

Herz 2015 · [Suppl 3] 40:282–290
 DOI 10.1007/s00059-014-4146-6
 Eingegangen: 10. Dezember 2013
 Überarbeitet: 24. Juli 2014
 Angenommen: 31. Juli 2014
 Online publiziert: 3. September 2014
 © Urban & Vogel 2014

M. Niemann^{1,2,3,4} · H. Alkadhi⁵ · A. Gotschy^{1,2} · S. Kozerke^{1,6} · R. Manka^{1,2,5}

¹ Institut für Biomedizinische Technik, Universität und ETH Zürich, Zürich

² Klinik für Kardiologie, Universitäres Herzzentrum, Universitätsspital Zürich, Zürich

³ Abt. f. Innere Medizin I, Universität Würzburg, Würzburg

⁴ Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Universität Würzburg, Würzburg

⁵ Institut f. Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

⁶ Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering, King's College London, London

Epikardiales Fett

Bildgebung und Bedeutung für Erkrankungen des kardiovaskulären Systems

Fett wird seit der Entdeckung des ob-Gen-Produkts Leptin als endokrines Organ angesehen [1, 2]. Zunächst führte diese Entdeckung dazu, dass die Theorie der Energiehomöostase mittels Feedback an den Hypothalamus durch ein peripher zirkulierendes Protein wiederbelebt und genauer untersucht wurde [3, 4]. In der Folge wurden immer neue Faktoren/Moleküle (sog. Adipokine) entdeckt, die vom Fettgewebe sezerniert werden und eine autokrine, parakrine oder systemische Wirkung entfalten [5]. Schnell wurde klar, dass diese Faktoren bei der Entstehung des metabolischen Syndroms eine entscheidende Rolle spielen könnten [6]. Auch die Unterschiede von braunem und weißem Fett traten wieder vermehrt in den Fokus des Interesses [7, 8]. Eine besondere Bedeutung erlangte hierbei das spezielle Kompartiment des epikardialen Fetts.

Dieser Review will einen Überblick über die bildmorphologische Bestimmung des epikardialen Fetts und dessen Bedeutung für ausgewählte kardiovaskuläre Erkrankungen geben.

Das Kompartiment des epikardialen Fetts

Perikardiales Fett setzt sich aus dem epikardialen und dem parakardialen Fett zusammen [9]. Das parakardiale Fett „sitzt außen“ auf dem Perikard und gehört zum mediastinalen Fettgewebe; entwicklungs- geschichtlich stammt es aus den primi-

tiven thorakal-mesenchymalen Zellen, die sowohl das parietale äußere Perikard als auch die Thoraxwand bilden [5]. Das für die Betrachtung kardiovaskulärer Erkrankungen entscheidende Kompartiment ist das epikardiale Fett, das eine Assoziation zum viszeralen Fett aufweist und embryologisch aus dem splanchnopleurischen Mesoderm stammt (intestinal assoziiert; [9, 10]).

Anatomie

Das epikardiale Fett befindet sich zwischen dem Myokard und dem viszeralem Perikard [11]. Es ist nicht gleichmäßig über die kardiale Oberfläche verteilt. Eine besonders starke Akkumulation findet sich in den atrioventrikulären und interventrikulären Sulci und in der freien Wand des rechten Ventrikels [11, 12]. Ferner zeigen sich größere Ansammlungen um die Aufzweigungen der großen Koronararterien, um die Vorhöfe und Vorhoföhre und den linksventrikulären Apex [11, 12]. Eine kleine Menge an epikardialem Fett zieht direkt vom Epikard zum Myokard, der Adventitia der Koronargefäße folgend [5, 11].

Shirani und Kollegen konnten zeigen, dass das epikardiale Fett insgesamt rund 80% des Myokards umgibt [13]. Nach einer Studie von Doesch et al. [14] trägt es zu 15% zum Gewicht des Myokards bei [entspricht 20% der Masse des linken Ventrikels (LV)]. Allerdings wurden vereinzelt auch Werte bis 50% Masseanteil bei aut-

optischen Herzen berichtet [13]. Das epikardiale Fett weist eine gemeinsame Blutversorgung mit dem darunterliegenden Myokard auf, ferner besteht keine Abtrennung des Fettgewebes vom Myokard, wie dies beim Skelettmuskel der Fall ist (keine Faszien; [11, 15, 16]).

In einigen Studien zeigte sich ein höherer Anteil des epikardialen Fetts bei Frauen im Vergleich zu Männern [17, 18, 19]. Andere Studien dagegen zeigten eine ausgeglichene Verteilung zwischen Männern und Frauen [13, 20].

Das linke Herz zeigt einen niedrigeren Prozentsatz von Fett zu Myokard als das rechte Herz, aber ungefähr die gleiche Fettmasse wie das rechte [18]. Eine Arbeit von Corradi et al. [18] konnte zeigen, dass dieser Fett-Muskel-Quotient auch bei myokardialen Infarkten und einer Hypertrophie stabil bleibt. Die Autoren untersuchten hierfür 4 Gruppen [18]:

- Patienten mit einer isolierten linksventrikulären Hypertrophie,
- Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie, jedoch ohne Hypertrophie,
- eine Gruppe von ischämisch-hypertrophierten Patienten,
- gesunde Kontrollen.

Zwar zeigte sich die Gesamtmasse des epikardialen Fetts in der reinen Hypertrophiekohorte und bei den ischämisch-hypertrophierten Patienten signifikant erhöht, allerdings fand sich unter allen 4 Gruppen kein signifikanter Unter-

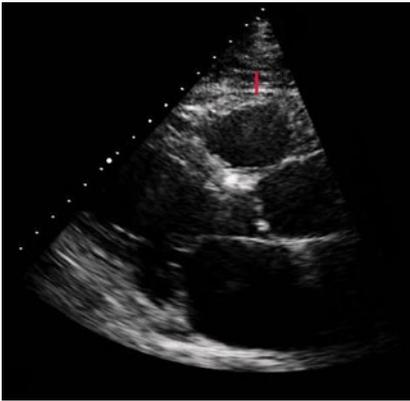


Abb. 1 ▲ Echokardiographie: parasternale lange Achse eines Patienten mit deutlich sichtbarem epikardialen Fett vor dem rechten Ventrikel; Standbild mit einer Messmöglichkeit der Dicke des epikardialen Fetts in der Langachse (roter Balken)

schied bezüglich des Quotienten von Fett zu Myokard [18].

Epikardiales Fett – ein endokrines Organ

Das epikardiale Fett wird aufgrund seiner parakrinen, autokrinen und systemischen Wirkungen als endokrines Organ angesehen, dem sowohl schützende als auch schädigende Effekte zugeschrieben werden [21]. Zu den schützenden Effekten zählen seine Eigenschaft als Puffer zwischen Myokard und vaskulärem Bett (Verhinderung einer zu starken Torsionierung), seine Funktion als anatomische Leitschiene für die kardialen/sympathischen Nerven(-fasern) und die Übernahme einiger Aufgaben im Fettmetabolismus [5]. Zu den „Benefit“-Aufgaben des epikardialen Fetts im Fettmetabolismus gehören die Speicherung von freien Triglyzeriden bei (Über-)Angebot und die Abgabe bei Bedarf – ebenso schützt das epikardiale Fett durch Aufnahme vor Exzessen von freien Fettsäuren, die gemeinhin als arrhythmieassoziiert gelten [22, 23]. Dies ist möglich, da das epikardiale Fett eine 2-fach höhere Lipogenese und Lipolyse als andere Fettorgane zeigt [24]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine positive Korrelation zwischen dem epikardialen Fettvolumen (EFV) und den Triglyzeriden bei Athleten und Normalpersonen besteht [24]. Dies kann als weiteres Indiz für die enge Verknüpfung des

epikardialen Fetts mit dem Triglyzeridstoffwechsel angesehen werden.

Neben den beschriebenen Funktionen wird beim epikardialen Fett auch ein Schutz der Koronarien und des darunterliegenden Myokards vor Kälte diskutiert [9]. Dies würde eine funktionelle Nähe des epikardialen Fetts zum braunen Fettgewebe nahelegen, wie es bei Neugeborenen angetroffen wird. Unterstützt wird diese These dadurch, dass das epikardiale Fett entwicklungsgeschichtlich eine starke Assoziation zum braunen Fettgewebe zeigt [5].

Im Zentrum der schädlichen Effekte stehen vor allem die parakrinen Effekte auf die Koronarien und das Myokard sowie systemisch inflammatorische Effekte [16]. Diese Effekte werden durch die Ausschüttung verschiedenster aktiver Metabolite verursacht: Interleukine, Chemokine, endotheliale Wachstumsfaktoren, „plasminogen activator-inhibitor 1“, Leptin und Adiponektin [5].

Sog. Adipozytokine können das Membranpotential z. B. durch Verminderung des kardialen Ausstroms von K^+ -Ionen verändern [25]. Hierbei wurde festgestellt, dass eine stärkere Suppression des Ausstroms durch epikardiale im Vergleich zu peripheren Fettzellen *in vitro* zu erreichen ist [25]. Dies könnte ein möglicher Mechanismus für die beobachtete Assoziation von epikardialen Fett und Arrhythmien sein – trotz des schützenden Effekts der Reduktion freier Fettsäuren durch das epikardiale Fett.

Messverfahren

Generell gilt, dass die in der Literatur beschriebenen Grenzwerte für die Korrelation von epikardialen Fett(-volumen) zu diversen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems stark schwankend sind und keine Einigkeit über die zu verwendende Untersuchungsmodalität und die für die jeweilige Modalität zu verwendende Messmethode besteht.

Echokardiographie

Nach Iacobellis sollte das epikardiale Fett in der Echokardiographie vor der freien Wand des rechten Ventrikels endsystolisch in der parasternalen kurzen oder lan-

gen Achse gemessen werden [26]. Dies gilt als die geläufigste Vorgehensweise in der Echokardiographie, andere Autoren haben allerdings bisweilen auch eine enddiastolische Bestimmung des epikardialen Fetts empfohlen (■ **Abb. 1**; [27, 28]). Echokardiographisch ist häufig die Diskrimination des epikardialen Fetts vom parakardialen Fett schwierig; ferner sollte bedacht werden, dass durch die Messung vor dem rechten Ventrikel nur ein kleiner Ausschnitt der Gesamtmasse/des Gesamtvolumens des epikardialen Fetts erfasst werden kann.

Wichtig für die tägliche Praxis ist ebenfalls die Abgrenzung des epikardialen Fetts von einem Perikarderguss. Bei einem Perikarderguss persistiert über den gesamten Herzzyklus ein echofreier Raum, der jedoch in der Größe variabel ist, wie schon 1974 von Horowitz und Kollegen gezeigt werden konnte [29]. Ebenfalls wurden schon in dieser Arbeit 2 Fälle beschrieben, die ein fibrotisch-kalzifiziertes Perikard aufwiesen und ebenfalls eine Persistenz eines perikardialen Raums, jedoch keine Größenvarianz über den Herzzyklus zeigten. Auch beim epikardialen Fett findet sich keine Größenvarianz über den Herzzyklus. Das Kriterium der Größenvarianz ist umso bedeutsamer, sollte sich in der Echokardiographie sowohl posterior als auch anterior ein solcher relativ echofreier Raum zeigen. Dann ist der Erguss schwieriger vom (oft ubiquitären) epikardialen Fett abzugrenzen, als wenn der Erguss nur streng posterior lokalisiert ist [29]. Bisweilen kann es hilfreich sein, bei der Untersuchung den „gain“ kurzfristig deutlich zu erhöhen, um einen Perikarderguss (meist deutlich echoärmer oder echofrei) vom epikardialen Fett zu unterscheiden. Zur weiteren Differenzierung kann unter anderem die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT) oder unter Umständen die Fluoroskopie hilfreich sein, Letztere insbesondere für das „guiding“ bei Interventionen (Perikardiozentese; [30]).

Computertomographie

Mittels CT ist eine Volumetrie des epikardialen Fetts möglich [31]. In einer aktuellen Validierungsstudie von Elming wur-

den das epikardiale und das parakardiale Fett zusammengefasst und ein Volumetrievergleich mit der kardialen MRT durchgeführt [31]. Ein Beispiel für eine solche Volumetrie zeigt **Abb. 2**. In der Studie von Elming wurden 54 Patienten nach ST-Hebungs-Infarkt untersucht. Hierbei zeigte sich ein mittleres „gesamt“-kardiales Fettvolumen von 175 ml in der Mehrzeilen-CT, bei der Wahl eines oberen Grenzwerts für Fett von -70 Hounsfield-Einheiten (HU) und einem unteren Grenzwert von -190 HU. Dieses Volumen zeigte eine gute Korrelation mit dem in der kardialen MRT ermittelten Volumen von 153 ml [31]. Der höhere Wert für die CT-Messung ist am ehesten in der beschriebenen Zusammenfassung von epikardialem und parakardialem Fett zu einem Gesamtvolumen begründet. Andere Studien führten ähnlich der im nächsten Abschnitt beschriebenen Methode für die MRT eine Volumetrie für das epikardiale Fett in der CT durch. Hierbei wird von einigen Gruppen ein Aufsummieren der manuell umfahrenen Fettflächen, multipliziert mit der Schichtdicke über die einzelnen Schichten, durchgeführt [32, 33], andere verwenden semiautomatische Erkennungsverfahren, die helfen sollen, Perikardgrenzen zu detektieren und so eine Abgrenzung zum parakardialen Fett zu ermöglichen [34, 35].

Magnetresonanztomographie

Die kardiale MRT wird insbesondere durch die Möglichkeit der gewebespezifischen Darstellung mittels T1- und T2-Wichtung als Goldstandard für die Bestimmung des EFV angesehen [31]. Es hat sich die Bestimmung des epikardialen Fetts nach Flüchter etabliert [36]. Diese Methode basiert auf einer Volumetrie mittels einer modifizierten Simpson-Methode in den Kurzschnittschnitten (**Abb. 3**; [36]). Die Studie umfasste 43 herzinsuffiziente Patienten und 28 Kontrollpersonen, bei denen die Volumetriemethode mit einer 1-dimensionalen Messung (Vierkammer bzw. Kurzschnitt) verglichen wurde. Es ergab sich eine signifikante Überlegenheit der Volumetriemethode [36]. Klinisch zeigte sich interessanterweise ein geringeres EFV bei den Herzinsuffizienten im Vergleich zu den Kont-

Herz 2015 · [Suppl 3] 40:282–290 DOI 10.1007/s00059-014-4146-6
© Urban & Vogel 2014

M. Niemann · H. Alkadhi · A. Gotschy · S. Kozerke · R. Manka Epikardiales Fett. Bildgebung und Bedeutung für Erkrankungen des kardiovaskulären Systems

Zusammenfassung

Fett wird seit der Entdeckung des ob-Gen-Produkts Leptin als endokrines Organ angesehen. Insbesondere dem epikardialen Fett ist in den letzten Jahren vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt worden. Das epikardiale Fett nimmt Aufgaben im Fettmetabolismus wahr, jedoch werden ihm auch schädliche parakrine, autokrine und systemische Wirkungen zugeschrieben. Die bildmorphologische Bestimmung des epikardialen Fettvolumens gelingt mittels der Echokardiographie, der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie. In diesem Review sollen zunächst grundlegende Betrachtungen der Physiologie und Pathophysiologie des epikardialen Fetts skizziert werden.

Der Schwerpunkt des Reviews liegt dann auf der Vorstellung der Messmethoden des epikardialen Fetts mittels der einzelnen Bildgebungsmodalitäten und einem Literaturüberblick der Assoziationen des epikardialen Fetts zu Erkrankungen des kardiovaskulären Systems wie dem metabolischen Syndrom, der Herzinsuffizienz und der koronaren Herzkrankheit.

Schlüsselwörter

Fettmetabolismus · Pathophysiologie · Kardiale Magnetresonanztomographie · Kardiale Bildgebung · Kardiovaskuläre Erkrankungen

Epicardial fat. Imaging and implications for diseases of the cardiovascular system

Abstract

Since the discovery of the obese (ob) gene product leptin, fat has been considered an endocrine organ. Especially epicardial fat has gained increasing attention in recent years. The epicardial fat plays a major role in fat metabolism; however, harmful properties have also been reported. Echocardiography, computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging are the non-invasive tools used to measure epicardial fat volume. This review briefly introduces the basic physiological and pathophysiological consider-

ations concerning epicardial fat. The main issue of this review is the presentation of non-invasive measurement techniques of epicardial fat using various imaging modalities and a literature overview of associations between epicardial fat and common cardiovascular diseases.

Keywords

Fat metabolism · Pathophysiology · Magnetic resonance imaging · Imaging techniques · Cardiovascular diseases

rollpersonen [36]. Aufgrund der universellen Wahlmöglichkeit der Schnittebene ist auch eine Volumetrie des parakardialen Fetts oder die Analyse regionaler Fettansammlungen um die Koronarien in der MRT (vergleichbar der CT) möglich. Es gilt zu beachten, dass auch bei verschiedenen Erkrankungen, insbesondere bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC), eine Fettmetaplasie des Myokards auftreten kann. Bisweilen lassen sich auch „Fettstraßen“ von epikardial ins Myokard verfolgen. Dies sollte bei der Volumetrie des epikardialen Fetts bedacht werden [37].

Zusätzlich zu den üblichen T1/T2-Aufnahmen kann in der MRT auch eine Unterscheidung von Molekülen, insbe-

sondere von Wasser und Fett, mit gesonderten Verfahren erreicht werden [DIXON oder Ideal („iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation“)] [38]. Für genauere Ausführungen zu diesem Thema sei auf die entsprechende Literatur verwiesen [39, 40, 41, 42].

Epikardiales Fett und Herzinsuffizienz

Neben der bereits erwähnten Studie von Flüchter untersuchten auch andere Zentren den Zusammenhang zwischen einer Herzinsuffizienz und dem EFV. In einer 2010 veröffentlichten Studie von Dotsch und Kollegen wurden 66 Patienten



Abb. 2 ▲ Computertomographie, axialer Schnitt auf Herzhöhe (entsprechend einem angulierten Vierkammerblick): Gemäß der Methode nach Elming ist mittels Hounsfield-Einheiten (HU) eine Volumetrie des gesamten parakardialen Fetts möglich; das Fett befindet sich innerhalb der roten Markierungen (dunklere Darstellung)

(54 Männer und 12 Frauen, mittleres Alter 63 ± 2 Jahre) eingeschlossen, die eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion von 35% oder weniger für mehr als 1 Jahr aufwiesen [14]. Ferner wurde diese Kohorte in ischämische und nicht-ischämische Patienten unterteilt. Mittels „black-blood“-T1-gewichteten Multislice-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen wurde dann in Anlehnung an Flüchter das EFV in der kardialen MRT bestimmt [14]. Hierbei wurde eine modifizierte Bestimmung nach Simpson durch Integration über die Kurzachsen verwendet: In der Enddiastole wurde das epikardiale Fett um den linken und rechten Ventrikel volumetriert und mit der Schichtdicke multipliziert. Schließlich erbrachte dies das gesamte EFV, das für die Bestimmung der Masse des epikardialen Fetts mit $0,92 \text{ g/cm}^3$ (dem spezifischen Gewicht von Fett) multipliziert wurde [14]. Die Studie zeigte, dass die linksventrikuläre enddiastolische Masse der einzige unabhängige Prädiktor für das indexierte EFV war. Diese positive Korrelation zwischen linksventrikulärer Masse und indexierter epikardialer Fettmasse war sowohl bei Kontrollpersonen als auch bei Herzinsuffizienten gegeben [14]. Allerdings zeigten Gesunde im Vergleich zu Patienten mit einer Herzinsuffizienz einen höheren Quotienten aus epikardialer Fettmasse und myokardialer Masse [14]. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patienten mit einer ischämischen und denjenigen mit einer

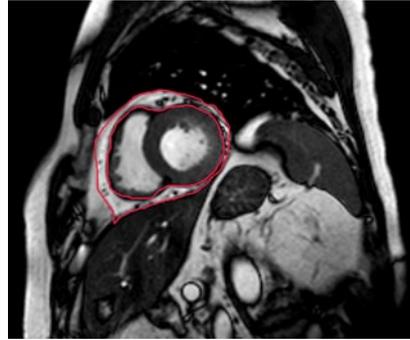


Abb. 3 ▲ Magnetresonanztomographie, Kurzachsenschnitt auf midventrikulär-apikaler Ventrikelhöhe: Links im Bild der rechte, rechts im Bild der linke Ventrikel; die roten Umrandungen hüllen das epikardiale Fett ein. Nach der Methode von Flüchter et al. [36] würde zur Gesamtvolumenbestimmung des epikardialen Fetts ein Aufsummieren der Einzelvolumina über alle Kurzachsenschnitte erfolgen

nichtischämischen Genese der Herzinsuffizienz [14]. Dies könnte bedeuten, so spekulieren die Autoren, dass bei vermindertem epikardialen Fett der erniedrigte Quotient von epikardialer Fettmasse/myokardialer Masse einen verringerten Puffer bei einem Exzess freier Fettsäuren bietet [14]. Allgemein könnte eine geringere Ausgleichsmöglichkeit für sich ändernde kardiale Energie- und Stoffwechselprozesse bei Herzinsuffizienten aufgrund des verminderten epikardialen Fetts vorliegen. In einer Folgestudie von 2013 konnten die Autoren mittels kardialer MRT zeigen, dass auch bei einem großen Kollektiv von 112 Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) im Vergleich zu 48 Kontrollpersonen ein deutlich erniedrigtes EFV zu finden war [43]. Auch hier zeigte sich für die beiden Gruppen ein positiver Zusammenhang zwischen der Masse und den Volumina des linken Ventrikels und dem EFV [43]. Die Erniedrigung des EFV im Vergleich zu Gesunden war unabhängig von der Funktionseinschränkung des linken Ventrikels der Patienten (im besagten Kollektiv fanden sich Patienten mit einer mittelgradig oder hochgradig reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion; [43]).

Epikardiales Fett und metabolisches Syndrom

Es existieren verschiedene Definitionen des metabolischen Syndroms. Nach den

NCEP-AT-III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)-Kriterien von 2001 werden 3 der folgenden 5 „Lebensstilrisikofaktoren“ für die Diagnose eines metabolischen Syndroms gefordert:

- Hüftumfang $\geq 102 \text{ cm}$ bei Männern oder $\geq 88 \text{ cm}$ bei Frauen;
- Hypertriglyceridämie (Triglyzeride $> 150 \text{ mg/dl}$);
- Hyperlipidämie (HDL-C $< 40 \text{ mg/dl}$ bei Männern und $< 50 \text{ mg/dl}$ bei Frauen);
- hoher Blutdruck (definiert als RR $\geq 130/85 \text{ mmHg}$) oder Einnahme einer blutdrucksenkenden Medikation;
- Nüchtern-Plasmaglukose $\geq 110 \text{ mg/dl}$.

Generell wird bezüglich der Bewertung und Einordnung des epikardialen Fetts diskutiert, ob dieses „lediglich“ mit anderen Risikofaktoren assoziiert ist oder ob das epikardiale Fett als „eigenständiger Risikofaktor“ anzusehen ist. Manche Arbeiten suggerieren, dass das epikardiale Fett desto dicker ist, je mehr Komponenten des metabolischen Syndroms vorliegen. Von einigen Autoren wird eine Assoziation mit Hypertonie, Adipositas, Serumtriglyzeriden, Hüftumfang, Alter und Geschlecht vertreten, andere Arbeiten sehen keinerlei Assoziation mit Risikofaktoren für das metabolische Syndrom [26, 44, 45, 46, 47, 48, 49]. Ferner wird diskutiert, ob das epikardiale Fett ein Marker für den inflammatorischen Status bei Patienten mit metabolischem Syndrom ist [50]. In einer kürzlich erschienenen Studie von Manco und Kollegen konnte gezeigt werden, dass sich schon bei jungen übergewichtigen Patienten um das 11. Lebensjahr mit einer Insulinresistenz ein höheres EFV (bestimmt mittels MRT) finden lässt als bei übergewichtigen Patienten, die insulinresistent sind [51]. In einer Interventionsstudie an 12 Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigte sich durch eine intensivierte Sporttherapie zwar eine Verringerung des viszeralen und parakardialen Fetts in der MRT, allerdings keine Abnahme des epikardialen Fetts. Eine sehr schöne Übersicht zur bildmorphologischen Beurteilung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit metabolischem

Tab. 1 Studienübersicht zur möglichen Assoziation von epikardialem Fett und koronarer Herzerkrankung

Studie	n	Parameter	Ergebnis
Echokardiographie			
Ahn, 2008 [55]	527	EFT und CAD $\geq 50\%$	OR 3,36, CO EFT >3,0 mm diastol.
Jeong, 2007 [67]	203	EFT und CAD $\geq 20\%$	OR 10,53, CO EFT >7,5 mm diastol.
Yun, 2009 [68]	153		OR 11,53, CO EFT >2,6 mm diastol.
Eroglu, 2009 [56]	150		OR 4,57, CO EFFT >5,4 mm diastol.
Nabati, 2013 [53]	143	EFT und CAD	Korrelation mit der Schwere der CAD bzw. signifikanter Unterschied der EFT zw. Patienten mit CAD und ohne CAD
Park, 2010 [69]	643		
Shemirani, 2012 [70]	315		
Natale, 2009 [54]	459	EFT, Arteriensteifigkeit	Korrelation mit der Steifigkeit der Karotiden
Sade, 2009 [57]	68	EFT	Assoziation mit mikrovaskulärer Dysfunktion, erniedrigter koronarer Flussreserve bei Frauen
Chaowalit, 2006 [27]	129	EFT und CAD $\geq 50\%$	Kein Zusammenhang
Mustelier, 2011 [71]	250	EFT und CAD $\geq 50\%$	OR 1,27, CO EFT >5,2 mm systolisch
Nelson, 2011 [72]	356	EFT, Kalzium-Score	Kein Zusammenhang
Computertomographie			
Cheng, 2010 [73]	232	EFV	OR für "major cardiac events" 1,74
Shmilovich, 2011 [74]	232		OR für "major cardiac events" 2,8
Bettencourt, 2011 [75]	215	EFV, Kalzium-Score	Positive Korrelation des EFV und des Kalzium-Scores
Dey, 2010 [76]	201		
Rosito, 2008 [77]	1155		
Sarin, 2008 [78]	151		
Yerramasu, 2012 [64]	333		
Alexopoulos, 2010 [79]	214	EFV >71 cm ³	Vorliegen von Plaques, OR 3,9
Schlett, 2012 [80]	358	EFV	Marker für Hochrisiko-Plaques bzw. Anzahl der Plaques
Greif, 2009 [58]	286		Marker für kalzifizierte Plaques, OR 1,4
Ito, 2012 [61]	117		
Oka, 2011 [81]	357		
Ding, 2008 [82]	398		
Greif, 2009 [58]	286	EFV	Positive Korrelation mit der Anzahl der von Stenosen betroffenen Koronarsegmente
Ito, 2012 [61]	117	EFV	Positive Korrelation mit der ACS-Rate
Harada, 2011 [83]	170		
Ueno, 2009 [84]	71	EFV	OR 4,64 für chronischen Koronarverschluss
deVos, 2008 [59]	573	EAT	Korrelation mit vaskulären Risikofaktoren
Liu, 2011 [85]	1414		
Ding, 2009 [86]	998	EFV	OR für CAD erhöht
Mahabadi, 2009 [87]	1267		
Ito, 2012 [60]	1308	EFV, Kalzium Score	Kalzium-Score von 0 schließt CAD nicht aus, Kombination von EFV und weiteren Risikoparametern hilfreich für die Detektion von CAD
Nakanishi, 2011 [63]	375	EFV	Bei intermediärem CAD-Risiko ist eine Zunahme des EFV im Verlauf mit erhöhtem kardialen Risiko vergesellschaftet
Nakazato, 2012 [88]	92	EFV, CAD $\geq 50\%$	Erhöhte OR, Assoziation EFV und CAD
Rajani, 2013 [34]	402	EFV, CAD $\geq 70\%$	
Wang, 2010 [89]	224	EFV, CAD $\geq 50\%$	
Okada, 2013 [62]	140	EFV, CAD	
Iwasaki, 2011 [90]	197	EFV, CAD $\geq 50\%$	
Dagvasumberel, 2012 [32]	90	EFV	Prädiktor für CAD >50% bei Männern, nicht bei Frauen
Djaberi, 2008 [91]	190	EFV >75 ml	OR 1,03
Magnetresonanztomographie			
Gaborit, 2012 [66]	30	EFV, myokardialer Blutfluss	Assoziation des EFV mit koronarer mikrovaskulärer Dysfunktion und endothelialer Dysfunktion vermutet
Sicari, 2011 [92]	49	PFV, EFV	Keine Korrelation mit dem „coronary risk score“ bei EFV, aber bei PFV
Sironi, 2012 [49]	113	EFV	Kein Zusammenhang mit dem Framingham-Risiko-Score
ACS akutes Koronarsyndrom, CAD koronare Herzerkrankung, CO „cut-off“ (Grenzwert), diastol. diastolisch, EFT Dicke des epikardialen Fetts, EFV Volumen des epikardialen Fetts, n Anzahl, OR Odds-Ratio, PFV Volumen des perikardialen Fetts.			

Syndrom liefert eine Übersichtsarbeit von van der Meer [52].

Epikardiales Fett und koronare Herzkrankheit

Auch bezüglich einer möglichen Assoziation des epikardialen Fetts mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) liegen gegenteilige Aussagen vor. Einer der Vertreter, die keine Assoziation zur KHK sehen, ist Chaowalit [27]. Mehrheitlich wird jedoch eine Assoziation beschrieben. Dies soll im Weiteren, gegliedert nach den entsprechenden Untersuchungsmethoden, anhand einiger Studien herausgearbeitet werden. Eine ausführliche Synopsis der einzelnen Studien aus diesem Themenkreis, ebenfalls gegliedert nach Untersuchungsmodalitäten, bietet **Tab. 1**.

Echokardiographie

Eine Arbeit von Nabati et al. [53] zeigte eine Assoziation der epikardialen Fettdicke mit einer KHK ab einer Dicke von 7 mm. Auch eine Assoziation mit der Intima-Media-Dicke konnte gesehen werden [54]. In einer koreanischen Studie wurde sogar ein „cut-off“ von 3,0 mm für das Vorliegen einer KHK gefunden; dieser Grenzwert und die Selektion der Studienpopulation gelten jedoch als umstritten [55]. Eroglu et al. [56] konnten die Assoziation mit der KHK nur für Frauen herausarbeiten, zeigten jedoch, dass die Dicke des epikardialen Fetts mit der Schwere des Gensini-Scores vergesellschaftet war. Eine erniedrigte koronare Flussreserve zeigte sich bei echokardiographisch bestimmten epikardialen Fettdicken über 4,5 mm [57].

CT-Studien

Greif et al. [58] ermittelten in ihrer Kohorte ein perikardiales Fettvolumen von mehr als 300 cm³ als stärksten unabhängigen Prädiktor für eine Koronarsklerose. Hierbei handelte es sich bei dem gemessenen Fettkompartiment aller Voraussicht nach jedoch um parakardiales Fett. In einer anderen Studie aus Japan wurde eine Assoziation zwischen dem EFV und dem Vorliegen einer KHK bei Männern, jedoch nicht bei Frauen gesehen [32].

De Vos et al. [59] konnten zeigen, dass die Gesamtmenge des epikardialen Fetts mit dem CAC-Score (Kalzium-Score in der CT) korreliert, ebenso die Menge des Fetts um die einzelnen Koronararterien. Dem stehen Beobachtungen von Patil et al. entgegen, die keinen Unterschied in der Menge des epikardialen Fetts bei Patienten mit CAC-Scores über und unter 100 fanden. Interessanterweise konnten Ito et al. [60] zeigen, dass auch bei symptomatischen Patienten mit einem Kalzium-Score von 0 Stenosen vorliegen können, die eine gute Assoziation mit dem EFV aufweisen. Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte 117 KHK-Patienten mit der „optical coherence tomography“ und der Multislice-CT. Hierbei zeigte sich, dass das EFV mit Plaque-Vulnerabilität assoziiert war und ein hohes EFV als unabhängiger Prädiktor für ein akutes Koronarsyndrom (ACS) angesehen werden kann [61].

Den Typ der Koronar-Plaques berücksichtigten Rajani und Kollegen in einer Arbeit an 402 Patienten ohne bisherige Diagnose einer KHK [34]. Mittels Thorax-CT und EKG-getriggelter Coro-CT wurde die Menge des epikardialen Fetts gemessen. Nichtkalzifizierte Plaques zeigten mehr EFV als kalzifizierte Plaques und viel mehr als Patienten ohne Plaques [34]. Das EFV war ein Prädiktor für Stenosen von mehr als 70% und nichtkalzifizierte Plaques mit vulnerabilem Potenzial (aufgrund der hypodensen Darstellung im Englischen „attenuated plaques“ genannt; [34]). Okada und Kollegen untersuchten 140 Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) unter 25 kg/m². Auch in dieser Kohorte zeigte sich ein höheres EFV bei den Patienten mit nichtkalzifizierten Plaques im Vergleich zu denjenigen mit kalzifizierten Plaques [62].

Eine longitudinale Studie über die Veränderung des epikardialen Fetts über die Zeit wurde kürzlich in der Fachzeitschrift *Atherosclerosis* vorgestellt: Hierbei wurden 375 bezüglich einer KHK-Symptomatik unauffällige Patienten mit einem mittleren Risikoprofil über 3 bis 5 Jahre beobachtet. Die Patienten erhielten zu Beginn („baseline“) und zum Follow-up eine kardiale CT. Die Patientengruppe wurde anhand der Zunahme des Kalzium-Scores in Drittel eingeteilt. Patienten des oberen Drittels wurden dann Patienten des

unteren Drittels gegenübergestellt. Zum „Baseline“-Zeitpunkt zeigte sich kein Unterschied im epikardialen Volumen der Gruppen, allerdings zeigten die Patienten mit einer stärkeren Progression bezüglich des Kalzium-Scores auch eine stärkere Zunahme des epikardialen Volumens im Follow-up [63]. Auch die Gruppe um Yerramasu zeigte 2011, dass Patienten mit einem erhöhten EFV eine stärkere Progression des Kalzium-Scores im Follow-up aufwiesen [64].

MR-Studien

Es existieren aktuell nur wenige Studien, die eine Assoziation des EFV mit der KHK untersuchen (**Tab. 1**). Dies ist verwunderlich, da schon 2007 von Flüchter et al. [36] die Methode der Volumetrie des epikardialen Fetts mittels MRT vorgestellt wurde. Ein sehr interessanter Ansatz wurde bislang nur in einem Abstract präsentiert, die Originaldaten sind nicht verfügbar [65]: Mazurek und Kollegen zeigen in diesem Abstract, dass Patienten mit nichtanterioem Infarkt eine größere Menge an epikardialem Fett um RCX und RCA als Patienten mit einem anterioren Infarkt aufweisen. Die Autoren führen weiter aus, dass im Gegensatz dazu meist mehr Fett um die LAD als um die anderen Gefäße auftritt, wenn die LAD die „culprit lesion“ ist [65]. In einer anderen Studie konnte mittels kardialer MRT eine Beeinflussung der endothelialen koronaren Funktion durch epikardiales Fett gezeigt werden [66].

Ungeklärte Fragestellungen und Ausblick

Es existiert nach unserem Wissen aktuell keine Untersuchung des epikardialen Fetts in einem definierten Infarkt- und Kontrollkollektiv, das eine Adjustierung für die bekannten Risikofaktoren des metabolischen Syndroms aufweist. Letzteres könnte helfen, die Frage zu klären, ob das epikardiale Fett einen eigenständigen Risikofaktor für das metabolische Syndrom darstellt. Interessant wäre auch, in einem solchen Kollektiv zu untersuchen, ob eine Korrelation zwischen Alter und epikardialem Fett nach Adjustierung für die übrigen Risikofaktoren nachzuweisen ist.

Eine Validierung der Ergebnisse aus der (Abstract-)Studie von Mazurek et al. in einem weiteren Kollektiv wäre ebenfalls von hohem klinischen Interesse, insbesondere dahingehend, ob sich ein Zusammenhang zwischen dem (lokalen) Volumen des epikardialen Fetts bei Ein-, Zwei- und Dreifäßerkrankungen ergibt.

Schließlich könnten weitere Longitudinalstudie bei herzinsuffizienten Patienten Hinweise darauf geben, ob eine progressive Abnahme des EFV mit einer stärkeren Progression der Herzinsuffizienz vergesellschaftet ist oder ob bei Herzinsuffizienten generell ein biphasischer Verlauf bezüglich der Menge des EFV vorliegt. So könnte spekuliert werden, dass Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz zunächst ein erhöhtes EFV aufweisen (schädliche parakrine Effekte auf die Myokardfunktion) und dann im Progress der Erkrankung wieder eine Verminderung des epikardialen Fetts zeigen.

Interessant wäre auch zu untersuchen, ob bei Patienten mit einer KHK eine erhöhte Event-Rate zu beobachten ist, wenn ein erhöhtes EFV vorliegt.

Schlussfolgerung

- Das epikardiale Fett ist nicht nur als Bau- und Füllsubstanz zu betrachten, sondern als ein aktives endokrines Organ, das wichtige Funktion im Fettmetabolismus wahrnimmt, jedoch auch schädliche parakrine, autokrine und systemische Wirkungen entfalten und unterhalten kann.
- Als Goldstandard für die Bestimmung des epikardialen Fettvolumens und dessen Masse hat sich die Magnetresonanztomographie erwiesen.
- Bereits jetzt konnten mittels bildgebender Verfahren wichtige Assoziationen des epikardialen Fetts zu Erkrankungen des kardiovaskulären Systems wie dem metabolischen Syndrom, der Herzinsuffizienz und der koronaren Herzkrankheit gesehen werden.
- Für eine umfassendere Beurteilung der Bedeutung des epikardialen Fetts sind allerdings weitere, insbesondere longitudinale, Studien an gut charakterisierten und definierten Kollektiven notwendig.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Niemann

Institut für Biomedizinische Technik, Universität und ETH Zürich
Gloriastr. 35, CH-8092 Zürich
Schweiz
niemann@biomed.ee.ethz.ch

Anmerkung. Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (Stipendium, M.N.).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Niemann, H. Alkadhi, A. Gottsch, S. Kozerke und R. Manka geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425–432
2. Barinaga M (1995) „Obese“ protein slims mice. *Science* 269:475–476
3. Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M (1995) Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1:950–953
4. Hervey GR (1959) The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 145:336–352
5. Hassan M, Latif N, Yacoub M (2012) Adipose tissue: friend or foe? *Nat Rev Cardiol* 9:689–702
6. Mattu HS, Randeve HS (2013) Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol* 216:T17–T36
7. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E (2006) The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 64:355–365
8. Lidell ME, Enerbäck S (2010) Brown adipose tissue – a new role in humans? *Nat Rev Endocrinol* 6:319–325
9. Sacks HS, Fain JN (2007) Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 153:907–917
10. Ho E, Shimada Y (1978) Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 66:579–585
11. Iacobellis G, Willens HJ (2009) Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 22:1311–1319
12. Lachman N, Syed FF, Habib A et al (2010) Correlative anatomy for the electrophysiologist, Part I: the pericardial space, oblique sinus, transverse sinus. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21:1421–1426
13. Shirani J, Berezowski K, Roberts WC (1995) Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol* 76:414–418
14. Doesch C, Haghi D, Fluchter S et al (2010) Epicardial adipose tissue in patients with heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson* 12:40
15. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM (2005) Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2:536–543

16. Rabkin SW (2007) Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev* 8:253–261
17. Reiner L, Mazzoleni A, Rodriguez FL (1955) Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol* 60:369–373
18. Corradi D, Maestri R, Callegari S et al (2004) The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 13:313–316
19. Tansley DK, Aly Z, Sheppard MN (2005) Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology* 46:98–104
20. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC et al (2003) Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 11:304–310
21. Iacobellis G, Barbaro G (2008) The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res* 40:442–445
22. Marchington JM, Pond CM (1990) Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes* 14:1013–1022
23. Paolisso G, Gualdiero P, Manzella D et al (1997) Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol* 80:932–937
24. Sai E, Shimada K, Yokoyama T et al (2013) Association between myocardial triglyceride content and cardiac function in healthy subjects and endurance athletes. *PLoS One* 8:e61604
25. Lee KT, Tang PW, Tsai WC et al (2013) Differential effects of central and peripheral fat tissues on the delayed rectifier K(+) outward currents in cardiac myocytes. *Cardiology* 125:118–124
26. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM (2008) Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity* 16:887–892
27. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA et al (2006) Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 186:354–359
28. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F, Iacobellis G (2013) Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 111:73–78
29. Horowitz MS, Schultz CS, Stinson EB et al (1974) Sensitivity and specificity of echocardiographic diagnosis of pericardial effusion. *Circulation* 50:239–247
30. Ristić AD, Wagner HJ, Maksimović R, Maisch B (2013) Epicardial halo phenomenon: a guide for pericardiocentesis? *Heart Fail Rev* 18:307–316
31. Elming MB, Lønborg J, Rasmussen T et al (2013) Measurements of pericardial adipose tissue using contrast enhanced cardiac multidetector computed tomography – comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 29:1401–1407
32. Dagvasumberel M, Shimabukuro M, Nishiuchi T et al (2012) Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: a 3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects. *Cardiovasc Diabetol* 11:106

33. Nakazato R, Shmilovich H, Tamarappoo BK et al (2011) Interscan reproducibility of computer-aided epicardial and thoracic fat measurement from noncontrast cardiac CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 5:172–179
34. Rajani R, Shmilovich H, Nakazato R et al (2013) Relationship of epicardial fat volume to coronary plaque, severe coronary stenosis, and high-risk coronary plaque features assessed by coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 7:125–132
35. Barbosa JG, Figueiredo B, Bettencourt N, Tavares JMRS (2011) Towards automatic quantification of the epicardial fat in non-contrast CT images. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 14:905–914
36. Flüchter S, Haghi D, Dinter D et al (2007) Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity* 15:870–878
37. Kellman P, Hernandez D, Arai AE (2010) Myocardial fat imaging. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 3:83–91
38. Dixon WT (1984) Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 153:189–194
39. Alabousi A, Al-Attar S, Joy TR et al (2011) Evaluation of adipose tissue volume quantification with IDEAL fat-water separation. *J Magn Reson Imaging* 34:474–479
40. Brodsky EK, Holmes JH, Yu H, Reeder SB (2008) Generalized k-space decomposition with chemical shift correction for non-Cartesian water-fat imaging. *Magn Reson Med* 59:1151–1164
41. Reeder SB, McKenzie CA, Pineda AR et al (2007) Water-fat separation with IDEAL gradient-echo imaging. *J Magn Reson Imaging* 25:644–652
42. Reeder SB, Pineda AR, Wen Z et al (2005) Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL): application with fast spin-echo imaging. *Magn Reson Med* 54:636–644
43. Doesch C, Streitner F, Bellm S et al (2013) Epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Obesity* 21:E253–E261
44. Wang CP, Hsu HL, Hung WC et al (2009) Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol* 70:876–882
45. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F et al (2003) Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5163–5168
46. Okyay K, Balcioglu AS, Tavil Y et al (2008) A relationship between echocardiographic subepicardial adipose tissue and metabolic syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging* 24:577–583
47. Shetty R, Vivek G, Naha K et al (2012) Correlation of epicardial fat and anthropometric measurements in Asian-Indians: a community based study. *Avicenna J Med* 2:89–93
48. Ormseth MJ, Lipson A, Alexopoulos N et al (2013) Association of epicardial adipose tissue with cardiometabolic risk and metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 65:1410–1415
49. Sironi AM, Petz R, De Marchi D et al (2012) Impact of increased visceral and cardiac fat on cardiometabolic risk and disease. *Diabet Med* 29:622–627
50. Liang KW, Tsai IC, Lee WJ et al (2012) MRI measured epicardial adipose tissue thickness at the right AV groove differentiates inflammatory status in obese men with metabolic syndrome. *Obesity* 20:525–532
51. Manco M, Morandi A, Marigliano M et al (2013) Epicardial fat, abdominal adiposity and insulin resistance in obese pre-pubertal and early pubertal children. *Atherosclerosis* 226:490–495
52. Meer RW van der, Lamb HJ, Smit JWA, Roos A de (2012) MR imaging evaluation of cardiovascular risk in metabolic syndrome. *Radiology* 264:21–37
53. Nabati M, Saffar N, Yazdani J, Parsaei MS (2013) Relationship between epicardial fat measured by echocardiography and coronary atherosclerosis: a single-blind historical cohort study. *Echocardiography* 30:505–511
54. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R et al (2009) Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 10:549–555
55. Ahn SG, Lim HS, Joe DY et al (2008) Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 94:e7
56. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A et al (2009) Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19:211–217
57. Sade LE, Eroglu S, Bozbaş H et al (2009) Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 204:580–585
58. Greif M, Becker A, Ziegler F von et al (2009) Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:781–786
59. Vos AM de, Prokop M, Roos CJ et al (2008) Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *Eur Heart J* 29:777–783
60. Ito T, Suzuki Y, Ehara M et al (2012) Impact of epicardial fat volume on coronary artery disease in symptomatic patients with a zero calcium score. *Int J Cardiol* 167:2852–2858
61. Ito T, Nasu K, Terashima M et al (2012) The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13:408–415
62. Okada K, Ohshima S, Sobue S et al (2013) Epicardial fat volume correlates with severity of coronary artery disease in nonobese patients. *J Cardiovasc Med* 15:384–390
63. Nakanishi R, Rajani R, Cheng VY et al (2011) Increase in epicardial fat volume is associated with greater coronary artery calcification progression in subjects at intermediate risk by coronary calcium score: a serial study using non-contrast cardiac CT. *Atherosclerosis* 218:363–368
64. Yerramasu A, Dey D, Venuraju S et al (2012) Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 220:223–230
65. Mazurek T (2008) Peri-coronary epicardial adipose tissue affects coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 118:580–581
66. Gaborit B, Kober F, Jacquier A et al (2012) Epicardial fat volume is associated with coronary microvascular response in healthy subjects: a pilot study. *Obesity* 20:1200–1205
67. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH et al (2007) Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 71:536–539
68. Yun KH, Rhee SJ, Yoo NJ et al (2009) Relationship between the echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and serum adiponectin in patients with angina. *J Cardiovasc Ultrasound* 17:121–126
69. Park JS, Choi BJ, Choi SY et al (2013) Echocardiographically measured epicardial fat predicts restenosis after coronary stenting. *Scand Cardiovasc J* 47:297–302
70. Shemirani H, Khoshavi M (2012) Correlation of echocardiographic epicardial fat thickness with severity of coronary artery disease – an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 12:200–205
71. Musteliev JV, Rego JOC, González AG et al (2011) Echocardiographic parameters of epicardial fat deposition and its relation to coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 97:122–129
72. Nelson MR, Mookadam F, Thota V et al (2011) Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *J Am Soc Echocardiogr* 24:339–345
73. Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B et al (2010) Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 3:352–360
74. Shmilovich H, Dey D, Cheng VY et al (2011) Threshold for the upper normal limit of indexed epicardial fat volume: derivation in a healthy population and validation in an outcome-based study. *Am J Cardiol* 108:1680–1685
75. Bettencourt N, Toshcke AM, Leite D et al (2012) Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiol* 158:26–32
76. Dey D, Wong ND, Tamarappoo B et al (2010) Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 209:136–141
77. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U et al (2008) Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117:605–613
78. Sarin S, Wenger C, Marwaha A et al (2008) Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 102:767–771
79. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M et al (2010) Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 210:150–154
80. Schlett CL, Ferencik M, Krieger MF et al (2012) Association of pericardial fat and coronary high-risk lesions as determined by cardiac CT. *Atherosclerosis* 222:129–134
81. Oka T, Yamamoto O, Ohashi N et al (2012) Association between epicardial adipose tissue volume and characteristics of non-calcified plaques assessed by coronary computed tomographic angiography. *Int J Cardiol* 161:45–49
82. Ding J, Kritchevsky SB, Hsu FC et al (2008) Association between non-subcutaneous adiposity and calcified coronary plaque: a substudy of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 88:645–650

83. Harada K, Amano T, Uetani T et al (2011) Cardiac 64-multislice computed tomography reveals increased epicardial fat volume in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 108:1119–1123
84. Ueno K, Anzai T, Jinzaki M et al (2009) Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions. *Circ J* 73:1927–1933
85. Liu D, Niemann M, Hu K et al (2011) Echocardiographic evaluation of systolic and diastolic function in patients with cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 108:591–598
86. Ding J, Hsu FC, Harris TB et al (2009) The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 90:499–504
87. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA et al (2009) Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 30:850–856
88. Nakazato R, Dey D, Cheng VY et al (2012) Epicardial fat volume and concurrent presence of both myocardial ischemia and obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis* 221:422–426
89. Wang TD, Lee WJ, Shih FY et al (2010) Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of conventional risk factors and intra-abdominal adiposity. *Atherosclerosis* 213:279–287
90. Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H et al (2011) Relationship between epicardial fat measured by 64-multidetector computed tomography and coronary artery disease. *Clin Cardiol* 34:166–171
91. Djaber R, Schuijff JD, Werkhoven JM van et al (2008) Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 102:1602–1607
92. Sicari R, Sironi AM, Petz R et al (2011) Pericardial rather than epicardial fat is a cardiometabolic risk marker: an MRI vs echo study. *J Am Soc Echocardiogr* 24:1156–1162