

Aus dem Lehrstuhl für Epidemiologie am universitären Zentrum für Gesundheitswissenschaften
am Klinikum Augsburg (UNIKA-T)

(seit 01.01.2021 Lehrstuhl für Epidemiologie der Universität Augsburg am Universitätsklinikum
Augsburg)

Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. Jakob Linseisen

Körperfettverteilung und Infektionsrisiko

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dennis Freuer

aus

Semipalatinsk (Kasachstan)

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christine Meisinger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas P. Hüttl

Prof. Dr. Peter Rittler

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2021

Affidavit



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Freuer Dennis

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Körperfettverteilung und Infektionsrisiko“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, den 14.12.2021

Ort, Datum
Doktorand

Dennis Freuer

Unterschrift Doktorandin bzw.

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	i
Inhaltsverzeichnis	ii
Abkürzungsverzeichnis	iv
Publikationsliste	v
1. Autorenbeitrag	1
1.1 Beitrag zu Publikation I	1
1.2 Beitrag zu Publikation II	1
2. Einleitung	2
2.1 Hintergrund	2
2.2 Ursachen der Adipositas	2
2.3 Klassifizierung der Adipositas	3
2.3.1 Anthropometrische Maße	3
2.3.2 Bio-Impedanz-Analyse (BIA)	4
2.3.3 Magnetresonanztomografie (MRT)	5
2.4 Fettverteilungsmuster	5
2.5 Viszerales Fett und Immunsystem	5
2.6 Epidemiologie hochansteckender humanpathogener Infektionen	6
2.6.1 HP und HHV 3 bis 6	7
2.6.2 SARS-CoV-2	7
2.7 Aktueller Forschungsstand	8
2.7.1 Adipositas und HP bzw. HHV 3 bis 6	8
2.7.2 Adipositas und SARS-CoV-2	9
2.8 Fragestellung und Ziele der Arbeit	9
2.9 Spezifizierung und Inhalt der Arbeit	10
2.9.1 Erste Publikation	10
2.9.2 Zweite Publikation	11

3.	Zusammenfassung	13
4.	Summary	15
5.	Publikation I: Seropositivity of selected chronic infections and different measures of obesity	17
6.	Publikation II: Impact of body composition on COVID-19 susceptibility and severity: A two-sample multivariable Mendelian randomization study	18
7.	Literaturverzeichnis	19
	Danksagung.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAI	Body Adiposity Index
BIA	Bio-Impedanz-Analyse
BMI	Body Mass Index
CMV	Zytomegalievirus
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CVD	Cardiovascular disease
DAG	Directed Acyclic Graph
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EBV	Epstein-Barr-Virus
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HHV	Humanes Herpesvirus
HP	Helicobacter Pylori
IL	Interleukin
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MR	Mendelian Randomization
MRT	Magnetresonanztomografie
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus 2
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
T2D	Typ 2 Diabetes
TFR	Trunk Fat Ratio
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VCV	Varizella-Zoster-Virus
WHR	Waist-to-Hip Ratio
WHeiR	Waist-to-Height Ratio

Publikationsliste

1. Freuer D, Linseisen J, Waterboer T, Pessler F, Guzmán C. A, Wawro N, Peters A. & Meisinger, C. Seropositivity of selected chronic infections and different measures of obesity. PLoS One 15, e0231974, doi:10.1371/journal.pone.0231974 (2020).
2. Freuer D, Linseisen J. & Meisinger C. Impact of body composition on COVID-19 susceptibility and severity: A two-sample multivariable Mendelian randomization study. Metabolism 118, 154732, doi:10.1016/j.metabol.2021.154732 (2021).

1. Autorenbeitrag

Der Doktorand Dennis Freuer führte alle nachfolgenden Tätigkeiten selbstständig aus.

1.1 Beitrag zu Publikation I

Er kümmerte sich um die Literaturrecherche, entwickelte den Analyseplan und führte alle statistischen Analysen durch. Er interpretierte die Ergebnisse, verfasste die Publikation (Erstentwurf) und erstellte alle Tabellen, Grafiken sowie das Begleitmaterial (Supplements). Der Doktorand war für die Qualitätssicherung der Publikation verantwortlich (entsprechend dem Leitlinienkatalog STROBE statement) und als korrespondierender Autor für den gesamten Einreichungsprozess bei der internationalen Zeitschrift PLoS ONE (inklusive der Kommunikation mit dem Editor sowie den Reviewern). Er bearbeitete die Kommentare der Reviewer während des Peer Review Verfahrens.

Beraten und unterstützt wurde er in jeder Phase von seiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Christine Meisinger.

1.2 Beitrag zu Publikation II

Der Doktorand entwarf das Analysekonzept und führte alle statistischen Analysen durch. Er interpretierte die Ergebnisse, erstellte alle Tabellen, Grafiken und das Begleitmaterial (Supplements) und verfasste das Abstract, den Methoden- und Ergebnisteil. Er führte die Literaturrecherche durch und entwarf die Einleitung und die Diskussion. Der Doktorand war für die Qualitätssicherung der Publikation (Leitlinienkatalog basierend auf dem STROBE-MR statement) und als korrespondierender Autor für den gesamten Einreichungsprozess auf dem Preprint Server MedRxiv sowie der internationalen Zeitschrift Elsevier/Metabolism (inklusive der Kommunikation mit dem Editor sowie den Reviewern) verantwortlich. Er bearbeitete die Reviewerkommentare während des Peer Review Verfahrens.

Beraten und unterstützt wurde er in jeder Phase von seiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Christine Meisinger.

2. Einleitung

2.1 Hintergrund

Im Laufe der letzten Jahrzehnte entwickelte sich Adipositas, auch als Fettleibigkeit oder Fettsucht bezeichnet, zunehmend zu einer chronischen Wohlstandskrankheit mit pandemischem Ausmaß, insbesondere in den westlichen Industrieländern¹⁻³. Die Prävalenz adipöser Personen ($\text{BMI} \geq 30 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$) in Deutschland hat sich im Zeitraum von 2000 bis 2017 von 12,0% auf 23,6% nahezu verdoppelt^{4,5}. Damit lag Deutschland hinsichtlich der Adipositasprävalenz weltweit im oberen Drittel. Abgesehen von einer ähnlichen Adipositasprävalenz mit 23% bei Männern und 24% bei Frauen, war der Anteil der übergewichtigen Männer ($25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \leq \text{BMI} < 30 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$) in Deutschland mit 67% höher als der der Frauen mit 53%⁶⁻⁸. Zudem war in den letzten Jahrzehnten eine zunehmende Verschiebung der Prävalenz von Übergewicht zu Adipositas zu beobachten. Neben den geschlechtsspezifischen Unterschieden geht eine erhöhte Übergewicht- und Adipositasprävalenz mit zunehmendem Alter und insbesondere mit einem niedrigen sozioökonomischen Status einher⁵.

Adipositas ist als nicht übertragbare Erkrankung mit diversen Gesundheitsrisiken assoziiert⁹. So erhöht Adipositas – definiert als übermäßige Ansammlung von Körperfett – das Risiko unter anderem für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall sowie Typ 2 Diabetes. Darüber hinaus wird in den letzten Jahren auch ein Zusammenhang zwischen Adipositas und übertragbaren Krankheiten, d.h. Infektionskrankheiten, postuliert^{10,11}. Übergewicht und Adipositas reduzieren die generelle Lebenserwartung und belasten zudem die Gesundheitssysteme in erheblichem Maße. Im Jahr 2017 schätzte die OECD die finanzielle Belastung auf 5% bis 15% der gesamten Gesundheitsausgaben westlicher Industriestaaten und rechnete im Jahr 2020 allein für Deutschland mit einer Mehrbelastung von 25 Milliarden Euro³. Folglich entwickelt sich diese Wohlstandskrankheit nicht nur zu einer gesundheitlichen, sondern auch zu einer ökonomischen Belastung.

2.2 Ursachen der Adipositas

Die Ursachen für Adipositas können grob in eine genetische und eine auf den Lebensstil bezogene Komponente unterteilt werden^{2,3}. Basierend auf Zwillingsstudien hat die genetische Komponente (insbesondere das FTO Gen^{12,13}) nach derzeitigem Forschungsstand einen Einfluss von 60% bis 70% auf die Entwicklung einer Adipositas und beeinflusst den Grundumsatz, das Hungergefühl, die Nahrungsverwertung und die Körperzusammensetzung inklusive des Fettverteilungsmusters^{14,15}. Darüber hinaus erklären die Gene aufgrund unterschiedlicher Effekte bei Männern und Frauen unter anderem die geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Fettverteilung. Metaanalysen genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) innerhalb groß angelegter Konsortien (z.B. GIANT) erlauben es aufgrund steigender Stichprobengrößen (> 200.000 Studienteilnehmer), immer mehr genetische Variationen einzelner Basenpaare (engl. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)) zu entdecken, die im Zusammenhang mit Übergewicht bzw. Adipositas stehen. Mittlerweile sind 346 Genregionen bekannt, die mit Fettleibigkeit assoziiert sind¹⁶⁻²⁰.

Die für die Adipositasentstehung verantwortliche multifaktorielle Lebensstilkomponente setzt sich aus Ernährungsgewohnheiten, sportlicher Aktivität sowie sozioökonomischen und psychosozialen Faktoren zusammen³. Grundsätzlich entsteht eine Adipositas aufgrund einer positiven Energiebilanz, bei der eine höhere Energieaufnahme einem niedrigeren Energieverbrauch gegenübersteht. Der Energieverbrauch wiederum hängt neben den angesprochenen exogenen Faktoren auch von der Körperzusammensetzung (Anteil der Muskelmasse) ab. Zudem können sich Erkrankungen, wie beispielsweise eine Schilddrüsenunterfunktion (ob angeboren oder im Laufe des Lebens entwickelt), negativ auf das Körpergewicht auswirken.

2.3 Klassifizierung der Adipositas

2.3.1 Anthropometrische Maße

Am häufigsten wird der Grad der Adipositas für Erwachsene (≥ 20 Jahre) mithilfe des Body Mass Indexes (BMI) angegeben. Der BMI, definiert als $\frac{kg}{m^2}$, dient aufgrund seiner starken Korrelation als Approximation für das Gesamtkörperfett. Für eine bessere Interpretierbarkeit werden die Werte in Gewichtskategorien unterteilt. Die Klassifikation entsprechend der WHO für Erwachsene kann Tabelle 1 entnommen werden. Konsequenterweise fallen sowohl sportliche Personen mit überdurchschnittlicher Muskelmasse als auch Frauen aufgrund eines höheren natürlichen Fettanteils laut BMI tendenziell in eine höhere Gewichtsklasse. Auf der anderen Seite werden im Hinblick auf den Nenner der Formel kleine Personen über- und große Personen hinsichtlich des Gesamtkörperfetts unterschätzt, so dass der BMI als Adipositasmaß nicht für alle Körperstaturen gleichermaßen geeignet ist.

Als weiteres anthropometrisches Maß kann der Taillenumfang herangezogen werden. Er ist unkompliziert zu ermitteln, bietet (alleine oder in Verbindung mit dem BMI) eine Möglichkeit, die abdominale Fettmasse zu quantifizieren und wird für die Berechnung weiterer anthropometrischer Verhältnismaße verwendet²¹. Zwei dieser Verhältnismaße sind das Taille-Hüft-Verhältnis (engl. waist-to-hip ratio: $WHR = \frac{\text{Taillenumfang in cm}}{\text{Hüftumfang in cm}}$) sowie das Taille-Größe-Verhältnis (engl. weight-to-height ratio: $WHeiR = \frac{\text{Taillenumfang in cm}}{\text{Körpergröße in cm}}$). Während das WHeiR für unter und über 40-jährige unterschiedlich definiert ist [Tabelle 1], werden aufgrund des geschlechtsspezifischen Körperbaus, insbesondere was die Fettsammlung im Bauchbereich betrifft, der Taillenumfang sowie das WHR für die Gesundheitsrisikoermittlung nach Männern und Frauen stratifiziert [Tabelle 2]. So impliziert ein Taillenumfang von ≥ 94 cm bei Männern und ≥ 80 cm bei Frauen bzw. ein WHR von ≥ 0.95 bei Männern und ≥ 0.8 bei Frauen bereits ein erhöhtes Risiko für mindestens eine mit dem Übergewicht assoziierte Erkrankung mit einer Sensitivität von mehr als 96%^{21,22}.

Ein alternatives, geschlechtsunabhängiges Maß zur Approximation des relativen Körperfettanteils ist der Body Adiposity Index ($BAI = \frac{\text{hip circumference in cm}}{(\text{height in m})^{1.5}} - 18$), der im Gegensatz zum BMI das Körpergewicht nicht mit berücksichtigt²³.

Tabelle 1 Klassifizierung der anthropometrischen Maße Body Mass Index (BMI) in $\frac{kg}{m^2}$ und weight-to-height ratio (WHeiR) in unterschiedliche Gewichtskategorien²¹.

Kategorie	BMI	WHeiR (bis 40 Jahre)	WHeiR (ab 41 Jahre)
Untergewicht	BMI < 18.5	WHeiR < 0.40	WHeiR < 0.40
Normalgewicht	18.5 ≤ BMI < 25	0.40 < WHeiR ≤ 0.50	0.40 < WHeiR ≤ 0.60
Übergewicht	25 ≤ BMI < 30	0.50 < WHeiR ≤ 0.56	0.60 < WHeiR ≤ 0.66
Adipositas Grad I	30 ≤ BMI < 35	0.56 < WHeiR ≤ 0.68	0.66 < WHeiR ≤ 0.78
Adipositas Grad II	35 ≤ BMI < 40	WHeiR > 0.68	WHeiR > 0.78
Adipositas Grad III	BMI ≥ 40	nicht definiert	nicht definiert

Tabelle 2 Geschlechtsspezifische Grenzwerte für den Taillenumfang bzw. das waist-to-hip ratio (WHR), die mit einem höheren Gesundheitsrisiko einhergehen.

Gesundheitsrisiko	Männer		Frauen	
	Taillenumfang	WHR	Taillenumfang	WHR
leicht erhöht	≥ 94	≥ 0.95	≥ 80	≥ 0.80
stark erhöht	≥ 102	≥ 1.00	≥ 88	≥ 0.85

2.3.2 Bio-Impedanz-Analyse (BIA)

Eine wesentliche Limitation der obengenannten anthropometrischen Maße ist, dass die Körperzusammensetzung nicht berücksichtigt wird. Demnach unterscheiden sie weder zwischen Fettmasse und fettfreier Masse (auch als Magermasse oder engl. Lean Body Mass bezeichnet), noch zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe. Des Weiteren ist die BMI-Klassifizierung der WHO geschlechtsunspezifisch. Aufgrund des unterschiedlichen Körperbaus weisen Frauen jedoch einen vergleichsweise höheren BMI auf als Männer, so dass bei geschlechtsspezifischer Betrachtung ausgehend vom Körpergewicht ab einem Fettanteil von 30% bei Frauen und 20% bei Männern von Adipositas gesprochen werden kann.

Mithilfe der BIA-Messung, bei der ein schwacher Wechselstrom durch den Körper geleitet und basierend auf einem elektromagnetischen Feld der Widerstand verschiedener Zellen im Körper gemessen wird, ist eine genauere Bestimmung der Körperzusammensetzung möglich^{24,25}. Die BIA-Messung erlaubt einerseits die Aufschlüsselung in die Kompartimente Fettmasse, fettfreie Masse, Magermasse, Muskelmasse und intra- sowie extrazelluläres Wasser, andererseits die Unterteilung des Körpers in die Bereiche Arme, Beine und Rumpf. Somit kann beispielsweise der

exakte Fettanteil des Rumpfes bestimmt und ins Verhältnis zum Gesamtkörperfett gesetzt werden, wodurch man das sogenannte Rumpffettverhältnis (engl. Trunk Fat Ratio (TFR)) erhält²⁶. Analog kann das Arm- und Beinfettverhältnis bestimmt werden (engl. Arm-, Leg Fat Ratio).

2.3.3 Magnetresonanztomografie (MRT)

Eine äußerst präzise, jedoch aufwendige und teure Art der Adipositasdiagnostik stellt die MRT dar. So kann mithilfe dieses bildgebenden Verfahrens das viszerale bzw. subkutane Fettvolumen in Litern bestimmt werden. Aufgrund der Genauigkeit wird dieses Verfahren in der Wissenschaft als der Goldstandard angesehen. In Studien konnte gezeigt werden, dass der BMI nur schwach ($r < 0.3$) mit dem Volumen des abdominalen Fetts korreliert, weshalb bei signifikanten Assoziationen mit dem BMI keine Rückschlüsse hinsichtlich des Viszeralfetts geschlossen werden können.

2.4 Fettverteilungsmuster

Ein gewisser Fettanteil im Körper ist unabdingbar für bestimmte Funktionen. In erster Linie dient das Fettgewebe dem Schutz vor mechanischer Einwirkung, der Wärmeisolierung sowie der Energiespeicherung²⁷. Jedoch ist Fett nicht gleich Fett. So besitzen Babys und Kleinkinder braunes Fettgewebe im Brust- und Halsbereich. Dieses Fettgewebe, dessen Färbung auf die Vielzahl an Mitochondrien zurückzuführen ist und dessen Anteil mit zunehmendem Alter abnimmt, erreicht den Schutz vor Unterkühlung mittels Thermogenese. Im Gegensatz zum weißen Fettgewebe bei Erwachsenen verbrennt das braune Fett somit Energie anstatt diese zu speichern.

In den letzten Jahren rückte die Bedeutung von Fettverteilungsmustern zunehmend in den Fokus der Forschung. Insbesondere der Unterschied zwischen subkutanem und viszeralem bzw. intraabdominalem Fettgewebe ist dabei von Interesse. Während das subkutane Fett vor allem als Wärmeisolator sowie Energiespeicher dient, umschließt das Viszeralfett die inneren Organe in der Bauchhöhle. Das Fettverteilungsmuster ist hochgradig geschlechtsspezifisch. Männer neigen typischerweise zu dem sogenannten androiden Fettverteilungsmuster („Apfeltyp“) mit bauchbetontem Übergewicht aufgrund des intraabdominalen Fettgewebes, welches durch die Produktion von Testosteron begünstigt wird. Bei Frauen führt die Ausschüttung von Östrogenen zu einer durchschnittlich höheren Schichtdicke an subkutanem Fettgewebe und zu einer verstärkten Fettablagerung im Hüft- und Oberschenkelbereich, weshalb von einem gynoiden Fettverteilungsmuster („Birnentyp“) gesprochen wird. Nach der Menopause, sobald weniger Östrogen produziert wird, neigen auch Frauen zur Fettanlagerung im abdominalen Bereich. Die unterschiedliche Fettverteilung führt wiederum zu geschlechtsspezifischen Risikoprofilen^{28,29}. So haben Männer im Vergleich zu Frauen ein höheres Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen.

2.5 Viszerales Fett und Immunsystem

Aufgrund seiner hohen Stoffwechselaktivität ist das viszerale Fettgewebe von besonderem Forschungsinteresse^{27,30}. Als sogenanntes „endokrines Organ“ befindet es sich im permanenten Aus-

tausch mit dem Blutkreislauf und setzt Botenstoffe sowie Hormone frei, welche eine Gefäßverkalkung begünstigen sowie den Stoffwechsel, die Leber und die Bauchspeicheldrüse in ihrer Funktion beeinträchtigen. Darüber hinaus wirkt sich dieser Mechanismus auf die Reaktion des spezifischen sowie unspezifischen Immunsystems aus, weshalb neuerdings auch davon ausgegangen wird, dass nicht nur die Menge, sondern auch die Lage des Fettgewebes eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Anfälligkeit bakterieller und viraler Infektionen spielt.

Neben der Speicherung von Triglyzeriden als Energielieferanten sind die mit Lipiden gefüllten Adipozyten für eine veränderte Sekretion von pro- und antiinflammatorischen Faktoren verantwortlich. Dieser Vorgang beeinflusst eine Reihe physiologischer Prozesse. Die Produktion von Adipokinen, wie z.B. Leptin, Adiponektin, TNF α , IL-1 und IL-6, beeinflusst dabei Appetit und Sättigung, Energiehaushalt, Insulin- sowie Leptinsensitivität, Blutdruck, Entzündungsreaktionen und die komplexe Interaktion zwischen Adipozyten und Leukozyten^{27,31} [Tabelle 3]. Einige Adipokine haben weiterhin einen Einfluss auf die Anzahl der T-Zellen (Veränderung des CD4+/CD8+ Verhältnisses), die Aktivität der natürlichen Killerzellen sowie die Antigenpräsentation durch dendritische Zellen der spezifischen Immunabwehr³². Die Folge ist eine Dysregulation des Immunsystems, demnach eine Beeinträchtigung der Immunantwort und schlussendlich eine erhöhte Anfälligkeit für virale und bakterielle Infektionen³⁰.

Tabelle 3 Auswirkung ausgewählter Adipokine auf biologische Prozesse (entsprechend Blüher²⁷).

Adipokine	Hauptfunktionen
Leptin	Appetitzügler, Regulation von Nahrungsaufnahme und Aktivität
Adiponektin, Omentin	Antiinflammatorisch, verbessert die Insulinsensitivität
Chemerin	Regulation der Adipogenese
TNF α , IL-1 β	Proinflammatorisch, Beeinträchtigung der Immunantwort
IL-6	Proinflammatorisch, fördert die Insulinresistenz und Depression
Resistin	Proinflammatorisch, fördert die Insulinresistenz
DPP-4	Spaltet Inkretine, Verwendung in der Typ 2 Diabetes Therapie
MCP-1, Progranulin	Regulation der Immunzellinfiltration ins Fettgewebe

2.6 Epidemiologie hochansteckender humanpathogener Infektionen

In dieser Arbeit wurden ausgewählte, hoch ansteckende bakterielle bzw. virale Infektionen betrachtet, die teilweise schwerwiegende Erkrankungen zur Folge haben können.

2.6.1 HP und HHV 3 bis 6

Helicobacter Pylori (HP) sowie die humanen Herpesviren (HHV) 3 bis 6 zählen weltweit zu den häufigsten Krankheitserregern [Tabelle 4]. Bei einer Infektion besiedelt das HP Stäbchenbakterium die Magenschleimhaut und kann chronische Entzündungen, Gastritis sowie Magen- und Darmgeschwüre hervorrufen. Die Herpesviren 3 bis 5, auch bekannt als Varizella-Zoster- (VZV), Epstein-Barr- (EBV), Zytomegalievirus (CMV) und das HHV 6 sind neurotrope DNA-Viren, die nach einer Infektion (häufig im Kindesalter) ein Leben lang im Körper persistieren. Mit Ausnahme des VZV, welches bei der Erstinfektion Windpocken hervorruft, verbleiben die Herpesviren nach dem Eindringen in den Organismus im latenten Zustand und können bei geschwächtem Immunsystem auch nach Jahrzehnten trotz zellulärer Immunantwort reaktiviert werden. Die Reaktivierung ist mit der Ansteckung weiterer Personen und/oder einer in der Tabelle 4 angegebenen Folgeerkrankungen verbunden.

Tabelle 4 Prävalenzen³³ in Deutschland und die mit dem Helicobacter Pylori Bakterium sowie den humanen Herpesviren 3 bis 6 assoziierten Erkrankungen.

Chronische Infektion	Prävalenz	Assoziierte Erkrankungen
Helicobacter Pylori (HP)	0.31	Gastritis, Magen-, Darmgeschwüre
Varizella-Zoster-Virus (VZV)	0.79	Windpocken, Varizellen-Pneumonie, Gürtelrose
Epstein-Barr-Virus (EBV)	0.98	Infektiöse Mononukleose
Zytomegalievirus (CMV)	0.49	Zytomegalie, Pneumonie
Humanes Herpesvirus 6 (HHV 6)	0.39	Exanthema subitum (= Dreitagefieber)

2.6.2 SARS-CoV-2

Das SARS-CoV-2 (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus 2) ist ein von Mensch zu Mensch übertragbares RNA-Virus aus der Familie der Coronaviren, das eng mit den Beta-Coronaviren SARS-CoV und MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) verwandt ist. Als Ursache für die Erkrankung COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) löste es im Jahr 2020 eine weltweite Pandemie mit gravierenden gesundheitlichen und wirtschaftlichen Folgen aus. Zu den typischen Symptomen gehören Husten, Fieber, Schnupfen, Störung des Geruchs- und Geschmackssinns. Aus systematischen Reviews konnte eine mediane Basisreproduktionszahl $R_0 = 3$ ermittelt werden^{34,35}. Der oftmals symptomfreie bzw. milde Verlauf begünstigt dabei die enorme Ausbreitungsgeschwindigkeit dieses hochansteckenden Erregers über Tröpfchen-, Aerosol- und Kontaktinfektionen. Die Erkrankungsrate nach einer Infektion wird auf 55%-85% geschätzt³⁶⁻³⁸. In manchen Fällen kommt es jedoch zu einer Pneumonie mit einer schweren respiratorischen Insuffizienz (in 2,6% der infizierten Fälle mit Todesfolge), da überdurchschnittlich viele Zellen im Atemwegstrakt das ACE-2 Enzym besitzen, das vom Virus als Rezeptor für das

Eindringen in die Wirtszelle verwendet wird. Darüber hinaus befinden sich passende Wirtszellen im Darm, Herzmuskel, in der Niere sowie in Gefäßzellen. Außerdem werden ACE-2 Rezeptoren auch im Fettgewebe produziert^{39,40}. Als RNA-Virus besitzt das SARS-CoV-2 die Fähigkeit einer schnellen Mutation und demnach einer Resistenz mancher Varianten gegenüber vereinzelt Antikörpern, weshalb die spezifische Immunantwort weniger wirksam ausfallen kann⁴¹⁻⁴³. Der Anteil der hospitalisierten Patienten (schwere Verläufe) liegt bei ca. 10%. Davon müssen 17% mechanisch beatmet, 14% auf der Intensivstation behandelt werden und etwa 22% versterben^{44,45}.

2.7 Aktueller Forschungsstand

In der Forschung wird die Adipositas aufgrund des noch teilweise unbekanntem biologischen Zusammenhangs mit dem Immunsystem zunehmend als potentieller Risikofaktor für die Infektionsanfälligkeit unterschiedlicher Erreger bzw. den damit verbundenen Krankheitsverläufen angesehen³⁰. So wird das Übergewicht bzw. die Adipositas bereits als etablierter Risikofaktor für Infektionen nach einer Operation, nosokomiale Infektionen, Parodontitis und Hautinfektionen, Pankreatitis, ambulant erworbene Infektionen wie Pneumonie, Bakteriämie und Sepsis, für das Bakterium *Clostridium difficile*, etc. angesehen^{10,11,30,46,47}. Teilweise inkonsistente Ergebnisse können dabei auf die Komplexität und Multidimensionalität der Interaktionen biologischer Prozesse in Verbindung mit Adipositas zurückgeführt werden.

2.7.1 Adipositas und HP bzw. HHV 3 bis 6

Hinsichtlich der Frage, ob die Adipositas als Risikofaktor für eine Infektion mit HP innerhalb der europäischen Bevölkerung angesehen werden kann, ist die derzeitige Studienlage lückenhaft. Querschnittsstudien, die eine mögliche Assoziation zwischen Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$) bzw. Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ oder Taillenumfang ≥ 90 cm bei Männern und ≥ 80 cm bei Frauen) und HP untersucht hatten, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen⁴⁸⁻⁵¹. Weitere Studien untersuchten wiederum die Rückrichtung, d.h. den Einfluss einer HP-Infektion auf Übergewicht bzw. Adipositas. Hierbei wurden sowohl positive als auch negative Assoziationen berichtet⁵²⁻⁵⁴.

In Bezug auf die humanen Herpesviren konnte in einer longitudinalen Studie, die den Einfluss von CMV auf die Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$) untersuchte, keine Assoziation nachgewiesen werden⁵⁵. Eine weitere Querschnittsstudie konnte weder einen signifikanten Einfluss von EBV noch CMV auf Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$) feststellen⁵². Jedoch konnte im Fall einer EBV-Infektion ein Trend zu einer negativen Assoziation mit Übergewicht/Adipositas beobachtet werden, während eine Infektion mit dem CMV einen Trend zur positiven Assoziation vermuten ließ.

Der Einfluss von Übergewicht bzw. Adipositas auf die HHV 3 bis 6 wurde bislang nicht untersucht. Zudem lässt die Verwendung unterschiedlicher Cut-offs einzelner kategorisierter anthropometrischer Maße in Verbindung mit kleinen Stichprobengrößen in den oben genannten Studien weder Aussagen hinsichtlich der Körperfettverteilung noch hinsichtlich der Ursache-Wirkungs-Kette zu⁵⁶.

2.7.2 Adipositas und SARS-CoV-2

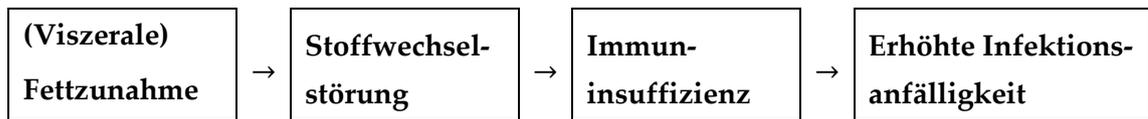
Als Risikogruppen für die Mortalität bzw. für einen schweren COVID-19 Verlauf nach einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 wurden zunächst ältere Personen und Personen mit Vorerkrankungen, wie beispielsweise Diabetes mellitus, Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen, und Krebs identifiziert und bei der Verteilung von Impfstoffen priorisiert⁵⁷. Weiterhin wurden neben dem Geschlecht und dem sozioökonomischen Status klinisch erkennbare Immundefekte, chronische Lungen- und Nierenerkrankungen auf die Liste der Risikofaktoren aufgenommen⁵⁸⁻⁶⁰. Für die Überwachung des Krankheitsverlaufs in Kliniken wurden diverse Laborparameter herangezogen. Dazu gehörten unter anderem Laktatdehydrogenase, Procalcitonin, hochsensitives C-reaktives Protein sowie proinflammatorische Zytokine wie IL-6, IL-1 β , KL-6 und Ferritin⁵⁸. Das Wissen über die Beziehung zwischen dem viszeralen Fettgewebe und dem Ausstoß von proinflammatorischen Zytokinen führte dazu, Adipositas als potentiellen Risikofaktor zu untersuchen. Erste querschnittliche Beobachtungsstudien, Metaanalysen sowie systematische Reviews zeigten eine Assoziation zwischen der Adipositas Grad I bis Adipositas Grad III (definiert über BMI Cut-offs) und einem schweren COVID-19 Verlauf und erhöhten die Evidenz für diese Subgruppen⁶¹⁻⁶⁶. Inkonsistenzen bestanden jedoch hinsichtlich der Altersgruppen^{63,65}. Weitere Studien zeigten eine Assoziation zwischen dem Viszeralfett und einem schweren COVID-19 Verlauf⁶⁷⁻⁷¹. Zudem wurde der BMI neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen als kausaler Risikofaktor für eine schwere COVID-19 Erkrankung in zwei weiteren Mendelian Randomization Studien bestätigt^{72,73}. Über die kausale Beziehung zwischen der Körperfettverteilung und der COVID-19 Suszeptibilität sowie dem schweren Verlauf dieser Erkrankung liegen bisher keine Studien vor.

2.8 Fragestellung und Ziele der Arbeit

In den meisten bisherigen Studien wurde der BMI als Übergewichtsmaß verwendet, jedoch die Unterschiede zwischen subkutanem und abdominalen Fettgewebe und die damit unterschiedlichen biologischen Prozesse außer Acht gelassen. Ferner ist das häufig in Beobachtungsstudien verwendete querschnittliche Studiendesign anfällig für Reverse Causality. Somit ist die Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen der Körperfettverteilung und den genannten Infektionen weitgehend unklar. Die geringen Stichprobengrößen sowie die Kategorisierung anthropometrischer Maße führen weiterhin zu Residual Confounding, überschätzten Effekten und bedingen demzufolge eine geringere statistische Power. Außerdem gilt es, Adipositas als unabhängigen Risikofaktor (unabhängig von Alter und Begleiterkrankungen) für Infektionskrankheiten zu bestätigen und dabei die kausale Rolle der Fettverteilung festzustellen.

Das Ziel ist es daher, den bisher unerforschten Einfluss des Fettverteilungsmusters auf die genannten hochansteckenden sowie chronischen Infektionen (HP, HHV 3 bis 6, SARS-CoV-2) im Hinblick auf die Ursache-Wirkungs-Kette zu untersuchen und die Forschungslücken in diesem Bereich zu schließen.

Der kausale Pfad und die damit zugrundeliegende Hypothese dieser Arbeit kann demzufolge folgendermaßen dargestellt werden:



Aufgrund der geschlechtsabhängigen Immunreaktion wird die zu untersuchende Hypothese dieser Arbeit, sofern möglich, um eine geschlechtsspezifische Komponente erweitert.

2.9 Spezifizierung und Inhalt der Arbeit

Die Dissertation besteht aus insgesamt 2 Erstautor-Publikationen des Doktoranden, die in internationalen Journals mit Peer Review Verfahren veröffentlicht wurden.

2.9.1 Erste Publikation

In der ersten Publikation wurde der Zusammenhang zwischen fünf anthropometrischen Maßen (BMI, BAI, Taillenumfang, WHR und WHeiR) zur Beschreibung der Körperfettverteilung und der Anfälligkeit für eine Infektion bzw. Reaktivierung latenter humaner Herpesviren 3-6 sowie dem Helicobacter Pylori Bakterium untersucht. Diesbezüglich wurden die Analyseziele wie folgt definiert: (i) Abstraktion und theoretische Modellierung kausaler Pfade; (ii) Untersuchung und Modellierung nicht linearer Assoziationen; (iii) Untersuchung und Modellierung geschlechts- und altersspezifischen Einflüsse auf die entsprechende Expositions-Outcome Beziehung; (iv) Bewertung des Einflusses nicht gemessener potentieller Störfaktoren; (v) Robuste Ergebnisse durch Replikation mit weiteren Risikofaktoren und unterschiedlichen Studiendesigns.

Der Zusammenhang zwischen der Körperfettverteilung und der Anfälligkeit für chronische Infektionen bzw. der Reaktivierung latenter Pathogene wurde basierend auf der prospektiven, bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudie KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) durchgeführt. Als Studiendesign wurde sowohl ein querschnittlicher als auch ein longitudinaler Ansatz mit 7-jähriger Zeitdifferenz gewählt. Damit konnten einerseits die Ergebnisse verifiziert und andererseits die Anfälligkeit für Reverse Causality minimiert werden. Die Datengrundlage bildeten die beiden Follow-ups F4 (von 2006 bis 2008) und FF4 (von 2013 bis 2014) der Baselineuntersuchung KORA S4 mit 3080 bzw. 2279 Probanden im Altersbereich von 25-74 Jahren.

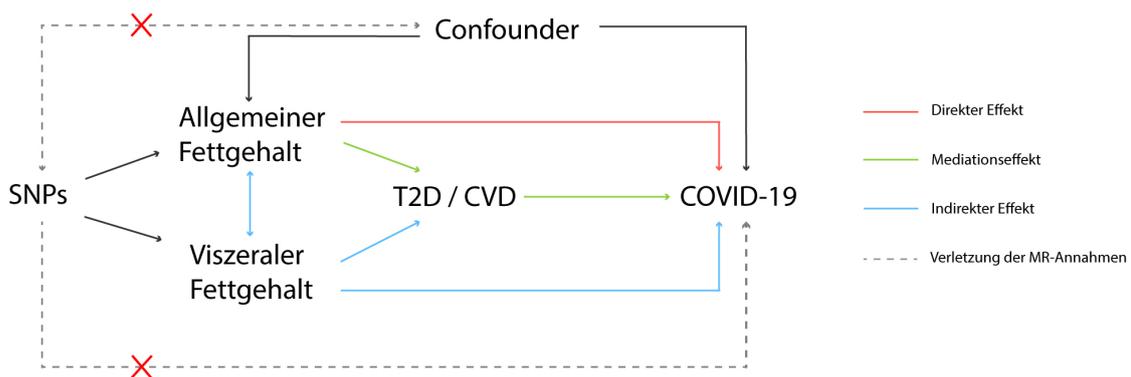
Die Seropositivität (als Indikator für eine Erstinfektion bzw. Reaktivierung latenter Pathogene) von Helicobacter Pylori, und den humanen Herpesviren 3-6 wurde anhand der entnommenen Serumproben gemäß den Standarddefinitionen mittels der Multiplex Serologie ermittelt und klassifiziert. Somit wurde eine Helicobacter Pylori Infektion als seropositiv klassifiziert, sofern mindestens 4 positive Antigenreaktionen nachgewiesen werden konnten. Für VZV war mindestens eine und für EBV, CMV sowie HHV 6 mindestens zwei Antigenreaktionen für eine positive Klassifizierung notwendig. Hinsichtlich einer besseren Vergleichbarkeit der Effektschätzer wurden die stetigen Risikofaktoren BMI, BAI, Taillenumfang, WHR und WHeiR σ -standardisiert.

Die Confounderselektion wurde anhand eines Gerichteten Azyklischen Graphen in Verbindung mit dem Disjunctive Cause Criterion durchgeführt⁷⁴. Für die geschlechtsstratifizierten Analysen wurden multivariable logistische Regressionsmodelle verwendet. Nichtlineare Beziehungen

zwischen stetigen Risikofaktoren bzw. Confoundern und dem jeweiligen Outcome wurden unter Verwendung der Restricted Cubic Splines mit variablenspezifischer Knotenanzahl (unter der Berücksichtigung des AIC (Akaike Information Criterion) und BIC (Bayesian Information Criterion)) modelliert. Zudem wurde die multidimensionale Interaktion zwischen den stetigen Risikofaktoren und dem Alter der Probanden untersucht. Schlussendlich wurde der notwendige Einfluss nicht gemessener potentieller Störfaktoren auf signifikante Assoziationen quantifiziert, um die Robustheit zu bewerten und folglich die Evidenz zu erhöhen⁷⁵.

2.9.2 Zweite Publikation

In der zweiten Publikation wurde darüber hinaus der zugrundeliegende kausale Einfluss des BMI, TFR und Taillenumfangs stellvertretend für das Gesamtkörper- bzw. Viszeralfett auf die Anfälligkeit und Schwere der COVID-19 Erkrankung untersucht. Für die Bewertung kausaler Zusammenhänge wurden folgende Analyseziele festgelegt: (i) Auswahl geeigneter Instrumente für die kausale Modellierung; (ii) Schätzung der totalen Effekte inkl. Sensitivitätsanalysen; (iii) Schätzung der direkten Effekte inkl. Sensitivitätsanalysen; (iv) Untersuchung potentieller Mediationseffekte durch Adipositas assoziierte Begleiterkrankungen [Grafik 1].



Grafik 1 Schematische Darstellung der modellierten Assoziationen in einer Mendelian Randomization Analyse. Ausgehend von dem allgemeinen Fettgehalt repräsentiert der rote Pfad den direkten Effekt, der blaue den indirekten Effekt und der grüne den Mediationseffekt durch Typ 2 Diabetes (T2D) und kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD). Der totale Effekt entspricht der Summe aller roten, grünen sowie blauen Pfade ausgehend vom allgemeinen Fettgehalt zur COVID-19 Erkrankung. Gestrichelte Pfade entsprechen Annahmeverletzungen und dürfen daher nicht existieren.

Um den kausalen Effekt der Körperfettverteilung auf die Erkrankung sowie den Verlauf von COVID-19 zu untersuchen, wurde das Mendelian Randomization (MR) Verfahren verwendet. Die Schlüsselidee dabei war, eine randomisierte kontrollierte Studie (Goldstandard für kausale Inferenz) zu imitieren, indem genetische Varianten (d.h. SNPs) im Rahmen einer Instrumentalvariablenanalyse als Instrumente für einen modifizierbaren Risikofaktor verwendet wurden. Da die Zuteilung der Gene während der Zeugung zufällig entsprechend der Mendelschen Regeln er-

folgt, sind die SNPs unabhängig von jeglichen Störgrößen. Demzufolge ist die MR weniger anfällig für Confounding und Reverse Causality. Ein valides Instrument muss dabei folgende Annahmen erfüllen: (i) Assoziation mit dem Risikofaktor, (ii) keine Assoziation mit Confoundern der Exposition-Outcome Beziehung und (iii) Einfluss auf das Outcome nur durch den Risikofaktor [Grafik 1].

Als Datengrundlage dienten genomweite Assoziationsstudien (GWASs), die aus verschiedenen bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudien abgeleitet wurden und Informationen über genetische Variationen in Verbindung mit einem bestimmten Phänotyp enthielten. Die für die Analyse verwendeten Datensätze können Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5 Datenverfügbarkeit und Stichprobengröße der in der Publikation verwendeten genomweiten Assoziationsstudien.

Merkmal	Quelle	Stichprobengröße (n)
Expositionen		
BMI ²⁰	GIANT Konsortium, UK Biobank	694649
Rumpffettverhältnis ²⁶	UK Biobank	362499
Taillenumfang ¹⁶	GIANT Konsortium	232101
Mediatoren		
Typ 2 Diabetes ⁷⁶	FinnGen Biobank	12375 Fälle, 82665 Kontrollen
CVD ⁷⁷	CARDIoGRAM Konsortium	22233 Fälle, 64762 Kontrollen
Outcome – COVID-19		
Prävalenz ⁷⁸	COVID-19 Host Genetics Initiative	6696 Fälle, 1073072 Kontrollen
Hospitalisierung ⁷⁸	COVID-19 Host Genetics Initiative	3199 Fälle, 897488 Kontrollen

Für die Schätzung der totalen Effekte wurde der univariable MR Ansatz iterativ verwendet, bei dem in jedem Schritt anhand berechneter Heterogenitätsstatistiken (Cochrans und Rückers Q) pleiotrope genetische Instrumente als Ausreiser mit signifikant verschiedenen Wald-Ratios identifiziert und entfernt wurden. Die gerichtete Pleiotropie wurde mittels MR-Egger Intercept Tests verifiziert. Für die Schätzung der direkten Effekte des Viszeral- bzw. Gesamtfetts sowie der Mediationsanalyse durch T2D und CVD wurde die multivariable MR Methode verwendet.

3. Zusammenfassung

Mit der Erkenntnis, dass nicht nur die Menge, sondern auch die Lage des Fettgewebes von essentieller Bedeutung ist, fokussiert sich die Forschung in den letzten Jahren verstärkt auf die Fettverteilung und deren Mechanismen im Körper. Da die Prävalenz von Adipositas weltweit zunimmt und globalisierte Strukturen die Ausbreitung von hoch ansteckenden Infektionskrankheiten enorm beschleunigen, ist das Verständnis über das Ursache-Wirkungs-Prinzip der Fettverteilung in Verbindung mit Infektionen unabdingbar, um die Morbidität und Mortalität durch Folgeerkrankungen zu reduzieren. Obwohl Fettleibigkeit bereits als modifizierbarer Risikofaktor für einige Infektionskrankheiten identifiziert wurde, ist insbesondere die Rolle des Fettverteilungsmusters in diesem Zusammenhang noch weitgehend unbekannt. Für kausale Schlussfolgerungen ist die Forschung auf suffiziente Stichprobengrößen in Verbindung mit weiterentwickelten Modellierungstechniken angewiesen.

Die vorliegende Arbeit, bestehend aus zwei Publikationen, untersuchte die Rolle der Körperfettverteilung hinsichtlich der Anfälligkeit für chronische und hochansteckende bakterielle sowie virale Infektionen. Im Mittelpunkt stand dabei zunächst die kausale Inferenz basierend auf einer suffizient gepowerten Beobachtungsstudie und anschließend die Modellierung des zugrundeliegenden kausalen Zusammenhangs.

In der ersten Publikation wurden die nicht notwendigerweise linearen Assoziationen zwischen geschlechtsspezifischer Körperfettverteilung und der Seropositivität chronischer Infektionen mittels eines quer- als auch längsschnittlichen Designs untersucht. Die Körperzusammensetzung wurde dabei durch die fünf anthropometrischen Maße Body Mass Index, Body Adiposity Index, Taillenumfang, Taille-Hüft-Verhältnis und Taille-Größe-Verhältnis beschrieben. Als chronische Infektionen wurden das *Helicobacter Pylori* Bakterium sowie die humanen Herpesviren 3 bis 5, auch bekannt als Varizella-Zoster-, Epstein-Barr- und Zytomegalievirus und das humane Herpesvirus 6 betrachtet. Für die Seropositivitätsbestimmung wurden Serumproben von Probanden der prospektiven bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudie KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) verwendet. Insgesamt konnten aus den beiden repräsentativen Nachfolgeuntersuchungen F4 und FF4 der Baselineuntersuchung KORA S4 im Zeitraum von 2006 bis 2014 jeweils 3080 bzw. 2279 Proben mithilfe der Multiplex Serologie ausgewertet werden. Verzerrungsoptimierte, teilweise nicht lineare Schätzer wurden mittels geschlechtsspezifischer multivariabler logistischer Spline-Regressionen unter Berücksichtigung eines Interaktionseffekts mit dem Alter modelliert. Die für die Regressionsmodelle relevanten, gemessenen Störgrößen wurden hinsichtlich der kausalen Inferenz basierend auf einem DAG (Directed Acyclic Graph) in Verbindung mit dem Disjunctive Cause Criterion ermittelt und selektiert. Hinsichtlich potentieller nicht gemessener Störfaktoren wurden zudem E-values berechnet, um die Robustheit der σ -standardisierten Schätzer zu prüfen. Im Ergebnis waren sowohl bei querschnittlicher als auch longitudinaler Betrachtung das Gesamt- und Viszeralfett bei Frauen linear mit der Varizella-Zoster-Virus Seropositivität assoziiert. Weitere Assoziationen konnten bei Frauen nicht nachgewiesen werden. Bei Männern konnten ebenfalls keine Assoziationen zwischen den anthropometrischen Maßen und der Seropositivität betrachteter Infektionen festgestellt werden. Diese Studie legt nahe, dass die Zunahme an Körperfett unabhängig von der Körperfettverteilung das Risiko

einer Erstinfektion bzw. Reaktivierung latenter Varizella-Zoster-Viren bei erwachsenen Frauen erhöht.

In der zweiten Publikation wurde aufgrund der epidemiologischen Dringlichkeit der kausale Einfluss der Körperfettverteilung auf die Anfälligkeit und Schwere der COVID-19 Erkrankung nach einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 untersucht. Als Approximation für das Gesamtkörperfett wurde der Body Mass Index verwendet, während das abdominale Fettgewebe sowohl durch den Taillenumfang als auch das in einer bioelektrischen Impedanzanalyse ermittelte Rumpffettverhältnis (Rumpffett/Gesamtkörperfett) quantifiziert wurde. Unter Verwendung von uni- sowie multivariablen Mendelian Randomization (MR) Methoden wurden totale und direkte kausale Effekte modelliert. Dabei wurden SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) verwendet, um kausale Effekte zu schätzen. Als Datengrundlage für die Körperfettverteilung dienten genomweite Assoziationsstudien (GWASs) aus dem GIANT Konsortium sowie der UK Biobank, die zwischen 232101 und 694649 Europäer einschlossen. Für die COVID-19 Suszeptibilität und die Schwere des Verlaufs wurden Daten aus der COVID-19 Host Genetics Initiative verwendet, welche genetische Informationen für 6696 COVID-19 Erkrankte (1073072 Kontrollen) bzw. für 3199 hospitalisierte Patienten mit schweren Verläufen (897488 Kontrollen) enthielten. Um die MR-Annahmen zu verifizieren und die Robustheit der ermittelten Schätzer sicherzustellen, wurden zahlreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die unterschiedliche Heterogenitätsstrukturen in den Einzelschätzern zulassen. Zusätzlich wurde untersucht, ob die gefundenen kausalen Zusammenhänge auf Mediationseffekte von Typ 2 Diabetes (T2D) oder kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) zurückgeführt werden können. Geschlechtsspezifische Analysen waren aufgrund der Datenstrukturen nicht möglich. Als Resultat konnte ein kausaler direkter Einfluss des Gesamtkörperfetts auf die Erkrankung sowie die Schwere des Verlaufs mit COVID-19 beobachtet werden ohne nennenswerte Mediationseffekte durch T2D und CVD. Das Viszeralfett hatte lediglich einen vom Gesamtkörperfett abhängigen Einfluss auf beide Outcomes. Folglich konnten in dieser Studie insbesondere fettleibige Personen als Hochrisikogruppe für die Suszeptibilität und die Schwere einer COVID-19 Erkrankung identifiziert werden.

Diese Dissertation erweitert den aktuellen Wissensstand hinsichtlich des Einflusses der Körperfettverteilung auf ausgewählte hochansteckende bakterielle sowie virale Infektionen. Das longitudinale Design der KORA Studie mit einer langen Nachverfolgungszeit verstärkt in Verbindung mit einer ausreichend gepowerten Stichprobengröße und entsprechenden Modellierungstechniken die kausale Inferenz. Darüber hinaus werden für den Zusammenhang zwischen Fettverteilung und der COVID-19 Erkrankung sowie deren Verlauf kausale Schlussfolgerungen hinsichtlich der Ursachen-Wirkungs-Kette ermöglicht.

4. Summary

Knowing that not only the amount but also the location of adipose tissue is relevant for health, in recent years the research has increasingly focused on fat distribution and its mechanisms within the body. As the prevalence of obesity increases worldwide and the global structures accelerate the spread of highly contagious infectious diseases, the understanding regarding the cause-effect chain between body fat distribution and infections is essential to reduce morbidity and mortality because of secondary diseases. Although obesity has already been identified as a modifiable risk factor for a range of infectious diseases, especially the role of fat distribution patterns remains largely unknown in this context. To draw causal conclusions, research relies on sufficient sample sizes in combination with advanced modeling concepts.

This thesis consists of two publications and examines the role of body fat distribution regarding the susceptibility for chronic and highly contagious bacterial as well as viral infections. The main points were initially the causal inference based on a well-powered observational study and subsequently the modeling of the underlying causal effects.

In the first publication the not necessarily linear associations between sex-specific body fat distribution and seropositivity of chronic infections were investigated based on a cross-sectional as well as longitudinal study design. Body composition was described by five anthropometric measures, namely body mass index, body adiposity index, waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio. As chronic infections the infection with helicobacter pylori bacterium, the human herpesviruses 3 to 5, also known as varicella-zoster virus, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus, and the human herpesvirus 6 were considered. Serum samples from subjects of the prospective population-based observational study KORA (Cooperative Health Research in the Region Augsburg) were used for determination of the seropositivity. Using multiplex serology, serum samples of 3080 and 2279 subjects could be evaluated from the two representative follow-up studies F4 and FF4 of the baseline study KORA S4 in the period from 2006 to 2014, respectively. Bias-optimized and partially nonlinear estimates were calculated using sex-specific multivariable logistic spline regressions allowing for interaction effects with age. Measured confounders that were relevant for the regression models were assessed regarding the causal inference and selected based on a DAG (directed acyclic graph) in conjunction with the disjunctive cause criterion. Additionally, with respect to potential unmeasured confounders E-values were calculated to verify the robustness of the σ -standardized estimates. As a result of the cross-sectional as well as longitudinal analyses, both total and visceral fat were linearly associated with the varicella-zoster virus seropositivity in women. No further associations could be detected in women. In men, no associations between the anthropometric measures and the seropositivity of the mentioned chronic infections were found. This study suggests that increasing body fat increases the risk for initial infection or reactivation of latent varicella-zoster virus in adult women regardless of body fat distribution.

Due to the epidemiological urgency, in the second publication the causal influence of body fat distribution on the susceptibility and severity of the COVID-19 disease in consequence of an infection with the SARS-CoV-2 was investigated. Body mass index was used as an approximation for total body fat, whereas abdominal adipose tissue was quantified by both waist circumference

and trunk fat ratio (= trunk fat/total body fat) determined by bioelectrical impedance analysis. Total and direct causal effects were modeled using the univariable as well as multivariable Mendelian Randomization (MR) approaches. In the process, single nucleotide polymorphisms (SNPs) were used to estimate causal effects. To quantify body fat distribution, datasets of genome-wide association studies (GWASs) were drawn from the GIANT Consortium and the UK Biobank, comprising between 232101 and 694649 Europeans. For COVID-19 susceptibility and severity, data from the COVID-19 Host Genetics Initiative were utilized. These data contained genetic information of 6696 subjects that developed COVID-19 (1073072 controls) and of 3199 hospitalized patients with severe courses (897488 controls), respectively. To verify the MR assumptions and ensure the robustness of the obtained associations, a series of sensitivity analyses was performed allowing for different heterogeneity structures in the individual estimates. In addition, it was investigated whether the resulted causal estimates could be attributed to mediation effects of type 2 diabetes (T2D) or cardiovascular diseases (CVD). Sex-specific analyses were not possible due to the data structures. As a result, a causal direct impact of overall body fat on the COVID-19 susceptibility as well as the disease severity could be observed without considerable mediation effects of T2D and CVD. Visceral fat had a causal effect on both outcomes, which was not independent from overall body fat. Consequently, in this study obese individuals suffering from general adiposity could be identified as a high-risk group for the susceptibility and severity of the COVID-19 disease.

This thesis extends the current knowledge due to the impact of body fat distribution on selected highly contagious bacterial as well as viral infections. The longitudinal design of the KORA study with a long follow-up time in combination with a sufficiently powered sample size and advanced modeling techniques strengthens the causal inference. In addition, causal conclusions regarding the cause-effect chain can be taken for the relationship between body fat distribution and COVID-19 disease and its course.

5. Publikation I: Seropositivity of selected chronic infections and different measures of obesity

Freuer D, Linseisen J, Waterboer T, Pessler F, Guzmán C. A, Wawro N, Peters A. & Meisinger C. Seropositivity of selected chronic infections and different measures of obesity. PLoS One 15, e0231974, doi:10.1371/journal.pone.0231974 (2020).

6. Publikation II: Impact of body composition on COVID-19 susceptibility and severity: A two-sample multivariable Mendelian randomization study

Freuer D, Linseisen J. & Meisinger C. Impact of body composition on COVID-19 susceptibility and severity: A two-sample multivariable Mendelian randomization study. *Metabolism* 118, 154732, doi:10.1016/j.metabol.2021.154732 (2021).

7. Literaturverzeichnis

- 1 Lobstein, T., Brinsden, H., Gill, T., Kumanyika, S. & Swinburn, B. Comment: obesity as a disease - some implications for the World Obesity Federation's advocacy and public health activities. *Obes Rev* **18**, 724-726, doi:10.1111/obr.12554 (2017).
- 2 Kopelman, P. G. Obesity as a medical problem. *Nature* **404**, 635-643, doi:10.1038/35007508 (2000).
- 3 Hruby, A. & Hu, F. B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* **33**, 673-689, doi:10.1007/s40273-014-0243-x (2015).
- 4 OECD. *Health at a Glance 2017*. (2017).
- 5 OECD. *The Heavy Burden of Obesity*. (2019).
- 6 Schienkiewitz, A., Mensink, G., Kuhnert, R. & Lange, C. (Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, 2017).
- 7 Gößwald, A., Lange, M., Kamtsiuris, P. & Kurth, B. M. DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **55**, 775-780, doi:10.1007/s00103-012-1498-z (2012).
- 8 Lange, C. *et al.* Vol. 75 (Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, 2017).
- 9 WHO. Obesity. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 (2021).
- 10 Falagas, M. E. & Kompoti, M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* **6**, 438-446, doi:10.1016/S1473-3099(06)70523-0 (2006).
- 11 Genoni, G. *et al.* Obesity and infection: two sides of one coin. *Eur J Pediatr* **173**, 25-32, doi:10.1007/s00431-013-2178-1 (2014).
- 12 Claussnitzer, M. *et al.* FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *N Engl J Med* **373**, 895-907, doi:10.1056/NEJMoa1502214 (2015).
- 13 Yang, J. *et al.* FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature* **490**, 267-272, doi:10.1038/nature11401 (2012).
- 14 Stunkard, A. J., Harris, J. R., Pedersen, N. L. & McClearn, G. E. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* **322**, 1483-1487, doi:10.1056/NEJM199005243222102 (1990).
- 15 Naukkarinen, J., Rissanen, A., Kaprio, J. & Pietiläinen, K. H. Causes and consequences of obesity: the contribution of recent twin studies. *Int J Obes (Lond)* **36**, 1017-1024, doi:10.1038/ijo.2011.192 (2012).
- 16 Shungin, D. *et al.* New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature* **518**, 187-196, doi:10.1038/nature14132 (2015).
- 17 Berndt, S. I. *et al.* Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nat Genet* **45**, 501-512, doi:10.1038/ng.2606 (2013).
- 18 Locke, A. E. *et al.* Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* **518**, 197-206, doi:10.1038/nature14177 (2015).
- 19 Randall, J. C. *et al.* Sex-stratified genome-wide association studies including 270,000 individuals show sexual dimorphism in genetic loci for anthropometric traits. *PLoS Genet* **9**, e1003500, doi:10.1371/journal.pgen.1003500 (2013).
- 20 Pulit, S. L. *et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* **28**, 166-174, doi:10.1093/hmg/ddy327 (2019).

- 21 Han, T. S., Sattar, N. & Lean, M. ABC of obesity. Assessment of obesity and its clinical implications. *BMJ* **333**, 695-698, doi:10.1136/bmj.333.7570.695 (2006).
- 22 Lean, M. E., Han, T. S. & Morrison, C. E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* **311**, 158-161, doi:10.1136/bmj.311.6998.158 (1995).
- 23 Bergman, R. N. *et al.* A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)* **19**, 1083-1089, doi:10.1038/oby.2011.38 (2011).
- 24 Kyle, U. G. *et al.* Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* **23**, 1226-1243, doi:10.1016/j.clnu.2004.06.004 (2004).
- 25 Kyle, U. G. *et al.* Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* **23**, 1430-1453, doi:10.1016/j.clnu.2004.09.012 (2004).
- 26 Rask-Andersen, M., Karlsson, T., Ek, W. E. & Johansson, A. Genome-wide association study of body fat distribution identifies adiposity loci and sex-specific genetic effects. *Nat Commun* **10**, 339, doi:10.1038/s41467-018-08000-4 (2019).
- 27 Blüher, M. Das Fettgewebe – ein endokrines Organ. *Der Internist* **55**, 687-698, doi:10.1007/s00108-014-3456-3 (2014).
- 28 Colafella, K. M. M. & Denton, K. M. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol* **14**, 185-201, doi:10.1038/nrneph.2017.189 (2018).
- 29 Gerds, E. & Regitz-Zagrosek, V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med* **25**, 1657-1666, doi:10.1038/s41591-019-0643-8 (2019).
- 30 Milner, J. J. & Beck, M. A. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc* **71**, 298-306, doi:10.1017/S0029665112000158 (2012).
- 31 Blüher, M. *et al.* Two patterns of adipokine and other biomarker dynamics in a long-term weight loss intervention. *Diabetes Care* **35**, 342-349, doi:10.2337/dc11-1267 (2012).
- 32 Deiluiis, J. *et al.* Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in regulatory cell numbers. *PLoS One* **6**, e16376, doi:10.1371/journal.pone.0016376 (2011).
- 33 Holle, R., Happich, M., Lowel, H., Wichmann, H. E. & Group, M. K. S. KORA--a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen* **67 Suppl 1**, S19-25, doi:10.1055/s-2005-858235 (2005).
- 34 Lee, L. Y. *et al.* SARS-CoV-2 infectivity by viral load, S gene variants and demographic factors and the utility of lateral flow devices to prevent transmission. *medRxiv*, 2021.2003.2031.21254687, doi:10.1101/2021.03.31.21254687 (2021).
- 35 van Doremalen, N. *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* **382**, 1564-1567, doi:10.1056/NEJMc2004973 (2020).
- 36 Byambasuren, O. *et al.* Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *medRxiv*, 2020.2005.2010.20097543, doi:10.1101/2020.05.10.20097543 (2020).
- 37 Oran, D. P. & Topol, E. J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med* **173**, 362-367, doi:10.7326/M20-3012 (2020).
- 38 Buitrago-Garcia, D. *et al.* Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* **17**, e1003346, doi:10.1371/journal.pmed.1003346 (2020).
- 39 Al-Benna, S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. *Obes Med* **19**, 100283, doi:10.1016/j.obmed.2020.100283 (2020).
- 40 El-Sayed Moustafa, J. S. *et al.* ACE2 expression in adipose tissue is associated with COVID-19 cardio-metabolic risk factors and cell type composition. *medRxiv*, doi:10.1101/2020.08.11.20171108 (2020).

- 41 Weisblum, Y. *et al.* Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife* **9**, doi:10.7554/eLife.61312 (2020).
- 42 Andreano, E. *et al.* SARS-CoV-2 escape *in vitro* from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. *bioRxiv*, 2020.2012.2028.424451, doi:10.1101/2020.12.28.424451 (2020).
- 43 Wang, Z. *et al.* mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *bioRxiv*, 2021.2001.2015.426911, doi:10.1101/2021.01.15.426911 (2021).
- 44 Richardson, S. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* **323**, 2052-2059, doi:10.1001/jama.2020.6775 (2020).
- 45 Karagiannidis, C. *et al.* Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* **8**, 853-862, doi:10.1016/s2213-2600(20)30316-7 (2020).
- 46 Leung, J. *et al.* Possible association between obesity and Clostridium difficile infection. *Emerg Infect Dis* **19**, 1791-1798, doi:10.3201/eid1911.130618 (2013).
- 47 Renshaw, A. A., Rabaza, J. R., Gonzalez, A. M. & Verdeja, J. C. Helicobacter pylori infection in patients undergoing gastric bypass surgery for morbid obesity. *Obes Surg* **11**, 281-283, doi:10.1381/096089201321336601 (2001).
- 48 Arslan, E., Atilgan, H. & Yavasoglu, I. The prevalence of Helicobacter pylori in obese subjects. *Eur J Intern Med* **20**, 695-697, doi:10.1016/j.ejim.2009.07.013 (2009).
- 49 Ozdemir, S. *et al.* Helicobacter pylori prevalence and relation with obesity. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* **60**, 451-452, doi:10.4103/ijpm.ijpm_374_16 (2017).
- 50 Wu, Q., Qin, K. & Wang, Y. Central obesity is associated with helicobacter pylori infection: a large-scale cross-sectional retrospective study in West China. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* **40**, 52-60, doi:10.1007/s13410-019-00765-8 (2020).
- 51 Cho, I. *et al.* Helicobacter pylori and Overweight Status in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology* **162**, 579-584, doi:10.1093/aje/kwi237 (2005).
- 52 Thjodleifsson, B. *et al.* Infections and obesity: A multinational epidemiological study. *Scand J Infect Dis* **40**, 381-386, doi:10.1080/00365540701708293 (2008).
- 53 Lender, N. *et al.* Review article: Associations between Helicobacter pylori and obesity--an ecological study. *Aliment Pharmacol Ther* **40**, 24-31, doi:10.1111/apt.12790 (2014).
- 54 Lane, J. A. *et al.* Randomised clinical trial: Helicobacter pylori eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* **33**, 922-929, doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04610.x (2011).
- 55 Hamer, M., Batty, G. D. & Kivimaki, M. Obesity, Metabolic Health, and History of Cytomegalovirus Infection in the General Population. *J Clin Endocrinol Metab* **101**, 1680-1685, doi:10.1210/jc.2015-4208 (2016).
- 56 Kesmodel, U. S. Cross-sectional studies - what are they good for? *Acta Obstet Gynecol Scand* **97**, 388-393, doi:10.1111/aogs.13331 (2018).
- 57 Rashedi, J. *et al.* Risk Factors for COVID-19. *Infez Med* **28**, 469-474 (2020).
- 58 Gao, Y. D. *et al.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* **76**, 428-455, doi:10.1111/all.14657 (2021).
- 59 Parohan, M. *et al.* Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male* **23**, 1416-1424, doi:10.1080/13685538.2020.1774748 (2020).
- 60 Alizadehsani, R. *et al.* Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. *J Med Virol* **93**, 2307-2320, doi:10.1002/jmv.26699 (2021).

- 61 Docherty, A. B. *et al.* Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *medRxiv*, 2020.2004.2023.20076042, doi:10.1101/2020.04.23.20076042 (2020).
- 62 Du, Y., Lv, Y., Zha, W., Zhou, N. & Hong, X. Association of Body mass index (BMI) with Critical COVID-19 and in-hospital Mortality: a dose-response meta-analysis. *Metabolism*, 154373, doi:10.1016/j.metabol.2020.154373 (2020).
- 63 Petrilli, C. M. *et al.* Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *medRxiv*, 2020.2004.2008.20057794, doi:10.1101/2020.04.08.20057794 (2020).
- 64 Simonnet, A. *et al.* High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)* **28**, 1195-1199, doi:10.1002/oby.22831 (2020).
- 65 Lighter, J. *et al.* Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis* **71**, 896-897, doi:10.1093/cid/ciaa415 (2020).
- 66 Soeroto, A. Y. *et al.* Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* **14**, 1897-1904, doi:10.1016/j.dsx.2020.09.029 (2020).
- 67 Chandarana, H. *et al.* Visceral adipose tissue in patients with COVID-19: risk stratification for severity. *Abdom Radiol (NY)*, doi:10.1007/s00261-020-02693-2 (2020).
- 68 Iacobellis, G., Malavazos, A. E. & Ferreira, T. COVID-19 Rise in Younger Adults with Obesity: Visceral Adiposity Can Predict the Risk. *Obesity (Silver Spring)* **28**, 1795, doi:10.1002/oby.22951 (2020).
- 69 Petersen, A. *et al.* The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: Highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany. *Metabolism* **110**, 154317, doi:10.1016/j.metabol.2020.154317 (2020).
- 70 Watanabe, M. *et al.* Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metabolism* **111**, 154319, doi:10.1016/j.metabol.2020.154319 (2020).
- 71 Yang, J., Li, H., Han, L., Zhang, L. & Zhou, Y. Association between Visceral Adiposity Index and hypertension among Chinese Adults: a nationwide cross-sectional study in the China Health and Nutrition Survey. *Blood Press Monit* **25**, 271-277, doi:10.1097/MBP.0000000000000469 (2020).
- 72 Leong, A. *et al.* Cardiometabolic Risk Factors for COVID-19 Susceptibility and Severity: A Mendelian Randomization Analysis. *medRxiv*, doi:10.1101/2020.08.26.20182709 (2020).
- 73 Ponsford, M. J. *et al.* Cardiometabolic Traits, Sepsis and Severe COVID-19: A Mendelian Randomization Investigation. *Circulation*, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050753 (2020).
- 74 VanderWeele, T. J. & Shpitser, I. A new criterion for confounder selection. *Biometrics* **67**, 1406-1413, doi:10.1111/j.1541-0420.2011.01619.x (2011).
- 75 VanderWeele, T. J. & Ding, P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med* **167**, 268-274, doi:10.7326/M16-2607 (2017).
- 76 Elsworth, B. *et al.* The MRC IEU OpenGWAS data infrastructure. *bioRxiv*, 2020.2008.2010.244293, doi:10.1101/2020.08.10.244293 (2020).
- 77 Schunkert, H. *et al.* Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* **43**, 333-338, doi:10.1038/ng.784 (2011).
- 78 Initiative, C.-H. G. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet* **28**, 715-718, doi:10.1038/s41431-020-0636-6 (2020).

Danksagung

Diese Dissertation ist das Ergebnis der Zusammenarbeit und Synergie zahlreicher Personen. Aus diesem Grund möchte ich mich allen voran bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Christa Meisinger und dem Lehrstuhlinhaber Herr Prof. Dr. Jakob Linseisen bedanken, die mir einerseits die Möglichkeit einer Promotion eröffnet haben und andererseits fortwährend als Mentoren zur Seite standen. Insbesondere möchte ich die exzellente Betreuung und Zusammenarbeit (auch außerhalb der regulären Arbeitszeiten) mit Prof. Dr. med. Meisinger hervorheben. Ihre Arbeitseinstellung, intrinsische Motivation und Effektivität haben mich beeindruckt und immer wieder aufs Neue motiviert. Prof. Dr. Linseisen danke ich für das in mich gesetzte Vertrauen, für sein überaus konstruktives und ehrliches Feedback in allen Belangen und seinen epidemiologischen Input.

Der Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Baumeister für seine statistische Fachkompetenz vor allem zu Beginn meiner Promotionszeit am Lehrstuhl für Epidemiologie sowie der Hinführung zur Kausalmodellierung.

Weiterhin möchte ich allen Menschen danken, die einen Anteil an der Erstellung sowie Bereitstellung der von mir verwendeten Daten beigetragen haben und die vorgenommenen Auswertungen erst ermöglichten.

Ganz herzlichen Dank auch an alle Mitarbeiter des Lehrstuhls für das familiäre Umfeld und all die schönen Momente, die mich gerne auf die Promotionszeit zurückblicken lassen. Allen voran Frau Kötzner für die abgenommene Verwaltungsarbeit und das Schwachsimpeln bei den gelegentlichen Kaffeepausen.

Selbstverständlich gilt mein Dank auch meiner Familie, insbesondere meiner Ehefrau Veronika und meiner Mutter, die mich durch den gesamten Prozess begleitet und mich in meinen Entscheidungen jederzeit unterstützt haben. Danke für eure Geduld, den Glauben an mich und den Halt sowie Kraft in schwierigen Zeiten.