

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Fakultät für Medizin

Quantitative MRT und automatische Segmentierung zur Evaluierung des Fettgehaltes in
verschiedenen Körperregionen

Friedemann Freitag

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Thomas Baum
2. Prof. Dr. Dimitrios Karampinos

Die Dissertation wurde am 24.02.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

Liste der beinhalteten Journal-Publikationen

1. **Association of proton density fat fraction in adipose tissue with imaging-based and anthropometric obesity markers in adults** [1] - International Journal of Obesity, 2018 Feb; 42(2): 175–182.
 - > Im Folgenden bezeichnet als: „**Studie über den Zusammenhang von PDFF von Fettgewebe und anthropometrischen Parametern**“.

2. **Automated assessment of paraspinal muscle fat composition based on the segmentation of chemical shift encoding-based water/fat-separated images** [2]- European Radiology Experimental, 2018 2:32
 - > Im Folgenden bezeichnet als: “**Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung**”.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung | 6 |
| 1.1 Adipositas, Diabetes | 6 |
| 1.2 Fettgewebssklassifikation anhand der Histologie und Funktionalität | 9 |
| 1.3 Fettgewebssklassifikation anhand der Lokalisation: Fett-Kompartimente..... | 12 |
| 1.4 Risikostratifizierung | 13 |
| 1.5 Automatische Segmentierung paraspinaler Muskulatur | 15 |
| 1.6. Zielsetzung | 16 |
| 1.6.1 Querschnittsstudie | 16 |
| 1.6.2. Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung..... | 16 |
| 2. Hintergrund | 17 |
| 2.1 Proton-Density-Fett-Fraktion (PDFF)..... | 18 |
| 2.2 Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanzspektroskopie (MRS) zur Bestimmung des Fettanteils | 18 |
| 2.2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)..... | 18 |
| 2.2.2 Magnetresonanzspektroskopie (MRS)..... | 21 |
| 3. Material und Methoden | 22 |
| 3.1 Patienten | 22 |
| 3.1.1. Querschnittsstudie | 22 |
| 3.1.2 Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung..... | 23 |
| 3.2. MRT-Messungen..... | 23 |
| 3.2.1 Querschnittsstudie | 23 |
| 3.2.2. Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung..... | 25 |
| 3.3 Datenanalyse | 26 |
| 3.3.1 Querschnittsstudie | 26 |
| 3.3.2 Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung..... | 28 |

| | |
|---|----|
| 3.4. Statistische Analyse..... | 31 |
| 3.4.1 Querschnittsstudie | 31 |
| 3.4.2 Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung | 32 |
| 4. Ergebnisse | 32 |
| 4.1 Querschnittsstudie | 32 |
| 4.2 Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung | 39 |
| 5. Diskussion | 41 |
| 5.1 Querschnittsstudie..... | 41 |
| 5.1.1 Diskussion | 41 |
| 5.1.2 Limitationen | 44 |
| 5.2 Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung..... | 45 |
| 5.2.1 Diskussion | 45 |
| 5.2.2 Limitationen | 45 |
| 6. Schlussfolgerung | 46 |
| 6.1 Querschnittsstudie | 46 |
| 6.2 Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung..... | 47 |
| 7.Zusammenfassung | 47 |
| 7.1 Deutsch..... | 47 |
| 7.2 English..... | 48 |
| 8. Literaturverzeichnis..... | 49 |
| 9.Anhang | 62 |
| 9.1 Abbildungsverzeichnis | 62 |
| 9.2 Tabellenverzeichnis..... | 63 |
| 9.3 Publierte Artikel | 63 |
| 9.4 Publierte Konferenz-Abstracts | 64 |
| 9.5 Danksagung..... | 65 |

Abkürzungsverzeichnis:

| | |
|---------|--|
| ADP= | Adenosine diphosphate/ Adenosindiphosphat |
| ATP= | Adenosine triphosphate/ Adenosintriphosphat |
| BAT= | Brown Adipose Tissue/ Braunes Fettgewebe |
| BMI= | Body Mass Index/ Körpermassenindex |
| CT= | Computer Tomography/ Computertomographie |
| FOV= | Field Of View/ im Bild dargestellter Bereich |
| MHO= | Metabolic Health Obese/ Fettleibiger, der metabolisch gesund ist |
| MRT= | Magnetic resonance imaging/ Magnetresonanztomographie |
| MRS= | Magnetic resonance spectroscopy/ Magnetresonanzspektroskopie |
| NA= | Norepinephrine/ Noradrenalin |
| OIR= | Obese Insulin Resistant/ Fettleibiger mit erhöhtem metabolischen Risiko |
| PDFF= | Proton Density Fat Fraction/ Protonendichte-Fettfraktion |
| p.p.m.= | Parts Per Million/ Teile pro Million |
| ROI= | Region Of Interest/ interessierender Bereich |
| SAT= | Subcutaneous Adipose Tissue/ subkutanes Fettgewebe |
| SVS= | Single-voxel-spectroscopy/ Single-Voxel-Proton- Magnetresonanzspektroskopie |
| TE= | Echo Time/ Echozeit |
| TR= | Repetition Time/ Repetitionszeit |
| UCP1= | Uncoupling Protein 1 |
| VAT = | Visceral Adipose Tissue/ viszerales Fettgewebe |
| WAT= | White Adipose Tissue/ weißes Fettgewebe |
| WC= | Waist Circumference/ Taillenumfang |
| WHO= | World Health Organization / Weltgesundheitsorganisation |
| WHtR= | Waist-To-Height-Ratio/ Taille-zu-Größe-Verhältnis |

1. Einleitung

1.1 Adipositas, Diabetes

Adipositas ist eine Krankheit und wird laut der Deutschen Adipositas-Gesellschaft als eine „über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts“ definiert [3]. Sie wird auch als Fettleibigkeit bezeichnet. Als Grundlage für die Klassifikation von Übergewicht und Adipositas hat sich der Körpermassenindex (Body Mass Index, BMI) etabliert. Er ist als der Quotient aus Körpergewicht und Körpergröße hoch zwei (kg/m^2) definiert [4] und unabhängig von Alter und Geschlecht. Dabei besteht Übergewicht bei BMI-Werten zwischen 25,0 bis 29,9 kg/m^2 und Adipositas ab Werten über $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Hier kann weiter in einzelne Adipositas-Grade unterschieden werden. So liegt per definitionem bei einem BMI zwischen 30,0 bis 34,9 kg/m^2 Adipositas Grad I, zwischen 35,0 bis 39,9 kg/m^2 Adipositas Grad II und ab einem BMI von 40 Adipositas Grad III vor.

Zwei der entscheidendsten Gründe für das Übergewicht sind in unserer Gesellschaft eine hohe Kalorienaufnahme sowie ein Bewegungsmangel. Aber auch der sozioökonomische Status und Umweltfaktoren haben einen Einfluss auf die Entstehung von Übergewicht [5, 6]. Dabei nahm die Prävalenz von Fettleibigkeit rapide zu und vor einigen Jahrzehnten war die Erkrankung noch lang nicht so verbreitet wie aktuell: Zwischen 1980 und 2015 hat sich die Prävalenz in mehr als 70 Ländern weltweit verdoppelt [7] und stellt so eines der größten gesundheitlichen Probleme unserer Zeit dar. Während weltweit 2016 laut der WHO (World Health Organization) 38,5% der Männer und 39,2 % der Frauen übergewichtig oder fettleibig sind, liegen diese Zahlen in Europa (63,1% der Männer, 54,3% der Frauen) und vor allem in den USA (72,7% der Männer, 63,2% der Frauen) deutlich höher [8, 9].

In Europa hat Fettleibigkeit mittlerweile epidemische Ausmaße angenommen [10] und stellt einen der Hauptfaktoren für Mortalität und auch Multimorbidität dar [11, 12]. So werden durch Fettleibigkeit nicht nur körperliche Begleiterkrankungen ausgelöst, sondern auch die psychische Belastung nimmt dadurch stark zu, etwa durch Mobbing [13], geringeres

Selbstwertgefühl, Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper [14] und auch Depressionen [15, 16].

Zu den assoziierten körperlichen gesundheitlichen Folgen gehören beispielhaft neben Arthrose und einer erhöhten Inzidenz von bestimmten Tumorerkrankungen [17, 18], auch Bluthochdruck [19] und andere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Atherosklerose [20] und Fettstoffwechselstörungen [21]. Auch Diabetes mellitus Typ 2 ist häufig eine Folge von Fettleibigkeit [22-24]. Dabei ist ein pathologischer BMI der größte Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2. Bei einem BMI von 35 oder höher steigt das relative Risiko dafür um das 38,8fache [25]. Schon ein Gewichtsverlust von nur 5-10% könnte viele der genannten gesundheitlichen Risiken verringern [26, 27].

Die Behandlung von Adipositas gestaltet sich momentan als sehr schwierig und führt mit den aktuellen Therapieversuchen nur zu unzureichenden Langzeiterfolgen [28, 29]. So wird derzeit in den meisten Fällen empfohlen, die Kalorienaufnahme zu reduzieren und mehr Sport zu treiben. Mehr Bewegung ist dabei effektiv zur Energieverbrennung, wird allerdings in vielen Fällen nicht ausreichend vom Patienten so durchgeführt [30].

In den letzten Jahren gab es auch immer wieder pharmakologische Therapieversuche. Diese beruhen im Wesentlichen auf einem der beiden Ansätze, weniger Nahrung aufzunehmen oder die Absorption von Fett zu reduzieren. Wegen verschiedener Nebenwirkungen oder unzureichender Langzeittherapieerfolge werden diese Therapieoptionen bis heute allerdings nicht standardmäßig eingesetzt [29, 31].

So vermindert etwa Orlistat die intestinale Fettaufnahme mit dem Nachteil von Fettstuhlauftreten und abdominellen Schmerzen [32], wobei auch die Aufnahme fettlöslicher Vitamine vermindert ist [33]. Die Verringerung des Körpergewichts fällt mäßig aus, signifikanter klinischer Nutzen stellt sich nur bei wenigen Patienten ein [27]. Sibutramin, ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, wirkt hingegen auf die zentralen Sättigungszentren. Beim Einsatz wurde jedoch schon seit 2002 das vermehrte Vorkommen kardiovaskulärer Nebenwirkungen beobachtet, wie beispielsweise Herzinfarkte oder auch Schlaganfälle, weswegen das Medikament in Deutschland schon seit Jahren nicht mehr zugelassen ist [34].

Chirurgisch bietet die bariatrische Chirurgie eine eskalative Alternative. Hier wird die Nahrungsmittelaufnahme durch beispielsweise eine Magenteilresektion oder dem Einbringen eines Magenbandes gehemmt [35]. Indiziert sind diese stark invasiven Maßnahmen bei Patienten mit einem BMI >40 und für Patienten mit einem BMI von 35 bis 40 mit assoziierten Komorbiditäten [36].

Wegen ihrer rasant wachsenden Prävalenz ist es dringend notwendig, in Zukunft neue Behandlungsoptionen zu finden, um der Fettleibigkeit und seinen schwerwiegenden Folgeerkrankungen entgegensteuern zu können.

Der Begriff Diabetes mellitus fasst verschiedene Glucosestoffwechselstörungen zusammen. Dabei haben alle einen chronisch erhöhten Blutzuckerwert, also eine Hyperglykämie, gemeinsam.

Ursächlich dafür kann ein absoluter Insulinmangel sein, meist ausgelöst durch immunologische Prozesse, bei dem Teile des Pankreasgewebes zerstört werden. Dies ist beim Diabetes mellitus Typ 1 der Fall. Ebenfalls, und weitaus häufiger, kann eine periphere Insulinresistenz mitverursachend für Diabetes mellitus sein. Das ist beim Diabetes mellitus Typ 2 der Fall. Pathophysiologisch führen die periphere Insulinresistenz, eine gestörte Insulin- und Glukagonsekretion und eine Apoptose der β -Zellen im Pankreas zur Ausbildung dieses Krankheitsbildes [4]. Dieser Typ ist oft mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert, wobei es sich dabei laut der International Diabetes Federation (IDF) um eine Kombination aus Diabetes/ erhöhter Glucosetoleranz, Bluthochdruck, abdomineller Fettleibigkeit und erhöhten Cholesterinwerten handelt [37].

Wie von Yanling Wu beschrieben, ist der Hauptgrund für die Entstehung für Diabetes mellitus Typ 2 eine Interaktion zwischen genetischer Veranlagung und Umweltrisiken, zusammen mit anderen Risikofaktoren, wie Übergewicht und bewegungsarmer Lebensweise [38].

Die Nurse Health Study, die schon 1976 begann und über Follow-up-Betrachtung viele Jahre fortgeführt wurde, hat gezeigt, dass ungefähr 90% der Diabetes Typ 2-Erkrankungen potentiell vermeidbar wären, und zwar allein durch Verhaltensänderung [25]. Gemeint ist damit die Gewichtsreduktion auf einen BMI unter 25, Ernährungsumstellung, körperliche Bewegung, Rauchstopp und moderater Alkoholkonsum [25]. Trotz dieser Erkenntnis ist die Prävalenz von Diabetes ist in den letzten Jahrzehnten global sehr stark angestiegen. 2019 wird davon ausgegangen, dass global 9,3% aller Erwachsenen davon betroffen sind [39]. Dabei macht Diabetes mellitus Typ 2 mehr als 85% aller Diabetesformen aus [40]. Die Anzahl der Betroffenen ist tendenziell weiterhin steigend: Nach Einschätzung der International Diabetes Federation steigt diese von 382 Millionen Betroffenen Typ-2-Diabetikern in 2013 auf 592 Millionen Betroffene in 2035 [41].

Diabetes mellitus Typ 2 zieht, wie Adipositas auch, eine sehr lange Liste an Folgeerkrankungen mit sich, wobei kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursache darstellen [42, 43].

Diabetes mellitus Typ 2 stellt nicht nur für die Betroffenen eine starke gesundheitliche Belastung dar. Durch hohe direkte Kosten, also zur medizinischen Patientenversorgung, und indirekte Kosten, die etwa durch den Ausfall der Arbeitskraft entstehen, ist es auch eine starke Belastung für das Gesundheitssystem: So betragen die direkten Kosten von Patienten mit Diabetes Typ 2 in Deutschland das 1,8fache im Vergleich zu Nichtdiabetikern [44].

Es ist daher eine äußerst wichtige Aufgabe unserer Zeit, den beiden beschriebenen Erkrankungen durch bessere Prävention und bessere Behandlungsmethoden zu begegnen, was auch Motivation für die durchgeführte Doktorarbeit war.

1.2 Fettgewebssklassifikation anhand der Histologie und Funktionalität

Fettgewebe ist das größte Energiereservoir des menschlichen Körpers [45, 46]. Doch in den letzten Jahrzehnten hat sich gezeigt, dass Fettgewebe auch andere, nicht weniger wichtige Funktionen hat. Klassifizieren kann man Fettgewebe zum einen nach seiner Lokalisation und zum anderen nach seinen histologischen und funktionellen Eigenschaften.

Der letztere Punkt beschreibt dabei drei verschiedene Arten des Fettgewebes: das weiße (white adipose tissue= WAT), das braune (brown adipose tissue= BAT) und das beige oder brite-Fettgewebe (brown-in-white adipose tissue).

WAT besteht histologisch größtenteils aus weißen Adipozyten, die quantitativ den größten Zellanteil im subkutanen (SAT) und viszeralen (VAT) (siehe Punkt 1.3) darstellen, also den beiden Gewebetypen, bei denen eine Vergrößerung durch Fettleibigkeit phänotypisch am besten sichtbar ist [47]. WAT hat zwei metabolische Hauptfunktionen, nämlich die Lipogenese und die Lipolyse [46]. Die Lipogenese, eine Form der Energiespeicherung, kann bei Überernährung zur Expansion des Fettgewebes führen. Dadurch schützt es andere Zellen des Körpers vor Fettablagerung und Lipotoxizität, also der Dysfunktion und Schädigung von Nicht-Fettzellen durch Lipidanhäufung [47, 48]. Lipolyse wird bei negativem Energiegleichgewicht initiiert und sorgt für Energiebereitstellung. Es dienen hauptsächlich Triglyzeride als Energiespeicher, die in intrazellulären Tröpfchen bereitstehen. Darüber hinaus sind auch verschiedene endokrine Eigenschaften bekannt: WAT kann etwa Adipokine synthetisieren. Adipokine sind Hormone, die vom Fettgewebe produziert werden und

strukturell den Zytokinen ähneln. Das bekannteste Adipokin ist dabei wahrscheinlich das 1994 erstmals beschriebene Leptin [49]. Dieses kann dem Hypothalamus signalisieren, dass Nahrung aufgenommen werden muss, indem es ein Hungergefühl auslöst [46, 50].

Adinopektin, ein anderes Adipokin, das in WAT synthetisiert wird, erhöht die Insulinsensitivität in der Leber und im Skelettmuskel [47].

BAT besteht hauptsächlich aus braunen Adipozyten. BAT unterscheidet sich von WAT durch eine höhere Konzentration von intrazellulärem Wasser und eine stark erhöhte Vaskularisation [51, 52]. Weiterhin besitzen braune Adipozyten wahrscheinlich mehr Mitochondrien als jede andere Zelle des menschlichen Körpers [53, 54]. BAT ist dadurch stoffwechselaktiver als WAT. BAT hat die Eigenschaft, Wärme zu produzieren und so die Körpertemperatur aufrecht zu erhalten. Das geschieht durch Oxidation von Fettsäuren und Glucose während der zitterfreien Thermogenese [55, 56], wohingegen Muskulatur etwa Thermogenese durch Zittern betreiben kann. Die eisenhaltigen Mitochondrien, die dem BAT seine charakteristische braune Farbe verleihen, können durch das exprimierte Uncoupling Protein 1 (UCP1) Energie als Wärme freisetzen. UCP1 ist ein mitochondriales Transportprotein in der Innenmembran der Mitochondrien von BAT und wird auch als Thermogenin bezeichnet [57]. Normalerweise wird durch die Atmungskette mit Hilfe der oxidativen Phosphorylierung aufgrund eines Protonengradienten aus Adenosindisphosphat (ADP) Adenosintriphosphat (ATP) gebildet, welches dann im Stoffwechsel genutzt werden kann. Thermogenin bewirkt nun den Einbau von Protonenkanälen in die mitochondriale Innenmembran, was den Protonengradienten senkt, der zur ATP-Synthese nötig ist. Dadurch wird die oxidative Phosphorylierung von der ATP-Produktion entkoppelt und es kommt zur Wärmeentstehung [55, 58, 59]. Maximal aktiviertes BAT kann bis zu 300 W/kg Hitze produzieren. Verglichen mit anderen Geweben, die bis zu 1 W/kg erzeugen können, ist das eine sehr hohe Zahl [60, 61]. BAT ist beim Menschen häufig in der supraclavikulären Region, der Halsregion und paravertebral zu finden [62], wobei Heaton schon 1972 bei einer Studie durch Autopsien weitere Lokalisationen für BAT, wie etwa paraaortal, perirenal oder perihepatisch fand [63].

Lange Zeit wurde angenommen, dass BAT nur bei Neugeborenen und in der frühen Kindheit metabolisch aktiv ist [63-65] und sich dann zu WAT umwandelt oder metabolisch inaktiv wird [63]. Auch wenn schon länger bekannt war, dass das Gewebe im supraclavikulären und Halsbereich eine gesteigerte metabolische Aktivität hat [66-68], wurde erst vor etwa zehn Jahren beschrieben, dass aktiviertes BAT auch in Erwachsenen vorkommen kann [58, 69, 70].

Weiterhin konnte Yun-Hee Lee im Jahre 2014 zeigen, dass BAT in übergewichtigen Menschen reduziert ist [71].

BAT kann durch verschiedene Trigger aktiviert werden. Der bekannteste Aktivator von BAT ist Kälte, den Cypess und Van Marken Lichtenbelt schon 2009 beschrieben [58, 69]. Kälte wirkt über Aktivierung des sympathischen Nervensystems: so wird Noradrenalin (NA) nach Kälteexposition zentral im Hypothalamus ausgeschüttet, welches am β -adrenergen Rezeptor binden kann, der stark in braunen Adipozyten exprimiert ist. Das führt zur Thermogenin-Aktivierung [56, 72].

Weiterhin haben verschiedene Hormone Einfluss auf BAT: Etwa kann Triiodthyronin (T₃), aus Thyroxin durch Deiodasen in braunen Fettzellen generiert, für eine Aktivierung sorgen [73], ebenso wie Natriuretische Peptide, also ANP und BNP [31]. Auch Medikamente oder durch Nahrungsmittel aufgenommene Aktivatoren von BAT sind mittlerweile bekannt [74, 75].

Seit Kurzem ist eine dritte Art Fettgewebe bekanntgeworden, das beige oder brite-Fettgewebe (brown-in-white adipose tissue). Diese Fettzellen ähneln morphologisch den brauen Fettzellen und exprimieren Thermogenin. Allerdings stammen sie wahrscheinlich von derselben Zellreihe ab wie die weißen Fettzellen [55, 76, 77]. Sie exprimieren im nicht aktivierten, basalen Zustand weniger Thermogenin, vergleichbar mit WAT [78]. Im Zuge der Entdeckung dieser Fettzellen hat man auch entdeckt, dass ein „Browning“ in WAT induziert werden kann, also eine Veränderung des Phänotyps von WAT hin zu einem Phänotyp, der den braunen Fettzellen ähnelt [55]. Diese Zellen haben die Fähigkeit, Wärme zu erzeugen [31]. Durch Aktivierung durch einen Stimulus, wie etwa einen β 3-Agonisten, kann die Thermogenin-Expression gesteigert werden und ist dann mit der des BAT vergleichbar [79]. Beiges Fettgewebe scheint also zwei Funktionen zu haben: Energiespeicherung ohne Stimulus und Energieproduktion nach Aktivierung [73, 78].

Verschiedene Stimuli können nun Browning induzieren, wobei viele Aktivatoren des BAT auch Browning induzieren [31]. Ein vielversprechender Ansatz im Kampf gegen die steigende Prävalenz von Übergewicht ist es nun, sich den Prozess des Brownings zunutze zu machen [31, 80]. So zeigte zum Beispiel Bartelt, dass bei Mäusen durch Browning, induziert über kurzzeitige Kälteexposition, Insulinresistenz und Hyperlipidämie stark reduziert werden konnten [31, 81]. Virtanen beschrieb 2009, dass nur 63 g wärmeproduzierender, voll aktivierter Adipozyten jährlich 4 kg WAT verbrennen können – ein adipöser Erwachsener mit einem BMI >30 besitzt durchschnittlich 27 kg WAT [70, 82, 83]. Aktuelle Forschungen

zielen nun darauf ab, diesen Effekt über pharmakologische Angriffspunkte auszunutzen. So haben beispielsweise β 3-Rezeptor-Agonisten einen positiven Effekt auf Browning [84].

1.3 Fettgewebssklassifikation anhand der Lokalisation: Fett-Kompartimente

Nicht nur der BMI, sondern auch Fett und dessen Verteilungsmuster bestimmen das Risiko für Multimorbidität und das metabolische Gesundheitsrisiko [85].

Fettgewebe besteht zu etwa 80% aus Fett, das wiederum aus einer großen Menge Adipozyten besteht. Aber auch Proteine, Wasser und Mineralstoffe sind Bestandteile des Fettgewebes und machen etwa 20% davon aus [86].

Für Fettgewebsskompartimente existiert keine Einteilung, die generell akzeptiert wird, sondern man kann unterschiedliche Einteilungen finden. Eine Klassifikation stammt von der Arbeitsgruppe von Shen aus dem Jahr 2003 [86].

Basierend auf dieser vorgeschlagenen Klassifikation von Shen et al. gibt es mehrere Fettgewebsskompartimente:

Das gesamte Fettgewebe (TAT= total adipose tissue) ist die Summe aller Fettgewebe. Nicht dazu zählt allerdings das Fett im Knochenmark und das in den Händen, den Füßen und dem Kopf [86].

Das subkutane Fettgewebe (SAT= subcutaneous fat tissue) wird definiert als die Schicht zwischen Dermis und Aponeurosen und Faszien der Muskeln. Auch das subkutane Fettgewebe der Brust gehört dazu [86].

Das viszerale Fettgewebe (VAT= visceral fat tissue) wird definiert als die Summe des Fettgewebes in Brustraum, Abdomen und Becken [86]. In der aktuellen Arbeit wird allein das abdominopelvine Fett betrachtet. Anatomisch gesehen reicht dieses vom Femurkopf bis zum oberen Leberrand, beziehungsweise den unteren Lungenrändern.

Beide Fettgewebsskompartimente können zu Fettleibigkeit führen und sind mit einem ungünstigen, metabolischen Risiko assoziiert, wobei das metabolische Risikoprofil beim VAT ungünstiger ist (siehe Punkt 1.4 Risikostratifizierung) [87, 88].

SAT und VAT können mit hoher Präzision durch Bildgebungsverfahren, wie CT und MRT, unterschieden werden. In den letzten Jahren wurde dabei die strahlenbelastungsfreie MR-Bildgebung immer häufiger dazu genutzt, SAT und VAT voneinander zu unterscheiden und zu quantifizieren [89-91].

Durch diese Unterscheidung der verschiedenen Kompartimente kann eine Risikostratifizierung bei übergewichtigen Personen vorgenommen werden, um so diejenigen besser zu erkennen, die ein metabolisch erhöhtes Risiko besitzen [92].

1.4 Risikostratifizierung

Es ist keine Seltenheit, dass normalgewichtige oder moderat fettleibige Patienten ein metabolisches Syndrom mit all seinen Komplikationen entwickeln, wohingegen fettleibige Patienten mit einer großen Masse Fettansammlung metabolisch völlig gesund sind [93]. Besonders ein hoher Anteil des VAT muss nicht unbedingt zu Fettleibigkeit führen, hat aber schwerwiegende negative Komplikationen: VAT besitzt proinflammatorische Eigenschaften. Das kann zu kardiovaskulären Erkrankungen führen [5, 94]. Es ist weiter assoziiert mit Hyperinsulinämie durch Insulinresistenz und mit Glucoseintoleranz [95], was die Entstehung von Diabetes begünstigt. Außerdem kommt es zu einem schnelleren Altern des Herzens durch Fibrosierung [96], Bluthochdruck und endothelialer Dysfunktion [97].

Das SAT im abdominellen Bereich kann ebenfalls mit metabolischen Komplikationen einhergehen, wohingegen subkutanes Gewebe der gluteofemorale Region oder am Bein sogar protektive Effekte auf die metabolische Gesundheit besitzen können [98-102]. Für die Bestimmung des metabolischen Gesundheitsrisikos ist also die Lokalisation und Größe der Fettdepots entscheidend. Daraus ergeben sich unterschiedliche Fettleibigkeitsphänotypen und mit ihnen ein unterschiedliches metabolisches Risiko.

In der Literatur findet man verschiedene Einteilungen der Fettleibigkeitsphänotypen, die jeweils unterschiedlich definiert werden. Eine einheitliche Einteilung existiert nicht. Man könnte die Fettleibigkeitsphänotypen in zwei Typen einteilen: Der erste Typ bezeichnet einen fettleibigen, aber trotzdem verhältnismäßig gesunden Typ mit einem niedrigen metabolischen Risiko, der MHO (Metabolic Healthy Obese) [103]. Hier konnte eine Insulinsensitivität beobachtet werden, die denen von Gesunden entspricht [103]. Patienten besitzen einen geringeren Anteil an VAT im Vergleich zum ungesunden Typen, außerdem ist der Leberfettgehalt niedriger [103-106]. MHO-Phänotypen machen etwa 20-30% aller

Fettleibigen aus [106, 107]. Der zweite Typ bezeichnet einen fettleibigen Typ mit einem erhöhten Risikoprofil. Er kann als OIR (Obese Insulin Resistant) bezeichnet werden [103]. Die Insulinsensitivität ist herabgesetzt, außerdem ist der Anteil an viszeralem Fettgewebe vergrößert und der Leberfettgehalt höher [103].

Die Unterscheidung zwischen beiden Phänotypen ist sehr wichtig, da beide unterschiedlich von einer Therapie, etwa durch Diät, profitieren. Aktuelle Leitlinien der Fettleibigkeitstherapie empfehlen generell für alle Fettleibigen Lebensstiländerungen, besonders in Form von Nahrungsrestriktionen und Bewegung [103, 108]. Trotzdem beide Typen darunter an Körpergewicht verloren, konnte in unterschiedlichen Studien allerdings eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils allein bei dem OIR-Typ nachgewiesen werden [103, 106, 109]. Eine Unterscheidung beider Typen könnte also stark dabei helfen, die richtige Therapie gegen die Komplikationen der Fettleibigkeit einzuleiten. Auch durch Lifestyle-Programme entstehende finanzielle Kosten und humanitäre Ressourcen ließen sich durch gezieltere Therapien einsparen [103]. Es besteht trotzdem die dringende Notwendigkeit, weitere gezielte Therapien bei den unterschiedlichen Fettleibigkeitstypen zu entwickeln. Aktuell werden allerdings in der Praxis kaum Fettleibigkeitsphänotypen für die unterschiedliche, effektivere Therapieplanung betrachtet.

Der BMI, der aktuell dazu benutzt wird, Fettleibigkeit zu klassifizieren, ist nicht dafür geeignet, eine genaue Aussage über die einzelnen Bestandteile des Körpers zu treffen. Er kann daher auch keine eindeutige Aussage zu Fettmasse und -verteilung geben [110]. Auch Muskelmasse, Knochenmasse oder auch Flüssigkeitsstatus können den BMI verändern. So ist der BMI etwa bei Muskelmassenerhöhung, etwa durch Kraftsport, auch erhöht, obwohl Muskelmasse mit einem geringeren Risiko für einen vorzeitigen Tod assoziiert ist [5, 111, 112]. Auch Fettlokalisationen sind mit dem BMI nicht darstellbar. In einigen Studien wurde daher vorgeschlagen, andere anthropometrische Parameter, wie die Waist Circumference (WC) und die Waist-to-Height-ratio (WHtR) zu benutzen, die besser eine VAT-Veränderung abschätzen [5, 113, 114]. WC beschreibt dabei den Taillenumfang in cm und WHtR beschreibt das Verhältnis des Taillenumfangs zur Körpergröße (Taillenumfang in cm / Körpergröße in cm).

Trotzdem WC leicht zu messen ist, ist es auch nicht möglich, damit eindeutig zwischen abdominellem SAT und abdominellem VAT zu unterscheiden [92, 115]. Um nun eine genaue Aussage zu der Fettverteilung im gesamten Körper, und somit zur dringend gebrauchten

individuelleren Therapieplanung, als mit anthropometrischen Parametern treffen zu können, kann die MR-Bildgebung verwendet werden.

1.5 Automatische Segmentierung paraspinaler Muskulatur

Als Risikofaktor für viele Erkrankungen kann Adipositas auch Einfluss auf die Zusammensetzung der Muskulatur haben. So korreliert Übergewicht mit einem erhöhten Fettanteil in Skelettmuskulatur [116, 117]. Als eine der großen Muskelgruppen des menschlichen Körpers kann es bei erhöhtem Körpergewicht auch zu einem fettigen Umbau der paraspinalen Muskeln kommen [118]. Eine mögliche, klinisch aktuell noch nicht breit eingesetzte Variante zur Darstellung der Verfettung der Muskulatur im Rahmen von Adipositas und Diabetes stellt heutzutage die nichtinvasive magnetresonanztomographische Bildgebung dar.

Aktuell wird die MR-Bildgebung schon zunehmend als Surrogatmarker für Patienten mit beispielsweise Bandscheibenerkrankungen, Osteoporose, Sarkopenie oder neuromuskulären Störungen eingesetzt [119, 120]. Dabei wird die Fettzusammensetzung der Muskulatur gemessen, indem man die Protonendichtefettfraktion (Proton-Density-Fett-Fraktion= PDFF) aus chemical-shift-basierten Wasser-Fett-MR-Bildern bestimmt, wobei dies genauer im Hintergrundteil erläutert wird. Auf diese Art kann zuverlässig der Fettanteil, also die PDFF, einzelner Muskeln bestimmt werden [121, 122]. Eingeschränkt wird dieses Vorgehen im klinischen Alltag dadurch, dass aktuell noch die Segmentierung der Muskulatur manuell Schicht für Schicht durchgeführt wird, was sehr zeitaufwendig ist. Um das zu ändern, wurde in den letzten Jahren daran geforscht, automatische Segmentierungsalgorithmen zu entwickeln. So hat Gawel 2018 einen Algorithmus zur automatischen Segmentierung der verschiedenen Gewebe der Wirbelsäule vorgestellt, der über maschinelles Lernen durch Kaskadenklassifizierung, einem active-appearance-Model, also ein Bildverarbeitungsverfahren, und einer Hauptkomponentenanalyse funktioniert [123]. Daneben gibt es weitere Ansätze für die Lokalisationserkennung und Segmentierung von Wirbelkörpern. So kommt etwa ein Ansatz von Chu, der über eine Random-Forest-Regression und ein Klassifikationsgerüst Wirbelkörper erkannte und segmentierte [124]. Eine Zusammenfassung verfügbarer Segmentierungsmethoden zum Zeitpunkt der Studierhebung existiert von Rak [125].

Zur automatischen Segmentierung der paraspinalen Muskulatur hingegen sind zuvor allerdings noch verhältnismäßig wenige Ansätze beschrieben worden. Als Beispiel kann hier Engstrom genannt werden, die 2011 ein statistisches Formmodell für die Segmentierung des Musculus quadratus lumborum in T1-gewichteten Bildern etablierten [126]. Jurcak entwickelte 2008 schon einen anderen Algorithmus, der wiederum nur die automatische Segmentierung des Musculus lumborum beinhaltete [127].

1.6. Zielsetzung

1.6.1 Studie über den Zusammenhang von PDFF von Fettgewebe und anthropometrischen Parametern

Studienziel war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen den in den MR-Bildern gemessenen PDFF-Werten des supraklavikulären und glutealen Fettgewebes, den Volumina des subkutanen und viszeralen Fettgewebes (SAT and VAT), der Leberfettfraktion und anthropometrischen Fettleibigkeitsmarkern, also BMI, WC und WHtR, zu finden.

Dabei wurde die gluteale Region gewählt, da hier typischerweise primär weiße Adipozyten vorhanden sind. Die supraklavikuläre Region wurde gewählt, da hier braune Adipozyten in Erwachsenen möglicherweise vorhanden sind.

Da Übergewicht und Fettleibigkeit mit all seinen Folgen in den letzten Jahren zu einem der führenden Gründe für Multimorbidität und für Mortalität weltweit geworden sind, ist es dringend nötig, effektivere Präventionsmethoden, aber auch Behandlungsmethoden dagegen zu entwickeln. Das kann durch bessere Phänotypisierung der Fettleibigkeitstypen und Risikostratifizierung passieren, da gesundheitliche Risiken stark von der Histologie und der damit verbundenen Funktionalität und der Lokalisation des Fettgewebes abhängen. Dazu sollte mit dieser nichtinvasiven Studie mittelfristig beigetragen werden.

1.6.2. Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung

Studienziel war es, einen automatischen Algorithmus zur Segmentierung der paraspinalen Muskeln zu entwickeln. Dieser baut auf chemical-shift-kodierten Wasser-Fett-MR-Bildern auf. Anschließend wurden die Ergebnisse des Algorithmus mit der „Ground truth“ aus der manuellen Segmentierung verglichen. Hierbei sollte der Algorithmus nicht nur, wie in der Vergangenheit mehrfach in Studien durchgeführt, den Musculus lumborum, sondern auch

weitere paraspinale Muskeln segmentieren können [126, 127]. Mittelfristiges Ziel der Studie war es, Erkrankungen durch die automatische Segmentierung schneller und auch im klinischen Alltag anwendbar diagnostizieren zu können.

2. Hintergrund

Obwohl schon lang vorher vermutet, konnte erst 2009 in drei simultanen Studien gezeigt werden, dass aktiviertes BAT auch in Erwachsenen vorkommen kann [58, 67, 69, 70]. Diese Vermutung hatte ihren Ursprung in der Entwicklung der kombinierten Positronemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) und dem Einsatz von Fluorodeoxyglucose-Positronemissionstomographie (FDG-PET) zur Metastasensuche. Dabei konnte nämlich eine erhöhte FDG-Aufnahme, also eine erhöhte Stoffwechselaktivität, in den für BAT typischen Lokalisationen beobachtet werden [64]. Zur sicheren Identifikation von BAT wurde die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit Fettgewebsbiopsien und molekularbiologischen Analysen benutzt [58, 69, 70]. Über die Aufnahme einer stoffwechselaktiven Substanz, in den meisten Studien Fluorodesoxyglucose (FDG), konnte so metabolisch aktives BAT dargestellt werden. PET gilt auch heute noch als Referenzmodalität zur BAT-Bildgebung [128]. Das größte Problem bleibt dabei, dass ionisierende Strahlung zum Einsatz kommt, was besonders bei Studien, in denen mehrmalige Untersuchungen nötig sind und auch bei Kindern ethisch absolut bedenklich ist [67]. Das trug auch dazu bei, dass in den letzten Jahren MRT und Magnetresonanzspektroskopie (Magnetic Resonance Spectroscopy= MRS) mehr und mehr für die BAT-Bildgebung verwendet wurden [129].

Mit MR-basierten Messungen kann die Fett- und Wasserzusammensetzung eines Gewebes bestimmt werden, wodurch man auch BAT und WAT mit ihrer jeweils unterschiedlichen Zusammensetzung voneinander unterscheiden kann. Diese unterschiedliche Zusammensetzung von BAT und WAT kommt daher, dass BAT kleinere Adipozyten mit viel intrazellulärem Wasser, eisenhaltigen Mitochondrien und weniger intrazellulären Lipiden aufweist; WAT hingegen besteht typischerweise aus großen Adipozyten mit weniger intrazellulärem Wasser und großen Lipidansammlungen [67].

2.1 Protonendichte-Fettfraktion (PDFF)

Die Protonendichte-Fettfraktion (PDFF) ist das Verhältnis der Protonendichte von Fett (Triglyzeride) zu der gesamten Protonendichte von Fett und Wasser [130]. Sie wird überwiegend zur Messung des Fettanteils in abdominellen Organen, wie der Leber [131], und im Knochenmark [53] angewendet. Die PDFF kann allerdings ebenfalls aufgrund des unterschiedlichen Wassergehaltes gut BAT und WAT voneinander unterscheiden [52]. Laut Reeder ist die PDFF reproduzierbar, stabil und kann als der wichtigste Bildgebungsbiomarker von Fettgewebe angesehen werden. Die PDFF kann entweder durch Single-Voxel-Proton-MRS oder durch chemical-shift-basierte Wasser-Fett-Bildgebung bestimmt werden [130, 132].

2.2 Magnetresonanzspektroskopie (MRS) und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Bestimmung des Fettanteils

2.2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Zur Fettquantifizierung und damit zur Bestimmung der Menge und Volumina von SAT, VAT und der PDFF war es nötig, auf den akquirierten MR-Bildern Fett von Wasser und den übrigen Geweben unterscheiden zu können. Dazu kann man in der MR-Bildgebung die chemical-shift-basierte Wasser-Fett-Bildgebung nutzen. Diese Technik erlaubt es, das MR-Signal in ein Wassersignal und ein Fettsignal aufzutrennen. So kann auch eine dreidimensionale PDFF-Map des zu untersuchenden Gewebes erstellt werden [67].

Man macht sich hier den „chemical shift“, also die „chemische Verschiebung“ zunutze: „Chemical shift“ beschreibt die Tatsache, dass die Resonanzfrequenz von Protonen abhängig ist von ihrer molekularen Umgebung. Die Resonanzfrequenz gleicher Atomkerne ist also unterschiedlich, wenn diese in unterschiedlichen Molekülorten, wie etwa in einer Fett- oder in einer Wasserumgebung, gebunden sind [133]. Diese Verschiebung der Frequenz ist messbar, weswegen man sie sich zur Unterscheidung der verschiedenen Gewebetypen zunutze machen kann [133]. Weiterhin kann auch der Einfluss naheliegender Atomkerne zum „chemical shift“ führen [134]. Der „chemical shift“ kann in der Einheit Hertz ausgedrückt werden und ist proportional zur angelegten Magnetfeldstärke. So betragen die Resonanzfrequenzunterschiede zwischen den Wasserstoffprotonen in Fett und in Wasser bei 1,5 Tesla-MRT-Geräten 210 Hz und bei, wie in unserer Studie genutzt, 3-Tesla-Geräten 420 Hz [135].

Resonanzfrequenzunterschiede können auch in p.p.m. (Parts Per Million) angegeben werden, wobei die Unterschiede unabhängig vom angelegten Magnetfeld sind [133].

Auf dem „chemical shift“ basiert auch die bereits Mitte der 80er Jahre veröffentlichte Dixon-Sequenz [136]. Prinzipiell ist es durch Anwenden der Dixon-Sequenz möglich, ein Bild in seinen Wasseranteil und seinen Fettanteil aufzuspalten. Bei der Zweipunkt-Dixon-Sequenz werden zwei Bilder zu verschiedenen Echozeiten akquiriert. Einmal, wenn die Signale von Wasser und Fett in Phase sind, das heißt, diese beiden Summenvektoren in die gleiche Richtung zeigen („in-phase“ = Wasser plus Fett) [133]. Ein zweites Bild wird zu einer Echozeit aufgenommen, wenn beide Signale außer Phase sind, sich also genau 180 Grad gegenüberstehen („out-of-phase“ = Wasser minus Fett) [133]. Die unterschiedlichen Phasen kommen zustande, da Wasserstoffprotonen in Fett und Wasser durch die unterschiedliche chemische Umgebung jeweils verschieden schnell relaxieren [133].

Mit beiden Bildern kann nun ein Wasser- und ein Fettbild erzeugt werden: Durch Addition beider Aufnahmen entsteht ein Wasserbild, da der Fettanteil unterdrückt wird; durch Subtraktion des ersten Bildes vom zweiten Bild kann ein Fettbild erzeugt werden, wobei der Wasseranteil unterdrückt wird [133]. In Abbildung 1 und 2 sind exemplarisch ein axiales, abdominelles Fettbild und ein Wasserbild dargestellt.

Über die Dixon-Sequenz ist auch die räumliche Verteilung von Fett darstellbar, indem eine Rekonstruktion von 3D-Fettfraktionskarten durchgeführt werden kann [67]. Das ist bei der MRS nicht möglich. In den letzten Jahren wurde die Dixon- Sequenz auch immer häufiger in Studien dazu genutzt, supraklavikulares BAT zu untersuchen [137-141].

Bei der Anwendung der Dixon- Technik müssen einige Störfaktoren beachtet werden, wie etwa das komplexe chemische Spektrum von Fett, der T2*-Zerfall und der T1-Bias [67]. Das chemische Spektrum von Fett setzt sich aus multiplen Komponenten zusammen. Das liegt daran, dass die Protonen in Fett in unterschiedlichen chemischen Umgebungen (wie etwa die Methylengruppe, Methylgruppe oder die Diacylgruppe) mit jeweils anderen Magnetfeldeinflüssen vorliegen [131]. So müssen für die Bestimmung des gesamten Fettsignals alle Peaks, also auch die kleinen Peaks, mit einbezogen werden, da ansonsten der korrekte Fettanteil unterschätzt werden würde.

Der T2*-Zerfall kommt durch starke Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes zustande und hat einen Einfluss auf die transversale Relaxation [133]. Oft treten Inhomogenitäten an Gewebegrenzflächen auf [133], können aber auch durch eisenhaltige Gewebe verstärkt werden [131, 142]. Der T2*-Zerfall führt zur Abnahme des zu messenden MR-Signals mit steigender Echozeit [131]. Man kann zum Ausgleich dieses Fehlers eine T2*-Korrektur

vornehmen. Ein Nutzen der T2*- Korrektur konnte etwa schon in der Leber von Reeder [131] oder von Karampinos [143] im Knochenmark gezeigt werden. Da BAT eine kürzere T2*- Zerfallszeit als WAT durch seinen weniger homogenen Aufbau aufzeigt, sollte auch bei der Bestimmung der PDFF von BAT eine T2*-Korrektur vorgenommen werden [67].

Der T1-Bias beschreibt einen Störfaktor, der in T1-gewichteten Bildern vorkommt. Er kommt zustande, da die T1-Relaxationszeit von Fett geringer ist als von Wasser, was zu einer relativen Verstärkung des Fettsignals führt [131]. Durch Verwendung langer Repetitionszeiten oder eines kleineren Flipwinkels kann man diesen Effekt verringern [131, 144].

Gerade bei der Aufnahme im Kopf- und Nackenbereich bestehen große Magnetfeldinhomogenitäten [67]. Magnetfeldinhomogenitäten steigern die Wahrscheinlichkeit des so genannten Fat/Water-Swaps, also einer falschen Zuordnung von Wasser oder Fett zu einem Voxel durch eine falsche Phasenzuordnung [67]. Diese Fehler können durch verbesserte Algorithmen zur Bildrekonstruktion verbessert werden, wie etwa 2018 durch Diefenbach gezeigt wurde [145].

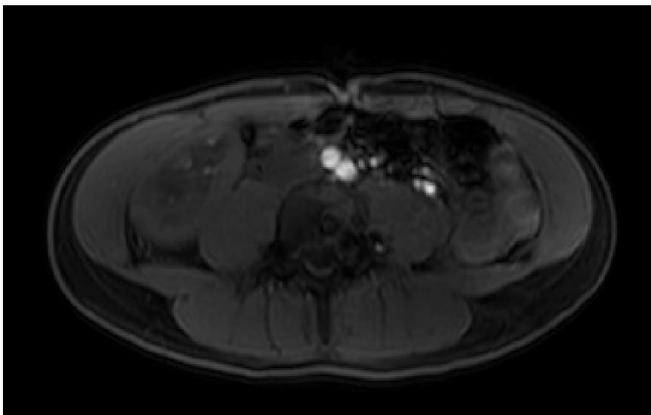


Abbildung 1: Abdominelles Wasserbild in Dixon-Technik

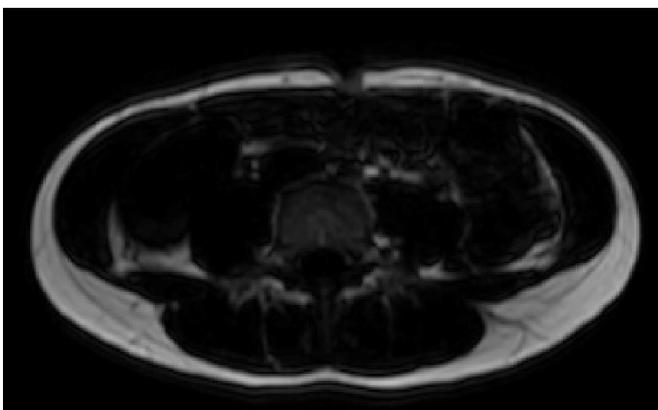


Abbildung 2: Abdominelles Fettbild in Dixon-Technik

2.2.2 Magnetresonanztomographie (MRS)

Bei der MRS werden, prinzipiell wie bei der MRT, die Signale von Protonen nach Anregung durch einem Hochfrequenzimpuls gemessen. Im Unterschied zur MRT kann durch die MRS allerdings ein Spektrum dargestellt werden, was also die Resonanzfrequenzen von Protonen als eine Funktion darstellt [131]. Dieses gibt Auskunft über die chemische Zusammensetzung und auch den Metabolismus eines Gewebes [133]. Es können nicht nur Wasserstoffprotonen, sondern auch die Protonen anderer Moleküle betrachtet werden. Klinisch findet die MRS schon seit den 90er Jahren Anwendung in der Neurologie zur Diagnostik von Hirntumoren [146, 147].

Zur Bestimmung des Fettanteils eines Gewebes bedient man sich der Single-Voxel-Proton-MRS (SVS) [67]. Durch SVS kann man in einem einzelnen, vordefinierten Voxel (Volumeneinheit der MRT, Größe zum Beispiel 10 mm x 10 mm x 10 mm) in einem Spektrum die Fett- und Wasseranteile darstellen und die PDFF bestimmen. Dabei hat Wasser einen einzelnen Peak: die beiden Wasserstoffprotonen im Wassermolekül besitzen die gleiche chemische Umgebung und erfahren daher gleiche Magnetfeldeinflüsse, was in einem einzelnen Peak resultiert [131]. Das Fettspektrum hingegen zeigt mehrere Peaks, wie im Punkt 2.2.1 beschrieben.

Grundsätzlich benötigt man für gute Ergebnisse in der SVS ein homogenes Magnetfeld über dem zu untersuchenden Voxel, damit die Wasser- und Fettpeaks im Spektrum schmal zur Darstellung kommen [67]. Die Messungen werden durch die starken Feldinhomogenitäten, ausgelöst durch Wechselwirkungen der Wasser- und Fettanteile, und durch Atembewegungen beim Scannen des Kopf- und Nackenbereiches für supraclaviculäres BAT erschwert, was zur Verbreiterung der Peaks im Spektrum und damit zur schwereren Unterscheidung zwischen Wasser- und Fettkomponente führen kann [67, 132]. Bekannte Störfaktoren zur Bestimmung der PDFF sind T1- und T2- gewichtete Effekte. Um die PDFF dennoch durch MRS bestimmen zu können, sollte man eine lange Repetitionszeit (TR) verwenden, um T1- gewichtete Effekte zu verringern [67]. Außerdem sollte man mehrere Echozeiten (TE) verwenden, um T2- gewichtete Effekte zu vermindern [67]. In Abbildung 3 sind charakteristische Spektren der Fossa supraclavicularis bei unterschiedlicher PDFF abgebildet.

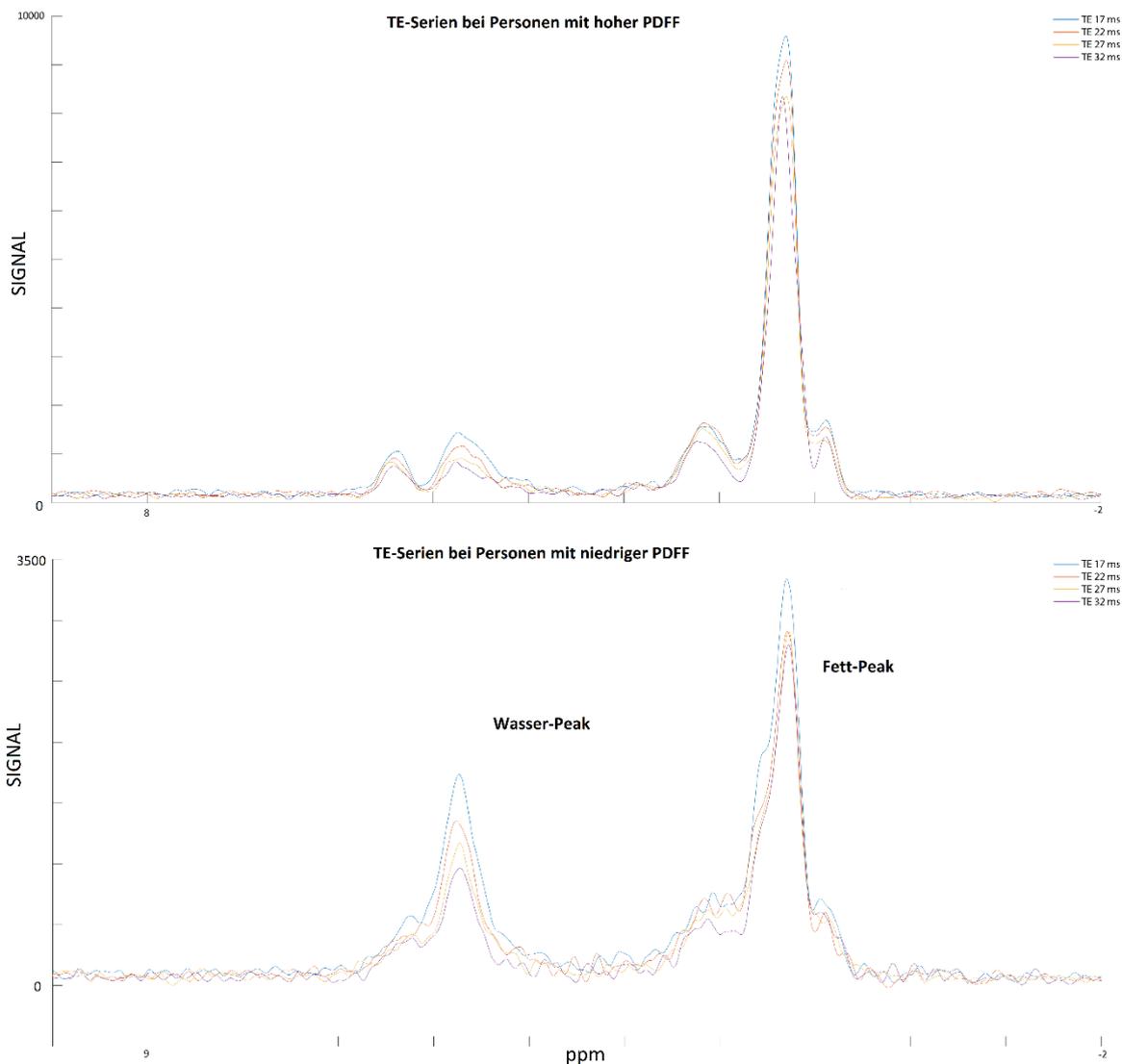


Abbildung 3: Single-Voxel-MRS der Fossa supraclavicularis: verschiedene Echozeiten in a) einem Probanden mit hoher PDFF und b) einem Probanden mit niedrigerer PDFF

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1. Studie über den Zusammenhang von PDFF von Fettgewebe und anthropometrischen Parametern

Die durchgeführte Studie [1] wurde bewilligt von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der TU München.

Alle Probanden wurden vor der MRT-Untersuchung aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung.

Es galten folgende Kontraindikationen:

- schwere Krankheiten
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- allgemeine Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen:
 - Nicht-MRT-taugliche Implantate, die nicht entfernbar sind
 - magnetische, potenziell bewegliche Fremdkörper und Granatsplitter
 - Platzangst

In der Studie wurden 61 Personen untersucht, die vom Institut für Ernährungsmedizin, Klinikum rechts der Isar, rekrutiert wurden. Davon waren 44 Frauen und 17 Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 29,3 Jahre mit einer Spannweite von 21-68 Jahren. Der BMI hatte eine große Spannweite und lag zwischen 17,4 und 39,1 kg/m².

3.1.2 Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung

Die durchgeführte Studie [2] wurde bewilligt von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der TU München. Alle Probanden wurden vor der MRT-Untersuchung aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung.

Es galten die allgemeinen Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (siehe Punkt 3.1.1)

In der Studie wurden 10 freiwillige Probanden untersucht. Davon waren zwei weiblich und acht männlich. Der Mittelwert des Alters und dessen Standardabweichung betragen 29 ± 8 Jahre. Der Mittelwert des BMIs und dessen Standardabweichung lagen bei $26,7 \pm 2,3$ kg/m².

3.2. MRT-Messungen

3.2.1 Studie über den Zusammenhang von PDFF von Fettgewebe und anthropometrischen Parametern

3.2.1.1 Allgemein

In der durchgeführten Studie [1] wurden sowohl der Nackenbereich als auch der Abdomen- und Beckenbereich der Probanden wurden an einem 3 Tesla-Ganzkörper-MRT (Ingenia,

Philips Healthcare, Best, The Netherlands) untersucht. Dabei wurden eine Kopf-/Nackenspule und verschiedene anteriore und posteriore Spulen in Kombination benutzt.

Die MRT-Messungen fanden in einem akklimatisierten Raum bei 21 °C statt. Dabei hatten die Patienten etwas Akklimatisationszeit, in der sie über die Studie aufgeklärt wurden.

3.2.2.2 PDFF-Map-Erstellung im supraklavikulären- und im Beckenbereich

In der vorliegenden Arbeit war es Ziel der MRT-Messungen, die supraklavikuläre PDFF zu bestimmen. Dafür musste man zunächst die supraklavikulären Fettdepots lokalisieren, was mit Hilfe von MRT -Localizer-Sequenzen geschah.

Im zweiten Schritt wurde ein detailliertes, anatomisches Bild der Nackenregion mithilfe einer koronaren T1-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenz aufgenommen.

Im dritten Schritt wurde die supraklavikuläre Region inklusive der Fettdepots mit einer Six-echo-multi-echo 3D-spoiled-gradient-echo-Sequenz (six-echo Dixon) in axialer Schnittführung erfasst.

Ein weiteres Ziel der MRT-Untersuchung war es, die subkutane, gluteale PDFF zu bestimmen. Auch hier wurden zunächst die Fettdepots mit Hilfe von Localizer-Sequenzen im Abdomen und Becken lokalisiert. Anschließend wurde eine Six-echo-multi-echo 3D-spoiled-gradient-echo-Sequenz (six-echo Dixon) im hinteren Bereich der oberen Beckenregion durchgeführt. Die Sequenzparameter sind in Tabelle 1 einzusehen.

Weiter sollte die PDFF der Leber bestimmt werden. Dazu wurde die gesamte Leber mit einer axialen Six-echo-multi-echo 3D-spoiled-gradient-echo-Sequenz (six-echo Dixon) gemessen.

Um Artefakte durch das Atmen zu vermeiden, war hier ein Atemstopp (Breath-Hold) des Patienten nötig. Die Sequenzparameter sind in Tabelle 1 einzusehen.

Bei allen 6-Echo-Dixon-Sequenzen wurde ein bipolarer Auslesegradient benutzt. Um T1-Störeffekte zu verringern, wurde ein kleiner Pulswinkel gewählt [148, 149]. Es wurde ein komplexbasierter Algorithmus zur Wasser-Fett-Aufteilung benutzt. Dadurch konnten PDFF-Maps erzeugt werden. Mögliche Störfaktoren wurden bedacht: Es wurden Phasenfehler korrigiert, es fand eine T2*-Korrektur statt und es wurde das Multi-Peak-Spektrummodell von Ren et al. benutzt, um die verschiedenen Fettpeaks mit einzubeziehen [150]. Das Multi-Peak-Fettspektrum beinhaltete Fettpeaks an den Spektrumslokalisationen 0,9, 1,3, 1,59, 2,03, 2,25 und 5,31 p.p.m. mit Peak-Amplituden bei 62.5%, 8.5%, 7.1%, 9.5%, 6.6%, 1.6% und 4.2%.

3.2.2.3 VAT/SAT Volumina-Bestimmung

Als nächstes wurden SAT und des VAT bestimmt, um später deren Volumina berechnen zu können. Dafür wurde zwei axiale Stacks einer 2-Echo-Dixon-dreidimensional-gespoilten Gradientenecho-Bildgebung durchgeführt. Die Sequenzparameter sind in Tabelle 1 einzusehen. Dabei wurde als obere Grenze des oberen Stacks der Leberoberrand festgelegt. Erfasst wurden das gesamte Abdomen und das Becken. Beide 2-Echo-Dixon-Sequenzen waren jeweils 10,6 sec lang und wurden jeweils mit einem Atemstopp durchgeführt. Mit dem mDixon-Algorithmus konnten die Wasser-/Fett-Bilder separiert werden [151].

Tabelle 1: Sequenzparameter der MR-Messungen zur Bestimmung der SAT/VAT-Volumina, der glutealen PDFF und der Leber-PDFF

| | 2-Echo-Dixon für SAT/VAT Volumina | 6-Echo-Dixon für subkutane, gluteale PDFF | 6-Echo-Dixon für Leber-PDFF |
|------------------------------------|--|--|------------------------------------|
| Repetitionszeit (TR) | 4 msec | 12 msec | 7.8 msec |
| TE1/TE2/ Δ TE (TE=Echozeit) | TE1 = 1,32 ms | TE1 = 1,24 ms | TE1 = 1,35 ms |
| | TE2 = 2,6 ms | Δ TE = 1,0 ms | Δ TE = 1,1 ms |
| Pulswinkel | 10° | 5° | 3° |
| Bandbreite | 1004 Hz/Pixel | 1413 Hz/Pixel | 1678 Hz/Pixel |
| Akquisitions-matrixgröße | 332 x 220 | 268 x 200 | 150 x 133 |
| Field of view (FOV) | 500 x 446 x 220 mm ³ | 400 x 300 x 140 mm ³ | 300 x 400 x 150 mm ³ |
| Akquisitions-voxel | 1,5 x 2,0 x 5,0 mm ³ | 1,5 x 1,5 x 1,5 mm ³ | 2,0 x 3,0 x 6,0 mm ³ |
| Schichten | 44 | 93 | 25 |
| SENSE Reduktionsfaktor | 2,5 | 2,5 x 1,0 | 2,2 x 1,2 |
| Partial Fourier | 0,75x0,80 | Nein | Nein |
| Scanzeit | 10 s | 4 min 14 s | 14 s |

3.2.2. Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung

In der vorliegenden Arbeit [2] wurden die Muskeln des Lendenwirbelsäulenbereiches der Probanden an einem 3-Tesla-Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (Ingenia, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) mit einer im Gerät integrierten posterioren Spule mit 12-Kanal-Anordnung untersucht.

Alle Probandendaten wurden zweimal erhoben: Die erste Untersuchung als Indexuntersuchung und die zweite Untersuchung, das Follow-up, nach sechs Wochen, um sicherzustellen, dass die Daten reproduzierbar sind. Für die chemical-shift-basierte Wasser-Fett-Aufteilung wurde eine axiale Six-echo-multi-echo 3D-spoiled-gradient-echo-Sequenz benutzt. Dabei wurden unter Benutzung von bipolaren Auslesegradienten (non-flyback) in einer Repetitionszeit sechs Echos akquiriert. Die weiteren Untersuchungsparameter sind: TR= 11 ms; minimale Echozeit= 1,04 ms; Δ TE= 0,8 ms; FOV= 220×220× 219 mm; Akquisitonsmatrix= 72×110×73; Akquisitonsvoxelgröße= 3,1×2,0×3,0 mm; Frequenzkodierrichtung von links nach rechts; Empfängerbandbreite 2756 Hz/Pixel; Scanzeit 2:01 min. Es wurde ein Pulswinkel von 3° gewählt, um T1-Störeffekte zu verringern [148].

3.3 Datenanalyse

3.3.1 Studie über den Zusammenhang von PDFF von Fettgewebe und anthropometrischen Parametern

3.3.1.1. VAT/SAT Segmentierung

Zur Klassifikation der unterschiedlichen Fettgewebekompartimente wurde ein eigens entwickelter Nachbearbeitungsalgorithmus benutzt [152, 153], wie in der Veröffentlichung von Junker et al [1] beschrieben. Grundlage waren die wasser- und fettgewichteten Bilder aus den 2-Echo-Dixon-Bildern. Bestimmt wurden hier die Volumina des SAT, des VAT und die der Nicht-Fett-Kompartimente (Wasser). Dafür wurden die Flächeninhalte der axialen Schnittbilder vom Leberoberrand bis zur Mitte des Femurkopfes für die einzelnen Kompartimente summiert.

Nicht-VAT-Bestandteile, die der Algorithmus automatisch als VAT-Bestandteil wertete, wie beispielsweise intermuskuläre Bereiche, wurden manuell in den einzelnen Schichten ausgegrenzt. Weiterhin wurden die VAT- und SAT-Werte mit der Körpergröße des jeweiligen Probanden ins Verhältnis gesetzt, um die Werte zu standardisieren. Dieses Verhältnis wird in ml/cm angegeben.

3.3.1.2 Analyse der PDFF

PDFF der Fossa supraclavicularis: Zur Segmentierung der PDFF-Maps wurde ein eigens entwickeltes, halbautomatisches Toolkit im Software-Programm Matlab (MathWorks, Natick, MA, USA) benutzt. Zuerst wurde die PDFF-Map mit dem Fettdepot in der Fossa supraclavicularis segmentiert. Dafür musste man in einem koronaren und in einem transversalen Schnittbild jeweils eine Region of interest (ROI) einzeichnen, die die gesamte Fossa supraclavicularis mit Fett und umliegendem Gewebe beinhaltete, nicht jedoch subkutanes Fett. Die Grenzen waren dabei der Trapeziusmuskel (posterior/ lateral), der Sternocleidomastoideus-Muskel (anterior/ lateral) und die Clavicula (inferior). Voxel mit geringen PDFF-Werten (unter 50%) wurden nicht berücksichtigt, um Muskelregionen auszuschließen. Der Grenzwert wurde empirisch festgelegt. Voxel mit geringen T2* Werten (unter 10ms) wurden nicht berücksichtigt, um trabekularisiertes gelbes Knochenmark auszuschließen. Kleinere Voxelsinseln wurden nicht berücksichtigt. Um eine homogene Voxelmaste der Region zu erzeugen (keine Verzerrung durch große Gefäße, Muskeln, Knochen, Lymphknoten), wurde die entstandene Voxelmaste geglättet und kleine Defekte aufgefüllt. Es entstand eine dreidimensionale ROI des Fettdepots. Abbildung 4 stellt exemplarisch eine repräsentative ROI des beschriebenen Fettdepots dar. Dieser Prozess wurde in beiden Fossae supraclaviculares durchgeführt und anschließend der Mittelwert der durchschnittlichen PDFF-Werte (in %) beider Seiten bestimmt.

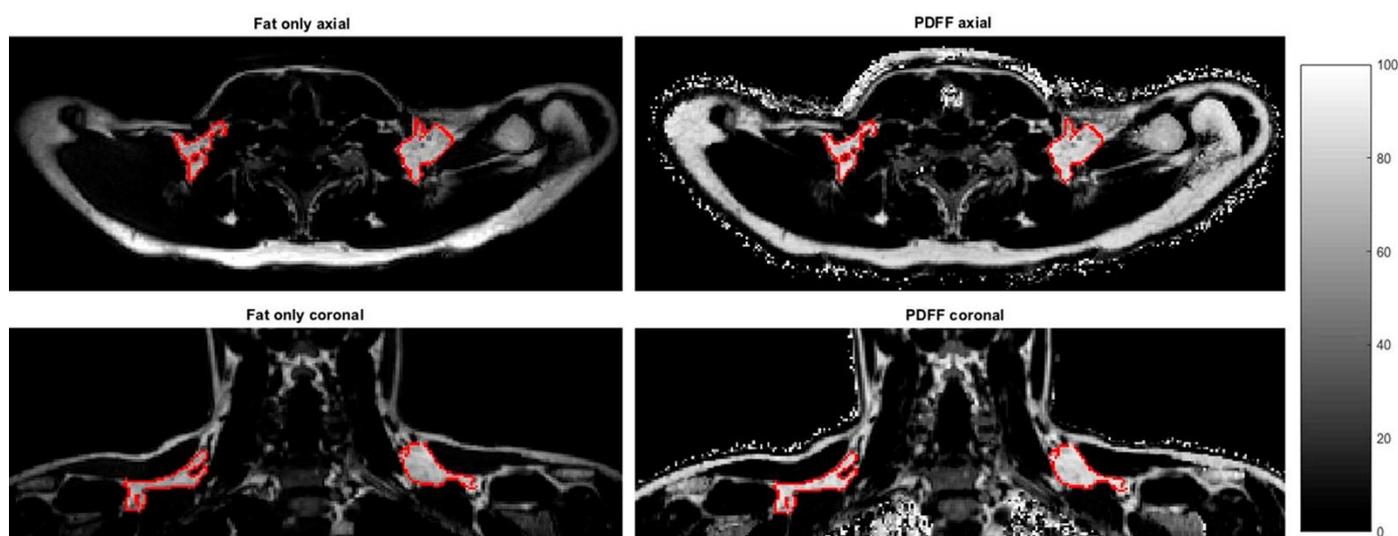


Abbildung 4: ROI des Fettdepots der Fossa supraclavicularis [1].

PDFF der Glutealregion: Analog wurde auch im Bereich der Glutealregion vorgegangen, um den Mittelwert der durchschnittlichen PDFF-Werte beider Seiten zu bestimmen. Dabei

wurde jeweils das gluteale Fettpolster hinter dem Os ilium bis zur Scarpafaszie bestimmt, wobei gluteale Muskeln, Haut und Gefäße ausgegrenzt wurden.

PDFF der Leberregion: Hier wurden drei ROIs in der Leber platziert. Anschließend wurde erneut ein Mittelwert der mittleren PDFF aller drei ROIs gebildet. Die elliptischen ROIs befanden sich im Segment 6, im Segment 7 und an der Grenze beider Segmente.

3.3.1.3 Messung der anthropometrischen Parameter:

Der Hüftumfang WC konnte in den axialen wassergewichteten Bildern der 2-Echo-Dixon-Aufnahme des Abdomens/ Beckens in Expiration bestimmt werden. Die Bestimmung erfolgte auf halber Höhe zwischen der Oberkante des Beckenkamms und unterem Rand der untersten Rippe, was in etwa der dicksten Stelle des Bauches auf Höhe des Bauchnabels entspricht.

Die Körpergröße der Patienten wurde gemessen, wobei nach standardisierten Operationsprozeduren (SECA, Hamburg, Germany) auf die nächsten 0,5 cm auf- oder abgerundet wurde. Das Gewicht der Probanden wurde erfragt. Anschließend wurde die WHtR und der BMI berechnet.

3.3.2 Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung

3.3.2.1 Fettquantifizierung anhand der generierten Bilder

In der durchgeführten Arbeit wurde im ersten Schritt eine Fettquantifizierung durchgeführt. Zur Bearbeitung der generierten Gradientenecho-Bilder wurde dafür die mDIXON Quant-Software vom Hersteller Siemens benutzt. Hiermit wurde eine komplexbasierte Wasser-Fett-Aufteilung durchgeführt. Dabei wurde ein vorkalibriertes 7-Peak-Spektrum und eine einzelne T2* verwendet, um die Signalvariation an die Echozeit anzupassen. Es wurde anschließend das Verhältnis vom Fettsignal zur Summe des Fett- und Wassergehaltes gebildet. Dadurch konnten PDFF-Maps erstellt werden.

3.3.2.2 Manuelle Segmentierung

Im zweiten Schritt erfolgte die manuelle Segmentierung der PDFF-Maps der paraspinalen Muskulatur. Dafür wurde die kostenfreie Software „Medical Imaging Interaction Toolkit“ (MITK) benutzt. Hersteller ist hierbei die Division of Medical and Biological Informatics

vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, Deutschland (www.mitk.org). Es erfolgte die Einteilung in sechs Muskelkompartimente:

- rechter und linker Musculus psoas
- rechter und linker Musculus quadratus lumborum
- rechter und linker Musculus erector spinae

Segmentiert wurden die Daten der Indexuntersuchung und des Follow-ups, welches sechs Wochen später stattfand. Die Segmentierung erfolgte in axialen Schichten von der Oberkante des Wirbelkörpers L2 bis zur Unterkante des Wirbelkörpers L5.

3.3.2.2 Automatische Segmentierung

Anschließend erfolgte die automatische Segmentierung der PDF-Maps der paraspinalen Muskulatur. Der Segmentierungsalgorithmus wurde gemeinsam mit der Firma Philips Healthcare entwickelt.

Dafür wurden die Indexuntersuchungs- und Follow-up-Bilder von sieben Probanden, jeweils mit den zugehörigen manuellen Segmentierungen, als Trainingsdatensatz verwendet. Die Indexuntersuchungs- und Follow-up-Bilder der verbliebenen drei Probanden dienen als Testdatensatz für die automatische Segmentierung und die manuelle Segmentierung der drei Datensätze stellte die sogenannte „Ground truth“ dar. Die „Ground truth“ wurde als Goldstandard für die automatische Muskelsegmentierung festgelegt. Auf Grundlage der manuellen Segmentierung des kompletten Testdatensatzes wurde ein Model mit sechs Muskelkompartimenten entwickelt. Dieses automatisch segmentierte Model entstand aus drei Einzelmodellen:

Einem „average-shaped-Model“, also einem Model, das die ungefähre Form der Muskeln in Form eines Netzes aus kleinen Dreiecken darstellte, einem „dual-feature-Model“, das diese Dreiecke mit den Aufnahmen der fett- und wassergewichteten mDixon-Bilder abgleicht und einem Detektionsmodel [154].

Nachdem digital ein Model der ungefähren Form der einzelnen paraspinalen Muskeln entwickelt wurde, folgte die Umwandlung der Bilddateien in ein Oberflächenmodel aller sechs Muskelkompartimente, gemittelt aus den manuellen Segmentierungen der Trainingsdatensätze. Blaffert beschrieb den angewandten Schritt schon 2008 als „fuzzy averaging approach“, also als unscharfe Mittelung [155]. Im zweiten Schritt wurde, in Anlehnung an Peters, ein Model generiert, das die verschiedenen Oberflächenpunkte des entstandenen Models mit zugehörigen Bildmerkmalen abgleichen kann [156]. Um das zu erreichen, wurde ein Trainingsdatensatz von Bildern mit ihren zugehörigen Netzmodellen

erstellt, indem das Model der ungefähren Form an die manuelle Segmentierung angepasst wurde. In diesem Schritt wurde eine vereinfachte Version der modelbasierten Segmentierungsmethode angewendet [157]. Während der Trainingsphase konnten jeweils optimale Eigenschaften für die Fett- und Wasserbilder festgelegt werden.

Für die automatische Segmentierung eines neuen Datensatzes, also eines noch nicht manuell bearbeiteten Bildes, wurde zuerst eine Hough-Transformation durchgeführt. Damit kann eine Erkennung und Ortung von Strukturen in den Bildern erfolgen. Es folgt eine Anpassung des schon zuvor beschriebenen Oberflächenmodels von grob zu fein [157, 158]. Während dieser Anpassung wurde eine Zielfunktion benutzt, die aus einem Bildeigenschaftsterm und einem Formabweichungsterm bestand. Dadurch sollten die Position und die Form des Models weiter optimiert werden. Das wurde für das wassergewichtete Bild und für das fettgewichtete Bild parallel durchgeführt. So entstand zunächst eine recht starre Transformation des Models. Nach mehrfacher Wiederholung dieses Prozesses entstand ein flexibles Model, was eine detaillierte Muskelabgrenzung erlaubte. Das ist in Abbildung 5B und 5C dargestellt.

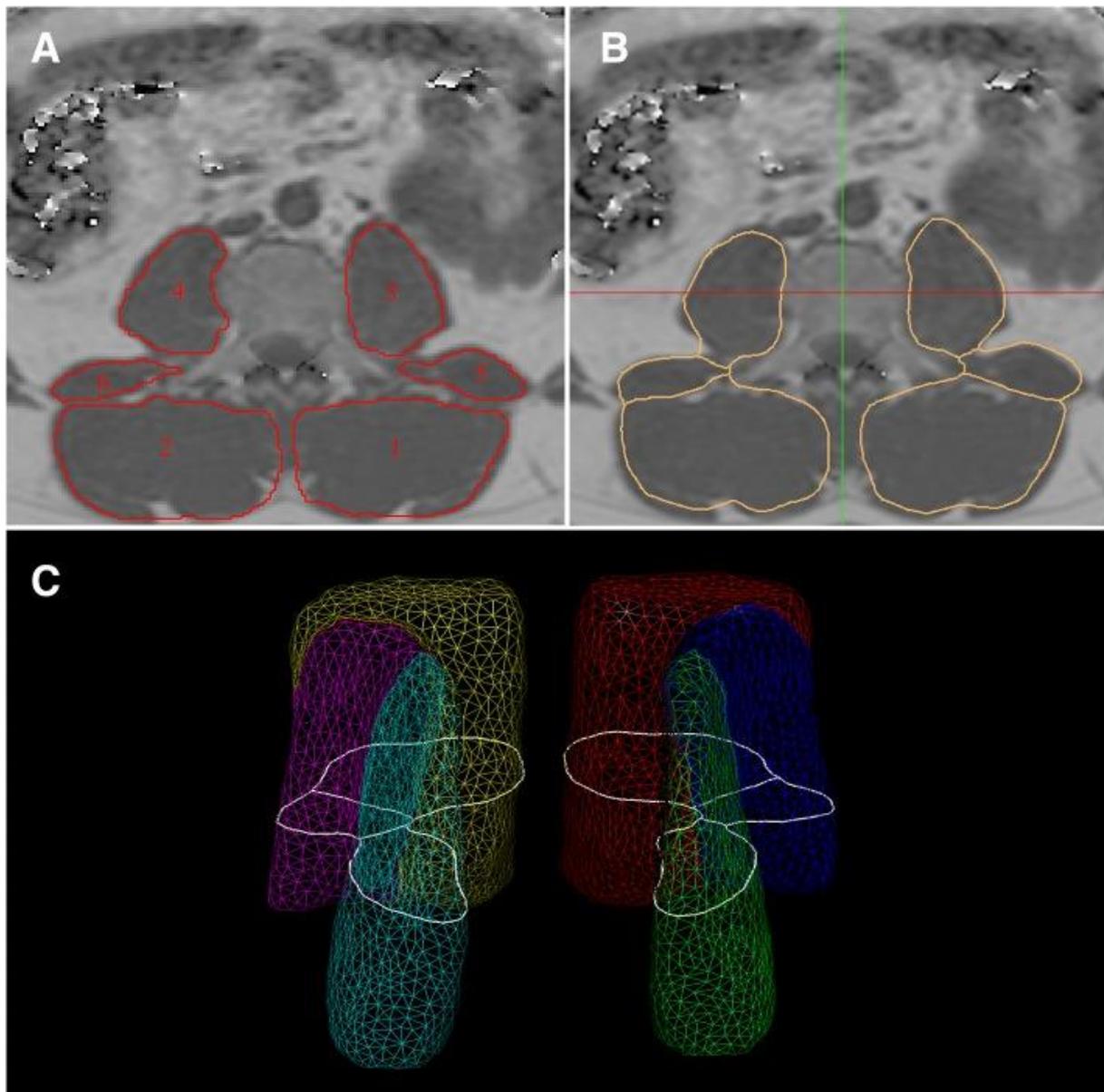


Abbildung 5: Repräsentative PDFF-Maps. **A** Manuell segmentierte Muskelkompartimente als "Ground truth": 1: linker Musculus erector spinae; 2: rechter Musculus erector spinae; 3: linker Musculus psoas; 4: rechter Musculus psoas; 5: linker Musculus quadratus lumborum; 6: rechter Musculus quadratus lumborum. **B** Ergebnis der automatisierten Segmentierung der Muskelkompartimente. **C** Gemittelt, dreieckiges Oberflächenmodell mit einer zentralen, axialen Schnittkontur durch den gesamten Querschnitt, dargestellt in weiß [159].

3.4. Statistische Analyse

3.4.1 Studie über den Zusammenhang von PDFF von Fettgewebe und anthropometrischen Parametern

Die in der aktuellen Studie gewonnenen Daten, die, wenn nicht anders gekennzeichnet, normalverteilt waren, wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung ausgedrückt. Die Spannweite ist in der Klammer beschrieben. Um die PDFF der supraklavikulären mit der

glutealen Fettregion zu vergleichen, wurde ein ungepaarter t-Test angewendet. Für normalverteilte Daten wurde die Pearson-Korrelationsanalyse angewendet.

Wenn Daten logarithmische Normalverteilungen zeigten, wurde eine Logtransformation angewendet. Durch partielle Korrelationsanalysen erfolgte eine Anpassung an Alter und Geschlecht.

MedCalc Statistical Software (version 16.4.3; MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016) wurde für statistische Analysen benutzt.

Als statistisch signifikant wurde ein zweiseitiger p-Wert von $<0,05$ angenommen. Da die Studie einen explorativen Charakter besitzt, wurde keine Korrektur für mehrmaliges Testen durchgeführt.

Um herauszufinden, welchen Effekt das Alter der Probanden spielt, wurden zwei Gruppen gebildet, nämlich eine Gruppe mit Personen über 30 Jahren ($n=30$) und eine Gruppe mit Personen unter 30 Jahren ($n=31$). Dabei wurden die Korrelationskoeffizienten beider Gruppen mit Hilfe einer Fisher-z-Transformation verglichen.

3.4.2 Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung

In der durchgeführten Studie erfolgte die Bestimmung von Dice-Koeffizienten, um die Ergebnisse der automatischen Muskelsegmentierung mit dem Goldstandard, der manuellen Muskelsegmentierung, vergleichen zu können [160]. Hierbei wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test benutzt, um Unterschiede zwischen den Muskelvolumina und den PDFF beider Segmentierungsverfahren festzustellen.

4. Ergebnisse

4.1 Studie über den Zusammenhang von PDFF von Fettgewebe und anthropometrischen Parametern

In der innerhalb der Studie [1] durchgeführten Analyse wurden insgesamt 61 Patienten untersucht. Dabei sind die Patientenmerkmale in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Die Mittelwerte der standardisierten Volumina des SAT lagen bei etwa 37ml/cm (Spannweite 19,0–143,1), während die des VAT mit 5,4ml/cm (Spannweite 1,6–39,0) deutlich niedriger waren.

Abbildung 6 zeigt repräsentative VAT/SAT-Segmentierungen der unterschiedlichen PDFF-Regionen zweier weiblicher Probanden unterschiedlichen BMIs, und zwar einmal mit niedrigem BMI ($17,4 \text{ kg m}^{-2}$, Alter=39 Jahre) und einmal mit hohem BMI ($38,1 \text{ kg m}^{-2}$, Alter=48 Jahre).

Auffällig ist dabei, dass die Probandin mit Fettleibigkeit höhere SAT- und VAT-Volumina und höhere PDFF-Werte, sowohl im supraklavikulären als auch im glutealen Fett, aufweist.

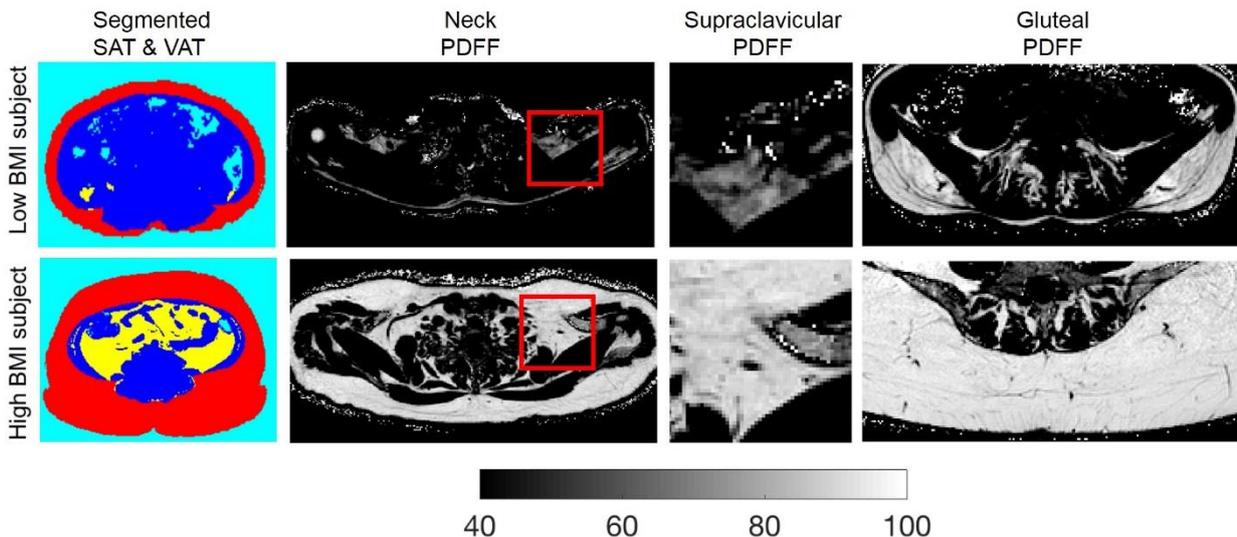


Abbildung 6: Vergleich verschiedener Fettdepots zweier Probandinnen. Die obere Reihe stammt von einer Probandin mit niedrigem BMI (BMI: $17,4 \text{ kg m}^{-2}$, Alter=39 Jahre), die untere von einer Probandin mit hohem BMI (BMI: $38,1 \text{ kg m}^{-2}$, Alter=48 Jahre). Die Probandin mit hohem BMI besitzt ein höheres SAT-Volumen, ein höheres VAT-Volumen (erste Spalte: farbkodierte Abbildung: rot steht für SAT, gelb für VAT, blau für Nicht-Fettgewebe und zyanblau für Luft), eine höhere supraclavikuläre PDFF (zweite Spalte: nicht vergrößerte, axiale PDFF-Map, dritte Spalte: vergrößerte PDFF-Map) und eine höhere gluteale PDFF (vierte Spalte: gluteale PDFF-Map) als die Probandin mit niedrigem BMI [1]

Tabelle 2: Eigenschaften der Studienteilnehmer

| | |
|-----------------------------|------------------------------------|
| (n=61) | |
| weiblich (%) | 44 (72) |
| <i>Normalverteilt</i> | <i>Mittelwert (SD; Spannweite)</i> |
| Gewicht in kg | 72,3 (15,0; 52–106) |
| Größe in cm | 171,4 (9,4; 152,9–195,0) |
| PDFF supraclavikular in % | 75,3 (4,7; 65,4–83,8) |
| PDFF gluteal subkutan in % | 89,7 (2,9; 82,2–94,1) |
| <i>Nicht normalverteilt</i> | <i>Median (Spannweite)</i> |

| | |
|---|-------------------|
| Alter in Jahren | 29,3 (21–68) |
| BMI in kg m ⁻² | 23,6 (17,4–39,1) |
| SAT-Volumen (normalisiert auf Körpergröße), ml cm ⁻¹ | 37,0 (19,0–143,1) |
| VAT-Volumen (normalisiert auf Körpergröße), ml cm ⁻¹ | 5,4 (1,6–39) |
| WC in cm | 82,0 (72–119) |
| WHtR | 0,49 (0,42–0,76) |
| PDFF der Leber in % | 3,5 (1,3–27) |

Vergleicht man die mittleren PDFF-Werte des tiefen, supraklavikulären Fetts ($75,3 \pm 4,7\%$) und die des subkutanen, glutealen Fetts ($89,7 \pm 2,9\%$) miteinander, fällt auf, dass die des subkutanen, glutealen Fetts deutlich höher waren. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Die supraklavikuläre PDFF zeigte eine positive Korrelation zu den standardisierten Volumina von SAT ($r = 0,73$, $p < 0,0001$) und VAT ($r = 0,76$, $p < 0,0001$). Auch nach der Anpassung der Werte an Alter und Geschlecht zeigte sich immer noch eine starke Korrelation zwischen der supraklavikulären PDFF und SAT ($r = 0,69$, $p < 0,0001$) und VAT ($r = 0,73$, $p < 0,0001$), trotzdem das Alter eine starke Korrelation zu allen Parametern zeigt.

Auch das gluteale, subkutane Fett zeigte eine starke Korrelation mit den VAT- Volumina, sowohl mit ($r = 0,59$, $p < 0,0001$) als auch ohne ($r = 0,70$, $p < 0,0001$) Anpassung der Werte an Alter und Geschlecht. Ebenfalls bestand eine Korrelation des glutealen, subkutanen Fetts mit den SAT-Volumina, mit ($r = 0,63$, $p < 0,0001$) und ohne ($r = 0,60$, $p < 0,0001$) Anpassung der Werte an Alter und Geschlecht.

Korrelationsanalysen der mittleren Leber-PDFF-Werte und der supraklavikulären PDFF-Werte zeigten eine positive Korrelation mit $r = 0,42$ ($p = 0,0008$), die statistisch signifikant war und auch nach der Anpassung an Alter und Geschlecht signifikant blieb ($r = 0,32$, $p = 0,01$).

Die glutealen PDFF-Werte korrelierten ebenfalls positiv mit statistischer Signifikanz mit den Leber-PDFF-Werten, allerdings nicht so stark wie die supraklavikulären PDFF-Werte mit den Leber-PDFF-Werten. Die Korrelation war vor ($r = 0,3$, $p = 0,02$) und nach ($r = 0,29$, $p = 0,02$) der Anpassung an Alter und Geschlecht zu sehen (Tabelle 3, Abbildung 7).

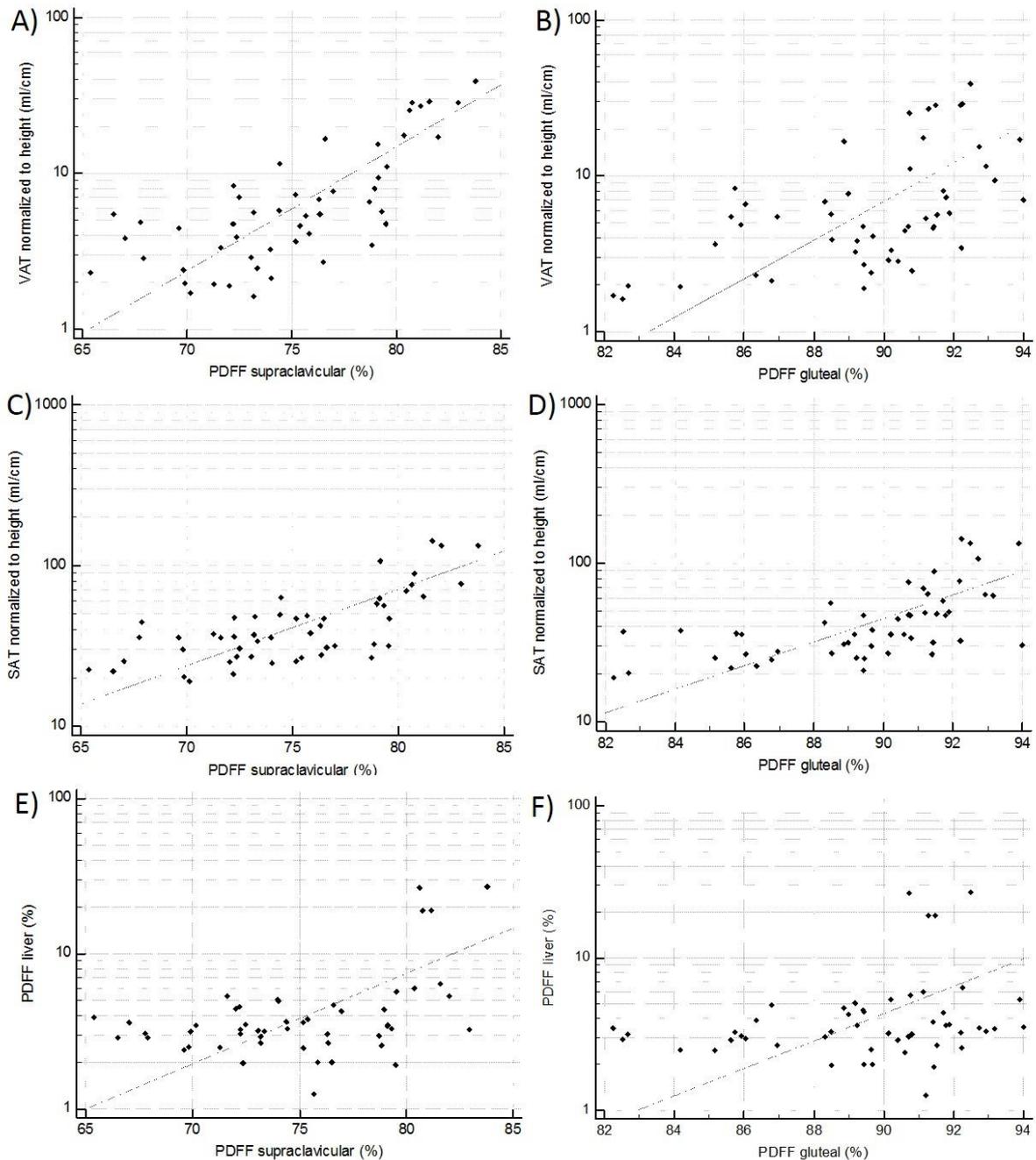


Abbildung 7: Grafische Darstellung der Korrelationsanalyse (a) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der supraclavikulären PDFF und VAT ($r=0,76$, $p<0,0001$). (b) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der glutealen PDFF und VAT ($r=0,59$, $p<0,0001$). (c) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der supraclavikulären PDFF und SAT ($r=0,73$, $p<0,0001$). (d) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der glutealen PDFF und SAT ($r=0,63$, $p<0,0001$). (e) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der supraclavikulären PDFF und der Leber-PDFF ($r=0,42$, $p=0,0008$). (f) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der glutealen PDFF und Leber-PDFF ($r=0,30$, $p=0,02$) [1]

Tabelle 3: Korrelation supraklavikulärer und glutealer PDFF mit VAT- und SAT-Volumina und Leber-PDFF (n=61), angepasst an Alter und Geschlecht, aufgeteilt in die Altersgruppen <30 Jahre (n=31) und ≥30 Jahre (n=30)

| Parameter | Altersgruppe | Supraklavikuläre PDFF (%) | Gluteale PDFF (%) |
|------------------------------------|------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| VAT-Volumen (ml cm ⁻¹) | Gesamt | $r=0,76$ $p<0,0001$ | $r=0,59$ $p<0,0001$ |
| | angepasst ^a | $r=0,73$ $p<0,0001$ | $r=0,70$ $p<0,0001$ |
| | <30 Jahre | $r=0,52$ $p=0,003$ | $r=0,65$ $p=0,0001$ |
| | ≥30 Jahre | $r=0,82$ $p<0,0001$ | $r=0,66$ $p=0,0001$ |
| SAT-Volumen (ml cm ⁻¹) | Gesamt | $r=0,73$ $p<0,0001$ | $r=0,63$ $p<0,0001$ |
| | angepasst ^a | $r=0,69$ $p<0,0001$ | $r=0,60$ $p<0,0001$ |
| | <30 Jahre | $r=0,57$ $p=0,0008$ | $r=0,54$ $p=0,002$ |
| | ≥30 Jahre | $r=0,79$ $p<0,0001$ | $r=0,75$ $p<0,0001$ |
| Leber-PDFF (%) | All | $r=0,42$ $p=0,0008$ | $r=0,30$ $p=0,02$ |
| | angepasst ^a | $r=0,32$ $p=0,01$ | $r=0,29$ $p=0,02$ |
| | <30 Jahre | $r=0,11$ $p=0,53$ | $r=0,15$ $p=0,42$ |
| | ≥30 Jahre | $r=0,47$ $p=0,009$ | $r=0,41$ $p=0,02$ |

a) Angepasst an Alter und Geschlecht

Weiterhin fiel auf, dass höhere PDFF-Werte der supraklavikulären und glutealen Fettregion mit den anthropometrischen Parametern BMI, WC und WHtR assoziiert waren, und zwar auch nach der Anpassung an Alter und Geschlecht. Dies ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Korrelation der supraklavikulären und glutealen PDFF mit anthropometrischen Parametern (n=61), angepasst an Alter und Geschlecht, aufgeteilt in die Altersgruppen <30 Jahre (n=31) und ≥30 Jahre (n=30)

| Parameter | Altersgruppe | Supraklavikuläre PDFF (%) | Gluteale PDFF (%) |
|---------------------------|------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| BMI in kg m ⁻² | Gesamt | $r=0,71$ $p<0,0001$ | $r=0,47$ $p=0,0002$ |
| | angepasst ^a | $r=0,64$ $p<0,0001$ | $r=0,48$ $p=0,0001$ |
| | <30 Jahre | $r=0,45$ $p=0,01$ ^b | $r=0,36$ $p=0,05$ |
| | ≥30 Jahre | $r=0,81$ $p<0,0001$ ^b | $r=0,58$ $p=0,0007$ |

| <i>Parameter</i> | <i>Altersgruppe</i> | <i>Supraklavikuläre PDFF (%)</i> | <i>Gluteale PDFF (%)</i> |
|------------------|------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| WC in cm | Gesamt | $r=0,70$ $p<0,0001$ | $r=0,45$ $p=0,0003$ |
| | angepasst ^a | $r=0,67$ $p<0,0001$ | $r=0,54$ $p<0,0001$ |
| | <30 Jahre | $r=0,40$ $p=0,02$ ^b | $r=0,43$ $p=0,02$ |
| | ≥30 Jahre | $r=0,79$ $p<0,0001$ ^b | $r=0,53$ $p=0,003$ |
| WHtR | Gesamt | $r=0,72$ $p<0,0001$ | $r=0,52$ $p<0,0001$ |
| | angepasst ^a | $r=0,65$ $p<0,0001$ | $r=0,54$ $p<0,0001$ |
| | <30 Jahre | $r=0,53$ $p=0,002$ | $r=0,47$ $p=0,007$ |
| | ≥30 Jahre | $r=0,75$ $p<0,0001$ | $r=0,63$ $p=0,0002$ |

a) Angepasst an Alter und Geschlecht

b) Signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen ($p<0,05$), nach Durchführung der Fisher-z-Transformation

Es erfolgte ebenfalls eine Einteilung der Probanden in zwei Altersgruppen, um zu sehen, welchen Einfluss das Alter auf die verschiedenen Parameter hat. Im Vergleich beider Altersgruppen konnte beobachtet werden, dass die Gruppe höheren Alters (≥30 Jahre) eine stärkere Assoziation zu allen untersuchten Parametern aufweist. Dabei waren sowohl die Korrelation zwischen supraklavikulärer PDFF und BMI ($p=0,009$) als auch die von supraklavikulärer PDFF und WC ($p=0,008$) statistisch signifikant (Tabelle 4).

Streudiagramme für die ältere Altersgruppe sind in Abbildung 8 dargestellt.

Es wurde eine multiple Regressionsanalyse von supraklavikulären und glutealen PDFF-Werten gegen die anthropometrischen und Bildgebungsmarker (VAT, SAT und Leber-PDFF) durchgeführt, um potentielle Driver zu entdecken. So ist das Ergebnis der Regressionsanalyse gegen den Bildgebungsmarker VAT gegen in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Multiple Regressionsanalyse von supraklavikulären und glutealen PDFF-Werten gegen den Bildgebungsmarker VAT-Volumen.

| Supraklavikuläre PDFF | | | Gluteale PDFF | | |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------|---------------|-----------------------------------|----------------|
| | Standardisierter Koeffizient beta | <i>p</i> -Wert | | Standardisierter Koeffizient beta | <i>p</i> -Wert |
| VAT-Volumen | 0,56 | 0,036 | VAT-Volumen | 1,02 | <0,0001 |
| | | | Alter | -0,36 | 0,007 |

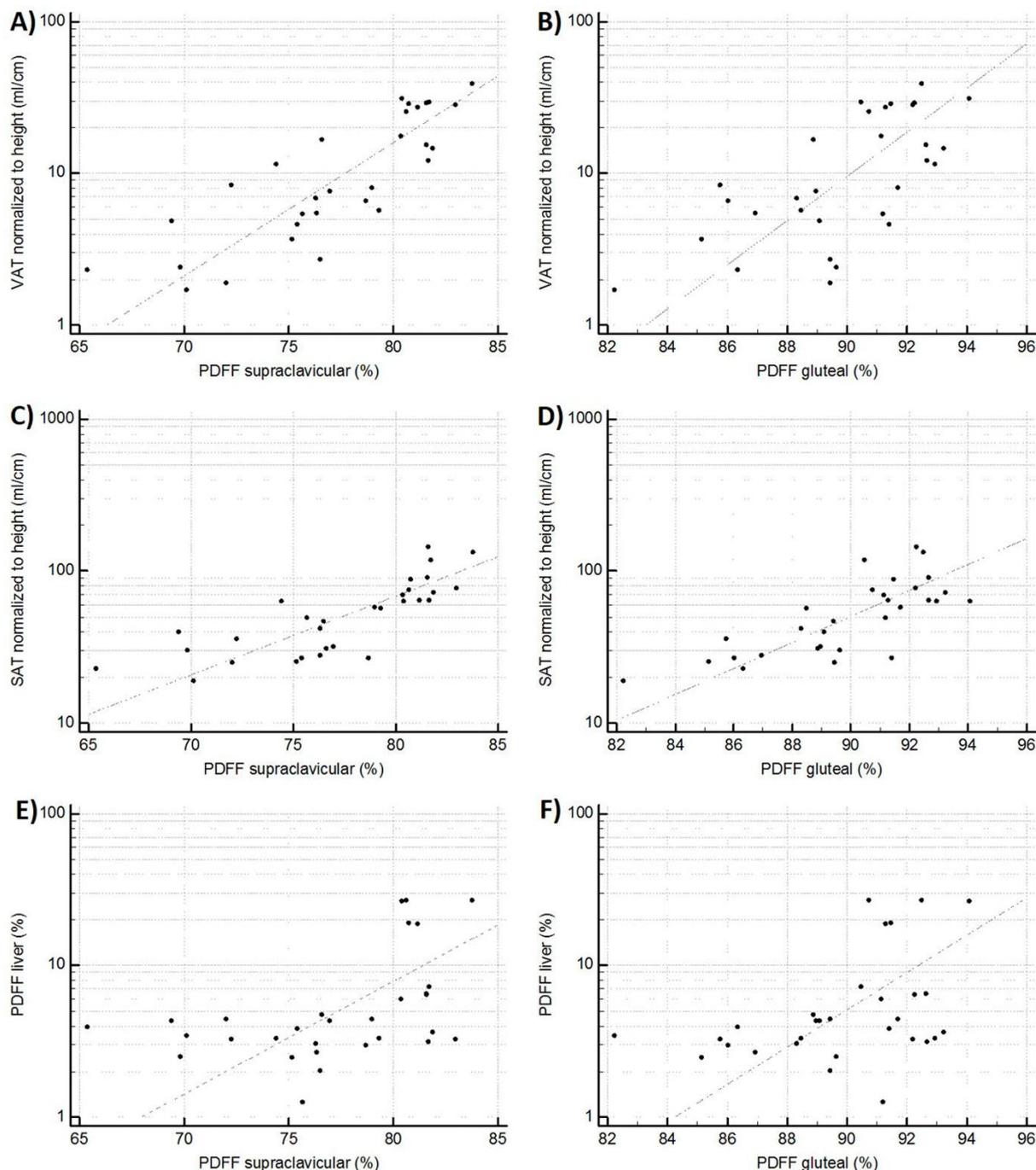


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Korrelationsanalyse für die Altersgruppe ≥ 30 Jahre (a) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der supraclaviculären PDFF und VAT ($r=0,82$ $p<0,0001$). (b) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der glutealen PDFF und VAT ($r=0,66$ $p=0,0001$). (c) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der supraclaviculären PDFF und SAT ($r=0,79$ $p<0,0001$). (d) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der glutealen PDFF und SAT ($r=0,75$ $p<0,0001$). (e) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der supraclaviculären PDFF und Leber-PDFF ($r=0,47$ $p=0,009$). (f) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der glutealen PDFF und Leber-PDFF ($r=0,41$ $p=0,02$ [1]).

4.2 Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung

In der durchgeführten Studie [2] wurde zur Ermittlung der Übereinstimmung der automatischen und der manuellen Segmentierung der Dice-Koeffizient bestimmt. Der höchste Wert des Dice-Koeffizienten wurde bei den Mm. erector spinae festgestellt (rechts 0,89, links

0,9), es folgen die Mm. psoas (rechts 0,83, links 0,77). Der niedrigste Wert wurde bei den Mm. quadratus lumborum ermittelt (rechts 0,75, links 0,76). Der mittlere Dice-Koeffizient über alle sechs Muskelkompartimente beträgt 0,83 (Spannweite 0.75–0.90). In Tabelle 6 sind die Dice- Koeffizienten der einzelnen Muskelkompartimente und in Tabelle 7 die mittleren Volumina und PDFF der einzelnen Muskelkompartimente der Trainingsdatensätze zu finden.

Tabelle 6: Dice-Koeffizient für jedes Muskelkompartiment

| | Mittelwert | min | max |
|-------------------------------|------------|------|------|
| Rechter M. erector spinae | 0,89 | 0,85 | 0,94 |
| Linker M. erector spinae | 0,90 | 0,86 | 0,95 |
| Rechter M. quadratus lumborum | 0,75 | 0,50 | 0,87 |
| Linker M. quadratus lumborum | 0,76 | 0,56 | 0,86 |
| Rechter M. psoas | 0,83 | 0,76 | 0,95 |
| Linker M. psoas | 0,77 | 0,84 | 0,95 |

Die Auswertung ergab, dass der automatische Segmentierungsalgorithmus die Volumina der rechten ($p = 0,012$) und linken ($p = 0,012$) Mm. erector spinae und der rechten ($p = 0,025$) und linken ($p = 0,017$) Mm. psoas jeweils signifikant überschätzt hat.

Absolute Differenzen zwischen den PDFF-Werten der automatischen und manuellen Segmentierung waren verhältnismäßig klein (Spannweite 0,02-0,58%), aber in den Mm. erector spinae statistisch signifikant ($p < 0,012$).

Tabelle 7: Mittelwert und Standardabweichung der PDFF (%) und Volumen (cm^3) jedes Muskelkompartiments im Trainingsdatensatz und Testdatensatz

| | Trainingsdatensatz ($n = 14$) | | Testdatensatz ($n = 6$) | | | | | | |
|---------------------------------|------------------------------------|--------------|------------------------------|----------------------|----------------------------|-------|---------------|---------------|-------|
| | Fett- fraktion | Volumen | GT Fett- gtsktion | AS Fett- frsktion | Δ Fett- fraktion | p | GT Volumen | AS Volumen | p |
| Rechter M. erector spinae | 6,66 \pm 2,07 | 241 \pm 56 | 5,10 \pm 1,09 | 5,49 \pm 1,14 | 0.39 | 0,012 | 235 \pm 60 | 287 \pm 74 | 0,012 |
| Linker M. erector spinae | 6,29 \pm 2,19 | 252 \pm 53 | 3,44 \pm 1,88 | 4,02 \pm 1,90 | 0.58 | 0,012 | 238 \pm 56 | 293 \pm 74 | 0,012 |

| | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------|----------|-------------|-------------|------|-------|----------|----------|-------|
| Rechter M.quadratus lumborum | 6,44 ± 5,21 | 45 ± 10 | 5,36 ± 1,22 | 4,86 ± 0,72 | 0.50 | 0,025 | 43 ± 13 | 45 ± 14 | 0,263 |
| Linker M.quadratus lumborum | 7,46 ± 5,82 | 51 ± 13 | 4,24 ± 3,27 | 3,69 ± 2,43 | 0.55 | 0,123 | 47 ± 14 | 47 ± 15 | 0,889 |
| Rechter M. psoas | 4,19 ± 2,65 | 121 ± 28 | 4,01 ± 1,68 | 3,82 ± 1,56 | 0.19 | 0,093 | 117 ± 35 | 130 ± 45 | 0,025 |
| Linker M. psoas | 4,04 ± 3,87 | 119 ± 33 | 2,98 ± 2,58 | 2,96 ± 2,22 | 0.02 | 0,575 | 109 ± 35 | 135 ± 51 | 0,017 |

5. Diskussion

5.1 Studie über den Zusammenhang von PDFF von Fettgewebe und anthropometrischen Parametern

5.1.1 Diskussion

Die Studienergebnisse der beschriebenen Arbeit [1] deuten auf einen Unterschied in der zellulären Zusammensetzung zwischen der glutealen und der supraklavikulären Region hin, da sich die PDFF-Werte beider Bereiche signifikant unterscheiden. Außerdem korrelierten die PDFF-Werte der untersuchten Fettgewebsdepots stark mit den anthropometrischen und MR-basierten Fettleibigkeitsmarkern und mit der Leberfettfraktion.

BAT kann, anders als lang angenommen, auch in Erwachsenen vorhanden sein und auch Tierstudien [161, 162] deuten auf einen Zusammenhang zwischen BAT und metabolischer Gesundheit, besonders hinsichtlich Fettleibigkeit und Diabetes mellitus Typ 2, hin. Daher stellt sich momentan immer mehr die Frage, wie man BAT über einfachere Methoden detektieren kann, um mehr über seine Funktion und sein Vorhandensein herauszufinden.

Die Ergebnisse für die PDFF-Werte der aktuellen Arbeit ähneln denen anderer aktueller Studien: Die PDFF-Werte des supraklavikulären Fettgewebe betragen $75,3 \pm 4,7\%$, die des subkutanen, glutealen Fettgewebes liegen bei $89,7 \pm 2,9\%$. Es gibt also signifikante Evidenz für einen Unterschied zwischen SAT, wozu auch das untersuchte subkutane, gluteale Gewebe gehört, und dem tiefen, supraklavikulären Gewebe [52, 163-166]. Die geringeren PDFF-

Werte in der supraklavikulären Region könnten auf einen geringeren Fettgehalt hindeuten. Es liegt nahe, dass das Vorhandensein von braunen und weißen Fettzellen für diesen Unterschied verantwortlich sein könnte [167]. Grundsätzlich ist die supraklavikuläre Region die bekannteste Region, in denen PET/CT-Untersuchungen aktives BAT gefunden haben [58, 64]. Verschiedene Faktoren haben einen Einfluss auf die Aktivität des BAT in Erwachsenen, wie etwa das Alter, der BMI, der Körperfettanteil, aber auch Kälteexposition und methodologischer Ansatz. So konnte die Aktivität des BAT zwischen 20% und 96% sehr stark variieren [69, 168, 169]. Die unterschiedlichen PDFF-Werte können dadurch gut erklärt werden, dass braune und beige Fettzellen mehr Mitochondrien und eben weniger Lipide enthalten, wie auch in der Veröffentlichung von Junker nachzulesen[1]. Aber auch weiße Fettzellen, Vaskularisation und Kontamination durch andere Zelltypen, wie etwa Immunzellen [170], können für diese unterschiedlichen Werte potenziell mitverantwortlich sein.

Außerdem wird davon ausgegangen, dass der Anteil an BAT mit dem Alter abnimmt. Das supraklavikuläre Fettgewebekompartiment, was in jüngerem Lebensalter noch einen höheren BAT-Anteil enthält, gleicht sich also dem weißen Fettgewebe, wie eben dem subkutanen, mit der Zeit an [171].

Die in unserer Studie gemessenen PDFF-Werte (medianes Alter 29,3 Jahre) aus der supraklavikulären Region liegen zwischen den gemessenen, MR-basierten Fettfraktionen von Neugeborenen/Kindern und älteren Menschen [52, 172].

Unsere Auswertung zeigten weiterhin eine positive Assoziation zwischen der supraklavikulären PDFF und der Leberfettfraktion, SAT- und VAT-Volumina und anthropometrischen Fettleibigkeitsmarkern, wie BMI, WC und WHtR. Wenn man davon ausgeht, dass das supraklavikuläre Fettdepot verhältnismäßig viele braune Fettzellen enthält, deckt sich dieses Ergebnis von PET/CT-Studien. So hat einer dieser Studien von Saito etwa gezeigt, dass ein geringerer BMI mit einem höheren Anteil aktiviertem BAT assoziiert ist [173]. Weiterhin ist in der Vergangenheit in PET/CT- Studien schon gezeigt worden, dass ein Zusammenhang zwischen metabolisch aktiven BAT und der Menge an SAT und VAT besteht, wobei mehr metabolisch aktives BAT mit einem geringeren Anteil der beiden genannten Komponenten assoziiert ist [174-178].

Franssens zeigte in einer Studie, dass für BAT charakteristische Fettfraktionswerte des supraklavikulären Fettgewebes mit geringeren Triglyzeridwerten, geringerer WC und dem Fehlen vom metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 positiv korrelieren. Dabei

wurde das Vorhandensein von BAT durch den Unterschied zwischen der durch Magnetresonanztomographie bestimmten Fettfraktion der supraklavikulären Region und des SAT bestimmt [179]. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass mit steigendem BMI braune Adipozyten bis zu einem gewissen Grad durch weiße Adipozyten ersetzt werden (sogenanntes „Whitening“). Dieser Prozess könnte durch eine Gefäßrarefizierung und -dysfunktion zustande kommen [180]. Um das mit Sicherheit sagen zu können, wäre jedoch eine histologische und funktionelle Analyse von Fettgewebsbiopsien notwendig. Andere aktuelle Studien haben mit SVS den Triglyzeridanteil des BATs bestimmt und dabei eine positive Korrelation dieses Anteils mit BMI, WC und der subkutanen und viszeralen Fettmasse feststellen können [181, 182].

Bartelt zeigte in einer Studie, welchen Einfluss aktiviertes BAT auf die Clearance der Triglyzeride in Mäusen hat: unter dem BAT-aktivierenden Kälteeinfluss erfolgte die Clearance der Lipoproteine anteilmäßig mehr über BAT als über die Leber, die unter normalen Bedingungen stärker für die Clearance verantwortlich ist [183]. Je mehr BAT also aktiv und vorhanden ist, desto weniger ist verhältnismäßig die Leber für die Lipoproteinaufnahme verantwortlich. So könnten potenziell auch die Fettwerte der Leber niedriger ausfallen.

Das passt auch zur durchgeführten Studie, die eine positive Korrelation zwischen supraklavikulärer PDFF und Leber-PDFF zeigte: Höhere supraklavikuläre PDFF-Werte deuten potentiell ja auf weniger supraklavikuläres BAT hin, was mit höheren Leber-Fettwerten korreliert.

Erwähnenswert ist auch, dass in der hier durchgeführten Studie keine Assoziation zwischen der subkutanen PDFF und den Leberfettwerten festgestellt werden konnte. Das könnte darauf hindeuten, dass die alleinige Erhöhung der subkutanen PDFF nicht mit einem ungesunden, metabolischen Phänotyp verbunden ist. In weiteren Studien sollte der Frage nachgegangen werden, ob es auch beim Menschen einen Einfluss von metabolisch aktivem BAT auf die Triglyzerid-Clearance gibt.

Die Assoziationen, die in dieser Studie [1] gefunden wurden, waren dabei jeweils stärker ausgeprägt, wenn die Patienten über 30 Jahre alt waren. Eine weitere Studie zeigte, dass mit Adipositas assoziierte Parameter, wie etwa der BMI, mit dem Alter der Probanden anstiegen, wenn kein aktives BAT nachgewiesen werden konnte; war aktives BAT hingegen vorhanden, blieben die Parameter unverändert [184]. Das könnte darauf hindeuten, dass BAT eine

protektive Funktion besitzen könnte und sich gegen die altersbedingte Zunahme des Körperfettes auswirkt.

Weiterhin zeigten die Ergebnisse unserer Studie eine positive Korrelation zwischen der PDFF vom glutealen, subkutanen Fett, und folglich auch WAT, und dem BMI, WHtR, WC, den SAT- und VAT- Volumina und dem Leberfettvolumen. Das könnte einfach damit zu erklären sein, dass bei Gewichtszunahme typischerweise eine Adipozytenhypertrophie stattfindet und damit auch der gesamte Fettgehalt des Körpers proportional zunehmen könnte [185]. Die PDFF eines Gewebes könnte auch von seiner Vaskularisation abhängig sein, da auch bekannt ist, dass Adipozytenhypertrophie mit Kapillarrarefizierung und Reduktion des Potenzials zur Angiogenese einhergehen kann [186]. Eine andere Studie konnte keine Korrelation zwischen der Zellgröße von Adipozyten und der durch „chemical shift“ gemessenen Fettfraktion feststellen [187]. Unabhängig davon decken sich die beschriebenen, gefundenen Zusammenhänge unserer Studie mit mehreren Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem CT-basierten SAT-Signal und Fettleibigkeitsmarkern fanden. Dabei zeigte sich, dass eine geringere Dichte des abdominellen SAT in der CT, was dem Vorhandensein von mehr Fett entspricht, mit höherem BMI, höherer WC und einer höheren Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist. Zusätzlich bestand eine Assoziation zu einem Biomarkerprofil, das auf ein höheres metabolisches Risiko hindeutet [188-190].

5.1.2 Limitationen

Zur Differenzierung zwischen BAT und WAT wurden in der hier zugrunde liegenden Arbeit [1] keine Histologie durchgeführt, welche der Goldstandard wäre. Ohne diese Probeentnahme aus dem Fettgewebe ist keine absolut sichere Aussage über das Vorhandensein von BAT möglich. Auch kann man so keine genauen Aussagen über die zellulären Eigenschaften des Gewebes treffen.

Bei der Bestimmung von PDFF -Werten mittels Magnetresonanztomographie kann der Partialvolumeneffekt zur Verfälschung der Messwerte führen. Der Begriff „Partialvolumeneffekt“ stammt ursprünglich aus der Computertomografie und beschreibt, dass wenn ein Voxel unterschiedliche Gewebeanteile enthält, er als die Summe der verschiedenen Röntgenschwächungswerte der Gewebe, gewichtet nach Volumenanteil innerhalb dieses Voxels, bildmorphologisch dargestellt wird [191]. Diesen Sachverhalt kann man prinzipiell auch auf die MR-Bildgebung übertragen. PDFF kann nicht zwischen

intrazellulärem Wasser und nichtfettigen Gewebebestandteilen (wie etwas durch Gefäße) innerhalb eines Voxels unterscheiden. Die Voxelgröße in unserer Studie betrug in jeder Dimension 1,5 mm, weswegen also Partialvolumeneffekte von kleinen Gefäßen und angrenzenden Muskeln nicht ausgeschlossen werden können.

Eine Zellansammlung brauner Adipozyten und eine gemischte Zellansammlung brauner und weißer Adipozyten ist durch die PDFF nicht sicher zu unterscheiden. Es werden nur gemittelte Werte der untersuchten Volumina bestimmt.

Für die BMI-Bestimmung wurde das Gewicht der Patienten nur erfragt und nicht nochmals bestimmt, was zu kleinen Abweichungen des BMIs führen könnte.

Es wurde keine SVS durchgeführt, um die gemessenen PDFF-Unterschiede im glutealen Fett zu überprüfen.

5.2 Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung

5.2.1 Diskussion

Wie in der vorliegenden Studie [2] beschrieben, zeigte der entwickelte Algorithmus für die automatische Segmentierung der paraspinalen Muskulatur, basierend auf den chemical-shift-codierten Wasser-Fett-MR-Bildern, kleine Fehler in den PDFF-Werten (Spannweite 0,02-0,58%) der untersuchten, gesunden Probanden.

Die in unserer Studie ermittelten Dice-Koeffizienten waren mit denen der Studie von Jurcak in 2008 vergleichbar, wo nur ein automatischer Algorithmus zur Segmentierung des M. quadratus lumborum entwickelt wurde [127]. In der damals durchgeführten Studie betragen die Dice-Koeffizienten für den rechten und linken M. quadratus lumborum 0,78 und 0,75. Engstrom benutzte ein statistisches Formmodell für die automatische Segmentierung [126], die Dice-Koeffizienten betragen hier 0,87 für die Mm. quadratus lumborum.

Unterschiede in den PDFF-Werten der automatischen Segmentierung und der „ground truth“ waren relativ klein und klinisch akzeptabel: Die Spannweite der absoluten Differenzen lag zwischen 0,02%-0,58%. Ein anderer Ansatz für die Segmentierung der paraspinalen Muskulatur könnten zukünftig auch maschinelle Lernverfahren sein, wie sie schon für die Segmentierung von Wirbelsäulengewebe eingesetzt wurden [123].

5.2.2 Limitationen

Vergleicht man die automatische Segmentierung mit der „ground truth“ der manuellen Segmentierung, fällt auf, dass die PDFF in den Mm. erector spinae und die Volumina der Mm. erector spinae und Mm. psoas in der automatischen Segmentierung signifikant größer waren. Das könnte an den unterschiedlichen Segmentierungsansätzen liegen. In der manuellen Segmentierung wurde versucht, den versehentlichen Einschluss von epimuskulären Fett zu vermeiden. Dafür wurde als ROI, also als zu untersuchender Bereich, die innere Kontur der sichtbaren Muskelgrenzen gewählt. Der automatische Algorithmus hingegen hat die Muskelgrenzen wahrgenommen und die Begrenzung der ROIs exakt auf diese Muskelgrenzen gesetzt. Zukünftig könnte man eine Funktion in den Algorithmus einbauen, die die automatisch platzierten ROIs zirkulär schrumpfen lässt, damit die Volumenunterschiede zwischen manueller und automatischer Segmentierung reduziert werden.

Den angewandten Algorithmus könnte man weiter verbessern, indem man die Anzahl der Probanden des Trainingsdatensatzes erhöht. Das ist notwendig, um die PDFF-Werte und die Muskelvolumina der Mm. erector spinae zuverlässig zu ermitteln, besonders wenn diese Methode in pathologisch veränderten, atrophen Muskeln angewendet werden soll.

6. Schlussfolgerung

6.1 Studie über den Zusammenhang von PDFF von Fettgewebe und anthropometrischen Parametern

Zusammenfassend deutet der gemessene signifikante Unterschied zwischen den PDFF-Werten der supraklavikulären und der subkutanen Region stark auf ein Vorhandensein von BAT in Erwachsenen hin. Die PDFF-Werte beider untersuchter Fettdepots korrelieren mit MR-basierten und anthropometrischen Fettleibigkeitsmarkern. Der vermutete Zusammenhang zwischen BAT und Fettleibigkeit wird durch die festgestellte Korrelation der supraklavikulären PDFF-Werte und Fettleibigkeitsmarkern gestützt. Außerdem deckt sich die Korrelation von subkutanem PDFF und Fettleibigkeitsmarkern mit anderen Studien, die einen Zusammenhang zwischen CT-basierter SAT-Dichte und Fettleibigkeitsmarkern beschrieben haben. Die Ergebnisse der aktuellen Studie deuten darauf hin, dass durch Bestimmung der PDFF von Fettgewebe beurteilt werden kann, ob BAT im supraklavikulären Fettgewebe vorhanden ist. Weiterhin liegt die Überlegung nahe, BAT in Zukunft als Biomarker für eine verbesserte Einteilung von Fettleibigkeitsphänotypen, verbesserte Risikostratifizierung und zur Auswahl einer passenden, individuelleren Behandlung in Erwägung zu ziehen.

6.2 Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung

Zusammengefasst wurde ein Algorithmus zur automatischen Segmentierung der lumbalen, paraspinalen Muskulatur, eingeteilt in sechs Muskelkompartimente, entwickelt. Dabei konnte ein gemittelter Dice-Koeffizient von 0,83 zwischen der automatischen und der manuell segmentierten „ground truth“ erreicht werden.

7. Zusammenfassung

7.1 Deutsch

Titel: Quantitative MRT und automatische Segmentierung zur Evaluierung des Fettgehaltes in verschiedenen Körperregionen

Zielsetzung: Das Ziel der Querschnittsstudie war es, die Verbindung zwischen der durch Magnetresonanztomographie bestimmten PDFF (Protonendichtefettfraktion) von supraklavikulärem und glutealem Fettgewebe und den Volumina von viszeralem und subkutanem Fettgewebe (VAT und SAT), der Leberfettfraktion und anthropometrischen Fettleibigkeitsmarkern zu untersuchen.

Die Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung hatte das Ziel, einen automatischen Algorithmus zur Segmentierung der paraspinalen Muskeln auf Basis von chemical-shift-kodierten Wasser-Fett-MR-Bildern zu entwickeln. Anschließend sollten die Ergebnisse des Algorithmus mit der „ground truth“ aus der manuellen Segmentierung verglichen werden.

Material und Methoden: In der Querschnittsstudie nahmen 61 Probanden teil (44 Frauen und 17 Männer). Es wurden MR-Messungen des Nackens und Abdomens durchgeführt und PDFF-Maps des glutealen, supraklavikulären und Leberfettgewebe erstellt. Subkutanes und viszerales Fettgewebe wurde mit einem eigens entwickelten Algorithmus segmentiert. Es wurden verschiedene anthropometrische Parameter bestimmt. Für statistische Analysen wurde ein ungepaarter t-Test und eine Pearson-Korrelationsanalyse angewendet.

Für die Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung wurden zehn freiwillige Probanden untersucht (acht weiblich und zwei männlich). Es folgten MR-Messungen der paraspinalen Muskulatur, die anschließend manuell und auf dieser Grundlage mit Hilfe eines eigens entwickelten Algorithmus automatisch segmentiert wurde.

Ergebnisse: In der Querschnittsstudie betrug die mittlere supraklavikuläre PDFF $75,3 \pm 4,7\%$ (Spannweite 65,4-83,8%) und die mittlere gluteale PDFF $89,7 \pm 2,9\%$ (Spannweite 82,2-94%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Die supraklavikuläre PDFF

korrelierte positiv mit VAT ($r=0,76$, $p<0,0001$), SAT ($r=0,73$, $p<0,0001$), der Leber-PDFF ($r=0,42$, $p=0,0008$) und allen gemessenen anthropometrischen Fettleibigkeitsmarkern. Die gluteale, subkutane PDFF korrelierte ebenfalls positiv mit VAT ($r=0,59$, $p<0,0001$), SAT ($r=0,63$, $p<0,0001$), der Leber-PDFF ($r=0,3$, $p=0,02$) und den anthropometrischen Fettleibigkeitsmarkern.

In der Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung betrug der Dice-Koeffizient, der die Übereinstimmung der manuellen und der automatischen Segmentierung angibt, über alle Muskelkompartimente 0,83. Dabei wurde der höchste Wert des Dice-Koeffizienten bei den Mm. erector spinae festgestellt (rechts 0,89, links 0,9), es folgen die Mm. psoas (rechts 0,83, links 0,77) und die Mm. quadratus lumborum (rechts 0,75, links 0,76).

Schlussfolgerungen: In der Querschnittsstudie wies die positive Korrelation zwischen der PDFF von Fettgewebe und Bildgebungs- und anthropometrischen Fettleibigkeitsmarkern darauf hin, dass PDFF als Biomarker zur Verbesserung der Einteilung von Fettleibigkeitsphänotypen für Risikostratifizierung und für bessere Therapiekonzepte eingesetzt werden könnte.

Bei der Studie zur paraspinalen Muskelsegmentierung konnte ein Algorithmus zur automatischen Segmentierung entwickelt werden, wobei ein Dice-Koeffizient von 0,83 zwischen der automatischen und der manuellen Segmentierung erreicht werden konnte.

7.2 English

Title: Quantitative MRI and automatic segmentation for the evaluation of different body region's fat content.

Purpose: The purpose of this study was to examine the relationship of the proton density fat fraction (PDFF), measured by magnetic resonance imaging (MRI), of supraclavicular and gluteal adipose tissue with subcutaneous and visceral adipose tissue (SAT and VAT) volumes, liver fat fraction and anthropometric obesity markers. The purpose of the study for the segmentation of paraspinal muscles was to develop an automatic segmentation algorithm of the paraspinal muscles based on chemical shift encoding-based water-fat MRI and compare the performance of this algorithm to ground truth data based on manual segmentation.

Materials and Methods: In the cross-sectional study 61 subjects (44 female and 17 male) underwent an MRI examination of the neck and the abdomen/pelvis. PDFF maps of the supraclavicular and gluteal adipose tissue and the liver were generated. Volumes of SAT and VAT were calculated and supraclavicular and subcutaneous fat were segmented using custom-

built post-processing algorithms. The study included the determination of different anthropometric values. Statistical analysis was conducted using the Student's t-test and Pearson correlation analysis. In the study for the segmentation of paraspinal muscles 10 subjects were included (8 female and 2 male). MR-examinations of the paraspinal muscles were performed in order to manually segment the muscles. An algorithm was developed for the automatic segmentation.

Results: In the cross-sectional study the mean supraclavicular PDFF was $75.3 \pm 4.7\%$ (range 65.4-83.8%) and mean gluteal PDFF was $89.7 \pm 2.9\%$ (range 82.2-94%), resulting in a significant difference ($P < 0.0001$). Supraclavicular PDFF was positively correlated with VAT ($r = 0.76$, $P < 0.0001$), SAT ($r = 0.73$, $P < 0.0001$), liver PDFF ($r = 0.42$, $P = 0.0008$) and all measured anthropometric obesity markers. Gluteal subcutaneous PDFF also correlated with VAT ($r = 0.59$, $P < 0.0001$), SAT ($r = 0.63$, $P < 0.0001$), liver PDFF ($r = 0.3$, $P = 0.02$) and anthropometric obesity markers.

In the study for the segmentation of the paraspinal muscles the Dice coefficient was determined to compare the manual and the automatic segmentation. The Dice coefficient averaged over all muscle compartments amounted to 0.83. The highest Dice coefficients were observed for the erector spinae muscles (right 0.89, left 0.90), followed by the psoas muscles (right 0.83, left 0.77) and the quadratus lumborum muscles (right 0.75, left 0.76).

Conclusions: In the cross-sectional study the positive correlations between adipose tissue PDFF and imaging, as well as anthropometric obesity markers suggest that adipose tissue PDFF may be useful as a biomarker for improving the characterization of the obese phenotype, for risk stratification and for selection of appropriate treatment strategies.

In the study for the segmentation of the paraspinal muscles an automatic segmentation algorithm of the lumbar paraspinal muscles was developed and an averaged Dice coefficient of 0.83 was obtained between automated segmentations and manually segmented ground truth.

8. Literaturverzeichnis

- [1] D. Junker *et al.*, "Association of proton density fat fraction in adipose tissue with imaging-based and anthropometric obesity markers in adults," *International Journal of Obesity*, vol. 42, 08/14 2017, doi: 10.1038/ijo.2017.194.
- [2] T. Baum *et al.*, "Automated assessment of paraspinal muscle fat composition based on the segmentation of chemical shift encoding-based water/fat-separated images," (in eng), *Eur Radiol Exp*, vol. 2, no. 1, p. 32, Nov 7 2018, doi: 10.1186/s41747-018-0065-2.

- [3] "Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“,“ vol. 2.0, p. 106.
- [4] G. Herold, Ed. *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold, 2014, p. 1001 S.
- [5] A. Vecchie *et al.*, "Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases," (in eng), *Eur J Intern Med*, vol. 48, pp. 6-17, Feb 2018, doi: 10.1016/j.ejim.2017.10.020.
- [6] M. F. Faienza, D. Q. H. Wang, G. Frühbeck, G. Garruti, and P. Portincasa, "The dangerous link between childhood and adulthood predictors of obesity and metabolic syndrome," *Internal and Emergency Medicine*, journal article vol. 11, no. 2, pp. 175-182, March 01 2016, doi: 10.1007/s11739-015-1382-6.
- [7] A. Afshin *et al.*, "Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 377, no. 1, pp. 13-27, Jul 6 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
- [8] W. H. Organization, "Prevalence of overweight among adults, BMI \geq 25, age-standardized Estimates by WHO Region " (in English), 2017. [Online]. Available: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.GLOBAL2461A?lang=en> (Stand 23.09.2020, 15:38).
- [9] W. H. Organization, "Prevalence of overweight among adults, BMI \geq 25, age-standardized Estimates by country," 2017. [Online]. Available: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.CTRY2430A?lang=en> (Stand: 23.09.2020, 15:45).
- [10] A. Berghofer, T. Pischon, T. Reinhold, C. M. Apovian, A. M. Sharma, and S. N. Willich, "Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review," (in eng), *BMC Public Health*, vol. 8, p. 200, Jun 5 2008, doi: 10.1186/1471-2458-8-200.
- [11] E. Golia *et al.*, "Adipose tissue and vascular inflammation in coronary artery disease," (in eng), *World J Cardiol*, vol. 6, no. 7, pp. 539-54, Jul 26 2014, doi: 10.4330/wjc.v6.i7.539.
- [12] W. P. James, "The epidemiology of obesity: the size of the problem," (in eng), *J Intern Med*, vol. 263, no. 4, pp. 336-52, Apr 2008, doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01922.x.
- [13] J. Rankin *et al.*, "Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention," (in eng), *Adolesc Health Med Ther*, vol. 7, pp. 125-146, 2016, doi: 10.2147/ahmt.S101631.
- [14] N. Y. Shin and M. S. Shin, "Body dissatisfaction, self-esteem, and depression in obese Korean children," (in eng), *J Pediatr*, vol. 152, no. 4, pp. 502-6, Apr 2008, doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.020.
- [15] E. Pereira-Miranda, P. R. F. Costa, V. A. O. Queiroz, M. Pereira-Santos, and M. L. P. Santana, "Overweight and Obesity Associated with Higher Depression Prevalence in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis," (in eng), *J Am Coll Nutr*, vol. 36, no. 3, pp. 223-233, Mar-Apr 2017, doi: 10.1080/07315724.2016.1261053.
- [16] F. S. Luppino *et al.*, "Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies," *Archives of General Psychiatry*, vol. 67, no. 3, pp. 220-229, 2010, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2 %J Archives of General Psychiatry.
- [17] N. A. Berger, "Obesity and cancer pathogenesis," (in eng), *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1311, pp. 57-76, Apr 2014, doi: 10.1111/nyas.12416.

- [18] T. Pischon and K. Nimpf, "Obesity and Risk of Cancer: An Introductory Overview," (in eng), *Recent Results Cancer Res*, vol. 208, pp. 1-15, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-42542-9_1.
- [19] S. Z. Jiang, W. Lu, X. F. Zong, H. Y. Ruan, and Y. Liu, "Obesity and hypertension," (in eng), *Exp Ther Med*, vol. 12, no. 4, pp. 2395-2399, Oct 2016, doi: 10.3892/etm.2016.3667.
- [20] H. Shimano, "[Obesity and atherosclerosis]," (in jpn), *Nihon Rinsho*, vol. 67, no. 2, pp. 333-7, Feb 2009.
- [21] J. Vekic, A. Zeljkovic, A. Stefanovic, Z. Jelic-Ivanovic, and V. Spasojevic-Kalimanovska, "Obesity and dyslipidemia," (in eng), *Metabolism*, vol. 92, pp. 71-81, Mar 2019, doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.005.
- [22] P. E. Scherer and J. A. Hill, "Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases: A Compendium," (in eng), *Circ Res*, vol. 118, no. 11, pp. 1703-5, May 27 2016, doi: 10.1161/circresaha.116.308999.
- [23] S. Verma and M. E. Hussain, "Obesity and diabetes: An update," (in eng), *Diabetes Metab Syndr*, vol. 11, no. 1, pp. 73-79, Jan - Mar 2017, doi: 10.1016/j.dsx.2016.06.017.
- [24] P. Hossain, B. Kowar, and M. El Nahas, "Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge," *New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 3, pp. 213-215, 2007, doi: 10.1056/NEJMp068177.
- [25] F. B. Hu *et al.*, "Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 345, no. 11, pp. 790-7, Sep 13 2001, doi: 10.1056/NEJMoa010492.
- [26] D. F. Williamson, E. Pamuk, M. Thun, D. Flanders, T. Byers, and C. Heath, "Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years," (in eng), *Am J Epidemiol*, vol. 141, no. 12, pp. 1128-41, Jun 15 1995.
- [27] P. Sumithran and J. Proietto, "Benefit-risk assessment of orlistat in the treatment of obesity," (in eng), *Drug Saf*, vol. 37, no. 8, pp. 597-608, Aug 2014, doi: 10.1007/s40264-014-0210-7.
- [28] R. R. Wing and S. Phelan, "Long-term weight loss maintenance," (in eng), *Am J Clin Nutr*, vol. 82, no. 1 Suppl, pp. 222s-225s, Jul 2005, doi: 10.1093/ajcn/82.1.222S.
- [29] Y.-H. Tseng, A. M. Cypess, and C. R. Kahn, "Cellular bioenergetics as a target for obesity therapy," *Nature Reviews Drug Discovery*, Review Article vol. 9, p. 465, 06/01/online 2010, doi: 10.1038/nrd3138.
- [30] J. N. Davis, V. A. Hodges, and M. B. Gillham, "Physical activity compliance: differences between overweight/obese and normal-weight adults," (in eng), *Obesity (Silver Spring)*, vol. 14, no. 12, pp. 2259-65, Dec 2006, doi: 10.1038/oby.2006.265.
- [31] A. Vargas-Castillo, R. Fuentes-Romero, L. A. Rodriguez-Lopez, N. Torres, and A. R. Tovar, "Understanding the Biology of Thermogenic Fat: Is Browning A New Approach to the Treatment of Obesity?," (in eng), *Arch Med Res*, vol. 48, no. 5, pp. 401-413, Jul 2017, doi: 10.1016/j.arcmed.2017.10.002.
- [32] S. S. Jain, S. J. Ramanand, J. B. Ramanand, P. B. Akat, M. H. Patwardhan, and S. R. Joshi, "Evaluation of efficacy and safety of orlistat in obese patients," (in eng), *Indian J Endocrinol Metab*, vol. 15, no. 2, pp. 99-104, Apr-Jun 2011, doi: 10.4103/2230-8210.81938.
- [33] J. R. McDuffie, K. A. Calis, S. L. Booth, G. I. Uwaifo, and J. A. Yanovski, "Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents," (in eng), *Pharmacotherapy*, vol. 22, no. 7, pp. 814-22, Jul 2002.
- [34] A. J. Scheen, "Sibutramine on cardiovascular outcome," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 34 Suppl 2, no. Suppl 2, pp. S114-9, May 2011, doi: 10.2337/dc11-s205.

- [35] J. H. Kang and Q. A. Le, "Effectiveness of bariatric surgical procedures: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials," (in eng), *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, no. 46, p. e8632, Nov 2017, doi: 10.1097/md.00000000000008632.
- [36] B. M. Wolfe, E. Kvach, and R. H. Eckel, "Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery," (in eng), *Circ Res*, vol. 118, no. 11, pp. 1844-55, May 27 2016, doi: 10.1161/circresaha.116.307591.
- [37] IDF, "IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome," 2006. [Online]. Available: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>.
- [38] Y. Wu, Y. Ding, Y. Tanaka, and W. Zhang, "Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention," (in eng), *Int J Med Sci*, vol. 11, no. 11, pp. 1185-200, 2014, doi: 10.7150/ijms.10001.
- [39] P. Saeedi *et al.*, "Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition," (in eng), *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 157, p. 107843, Nov 2019, doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [40] N. G. Forouhi and N. J. Wareham, "Epidemiology of diabetes," (in eng), *Medicine (Abingdon)*, vol. 42, no. 12, pp. 698-702, Dec 2014, doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007.
- [41] L. Guariguata, D. R. Whiting, I. Hambleton, J. Beagley, U. Linnenkamp, and J. E. Shaw, "Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035," (in eng), *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 103, no. 2, pp. 137-49, Feb 2014, doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
- [42] R. F. Gillum, M. E. Mussolino, and J. H. Madans, "Diabetes mellitus, coronary heart disease incidence, and death from all causes in African American and European American women: The NHANES I epidemiologic follow-up study," (in eng), *J Clin Epidemiol*, vol. 53, no. 5, pp. 511-8, May 2000.
- [43] L. H. Kuller, P. Velentgas, J. Barzilay, N. J. Beauchamp, D. H. O'Leary, and P. J. Savage, "Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality," (in eng), *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 20, no. 3, pp. 823-9, Mar 2000.
- [44] S. Ulrich *et al.*, "Cost burden of type 2 diabetes in Germany: results from the population-based KORA studies," vol. 6, no. 11, p. e012527, 2016, doi: 10.1136/bmjopen-2016-012527 %J BMJ Open.
- [45] M. H. Fonseca-Alaniz, J. Takada, M. I. Alonso-Vale, and F. B. Lima, "[The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism]," (in por), *Arq Bras Endocrinol Metabol*, vol. 50, no. 2, pp. 216-29, Apr 2006, doi: /s0004-27302006000200008. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo.
- [46] A. R. Proença *et al.*, "New concepts in white adipose tissue physiology," (in eng), *Braz J Med Biol Res*, vol. 47, no. 3, pp. 192-205, Mar 2014, doi: 10.1590/1414-431x20132911.
- [47] J. M. Rutkowski, J. H. Stern, and P. E. Scherer, "The cell biology of fat expansion," *The Journal of Cell Biology*, vol. 208, no. 5, pp. 501-512, 2015, doi: 10.1083/jcb.201409063.
- [48] N. Krahnmer, R. V. Farese, Jr., and T. C. Walther, "Balancing the fat: lipid droplets and human disease," (in eng), *EMBO Mol Med*, vol. 5, no. 7, pp. 973-83, Jul 2013, doi: 10.1002/emmm.201100671.
- [49] Y. He, H. Chen, M. J. Quon, and M. Reitman, "The mouse obese gene. Genomic organization, promoter activity, and activation by CCAAT/enhancer-binding protein

- alpha," (in eng), *J Biol Chem*, vol. 270, no. 48, pp. 28887-91, Dec 1 1995, doi: 10.1074/jbc.270.48.28887.
- [50] Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, and J. M. Friedman, "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue," (in eng), *Nature*, vol. 372, no. 6505, pp. 425-32, Dec 1 1994, doi: 10.1038/372425a0.
- [51] A. Frontini and S. Cinti, "Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ," (in eng), *Cell Metab*, vol. 11, no. 4, pp. 253-6, Apr 7 2010, doi: 10.1016/j.cmet.2010.03.004.
- [52] D. Franz *et al.*, "Discrimination Between Brown and White Adipose Tissue Using a 2-Point Dixon Water-Fat Separation Method in Simultaneous PET/MRI," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 56, no. 11, pp. 1742-7, Nov 2015, doi: 10.2967/jnumed.115.160770.
- [53] D. C. Karampinos *et al.*, "Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow," (in eng), *J Magn Reson Imaging*, vol. 47, no. 2, pp. 332-353, Feb 2018, doi: 10.1002/jmri.25769.
- [54] L. P. Kozak and R. Anunciado-Koza, "UCP1: its involvement and utility in obesity," *International Journal Of Obesity*, Review vol. 32, p. S32, 01/12/online 2009, doi: 10.1038/ijo.2008.236.
- [55] M. Harms and P. Seale, "Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential," (in eng), *Nat Med*, vol. 19, no. 10, pp. 1252-63, Oct 2013, doi: 10.1038/nm.3361.
- [56] B. Cannon and J. Nedergaard, "Brown adipose tissue: function and physiological significance," (in eng), *Physiol Rev*, vol. 84, no. 1, pp. 277-359, Jan 2004, doi: 10.1152/physrev.00015.2003.
- [57] H. Aquila, T. A. Link, and M. Klingenberg, "The uncoupling protein from brown fat mitochondria is related to the mitochondrial ADP/ATP carrier. Analysis of sequence homologies and of folding of the protein in the membrane," (in eng), *Embo j*, vol. 4, no. 9, pp. 2369-76, Sep 1985, doi: 10.1002/j.1460-2075.1985.tb03941.x.
- [58] A. M. Cypess *et al.*, "Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans," *N Engl J Med*, vol. 360, no. 15, pp. 1509-17, Apr 9 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0810780.
- [59] J. A. Kim, Y. Wei, and J. R. Sowers, "Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance," (in eng), *Circ Res*, vol. 102, no. 4, pp. 401-14, Feb 29 2008, doi: 10.1161/circresaha.107.165472.
- [60] M. E. Symonds, "Brown adipose tissue growth and development," (in eng), *Scientifica (Cairo)*, vol. 2013, p. 305763, 2013, doi: 10.1155/2013/305763.
- [61] G. G. Power, "Biology of temperature: the mammalian fetus," (in eng), *J Dev Physiol*, vol. 12, no. 6, pp. 295-304, Dec 1989.
- [62] H. Sacks and M. E. Symonds, "Anatomical locations of human brown adipose tissue: functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes," (in eng), *Diabetes*, vol. 62, no. 6, pp. 1783-90, Jun 2013, doi: 10.2337/db12-1430.
- [63] J. M. Heaton, "The distribution of brown adipose tissue in the human," (in eng), *J Anat*, vol. 112, no. Pt 1, pp. 35-9, May 1972.
- [64] J. Nedergaard, T. Bengtsson, and B. Cannon, "Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans," *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 293, no. 2, pp. E444-52, Aug 2007, doi: 10.1152/ajpendo.00691.2006.
- [65] M. E. Lean, "Brown adipose tissue in humans," (in eng), *Proc Nutr Soc*, vol. 48, no. 2, pp. 243-56, Jul 1989, doi: 10.1079/pns19890036.
- [66] C. Cohade, M. Osman, H. K. Pannu, and R. L. Wahl, "Uptake in supraclavicular area fat ("USA-Fat"): description on 18F-FDG PET/CT," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 44, no. 2, pp. 170-6, Feb 2003.

- [67] D. C. Karampinos, D. Weidlich, M. Wu, H. H. Hu, and D. Franz, "Techniques and Applications of Magnetic Resonance Imaging for Studying Brown Adipose Tissue Morphometry and Function," (in eng), *Handb Exp Pharmacol*, vol. 251, pp. 299-324, 2019, doi: 10.1007/164_2018_158.
- [68] T. F. Hany, E. Gharehpapagh, E. M. Kamel, A. Buck, J. Himms-Hagen, and G. K. von Schulthess, "Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region," (in eng), *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 29, no. 10, pp. 1393-8, Oct 2002, doi: 10.1007/s00259-002-0902-6.
- [69] W. D. van Marken Lichtenbelt *et al.*, "Cold-activated brown adipose tissue in healthy men," *N Engl J Med*, vol. 360, no. 15, pp. 1500-8, Apr 9 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0808718.
- [70] K. A. Virtanen *et al.*, "Functional brown adipose tissue in healthy adults," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 360, no. 15, pp. 1518-25, Apr 9 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0808949.
- [71] Y.-H. Lee, E. P. Mottillo, and J. G. Granneman, "Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1842, no. 3, pp. 358-369, 2014/03/01/ 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.011>.
- [72] M. J. Vosselman *et al.*, "Systemic β -adrenergic stimulation of thermogenesis is not accompanied by brown adipose tissue activity in humans," (in eng), *Diabetes*, vol. 61, no. 12, pp. 3106-13, Dec 2012, doi: 10.2337/db12-0288.
- [73] E. D. Rosen and B. M. Spiegelman, "What we talk about when we talk about fat," (in eng), *Cell*, vol. 156, no. 1-2, pp. 20-44, Jan 16 2014, doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012.
- [74] M. Saito and T. Yoneshiro, "Capsinoids and related food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans," (in eng), *Curr Opin Lipidol*, vol. 24, no. 1, pp. 71-7, Feb 2013, doi: 10.1097/MOL.0b013e32835a4f40.
- [75] J. Mukherjee, A. Baranwal, and K. N. Schade, "Classification of Therapeutic and Experimental Drugs for Brown Adipose Tissue Activation: Potential Treatment Strategies for Diabetes and Obesity," (in eng), *Curr Diabetes Rev*, vol. 12, no. 4, pp. 414-428, 2016, doi: 10.2174/1573399812666160517115450.
- [76] J. Wu *et al.*, "Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human," (in eng), *Cell*, vol. 150, no. 2, pp. 366-76, Jul 20 2012, doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016.
- [77] P. Seale *et al.*, "PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch," (in eng), *Nature*, vol. 454, no. 7207, pp. 961-7, Aug 21 2008, doi: 10.1038/nature07182.
- [78] J. Wu *et al.*, "Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human," (in eng), *Cell*, vol. 150, no. 2, pp. 366-76, Jul 20 2012, doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016.
- [79] B. S. Finlin *et al.*, "Human adipose beiging in response to cold and mirabegron," (in eng), *JCI Insight*, vol. 3, no. 15, Aug 9 2018, doi: 10.1172/jci.insight.121510.
- [80] A. M. Cypess and C. R. Kahn, "Brown fat as a therapy for obesity and diabetes," (in eng), *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, vol. 17, no. 2, pp. 143-9, Apr 2010, doi: 10.1097/MED.0b013e328337a81f.
- [81] A. Bartelt *et al.*, "Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance," *Nature Medicine*, vol. 17, p. 200, 01/23/online 2011, doi: 10.1038/nm.2297
<https://www.nature.com/articles/nm.2297#supplementary-information>.
- [82] T. C. L. Bargut, V. Souza-Mello, M. B. Aguila, and C. A. Mandarim-de-Lacerda, "Browning of white adipose tissue: lessons from experimental models," (in eng), *Horm Mol Biol Clin Investig*, vol. 31, no. 1, Jan 18 2017, doi: 10.1515/hmbci-2016-0051.

- [83] "Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat," vol. 19, ed, 2013, pp. 635-9.
- [84] J. E. Richard *et al.*, "CNS beta3-adrenergic receptor activation regulates feeding behavior, white fat browning, and body weight," (in eng), *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 313, no. 3, pp. E344-e358, Sep 1 2017, doi: 10.1152/ajpendo.00418.2016.
- [85] G. H. Goossens, "The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function," (in eng), *Obes Facts*, vol. 10, no. 3, pp. 207-215, 2017, doi: 10.1159/000471488.
- [86] W. Shen *et al.*, "Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification," (in eng), *Obes Res*, vol. 11, no. 1, pp. 5-16, Jan 2003, doi: 10.1038/oby.2003.3.
- [87] J. Liu *et al.*, "Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 95, no. 12, pp. 5419-26, Dec 2010, doi: 10.1210/jc.2010-1378.
- [88] L. Tang, F. Zhang, and N. Tong, "The association of visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue with metabolic risk factors in a large population of Chinese adults," (in eng), *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 85, no. 1, pp. 46-53, Jul 2016, doi: 10.1111/cen.13013.
- [89] J. Machann *et al.*, "Follow-up whole-body assessment of adipose tissue compartments during a lifestyle intervention in a large cohort at increased risk for type 2 diabetes," (in eng), *Radiology*, vol. 257, no. 2, pp. 353-63, Nov 2010, doi: 10.1148/radiol.10092284.
- [90] J. Machann *et al.*, "Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI," (in eng), *J Magn Reson Imaging*, vol. 21, no. 4, pp. 455-62, Apr 2005, doi: 10.1002/jmri.20292.
- [91] B. J. Klopfenstein, M. S. Kim, C. M. Krisky, J. Szumowski, W. D. Rooney, and J. Q. Purnell, "Comparison of 3 T MRI and CT for the measurement of visceral and subcutaneous adipose tissue in humans," (in eng), *Br J Radiol*, vol. 85, no. 1018, pp. e826-30, Oct 2012, doi: 10.1259/bjr/57987644.
- [92] E. L. Thomas *et al.*, "The missing risk: MRI and MRS phenotyping of abdominal adiposity and ectopic fat," (in eng), *Obesity (Silver Spring)*, vol. 20, no. 1, pp. 76-87, Jan 2012, doi: 10.1038/oby.2011.142.
- [93] G. Medina-Gomez, "Mitochondria and endocrine function of adipose tissue," (in eng), *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, vol. 26, no. 6, pp. 791-804, Dec 2012, doi: 10.1016/j.beem.2012.06.002.
- [94] L. Liberale *et al.*, "The Role of Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis," *Current Atherosclerosis Reports*, journal article vol. 19, no. 2, p. 10, February 09 2017, doi: 10.1007/s11883-017-0644-3.
- [95] A. H. Kissebah, D. S. Freedman, and A. N. Peiris, "Health risks of obesity," (in eng), *Med Clin North Am*, vol. 73, no. 1, pp. 111-38, Jan 1989.
- [96] D. Sawaki *et al.*, "Visceral Adipose Tissue Drives Cardiac Aging Through Modulation of Fibroblast Senescence by Osteopontin Production," (in eng), *Circulation*, vol. 138, no. 8, pp. 809-822, Aug 21 2018, doi: 10.1161/circulationaha.117.031358.
- [97] P. Calabro, G. Limongelli, G. Pacileo, G. Di Salvo, P. Golino, and R. Calabro, "The role of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu," (in eng), *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, vol. 9, no. 5, pp. 450-60, May 2008, doi: 10.2459/JCM.0b013e3282eee9a8.
- [98] M. J. Lee, Y. Wu, and S. K. Fried, "Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications," (in eng), *Mol Aspects Med*, vol. 34, no. 1, pp. 1-11, Feb 2013, doi: 10.1016/j.mam.2012.10.001.

- [99] G. L. Vega, B. Adams-Huet, R. Peshock, D. Willett, B. Shah, and S. M. Grundy, "Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 91, no. 11, pp. 4459-66, Nov 2006, doi: 10.1210/jc.2006-0814.
- [100] M. B. Snijder *et al.*, "Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study," (in eng), *Diabetologia*, vol. 48, no. 2, pp. 301-8, Feb 2005, doi: 10.1007/s00125-004-1637-7.
- [101] C. S. Fox *et al.*, "Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study," (in eng), *Circulation*, vol. 116, no. 1, pp. 39-48, Jul 3 2007, doi: 10.1161/circulationaha.106.675355.
- [102] K. Azuma, L. K. Heilbronn, J. B. Albu, S. R. Smith, E. Ravussin, and D. E. Kelley, "Adipose tissue distribution in relation to insulin resistance in type 2 diabetes mellitus," (in eng), *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 293, no. 1, pp. E435-42, Jul 2007, doi: 10.1152/ajpendo.00394.2006.
- [103] K. Kantartzis *et al.*, "Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malign obesity," (in eng), *Diabetologia*, vol. 54, no. 4, pp. 864-8, Apr 2011, doi: 10.1007/s00125-010-2006-3.
- [104] N. Stefan *et al.*, "Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans," (in eng), *Arch Intern Med*, vol. 168, no. 15, pp. 1609-16, Aug 11 2008, doi: 10.1001/archinte.168.15.1609.
- [105] D. Samocha-Bonet *et al.*, "Metabolically healthy and unhealthy obese--the 2013 Stock Conference report," (in eng), *Obes Rev*, vol. 15, no. 9, pp. 697-708, Sep 2014, doi: 10.1111/obr.12199.
- [106] A. D. Karelis, V. Messier, M. Brochu, and R. Rabasa-Lhoret, "Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet," (in eng), *Diabetologia*, vol. 51, no. 9, pp. 1752-4, Sep 2008, doi: 10.1007/s00125-008-1038-4.
- [107] A. D. Karelis, D. H. St-Pierre, F. Conus, R. Rabasa-Lhoret, and E. T. Poehlman, "Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know?," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, no. 6, pp. 2569-75, Jun 2004, doi: 10.1210/jc.2004-0165.
- [108] "Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health," (in eng), *Obes Res*, vol. 6 Suppl 2, pp. 51s-209s, Sep 1998.
- [109] B. J. Arsenault *et al.*, "Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure," (in eng), *Atherosclerosis*, vol. 207, no. 2, pp. 530-3, Dec 2009, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.009.
- [110] CDC, "Body Mass Index: Considerations for Practitioners ". [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/obesity/downloads/BMIforpractitioners.pdf>.
- [111] S. B. Heymsfield, R. Scherzer, A. Pietrobelli, C. E. Lewis, and C. Grunfeld, "Body mass index as a phenotypic expression of adiposity: quantitative contribution of muscularity in a population-based sample," *International Journal Of Obesity*, Original Article vol. 33, p. 1363, 09/22/online 2009, doi: 10.1038/ijo.2009.184.
- [112] J. Bigaard *et al.*, "Body Fat and Fat-Free Mass and All-Cause Mortality," *Obesity Research*, vol. 12, no. 7, pp. 1042-1049, 2004, doi: 10.1038/oby.2004.131.
- [113] K. Makki, P. Froguel, and I. Wolowczuk, "Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines," (in eng), *ISRN Inflamm*, vol. 2013, p. 139239, Dec 22 2013, doi: 10.1155/2013/139239.

- [114] T. Pischon *et al.*, "General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe," *New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 20, pp. 2105-2120, 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0801891.
- [115] I. Janssen, S. B. Heymsfield, D. B. Allison, D. P. Kotler, and R. Ross, "Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat," (in eng), *Am J Clin Nutr*, vol. 75, no. 4, pp. 683-8, Apr 2002, doi: 10.1093/ajcn/75.4.683.
- [116] P. Malenfant, D. R. Joanisse, R. Thériault, B. H. Goodpaster, D. E. Kelley, and J. A. Simoneau, "Fat content in individual muscle fibers of lean and obese subjects," *International Journal of Obesity*, vol. 25, no. 9, pp. 1316-1321, 2001/09/01 2001, doi: 10.1038/sj.ijo.0801733.
- [117] R. Sinha *et al.*, "Assessment of Skeletal Muscle Triglyceride Content by ¹H Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Lean and Obese Adolescents," *Relationships to Insulin Sensitivity, Total Body Fat, and Central Adiposity*, vol. 51, no. 4, pp. 1022-1027, 2002, doi: 10.2337/diabetes.51.4.1022.
- [118] X. Peng *et al.*, "Age-related fatty infiltration of lumbar paraspinal muscles: a normative reference database study in 516 Chinese females," (in eng), *Quant Imaging Med Surg*, vol. 10, no. 8, pp. 1590-1601, Aug 2020, doi: 10.21037/qims-19-835.
- [119] A. J. Teichtahl *et al.*, "Lumbar disc degeneration is associated with modic change and high paraspinal fat content - a 3.0T magnetic resonance imaging study," (in eng), *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 17, no. 1, p. 439, 2016, doi: 10.1186/s12891-016-1297-z.
- [120] J. R. Dahlqvist, C. R. Vissing, C. Thomsen, and J. Vissing, "Severe paraspinal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy," (in eng), *Neurology*, vol. 83, no. 13, pp. 1178-83, Sep 23 2014, doi: 10.1212/wnl.0000000000000828.
- [121] H. H. Hu and H. E. Kan, "Quantitative proton MR techniques for measuring fat," (in eng), *NMR Biomed*, vol. 26, no. 12, pp. 1609-29, Dec 2013, doi: 10.1002/nbm.3025.
- [122] T. Baum *et al.*, "MR-based assessment of body fat distribution and characteristics," (in eng), *Eur J Radiol*, vol. 85, no. 8, pp. 1512-8, Aug 2016, doi: 10.1016/j.ejrad.2016.02.013.
- [123] D. Gawel, P. Glowka, T. Kotwicki, and M. Nowak, "Automatic Spine Tissue Segmentation from MRI Data Based on Cascade of Boosted Classifiers and Active Appearance Model," *Biomed Res Int*, vol. 2018, p. 7952946, 2018, doi: 10.1155/2018/7952946.
- [124] C. Chu, D. L. Belavy, G. Armbrecht, M. Bansmann, D. Felsenberg, and G. Zheng, "Fully Automatic Localization and Segmentation of 3D Vertebral Bodies from CT/MR Images via a Learning-Based Method," (in eng), *PLoS One*, vol. 10, no. 11, p. e0143327, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0143327.
- [125] M. Rak and K. D. Tonnie, "On computerized methods for spine analysis in MRI: a systematic review," (in eng), *Int J Comput Assist Radiol Surg*, vol. 11, no. 8, pp. 1445-65, Aug 2016, doi: 10.1007/s11548-016-1350-2.
- [126] C. M. Engstrom, J. Fripp, V. Jurcak, D. G. Walker, O. Salvado, and S. Crozier, "Segmentation of the quadratus lumborum muscle using statistical shape modeling," *J Magn Reson Imaging*, vol. 33, no. 6, pp. 1422-9, Jun 2011, doi: 10.1002/jmri.22188.
- [127] V. Jurcak *et al.*, "Automated segmentation of the quadratus lumborum muscle from magnetic resonance images using a hybrid atlas based - geodesic active contour scheme," (in eng), *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2008, pp. 867-70, 2008, doi: 10.1109/iembs.2008.4649291.
- [128] K. Y. Chen *et al.*, "Brown Adipose Reporting Criteria in Imaging Studies (BARCIST 1.0): Recommendations for Standardized FDG-PET/CT Experiments in Humans," (in eng), *Cell Metab*, vol. 24, no. 2, pp. 210-22, Aug 9 2016, doi: 10.1016/j.cmet.2016.07.014.

- [129] H. H. Hu, "Magnetic Resonance of Brown Adipose Tissue: A Review of Current Techniques," (in eng), *Crit Rev Biomed Eng*, vol. 43, no. 2-3, pp. 161-81, 2015, doi: 10.1615/CritRevBiomedEng.2015014377.
- [130] S. B. Reeder, H. H. Hu, and C. B. Sirlin, "Proton density fat-fraction: a standardized MR-based biomarker of tissue fat concentration," (in eng), *J Magn Reson Imaging*, vol. 36, no. 5, pp. 1011-4, Nov 2012, doi: 10.1002/jmri.23741.
- [131] S. B. Reeder, I. Cruite, G. Hamilton, and C. B. Sirlin, "Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy," (in eng), *J Magn Reson Imaging*, vol. 34, no. 4, p. spcone, Oct 2011, doi: 10.1002/jmri.22775.
- [132] M. Wu, D. Junker, R. T. Branca, and D. C. Karampinos, "Magnetic Resonance Imaging Techniques for Brown Adipose Tissue Detection," (in English), *Frontiers in Endocrinology*, Review vol. 11, no. 421, 2020-August-07 2020, doi: 10.3389/fendo.2020.00421.
- [133] D. Weishaupt, V. D. Köchli, and B. Marincek, "Wie funktioniert MRI?," *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 2014.
- [134] E. Bücheler, K.-J. Lackner, and M. Thelen, "Einführung in die Radiologie Diagnostik und Interventionen," *Thieme*, vol. 11, 1956, 2006.
- [135] H. Eggers and P. Bornert, "Chemical shift encoding-based water-fat separation methods," (in eng), *J Magn Reson Imaging*, vol. 40, no. 2, pp. 251-68, Aug 2014, doi: 10.1002/jmri.24568.
- [136] W. T. Dixon, "Simple proton spectroscopic imaging," (in eng), *Radiology*, vol. 153, no. 1, pp. 189-94, Oct 1984, doi: 10.1148/radiology.153.1.6089263.
- [137] J. Deng *et al.*, "MRI characterization of brown adipose tissue under thermal challenges in normal weight, overweight, and obese young men," (in eng), *J Magn Reson Imaging*, vol. 47, no. 4, pp. 936-947, Apr 2018, doi: 10.1002/jmri.25836.
- [138] M. Holstila *et al.*, "MR signal-fat-fraction analysis and T2* weighted imaging measure BAT reliably on humans without cold exposure," (in eng), *Metabolism*, vol. 70, pp. 23-30, May 2017, doi: 10.1016/j.metabol.2017.02.001.
- [139] T. Romu *et al.*, "Characterization of brown adipose tissue by water-fat separated magnetic resonance imaging," (in eng), *J Magn Reson Imaging*, vol. 42, no. 6, pp. 1639-45, Dec 2015, doi: 10.1002/jmri.24931.
- [140] J. Bao, X. Cui, S. Cai, J. Zhong, C. Cai, and Z. Chen, "Brown adipose tissue mapping in rats with combined intermolecular double-quantum coherence and Dixon water-fat MRI," (in eng), *NMR Biomed*, vol. 26, no. 12, pp. 1663-71, Dec 2013, doi: 10.1002/nbm.3000.
- [141] Y. C. Chen *et al.*, "Measurement of human brown adipose tissue volume and activity using anatomic MR imaging and functional MR imaging," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 54, no. 9, pp. 1584-7, Sep 2013, doi: 10.2967/jnumed.112.117275.
- [142] H. L. Bonkovsky *et al.*, "Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis," (in eng), *J Hepatol*, vol. 31, no. 3, pp. 421-9, Sep 1999, doi: 10.1016/s0168-8278(99)80032-4.
- [143] D. C. Karampinos *et al.*, "Modeling of T2* decay in vertebral bone marrow fat quantification," (in eng), *NMR Biomed*, vol. 28, no. 11, pp. 1535-42, Nov 2015, doi: 10.1002/nbm.3420.
- [144] D. C. Karampinos, H. Yu, A. Shimakawa, T. M. Link, and S. Majumdar, "T₁-corrected fat quantification using chemical shift-based water/fat separation: application to skeletal muscle," (in eng), *Magn Reson Med*, vol. 66, no. 5, pp. 1312-26, Nov 2011, doi: 10.1002/mrm.22925.
- [145] M. N. Diefenbach, S. Ruschke, H. Eggers, J. Meineke, E. J. Rummeny, and D. C. Karampinos, "Improving chemical shift encoding-based water-fat separation based on

- a detailed consideration of magnetic field contributions," (in eng), *Magn Reson Med*, vol. 80, no. 3, pp. 990-1004, Sep 2018, doi: 10.1002/mrm.27097.
- [146] S. E. Byrd, T. Tomita, P. S. Palka, C. F. Darling, J. P. Norfray, and J. Fan, "Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in the evaluation of pediatric brain tumors, Part II: Clinical analysis," (in eng), *J Natl Med Assoc*, vol. 88, no. 11, pp. 717-23, Nov 1996.
- [147] K. A. Manias and A. Peet, "What is MR spectroscopy?," (in eng), *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, vol. 103, no. 4, pp. 213-216, Aug 2018, doi: 10.1136/archdischild-2017-312839.
- [148] D. C. Karampinos, H. Yu, A. Shimakawa, T. M. Link, and S. Majumdar, "T(1)-corrected fat quantification using chemical shift-based water/fat separation: application to skeletal muscle," (in eng), *Magn Reson Med*, vol. 66, no. 5, pp. 1312-26, Nov 2011, doi: 10.1002/mrm.22925.
- [149] C. Y. Liu, C. A. McKenzie, H. Yu, J. H. Brittain, and S. B. Reeder, "Fat quantification with IDEAL gradient echo imaging: correction of bias from T(1) and noise," (in eng), *Magn Reson Med*, vol. 58, no. 2, pp. 354-64, Aug 2007, doi: 10.1002/mrm.21301.
- [150] J. Ren, I. Dimitrov, A. D. Sherry, and C. R. Malloy, "Composition of adipose tissue and marrow fat in humans by ¹H NMR at 7 Tesla," (in eng), *J Lipid Res*, vol. 49, no. 9, pp. 2055-62, Sep 2008, doi: 10.1194/jlr.D800010-JLR200.
- [151] H. Eggers, B. Brendel, A. Duijndam, and G. Herigault, "Dual-echo Dixon imaging with flexible choice of echo times," (in eng), *Magn Reson Med*, vol. 65, no. 1, pp. 96-107, Jan 2011, doi: 10.1002/mrm.22578.
- [152] J. Shen *et al.*, "Automatic segmentation of abdominal organs and adipose tissue compartments in water-fat MRI: Application to weight-loss in obesity," (in eng), *Eur J Radiol*, vol. 85, no. 9, pp. 1613-21, Sep 2016, doi: 10.1016/j.ejrad.2016.06.006.
- [153] C. Cordes *et al.*, "MR-detected changes in liver fat, abdominal fat, and vertebral bone marrow fat after a four-week calorie restriction in obese women," (in eng), *J Magn Reson Imaging*, vol. 42, no. 5, pp. 1272-80, Nov 2015, doi: 10.1002/jmri.24908.
- [154] C. Buerger, J. Peters, I. Waechter-Stehle, F. M. Weber, T. Klinder, and S. Renisch, *Multi-modal Vertebra Segmentation from MR Dixon for Hybrid Whole-Body PET/MR*. 2014, pp. 159-171.
- [155] T. Blaffert *et al.*, *Lung lobe modeling and segmentation with individualized surface meshes* (Medical Imaging). SPIE, 2008.
- [156] J. Peters, O. Ecabert, C. Meyer, R. Kneser, and J. Weese, "Optimizing boundary detection via Simulated Search with applications to multi-modal heart segmentation," (in eng), *Med Image Anal*, vol. 14, no. 1, pp. 70-84, Feb 2010, doi: 10.1016/j.media.2009.10.004.
- [157] O. Ecabert *et al.*, "Automatic model-based segmentation of the heart in CT images," (in eng), *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 27, no. 9, pp. 1189-201, Sep 2008, doi: 10.1109/tmi.2008.918330.
- [158] D. H. Ballard, "Generalizing the Hough transform to detect arbitrary shapes," *Pattern Recognition*, vol. 13, no. 2, pp. 111-122, 1981/01/01/ 1981, doi: [https://doi.org/10.1016/0031-3203\(81\)90009-1](https://doi.org/10.1016/0031-3203(81)90009-1).
- [159] T. Baum *et al.*, "Automated assessment of paraspinal muscle fat composition based on the segmentation of chemical shift encoding-based water/fat-separated images," (in eng), *Eur Radiol Exp*, vol. 2, no. 1, pp. 32-32, 2018, doi: 10.1186/s41747-018-0065-2.
- [160] L. R. Dice, "Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species," *Ecology*, vol. 26, no. 3, pp. 297-302, 1945, doi: 10.2307/1932409.
- [161] C. Guerra, R. A. Koza, H. Yamashita, K. Walsh, and L. P. Kozak, "Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control. Effects on body weight and adiposity," *J Clin Invest*, vol. 102, no. 2, pp. 412-20, Jul 15 1998, doi: 10.1172/JCI3155.

- [162] H. M. Feldmann, V. Golozoubova, B. Cannon, and J. Nedergaard, "UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality," *Cell Metab*, vol. 9, no. 2, pp. 203-9, Feb 2009, doi: 10.1016/j.cmet.2008.12.014.
- [163] V. Stahl *et al.*, "In vivo assessment of cold stimulation effects on the fat fraction of brown adipose tissue using DIXON MRI," *J Magn Reson Imaging*, vol. 45, no. 2, pp. 369-380, Feb 2017, doi: 10.1002/jmri.25364.
- [164] H. H. Hu, L. Yin, P. C. Aggabao, T. G. Perkins, J. M. Chia, and V. Gilsanz, "Comparison of brown and white adipose tissues in infants and children with chemical-shift-encoded water-fat MRI," *J Magn Reson Imaging*, vol. 38, no. 4, pp. 885-96, Oct 2013, doi: 10.1002/jmri.24053.
- [165] B. T. Franssens, A. L. Eikendal, T. Leiner, Y. van der Graaf, F. L. Visseren, and J. M. Hoogduin, "Reliability and agreement of adipose tissue fat fraction measurements with water-fat MRI in patients with manifest cardiovascular disease," *NMR Biomed*, vol. 29, no. 1, pp. 48-56, Jan 2016, doi: 10.1002/nbm.3444.
- [166] E. Lundström, R. Strand, L. Johansson, P. Bergsten, H. Ahlström, and J. Kullberg, "Magnetic resonance imaging cooling-reheating protocol indicates decreased fat fraction via lipid consumption in suspected brown adipose tissue," (in eng), *PLoS One*, vol. 10, no. 4, p. e0126705, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0126705.
- [167] A. Gifford, T. F. Towse, R. C. Walker, M. J. Avison, and E. B. Welch, "Characterizing active and inactive brown adipose tissue in adult humans using PET-CT and MR imaging," (in eng), *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 311, no. 1, pp. E95-e104, Jul 1 2016, doi: 10.1152/ajpendo.00482.2015.
- [168] C. Rousseau *et al.*, "Brown fat in breast cancer patients: analysis of serial (18)F-FDG PET/CT scans," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 33, no. 7, pp. 785-91, Jul 2006, doi: 10.1007/s00259-006-0066-x.
- [169] G. H. Vijgen, N. D. Bouvy, G. J. Teule, B. Brans, P. Schrauwen, and W. D. van Marken Lichtenbelt, "Brown adipose tissue in morbidly obese subjects," *PLoS One*, vol. 6, no. 2, p. e17247, Feb 24 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0017247.
- [170] K. D. Nguyen *et al.*, "Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis," *Nature*, vol. 480, no. 7375, pp. 104-8, Nov 20 2011, doi: 10.1038/nature10653.
- [171] V. Ouellet *et al.*, "Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 96, no. 1, pp. 192-9, Jan 2011, doi: 10.1210/jc.2010-0989.
- [172] J. M. Rasmussen *et al.*, "Brown adipose tissue quantification in human neonates using water-fat separated MRI," *PLoS One*, vol. 8, no. 10, p. e77907, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0077907.
- [173] M. Saito *et al.*, "High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity," (in eng), *Diabetes*, vol. 58, no. 7, pp. 1526-31, Jul 2009, doi: 10.2337/db09-0530.
- [174] M. Matsushita, T. Yoneshiro, S. Aita, T. Kameya, H. Sugie, and M. Saito, "Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans," (in eng), *Int J Obes (Lond)*, vol. 38, no. 6, pp. 812-7, Jun 2014, doi: 10.1038/ijo.2013.206.
- [175] A. L. Green *et al.*, "Brown adipose tissue detected by PET/CT imaging is associated with less central obesity," (in eng), *Nucl Med Commun*, vol. 38, no. 7, pp. 629-635, Jul 2017, doi: 10.1097/mnm.0000000000000691.
- [176] J. S. Chalfant *et al.*, "Inverse association between brown adipose tissue activation and white adipose tissue accumulation in successfully treated pediatric malignancy," (in

- eng), *Am J Clin Nutr*, vol. 95, no. 5, pp. 1144-9, May 2012, doi: 10.3945/ajcn.111.030650.
- [177] C. G. Cronin *et al.*, "Brown fat at PET/CT: correlation with patient characteristics," (in eng), *Radiology*, vol. 263, no. 3, pp. 836-42, Jun 2012, doi: 10.1148/radiol.12100683.
- [178] Q. Wang *et al.*, "Brown adipose tissue activation is inversely related to central obesity and metabolic parameters in adult human," (in eng), *PLoS One*, vol. 10, no. 4, p. e0123795, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0123795.
- [179] B. T. Franssens, H. Hoogduin, T. Leiner, Y. van der Graaf, and F. L. J. Visseren, "Relation between brown adipose tissue and measures of obesity and metabolic dysfunction in patients with cardiovascular disease," (in eng), *J Magn Reson Imaging*, vol. 46, no. 2, pp. 497-504, Aug 2017, doi: 10.1002/jmri.25594.
- [180] I. Shimizu and K. Walsh, "The Whitening of Brown Fat and Its Implications for Weight Management in Obesity," (in eng), *Curr Obes Rep*, vol. 4, no. 2, pp. 224-9, Jun 2015, doi: 10.1007/s13679-015-0157-8.
- [181] J. Raiko *et al.*, "Brown adipose tissue triglyceride content is associated with decreased insulin sensitivity, independently of age and obesity," (in eng), *Diabetes Obes Metab*, vol. 17, no. 5, pp. 516-9, May 2015, doi: 10.1111/dom.12433.
- [182] E. Koksharova *et al.*, "The Relationship Between Brown Adipose Tissue Content in Supraclavicular Fat Depots and Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Prediabetes," (in eng), *Diabetes Technol Ther*, vol. 19, no. 2, pp. 96-102, Feb 1 2017, doi: 10.1089/dia.2016.0360.
- [183] A. Bartelt *et al.*, "Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance," (in eng), *Nat Med*, vol. 17, no. 2, pp. 200-5, Feb 2011, doi: 10.1038/nm.2297.
- [184] T. Yoneshiro *et al.*, "Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans," (in eng), *Obesity (Silver Spring)*, vol. 19, no. 9, pp. 1755-60, Sep 2011, doi: 10.1038/oby.2011.125.
- [185] V. van Harmelen *et al.*, "Effect of BMI and age on adipose tissue cellularity and differentiation capacity in women," (in eng), *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 27, no. 8, pp. 889-95, Aug 2003, doi: 10.1038/sj.ijo.0802314.
- [186] M. Pasarica *et al.*, "Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response," (in eng), *Diabetes*, vol. 58, no. 3, pp. 718-25, Mar 2009, doi: 10.2337/db08-1098.
- [187] Y. Yang, D. L. Smith, Jr., H. H. Hu, G. Zhai, and T. R. Nagy, "Chemical-shift water-fat MRI of white adipose depots: inability to resolve cell size differences," (in eng), *Int J Body Compos Res*, vol. 11, no. 1, pp. 9-16, 2013.
- [188] J. J. Lee *et al.*, "Cross-Sectional Associations of Computed Tomography (CT)-Derived Adipose Tissue Density and Adipokines: The Framingham Heart Study," (in eng), *J Am Heart Assoc*, vol. 5, no. 3, p. e002545, Feb 29 2016, doi: 10.1161/jaha.115.002545.
- [189] K. E. Therkelsen *et al.*, "Adipose tissue attenuation as a marker of adipose tissue quality: Associations with six-year changes in body weight," (in eng), *Obesity (Silver Spring)*, vol. 24, no. 2, pp. 499-505, Feb 2016, doi: 10.1002/oby.21337.
- [190] J. J. Lee, A. Pedley, U. Hoffmann, J. M. Massaro, and C. S. Fox, "Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality With Incident Cardiovascular Disease Risk Factors," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 68, no. 14, pp. 1509-21, Oct 4 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.067.
- [191] M. G. Mathias Prokop, Cornelia Schaefer-Prokop, Aart J. van der Molen, Christoph Engelke, Maik Jörgensen, Marc Keberle, Karl-Jürgen Lehmann, Andreas Leppert, Georg Stamm, *Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT*. Stuttgart: Theieme (in German), 2006.

9. Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Abdominelles Wasserbild in Dixon-Technik..... | 20 |
| Abbildung 2: Abdominelles Fettbild in Dixon-Technik | 20 |
| Abbildung 3: Single-Voxel-MRS der Fossa supraclavicularis: verschiedene Echozeiten in a) einem Probanden mit hoher PDFF und b) einem Probanden mit niedrigerer PDFF | 22 |
| Abbildung 4: ROI des Fettdepots der Fossa supraclavicularis (Junker et al., 2017). | 27 |
| Abbildung 5: Repräsentative PDFF-Maps. A Manuell segmentierte Muskelkompartimente als “Ground truth”: 1: linker Musculus erector spinae; 2: rechter Musculus erector spinae; 3: linker Musculus psoas; 4: rechter Musculus psoas; 5: linker Musculus quadratus lumborum; 6: rechter Musculus quadratus lumborum. B Ergebnis der automatischen Segmentierung der Muskelkompartimente. C Gemittelttes, dreieckiges Oberflächenmodell mit einer zentralen, axialen Schnittkontur durch den gesamten Querschnitt, dargestellt in weiß (Thomas Baum et al., 2018)..... | 31 |
| Abbildung 6: Vergleich verschiedener Fettdepots zweier Probandinnen. Die obere Reihe stammt von einer Probandin mit niedrigem BMI (BMI: $17,4 \text{ kg m}^{-2}$, Alter=39 Jahre), die untere von einer Probandin mit hohem BMI (BMI: $38,1 \text{ kg m}^{-2}$, Alter=48 Jahre). Die Probandin mit hohem BMI besitzt ein höheres SAT-Volumen, ein höheres VAT-Volumen (erste Spalte: farbkodierte Abbildung: rot steht für SAT, gelb für VAT, blau für Nicht-Fettgewebe und zyanblau für Luft), eine höhere supraklavikuläre PDFF (zweite Spalte: nicht vergrößerte, axiale PDFF-Map, dritte Spalte: vergrößerte PDFF-Map) und eine höhere gluteale PDFF (vierte Spalte: gluteale PDFF-Map) als die Probandin mit niedrigem BMI (Junker et al., 2017)..... | 33 |
| Abbildung 7: Grafische Darstellung der Korrelationsanalyse (a) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der supraklavikulären PDFF und VAT ($r=0,76$, $p<0,0001$). (b) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der glutealen PDFF und VAT ($r=0,59$, $p<0,0001$). (c) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der supraklavikulären PDFF und SAT ($r=0,73$, $p<0,0001$). (d) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der glutealen PDFF und SAT ($r=0,63$, $p<0,0001$). (e) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der supraklavikulären PDFF und der Leber-PDFF ($r=0,42$, $p=0,0008$). (f) | |

| | |
|--|----|
| Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der glutealen PDFF und Leber-PDFF (r=0,30, p=0,02) (Junker et al., 2017) | 35 |
| Abbildung 8: Grafische Darstellung der Korrelationsanalyse für die Altersgruppe ≥ 30 Jahre | |
| (a) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der supraklavikulären PDFF und VAT (r=0,82 p<0,0001). (b) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der glutealen PDFF und VAT (r=0,66 p=0,0001). (c) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der supraklavikulären PDFF und SAT (r=0,79 p<0,0001). (d) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der glutealen PDFF und SAT (r=0,75 p<0,0001). (e) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der supraklavikulären PDFF und Leber-PDFF (r=0,47 p=0,009). (f) Streudiagramm der Korrelationsanalyse zwischen der glutealen PDFF und Leber-PDFF (r=0,41 p=0,02 (Junker et al., 2017))..... | 39 |

9.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Sequenzparameter der MR-Messungen zur Bestimmung der SAT/VAT-Volumina, der glutealen PDFF und der Leber-PDFF | 25 |
| Tabelle 2: Eigenschaften der Studienteilnehmer..... | 33 |
| Tabelle 3: Korrelation supraklavikulärer and glutealer PDFF mit VAT- und SAT-Volumina und Leber-PDFF (n=61), angepasst an Alter und Geschlecht, aufgeteilt in die Altersgruppen <30 Jahre (n=31) und ≥ 30 Jahre (n=30) | 36 |
| Tabelle 4: Korrelation der supraklavikulären und glutealen PDFF mit anthropometrischen Parametern (n=61), angepasst an Alter und Geschlecht, aufgeteilt in die Altersgruppen <30 Jahre (n=31) und ≥ 30 Jahre (n=30) | 36 |
| Tabelle 5: Multiple Regressionsanalyse von supraklavikulären und glutealen PDFF-Werten gegen den Bildgebungsmarker VAT-Volumen..... | 38 |
| Tabelle 6: Dice-Koeffizient für jedes Muskelkompartiment | 40 |
| Tabelle 7: Mittelwert und Standardabweichung der PDFF (%) und Volumen (cm ³) jedes Muskelkompartiments im Trainingsdatensatz und Testdatensatz..... | 40 |

9.3 Publierte Artikel im Rahmen der Promotionsarbeit

1. Baum T, Lorenz C, Buerger C, *Freitag F*, Dieckmeyer M, Eggers H, Zimmer C, Karampinos DC, Kirschke JS. Automated assessment of paraspinal muscle fat composition based on the segmentation of chemical shift encoding-based water/fat-

separated images. *Eur Radiol Exp*. 2018 Nov 7;2(1):32. doi: 10.1186/s41747-018-0065-2. PMID: 30402701; PMCID: PMC6219990.

2. Franz D, Weidlich D, **Freitag F**, Holzapfel C, Drabsch T, Baum T, Eggers H, Witte A, Rummeny EJ, Hauner H, Karampinos DC. Association of proton density fat fraction in adipose tissue with imaging-based and anthropometric obesity markers in adults. *Int J Obes (Lond)*. 2018 Feb;42(2):175-182. doi: 10.1038/ijo.2017.194. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28894290; PMCID: PMC5737837.
3. Schlaeger S, **Freitag F**, Klupp E, Dieckmeyer M, Weidlich D, Inhuber S, Deschauer M, Schoser B, Bublitz S, Montagnese F, Zimmer C, Rummeny EJ, Karampinos DC, Kirschke JS, Baum T. Thigh muscle segmentation of chemical shift encoding-based water-fat magnetic resonance images: The reference database MyoSegmentUM. *PLoS One*. 2018 Jun 7;13(6):e0198200. doi: 10.1371/journal.pone.0198200. PMID: 29879128; PMCID: PMC5991744.
4. Schlaeger S, Inhuber S, Rohrmeier A, Dieckmeyer M, **Freitag F**, Klupp E, Weidlich D, Feuerriegel G, Kreuzpointner F, Schwirtz A, Rummeny EJ, Zimmer C, Kirschke JS, Karampinos DC, Baum T. Association of paraspinal muscle water-fat MRI-based measurements with isometric strength measurements. *Eur Radiol*. 2019 Feb;29(2):599-608. doi: 10.1007/s00330-018-5631-8. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30014202.
5. Klupp E, Cervantes B, Schlaeger S, Inhuber S, Kreuzpointner F, Schwirtz A, Rohrmeier A, Dieckmeyer M, Hedderich DM, Diefenbach MN, **Freitag F**, Rummeny EJ, Zimmer C, Kirschke JS, Karampinos DC, Baum T. Paraspinal Muscle DTI Metrics Predict Muscle Strength. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Sep;50(3):816-823. doi: 10.1002/jmri.26679. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30723976; PMCID: PMC6767405.

9.4 Publierte Konferenz-Abstracts im Rahmen der Promotionsarbeit

1. **Friedemann Freitag**¹, Thomas Baum², Michael Dieckmeyer¹, Jan S. Kirschke², Holger Eggers³, Christian Buerger³, Cristian Lorenz³, Dimitrios C. Karampinos¹

Automated assessment of paraspinal muscles fat composition based on the segmentation of chemical shift encoding-based water/fat- separated images (Vorstellung auf der 25th ISMRM Annual Meeting & Exhibition, 22.-27.04.2017, Honolulu, USA))

9.5 Danksagung

An diesem Punkt möchte ich mich bei allen Leuten bedanken, die mich bei der Erstellung der Doktorarbeit unterstützt und damit deren Entstehung erst ermöglicht haben. Besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater PD Dr. Thomas Baum und meinem Mentor Prof. Dr. Dimitrios C. Karampinos. Sie zeigten mir die Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens und standen mir immer bei Fragen sehr schnell und hilfsbereit zur Seite mit konstruktiven Vorschlägen und Anmerkungen. Weiterhin möchte ich Christian Cordes danken, der mich mit Geduld und auf Kosten seiner Freizeit an die MR- Bildgebung herangeführt hat. Außerdem herzlichen Dank an die gesamte Body Magnetic Research Gruppe unter Leitung von Dimitrios C. Karampinos vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Technischen Universität München.