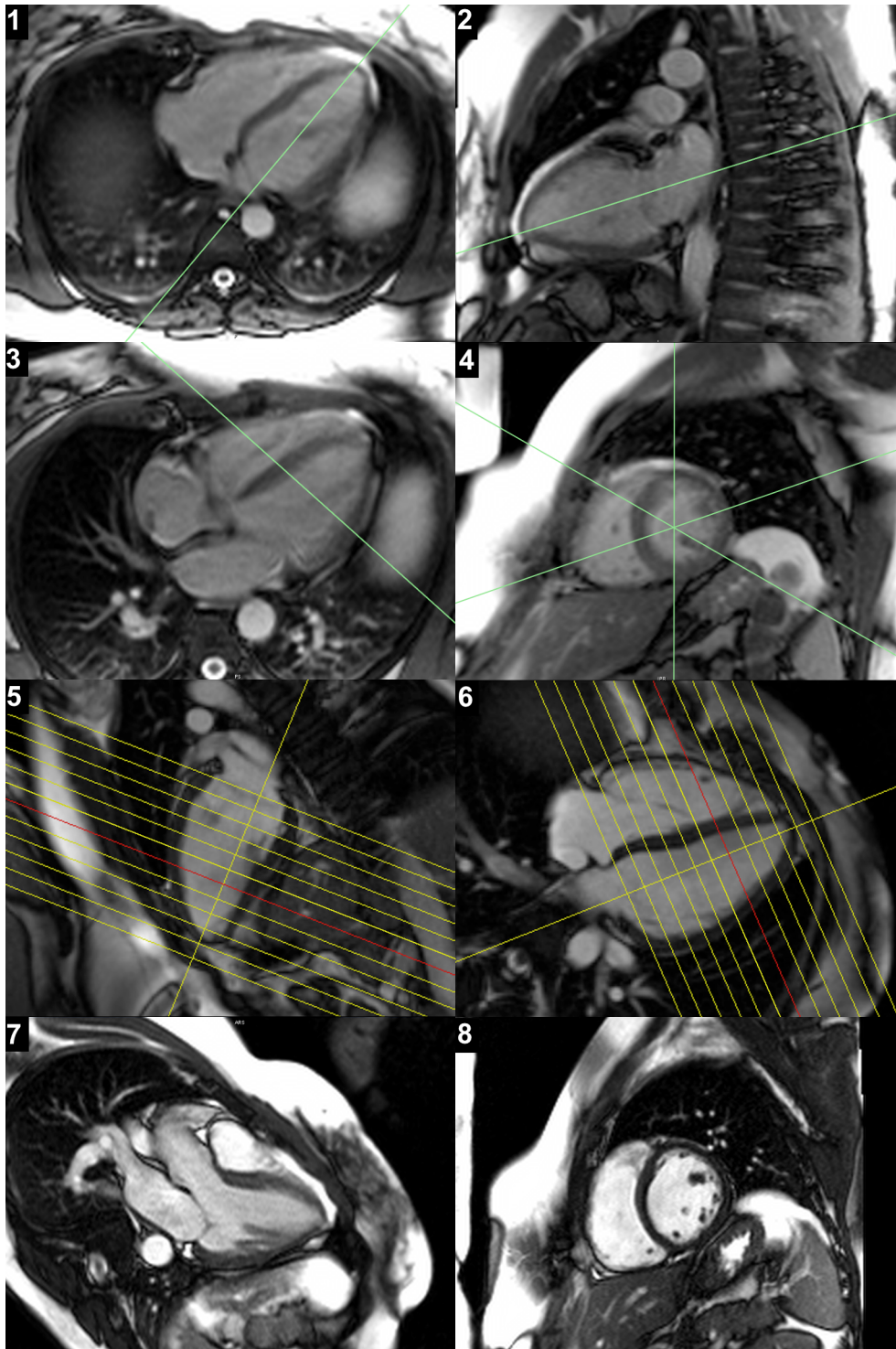
Die Schichtdicke betrug jeweils acht Millimeter.

Die Cine-Aufnahmen der kurzen Herzachse wurden in den Cine-Aufnahmen der langen Herzachse in einer enddiastolischen Phase geplant. Die Schichten wurden so orientiert, dass sie im 4CV senkrecht zur gedachten Verbindungslinie zwischen der Mitte der Mitralklappe und der Herzspitze sowie im 2CV parallel zur Mitralklappe verliefen.

Die Schichten deckten dabei in der Enddiastole den Bereich von der Herzspitze bis über die Klappenebene hinaus ab. Bei einem Schichtabstand von zehn Millimetern (Schichtdicke 7 mm / Lücke 3 mm) enthielt das Schichtpaket 9 - 13 parallele Ebenen, welche den linken und rechten Ventrikel vollständig einschlossen.

Somit wurde jedes der zum linken Ventrikel gehörenden Segmente in zwei zueinander senkrecht stehenden Schnittebenen dargestellt.

Zeitgleich wurden der Blutdruck (oszillometrisch, diskontinuierlich) und die Herzfrequenz (kontinuierlich) des Probanden registriert.



### 3.2 Bildakquisition Herz (Erläuterungen siehe Text)

- 1: Transversalebene (Basis-Localizer)
- 2: vertikale lange Achse (2CV-Localizer)
- 3: horizontale lange Achse (4CV-Localizer)
- 4: Kurze Achse mittventrikulär (SAX-Localizer)
- 5: 2CV enddiastolisch (Cine)
- 6: 4CV enddiastolisch (Cine)
- 7: 3CV enddiastolisch (Cine)
- 8: Kurze Achse mittventrikulär (Cine)

Im gleichen Untersuchungsgang wurden Aufnahmen zur Quantifizierung des perikardialen Fettvolumens erstellt.

Zur Darstellung des Fettgewebes kam eine T<sub>1</sub>-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit Wasserunterdrückung zum Einsatz (TR 841 ms, TE 24 ms, Matrix 320 × 216, FOV 370 × 277 mm<sup>2</sup>, Auflösung 1,2 × 1,3 mm<sup>2</sup>).

Anhand einer sagittalen Übersichtsaufnahme wurde ein transversales Schichtpaket erstellt, das den Bereich vom Zwerchfell bis zur Pulmonalisbifurkation einschloss. Die Schichtdicke betrug sechs Millimeter, die Lücke vier Millimeter.

### ***Evaluation der Herzmorphologie und linksventrikulären systolischen Funktion***

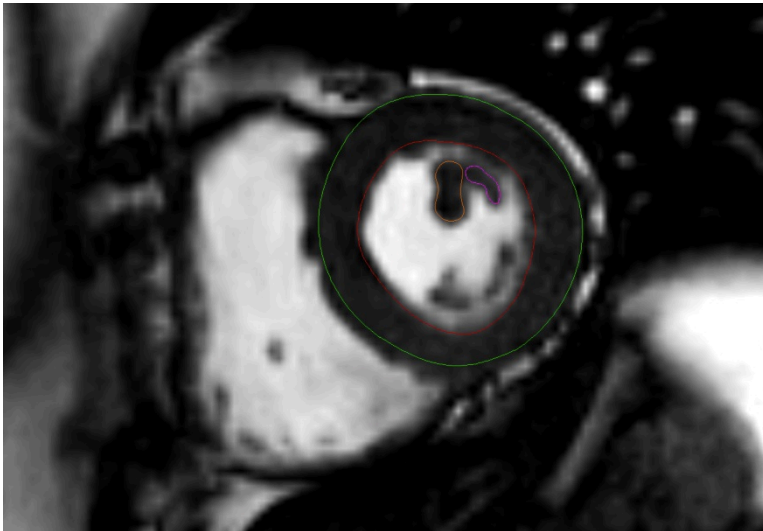
Sowohl die systolische Funktion als auch die myokardiale Masse wurden anhand des Cine-Mehrschichtpakets der kurzen Herzachse bestimmt. Die Auswertung erfolgte im Rahmen des Gesamtprojektes (Kooperation mit Martin Pofahl).

Nach Akquisition (siehe oben) wurden die Bilder kombiniert in MASS Research Version, Medis N.V., Leiden, Niederlande geladen.

Die Endsystole wurde definiert als die Phase in der visuell die Ventrikelwand maximal verdickt ist, die Enddiastole entsprechend als Phase minimaler Wandverdickung beurteilt in mittventrikulärer Schichtposition.

Anschließend wurden sowohl endsystolisch als auch enddiastolisch manuell Endokard- und Epikardkonturen eingezeichnet. Dabei wurden sämtliche zwischen Ventrikelbasis und Apex gelegene Schichten berücksichtigt. Als basale Schicht wurde diejenige angesehen, in welcher die Ventrikelzirkumferenz noch zu mindestens 50% aus Myokard bestand.<sup>137</sup> In der apikalen Schicht war gerade noch Myokard erkennbar. Bei einem Schichtabstand von zehn Millimetern (Schichtdicke 7 mm, Lücke 3 mm) entsprach dies acht bis zehn Schichten.

Die Papillarmuskeln wurden aus dem Lumen extrahiert und dem Myokard zugerechnet. Auf Basis der modifizierten Simpsons-Methode errechnete die oben genannte Analysesoftware sowohl die Ventrikelvolumina als auch die Myokardmasse (myokardiales Volumen × 1,055 g/cm<sup>3</sup>)<sup>138</sup>. Die Ejektionsfraktion ((EDV-ESV)/EDV) wurde angegeben.



**3.3 Kurze Herzachse, mittventrikuläre Schicht: Erfassung der LV Masse und Volumina (rot, Endokardkontur; grün, Epikardkontur; braun und rosa, Papillarmuskeln)**

### ***Evaluation der linksventrikulären diastolischen Funktion***

Üblicherweise wird die diastolische Funktion in der klinischen Routinediagnostik bisher echokardiographisch bestimmt. Entsprechend viele Parameter zur Beurteilung der diastolischen Funktion wurden beschrieben und validiert<sup>78</sup>.

Diese wurden hier teilweise für die kardiale MRT adaptiert, da eigene MR-spezifische Ansätze bisher nicht etabliert sind. Insbesondere Erfahrungen zu Volumetrie-basierten Verfahren zur Ermittlung der diastolischen Funktion sind rar.<sup>139</sup>

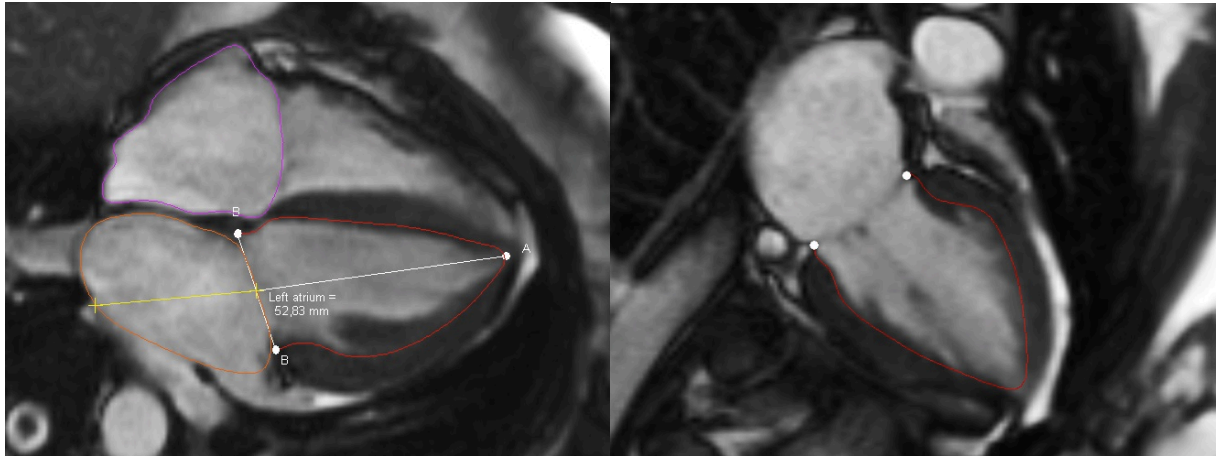
In den bisherigen Studien wurde die diastolische Funktion meist durch Messung der Flussrate mittels Phasen-Kontrast-Verfahren erfasst, wie sie auch bereits in der Klinik Anwendung findet.<sup>140,141</sup>

In der Echokardiographie entspricht die Maximalgeschwindigkeit des Blutflusses durch die Mitralklappe in der frühdiastolischen Füllungsphase der E-Welle. Die Vorhofkontraktion erzeugt die A-Welle. Aus diesen Werten errechnet sich der E/A-Quotient.

E' bezeichnet die frühdiastolische Maximalgeschwindigkeit des Mitralklappenannulus.

Hier fand die im Folgenden beschriebene an die kardiale MRT adaptierte Methode Verwendung, welche auf LV Volumetrie basiert.

Zur Ermittlung der diastolischen Funktion wurden verschiedene relevante Parameter bestimmt. Die Basis bildete dabei die Auswertung der Cine-Aufnahmen des 2CV, 3CV und 4CV.



**3.4 4CV (links): LV Länge (weiß) und Endokardkontur (rot); LA Länge (gelb) und Endokardkontur (braun); rechtsatriale Endokardkontur (violett)**

**3.5 2CV (rechts): LV Endokardkontur**

Post-Processing und Auswertung erfolgten an einer externen Workstation. Zur Bildauswertung wurde QMass 7.1, Medis N.V., Leiden, Niederlande verwendet. Hier wurden die Endokardkonturen im 2CV und 4CV in den diastolischen Phasen (~ 40, zeitliche Auflösung ~ 15 ms) des Herzzyklus semiautomatisch eingezeichnet (siehe Abbildungen 3.4, 3.5 und 3.6). Dies erfolgte für jede Phase durch manuelle Markierung der LV Basis und des Apex sowie anschließender automatischer Konturendetektion durch die Evaluationssoftware.

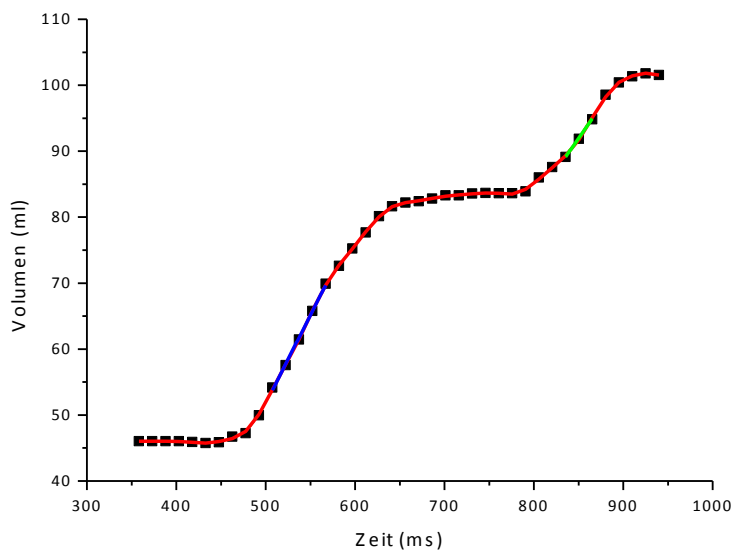
Es folgte die visuelle Kontrolle und gegebenenfalls Korrektur der Konturen. Das jeweilige Ventrikelvolumen errechnete die Software anhand der biplanen Längsachsen-Methode<sup>142</sup>.



**3.6 4CV in verschiedenen Phasen der Diastole: Durch Einzeichnung der Endokardkontur (rot) wurden die LV Volumina erfasst**

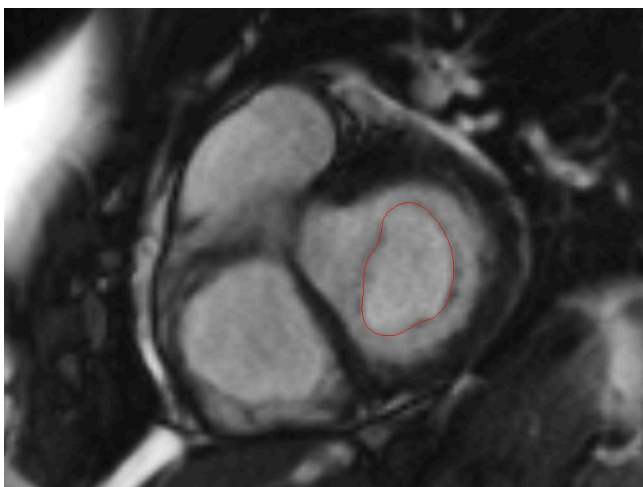
Zur weiteren mathematischen Auswertung wurden die Zeit-Volumen-Daten in OriginPro 8.0, OriginLab Corporation, Northampton, Massachusetts, USA importiert und graphisch dargestellt. Offensichtlich fehlerhafte Datenpaare wurden manuell entfernt. Anschließend wurde die Zeit-Volumen-Kurve nach der Methode von Savitzky-Golay geglättet.

Die maximalen Füllungsraten während früher Diastole (PFR<sub>e</sub>) und atrialer Kontraktion (PFR<sub>a</sub>) wurden anhand der zugehörigen Steigung des Graphen ermittelt.



**3.7 Zeit-Volumen-Kurve für die Diastole des linken Ventrikels: Der violette Abschnitt repräsentiert PFRa, der grüne PFRa**

Um in Analogie zur Echokardiographie die jeweiligen maximalen Flussgeschwindigkeiten zu erhalten (E bzw. A), wurde der Fluss durch die Mitralklappenöffnungsfläche (MOA) dividiert. Diese wurde frühdiastolisch, zum Zeitpunkt der maximalen Mitralklappenöffnung, in der Schnittebene der kurzen Herzachse mit der visuell kleinsten Öffnung gemessen. Zur Kompensation des durch den Ventilebenenmechanismus bedingten Flusses wurde das dazugehörige Zeit-Volumen-Element entfernt.



**3.8 Planimetrie der Mitralklappe (rot)**

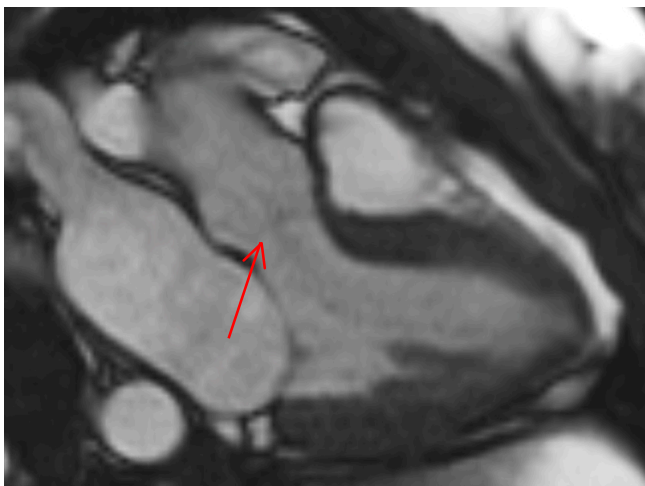


Die PFR<sub>e</sub> wurde auch indiziert auf das EDV angegeben (PFR<sub>e</sub>/EDV). Dieses war das größte ermittelte Volumen innerhalb der Zeit-Volumen-Datenpaare.

Die in den Leitlinien beschriebenen E'-Normbereiche beziehen sich auf mittels Gewebedoppler gemessene Geschwindigkeiten des lateralen oder septalen Mitralklappenannulus.<sup>77</sup>

Hier wurde das E'-Äquivalent folgendermaßen ermittelt: Zunächst wurde die LV lange Achse im 4CV vom Zentrum des Mitralklappenannulus bis zum Apex in sämtlichen frühdiastolischen Phasen ausgemessen. Nach Import der Zeit-Strecken-Datenpaare in Origin und graphischer Darstellung stellte sich E' als Ort maximaler Steigung dar.

Die exakte zeitliche Bestimmung der Endsystole erfolgte in der 3CV-Cine-Aufnahme. Diese wurde definiert als die Phase, in der der initiale Deszensus der Aortenklappentaschen gerade zu erkennen war<sup>143</sup>.



### 3.9 3CV: Aortenklappenschluss markiert die Endsystole

Neben diesen funktionellen Parametern wurden auch morphologische Hinweise berücksichtigt. Die Vorhofflächen und -längen wurden in der Endsystole, bei maximaler Vorhofgröße, im 4CV gemessen.

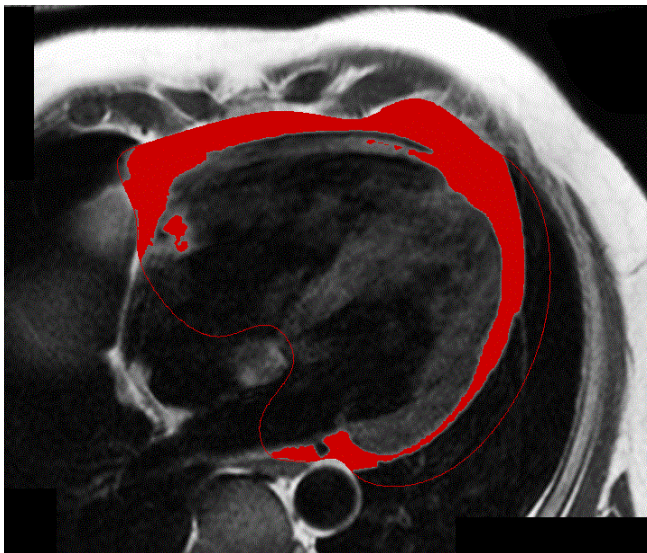
Linksatrial (LAA) erfolgte dies durch Einzeichnung der endokardialen Kontur unter Aussparung der Vv. pulmonales und des Auriculums. Entsprechend dem Procedere von Hudsmith et al.<sup>144</sup> wurde mithilfe der modifizierten Flächen-Längen-Methode das atriale Volumen ermittelt. Die Berechnung erfolgte auf Basis folgender Formel:  $0,85 \times A^2/L$  (A: LAA 4CV; L: Vorhoflänge 4CV). Die Vorhoflänge ist die Strecke zwischen dem Zentrum des mitralen Anulus und der Hinterwand des Atriums.<sup>145</sup>

Das LA Volumen wurde anschließend zur Körperoberfläche (BSA) ins Verhältnis gesetzt (LAVI).<sup>146</sup>

### **3.3.2 Fettgewebs-Quantifizierung**

#### ***Perikardiales Fettgewebe***

Zunächst wurde der Bereich vom Zwerchfell bis zur Pulmonalisbifurkation sowie von der Brustwand bis zur Aorta descendens aus dem transversalen Schichtpaket extrahiert. Anschließend wurde durch Segmentierung auf Basis von Intensitätsgrenzwerten das perikardiale Fettvolumen quantifiziert (MASS Research Version, Medis N.V., Leiden, Niederlande).



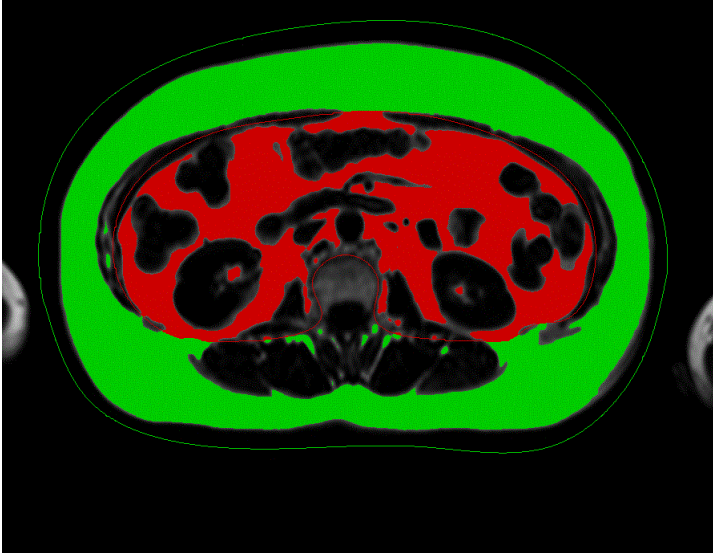
#### **3.10 Quantifizierung des perikardialen Fettvolumens**

#### ***Abdominelles Fettgewebe***

Zur Darstellung des abdominalen Fettgewebes wurde eine T<sub>1</sub>-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz mit Wasserunterdrückung (TR 80 ms, TE 6,11 ms, 512 × 512 Matrix, FOV 500 × 500 mm, Schichtdicke 10 mm, Lücke 10 mm) verwendet.

Während wiederholter Atemanhalte wurden transversale Schichtaufnahmen vom Zwerchfell bis zur Symphyse erstellt.

Die Quantifizierung des viszeralen und subkutanen Fettgewebes erfolgte durch semiautomatische Bildsegmentierung unter Verwendung eines Konturerkennungs-Algorithmus (Vitom, Universität Duisburg-Essen, Deutschland).



3.11 Quantifizierung des subkutanen (grün) und viszeralen (rot) abdominellen Fettgewebes

### 3.3.3 <sup>1</sup>H-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS)

Für eine Subgruppe wurde der relative myokardiale Triglyzerid-Gehalt (MTG) mittels MRS bestimmt.

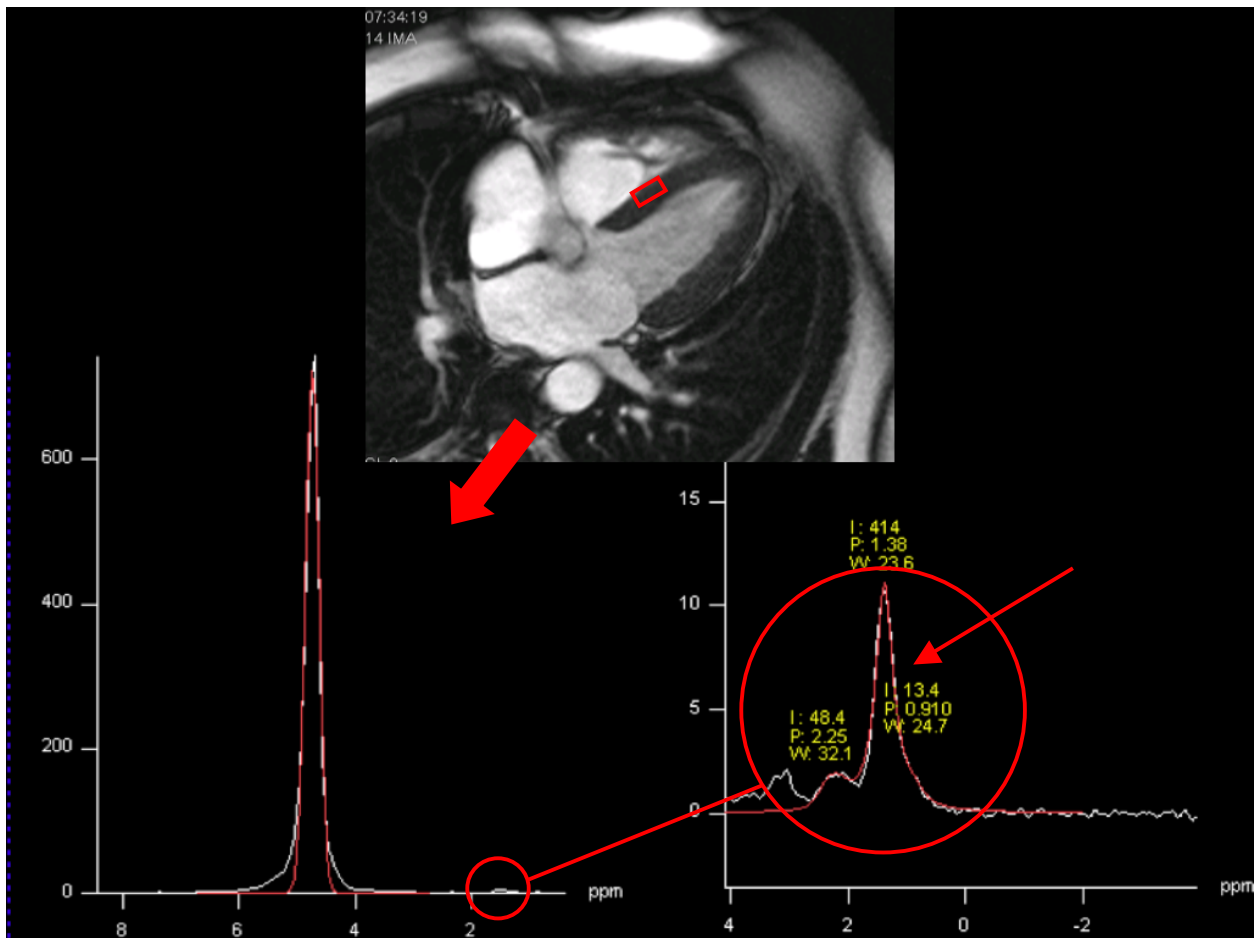
Die Spektroskopie wurde anhand einer 4CV-Cine-Aufnahme geplant, welche in der mittventrikulären SAX-Cine-Aufnahme senkrecht zum Septum ausgerichtet war. Um den myokardialen Triglyzerid-Gehalt (MTG) zu erfassen wurde ein Voxel ( $6\text{-}8 \times 20 \times 25 \text{ mm}^3$ ) des interventrikulären Septums bestimmt (siehe Abbildung 3.12).

Es wurde eine <sup>1</sup>H-Single Voxel Spectroscopy-(SVS-)Sequenz (Spin-Echo: TR in Abhängigkeit des Atemzyklus (>5 sec), TE 30 ms) mit kardialem sowie respiratorischem Gating verwendet.

Die Akquise der Spektren erfolgte endsystolisch und endexpiratorisch. Das Fettsignal wurde aus Spektren mit Wasserunterdrückung bestimmt (Mittelwert aus 96 Messungen), das Wassersignal aus nativen Spektren (4 Messungen).

Die Messung der Fläche unter dem Wasser- bzw. Fettsignalmaximum erfolgte durch übliche Fitting-Prozeduren (Syngo Spectroscopy, Siemens Medical Solutions AG, Erlangen, Deutschland). Der MTG wurde angegeben als prozentuelles Fett-zu-Wasser Verhältnis  $(\text{Fett} / (\text{Fett} + \text{Wasser})[\%])^{147}$ . Die relative Streuung der Quantifizierung des nicht-supprimierten Wassersignals betrug -0,04% (95%-Konfidenzintervall: -0,39% - 0,32%), die der myokardialen Lipide 0,08% (95%-Konfidenzintervall: -1,12 – 1,29%).

Die Interstudien-Reproduzierbarkeit des MTG ergab 0,01% (95%-Konfidenzintervall: -0,05% - 0,06%).<sup>148</sup>



**3.12 Bestimmung des MTG:** oben Positionierung des Voxels (rotes Rechteck) im interventrikulären Septum zur <sup>1</sup>H-Lipid-MR-Spektroskopie; unten das dazugehörige Spektrum ohne (links) und mit (rechts) Wasserunterdrückung; der Pfeil zeigt auf das Signal der TGL-Methylen-Gruppe (siehe <sup>148</sup>)

### 3.3.4 Spiroergometrie

Die Probanden absolvierten einen stufenweisen Belastungstest auf einem Fahrradergometer (VIAsprint 150P, Ergoline, Bitz, Deutschland) bis mindestens eines der unten genannten Ausbelastungskriterien erfüllt wurde oder klinische Abbruchbedingungen auftraten.

Die Belastung erfolgte in einem vollklimatisierten Raum (mit konstant 21-22 °C) zwei Stunden nach Einnahme eines standardisierten Frühstücks (~520 kcal: 24% Fett, 68%

Kohlenhydrate, 8% Protein). In den 48 Stunden vor dem Test durften weder Alkohol noch Koffein konsumiert werden.

Drei Minuten nach dem Aufsteigen auf das Ergometer wurden die Ruhewerte aufgezeichnet. Anschließend begann die Belastung mit zunächst 25 Watt (W). Diese wurde stufenweise alle zwei Minuten um 25 W gesteigert, bis der Proband die geforderte Trittfrequenz von 60 /min nicht mehr halten konnte.

Zeitgleich wurden mit einem offenen Spirometriesystem (Vmax Spectra Model 229D Analyzer, SensorMedics, Yorba Linda, USA) kontinuierlich der Gasaustausch und der Energieumsatz erfasst. Im zeitlichen Verlauf wurde bei jedem Atemzug die Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe gemessen und die Mittelwerte aus 10 s dargestellt.

Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich elektrokardiographisch (GE Medical Systems Inc., WI, USA) registriert.

Es wurde angenommen, dass die Probanden ihre kardiorespiratorische Ausbelastungsgrenze erreicht hatten, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt worden waren:

- Ansteigen des respiratorischen Quotientens  $>1,10$
- Gleichbleiben oder Absinken der Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) trotz Steigerung der Leistungsabgabe
- Herzfrequenz ( $\pm 10$  /min) entspricht der berechneten Zielfrequenz

Die maximale Sauerstoffaufnahme wurde in Relation zum Körpergewicht angegeben ( $VO_{2max}$ :  $ml \times min^{-1} \times kg^{-1}$ ).

### **3.3.5 Laboranalysen**

Die Insulinsensitivität wurde durch einen oralen Glukose-Toleranz-Test (oGTT) bestimmt.

Nach oraler Zufuhr einer Glukoselösung (75 g Glukose / 500 ml) wurden jeweils zu Beginn sowie nach 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten Blutproben zur Bestimmung der Glukose- und Insulinkonzentration entnommen. Die Insulinsensitivität wurde über den Composite-Insulin-Sensitivity-Index (C-ISI) bestimmt.<sup>149</sup> Insulinresistenz wurde bei Werten unter 4,6 angenommen.<sup>150</sup>

In einem zertifizierten Labor für klinische Chemie wurden Glukose, Insulin und die Blutfette mit Standardverfahren gemessen.

### **3.3.6 Statistische Analysen**

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von IBM SPSS Statistics 18, IBM, Armonk, USA.

*Quantitative Variablen* Die Daten wurden zunächst auf Normalverteilung hin überprüft. Diese wurde angenommen, wenn das Histogramm genau ein Maximum enthielt, die Schiefe im Bereich  $\pm 1$  lag, im Q-Q-Diagramm die tatsächliche Verteilung von der erwarteten nicht systematisch abwich und der Kolmogorov-Smirnov-Test kein signifikantes Ergebnis lieferte.

Angegeben wurde bei Normalverteilung der Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) und teilweise die Spannweite, bei Nicht-Normalverteilung der Median sowie teilweise auch die 25%- und 75%-Quartile.

Für Inter-Gruppenvergleiche wurde bei Normalverteilung Students t-Test für unverbundene Stichproben angewendet oder, wenn nicht-normalverteilt, der Mann-Whitney-U-Test.

Für Intra-Gruppenvergleiche wurde bei Normalverteilung Students t-Test für verbundene Stichproben genutzt oder, wenn nicht-normalverteilt, der Wilcoxon-Test.

Um Zusammenhänge zwischen den Parametern aufzudecken wurden die Daten zunächst als Streudiagramm dargestellt. Bei vermuteter Beziehung wurde eine bivariate Korrelationsanalyse angeschlossen (Pearsons Produkt-Moment-Korrelation bei Normalverteilung, Korrelation nach Spearman bei Nicht-Normalverteilung).

Zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren des myokardialen Triglyzerid-Gehalts und der LV diastolischen Funktion sowie deren Änderungen wurden multivariate lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

Statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ )  $<0,05$  angenommen. Durch Anwendung der explorativen Simes-Prozedur wurde dem multiplen Testen Rechnung getragen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Baseline / Querschnittsanalyse

Von 240 (217 B-SMART, 23 AdipoHeart) randomisierten Probanden, die die Einschlusskriterien erfüllten, lagen zum Auswertungszeitpunkt Daten von insgesamt 190 Studienteilnehmern (150 Frauen, 44,15 ± 9,17 (20 - 63) Jahre) vor. Davon entfielen 167 auf die B-SMART und 23 auf die AdipoHeart-Studie.

#### 4.1.1 Anthropometrie und Metabolik

(Detaillierte Ergebnisse in Tabelle 4.2)

Zu Beginn wogen die Frauen durchschnittlich 90,58 ± 13,12 kg, die Männer 108,73 ± 15,92 kg. Der BMI betrug insgesamt 33,50 ± 4,07 kg/m<sup>2</sup>, der Bauchumfang der Frauen 100,33 ± 10,68 cm, der der Männer 113,19 ± 10,22 cm.

Nach WHO-Kriterien<sup>2</sup> war das untersuchte Kollektiv somit adipös (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) oder zumindest übergewichtig (BMI ≥25 <30 kg/m<sup>2</sup>).

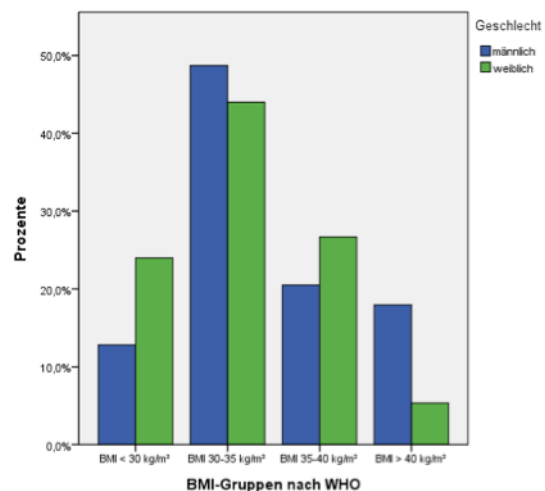
Das Diagramm 4.1 zeigt die relativen Häufigkeiten der BMI-Gruppen entsprechend der WHO-Klassifikation<sup>2</sup> nach Geschlechtern getrennt dargestellt.

Im Durchschnitt war der 24 h-Blutdruck des Kollektivs normoton (119,51 ± 10,09 mmHg (systolisch) / 73,21 ± 7,64 mmHg (diastolisch)).

Die Herzfrequenz der Frauen war höher als die der Männer (p = 0,001).

Insgesamt bestand keine diabetische Stoffwechsellaage (Nüchtern glukose-Konzentration ≥7,0 mmol/l) und keine Dyslipidämie.

Für beide Geschlechter wurde eine erniedrigte maximale relative Sauerstoffaufnahme ermittelt. Diese war bei den Frauen geringer als bei den Männern (21,14 ± 5,07 ml/min/kg versus 25,80 ± 5,38 ml/min/kg, p <0,0005).



**4.1 Häufigkeitsverteilung der BMI-Gruppen nach Geschlecht: Die meisten Probanden hatten eine Adipositas ersten Grades.**

Unterschiede ergaben sich auch bei der FFA-Serumkonzentration (Frauen:  $0,67 \pm 0,20$  mmol/l, Männer:  $0,52 \pm 0,15$  mmol/l,  $p < 0,0005$ ).

Einige Variablen wiesen insgesamt eine relativ große Streubreite auf. Bei 10 Probanden wurden hypertone 24 h-Blutdruckwerte (systolisch  $>135$  mmHg; diastolisch  $>85$  mmHg) gemessen. 48% der Studienteilnehmer wiesen eine Insulinresistenz (ISI  $<4,6^{150}$ ) auf. Eine Dyslipoproteinämie (LDL  $>3,87$  mmol/l und HDL  $<1,3$  mmol/l) bestand in 9% der Fälle. Die maximale relative Sauerstoffaufnahme variierte zwischen Werten, die bei körperlich Trainierten auftreten und solchen, die bei Herzinsuffizienzpatienten zu finden sind.<sup>151</sup>



	Gesamt					Frauen					Männer					p
	n	MW (MN)	SD	Min (25)	Max (75)	n	MW (MN)	SD	Min (25)	Max (75)	n	MW (MN)	SD	Min (25)	Max (75)	
Alter [y]	187	44,15	9,17	20	63	147	43,82	9,27	20	63	40	45,35	8,84	24	60	0,352
Körpergewicht Baseline [kg]	190	94,40	15,59	62,70	146,50	150	90,58	13,12	62,70	128,30	40	108,73	15,92	80,90	146,50	<0,0005
BMI Baseline [kg/m <sup>2</sup> ]	189	33,50	4,07	26,10	45,40	150	33,18	3,88	26,10	44,90	39	34,72	4,57	27,00	45,40	0,036
Bauchumfang Baseline [cm]	184	102,92	11,76	80,00	136,00	147	100,33	10,68	80,00	132,00	37	113,19	10,22	99,00	136,00	<0,0005
HF Baseline [1/min]	165	66,73	8,79	42,00	93,00	133	67,68	8,96	42,00	93,00	32	62,78	6,85	43,00	82,00	0,001
24h-RR syst. Baseline [mmHg]	179	119,51	10,09	95,00	148,00	142	118,35	9,35	95,00	148,00	37	124,00	11,63	96,00	148,00	0,002
24h-RR diast. Baseline [mmHg]	179	73,21	7,64	56,00	98,00	142	72,40	7,14	56,00	92,00	37	76,30	8,74	61,00	98,00	0,005
Cholesterin Baseline [mmol/l]	182	4,80	0,90	2,55	7,77	145	4,79	0,92	2,55	7,77	37	4,86	0,81	3,30	6,37	0,683
HDL Baseline* [mmol/l]	182	1,27		1,08	1,48	145	1,32		1,09	1,53	37	1,15		0,96	1,29	0,001
LDL Baseline [mmol/l]	182	2,98	0,78	1,09	5,30	145	2,95	0,79	1,09	5,30	37	3,09	0,72	1,69	4,58	0,310
TGL Baseline* [mmol/l]	182	1,05		0,80	1,45	145	1,04		0,77	1,36	37	1,14		0,92	1,68	0,067
FFA Baseline [mmol/l]	162	0,64	0,20	0,16	1,27	132	0,67	0,20	0,16	1,27	30	0,52	0,15	0,18	0,84	<0,0005
Hba1c Baseline [%]	166	5,27	0,35	4,20	6,20	135	5,26	0,36	4,20	6,20	31	5,30	0,34	4,70	6,10	0,585
Nüchtern glukose Baseline [mmol/l]	183	5,37	0,48	4,26	7,39	146	5,32	0,48	4,26	7,39	37	5,55	0,43	4,76	6,61	0,008
Nüchtern insulin Baseline* [mmol/l]	181	6,40		4,80	9,40	144	6,40		4,70	8,98	37	6,50		4,85	11,40	0,308
ISI Baseline*	181	4,31		2,85	6,52	144	4,42		3,28	6,85	37	3,35		1,68	6,06	0,031
HOMA Baseline*	171	1,51		1,04	2,18	137	1,50		1,04	2,16	34	1,67		1,04	2,70	0,179
VO2max Baseline [ml/min/kg]	161	22,04	5,44	8,40	38,60	130	21,14	5,07	8,40	38,60	31	25,80	5,38	16,20	37,58	<0,0005

#### 4.2 Anthropometrie und Metabolik nach Geschlecht – Baseline

\*, nicht normalverteilt; n, Probandenzahl; MW, Mittelwert; MN, Median; SD, Standardabweichung; Min, Minimum; Max, Maximum; 25, 1. Quartil; 75, 3. Quartil; p, Signifikanzniveau

	Gesamt					Frauen					Männer					p
	n	MW (MN)	SD	Min (25)	Max (75)	n	MW (MN)	SD	Min (25)	Max (75)	n	MW (MN)	SD	Min (25)	Max (75)	
EDV Baseline [ml]	173	161,49	28,82	98,93	269,13	138	154,74	23,77	98,93	219,15	35	188,09	31,81	132,86	269,13	<0,0005
EDVI Baseline [ml/m <sup>2</sup> ]	167	79,75	10,44	53,48	113,80	135	78,60	9,87	53,48	101,95	32	84,58	11,52	61,23	113,80	0,003
ESV Baseline [ml]	173	64,47	15,92	33,34	122,96	138	60,87	13,01	33,34	92,61	35	78,67	18,46	38,56	122,96	<0,0005
EF Baseline	173	0,60	0,05	0,46	0,74	138	0,61	0,05	0,47	0,73	35	0,58	0,06	0,46	0,74	0,014
Cardiac Output Baseline [l/min]	159	6,45	1,23	4,15	9,98	130	6,29	1,17	4,15	9,98	29	7,16	1,24	4,70	9,55	<0,0005
Cardiac Index Baseline [l/min/m <sup>2</sup> ]	155	3,20	0,52	2,10	4,80	127	3,21	0,54	2,10	4,80	28	3,17	0,41	2,40	4,30	0,752
LV Masse Baseline* [g]	173	89,77		78,64	105,77	138	85,39		76,63	94,99	35	123,56		106,90	138,55	<0,0005
LVMl Baseline [g/m <sup>2</sup> ]	167	46,34	7,66	31,10	71,04	135	44,13	5,71	31,10	60,55	32	55,65	7,92	43,48	71,04	<0,0005
LA Fläche Baseline [cm <sup>2</sup> ]	165	22,38	3,72	13,61	36,10	133	22,00	3,65	13,61	36,10	32	23,99	3,62	15,29	30,63	0,006
LA Volumen Baseline [ml]	165	79,79	20,27	38,50	155,82	133	77,74	20,03	38,50	155,82	32	88,32	19,33	48,85	133,50	0,008
LAVI Baseline [ml/m <sup>2</sup> ]	158	39,39	8,94	19,07	75,31	129	39,38	9,27	19,07	75,31	29	39,42	7,43	25,07	57,38	0,981
MOA Baseline [cm <sup>2</sup> ]	165	6,62	1,14	4,15	9,92	133	6,33	0,90	4,15	8,69	32	7,81	1,26	4,18	9,92	<0,0005

#### 4.3 Herzmorphologie und LV systolische Funktion nach Geschlecht – Baseline

\*, nicht normalverteilt; n, Probandenzahl; MW, Mittelwert; MN, Median; SD, Standardabweichung; Min, Minimum; Max, Maximum; 25, 1. Quartil; 75, 3. Quartil; p, Signifikanzniveau

	Gesamt					Frauen					Männer					p
	n	MW	SD	Min	Max	n	MW	SD	Min	Max	n	MW	SD	Min	Max	
PFR <sub>e</sub> Baseline [ml/s]	165	555,28	140,51	292,95	988,87	133	533,94	130,49	292,95	881,22	32	643,98	147,88	316,83	988,87	<0,0005
PFR <sub>e</sub> /PFR <sub>a</sub> Baseline	165	1,42	0,47	0,61	3,71	133	1,43	0,48	0,68	3,71	32	1,37	0,43	0,61	2,38	0,492
E' Baseline [cm/s]	165	11,26	3,02	5,04	21,82	133	11,36	3,09	5,04	21,82	32	10,83	2,73	6,13	17,26	0,376
E/E' Baseline	165	7,12	2,42	3,41	17,06	133	7,10	2,42	3,41	17,06	32	7,18	2,45	4,21	17,06	0,870
PFR <sub>e</sub> /EDV Baseline [1/s]	159	3,45	0,72	1,97	5,51	130	3,49	0,73	1,97	5,51	29	3,29	0,64	2,11	4,38	0,185

#### 4.4 LV diastolische Funktion nach Geschlecht – Baseline: Die PFR<sub>e</sub> der Männer ist deutlich höher als die der Frauen.

n, Probandenzahl; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; Min, Minimum; Max, Maximum; p, Signifikanzniveau

	Gesamt					Frauen					Männer					p
	n	MW (MN)	SD	Min (25)	Max (75)	n	MW (MN)	SD	Min (25)	Max (75)	n	MW (MN)	SD	Min (25)	Max (75)	
viscerales abdominelles Fett Baseline* [kg]	182	2,01		1,25	2,88	143	1,67		1,12	2,39	39	3,53		2,71	5,38	<0,0005
subcutanes abdominelles Fett Baseline [kg]	182	10,22	3,35	1,74	22,02	143	10,57	3,26	1,74	22,02	39	8,94	3,40	3,95	17,67	0,007
perikardiales Fett Volumen Baseline* [ml]	165	122,97		81,70	174,95	131	108,39		74,65	139,53	34	216,80		161,02	275,33	<0,0005
MTG Baseline [%]	108	0,71	0,29	0,19	1,40	89	0,70	0,29	0,20	1,40	19	0,79	0,29	0,19	1,34	0,219

#### 4.5 Fettdepots und myokardialer Triglyzerid-Gehalt nach Geschlecht – Baseline: Große Varianz der myokardialen Triglyzeride

\*, nicht normalverteilt; n, Probandenzahl; MW, Mittelwert; MN, Median; SD, Standardabweichung; Min, Minimum; Max, Maximum; 25, 1. Quartil; 75, 3. Quartil; p, Signifikanzniveau

#### **4.1.2 Herzmorphologie und linksventrikuläre systolische Funktion**

(Detaillierte Ergebnisse in Tabelle 4.3)

Das LV Volumen der Männer war sowohl enddiastolisch (EDV) als auch endsystolisch (ESV) größer als das der Frauen (EDV:  $188,09 \pm 31,81$  ml versus  $154,74 \pm 23,77$  ml;  $p < 0,0005$  / ESV:  $78,67 \pm 18,46$  ml versus  $60,87 \pm 13,01$  ml;  $p < 0,0005$ ). Der Geschlechtsunterschied blieb für das EDV auch bei Indizierung auf die Körperoberfläche (EDVI) bestehen. Insgesamt war der EDVI normwertig<sup>144</sup>. Die Ejektionsfraktion war im Durchschnitt nicht erniedrigt ( $0,60 \pm 0,05$ )<sup>152</sup>. Auch der Cardiac Index (bezogen auf die Körperoberfläche) war insgesamt unauffällig ( $3,20 \pm 0,52$  l/min/m<sup>2</sup>). Unterschiede zwischen den Geschlechtern bestanden nicht. Bei einigen Probanden lag er jedoch unterhalb der Norm<sup>144</sup>.

Der LV Masse-Index (LVMI, bezogen auf die Körperfläche) fiel bei den Frauen mit  $44,13 \pm 5,71$  g/m<sup>2</sup> deutlich geringer aus als bei den Männern ( $55,65 \pm 7,92$  g/m<sup>2</sup>;  $p < 0,0005$ ). Nach Hudsmith et al.<sup>144</sup> war dieser jedoch bei beiden Geschlechtern normwertig.

Während das LA Volumen bei den Männern größer als bei den Frauen war ( $88,32 \pm 19,33$  ml versus  $77,74 \pm 20,03$  ml,  $p = 0,008$ ), ergaben sich bei Normierung auf die Körpergröße (LAVI) keine signifikanten Unterschiede. Der LAVI war insgesamt innerhalb der Norm<sup>153</sup>. Sowohl die LV Masse als auch die Größe des linken Vorhofs variierten innerhalb des Kollektivs erheblich.

Die Frauen hatten im Vergleich zu den Männern eine bedeutend kleinere Mitralklappenöffnungsfläche (MOA:  $7,81 \pm 1,26$  cm<sup>2</sup> versus  $6,33 \pm 0,90$  cm<sup>2</sup>;  $p < 0,0005$ ).

#### **4.1.3 Linksventrikuläre diastolische Funktion**

(Detaillierte Ergebnisse in Tabellen 4.4, 4.6 und 4.7)

Die maximale frühdiastolische Füllungsrate (PFR<sub>e</sub>) betrug im Mittel  $555,28 \pm 140,51$  ml/s. Diese unterschied sich zwischen Frauen und Männern deutlich ( $533,94 \pm 130,49$  ml/s versus  $643,98 \pm 147,88$  ml/s;  $p < 0,0005$ ). Das Kollektiv wurde anhand des Altersmedians (44 Jahre) in zwei Gruppen aufgeteilt. Für beide Geschlechter war die PFR<sub>e</sub> in der Altersgruppe über 44 Jahren signifikant niedriger (jeweils  $p \leq 0,034$ ).

PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub> (1,42 ± 0,47) zeigte keine Geschlechtsabhängigkeit und befand sich im Normbereich<sup>152</sup>. Der Quotient war in der Altersgruppe über 44 Jahren kleiner (jeweils p ≤ 0,017).

Insgesamt war die longitudinale Relaxationsgeschwindigkeit in der frühen Diastole (E') im Normbereich<sup>154</sup> (11,26 ± 3,02 cm/s). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern, jedoch ein signifikant niedrigeres E' in der Altersgruppe über 44 Jahren (für beide Geschlechter p < 0,0005).

Der Quotient E/E' betrug (7,12 ± 2,42). Eine Geschlechtsabhängigkeit konnte nicht festgestellt werden. Bei den Männern waren die Werte in der Altersgruppe über 44 Jahren signifikant höher (p = 0,036).

Bezogen auf das EDV unterschied sich die maximale frühdiastolische Füllungsrate (3,45 ± 0,72 /s) weder zwischen den Geschlechtern noch zwischen den Altersgruppen.

25 Probanden erfüllten die technischen ESC-Kriterien<sup>77</sup> einer diastolischen Dysfunktion.

	Frauen unter 44 Jahre					Frauen über 44 Jahre					p
	n	MW	SD	Min	Max	n	MW	SD	Min	Max	
PFR <sub>e</sub> Baseline [ml/s]	67	567,94	126,76	343,70	881,22	66	499,43	125,95	292,95	803,22	0,002
PFR <sub>e</sub> /PFR <sub>a</sub> Baseline	67	1,56	0,52	0,68	3,71	66	1,30	0,40	0,68	2,38	0,002
E' Baseline [cm/s]	67	12,58	3,20	6,49	21,82	66	10,11	2,41	5,04	15,73	<0,0005
E/E' Baseline	67	6,73	2,33	3,56	17,06	66	7,48	2,47	3,41	14,08	0,071
PFR <sub>e</sub> /EDV Baseline [1/s]	67	3,56	0,69	2,28	5,51	63	3,41	0,77	1,97	5,47	0,246

#### 4.6 LV diastolische Funktion der Frauen nach Alter – Baseline

n, Probandenzahl; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; Min, Minimum; Max, Maximum; p, Signifikanzniveau

	Männer unter 44 Jahre					Männer über 44 Jahre					p
	n	MW	SD	Min	Max	n	MW	SD	Min	Max	
PFR <sub>e</sub> Baseline [ml/s]	12	704,53	127,60	453,04	988,87	19	593,49	139,91	316,83	912,10	0,034
PFR <sub>e</sub> /PFR <sub>a</sub> Baseline	12	1,61	0,34	1,03	2,07	19	1,24	0,42	0,61	2,38	0,017
E' Baseline [cm/s]	12	12,72	2,06	9,28	17,26	19	9,48	2,33	6,13	14,81	<0,0005
E/E' Baseline	12	6,09	1,54	4,21	9,77	19	7,98	2,69	5,01	17,06	0,036
PFR <sub>e</sub> /EDV Baseline [1/s]	12	3,49	0,55	2,70	4,38	17	3,15	0,67	2,11	4,36	0,160

#### 4.7 LV diastolische Funktion der Männer nach Alter – Baseline

n, Probandenzahl; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; Min, Minimum; Max, Maximum; p, Signifikanzniveau

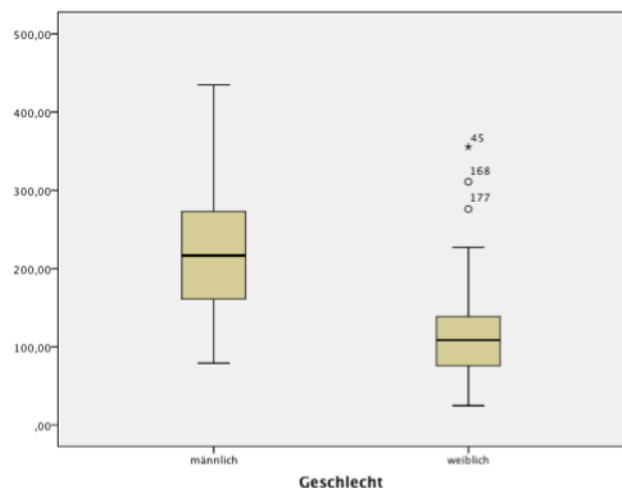
#### 4.1.4 Fettdepots und myokardialer Triglyzerid-Gehalt

(Detaillierte Ergebnisse in Tabelle 4.5)

Die Männer hatten signifikant mehr viszerales abdominelles Fett als die Frauen (3,53 kg (25% 2,71 kg, 75% 5,38 kg) versus 1,67 kg (25% 1,12 kg, 75% 2,39 kg); p <0,0005), wohingegen diese mehr subkutanes Fettgewebe aufwiesen (10,57 ± 3,26 kg versus 8,94 ± 3,40 kg; p = 0,007).

Das perikardiale Fettvolumen betrug in der Gruppe der Männer 216,80 ml (25% 161,02 ml, 75% 275,33 ml) und war damit deutlich größer als bei den Frauen 108,39 ml (25% 74,65 ml, 75% 139,53 ml; p <0,0005).

Der relative myokardiale Triglyzerid-Gehalt (MTG) betrug insgesamt 0,71 ± 0,29 %. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand nicht.



4.8 Boxplot: Das perikardiale Fettvolumen der Männer war deutlich größer als das der Frauen

Sowohl die Fettdepots als auch der MTG variierten innerhalb des Kollektivs teilweise um mehrere hundert Prozent.

#### 4.1.5 Korrelations- und Regressionsanalysen

( $r$ , Korrelationskoeffizient;  $R^2$  Bestimmtheitsmaß;  $\beta$ , standardisierter Regressionskoeffizient)

Aufgrund der konstitutionellen Unterschiede<sup>155</sup> erfolgten die Korrelationsanalysen innerhalb der Subgruppe der weiblichen Probanden. Da die Anzahl an Männern im untersuchten Kollektiv relativ gering war, wurde auf eine gesonderte Analyse innerhalb der Subgruppe der männlichen Probanden verzichtet.

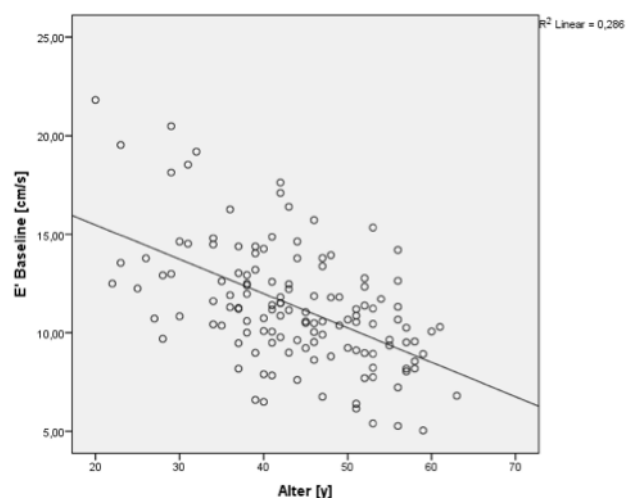
Die frühdiastolische maximale Füllungsrate (PFR<sub>e</sub>) war deutlich negativ zum Alter ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,0005$ ), schwach zur Nüchternblutglukose-Serumkonzentration ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,008$ ) und positiv zum Körpergewicht ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,003$ ) und zur Körperoberfläche ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,0005$ ) korreliert. Weiterhin bestand eine signifikante Beziehung zu enddiastolischem LV Volumen ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,0005$ ), Cardiac Index ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,0005$ ), LV Masse ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,001$ ) und LA Volumen ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,0005$ ).

Das PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub>-Verhältnis zeigte eine deutliche Assoziation zum Alter ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,0005$ ), zur Nüchternblutglukose-Serumkonzentration ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,006$ ) und zum HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,001$ ).

Weiterhin war ein Zusammenhang zwischen der longitudinalen Relaxationsgeschwindigkeit in der frühen Diastole (E') und dem Alter ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,0005$ ) (Diagramm 4.9), dem Bauchumfang ( $r = -0,20$ ;  $p = 0,022$ ), dem systolischen ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,0005$ ) und diastolischen ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,01$ ) 24 h-Blutdruck sowie HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,0005$ ) zu erkennen. Zudem

fand sich eine Korrelation zwischen E' und dem Cardiac Index ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,0005$ ), der Masse des viszeralen abdominalen ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,003$ ) sowie des Volumens des perikardialen Fettgewebes ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,0005$ ).

Das E/E'-Verhältnis war assoziiert mit dem systolischen 24 h-Blutdruck ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,003$ ), dem HbA<sub>1c</sub> ( $r = 0,26$ ;  $p =$



4.9 E' über Alter: negativer linearer Zusammenhang

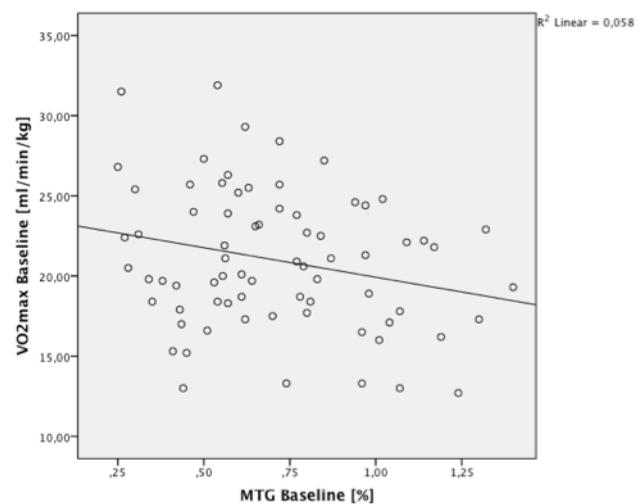
0,003), der maximalen relativen Sauerstoffaufnahme ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,019$ ) und der LV Masse ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,009$ ).

Keinen unmittelbaren Zusammenhang ließ die diastolische Funktion zu BMI, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, TGL, FFA und der Insulinsensitivität erkennen. Ebenso war diese nicht zur Masse des subkutanen (im Gegensatz zum viszeralen) abdominellen Fettgewebes sowie zum myokardialen Triglyzerid-Gehalt korreliert. Jedoch stand die maximale relative Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\max$ ) zu den myokardialen Triglyzeriden in negativer Beziehung ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,038$ ).

Im Streudiagramm ließ sich weder eine Beziehung der maximalen relativen Sauerstoffaufnahme (Diagramm 4.16) noch des perikardialen Fettvolumens (Diagramm 4.15) oder myokardialen Triglyzerid-Gehalts (Diagramm 4.13) zu PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub> erkennen.

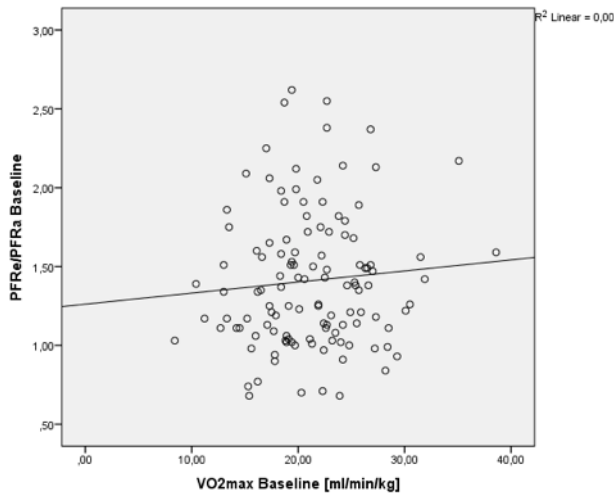
Während ein schwacher negativer Trend zwischen maximaler relativer Sauerstoffaufnahme und  $E/E'$  identifiziert werden konnte (Diagramm 4.11), war zwischen perikardialem Fettvolumen (Diagramm 4.14) oder myokardialen Triglyzerid-Gehalt (Diagramm 4.12) und  $E/E'$  ebenfalls kein Zusammenhang ersichtlich.

Zwischen dem myokardialen Triglyzerid-Gehalt und der maximalen relativen Sauerstoffaufnahme bestand ein negativer Zusammenhang (Diagramm 4.10).

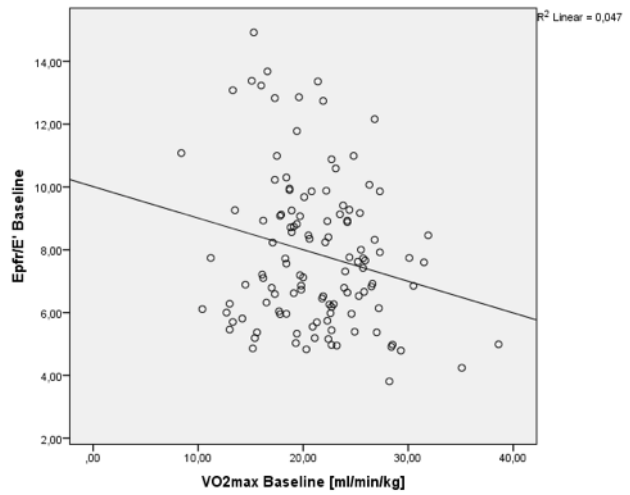


**4.10  $VO_2\max$  über MTG: Die maximale relative Sauerstoffaufnahme korreliert negativ zum MTG ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,038$ )**

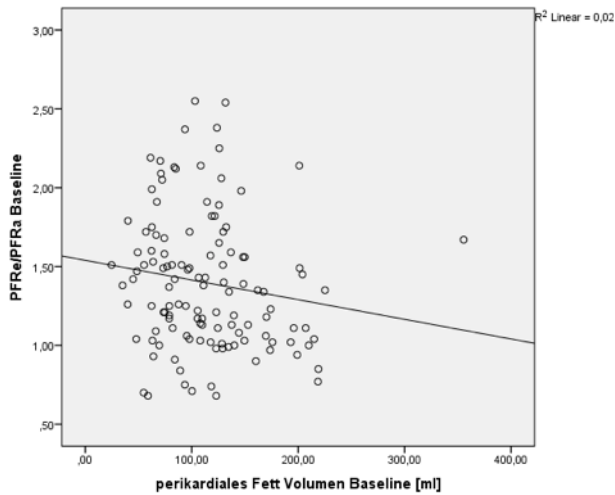




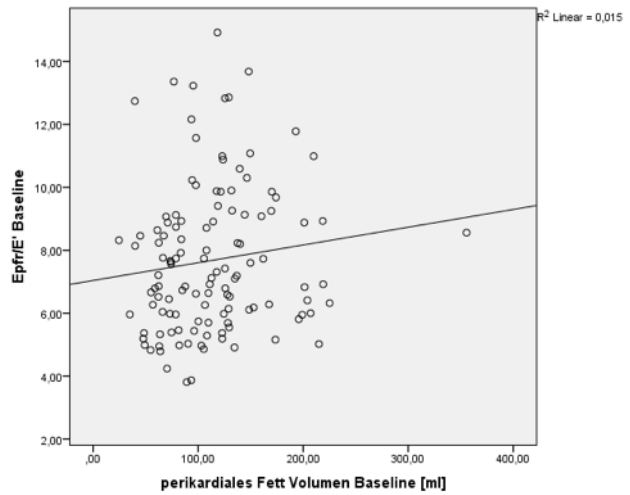
**4.16 PFRa/PFRa über VO<sub>2</sub>max: kein Zusammenhang ersichtlich**



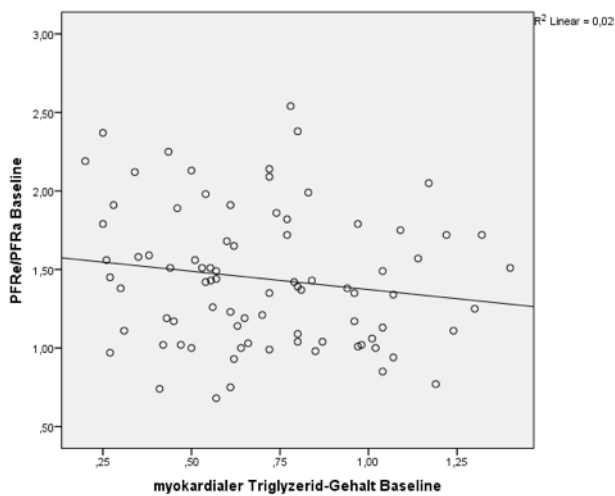
**4.11 E/E' über VO<sub>2</sub>max: eine niedrige kardiorespiratorische Fitness geht mit hohem E/E' einher**



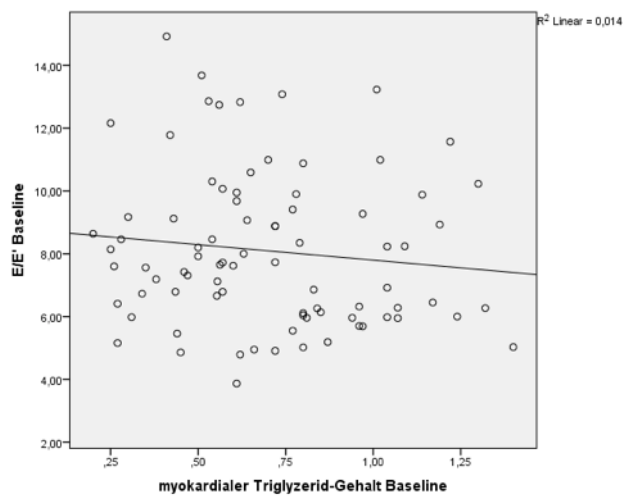
**4.15 PFRa/PFRa über perikardiales Fettvolumen: allenfalls schwacher, negativer Trend**



**4.14 E/E' über perikardiales Fettvolumen: ohne Beziehung zueinander**



**4.13 PFRa/PFRa über relativen myokardialen Triglyzerid-Gehalt: keine Korrelation erkennbar**



**4.12 E/E' über relativen myokardialen Triglyzerid-Gehalt: ohne Korrelation**

Anschließend wurden multivariate Regressionsanalysen zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für PFR<sub>e</sub>, PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub>, E/E' durchgeführt.

Es erfolgte eine Vorauswahl der unabhängigen Variablen mittels bivariater Korrelationsanalysen.

Für PFR<sub>e</sub> wurde der Einfluss von Geschlecht, Alter, Körpergewicht, -größe, -oberfläche, Bauchumfang, enddiastolischem LV Volumen, LV Masse, LA Volumen und Herzzeitvolumen untersucht.

Für PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub> wurden Alter, HbA<sub>1c</sub>, viszerale abdominelle Fettmasse und perikardiales Fettvolumen als unabhängige Variablen getestet.

Für E/E' fand eine Überprüfung von Alter, systolischem 24 h-Blutdruck, HbA<sub>1c</sub>, maximaler relativer Sauerstoffaufnahme, LA Volumen und perikardialem Fettvolumen statt.

Durch schrittweise Vorwärtsselektion wurden als signifikante unabhängige Prädiktoren für PFR<sub>e</sub> Alter ( $\beta = -0,17$ ;  $p = 0,016$ ), enddiastolisches LV Volumen ( $\beta = 0,53$ ;  $p < 0,0005$ ) und LA Volumen ( $\beta = 0,20$ ;  $p = 0,007$ ) identifiziert (siehe Tabelle 4.17). Das Modell erklärte 46,13% der Varianz von PFR<sub>e</sub>.

Für PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub> ergaben sich folgende signifikanten Prädiktoren: Alter ( $\beta = -0,33$ ;  $p < 0,0005$ ) und HbA<sub>1c</sub> ( $\beta = -0,18$ ;  $p = 0,034$ ) (siehe Tabelle 4.18). Das Modell erklärte 18,43% der Varianz von PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub>.

Für E/E' wurden HbA<sub>1c</sub> ( $\beta = 0,19$ ;  $p = 0,027$ ), LA Volumen ( $\beta = 0,21$ ;  $p = 0,013$ ) und perikardiales Fettvolumen ( $\beta = 0,17$ ;  $p = 0,047$ ) als signifikante Prädiktoren ermittelt (siehe Tabelle 4.19). Das Modell erklärte 12,45% der Varianz von E/E'.

Analog wurde nach Prädiktoren des myokardialen Triglyzerid-Gehalts gesucht. In die Untersuchung eingeschlossen wurden Alter, BMI, Triglyzerid-Serumkonzentration, FFA-Serumkonzentration, Insulinresistenz (HOMA), die maximale relative Sauerstoffaufnahme, die linksventrikuläre Masse sowie das perikardiale Fettvolumen. Lediglich die maximale relative Sauerstoffaufnahme erreichte als unabhängiger Faktor des myokardialen Triglyzerid-Gehalts Signifikanz ( $\beta = -0,26$ ;  $p = 0,031$ ). Das Modell erklärte 10,5% der Varianz.

## PFRe

Modell	R <sup>2</sup>	eingeschlossene Variablen	β	p
1	0,39	EDV Baseline [ml]	0,63	<0,0005
2	0,42	EDV Baseline [ml]	0,70	<0,0005
		Bauchumfang Baseline [cm]	-0,18	0,02
3	0,44	EDV Baseline [ml]	0,63	<0,0005
		Bauchumfang Baseline [cm]	-0,18	0,01
		linksatrisiales Volumen Baseline [ml]	0,16	0,03
4	0,46	EDV Baseline [ml]	0,53	<0,0005
		Bauchumfang Baseline [cm]	-0,13	0,08
		linksatrisiales Volumen Baseline [ml]	0,20	0,01
		Alter [y]	-0,17	0,02

### 4.17 Multivariate Regressionsanalyse mit PFRe als abhängiger Variablen

## PFRe/PFRa

Modell	R <sup>2</sup>	eingeschlossene Variablen	β	p
1	0,16	Alter [y]	-0,40	<0,0005
2	0,18	Alter [y]	-0,33	<0,0005
		Hba1c Baseline [%]	-0,18	0,03

### 4.18 Multivariate Regressionsanalyse mit PFRe/PFRa als abhängiger Variablen

## E/E'

Modell	R <sup>2</sup>	eingeschlossene Variablen	β	p
1	0,05	perikardiales Fett Volumen Baseline [ml]	0,23	0,01
2	0,09	perikardiales Fett Volumen Baseline [ml]	0,21	0,02
		linksatrisiales Volumen Baseline [ml]	0,19	0,03
3	0,12	perikardiales Fett Volumen Baseline [ml]	0,17	0,05
		linksatrisiales Volumen Baseline [ml]	0,21	0,01
		Hba1c Baseline [%]	0,19	0,03

### 4.19 Multivariate Regressionsanalyse mit E/E' als abhängiger Variablen

## 4.2 Follow-Up / Längsschnittanalyse

### AdipoHeart

Die Studie wurde nach der negativen Neubewertung des Risiko/Nutzen-Profiles durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA)<sup>112</sup> und dem zeitweiligen Ruhen der Zulassung für Acomplia® (Rimonabant) vorzeitig beendet<sup>156</sup>.

Neue klinische Studien<sup>109</sup> zeigten ein im Vergleich zu den Zulassungsstudien deutlich höheres Risiko für ernste psychiatrische Störungen.<sup>113</sup>

Von 23 Probanden erschienen 11 zur Abschlussvisite nach einem Zeitraum von 42 bis 204 (Ø 106) Tagen. Vier nahmen Rimonabant 20 mg in Tablettenform für die Dauer von 62 bis 179 (Ø 102) Tagen ein, 7 erhielten ein Placebo. Aufgrund dieser negativen Entwicklung und der zu geringen Anzahl an Probanden, welche die Interventionsphase vollständig beendet haben, finden hier keine Längsschnittbetrachtungen statt.

### **B-SMART**

Die Randomisierung erfolgte im März 2007. Die Studie endete im Juni 2010. Von 167 eingeschlossenen Probanden absolvierten 93 (78 Frauen / 15 Männer) die Interventionsphase gemäß Studienprotokoll. Davon gehörten 45 (39 / 6) der low-carb- und 48 (39 / 9) der low-fat-Gruppe an. Die Abbruchrate betrug 42% (low-carb) bzw. 44% (low-fat). Bezüglich der diastolischen Funktion unterschieden sich die Ausgangswerte der Abbrecher nicht von denen der Absolventen (siehe Tabelle 4.20). Vor der Intervention bestanden zwischen den Diätgruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der untersuchten Parameter.

	"low-carb"					"low-fat"				
	Absolventen		Abbrecher		p	Absolventen		Abbrecher		p
	MW	SD	MW	SD		MW	SD	MW	SD	
PFR <sub>e</sub> Baseline [ml/s]	553,73	150,19	550,60	155,21	0,934	555,74	131,41	566,27	143,90	0,734
PFR <sub>e</sub> /PFR <sub>a</sub> Baseline	1,43	0,55	1,30	0,40	0,280	1,44	0,39	1,52	0,50	0,394
E' Baseline [cm/s]	11,45	3,24	11,48	3,47	0,965	10,81	2,91	11,47	2,77	0,309
E/E' Baseline	6,98	2,20	6,73	1,66	0,618	7,72	2,67	7,01	2,80	0,249
PFR <sub>e</sub> /EDV Baseline [1/s]	3,50	0,75	3,35	0,77	0,460	3,48	0,64	3,47	0,69	0,972

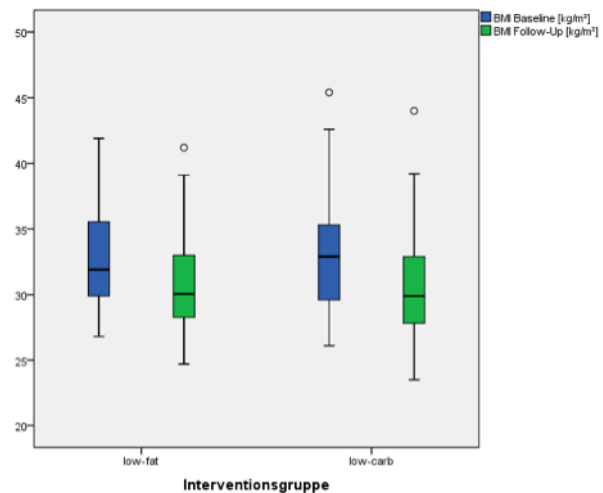
#### **4.20 LV diastolische Funktion - Absolventen versus Abbrecher: Keine signifikanten Unterschiede.**

**MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; p, Signifikanzniveau**

## 4.2.1 Anthropometrie und Metabolik

(Detaillierte Ergebnisse in Tabelle 4.22)

Das Körpergewicht respektive der BMI der Studienteilnehmer reduzierte sich um  $-7,66 \pm 4,16$  % (low-carb) /  $-6,78 \pm 4,43$  % (low-fat) (siehe auch Abbildung 4.21). Der Bauchumfang nahm um  $-6,25 \pm 4,59$  % (low-carb) /  $-5,92 \pm 5,22$  % (low-fat) ab (jeweils  $p < 0,0005$  für beide Diätgruppen im Vergleich zu Ausgangswerten,  $p =$  nicht signifikant zwischen Interventionen).



4.21 Boxplot: BMI der Probanden vor (violett) und nach (grün) der Intervention nach Diätform. Unter beiden Diäten reduzierte sich der BMI vergleichbar.

Weiterhin sank in beiden Diätgruppen der systolische 24 h-Blutdruck ( $-3,56 \pm 7,02$  mmHg (low-carb) /  $-3,27 \pm 7,85$  mmHg (low-fat); jeweils  $p < 0,01$  im Vergleich zu Ausgangswerten), während der diastolische nicht (low-carb) oder kaum (low-fat  $-2,18 \pm 5,82$  mmHg;  $p = 0,017$  im Vergleich zu Ausgangswert) fiel ( $p =$  nicht signifikant zwischen Interventionen). Auch die Herzfrequenz nahm unabhängig von der Diätform ab ( $p < 0,0005$  im Vergleich zu Ausgangswerten).

In der low-carb-Gruppe nahm der TGL-Spiegel signifikant ab ( $-0,22 \pm 0,37$  mmol/l;  $p < 0,0005$ ) bei unverändertem Serumcholesterin.

In der low-fat-Gruppe hingegen sank dieses signifikant ( $-0,21 \pm 0,65$  mmol/l;  $p = 0,032$ ), während die Triglyzeride nicht beeinflusst wurden (jeweils zwischen den Diätgruppen:  $p =$  nicht signifikant für TGL,  $p = 0,033$  für Cholesterin).

Weiterhin sanken in beiden Diätgruppen  $HbA_{1c}$ , Nüchtern glukose und -insulin sowie ISI und HOMA (jeweils  $p < 0,02$  im Vergleich zu Ausgangswerten). Die Insulinsensitivität stieg (ISI,  $p < 0,0005$  im Vergleich zu Ausgangswerten). Signifikante Unterschiede zwischen den Diätgruppen bestanden nicht.

Die maximale relative Sauerstoffaufnahme stieg in beiden Diätgruppen ( $11,59 \pm 24,86$  % (low-carb) /  $13,73 \pm 20,40$  % (low-fat); jeweils  $p \leq 0,003$  im Vergleich zu Ausgangswerten,  $p =$  nicht signifikant zwischen Interventionen).

	"low-carb"					"low-fat"				
	Baseline		Follow-Up		p	Baseline		Follow-Up		p
	MW	SD	MW	SD		MW	SD	MW	SD	
Körpergewicht [kg]	91,58	14,61	84,57	13,50	<0,0005	91,74	17,65	85,52	16,59	<0,0005
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	33,13	4,46	30,60	4,14	<0,0005	32,98	3,93	30,76	3,86	<0,0005
Taillenumfang [cm]	100,98	12,22	94,67	11,07	<0,0005	101,75	11,89	95,73	11,17	<0,0005
HF [1/min]	69,33	11,12	63,87	9,02	<0,0005	65,54	6,67	61,33	7,90	<0,0005
24h-RR syst. [mmHg]	116,51	8,40	113,30	8,66	0,002	120,31	9,43	117,38	10,04	0,008
24h-RR diast. [mmHg]	71,79	6,33	70,47	6,17	0,051	73,67	7,59	71,91	7,62	0,017
Cholesterin <sup>+</sup> [mmol/l]	4,69	0,74	4,80	0,86	0,296	4,82	1,04	4,60	0,92	0,032
HDL* [mmol/l]	1,43	0,73	1,48	0,34	0,001	1,39	0,63	1,31	0,34	0,446
LDL [mmol/l]	2,90	0,59	2,91	0,71	0,714	2,98	0,89	2,81	0,80	0,075
TGL* [mmol/l]	1,11	0,45	0,89	0,34	<0,0005	1,15	0,66	1,05	0,50	0,320
FFA [mmol/l]	0,64	0,19	0,61	0,17	0,284	0,60	0,17	0,59	0,15	0,800
Hba1c [%]	5,24	0,34	5,13	0,34	0,011	5,31	0,31	5,19	0,32	0,005
Nüchtermglukose [mmol/l]	5,34	0,44	5,08	0,58	0,002	5,40	0,44	5,08	0,57	0,002
Nüchterm insulin* [mmol/l]	6,48	3,51	4,56	2,69	<0,0005	6,86	3,81	5,30	3,04	<0,0005
ISI*	6,20	4,51	8,45	4,48	<0,0005	5,29	2,28	7,67	3,75	<0,0005
HOMA*	1,56	0,90	1,04	0,65	<0,0005	1,65	0,94	1,22	0,81	<0,0005
VO2max [ml/min/kg]	21,90	5,39	24,29	5,81	0,003	22,22	5,25	25,28	5,85	<0,0005

**4.22 Anthropometrische und metabolische Follow-Up-Daten nach Interventionsart: Innerhalb der sechsmonatigen Diätphase nahmen die Probanden durchschnittlich  $6,60 \pm 3,94$  kg ab.**

\*, nicht normalverteilt; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; p, Signifikanzniveau  
†p = 0,033 zwischen den Diätgruppen (2-Way-ANOVA)

#### **4.2.2 Herzmorphologie und linksventrikuläre systolische Funktion**

(Detaillierte Ergebnisse in Tabelle 4.23)

Weder enddiastolisches oder endsystolisches LV Volumen noch Ejektionsfraktion änderten sich unter einer der Diäten.

Das Herzzeitvolumen (Cardiac Output) auch indiziert auf die Körperoberfläche (Cardiac Index) reduzierte sich unter beiden Diäten vergleichbar (jeweils  $p \leq 0,014$  im Vergleich zu Ausgangswerten;  $p =$  nicht signifikant zwischen den Diätgruppen).

Die LV Masse nahm unter der sechsmonatigen Intervention ab ( $-5,26 \pm 5,11$  g (low-carb) /  $-5,02 \pm 4,83$  g (low-fat); jeweils  $p < 0,0005$  im Vergleich zu Ausgangswerten,  $p =$  nicht signifikant zwischen den Diätgruppen).

Während die LA Fläche unter beiden Diätformen signifikant abnahm (jeweils  $p < 0,01$  im Vergleich zu Ausgangswerten), war die Reduktion des LA Volumens grenzwertig (low-

fat,  $p = 0,049$ ) bzw. nicht (low-carb,  $p = 0,073$ ) signifikant. Unterschiede zwischen den Diätgruppen bestanden jeweils nicht.

	"low-carb"					"low-fat"				
	Baseline		Follow-Up		p	Baseline		Follow-Up		p
	MW	SD	MW	SD		MW	SD	MW	SD	
EDV [ml]	156,52	26,13	155,39	26,97	0,695	162,16	32,12	159,16	29,91	0,321
ESV [ml]	61,84	14,46	62,42	16,16	0,751	64,18	16,98	64,05	16,53	0,752
EF	0,61	0,06	0,60	0,06	0,592	0,61	0,05	0,60	0,05	0,304
Cardiac Output [l/min]	6,57	1,28	5,90	0,99	0,001	6,38	1,13	5,81	1,15	<0,0005
Cardiac Index [l/min/m <sup>2</sup> ]	3,30	0,60	3,04	0,45	0,010	3,20	0,48	3,01	0,46	0,014
LV Masse* [g]	91,83	20,73	86,06	18,71	<0,0005	94,52	21,82	89,04	20,20	<0,0005
LA Fläche [cm <sup>2</sup> ]	22,55	3,96	21,27	3,99	0,003	22,18	3,60	20,74	3,58	0,008
LA Volumen [ml]	81,26	22,54	76,82	21,38	0,073	78,61	19,19	73,34	19,42	0,049
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	40,71	10,88	39,69	10,14	0,442	39,38	8,12	37,76	7,88	0,250

#### 4.23 Herzmorphologie und LV systolische Funktion nach Diätform - Follow-Up: Die LV Masse nahm unter beiden Interventionen signifikant ab.

\*, nicht normalverteilt; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; p, Signifikanzniveau

#### 4.2.3 Linksventrikuläre diastolische Funktion

(Detaillierte Ergebnisse in Tabelle 4.24)

Hinsichtlich der Parameter, welche die diastolische Funktion repräsentieren, bestanden vor der Intervention keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Diätgruppen (siehe Tabelle 4.20).

Nach der sechsmonatigen Diätphase sank die frühdiastolische maximale Füllungsrate des linken Ventrikels (PFR<sub>e</sub>) in der low-carb-Gruppe um  $19,20 \pm 20,45$  % und in der low-fat-Gruppe um  $23,06 \pm 20,58$  % (jeweils  $p < 0,0005$  im Vergleich zu Ausgangswerten,  $p =$  nicht signifikant zwischen den Diätgruppen).

Das PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub>-Verhältnis änderte sich durch keine der Interventionen.

Die longitudinale Relaxationsgeschwindigkeit in der frühen Diastole (E') wiederum nahm in beiden Diätgruppen ab (jeweils  $p \leq 0,002$  im Vergleich zu Ausgangswerten,  $p =$  nicht signifikant zwischen Interventionen).

Das E/E'-Verhältnis änderte sich (in Prozent des Ausgangswerts:  $-18,81 \pm 29,65$  % (low-carb) /  $-25,37 \pm 35,01$  % (low-fat);  $p < 0,0005$  für beide Diätgruppen im Vergleich zu Ausgangswerten,  $p =$  nicht signifikant zwischen Interventionen).

Unabhängig von der Diätgruppenzugehörigkeit sank das PFR<sub>e</sub>/EDV-Verhältnis signifikant (jeweils  $p < 0,0005$  im Vergleich zu Ausgangswerten).

	"low-carb"					"low-fat"				
	Baseline		Follow-Up		p	Baseline		Follow-Up		p
	MW	SD	MW	SD		MW	SD	MW	SD	
PFR <sub>e</sub> [ml/s]	553,73	150,19	447,42	115,37	<0,0005	555,74	131,41	427,59	140,61	<0,0005
PFR <sub>e</sub> /PFR <sub>a</sub>	1,43	0,55	1,47	0,67	0,584	1,44	0,39	1,35	0,51	0,228
E' [cm/s]	11,45	3,24	9,99	1,81	0,002	10,81	2,91	9,38	1,90	0,001
E/E'	6,98	2,20	5,67	1,68	<0,0005	7,72	2,67	5,76	1,43	<0,0005
PFR <sub>e</sub> /EDV SAX [1/s]	3,50	0,75	2,83	0,64	<0,0005	3,48	0,64	2,67	0,64	<0,0005

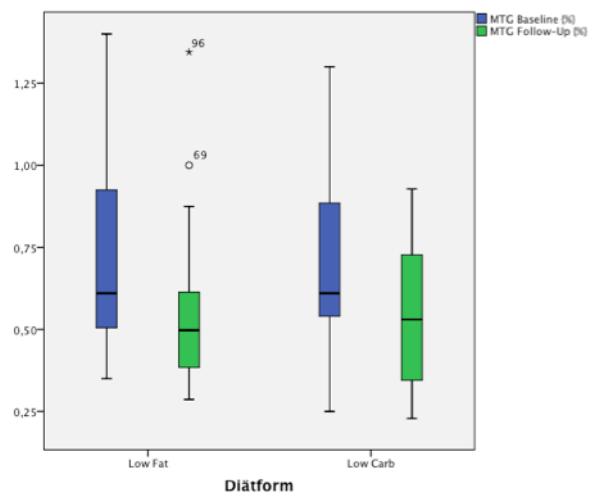
**4.24 LV diastolische Funktion nach Diätform - Follow-Up: Während PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub> sich unter keiner der Interventionen änderte, nahm E/E' in beiden Diätgruppen signifikant ab.**

MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; p, Signifikanzniveau

#### 4.2.4 Myokardialer Triglyzerid-Gehalt

(Detaillierte Ergebnisse in Tabelle 4.26)

Der MR-spektroskopisch ermittelte relative myokardiale Triglyzerid-Gehalt sank in beiden Diätgruppen (in Prozent vom Ausgangswert:  $-23,03 \pm 37,89$  % (low-carb) /  $-22,83 \pm 35,58$  % (low-fat); jeweils  $p < 0,02$  im Vergleich zu Ausgangswerten,  $p =$  nicht signifikant zwischen Interventionen).



**4.25 Boxplot: Unter beiden Diäten sank der myokardiale Triglyzerid-Gehalt um mehr als 20%.**



	"low-carb"					"low-fat"				
	Baseline		Follow-Up		p	Baseline		Follow-Up		p
	MW	SD	MW	SD		MW	SD	MW	SD	
MTG [%]	0,69	0,27	0,54	0,22	0,014	0,72	0,29	0,55	0,25	0,006

**4.26 Myokardialer Triglyzerid-Gehalt nach Diätform - Follow-Up:** Der myokardiale Triglyzerid-Gehalt nahm unter beiden Diäten deutlich ab.

MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; p, Signifikanzniveau

### 4.2.5 Korrelations- und Regressionsanalysen

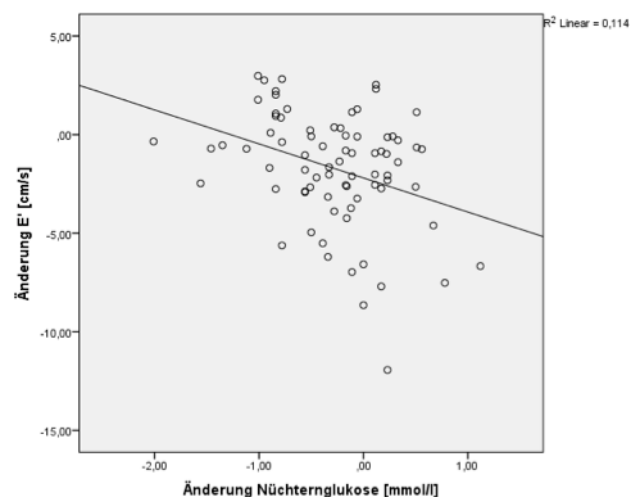
Mit bivariaten Korrelationsanalysen auf Basis der Daten aller weiblichen Probanden wurde untersucht, ob Änderungen verschiedener Parameter mit Änderungen der diastolischen Funktion oder des myokardialen Triglyzerid-Gehalts einhergehen.

Hierbei waren Änderungen der PFR<sub>e</sub> mit Änderungen der Herzfrequenz ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,028$ ) bzw. des Herzzeitvolumens ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,015$ ) assoziiert.

Änderungen von  $E'$  waren zu Änderungen der Nüchtern glukose-Serumkonzentration negativ ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,003$ ; siehe Diagramm 4.27), zu Änderungen der Herzfrequenz positiv korreliert ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,016$ ).

Die Differenzen von  $E/E'$  zwischen Interventionsbeginn und -ende gingen grenzwertig signifikant einher mit den Differenzen der Nüchtern glukose-Serumkonzentration ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,056$ ). Weiterhin waren Änderungen des LA Volumens mit Änderungen des Herzzeitvolumens assoziiert ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,012$ ).

Im Gegensatz dazu waren Änderungen des Körpergewichts bzw. BMI, des systolischen und diastolischen 24 h-



**4.27 Änderung von  $E'$  über Änderung der Nüchtern glukose:** Eine Erhöhung der Nüchtern glukose-Serumkonzentration ging mit einem Abfall von  $E'$  einher.

Blutdrucks, der LV Masse, der Insulinsensitivität, der Triglyzerid-Serumkonzentration sowie des myokardialen Triglyzerid-Gehalts nicht zu Änderungen der diastolischen Funktion korreliert.

Die Differenzen der myokardialen Triglyzeride waren jedoch mit denen der freien Fettsäuren assoziiert ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,025$ ).

Weiterhin wurden die interventionsbedingten Änderungen der diastolischen Funktion mit multivariaten Regressionsanalysen untersucht.

Die Auswahl der zu testenden unabhängigen Variablen erfolgte mithilfe vorangegangener bivariater Korrelationsanalysen. Berücksichtigt wurde die Varianz der Ausgangsmessungen.

Es wurde der Einfluss der Interventionsgruppe sowie der Änderungen von LA Volumen und Herzfrequenz auf Änderungen von PFR<sub>e</sub> geprüft.

Hinsichtlich der Änderungen von E/E' wurde der Einfluss der Interventionsgruppe sowie der Änderungen von Nüchtern glukose-Serumkonzentration und Herzfrequenz untersucht.

Durch schrittweise Vorwärtsselektion wurden unabhängige Prädiktoren der Änderung der diastolischen Funktion identifiziert.

Signifikanz für die Änderung von PFR<sub>e</sub> erlangte die Änderung des LA Volumens ( $\beta = 0,27$ ;  $p = 0,002$ ) und der Herzfrequenz ( $\beta = 0,19$ ;  $p = 0,028$ ).

Für die Variation von E/E' fand sich als signifikanter Prädiktor lediglich die Änderung der Herzfrequenz ( $\beta = -0,16$ ;  $p = 0,009$ ).

## **5 Diskussion**

Die kardiale Struktur und Funktion eines mäßig adipösen Kollektivs wurde charakterisiert. Zudem wurde untersucht, ob sich durch zwei unterschiedliche Diäten Änderungen ergeben.

Es zeigte sich, dass kohlenhydratarme, fettliberalisierte (low-carb) und fettarme, kohlenhydratliberalisierte (low-fat) hypokalorische Diäten gleichermaßen Körpergewicht, LV Masse und den myokardialen Triglyzerid-Gehalt senken.

Beide Diäten reduzierten das Körpergewicht um circa sieben Prozent und verbesserten die Glukosehomöostase (Abnahme der Glukosetoleranz, Anstieg der Insulinsensitivität).

Die LV Masse des Kollektivs befand sich bereits zu Beginn innerhalb des Normbereichs<sup>144</sup>. Sie sank unter den Interventionen dennoch um insgesamt 5,5%.

Die weitere Charakterisierung des Kollektivs ergab, dass bei erhaltener systolischer LV Funktion die kardiorespiratorische Fitness insgesamt leicht eingeschränkt war. Letztere korrelierte bei den Frauen negativ zum myokardialen Triglyzerid-Gehalt. Unter den Interventionen stieg die relative maximale Sauerstoffaufnahme.

Die LV Volumina und systolische Funktion änderten sich nicht. Unter beiden Diäten nahm die LA Fläche ab. Die Änderung des LA Volumens hingegen war nicht signifikant. Das Herzzeitvolumen sank bei unverändertem LV Schlagvolumen.

Legt man die echokardiographischen Kriterien der European Society of Cardiology<sup>77</sup> zu Grunde, wiesen 25 Probanden zu Beginn eine diastolische Dysfunktion auf. Die Korrelations- und Regressionsanalysen in der Subgruppe der Frauen lieferten Hinweise dafür, dass eine schlechte diastolische Funktion mit niedriger kardiorespiratorischer Fitness ( $E/E'$ ), alteriertem Glukosemetabolismus ( $PFR_e$ ,  $PFR_e/PFR_a$ ,  $E'$ ,  $E/E'$ ), einem großen LA Volumen ( $PFR_e$ ,  $E/E'$ ) und vermehrtem perikardialen Fettvolumen ( $E'$ ) verbunden ist.

Die Entwicklung der untersuchten Parameter der diastolischen Funktion unter den Diäten war uneinheitlich. Während  $PFR_e$ ,  $E'$  und  $E/E'$  sanken, erfuhr  $PFR_e/PFR_a$  keine signifikante Änderung.

## **5.1 Ergebnisdiskussion**

### **5.1.1 Anthropometrie und Metabolik**

Zu betonen ist, dass das hier untersuchte Kollektiv gesund war und für eine Studie dieser Art einen relativ geringen BMI und eine große Altersspanne aufwies. Zudem war die Diätphase mit sechs Monaten verhältnismäßig kurz und mit -30% (bezogen auf den Ausgangsnährwert) wenig radikal.

Zu erwarten war daher, dass die Effekte der Interventionen eher moderat ausfallen würden.

Diese Konstellation erschwerte zwar den Nachweis von Effekten, spiegelt jedoch am ehesten die Realität wider.

Bemerkenswert ist, dass die Streubreite vieler Variablen bis in pathologische Bereiche reichte, obwohl -abgesehen vom Ernährungszustand- per se nur gesunde Probanden eingeschlossen wurden. Die Querschnittsdaten zu Beginn zeigten, dass knapp die Hälfte der Probanden bereits eine Insulinresistenz und einige einen bisher nicht bekannten arteriellen Hypertonus aufwiesen. Diese Tatsache unterstreicht die häufige Komorbidität<sup>157</sup> bei Übergewicht und Adipositas und erhöht die Komplexität der Wechselwirkungen (siehe auch 5.1).

Die hier erzielte Körpergewichtsreduktion entsprach den Resultaten vorhergehender Studien mit vergleichbarem Design<sup>91,98</sup>.

In der Studie von de las Fuentes et al.<sup>83</sup> hatte sich das Körpergewicht der Probanden nach sechs Monaten um insgesamt rund neun Prozent reduziert. Neben hypokalorischer Diät war auch eine Bewegungstherapie, welche additive Effekte auf die Gewichtsreduktion hat<sup>99</sup>, Bestandteil der Intervention. Zudem war der Ausgangs-BMI des untersuchten Kollektivs höher.

Radikalere Diäten können das Körpergewicht noch deutlich stärker reduzieren.<sup>158</sup> Diese sind jedoch nebenwirkungsträchtiger<sup>159</sup> und dürften im Alltag aufgrund der Entbehrungen für den Anwender wenig praktikabel sein.

Die Studienlage hinsichtlich eines Effektivitätsunterschieds zwischen low-carb und low-fat Diäten ist inkonsistent. Hier waren beide Diätformen ähnlich effektiv. Insbesondere unterschieden sich nicht die Auswirkungen auf die kardiale Struktur und Funktion.

Der hier beobachtete Effekt der Diäten auf die Glukosehomöostase deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien<sup>158,160</sup>.

Eine extrem hypokalorische Diät (450 kcal/d) konnte den HbA<sub>1c</sub> innerhalb von 16 Wochen von 7,9% auf 6,7% senken.<sup>158</sup>

Bei adipösen Frauen ist Insulinresistenz assoziiert mit erhöhtem myokardialen Triglyzerid-Gehalt, myokardialem Remodelling und verminderter diastolischer Funktion.<sup>148</sup>

Insulinresistenz beeinträchtigt die Relaxation des Myokards unter anderem durch Veränderungen des myozellulären Stoffwechsels. Experimentelle Studien legten nahe,

dass ein Überangebot freier Fettsäuren eine verminderte Glukoseutilisation bedingt.<sup>161</sup> Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden können daher bei Typ-2-Diabetikern PFR<sub>e</sub> und E/A erniedrigt sein.<sup>162</sup>

### **5.1.2 Herzmorphologie und linksventrikuläre systolische Funktion**

#### **Linksventrikuläre Volumina und Masse**

Eine Vergleichsstudie zwischen schlanken und adipösen Probanden ergab, dass kein Unterschied hinsichtlich der LV systolischen Funktion und des LV Volumens besteht, Adipöse jedoch eine signifikant höhere LV Masse aufweisen.<sup>163</sup>

Es wurde vermutet, dass diese, neben Schlag- und Herzzeitvolumen, eher von der fettfreien Masse als von der Gesamtmasse abhängt.<sup>164,165</sup> LV Hypertrophie und Insulinresistenz sind miteinander vergesellschaftet.<sup>166</sup>

Die Reduktion der LV Masse ist hier hauptsächlich auf die verminderte Energiezufuhr zurückzuführen, da die Abnahme unabhängig von der Nährstoffzusammensetzung der Diäten war. Im Tiermodell hingegen beeinflusste das Kohlenhydrat-Fett-Verhältnis des Futters die kardiale Struktur und Funktion.<sup>167,168</sup>

In der Studie von de las Fuentes et al.<sup>83</sup> hatte die LV Masse nach sechs Monaten hypokalorischer Diät und Bewegungstherapie echokardiographisch gemessen um mehr als 15% abgenommen. Es ist bekannt, dass sich körperliches Training ebenfalls auf die LV Masse auswirkt<sup>169,170</sup>. Das Kollektiv war außerdem deutlich adipöser und es bestand eine ausgeprägtere Insulinresistenz.

Kosmala et al.<sup>160</sup> ermittelten bei ähnlichem Studiendesign eine Reduktion der LV Masse um circa zehn Prozent. Auch hier wurde die Diätphase von Bewegungstherapie begleitet. Zudem wurden auch Typ-2-Diabetiker sowie Hypertoniker eingeschlossen und das Kollektiv wurde retrospektiv anhand der Compliance gesplittet.

Nach 16-wöchiger massiver Kalorienrestriktion (450 kcal/d) sank die LV Masse ähnlich stark wie hier.<sup>158</sup> Durch bariatrische Chirurgie lässt sich eine noch stärkere Reduktion der LV Masse herbeiführen.<sup>171</sup>

#### **Linksatriale Größe**

Adipositas ist assoziiert mit einem größeren LA Volumen.<sup>45</sup> Dieses kann auf chronisch gesteigerte LV Füllungsdrücke hinweisen.<sup>172</sup> Aufgrund der Abbildung eines länger

dauernden Zustands hat die LA Größe gegenüber kurzfristigeren Parametern der diastolischen Funktion wie E/A und E/E' eine höhere prognostische Aussagekraft.<sup>71</sup> In einer prospektiven Studie konnte bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit gezeigt werden, dass das LA Volumen einen ähnlichen großen prognostischen Wert hinsichtlich Hospitalisierung und Mortalität durch Herzinsuffizienz besitzt wie die Ejektionsfraktion.<sup>146</sup>

Zur Einsparung von Scanzeit aus Rücksicht auf die Probanden wurde das LA Volumen hier mittels Flächen-Längen-Methode<sup>144</sup> ermittelt und nicht durch ein Schichtpaket<sup>153</sup>. Untersuchungen zeigten eine gute Korrelation zwischen beiden Methoden.<sup>173</sup> Die hier ermittelten unterschiedlichen Ergebnisse für die Auswirkungen der Diäten auf die LA Fläche und das Volumen erschweren jedoch die Interpretation des Diäteneffekts.

### ***Kardiorespiratorische Fitness***

Der identifizierte Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und diastolischer Funktion spiegelt sich in dem Kardinalsymptom der diastolischen Herzinsuffizienz<sup>77</sup>, der Belastungsdyspnoe, wider.

Kosmala et al.<sup>160</sup> zeigten, dass eine Verbesserung der LV Funktion mit einer Erhöhung der kardiorespiratorischen Fitness einhergeht.

Die höhere kardiorespiratorische Fitness bei größerer Insulinsensitivität wird möglicherweise durch einen verminderten intrahepatischen Triglyzerid-Gehalt mediiert.<sup>174</sup>

### ***Linksventrikuläre systolische Funktion***

Kosmala et al.<sup>160</sup> und de las Fuentes et al.<sup>83</sup> registrierten mittels Gewebedoppler-Echokardiographie einen Anstieg von Sm (bzw. S') und bewerteten dies als Verbesserung der systolischen Funktion durch die Intervention (Diät und Bewegung für sechs Monate).

Eine 16-wöchige stark hypokalorische Diät änderte die systolische Funktion hingegen nicht.<sup>158</sup>

Aufgrund des metabolischen Bedarfs ist bei Übergewicht und Adipositas von einer hyperdynamen Kreislauftsituation, charakterisiert durch vergrößertes Schlagvolumen und gesteigerte Herzfrequenz, auszugehen<sup>175</sup>. Der häufig chronisch gesteigerte

Aldosteron-Spiegel<sup>8</sup> führt zu Natrium- und Wasserretention, wodurch konsekutiv die Vorlast steigt. Durch größere arterielle Steifheit<sup>176</sup> nimmt auch die Nachlast zu. In der Folge tritt myokardiales Remodelling in Abhängigkeit von der Dauer und Schwere der Adipositas auf.<sup>177</sup>

Die Abnahme des Herzzeitvolumens ist hier, da das Schlagvolumen unverändert blieb, maßgeblich auf die gesunkene Herzfrequenz zurückzuführen. Dies könnte Ausdruck eines verringerten Sympathikotonus sein. Der Rückgang des Herzzeitvolumens in Kombination mit dem ebenfalls gesunkenen systolischen Blutdruck weist auf eine verminderte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) hin. Myokardiales Remodelling würde so entgegengewirkt worden sein.<sup>178</sup>

### **5.1.3 Linksventrikuläre diastolische Funktion**

Die Mitralklappenöffnungsfläche wurde bestimmt, um die transmitrale Flussgeschwindigkeit zu ermitteln.

Verglichen mit den echokardiographischen Normwerten<sup>179</sup> war sie deutlich größer. Im MRT werden regelhaft größere Werte gemessen als in der Echokardiographie.<sup>180</sup>

Ursächlich dafür könnten die unterschiedlichen Messtechniken sein (direkte Planimetrie im MRT versus Berechnung via Flussgeschwindigkeit in der Echokardiographie). Auch Partialvolumeneffekte könnten zur Überschätzung beitragen.

Im Hinblick auf diese Arbeit könnte auch das adipöse Kollektiv verantwortlich für die Abweichung sein, da die Mitralklappenöffnungsfläche mit der Körperoberfläche korreliert<sup>181</sup>.

LV Masse, Vorlast und Herzfrequenz haben bedeutenden Einfluss auf die Füllungsdynamik des Herzens.<sup>182,183</sup> Eine Alteration der diastolischen Funktion bei Übergewicht und Adipositas ist daher wahrscheinlich.

### **Baseline / Charakterisierung**

Diese Untersuchung bestätigt insgesamt die bereits bekannte Tatsache, dass die diastolische Funktion altersabhängig<sup>152,184</sup> ist.

Die hier gemessenen maximalen frühdiastolischen Füllungsraten (PFR<sub>e</sub>) sind vergleichbar mit den von Maceira et al.<sup>152</sup> (Volumetrie) und Roes et al.<sup>140</sup> (Phasen-Kontrast-basierte Flussmessung) bei normgewichtigen Probanden ermittelten. Andere

Autoren<sup>139,185,186</sup>, die auf volumetrischer Basis PFR<sub>e</sub> bestimmt haben, beschrieben niedrigere Werte. Wobei eine zum Teil deutlich niedrigere zeitliche Auflösung der Cine-Aufnahmen<sup>139,185,186</sup>, andere Aufnahmetechniken<sup>186</sup> und nicht zuletzt ein anderes Probandengut<sup>186</sup> die Unterschiede erklären dürften.

Das Verhältnis aus maximaler frühdiastolischer und atrialer Füllungsrate (PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub>) entsprach hier in etwa dem von Mendoza et al.<sup>185</sup> und Kawaji et al.<sup>139</sup> (Volumetrie) für Patienten mit echokardiographisch geringgradiger diastolischer Dysfunktion beschriebenen. Es war geringfügig höher als das von Roes et al.<sup>140</sup> und geringfügig niedriger als das von Maceira et al.<sup>152</sup> und Rathi et al.<sup>114</sup> (Phasen-Kontrast-basierte Flussmessungen) bei normgewichtigen Probanden gemessene. Letztere beschrieben eine gute Korrelation zum Doppler-echokardiographisch ermittelten Verhältnis aus frühem (E) zu atrialem (A) transmitralen Einstrom.

In der prospektiven multizentrischen SWEDIC-Studie wurde die Zunahme des E/A-Quotienten als Ausdruck einer verbesserten diastolischen Funktion gewertet.<sup>187</sup>

Die maximale frühdiastolische longitudinale Relaxationsgeschwindigkeit des linken Ventrikels (E') wurde hier, soweit bekannt, erstmals mit dieser Methode gemessen. Sie soll ein Äquivalent zur maximalen frühdiastolischen Geschwindigkeit des Mitralklappenannulus in der Echokardiographie darstellen.

Paelinck et al.<sup>188</sup> haben diesen Parameter mittels gewebebeschwindigkeitssensitiver Phasen-Kontrast-Technik für die MRT verfügbar gemacht.

Die hier ermittelten Geschwindigkeiten lagen deutlich über den von Paelinck et al.<sup>188</sup> bestimmten Werten bei Patienten mit hypertensiver Herzkrankheit. Diese geht jedoch typischerweise mit einer LV Hypertrophie einher, welche sich negativ auf die diastolische Funktion auswirkt<sup>189</sup>. Zu berücksichtigen ist auch, dass Paelinck et al. die Geschwindigkeit des posteroseptalen Mitralklappenannulus gemessen hatten, während in vorliegender Arbeit die longitudinale Gesamtbewegung des linken Ventrikels erfasst wurde.

Verglichen mit echokardiographischen Normwerten<sup>78</sup> für den septalen und lateralen Mitralklappenannulus, auf die auch in den Leitlinien zur HFNEF<sup>77</sup> Bezug genommen wird, waren die hier gemessenen Geschwindigkeiten niedriger.

Der Quotient E/E' findet Verwendung bei der Diagnosestellung der diastolischen Herzinsuffizienz<sup>77</sup> und spiegelt die globale LV Leistungsfähigkeit wider.



Die hier errechneten E/E'-Werte waren im Vergleich mit den von Paelinck et al. posteroseptal bestimmten deutlich niedriger. Sie entsprachen jedoch in etwa den echokardiographischen Referenzwerten (septal und lateral gemittelt) für gesunde Personen<sup>190</sup>.

In einer Studie von Chadha et al.<sup>191</sup> wurde mittels Echokardiographie und Gewebedoppler gezeigt, dass gesunde Adipöse im Vergleich zu normalgewichtigen Personen eine größere LV Masse, ein niedrigeres E/A- und höheres E/E'-Verhältnis aufweisen.

Pascual et al.<sup>192</sup> kommen zu dem Schluss, dass eine subklinische diastolische Dysfunktion bei allen Graden der Adipositas vorkommt, wobei die Schwere der diastolischen Funktionsstörung mit dem BMI korreliert.

Die Bewertung der diastolischen Funktion bei Adipösen wird dadurch verkompliziert, dass ein höherer BMI häufig auch ein höheres EDV bedingt, wodurch ohne myokardiales Remodelling bereits eine veränderte Füllungsdynamik vorliegen kann.<sup>193</sup>

### ***Follow-Up / Effekt der Interventionen***

Die inkonsistente Entwicklung der diastolischen Funktionsparameter könnte darin begründet sein, dass PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub> sich je nach Stadium einer diastolischen Dysfunktion sowohl zu niedrigeren (Relaxationsstörung) als auch höheren (Restriktion) Werten hin ändern kann<sup>77,152</sup> und sich somit über das Kollektiv betrachtet statistisch nicht ändert. Die Konstellation der Parameter lässt jedoch insgesamt die Annahme zu, dass sich das LV Füllungsmuster und somit eventuell auch die diastolische Funktion durch die Intervention verbessert haben.

Anzumerken ist, dass auch die Herzfrequenz, welche erheblichen Einfluss auf die Diastole hat, gesunken ist. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Änderung der diastolischen Funktion nicht hauptsächlich Resultat struktureller sondern eher funktioneller Änderungen ist.

Die PFR<sub>e</sub> war hier nach der Intervention um insgesamt 21% niedriger als zu Beginn. Eine dreitägige extrem hypokalorische Diät (471 kcal/d) senkte die PFR<sub>e</sub> ebenfalls.<sup>194</sup> Die Autoren einer Studie mit Typ-2-Diabetikern<sup>195</sup>, in der der Einfluss von Pioglitazone gegenüber Metformin auf die kardiale Funktion verglichen wurde, bewerteten hingegen den Anstieg der PFR<sub>e</sub> als Hinweis für eine verbesserte diastolische Funktion. Jedoch

unterschieden sich die untersuchten Kollektive erheblich. Gegenüber den hier untersuchten gesunden adipösen Probanden, waren die Diabetes-Patienten der Pioglitazone-Studie älter und Hypertoniker wurden nicht ausgeschlossen. Beides sind Faktoren, die die diastolische Funktion beeinflussen können (siehe oben). Zudem ist zu diskutieren, ob alleine die PFR<sub>e</sub> ohne Berücksichtigung weiterer Faktoren (EDV<sup>193</sup>, Vorlast<sup>182,183</sup>, Herzfrequenz<sup>182</sup>) eine Beurteilung der diastolischen Funktion zulässt. Auch dürfte sich die Reaktion des linken Ventrikels auf Änderungen der Vorlast je nach Zustand des Myokards unterscheiden.

Eine 16-wöchige stark hypokalorische Diät erhöhte bei adipösen Typ-2-Diabetikern E/A und senkte E/E'<sup>158</sup>, während die gleiche Diät über drei Tage zum Anstieg des myokardialen Triglyzerid-Gehalts führte und die diastolische Funktion verschlechterte<sup>194</sup>.

Während in unserer Untersuchung die Änderung der diastolischen Funktion diätunabhängig war, besserte sich unter kohlenhydratarmer Diät bei adipösen Kindern die echokardiographisch erfasste rechtsventrikuläre diastolische Funktion.<sup>196</sup>

In der Analyse der Diäteeffekte für die Subgruppe der Frauen ergaben sich Hinweise dafür, dass die Änderungen der diastolischen Funktion teilweise auf Änderungen der Herzfrequenz (PFR<sub>e</sub>, E', E/E') und des Glukosemetabolismus (E', E/E') zurückzuführen sind. Der Anteil dieser Faktoren an der Gesamtvarianz der Parameter der diastolischen Funktion war jedoch gering.

Kosmala et al.<sup>160</sup> zeigten ebenfalls, dass die Änderungen der diastolischen Funktion mit Änderungen des Glukosemetabolismus assoziiert sind.

Denkbar ist, wenn hier auch nicht bewiesen, dass der Rückgang der LV Masse zur Änderung des diastolischen Füllungsmusters beigetragen haben könnte.

### ***Prognostischer Wert der linksventrikulären diastolischen Funktion***

Obwohl die Diastole den größeren Anteil am Herzzyklus hat, galt das Interesse lange Zeit hauptsächlich der Systole. Da jedoch bei einem großen Teil der Patienten mit klassischer Herzinsuffizienzsymptomatik keine Einschränkung der systolischen Funktion gefunden werden kann, widmet man sich zunehmend auch der Diastole. Die Beziehungen zwischen strukturellen Schäden, Änderungen der kardialen Funktion und klinischem Verlauf aufzudecken, könnte wertvolle prognostische Informationen

liefern.

Von diagnostischem Wert ist, dass Änderungen der diastolischen Füllungsdynamik systolischen Funktionsstörungen vorausgehen können. Möglicherweise werden so Remodellingvorgänge noch in einem reversiblen Stadium detektiert.

Die Studienergebnisse zur Mortalität bei diastolischer Dysfunktion sind widersprüchlich. In der I-PRESERVE-Studie, einer aktuellen multizentrischen Studie, wurde der Zusammenhang zwischen kardialer Struktur und Funktion sowie Morbidität und Mortalität untersucht. Echokardiographische Parameter der diastolischen Funktion hatten im Gegensatz zur LV Masse und LA Größe keinen prognostischen Wert und waren auch nicht mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen assoziiert.<sup>71</sup> Die CHARME-Studie<sup>184</sup> hingegen zeigte, dass moderate und schwere diastolische Dysfunktion starke Prädiktoren für Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sind.

Die Autoren begründeten die Diskrepanz der Ergebnisse unter anderem mit deutlichen Unterschieden in der Demographie der untersuchten Kollektive.

In der I-PRESERVE-Studie wurden über 60-jährige Patienten mit einer Vorgeschichte für Herzinsuffizienz untersucht.

Bei fortgeschrittener kardialer Morbidität könnten andere Faktoren in den Vordergrund treten. Eine prognostische Wertigkeit für jüngere Menschen in einem früheren, okkulten Stadium könnte dennoch bestehen. Eine Studie darüber würde eine längere Beobachtungszeit erfordern.

Zudem ist die eingeschränkte Aussagekraft echokardiographischer Parameter nicht gleichzusetzen mit der Irrelevanz der diastolischen Funktion für die Mortalität per se. Möglicherweise ist die fehlende prognostische Bedeutung auch durch die eingeschränkt zuverlässige Erfassungsmethode bedingt.

Besteht bereits eine diastolische Herzinsuffizienz, verschlechtern hohes Alter, männliches Geschlecht, nicht-kaukasische Ethnizität, bekannte koronare Herzkrankheit und Vorhofflimmern die Prognose.<sup>197</sup>

#### **5.1.4 Myokardialer Triglyzerid-Gehalt**

Einen Zusammenhang der LV diastolischen Funktion zum myokardialen Triglyzerid-Gehalt, wie ihn van der Meer et al.<sup>60</sup> in einer Kohorte gesunder Männer und Rijzewijk et al.<sup>162</sup> beschrieben haben, konnte hier nicht hergestellt werden.

Diese Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Höhe des myokardialen Triglyzerid-Gehalts negativ mit der diastolischen Funktion (E/A, E maximale Dezeleration) korreliert.<sup>162</sup>

In Tiermodellen führte die Anhäufung myokardialer Triglyzeride zu gestörter LV Füllungsdynamik, biatrialer Vergrößerung, dilatativer lipotoxischer Kardiomyopathie und vorzeitigem Tod.<sup>198,199</sup>

Beim Menschen zeigte sich, dass bei gestörter Glukosetoleranz<sup>59</sup>, Diabetes mellitus Typ 2<sup>162</sup> und Adipositas<sup>163</sup> der myokardiale Triglyzerid-Gehalt im Vergleich zu Gesunden erhöht ist. Dieser ist zudem mit einer größeren Menge an epikardialem Fett vergesellschaftet.<sup>163</sup> Bei übergewichtigen und adipösen Frauen ist die kardiorespiratorische Fitness unabhängiger Prädiktor des myokardialen Triglyzerid-Gehalts. Umgekehrt ist dieser neben dem BMI ein bestimmender Faktor der kardiorespiratorischen Fitness.<sup>148</sup> Beide verbesserten sich unter den hier angewendeten Diäten.

Der myokardiale Triglyzerid-Gehalt korreliert mit dem Lebensalter und ist ein unabhängiger Prädiktor der altersbedingten Verschlechterung der diastolischen Herzfunktion.<sup>60</sup>

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des ektopen Fettvolumens, der Freisetzung von FFA und der Höhe des myokardialen Triglyzerid-Gehalts in einer Vergleichsstudie mit neun Probanden (BMI 19-33 kg/m<sup>2</sup>) beschrieben.<sup>163</sup>

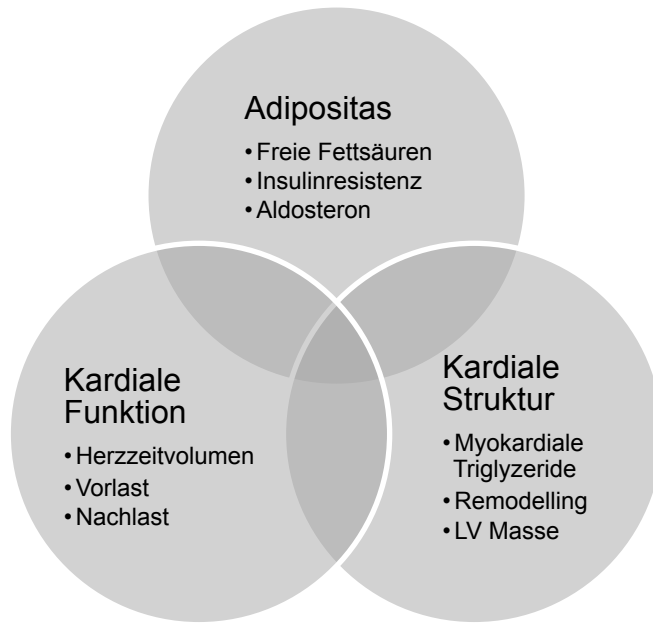
Hier korrelierten bei den Frauen die Änderungen des myokardialen Triglyzerid-Gehalts unter den Diäten mit den Änderungen der FFA-Serumkonzentration.

Eine Änderung des Ernährungszustandes könnte somit über das kardiometabolische Milieu Einfluss auf die Struktur des Myokards nehmen.

Bisherige Studien ergaben, dass körperliche Arbeit<sup>200</sup>, Fasten<sup>58</sup> oder eine kurzzeitige (Tage) stark hypokalorische Diät (471 kcal/d)<sup>194</sup> den myokardialen Triglyzerid-Gehalt erhöhen, während eine längere (Wochen) stark hypokalorische Diät (450 kcal/d)<sup>158</sup> ihn senkt.

Eine fettreiche Mahlzeit<sup>58</sup> oder eine kurzzeitige fett- und energiereiche Diät<sup>201</sup> scheint keinen Einfluss auf den myokardialen Triglyzerid-Gehalt zu haben.

Ein zwölfwöchiges Bewegungsprogramm verbesserte in einer Gruppe adipöser Männer parallel zur Reduktion des myokardialen Triglyzerid-Gehalts die kardiale Funktion.<sup>170</sup> Hier wirkten sich die Diäten simultan auf die diastolische Funktion positiv aus. Diese Zusammenhänge könnten auf eine lipotoxische Hemmung der Myokardfunktion bei Übergewicht und Adipositas hindeuten.



**5.1 Wechselbeziehungen zwischen Adipositas, der kardialen Struktur und Funktion: Adipositas bedingt verschiedene metabolische und hämodynamische Alterationen, welche ihrerseits die kardiale Struktur und Funktion beeinträchtigen können.**

## **5.2 Methodische Aspekte zur Erfassung der kardialen Funktion**

Die kardiale MRT stellt ein robustes und valides Verfahren dar um die LV Masse und systolische Funktion zu erfassen.<sup>114</sup> In der Regel sind beide auch echokardiographisch zuverlässig bestimmbar.

Die bisher zur Verfügung stehenden nicht-invasiven Verfahren zur Beurteilung der diastolischen Funktion sind hingegen unbefriedigend<sup>72</sup>, da sie eine große Intra- und Interobserver-Variabilität aufweisen<sup>115</sup>.

Die Herzkatheteruntersuchung, die den Goldstandard zur Beurteilung der diastolischen Funktion darstellt, ist aufgrund ihrer Risiken und ihres Aufwands nicht für die klinische Routinediagnostik geeignet.

In den vorliegenden Studien wurden im Rahmen der kardialen MRT-Untersuchungen Parameter der diastolischen Funktion mitbestimmt.

Die auf volumetrischer Basis ermittelten Parameter PFR<sub>e</sub>, PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub> wurden schon von anderen Autoren<sup>139,141,152</sup> genutzt.

In der Anwendung stellten sich diese für die klinische Routine als noch unpraktikabel heraus. Das Post-Processing war aufwendig und zeitintensiv (circa 45 min pro Proband).

Der Einsatz zuverlässigerer (semi-)automatischer Konturerkennungsalgorithmen würde den Zeitbedarf erheblich senken. Entsprechende Software (z.B. LV-METRIC) befindet sich bereits in der Entwicklung.<sup>139</sup>

Die bisherigen Publikationen<sup>139,185</sup> dazu weisen jedoch einen entscheidenden Mangel auf: Zur validen Erfassung der diastolischen Füllungsdynamik war die zeitliche Auflösung zu klein (~ 75 ms).

### **5.3 Einschränkungen**

Als experimentell einzustufen ist der in dieser Untersuchung verwendete Ansatz zur Bestimmung von E' bzw. E/E'.

Im Unterschied zur Echokardiographie, bei der man punktuell die absolute Geschwindigkeit des Mitralklappenannulus misst, wurde hier die Geschwindigkeit des Mitralklappenannulus relativ zum Apex erfasst.

Bedingt durch das Messverfahren wird in der Echokardiographie der Anteil des Ventilebenenmechanismus an der Füllung des Ventrikels nicht berücksichtigt.

Die hier magnetresonanztomographisch gewonnenen Ergebnisse erscheinen dennoch plausibel. Die systematische Validierung steht jedoch noch aus.

Zur Bewertung der Ergebnisse ist zudem einschränkend anzumerken, dass die Auswirkung der Intervention auf die diastolische Funktion nicht als Primär- oder Sekundärvariable im Studienprotokoll definiert wurde. Bei der Planung der Studie (Power-Kalkulation etc.) wurden die Anforderungen der Variablen somit nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse über die diastolische Funktion haben daher nur Hypothesen generierenden, experimentellen Charakter.

Deswegen wäre es sinnvoll, in einer für diese Fragestellung konzipierten Studie die Untersuchungen zu wiederholen.

## **5.4 Fazit**

Zusammenfassend darf konstatiert werden, dass low-carb und low-fat Diäten in gleichem Maße in der Lage sind, wirksam das Körpergewicht zu senken.

Darüber hinaus führen beide zu einer relevanten Reduktion der LV Masse und des myokardialen Triglyzerid-Gehalts.

Während die systolische Funktion unverändert blieb, schien sich die diastolische Funktion unter den Interventionen ebenfalls zu verbessern.

Die Abnahme des Herzzeitvolumens kann ein Hinweis dafür sein, dass unter den Diäten die neurohumorale Aktivierung abgenommen hat.

Erwähnenswert sind auch die positiven Auswirkungen auf die Glukosehomöostase.

Langfristig dürfte myokardiales Remodelling dadurch entgegengewirkt werden können.

Ob der Diäterfolg anhaltend ist bzw. inwiefern sich erneute Gewichtszunahme auf die kardiale Struktur und Funktion auswirkt, muss in weiteren Follow-Up-Untersuchungen evaluiert werden.

Der übergeordnete Zusammenhang zwischen systemischem sowie kardiomyozellulärem Stoffwechsel und der kardialen Funktion als auch deren Beeinflussung durch Diät bedürfen weiterer Klärung.

Die in der klinischen Routine zur Verfügung stehenden nicht-invasiven Verfahren zur Beurteilung der diastolischen Funktion sind unbefriedigend. Hier wurden innovative magnetresonanztomographische Methoden angewendet, die jedoch noch weiterer Optimierung bedürfen.

## **6 Zusammenfassung**

### ***Einleitung***

Die Entwicklung der vergangenen Jahre zeigt, dass der Anteil an Menschen mit Übergewicht oder Adipositas zunimmt und zukünftig zunehmen wird. In der letzten Zeit wurde viel über die endokrinen und metabolischen Eigenschaften des Fettgewebes bekannt. Dieses nimmt sowohl indirekt durch Inflammation und Verminderung der Insulinsensitivität als auch direkt durch Freisetzung freier Fettsäuren Einfluss auf den myokardialen Stoffwechsel. Zusammen mit der durch die größere Körpermasse hervorgerufenen Volumenbelastung ist das Herz adipöser Menschen einem hohen Risiko für myokardiales Remodelling ausgesetzt. Während im späteren Verlauf exzentrische Hypertrophie und Herzinsuffizienz als Komplikationen drohen, verändert das Myokard im Frühstadium seine mechanischen Eigenschaften durch Hypertrophie und Fibrose. Zunächst ist die frühdiastolische energieabhängige aktive Relaxation des Myokards gestört, später sinkt die Compliance. Es resultiert eine diastolische Dysfunktion. Einen solchen Verlauf frühzeitig zu erkennen und zu verhindern, dürfte von großem medizinischen und ökonomischen Interesse sein.

### ***Aufgabenstellung / Zielsetzung***

Ziel der Studie war es, mithilfe von Magnet-Resonanz-(MR-)Techniken die kardiale Struktur und Funktion im Kontext des metabolischen Milieus in einem Kollektiv augenscheinlich gesunder übergewichtiger und adipöser Frauen und Männer zu charakterisieren und die Auswirkungen einer kohlenhydratarmen, fettliberalisierten Diät (low-carb) gegenüber einer fettarmen, kohlenhydratliberalisierten Diät (low-fat) zu untersuchen.

### ***Methoden***

Es wurden 240 übergewichtige und adipöse Probanden zu einer sechsmonatigen entweder low-carb oder low-fat Diät randomisiert. Zusätzlich war ein dritter Studienarm vorgesehen, der im Rahmen einer klinischen Phase IV-Studie Rimonabant (20 mg/d) erhielt. Nach der negativen Neubewertung des Nutzen-Risikoprofils des Medikaments musste die Studie jedoch vorzeitig abgebrochen werden. Eine Verwertung der Follow-Up-Ergebnisse war daher nicht möglich. Neben laborchemischen Untersuchungen, ambulanter 24 h-Blutdruck-Messung und Spiroergometrie wurden zu Beginn und nach



sechs Monaten eine MR-Tomographie und -Spektroskopie mit einem 1,5 T-MR-Scanner durchgeführt. Unter Verwendung einer Herzspule wurden mittels balancierter Steady-State-Free-Precession-Sequenz Cine-Aufnahmen des Herzens in der kurzen Achse sowie im 2-, 3-, und 4-Kammer-Blick erstellt. T<sub>1</sub>-gewichtete Turbo-Spin- und Gradienten-Echo-Sequenzen wurden zur Akquise thorakaler und abdomineller Schichtpakete genutzt. Unter Verwendung einer <sup>1</sup>H-Single-Voxel-Spektroskopie-Sequenz wurde der relative myokardiale Triglyzerid-Gehalt (MTG) in einem 6-8 x 20 x 25 mm<sup>3</sup> Voxel des interventrikulären Septums bestimmt.

### **Ergebnisse**

Von 190 eingeschlossenen Probanden (Body-Mass-Index (BMI) 33,50 ± 4,07 kg/m<sup>2</sup>, 26,1 - 45,4 kg/m<sup>2</sup>) wurden von 93 Follow-Up-Daten erhoben. Bei den Baseline-Untersuchungen wiesen 48% der Studienteilnehmer eine Insulinresistenz auf. Zehn Probanden hatten einen hypertonen 24 h-Blutdruck. Die LV Ejektionsfraktion (EF) betrug 0,60 ± 0,05, der Cardiac Index (CI) 3,20 ± 0,52 l/min/m<sup>2</sup>, die LV Masse (LVM) 89,77 g (25% 78,64 g, 75% 105,77 g) und die maximale relative Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) 22,04 ± 5,44 ml/min/kg. Die maximale frühdiastolische Füllungsrate (PFR<sub>e</sub>) ergab 555,28 ± 140,51 ml/s, PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub> 1,42 ± 0,47, die frühdiastolische longitudinale Relaxationsgeschwindigkeit (E') 11,26 ± 3,02 cm/s und E/E' 7,12 ± 2,42. Es zeigte sich eine Assoziation der diastolischen Funktion zum Glukosemetabolismus, zur VO<sub>2</sub>max und zum LA Volumen (LAV). Die diastolische Funktion korrelierte negativ zum Alter. Der MTG war abhängig von VO<sub>2</sub>max.

Nach der sechsmonatigen Interventionsphase konnten keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der Diäten festgestellt werden. Insgesamt reduzierte sich das Körpergewicht der Probanden um 7,76 ± 4,63 % (jeweils p <0,0005 zum Ausgangswert, p = ns zwischen den Diäten). Der systolische 24 h-Blutdruck (24 h-RR) verringerte sich (jeweils p <0,01 zum Ausgangswert, p = nicht signifikant (ns) zwischen den Diäten). Die EF änderte sich unter keiner der Diäten. Die LVM nahm um durchschnittlich 5,86 ± 5,63 % ab (jeweils p <0,0005 zum Ausgangswert, p = ns zwischen den Diäten). Der CI sank um 6,47 ± 16,04 % (jeweils p <0,0005 zum Ausgangswert, p = ns zwischen den Diäten). Die VO<sub>2</sub>max stieg (jeweils p <0,0005 zum Ausgangswert, p = ns zwischen den Diäten). Der Effekt der Diäten auf die Parameter der diastolischen Funktion war inkonsistent. PFR<sub>e</sub>, E' und E/E' sanken (jeweils p <0,005 zum Ausgangswert, p = ns

zwischen den Diäten). PFR<sub>e</sub>/PFR<sub>a</sub> blieb unverändert. Der MTG nahm unter beiden Diäten um insgesamt  $22,93 \pm 36,21$  % ab (jeweils  $p < 0,05$  zum Ausgangswert,  $p = ns$  zwischen den Diäten). Die Insulinsensitivität stieg (jeweils  $p < 0,0005$  zum Ausgangswert,  $p = ns$  zwischen den Diäten). Als unabhängige Faktoren der interventionsbedingten Änderungen der diastolischen Funktion wurden die Änderungen der Herzfrequenz (PFR<sub>e</sub>, E', E/E') und des Glukosemetabolismus (E', E/E') identifiziert.

### ***Diskussion***

Die identifizierten Fälle okkulten Insulinresistenz und arterieller Hypertonie weisen auf die häufige Komorbidität übergewichtiger und adipöser Menschen hin. Die Parameter der kardialen Struktur und Funktion waren insgesamt normwertig. Es wurde weiterhin gezeigt, dass sowohl low-carb als auch low-fat Diäten wirkungsvoll das Körpergewicht, die LVM und den MTG reduzieren. Der gesunkene CI in Verbindung mit dem niedrigeren systolischen 24 h-RR nach der Intervention lässt auf eine Verminderung der neurohumoralen Aktivierung schließen. Zur Erfassung der diastolischen Funktion wurde erfolgreich eine innovative magnetresonanztomographische Methode auf volumetrischer Basis verwendet. In der Anwendung zeigte sich jedoch, dass diese bedingt durch das aufwendige Post-Processing noch nicht für die klinische Routine geeignet ist. Da die Validierung noch aussteht, haben die Ergebnisse über die diastolische Funktion experimentellen Charakter. Die Wertekonstellation deutet auf eine Verbesserung dieser durch beide Diäten hin. Eine weitere Optimierung der Methoden und Bestätigung der Ergebnisse in neuen Studien sollte erfolgen.

Sowohl low-carb als auch low-fat Diäten reduzieren wirksam das Körpergewicht und haben auf das kardiometabolische Milieu, den myokardialen Stoffwechsel sowie die kardiale Struktur und Funktion vorteilhafte Auswirkungen.

## 7 Literaturverzeichnis

(nach Auftreten im Text)

1. Bray GA, Jordan HA, Sims EA. Evaluation of the obese patient. 1. An algorithm. JAMA 1976;235:1487-91.
2. BMI classification. World Health Organization, 2004. (Accessed 02/01, 2012, at [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).)
3. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. BMJ 1995;311:158-61.
4. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA 2002;288:1723-7.
5. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. JAMA 1999;282:1530-8.
6. Körpermaße nach Altersgruppen Ergebnisse des Mikrozensus 2009. Statistisches Bundesamt Deutschland, 2009. (Accessed 02/01, 2012, at <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Gesundheitszustand/Tabellen/Content50/Koerpermasse,templateId=renderPrint.psmml>.)
7. Popkin BM. The nutrition transition and its health implications in lower-income countries. Public Health Nutr 1998;1:5-21.
8. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2008;37:663-84, ix.
9. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003;289:187-93.
10. Bender R, Jockel KH, Trautner C, Spraul M, Berger M. Effect of age on excess mortality in obesity. JAMA 1999;281:1498-504.
11. Janssen I, Mark AE. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. Obes Rev 2007;8:41-59.
12. Banks J, Marmot M, Oldfield Z, Smith JP. Disease and disadvantage in the United States and in England. JAMA 2006;295:2037-45.
13. Siegrist J, Marmot M. Health inequalities and the psychosocial environment-two scientific challenges. Soc Sci Med 2004;58:1463-73.
14. Dragano N, Hoffmann B, Stang A, et al. Subclinical coronary atherosclerosis and neighbourhood deprivation in an urban region. Eur J Epidemiol 2009;24:25-35.
15. Marmot MG, Shipley MJ, Hemingway H, Head J, Brunner EJ. Biological and behavioural explanations of social inequalities in coronary heart disease: the Whitehall II study. Diabetologia 2008;51:1980-8.
16. Colditz GA. Economic costs of obesity. Am J Clin Nutr 1992;55:503S-7S.
17. Aberle J, Greten H. Zur Epidemiologie, Ätiologie und Therapie der Adipositas. Hamburger Ärzteblatt 2004:274-7.
18. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-32.
19. Weck M, Fischer S. Ätiologie der Adipositas. Internist 1997;38:204-13.
20. Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel J, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1998 update. Obes Res 1999;7:111-29.
21. Herold G. Adipositas: Gerd Herold Köln; 2008.
22. Shimabukuro M. Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk: new concept and clinical implication. Circ J 2009;73:27-34.

23. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.
24. Mathieu P, Pibarot P, Larose E, Poirier P, Marette A, Despres JP. Visceral obesity and the heart. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:821-36.
25. Lefebvre AM, Laville M, Vega N, et al. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes* 1998;47:98-103.
26. Mathieu P, Lemieux I, Despres JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:407-16.
27. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
28. Han SH, Sakuma I, Shin EK, Koh KK. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:126-40.
29. Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, et al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 2001;276:25651-3.
30. Toussirot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem* 2007;14:1095-100.
31. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Despres JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009;53:577-84.
32. Unger RH. Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. *Biochimie* 2005;87:57-64.
33. Despres JP. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27 Suppl 3:S22-4.
34. Cartier A, Lemieux I, Almeras N, Tremblay A, Bergeron J, Despres JP. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1931-8.
35. Blackburn P, Despres JP, Lamarche B, et al. Postprandial variations of plasma inflammatory markers in abdominally obese men. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1747-54.
36. Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem* 2007;282:35279-92.
37. Karalis KP, Giannogonas P, Kodela E, Koutmani Y, Zoumakis M, Teli T. Mechanisms of obesity and related pathology: linking immune responses to metabolic stress. *FEBS J* 2009;276:5747-54.
38. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 1974;57:551-60.
39. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:7B-12B.
40. Garber AM, Avins AL. Triglyceride concentration and coronary heart disease. *BMJ* 1994;309:2-3.
41. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506.
42. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation* 1996;93:1647-50.

43. Griffin JH, Fernandez JA, Deguchi H. Plasma lipoproteins, hemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86:386-94.
44. Rye KA, Barter PJ. Antiinflammatory actions of HDL: a new insight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1890-1.
45. Movahed MR, Saito Y. Obesity is associated with left atrial enlargement, E/A reversal and left ventricular hypertrophy. *Exp Clin Cardiol* 2008:89-91.
46. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
47. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
48. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 2004;109:2191-6.
49. von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Obesity and the heart a weighty issue. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2274-6.
50. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:436-43.
51. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1350-5.
52. Szczepaniak LS, Victor RG, Orci L, Unger RH. Forgotten but not gone: the rediscovery of fatty heart, the most common unrecognized disease in America. *Circ Res* 2007;101:759-67.
53. Virchow R. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. 2 ed. Berlin: von August Hirschwald; 1858.
54. Philip-Couderc P, Smih F, Pelat M, et al. Cardiac transcriptome analysis in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2003;41:414-21.
55. Ouwens DM, Diamant M, Fodor M, et al. Cardiac contractile dysfunction in insulin-resistant rats fed a high-fat diet is associated with elevated CD36-mediated fatty acid uptake and esterification. *Diabetologia* 2007;50:1938-48.
56. Felblinger J, Jung B, Slotboom J, Boesch C, Kreis R. Methods and reproducibility of cardiac/respiratory double-triggered (1)H-MR spectroscopy of the human heart. *Magn Reson Med* 1999;42:903-10.
57. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn Reson Med* 2003;49:417-23.
58. Reingold JS, McGavock JM, Kaka S, Tillery T, Victor RG, Szczepaniak LS. Determination of triglyceride in the human myocardium by magnetic resonance spectroscopy: reproducibility and sensitivity of the method. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E935-9.
59. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007;116:1170-5.
60. van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Diamant M, et al. The ageing male heart: myocardial triglyceride content as independent predictor of diastolic function. *Eur Heart J* 2008;29:1516-22.
61. Almeida S, Franken N, Zandona MR, Osorio-Wender MC, Hutz MH. Estrogen receptor 2 and progesterone receptor gene polymorphisms and lipid levels in women with different hormonal status. *The pharmacogenomics journal* 2005;5:30-4.
62. Stahlberg N, Rico-Bautista E, Fisher RM, et al. Female-predominant expression of fatty acid translocase/CD36 in rat and human liver. *Endocrinology* 2004;145:1972-9.

63. Buckberg G, Hoffman JI, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation* 2008;118:2571-87.
64. Silbernagl S, Despopoulos A. Aktionsphasen des Herzens. In: Taschenatlas der Physiologie. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003:190-1.
65. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:163-72.
66. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, et al. A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:2921-9.
67. Lim CC, Sawyer DB. Modulation of cardiac function: titin springs into action. *J Gen Physiol* 2005;125:249-52.
68. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
69. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol* 2010;55:526-37.
70. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1065-72.
71. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;124:2491-501.
72. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118-21.
73. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2005;91:681-95.
74. Hasenfuss G, Hermann HP, Pieske B. [Dyspnea and normal systolic function]. *Herz* 2004;29:602-8.
75. Yu CM, Wang Q, Lau CP, et al. Reversible impairment of left and right ventricular systolic and diastolic function during short-lasting atrial fibrillation in patients with an implantable atrial defibrillator: a tissue Doppler imaging study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:979-88.
76. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:87-92.
77. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2007;28:2539-50.
78. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-33.
79. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.

80. Ford AL, Hunt LP, Cooper A, Shield JP. What reduction in BMI SDS is required in obese adolescents to improve body composition and cardiometabolic health? *Arch Dis Child* 2010;95:256-61.
81. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
82. Bradley U, Spence M, Courtney CH, et al. Low-fat versus low-carbohydrate weight reduction diets: effects on weight loss, insulin resistance, and cardiovascular risk: a randomized control trial. *Diabetes* 2009;58:2741-8.
83. de las Fuentes L, Waggoner AD, Mohammed BS, et al. Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2376-81.
84. Garza CA, Pellikka PA, Somers VK, et al. Structural and functional changes in left and right ventricles after major weight loss following bariatric surgery for morbid obesity. *Am J Cardiol* 2010;105:550-6.
85. Chockalingam A, Linden MA, Del Rosario M, Govindarajan G, Dellsperger KC, Thomas TR. Exercise and weight loss improve exercise capacity independent of cardiac function in metabolic syndrome. *Angiology* 2010;61:192-7.
86. Arsenault BJ, Cote M, Cartier A, et al. Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure. *Atherosclerosis* 2009;207:530-3.
87. Yassine HN, Marchetti CM, Krishnan RK, Vrobel TR, Gonzalez F, Kirwan JP. Effects of exercise and caloric restriction on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in older obese adults--a randomized clinical trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:90-5.
88. Picot J, Jones J, Colquitt JL, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1-190, 215-357, iii-iv.
89. Frantz S, Fassnacht M, Allolio B, Bauersachs J. [Obesity and heart failure]. *Internist (Berl)* 2008;49:389-90, 92-3.
90. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-93.
91. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-73.
92. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA* 2003;289:1837-50.
93. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082-90.
94. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:778-85.
95. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.
96. Yancy WS, Jr., Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;140:769-77.

97. Krebs NF, Gao D, Gralla J, Collins JS, Johnson SL. Efficacy and safety of a high protein, low carbohydrate diet for weight loss in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2010;157:252-8.
98. Noakes M, Keogh JB, Foster PR, Clifton PM. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1298-306.
99. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:941-7.
100. Wilmore JH, Despres JP, Stanforth PR, et al. Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study. *Am J Clin Nutr* 1999;70:346-52.
101. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: diagnosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:480-90.
102. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
103. Wood PD. Physical activity, diet, and health: independent and interactive effects. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:838-43.
104. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
105. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1153-67.
106. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 2005;54:2838-43.
107. Matias I, Gonthier MP, Orlando P, et al. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3171-80.
108. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
109. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370:1706-13.
110. Ruilope LM, Despres JP, Scheen A, et al. Effect of rimonabant on blood pressure in overweight/obese patients with/without co-morbidities: analysis of pooled RIO study results. *J Hypertens* 2008;26:357-67.
111. Hollander PA, Amod A, Litwak LE, Chaudhari U. Effect of rimonabant on glycemic control in insulin-treated type 2 diabetes: the ARPEGGIO trial. *Diabetes Care* 2010;33:605-7.
112. Allchurch MH, Benstetter M. The European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of Acomplia. In: Agency EM, ed. London; 2009:1-2.
113. Abmagerungsmittel: EMEA verbietet Acomplia und verzichtet bei Xenical auf Rezeptpflicht 2008. (Accessed 01/02, 2012, at [http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/34163/.](http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/34163/))



114. Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J, et al. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: a practical approach. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:36.
115. Hoffmann R, von Bardeleben S, ten Cate F, et al. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart J* 2005;26:607-16.
116. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:271-8.
117. Florentine MS, Grosskreutz CL, Chang W, et al. Measurement of left ventricular mass in vivo using gated nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:107-12.
118. Semelka RC, Tomei E, Wagner S, et al. Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility of measurements with cine MR imaging. *Radiology* 1990;174:763-8.
119. Schulz-Menger J. Myocardial edema in acute ischemic injury. *JACC Cardiovascular imaging* 2011;4:279-81.
120. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:284-91.
121. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475-87.
122. Wassmuth R, Schulz-Menger J. Cardiovascular magnetic resonance imaging of myocardial inflammation. *Expert review of cardiovascular therapy* 2011;9:1193-201.
123. Schulz-Menger J. [Cardiomyopathies and magnetic resonance imaging]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:2183-6.
124. Strohm O, Schulz-Menger J, Philipp S, et al. Batrial cardiac myxoma. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:119-21.
125. Hombach V. Grundlagen der Magnetresonanztomographie. In: *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2006:1-10.
126. Möller HE. Grundlagen der MRT. In: Mödder U, ed. *Ganzkörper-MR-Tomographie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006:3-10.
127. Rasche V, Bunke J, Merkle N, Schnackenburg B. Signal-Rausch-Verhältnis. In: Hombach V, ed. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer; 2009:18-9.
128. Rasche V, Bunke J, Merkle N, Schnackenburg B. MRT-Pulssequenzen. In: Hombach V, ed. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2009:14-7.
129. Hombach V. MRT-Messesequenzen. In: *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2006:11-20.
130. Spuentrup E, Ruebben A, Schaeffter T, Manning WJ, Gunther RW, Buecker A. Magnetic resonance--guided coronary artery stent placement in a swine model. *Circulation* 2002;105:874-9.
131. Balaban RS, Peters DC. Basic Principles of Cardiovascular Magnetic Resonance. In: Manning WJ, Pennell DJ, eds. *Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010:3-18.
132. Hombach V. Artefakte im MR-Bild und ihre Vermeidung. In: *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2006:63-75.

133. Kauffmann G, Moser E, Sauer R. MR-Spektroskopie. In: Radiologie. 3 ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2006:128.
134. Ginsberg GM, Lim SS, Lauer JA, Johns BP, Sepulveda CR. Prevention, screening and treatment of colorectal cancer: a global and regional generalized cost effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 2010;8:2.
135. U.S. Obesity Trends. Centers for Disease Control and Prevention, 2011. (Accessed 01/09, 2012, at <http://www.cdc.gov/obesity/data/trends.html>.)
136. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. WHO, 2011. (Accessed 01/09, 2012, at [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/).)
137. Papavassiliu T, Kuhl HP, Schroder M, et al. Effect of endocardial trabeculae on left ventricular measurements and measurement reproducibility at cardiovascular MR imaging. *Radiology* 2005;236:57-64.
138. Masshoff W, Scheidt D, Reimers HF. [Quantitative determination of adipose and myocardial tissue in cadaver hearts]. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1967;342:184-9.
139. Kawaji K, Codella NCF, Prince MR, et al. Automated Segmentation of Routine Clinical Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Circulation Cardiovascular Imaging* 2009:1-28.
140. Roes SD, Alizadeh Dehnavi R, Westenberg JJM, et al. Assessment of Aortic Pulse Wave Velocity and Cardiac Diastolic Function in Subjects With and Without the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2008:1442-44.
141. Paelinck BP, Lamb HJ, Bax JJ, Van der Wall EE, de Roos A. Assessment of diastolic function by cardiovascular magnetic resonance. *American Heart Journal* 2002:198-205.
142. Dulce MC, Mostbeck GH, Friese KK, Caputo GR, Higgins CB. Quantification of the Left-Ventricular Volumes and Function with Cine Mr-Imaging - Comparison of Geometric-Models with 3-Dimensional Data. *Radiology* 1993;188:371-6.
143. Dinh HV, Alvergue J, Sayre J, et al. Isovolumic Cardiac Contraction on High-Temporal-Resolution Cine MR Images: Study in Heart Failure Patients and Healthy Volunteers. *Radiology* 2008.
144. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2005:775-82.
145. Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of Cardiovascular Outcomes With Left Atrial Size. *Journal of the American College of Cardiology* 2006:1018-23.
146. Ristow B, Ali S, Whooley MA, Schiller NB. Usefulness of left atrial volume index to predict heart failure hospitalization and mortality in ambulatory patients with coronary heart disease and comparison to left ventricular ejection fraction (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2008;102:70-6.
147. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E462-8.
148. Utz W, Engeli S, Haufe S, et al. Myocardial steatosis, cardiac remodelling and fitness in insulin-sensitive and insulin-resistant obese women. *Heart* 2011;97:1585-9.
149. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70.

150. Ciampelli M, Leoni F, Cucinelli F, et al. Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1398-406.
151. Herdy AH, Uhlendorf D. Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. *Arq Bras Cardiol* 2011;96:54-9.
152. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:417-26.
153. Maceira AM, Cosin-Sales J, Roughton M, Prasad SK, Pennell DJ. Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:65.
154. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
155. Peterson LR, Soto PF, Herrero P, et al. Impact of gender on the myocardial metabolic response to obesity. *JACC Cardiovascular imaging* 2008;1:424-33.
156. Sanofi-Aventis stoppt klinische Tests mit Appetitzügler Acomplia 2008. (Accessed 01/02, 2012, at <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/34276/>.)
157. Lenz M, Richter T, Muhlhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:641-8.
158. Hammer S, Snel M, Lamb HJ, et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1006-12.
159. Crowe TC. Safety of low-carbohydrate diets. *Obes Rev* 2005;6:235-45.
160. Kosmala W, O'Moore-Sullivan T, Plaksej R, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Improvement of left ventricular function by lifestyle intervention in obesity: contributions of weight loss and reduced insulin resistance. *Diabetologia* 2009;52:2306-16.
161. Watts GF, Marwick TH. Ventricular dysfunction in early diabetic heart disease: detection, mechanisms and significance. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:537-40.
162. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1793-9.
163. Kankaanpaa M, Lehto HR, Parkka JP, et al. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4689-95.
164. Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relations of left ventricular mass to fat-free and adipose body mass: the strong heart study. The Strong Heart Study Investigators. *Circulation* 1998;98:2538-44.
165. Collis T, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the strong heart study. *Circulation* 2001;103:820-5.
166. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, et al. Relationship of insulin sensitivity and left ventricular mass in uncomplicated obesity. *Obes Res* 2003;11:518-24.
167. Okere IC, Young ME, McElfresh TA, et al. Low carbohydrate/high-fat diet attenuates cardiac hypertrophy, remodeling, and altered gene expression in hypertension. *Hypertension* 2006;48:1116-23.

168. Duda MK, O'Shea KM, Lei B, et al. Low-carbohydrate/high-fat diet attenuates pressure overload-induced ventricular remodeling and dysfunction. *J Card Fail* 2008;14:327-35.
169. DeMaria AN, Neumann A, Lee G, Fowler W, Mason DT. Alterations in ventricular mass and performance induced by exercise training in man evaluated by echocardiography. *Circulation* 1978;57:237-44.
170. Schrauwen-Hinderling VB, Hesselink MK, Meex R, et al. Improved ejection fraction after exercise training in obesity is accompanied by reduced cardiac lipid content. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1932-8.
171. Hsuan CF, Huang CK, Lin JW, et al. The Effect of Surgical Weight Reduction on Left Ventricular Structure and Function in Severe Obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010.
172. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1972-82.
173. Posina K, Passick M, Reichek N, Cao JJ. Left atrial volume measurement with magnetic resonance imaging: a comparison of biplane, short axis and long axis methods. In: Abstracts of the 2011 SCMR/Euro CMR Joint Scientific Sessions Roslyn: Saint Francis Hospital; 2011.
174. Haufe S, Engeli S, Budziarek P, et al. Cardiorespiratory fitness and insulin sensitivity in overweight or obese subjects may be linked through intrahepatic lipid content. *Diabetes* 2010;59:1640-7.
175. Alexander JK. Obesity and the heart. *Heart Dis Stroke* 1993;2:317-21.
176. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 2001;38:429-33.
177. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225-36.
178. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-65.
179. Singh B, Mohan JC. Atrioventricular valve orifice areas in normal subjects: determination by cross-sectional and Doppler echocardiography. *Int J Cardiol* 1994;44:85-91.
180. Djavidani B, Debl K, Lenhart M, et al. Planimetry of mitral valve stenosis by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2048-53.
181. Sonne C, Sugeng L, Watanabe N, et al. Age and body surface area dependency of mitral valve and papillary apparatus parameters: assessment by real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:287-94.
182. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:800-8.
183. Oguzhan A, Arinc H, Abaci A, et al. Preload dependence of Doppler tissue imaging derived indexes of left ventricular diastolic function. *Echocardiography* 2005;22:320-5.
184. Persson H, Lonn E, Edner M, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:687-94.
185. Mendoza DD, Codella NC, Wang Y, et al. Impact of diastolic dysfunction severity on global left ventricular volumetric filling - assessment by automated segmentation of

- routine cine cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:46.
186. Fujita N, Hartiala J, O'Sullivan M. Assessment of left ventricular diastolic function in dilated cardiomyopathy with cine magnetic resonance imaging: effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor, benazepril. *Am Heart J* 1993;171-8.
187. Bergstrom A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlstrom U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail* 2004;6:453-61.
188. Paelinck BP, de Roos A, Bax JJ, et al. Feasibility of tissue magnetic resonance imaging: a pilot study in comparison with tissue Doppler imaging and invasive measurement. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1109-16.
189. Shapiro LM, McKenna WJ. Left ventricular hypertrophy. Relation of structure to diastolic function in hypertension. *Br Heart J* 1984;51:637-42.
190. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function: a population-based study. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:51-6.
191. Chadha DS, Gupta N, Goel K, et al. Impact of obesity on the left ventricular functions and morphology of healthy Asian Indians. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:151-8.
192. Pascual M, Pascual DA, Soria F, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart* 2003;89:1152-6.
193. Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart* 2003;89:1127-9.
194. Hammer S, van der Meer RW, Lamb HJ, et al. Short-term flexibility of myocardial triglycerides and diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E714-8.
195. van der Meer RW, Rijzewijk LJ, de Jong HW, et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009;119:2069-77.
196. Zeybek C, Aktuglu-Zeybek C, Onal H, Altay S, Erdem A, Celebi A. Right ventricular subclinical diastolic dysfunction in obese children: the effect of weight reduction with a low-carbohydrate diet. *Pediatr Cardiol* 2009;30:946-53.
197. Sherazi S, Zareba W. Diastolic heart failure: predictors of mortality. *Cardiology journal* 2011;18:222-32.
198. Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM, et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. *Circ Res* 2005;96:225-33.
199. Chiu HC, Kovacs A, Ford DA, et al. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. *The Journal of clinical investigation* 2001;107:813-22.
200. Bilet L, van de Weijer T, Hesselink MK, et al. Exercise-induced modulation of cardiac lipid content in healthy lean young men. *Basic Res Cardiol* 2011;106:307-15.
201. van der Meer RW, Hammer S, Lamb HJ, et al. Effects of short-term high-fat, high-energy diet on hepatic and myocardial triglyceride content in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2702-8.

## **8 *Curriculum Vitae***

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

## 9 Publikationen

1. Utz W, Engeli S, Haufe S, Kast P, Hermsdorf M, Wiesner S, Pofahl M, **Traber J**, Luft FC, Boschmann M, Schulz-Menger J, Jordan J. Myocardial steatosis, cardiac remodelling and fitness in insulin-sensitive and insulin-resistant obese women. *Heart* 2011;97:1585-9.
2. Haufe S, Utz W, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Pofahl M, **Traber J**, Haas V, Hermsdorf M, Mähler A, Busjahn A, Wiesner S, Otto C, Mehling H, Luft FC, Boschmann M, Schulz-Menger J, Jordan J. Left ventricular mass and function with reduced-fat or reduced-carbohydrate hypocaloric diets in overweight and obese subjects. *Hypertension* 2012;59:70-5.
3. Utz W, Engeli S, Haufe S, Kast P, Böhnke J, Haas V, Hermsdorf M, Wiesner S, Pofahl M, **Traber J**, Luft FC, Boschmann M, Jordan J, Schulz-Menger J. Moderate dietary weight loss reduces myocardial steatosis in obese and overweight women. *Int J Cardiol* 2012 Apr 9. [Epub ahead of print]

## **10 Erklärung**

„Ich, Julius Simon Traber, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einsatz der Kardialen Magnetresonanztomographie zur Detektion kardialer Veränderungen bei Adipositas“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift



## **11 Danksagung**

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Jeanette Schulz-Menger, die mich mit außergewöhnlich großem Engagement, viel Geduld und Beharrlichkeit bei der Erstellung der Dissertation begleitet hat. Durch sie habe ich gelernt wissenschaftlich zu denken und zu handeln. Ich bewundere ihr unermüdliches Streben im Team etwas zu bewegen.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. Wolfgang Utz, der mir den Zugang zur kardialen Magnetresonanz geebnet und mich mit Ideen, fachlichem Rat und konstruktiver Kritik geleitet hat.

Die vollkommene Unterstützung meiner Eltern in menschlich-moralischer, fachlicher und nicht zuletzt auch finanzieller Hinsicht ermöglicht es mir überhaupt erst, mich unbeschwert mit dem auseinanderzusetzen, was mich interessiert. Ihr kritischer, unverblümter Blick auf die Dinge -stets das Beste für mich vor Augen- hilft mir die richtigen Entscheidungen zu treffen. Ich danke ihnen von ganzem Herzen.

Die Medizin und die Wissenschaft haben die Tendenz vereinnahmend zu sein. Die Leidtragende in diesem Fall ist meine Freundin Jana. Für ihr Verständnis, ihre Geduld mit mir und ihre Unterstützung möchte ich mich herzlich bei ihr bedanken.