

# **Bestimmung der Körperfettmasse von Säuglingen mittels Ganzkörper-Magnetresonanztomografie**

**Saliha Degirmenci**

2014

Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der  
Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny)

**Bestimmung der Körperfettmasse von Säuglingen mittels  
Ganzkörper-Magnetresonanztomografie**

Saliha Degirmenci

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz Dr. J. S. Bauer
2. Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 25.09.2013 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.06.2014 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>10</b>
4.1	Übergewicht und Adipositas bei Kindern	10
4.1.1	Definition	10
4.1.2	Prävalenz	10
4.1.3	Risikofaktoren und Komplikationen von Übergewicht	11
4.1.4	Entwicklung des Fettgewebes	15
4.2	Omega-3-Fettsäuren	17
4.2.1	INFAT – Studie	17
4.2.2	Fettsäuren	18
4.2.3	Funktion von Fettsäuren	19
4.3	Magnetresonanztomografie zur Quantifizierung von Fettgewebe	22
4.4	Physikalische und technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie	25
4.4.1	Kernspin und magnetisches Kernmoment	25
4.4.2	Resonanzanregung	28
4.4.3	Relaxation	29
4.5	Bildkonstruktion	32
4.5.1	Signal – Rausch – Verhältnis	32
4.5.2	Gradientenfelder	33
4.5.3	K-Raum	36

4.5.4	Fourier – Transformation	37
4.5.5	Chemische Verschiebung	37
4.6	Spin Echo Sequenz	38
4.7	Turbo Spin Echo (TSE)	39
4.7.1	Bildkontrast	40
4.7.2	Bewegungsartefakte der Turbo Spin Echo Sequenz	41
4.8	Propeller Turbo Spin Echo	41
4.8.1	Bildrekonstruktion	43
4.9	Parallele Bildgebung: GRAPPA	46
<b>5</b>	<b>Methoden</b>	<b>48</b>
5.1	Studien – Design	48
5.2	Kollektiv	48
5.3	Technische Daten	49
<b>6</b>	<b>Phantomstudien</b>	<b>50</b>
6.1	Vorbereitung	50
6.2	MRT Protokoll	51
6.3	CT	52
<b>7</b>	<b>Säuglingsstudien</b>	<b>53</b>
7.1	Vorbereitungen MRT	53
7.2	MRT Protokoll	53
<b>8</b>	<b>Auswertung der MRT-Bilder</b>	<b>54</b>
8.1	Auswertung der Phantomstudien	55
8.1.1	Threshold-basiertes Programm	55
8.1.2	Automatisches Programm	56
8.2	Auswertung der Säuglingsstudien	57
8.2.1	Semiautomatisches Programm	58

8.2.2	Automatisches Programm	58
8.2.3	Arme und Rumpf	59
8.2.4	Subkutane und intraabdominelle Fettdepots	60
<b>9</b>	<b>Statistik</b>	<b>61</b>
<b>10</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>62</b>
10.1	Genauigkeit	62
10.1.1	Korrelation	63
10.1.2	Präzisionsfehler und absoluter Fehler	64
10.2	Reproduzierbarkeit	65
10.2.1	Deskriptiv	65
10.2.2	RMS	65
10.3	Säuglingsstudien	66
10.3.1	Deskriptive Datenanalyse	66
10.3.2	Korrelationen	69
10.4	Einfluss der Omega-3-Fettsäuren Supplementierung	73
<b>11</b>	<b>Diskussion</b>	<b>74</b>
11.1	PROPELLER-Sequenz	76
11.2	Genauigkeit	78
11.3	Reproduzierbarkeit	79
11.4	Computerprogramme	81
11.5	Differenzierung von intraabdominellen und subkutanem Fettgewebe	85
11.6	Vergleich mit Ultraschall- und Hautfaltendickemessung	86
11.7	Ergebnisse der INFAT - Studie	89
<b>12</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>91</b>
<b>13</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>92</b>
<b>14</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>107</b>



# 1 Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
AA	Arachidonsäure
ALA	$\alpha$ -Linolensäure
CT	Computertomografie
DHA	Docosahexaensäure
DXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry/Dual-Röntgen-Absorptiometrie
ED	Echoabstand
EPA	Eikosapentaensäure
FFT	Fast-Fourier-Transformation
FID	Free induction decay (Freier Induktionsabfall)
FWHM	Full width half maximum (Halbwertsbreite)
FOV	Field of view (Bildfeld)
HU	Hounsfield Units
HF	Hochfrequenz
g	Gramm
IAT	Intraabdominelles Fettgewebe
IOTF	International Obesity Task Force
LA	Linolsäure
LCPUFA	Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
msec	Millisekunde
PROPELLER	Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction
ROI	Region of interest
RMS	Root mean square
SAT	Subkutanes Fettgewebe
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SSW	Schwangerschaftswoche
TAT	Totales Fettgewebe
TSE	Turbo Spin Echo
VAT	Viszerales Fettgewebe
WHO	World Health Organisation

## 2 Einleitung

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas von Kindern stieg in den letzten Jahren weltweit rasant an. Die World Health Organisation (WHO) spricht 2006 von epidemischen Verhältnissen. (Wang and Lobstein 2006) Übergewicht ist damit die häufigste Erkrankung im Kindesalter in Europa und so zu einem Public Health-Problem mit enormen Gesundheitskosten geworden. (Ebbeling, Pawlak et al. 2002; Fussenegger, Pietrobelli et al. 2008)

Im IOTF (International Obesity Task Force, gegründet 1994)-Childhood Obesity Report der WHO von 2004 rechnet man mit circa 14 Millionen übergewichtigen, davon 3 Millionen adipösen Kindern in Europa. (Lobstein, Baur et al. 2004) Ähnliche Daten konnten durch das vom Robert-Koch-Institut durchgeführte Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS) von 2003-2006 für Deutschland bestätigt werden. (Brod, Chytil et al. 1953; Kurth and Schaffrath Rosario 2007)

Die Folgen von Übergewicht im Kindesalter bleiben auch im Erwachsenenalter relevant. Aktuelle Präventionsmaßnahmen konzentrieren sich in erster Linie auf Lifestyle-Faktoren bei Erwachsenen, doch das Risiko, dass übergewichtige Kinder im Erwachsenenalter weiterhin unter Übergewicht und Adipositas leiden, ist hoch. (Serdula, Ivery et al. 1993; Guo, Wu et al. 2002) Übergewicht ist unter anderem ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, indem die von Fettzellen sezernierten Adipokine Interleukin-6, Resistin und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (Kershaw and Flier 2004) zu einer Insulinresistenz und folglich Diabetes mellitus Typ 2 führen.

Im Jahr 2007 gab es 250 Millionen Diabetiker, für 2030 werden 350 Millionen vorausgesagt. Diabetes mellitus Typ 2, einst Altersdiabetes genannt, ist mittlerweile auch bei Kindern eine Erkrankung von hoher Präsenz.

Übergewicht hat oftmals weitere verheerende Konsequenzen. Nach Angaben der WHO kommt es in Europa zu einer Million Todesfälle im Jahr durch die Folgen einer Adipositas. Die Lebenserwartung der jungen Generation soll bei anhaltendem Trend um mindestens fünf Jahre verkürzt sein.

Ein hohes Geburtsgewicht und eine frühe Fettmasse sind Risikofaktoren für die Entstehung eines Metabolisches Syndroms, bestehend aus einem Symptomkomplex mit Übergewicht,

Insulinresistenz, Glukoseintoleranz und Dyslipidämie sowie Diabetes mellitus Typ 2 in der Kindheit. Dieses Risiko steigt für Kinder von Müttern mit Diabetes und Übergewicht. (Parsons, Power et al. 1999; Salbe, Weyer et al. 2002; Rogers 2003; Boney, Verma et al. 2005)

Die Folgen von Adipositas sind hinreichend bekannt: Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfall, Diabetes mellitus Typ 2, Gallenblasenerkrankungen, Krebserkrankungen (Endometrium-, Ovarial-, Mamma-, Zervix-, Prostata-, Gallenblasen-, kolorektales-, Leber-, Nieren- und Pankreaskarzinom) und psychosoziale Schwierigkeiten. (Ebbeling, Pawlak et al. 2002)

Um den gefährlichen Trend der Adipositas und seinen Folgeerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen entgegenzutreten zu können, ist Prävention der wichtigste Angriffspunkt. Eine nachträgliche Gewichtsreduktion bei Kindern und Jugendlichen ist schwer und oft nicht von Dauer. (Ebbeling, Pawlak et al. 2002) Maßnahmen zur Gewichtsnormalisierung wie die frühe Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren werden zurzeit stark diskutiert und erforscht. Leider sind die Ergebnisse der bisherigen Präventionsstrategien enttäuschend.

Exakte Methoden zur Quantifizierung und Differenzierung von Fettgewebe müssen etabliert werden. Eine nichtinvasive und präzise Bildgebung ist die Magnetresonanztomografie. Andere Methoden sind beispielsweise die Erhebung anthropometrischer Daten, Sonografie, oder DXA. Nach unseren Erkenntnissen gibt es zudem bislang eine nur geringe Studienlage hinsichtlich der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit von Ganzkörper-MRTs zur Quantifizierung von Fettgewebe bei Säuglingen. (Deans, Smith et al. 1989; Olhager, Thuomas et al. 1998; Harrington, Thomas et al. 2002).

### 3 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Vorstellung und Validierung von zwei MR-Protokollen und Bildverarbeitungsalgorithmen, welche eine reproduzierbare und präzise Quantifizierung von Fettgewebe ermöglichen sollen.

Hierzu wird die konventionelle TSE-Sequenz mit der noch wenig beschriebenen PROPELLER-Sequenz verglichen. Für die nachfolgende Bildverarbeitung werden zwei unterschiedliche Computerprogramme vorgestellt, deren Genauigkeit überprüft wird.

Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der unterschiedlichen MR-Protokolle werden durch Messungen an einem Phantom und wiederholte MR-Messungen an Säuglingen ermittelt.

Hier soll überdies intraabdominelles und subkutanes Fettgewebe vom totalen Fettgewebe differenziert betrachtet werden. Darüber hinaus werden die Ergebnisse dieser MRT- Studien mit Ergebnissen aus Hautfaltendicke- und Ultraschall- Messungen verglichen.

Abschließend wird der Einfluss einer Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren in der Schwangerschaft auf die Fettgewebsverteilung bei Säuglingen ermittelt.

Mit den Ergebnissen soll auf Dauer die Möglichkeit einer einfachen, nichtinvasiven und präzisen Fettgewebsquantifizierung an Säuglingen gegeben werden.

## 4 Grundlagen

### 4.1 Übergewicht und Adipositas bei Kindern

#### 4.1.1 Definition

Adipositas liegt vor, wenn der Körperfettanteil an der Gesamtkörpermasse pathologisch erhöht ist.

Ein Maß für die Gesamtkörperfettmasse ist der BMI-(Body Mass Index [ $BMI = \frac{\text{Gewicht [kg]}}{\text{Länge [m]}^2}$ ])

Wert, dessen Verwendung von der Childhood Group der IOTF und der European Childhood Obesity Group (ECOG) auch bei Kindern und Jugendlichen empfohlen wird. (Himes and Dietz 1994; Poskitt 1995; Daniels, Khoury et al. 1997; Zwiauer and Wabitsch 1997; Dietz and Robinson 1998; Pietrobelli, Faith et al. 1998; Dietz and Bellizzi 1999)

Um Übergewicht und Adipositas bei Kindern unter Berücksichtigung der alters- und geschlechtsspezifischen Variablen zu bestimmen, werden Perzentilenkurven empfohlen. (Cole, Bellizzi et al. 2000)

Zur Definition von Übergewicht und Adipositas bei deutschen Kindern und Jugendlichen wurden alters- und geschlechtsspezifische Perzentilenkurven erstellt. Von der Arbeitsgemeinschaft „Adipositas im Kindes- und Jugendalter“ (AGA) wird empfohlen, die 90. und 97. Perzentilenwerte als Cutoff-Punkte zur Definition von Übergewicht und Adipositas zu verwenden. (Wabitsch and Kunze 2001)

Übergewicht ist somit definiert als der BMI-Perzentilenwert, der über der 90. Perzentile (P90) liegt. Adipositas setzt einen BMI-Wert über der 97. Perzentile (P97) voraus. (Kromeyer-Hauschild, Wabitsch et al. 2001)

#### 4.1.2 Prävalenz

Die Ergebnisse des vom Robert-Koch-Institut durchgeführten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS) von 2003-2006 stellen bundesweite Zahlen für

verschiedene Altersgruppen dar. Laut diesen Untersuchungen liegt bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3-17 Jahren die Prävalenz von Übergewicht (BMI > P90) in der BRD bei 15%. Dies bedeutet, 1,9 Millionen Kinder und Jugendliche in Deutschland sind übergewichtig. Es zeigt sich hier im Vergleich mit Daten von 1985-1999 ein Anstieg der Prävalenz um 50%. Die Häufigkeit von Adipositas (BMI > P97) liegt bei 6,3%. Damit sind ca. 800 000 der 1,9 Millionen übergewichtigen Kinder und Jugendlichen adipös. Diese Zahl hat sich im Vergleich mit Daten von 1985-1999 verdoppelt, bei Jugendlichen ab 14 Jahren fast verdreifacht. (Kurth and Schaffrath Rosario 2007)

Dieser starke Anstieg von Übergewicht und Adipositas zeigt sich besonders im Grundschulalter (Maximum: 11-13 Jahre), in den nachfolgenden Altersgruppen ist nur noch ein leichter Anstieg erkennbar.

#### 4.1.3 Risikofaktoren und Komplikationen von Übergewicht

Die fetale und frühe Ernährung in der Kindheit sind als Einflussfaktoren für die Entwicklung von Übergewicht bei Kindern zunehmend anerkannt.

So ist gezeigt worden, dass die frühe Ernährung Einfluss auf spätere Erkrankungen wie koronare Herzerkrankung (KHK), Bluthochdruck und eine gestörte Glukosetoleranz hat. (Barker 1996; Burke, Beilin et al. 2005) Neben einer hochkalorischen Ernährung wurde zudem ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung von kindlichem Übergewicht und Adipositas und einem veränderten Verhältnis in der Aufnahme von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren vorgeschlagen. (Ailhaud and Guesnet 2004; Hauner, Vollhardt et al. 2009)

Neugeborene mit hohem Geburtsgewicht und Large-for-gestational-age-Babies weisen ein höheres Risiko für die Entstehung eines Metabolischen Syndroms (Symptomkomplex aus Übergewicht, Insulinresistenz, Glukoseintoleranz und Dyslipidämie) in der Kindheit und Diabetes mellitus Typ 2 im Jugend- und Erwachsenenalter auf. Insbesondere, wenn die Mütter an (Gestations-) Diabetes und Übergewicht leiden, steigt das Risiko für die Kinder. (Deans, Smith et al. 1989; Rasmussen and Johansson 1998; Kromeyer-Hauschild, Zellner et al. 1999; Parsons, Power et al. 1999; Rich-Edwards, Colditz et al. 1999; Pietilainen, Kaprio et al. 2001; Tanaka, Matsuzaki et al. 2001; Salbe, Weyer et al. 2002; Catalano, Thomas et al. 2003; Eriksson, Forsen et al. 2003; Frye and Heinrich 2003; Ritchie, Ganapathy et al. 2003; Rogers 2003; Boney, Verma et al. 2005; Rugholm, Baker et al. 2005) Säuglinge diabetischer

Mütter erhalten mehr Nährstoffe wie Glucose und Aminosäuren aus dem mütterlichen Kreislauf und entwickeln so eine fetale Hyperinsulinämie mit nachfolgender vermehrter Speicherung der Nährstoffe im Fettgewebe. (Naeye 1965; Kalkhoff 1991; HAPO 2009)

Ebenso ist auch ein niedriges Geburtsgewicht im Verlauf mit androider Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert. (Barker, Winter et al. 1989; Barker 1990; Barker, Hales et al. 1993; Hales and Barker 2001; Oken and Gillman 2003)

Weitere bekannte prä- und perinatale Risikofaktoren für einen hohen BMI bei Kindern sind Rauchen und Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft, rasche postnatale Gewichtszunahme und Verzicht auf Stillen. (Martorell, Stein et al. 2001; Armstrong and Reilly 2002; Stettler, Zemel et al. 2002; Bergmann, Bergmann et al. 2003; Arenz, Ruckerl et al. 2004; Li, Kaur et al. 2005; Toschke, Beyerlein et al. 2005; Dubois and Girard 2006; Gale, Javaid et al. 2007; Oken, Taveras et al. 2007; Wrotniak, Shults et al. 2008) Die rasche postnatale Gewichtsaufnahme ist dabei nicht auf das viszerale Fettgewebe beschränkt. (Demerath, Reed et al. 2009)

Übergewichtige Mütter, die in der Schwangerschaft besonders stark zunehmen, gebären oft makrosome Neugeborene, die wiederum ein erhöhtes Risiko haben, später selbst übergewichtig und – im Falle weiblicher Neugeborener – später übergewichtige Schwangere zu werden. Die ist der sogenannte Schnellballeffekt. (Bergmann, Bergmann et al. 2007)

Als folgend im Kindes- und Jugendalter auftretende Risikofaktoren für Übergewicht sind häufiger Fernsehkonsum, geringe Anzahl an Mahlzeiten pro Tag, kurze Schlafdauer, geringe sportliche Aktivität und niedriger Bildungsstand sowie Übergewicht der Eltern beschrieben. (Robinson 2001; Dennison, Erb et al. 2002; Toschke, Koletzko et al. 2002; von Kries, Toschke et al. 2002; von Kries, Toschke et al. 2002; Langnase, Mast et al. 2003; Reilly, Armstrong et al. 2005; Dubois and Girard 2006; Dollman, Ridley et al. 2007; Chen, Beydoun et al. 2008; Toschke, Thorsteinsdottir et al. 2009)

Die Bogalusa Heart Study ist eine Studie, die sich mit dem Zusammenhang von Übergewicht und kardiovaskulären Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen beschäftigte. (Lohmann, Ringelstein et al. 2006) Hier konnte gezeigt werden, dass Assoziationen zwischen Übergewicht und Insulinspiegel, Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL), Triglyzeriden sowie (systolischem und diastolischem) Blutdruck existieren. Diesen

Sachverhalt bestätigten Burke et al., die Kinder von der 16. Lebenswoche bis zum Alter von 8 Jahren beobachteten. (Burke, Beilin et al. 2005) Auch andere Ergebnisse zeigten, dass sich mindestens ein kardiovaskulärer Risikofaktor wie Hypertonie, erhöhte Serumwerte für Cholesterin, LDL und Triglyzeride oder erniedrigte HDL-Werte bei 70% der untersuchten übergewichtigen deutschen Kindern finden lassen. (Reinehr, Andler et al. 2005) Adipöse Kinder haben insgesamt ein ungefähr verdreifachtes Risiko an arterieller Hypertonie zu erkranken, als normalgewichtige Kinder (Sorof, Poffenbarger et al. 2002). Das Metabolische Syndrom ist sogar bei der Hälfte von stark übergewichtigen Kindern zu finden. (Weiss, Dziura et al. 2004)

Die genannten kardiovaskulären Komplikationen eines Übergewichts in der Kindheit spiegeln sich dann oftmals in der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wider. Das Risiko, als Erwachsener an einer KHK zu erkranken steigt linear mit dem BMI in der Kindheit. (Keegan, Le et al. 2008) Menschen, die als Kinder über der 75. BMI-Perzentile lagen, haben ein doppeltes Risiko an einer ischämischen Herzerkrankung zu versterben, verglichen mit Personen auf der 25. und 49. BMI-Perzentile. (Gunnell, Frankel et al. 1998)

Die Mortalität aufgrund von Erkrankungen wie KHK, Schlaganfall und Darmkrebs ist bei Männern, die in der Adoleszenz unter Übergewicht litten, wesentlich größer als bei denjenigen, die schlank waren. (Must, Jacques et al. 1992)

In vier von fünf Kohortenstudien konnte sogar gezeigt werden, dass das Risiko eines vorzeitigen Todes bei Übergewicht und/oder Adipositas im Kindes- oder Jugendalter signifikant erhöht ist. (Reilly and Kelly 2010) Die Lebenszeit verkürzt sich bei Erwachsenen um ungefähr 3 bis 7 Jahre aufgrund der Folgeerkrankungen bei Adipositas. (Peeters, Barendregt et al. 2003) Bei Bestehen einer starken Adipositas ( $BMI > 45$ ) verkürzt sie sich sogar um 8 bei Frauen bzw. 13 Jahre bei Männern. Besonders stark ist dieser Effekt bei schwarzen Menschen ausgeprägt, hier verlieren übergewichtige Jugendliche 20 (Männer) bzw. 5 (Frauen) Lebensjahre. (Fontaine, Redden et al. 2003)

Weitere Komplikationen sind unter anderem das Obstruktive-Schlaf-Apnoe-Syndrom, linksventrikuläre Hypertrophie des Herzens, erhöhtes Risiko für Thrombosen und Embolien, Fettleber, Cholezystolithiasis, polyzystisches ovarielles Syndrom (PCO), vorzeitige Adrenarche, Epiphyseolysis capitis femoris (ECF), Tibia vara (Blount Disease), erhöhtes

Frakturrisiko, Arthritis, Pseudotumor cerebri (idiopathischer erhöhter Hirndruck) und Depression. (Choudhary, Donnelly et al. 2007)

Weitere Komplikationen einer Adipositas in der Kindheit sind in Abb. 2 dargestellt.

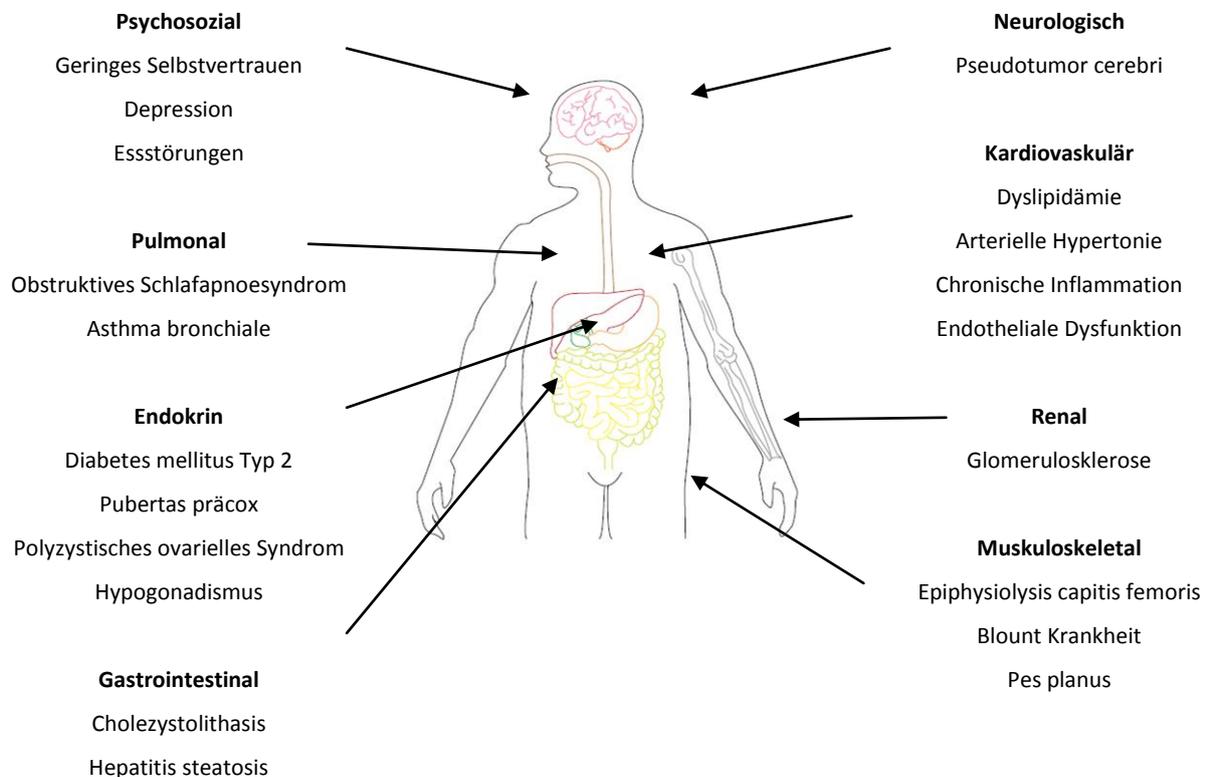


Abbildung 1 Komplikationen von Adipositas im Kindesalter

Die Masse des Körperfetts spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Insulinresistenz und Übergewicht im Kindesalter. Als Risikofaktor für die Entstehung eines Metabolischen Syndroms ist allerdings nicht allein die absolute Körperfettmasse relevant, sondern auch das Muster der Fettverteilung.

Zu den Kriterien der International Diabetes Foundation (IDF) zur Diagnostik des Metabolischen Syndroms wird unter anderem der Bauchumfang gelistet, was die Bedeutung der Fettverteilung als Risikofaktor deutlich macht. (International Diabetes Federation 2006)

Fettgewebe ist ein endokrin und auto-/parakrin aktives Gewebe, welches verschiedene Adipokine, wie Interleukin-6, Interleukin-8, Interleukin-1 $\beta$ , Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Leptin, Resistin, Plasminogen-Activator-Protein (PAI) und Adiponectin sowie Steroidhormone, Angiotensin II, Cytokine Transformierender Wachstumsfaktor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) und Prostaglandine sezerniert. Diese sezernierten Produkte scheinen zur Entstehung der Folgeerkrankungen von

Adipositas wie Insulinresistenz, Hypertonie, Krebserkrankungen und Arteriosklerose beizutragen. (Hauner 2005) Studien zeigen, dass Adipozyten des viszeralen Fettgewebes hierbei wesentlich stoffwechselaktiver sind als subkutane Fettzellen. (Hauner 2005) Cowin et al. konnten außerdem feststellen, dass intraabdominelles Übergewicht bei Vorschulkindern mit einem erhöhten Triglyzerin-Spiegel assoziiert ist. (Cowin and Emmett 2000) Das viszerale Fettgewebe sezerniert zudem weniger Adiponectin, ein Polypeptid aus 226 Aminosäuren, dem eine insulinsensitivierende Wirkung zugeschrieben wird und negativ mit dem Auftreten von Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 korreliert ist. (Berg, Combs et al. 2001; Yamauchi, Kamon et al. 2002; Spranger, Kroke et al. 2003; Gaa, Fingerle et al. 2009) Menschen mit Übergewicht und Insulinresistenz, haben geringere Adiponectin-Spiegel. (Hu, Liang et al. 1996; Arita, Kihara et al. 1999) Zudem senken höhere Adiponectin-Spiegel des subkutanen Fettgewebes das Risiko eines Metabolischen Syndroms oder Arteriosklerose. (Yamauchi, Kamon et al. 2003) Il-6, TNF- $\alpha$ , Fettsäuren und andere Zytokine werden dagegen bei Adipositas vermehrt vom Fettgewebe gebildet und fördern die Insulinresistenz.

Die steigende Anzahl übergewichtiger Kinder in Europa und USA mit ihren schwerwiegenden Folgeerkrankungen führt zu einem wachsenden Interesse an Screening – Methoden und diagnostischen Mitteln mit einer hohen Sensitivität für (insbesondere viszerale) Fettgewebe zur Prävention und Identifizierung von Risikopatienten.

#### 4.1.4 Entwicklung des Fettgewebes

Es werden histologisch zwei Arten von Fettgewebe unterschieden. Das weiße univakuäre und das braune plurivakuäre Fettgewebe. (Schiebler and Korf 2007) Bisher wurde angenommen, dass sich braunes Fettgewebe nur bei Neugeborenen und Kindern findet und bis zum Erwachsenenalter vollständig verschwunden ist. Neuere Studien fanden jedoch heraus, dass auch bei Erwachsenen kleinere Depots an metabolisch aktivem braunem Fettgewebe existieren. Das Auftreten von braunem Fettgewebe war negativ mit dem BMI korreliert. Möglicherweise kann ihm daher eine Rolle im Stoffwechsel zugeschrieben werden. (Cypess, Lehman et al. 2009; Virtanen, Lidell et al. 2009)

Erstes Fettgewebe in der fetalen Entwicklung entsteht zwischen der 14. und 24. SSW. Am Anfang steht die Verdichtung mesenchymaler Adipoblasten (ähnlich den Fibroblasten), die sich zu mitotisch aktiven Präadipozyten ohne Triglyzeridspeicher in Gewebeläppchen formen. Dann wachsen Kapillaren in die Gewebeläppchen ein, die so zu primitiven Fettgewebsläppchen mit hohem Triglyzeridgehalt werden, erst im Kopf-/Halsbereich, dann am Körperstamm und schließlich an den Extremitäten. Die Anzahl der Fettgewebsläppchen bleibt nach der 23. SSW konstant, ihre Größe nimmt zu. Die Zellen entwickeln sich weiter zu univakuolären mitotisch inaktiven Adipozyten, die die für Neugeborene typischen Fettgewebsläppchen bilden. (Wabitsch, Hebebrand et al. 2005)

Die Adipogenese ist also eng mit der Angiogenese verbunden. Wachstumsfaktoren fördern sowohl die Angiogenese als auch die Adipogenese. Adipozyten selbst sollen zudem angiogenetische Faktoren absondern. (Rehner and Daniel 2010) Ab der zweiten Schwangerschaftshälfte kann fetales Fettgewebe Triglyzeride produzieren. (Enzi, Zanardo et al. 1981), wobei sich das meiste Fettgewebe im letzten Trimester abgelagert. (Symonds, Bryant et al. 1992)

Diese intrauterine Entwicklung des Fettgewebes hängt vom Angebot an Nährstoffen durch die Mutter ab. Sie kann durch ein Übermaß an Ernährung, Diabetes oder Übergewicht der Mutter beeinflusst werden. (Enzi, Zanardo et al. 1981)

Zur Geburt beträgt der Anteil an Körperfett beim Neugeborenen etwa 16%. (Harrington, Thomas et al. 2002; Wabitsch, Hebebrand et al. 2005) Davon besteht ein Teil aus braunem Fettgewebe, welches sich histologisch und biochemisch stark vom weißem Fettgewebe unterscheidet, bzw. einer Mischform aus weißem und braunem Fettgewebe. Es enthält mehr Kapillaren und Nervenfasern (postganglionäre sympathische Fasern) und ist vor allem für die Wärmeproduktion (Thermogenese) mithilfe des Proteins Thermogenin (UCP1, *Uncoupling Protein 1*) in der Neonatalphase verantwortlich. Die braune Farbe ist auf den hohen Gehalt an mitochondrialem Cytochrom zurückzuführen.

Zum Zeitpunkt der Geburt und kurz vor der Pubertät kommt es zum stärksten Anstieg der Proliferation und Differenzierung von Fettgewebe. (Rolland-Cachera, Deheeger et al. 1984; Dietz 1994; Wabitsch 2000) Dies legt nahe, dass diese Phasen große Bedeutung in der Entwicklung einer Adipositas haben. (Wabitsch 2000)

Bis zum Ende des ersten Lebensjahres steigt nun der Anteil von Fettgewebe an der Körpermasse auf ungefähr 28% an. (Wabitsch, Hebebrand et al. 2005) Insbesondere das subkutane Fettgewebe nimmt zu.

Das Fettgewebswachstum verlangsamt sich im Laufe der Adoleszenz und die Anzahl der Fettzellen scheinen während des Erwachsenenalters (bei Gewichtsstabilität) konstant zu bleiben. Da bei Kindern kleinere Fettzellen als bei Erwachsenen zu finden sind, wird angenommen, dass sich vor allem während der Kindheit neue Fettzellen bilden und wachsen. (Hauner, Wabitsch et al. 1989) Die Bildung von neuem Fettgewebe scheint somit abhängig vom Alter zu sein und ihr Maximum in der Kindheit zu haben. (Hauner, Entenmann et al. 1989; Wabitsch, Braun et al. 1996; Spalding, Arner et al. 2008)

Eine Zunahme der Fettmasse und Adipositas sollen aus einer Hypertrophie der Adipozyten, aber nicht aus einer vermehrten Anzahl der Fettzellen resultieren. (van Harmelen, Skurk et al. 2003) Die Frage, ob sich die Anzahl der Fettzellen nach der Kindheit ändert, wird allerdings kontrovers diskutiert. Andere Meinungen besagen, dass Übergewicht zwar aus einer Hypertrophie, starke Adipositas aber aus einer Hyperplasie der Fettzellen entstehe. (Björntorp and Sjöström 1971) Eine Studie fand heraus, dass sich Präadipozyten vor allem bei älteren Menschen ernährungsabhängig mit Triglyzeriden füllen können und sich zu reifen Adipozyten entwickeln. (Rehner and Daniel 2010) Somit käme es zur Vermehrung reifer Fettzellen als Folge der Ernährung.

Mittlerweile wird von einem kombinierten Vorgang aus Hypertrophie und Hyperplasie von Fettzellen ausgegangen, der zu Adipositas führt. (Bray 2004)

## 4.2 Omega-3-Fettsäuren

### 4.2.1 INFAT – Studie

In der Studie „*The Impact of Nutritional Fatty acids during pregnancy and lactation for early human Adipose Tissue development*“ (INFAT -Studie) des Else-Kröner-Fresenius Zentrums für Ernährungsmedizin der Technischen Universität München wurde in einem prospektiven randomisiert-kontrolliertem Design der Effekt einer Reduktion des Omega-6-/Omega-3-Fettsäuren Verhältnisses in der Schwangerschaft und Stillzeit auf die Fettgewebsentwicklung

bei Neugeborenen („fötale Programmierung“) untersucht. (Hauner, Much et al. 2012) Dies wurde erzielt durch Supplementierung mit mehrfach ungesättigten langkettigen Omega-3-Fettsäuren sowie durch eine moderate Reduktion der Aufnahme von Arachidonsäure über die Ernährung.

Die Hälfte der 208 Frauen erhielt eine Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischöl-Kapseln ab der 15. Schwangerschaftswoche (Interventionsgruppe). Insgesamt wurden 1,2 g mehrfach ungesättigte langkettige Omega-3-Fettsäuren (1020 mg Docosahexaensäure, 180 mg Eikosapentaensäure) verabreicht. Gleichzeitig erhielten die Frauen eine gezielte Ernährungsberatung zur moderaten Reduktion der Arachidonsäure in ihrer Ernährung. Die Kontrollgruppe erhielt allgemeine Empfehlungen zu einer gesunden Ernährung während der Schwangerschaft nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung. Etwa zu den Zeitpunkten 6 Wochen und 4 Monate nach der Geburt wurden Fettgewebsmessungen an den Säuglingen durch Hautfaltendickemessung und Ultraschallmessung durchgeführt.

Zusätzlich erfolgte die Fettgewebsmessung mittels Magnetresonanztomografie.

Die Studie soll veranschaulichen, ob diese Diät die frühe Fettgewebsentwicklung limitieren kann. (Hauner, Vollhardt et al. 2009)

#### 4.2.2 Fettsäuren

Fettsäuren sind langkettige, gesättigte oder ungesättigte Monocarbonsäuren.

Der menschliche Körper kann Fettsäuren mit Doppelbindungen an Position drei (n-3) oder sechs (n-6) vom terminalen n-Ende der Kohlenstoffkette nicht selbst synthetisieren. Dies betrifft die  $\alpha$ -Linolensäure (ALA, 18:3  $\omega$ -3) und Linolsäure (LA, 18:2  $\omega$ -6), aus welchen mehrfach ungesättigten Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren synthetisiert werden. ALA und LA sind essentielle Fettsäuren und müssen somit über die Nahrung zugeführt werden. Aus Linolsäure entsteht durch Desaturierung und Elongation Arachidonsäure (AA, 20:4  $\omega$ -6) und aus ALA Eikosapentaensäure (EPA, 20:5  $\omega$ -3) oder Docosahexaensäure (DHA, 22:6  $\omega$ -3). (Simopoulos 1991)

### 4.2.3 Funktion von Fettsäuren

Essentielle Fettsäuren sind wichtig für die kindliche Entwicklung und Wachstum. Ihnen wird zudem eine Bedeutung in der Entwicklung von Fettgewebe zugeschrieben. (Azain 2004) Die wichtigsten Fettsäuren, die aus den essentiellen Fettsäuren LA und ALA synthetisiert werden, AA und DHA, werden in der Pränatalphase über die Plazenta von der Mutter zum Fetus transferiert und dienen dem Aufbau von Membranen (auch im Zentralem Nervensystem), als Energielieferant und als Ausgangsstoff für bioaktive Verbindungen.

Omega-3-Fettsäuren spielen zudem eine große Rolle bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen, Tumorerkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen. (DeCaterina, Giannessi et al. 1990; Simopoulos 2002; Delgado-Lista, Perez-Martinez et al. 2012; Habermann, Ulrich et al. 2012; Seely, Kanji et al. 2012) Experimentelle und klinische Daten legen die Vermutung nahe, dass die Aufnahme von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren eine Bedeutung in der kritischen Phase der Fettgewebsentwicklung haben. (Hauner, Vollhardt et al. 2009)

Eine in tierischen Fetten enthaltene mehrfach ungesättigte langkettige Omega-6-Fettsäure ( $\omega$ -6 LC – [polyunsaturated fatty acid] = PUFA) ist die AA, aus welcher über das Enzym Cyclooxygenase Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, Leukotriene und Thromboxan gebildet werden. ALA ist eine wichtige pflanzliche essenzielle Omega-3-Fettsäure, die unter anderem entzündungshemmend wirkt.

Das Verhältnis von AA und Eikosapentaensäure (EPA), bestimmt das Ausmaß einer Entzündung. Beide Fettsäuren werden über die Cyclooxygenase verstoffwechselt und bilden Eikosanoide (Prostaglandine, Leukotriene, Thromboxan). Hierbei haben aber jene Eikosanoide, die durch ALA über EPA gebildet werden (z.B. Prostaglandin  $E_3$ , Thromboxan  $A_3$  und Leukotrien  $B_5$ ) eine geringere proinflammatorische und thrombozytenaggregatorische Wirkung als jene, die durch die AA synthetisiert werden (z.B. Prostaglandin  $E_2$ , Thromboxan  $A_2$  und Leukotrien  $B_4$ ). Diese haben eine höhere entzündungsmodulierende Aktivität. EPA inhibiert kompetitiv die durch die Cyclooxygenase katalysierte Synthese der Eikosanoide aus AA, sodass es zu einer geringeren Entzündungsaktivität kommt. (Prescott 1984; Calder 2002)

Bindet also mehr ALA an die Cyclooxygenase kann die AA in einem geringeren Ausmaß zu Entzündungsmediatoren verarbeitet werden und die Entzündung ist geringer.

Dies ist insofern relevant, da Adipositas mit einer vermehrte Sekretion von  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-6, IL-8 und anderen Entzündungsmediatoren einhergeht und so einen chronischen subklinischen Entzündungsprozess darstellt. (Skurk, Alberti-Huber et al. 2007)

In einer tierexperimentellen Studie mit Ratten, in der die Tiere während der Schwangerschaft und Stillzeit mit LA oder LA + ALA supplementiert wurden, konnte gezeigt werden, dass die neugeborenen gesäugten Ratten (besonders in der LA-Gruppe) im Alter von 17 Tagen eine Hyperplasie oder Hypertrophie von weißem Fettgewebe aufwiesen. (Ailhaud and Guesnet 2004) Fischöl, welches EPA und DHA enthält, wirkte dagegen präventiv bei Übergewicht von Ratten. Es ließ die Ansammlung von Triglyzeriden im Fettgewebe sinken und begrenzte das Wachstum von Fettzellen über Genregulation. (Dugdale 1975; Thimme, Lohmann et al. 2006) ALA als Vorläufer von EPA und DHA verhinderte zudem ein exzessives Wachstum von Fettgewebe (Zellner and Whitten 1999). Es bewirkte eine Gewichtsreduktion von 40% eine Woche nach Entwöhnung von Jungtieren, deren Mütter mit LA + ALA gefüttert wurden, im Gegensatz zu Jungtieren, deren Mütter eine Diät mit LA erhielten. Dieser Gewichtsunterschied blieb auch im Erwachsenenalter bestehen. (Hueber, Bezdán et al. 2007)

AA spielt, als Vorläufer von Prostacyclin (über  $\text{PGH}_2$ ), eine große Rolle im Stadium der Präadipozyten und triggert die Differenzierung zu Adipozyten. (Gaillard, Negrel et al. 1989; Massiera, Saint-Marc et al. 2003; Hueber, Bezdán et al. 2007) Sie aktiviert Peroxisom-Proliferator-aktivierte-Rezeptoren- $\gamma$ , welche Hauptregulatoren für die Fettzellentstehung sind. (Spiegelman 1998) Diese Funktion der AA wird durch EPA und DHA gehemmt. (Massiera, Saint-Marc et al. 2003)

Eine Übersichtsarbeit von Muhlhausler et al. konnte allerdings nur variable und widersprüchliche Ergebnisse für den Effekt einer maternalen Omega-3-Fettsäuren-Supplementation in Schwangerschaft oder Stillperiode filtern. (Muhlhausler, Gibson et al. 2010)

Eher indirekte Evidenz für einen Zusammenhang zwischen LCPUFA in der Ernährung und der Entstehung von Übergewicht im Kindesalter lässt sich aus epidemiologischen Studien ableiten. Diese legen nahe, dass das n-6/n-3-Fettsäure-Verhältnis in der westlichen Ernährung in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat. (Ailhaud and Guesnet 2004; Hauner, Vollhardt et al. 2009) Dies führt auch zu Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung in der Mutter- oder Formulamilch. Hier konnte ein Anstieg der

LA ohne bzw. nur mit leichtem gleichzeitigem Anstieg der ALA beobachtet werden, der mitverantwortlich für den dramatischen Anstieg der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern sein kann. (Ailhaud and Guesnet 2004; Hueber, Bezdan et al. 2007)

Höhere LA-Aufnahme scheint mit einer geringeren Körpergröße bei Geburt (Pettitt, McKenna et al. 2010) assoziiert zu sein, die Gewebelevel von LA und AA sind jedoch invers korreliert. Denn, ein höherer AA-Status ist mit der Körpergröße zum Zeitpunkt der Geburt und mit einer Wachstumssteigerung im Alter von einem Jahr assoziiert. (Carlson, Werkman et al. 1993; Lunati, Marzola et al. 1999) Andere Studien, wie zum Beispiel von Hausmann et al. (Berizzi, Mese et al. 2001) und Korotkova et al. (Virgos, Martorell et al. 2001) konnten allerdings diese Wirkung von Linolsäure nicht bestätigen.

Eine neuere Übersichtsarbeit schließlich befasste sich mit Studien, die den Einfluss von n-3 LCPUFA-Supplementierung von Müttern in Schwangerschaft und/oder Stillzeit auf das kindliche Körpergewicht untersuchten. Ergebnis diese Übersicht war, dass eine Supplementation mit n-3 LCPUFAs in zwei Studien eine geringe Steigerung des Körpergewichts zur Folge hatte. Die anderen untersuchten Studien konnten keinen Effekt der Supplementierung zeigen. (Martinez-Victoria and Yago 2012)

Dagegen konnte eine IPD- (individual patient data) Metaanalyse und Lucas et al. keine Evidenz zeigen, dass eine Supplementierung mit LCPUFA einen Einfluss auf das kindliche Wachstum oder die kognitive Entwicklung im Alter von 18 Monaten hat. (Lucas, Stafford et al. 1999; Hara, Mitani et al. 2001) Hinsichtlich kardiovaskulärer oder anthropometrischer Entwicklung konnte kein positiver Effekt einer 2-monatigen Supplementation im Säuglingsalter bei nun 9-Jährigen nachgewiesen werden. (de Jong, Boehm et al. 2011)

Diese verschiedenen Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, bezüglich der Auswirkungen einer Supplementierung mit LCPUFAs auf das kindliche Fettgewebe.

### 4.3 Magnetresonanztomografie zur Quantifizierung von Fettgewebe

Die ideale Methode zur Messung von Fettgewebe sollte exakt, reproduzierbar, einfach, verfügbar und kostengünstig sein sowie ohne Strahlenbelastung auskommen.

Zur Messung von Fettgewebe gibt es viele Methoden wie Hautfaltendickenmessung, Erhebung anthropometrischer Daten, Sonografie, Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und Total Body Electrical Conductivity (TOBEC). Traditionell war der Goldstandard die Hydrodensitometrie. Sie basiert auf dem Prinzip, demnach Fettgewebe weniger dicht als Muskelgewebe ist. (Zwiauer, Grabenwoger et al. 1987) Die Hydrodensitometrie ist jedoch auch fehlerbehaftet, sehr zeitintensiv, unpraktisch und nicht überall verfügbar. (Brennan, Whelan et al. 2005)

Auch die oben genannten Methoden sind unpräzise, nicht zuverlässig und bieten keine Möglichkeit, die detaillierte Verteilung der Fettdepots darzustellen. (Gronemeyer, Steen et al. 2000; Brennan, Whelan et al. 2005; L'Abée, Visser et al. 2010) Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und Total Body Electrical Conductivity (TOBEC) sind zudem teuer und erfolgen unter ionisierender Strahlenbelastung. Sie sind somit bei Säuglingen nicht anwendbar.

Der Body-Mass-Index, der die Fettmasse aus dem Körpergewicht und der Körperlänge abschätzt, ist im Massenscreening vielleicht geeignet, aber seine Validität und Vorhersagekraft für Adipositas bei Kindern und Erwachsenen ist fraglich. (Brennan, Whelan et al. 2005; Brambilla, Bedogni et al. 2013)

Ferner ist er nicht bei jedem Körperbau praktikabel. (Bedogni, Pietrobelli et al. 2001; Prentice and Jebb 2001)

Der aktuelle Goldstandard zur Bestimmung von Körperfettgewebe und dessen Verteilung ist die abdominelle Computertomografie und Magnetresonanztomografie. (Zwiauer, Grabenwoger et al. 1987; Ellis 2000; Ross 2003) Studienergebnisse zeigten, dass Fettgewebe automatisch, exakt und reproduzierbar mittels CT segmentiert werden kann. (Zajadacz 1998; Yoon, Moon et al. 2008) Es konnte eine starke Korrelation zwischen Fettgewebmessungen mittels Ganzkörper-CT und MRI gefunden werden. (Kullberg, Brandberg et al. 2009) Jedoch,

aufgrund der Strahlenexposition ist die CT bei Säuglingen zu Forschungszwecken nicht durchführbar.

Die MR-Bildgebung ist somit das einzige radiologische Verfahren, das Weichteile nicht invasiv, sicher und präzise abbilden kann, ohne die Exposition ionisierender Strahlung.

Durch MRT lassen sich Weichteilstrukturen abbilden, die mit herkömmlichen anthropometrischen Methoden und auch DXA nicht erfasst werden können. Besonders viszerales Fettgewebe, welches für ein kardiovaskuläres und metabolisches Risiko verantwortlich ist (Wagner, Balzar et al. 1987; Zwiauer, Grabenwoger et al. 1987; Goran and Gower 1999; Kahn and Flier 2000; Wajchenberg 2000; Goodpaster, Krishnaswami et al. 2003; Goodpaster, Krishnaswami et al. 2005; Hauner 2005; Schwenzer, Machann et al. 2010), lässt sich mit anderen Methoden nicht zufriedenstellend darstellen.

Die Hautfaltendickemessung und andere anthropometrische Methoden zeigen zwar eine hohe signifikante Korrelation mit MR-Messungen des gesamten Fettgewebes (TAT, *total adipose tissue*) und subkutanen Fettgewebes (SAT, *subcutaneous adipose tissue*) aber keine Korrelation mit dem viszeralen Fettgewebe (VAT, *visceral adipose tissue*). (Schwenzer, Machann et al. 2010) Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Korrelation zwischen MRT-Messungen an Diabetikern und anthropometrischer Datenerhebung einen geringen Korrelationskoeffizienten aufwies. (Carrascosa, Yeste et al. 2004) Hinzukommend konnte dokumentiert werden, dass Veränderungen des VATs bei Gewichtsreduktion, sichtbar gemacht mittels MRT, sich nicht in Veränderungen des Taille-Hüft-Verhältnis (THV) zeigten. (van der Kooy, Leenen et al. 1993; Tohill 1996)

Die MR-Bildgebung ist zur speziellen Untersuchung des viszeralen Fettgewebes unersetzlich und kann nicht durch einfachere Methoden ersetzt werden. Verschiedene Studien bewiesen, dass die MR-Bildgebung eine präzise und zuverlässige Technik zur Darstellung von subkutanem und viszeralem Fettgewebe ist. (Ross, Leger et al. 1992; Abate, Burns et al. 1994; Kamba, Meshitsuka et al. 2000; Machann, Thamer et al. 2005; Schwenzer, Machann et al. 2010) Durch Studien mit MRT-Messungen an Leichen konnte die Genauigkeit der MRT-Methode validiert werden. Es wurde festgestellt, dass das MRT eine valide Methode zur Quantifizierung von Fettgewebe sowie zur Differenzierung verschiedener Anteile ist. (Abate,

Burns et al. 1994) Studien an Tieren und Phantomen bestätigten diese Ergebnisse. (Ross, Leger et al. 1991; Fowler, Fuller et al. 1992; Peng, McColl et al. 2007)

Ferner gibt es zahlreiche erfolgreiche Fettgewebssmessungen mittels MR an Erwachsenen, die auf eine starke Korrelation zwischen den Ergebnissen der MR- und der DXA-Bildgebung hinwiesen. (Ross, Shaw et al. 1993; Thomas, Saeed et al. 1998; Wilhelm Poll, Wittsack et al. 2003; Machann, Thamer et al. 2005; Siegel, Hildebolt et al. 2007; Vogt, Ruehm et al. 2007; Kullberg, Brandberg et al. 2009) Die Reproduzierbarkeit der Bildanalysen wurde durch Olhager et al. (Olhager, Thuomas et al. 1998) in Studien mit Säuglingen im Alter von 19 und 107 Tagen gezeigt. Hier wurden jedoch keine wiederholten Messungen, sondern lediglich eine retrospektive Berechnung der Reproduzierbarkeit durchgeführt.

Einige verschiedene Methoden und Parameter zur Akquisition und Analyse von Fettgewebe durch MR wurden in der Vergangenheit vorgestellt. Die Trennung von Fett- und Wasserbildern nach dem Zwei-Punkt-Dixon-Verfahren ist eine schnelle Methode zur Darstellung von Fettgewebe. (Kullberg, Karlsson et al. 2010) Auch die Messung mit einem kontinuierlich bewegten Patiententisch (*continuously moving table*, CMT) wurde etabliert. (Kullberg, Johansson et al. 2009) Des weiteren gab es Erhebungen von single-slice-Akquisitionen (Abate, Garg et al. 1997; Demerath, Shen et al. 2007), multiple-slice-Akquisitionen über ausgewählte Teilbereiche des Körpers (Fowler, Fuller et al. 1991; Sohlstrom, Wahlund et al. 1993; Tohill, Han et al. 1996; Demerath, Shen et al. 2007) bis hin zu Ganzkörper-MRTs. (Ross, Shaw et al. 1993; Thomas, Saeed et al. 1998)

Eine alternative Vorgehensweise zur Quantifizierung von Fettgewebe stellten Peng, McColl et al. vor. Die 3D water-saturated balanced steady-state free precession (WS b-SSFP) soll eine schnelle und hochqualitative Messung mit Verminderung von Bewegungsartefakten ermöglichen. Vorteil sei vor allem der gute Kontrast zwischen Fettgewebe und anderem Gewebe sowie der Reduzierung von Partialvolumeneffekten. Indes war das Studienkollektiv mit 6 Personen sehr klein und umfasste keine Kinder oder Säuglinge, da ein Anhalten des Atems erforderlich war. (Peng, McColl et al. 2005; Peng, McColl et al. 2007) Somit erscheint dieses Messprotokoll nicht akzeptabel für Messungen an Kindern.

Ein neues Verfahren präsentieren Andres et al. Sie verwandten quantitative nukleare magnetische Resonanz (QMR), DXA und Air Displacement Plethysmography (ADP) um die Gesamtkörperfettmasse von Kindern mit einem Körpergewicht von 3-50kg zu bestimmen.

Die Resultate wurden dann mit Ergebnissen aus Messungen mit der Deuterium-Sauerstoff-Verdünnungstechnik und einem 4-Kompartiment-Model verglichen.

Da die Genauigkeit der QMR aber nicht zufriedenstellend war, wurden mathematische Lösungen zur Justierung etabliert. Daraufhin kamen sie zu der Schlussfolgerung, dass die QMR bei Kindern bis zu 50kg Körpergewicht mit einer mathematischen Angleichung eine schnelle und präzise Methode zur Bestimmung des TAT darstellt. Allerdings wurden hier die verschiedenen Fettkompartimente nicht separat untersucht. (Andres, Gomez-Acevedo et al. 2011)

## 4.4 Physikalische und technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

### 4.4.1 Kernspin und magnetisches Kernmoment

Das Ziel der Magnetresonanztomographie (MRT) ist, Schnittbilder des menschlichen Körpers zu erzeugen.

Grundlage sind meist Wasserstoffatomkerne, die als häufigstes Element im menschlichen Körper vorhanden sind und dementsprechend im MR das stärkste Signal geben können. Wasserstoffatome bestehen aus einem negativ geladenem Elektron und einem positiv geladenem Proton (*Kernspinquantenzahl*  $l = 1/2$ ) und sind folglich neutral geladen.

Für das MRT sind die Protonen ausschlaggebend. Nach der Quantentheorie besitzen Atomkerne mit einer ungeraden Zahl an Protonen und/oder Neutronen einen Eigendrehimpuls (engl.: *spin*). Dies wird als Drehimpuls, Kernspin  $P$  bezeichnet:

$$P = h/2\pi \cdot \sqrt{l(l + 1)}$$

$h$  ist die Plancksche Konstante ( $h = 6,626 \cdot 10^{-34} \text{ JS}$ ) und  $l$  die Kernspinquantenzahl.

Die sich drehende elektrische (positive) Ladung des Protons erzeugt auf diese Weise ein eigenes magnetisches Feld, das magnetische Kernmoment  $\mu$ , ein Dipolmoment. Das magnetische Kernmoment  $\mu$  ist proportional zum Kernspin  $P$ :

$$\mu = \gamma \cdot P$$

Die Proportionalitätskonstante  $\gamma$  wird im weiteren Verlauf erläutert.

Die Rotationsachse eines Kernspins unterliegt dem Prinzip der maximalen Entropie, das heißt, sie nimmt eine zufällige und unkorrelierte Orientierung im Raum ein. Im Normalzustand neutralisieren sich die magnetischen Kernmomente der Spins gegenseitig. Die Richtung des Spins lässt sich jedoch durch äußere Magnetfelder ( $B_0$ ) bestimmen. Wird das äußere Magnetfeld nun in z-Richtung ausgelegt, kommt es zu einer kegelförmigen Ausgleichsbewegung in diese Richtung. Diese Bewegung wird Präzessionsbewegung genannt und erfolgt mit einer bestimmten Frequenz, der Larmorfrequenz  $\omega_0$  (oder Präzessionsfrequenz). Durch Energieabgabe richten sich die Protonen dann allmählich entweder parallel (Energie  $m = 1/2$ ) oder antiparallel (Energie  $m = -1/2$ ) zum Magnetfeld aus.

Die Larmorfrequenz ist Grundlage der MR – Bildgebung und wird mit der Larmorgleichung beschrieben:

$$\omega_0 = \gamma |B_0|.$$

$B_0$  bezeichnet die Stärke des externen Magnetfeldes in Tesla.

Die Proportionalitätskonstante  $\gamma$  ist das gyromagnetische Verhältnis ( $\gamma = \mu/P$ ) und spezifisch für den Kern. Für Protonen, der Grundlage der MR – Bildgebung, gilt

$$\gamma = \gamma/2\pi = 42,6 \cdot 10^6 \text{ Hz/T.}$$

Wasserstoffprotonen haben von allen stabilen Isotopen das größte gyromagnetische Verhältnis. (Reiser and Semmler 2002) Sie erreichen bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla eine Larmorfrequenz von 63,9 MHz.

Die Differenz der parallel (*Spin-up*, energetisch etwas günstiger) und antiparallel (*Spin-down*) ausgerichteten Spins ergibt die makroskopische Längsmagnetisierung  $M_z$  (Nettomagnetisierung), einen magnetischen Vektor, der ebenfalls parallel zum äußeren Magnetfeld, also in z-Richtung, ausgerichtet ist. Die parallele Anordnung im Magnetfeld ist im Gegensatz zur antiparallelen energieärmer, sodass das Gleichgewicht zugunsten ersterer leicht verschoben ist. (Amari 2002)

Im feldfreien Raum sind alle Orientierungen des magnetischen Kernmoments energetisch gleichwertig.

Befindet sich der Kern nun in einem statischen, homogenen Magnetfeld  $B_0$ , was in z-Richtung zeigt, so hat der Kern die zusätzliche potenzielle Energie

$$E = -\mu_z B_0.$$

Dabei ist  $\mu_z$  die z-Komponente des magnetischen Kernmoments. (Reiser and Semmler 2002)

Dieses Gleichgewicht wird durch Faktoren beeinflusst, die mit der Boltzmann Gleichung erfasst werden: Wie viele magnetische Momente im thermischen Gleichgewicht eine bestimmte Orientierung einnehmen, wird durch die Boltzmann – Statistik dargelegt:

$$n_{\uparrow}/n_{\downarrow} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}}.$$

$n$  : Besetzungszahl

$\uparrow$  : antiparallel

$\downarrow$  : parallel

$\Delta E$  : Energiedifferenz

$k$  : Boltzmannkonstante =  $1,38054 \times 10^{-23}$  J/K

$T$ : Temperatur [K]

$e$  : Eulersche Zahl = 2,27

Je niedriger die Energie  $E_m = -\gamma h B_0 m$  eines Spinzustandes mit dem magnetischem Moment  $\mu_z = \gamma h m$  in z-Richtung ist, desto größer ist die Besetzungszahl des Kern-Zeeman-Niveaus.

Die Energiedifferenz zwischen den parallel und den antiparallel ausgerichteten Spins ist sehr gering, sodass beide Orientierungen fast gleich besetzt sind. Bei 37°C beträgt die Besetzungszahldifferenz nur circa 0,0000068. (Reiser and Semmler 2002)

Die Protonen präzedieren nach Anlegen des äußeren Magnetfeldes zwar alle mit der gleichen Frequenz, aber haben eine willkürliche Phase. Für jede der beiden Spineinstellungen ergibt sich so eine Zufallsverteilung auf dem Präzessionskegel. (Rummeny 2006)

Die Längsmagnetisierung  $M_z$  steigt proportional mit der Magnetfeldstärke  $H$ :

$$M_z = x_p H$$

$x_p$  ist die Suszeptibilität (Fähigkeit zur Magnetisierung in einem externen Magnetfeld) des Kernspins. Für Wasser ist  $x_p = -0,72 \cdot 10^{-6}$ .

Die Nettomagnetisierung, also die Summe aller magnetischen Momente der Kernspins, ist abhängig von der Anzahl der Protonen pro  $\text{cm}^3$  und hat eine bestimmte Richtung, die entsprechend als Vektor darstellbar ist. (Vlaardingerbroek 2004)

Zwischen den beiden magnetischen Feldgrößen  $H$  und  $B$ , sowie der Magnetisierung  $M$  besteht in jedem Punkt des Raumes die Beziehung:

$$B = \mu_0(H + M)$$

(Reiser and Semmler 2002)

#### 4.4.2 Resonanzanregung

Wenn nun dieses System mit einer elektromagnetischen (Radio-)Welle  $B_1$  (Hochfrequenz-Sendespule), dessen Frequenz genau der Larmorfrequenz  $\omega_0$  entspricht, senkrecht zum äußeren Feld bestrahlt wird, herrschen sogenannte Resonanzbedingungen.

Die Spins werden jetzt von der Längsrichtung (z-Ebene) in die Richtung einer um  $90^\circ$  versetzten Transversalebene (xy-Ebene) ausgelenkt. Longitudinale und transversale Komponente beziehen sich dabei jeweils auf die Richtung des äußeren Magnetfeldes  $B_0$ .

Für den Hochfrequenz-Impuls  $B_1$  wird ein Kippwinkel (Flip-Winkel) von meist  $\alpha = 90^\circ$  oder  $\alpha = 180^\circ$  (Inversionspuls, Magnetisierung weist entlang der negativen z-Achse und kein Signal entsteht) angegeben. Unmittelbar nach einem  $90^\circ$  Impuls zeigen alle Kernspins in der xy-Ebene in die gleiche Richtung und sind in Phase. Ihre Summe stellt nun eine Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$  dar und wirkt wie ein rotierender Magnet.

Durch den Magnetresonanztomographen kann lediglich das Signal der Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$  gemessen werden. Die Längsmagnetisierung  $M_z$  ist nicht messbar, da sie zeitlich unveränderlich ist.

Den eingebrachten Hochfrequenz-Impuls  $B_1$  von einigen  $\mu\text{T}$  erzeugt ein senkrecht zu  $B_0$  angeordneter Radiosender und gelangt auf das Untersuchungsobjekt mittels einer Sendespule. Der  $B_1$ -Impuls erzeugt nun eine Längsmagnetisierung in der Transversalebene. So entsteht in der Spule eine elektrische Wechselspannung deren zeitlicher Verlauf das MR-Signal erzeugt. Das MR-Signal ist umso stärker, je stärker die Transversalmagnetisierung ist. (Karaus 2010) Mit einem Radiofrequenzempfänger (Empfängerspule, meist identisch zur Sendespule) kann dieses Resonanzsignal aufgenommen werden. Das Resonanzsignal hat die Form einer gedämpften Schwingung. Man bezeichnet dies daher als freien Induktionsabfall (FID, engl.: *free induction decay*).

#### 4.4.3 Relaxation

Die durch die elektromagnetischen Wellen angeregten Protonen relaxieren nach Ausschalten des Hochfrequenz-Impulses wieder in Richtung des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  (gelangen zurück in ihren energieärmeren Zustand), sodass das Boltzmannsche Gleichgewicht wieder hergestellt ist. Das System strebt damit in seinen ursprünglichen thermischen Gleichgewichtszustand zurück.

Dieser Vorgang erfolgt unter Wärmeabgabe an die Umgebung und wird als Relaxation bezeichnet.

Beim freien Induktionsabfall werden 2 verschiedene Arten unterschieden.

### 1. Längsrelaxation ( $T_1$ ):

Dauer, bis die Längsmagnetisierung  $M_z$  mit der Zeitkonstante  $T_1$  wieder hergestellt ist.

Sie ist abhängig von der Magnetfeldstärke und der Gewebeart. Die zur Relaxation/Dephasierung erforderliche Energieabgabe an das Gitter (= Umgebung, Gesamtheit der Atome und Moleküle, in die die Kernspins eingebaut sind) heißt auch Spin-Gitter-Relaxation und erfolgt exponentiell.

$T_1$  ist definiert als die Zeitdauer, die 63 % der Protonen benötigen, um wieder in ihre Ausgangsposition zurückzukehren. (Schwarz Müller-Erber 2010)

Die  $T_1$ -Relaxationszeit hat eine Dauer von 100 bis über 2000ms.

$T_1$ -gewichtete Bilder werden erzeugt, in dem durch die Wahl einer kurzen Repetitionszeit (TR) die Hochfrequenz-Impulse so schnell aufeinander folgen, dass der Spin nicht in seine Ausgangslage zurückkommen kann. So kann er zu einer weiteren Signalgebung beitragen. (Bücheler 2006)

Es gilt:

$$M_z(t) = M_z^0 - (M_z^0 - M_z(0))e^{-\frac{t}{T_1}}$$

### 2. Transversalrelaxation ( $T_2$ ):

Dauer bis die Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$  wieder auf 37% des Ausgangswertes abgefallen ist.

Dies ist abhängig von den angeregten Spins. Je mehr Spins noch angeregt in der Transversalrichtung präzedieren, desto größer ist die Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$ . Der Zerfall der transversalen Magnetisierung mit der Zeitkonstante  $T_2$  geschieht dadurch, dass aufgrund von Wechselwirkungen zwischen den Spins diese nicht mehr in Phase präzedieren. Daher wird die Transversalrelaxation auch Spin-Spin-Relaxation genannt.

Die  $T_2$ -Relaxationszeit dauert 10 bis 1000ms und führt zum Signalabfall des MR-Bildes.

Es gilt:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2}}.$$

Aufgrund lokaler Magnetfeldinhomogenitäten erfolgt die Dephasierung innerhalb eines Volumenelements tatsächlich jedoch mit einer Zeitkonstanten  $T_2^* < T_2$ .

Die Zeitkonstante  $T_2^*$  ist die Summe aus  $T_2$  und dem Signalverlust durch die Dephasierung in Magnetfeldinhomogenitäten. Sie ist somit die gesamte Abnahme der Transversalmagnetisierung.

Die Relaxationszeiten sind abhängig von der Gewebeart. Dies kann genutzt werden, um Kontraste zwischen verschiedenen Gewebearten herzustellen.

Gewebe	$T_1$ [ms]	$T_2$ [ms]
Blut	1441	290
Wasser	2850	1210
Fett	230	165
Skelettmuskel	868	47
Leber	586	46

**Tabelle 1 Gewebespezifische Relaxationszeiten für B = 1,5 T (Reimer, Parizel M. et al. 1999; Scheffel, Alkhadi et al. 2012)**

Der Bildkontrast des entstehenden MR-Bildes wird demgemäß durch Unterschiede in der Relaxation, Protonendichte, Feldhomogenität, chemische Verschiebung, Fluss und Bewegung sowie Kontrastmittelanreicherung beeinflusst.

Das FID-Signal oszilliert mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$  der angeregten Spins und hat eine Anfangsamplitude, die proportional zu der Anzahl  $N$  der angeregten Spins ist.

Die (Fourier-transformierte) Resonanzkurve hat ihr Zentrum bei der Larmorfrequenz  $\omega_0$ . Die Breite  $\Delta\omega$  der Kurve auf halber Höhe (Halbwertsbreite, „full width half maximum“, FWHM) ist über die Beziehung  $\Delta\omega = 2/T_2^*$  mit der charakteristischen Zeitkonstanten  $T_2^*$  verknüpft.

(Reiser and Semmler 2002)

Im MRT wird nicht der einzelne Kernspin dargestellt, sondern die der Gesamtheit der Spins im zu untersuchendem Objekt. Die Gesamtheit wird Spinesembles genannt und ist die Anzahl der Spins innerhalb eines Voxels (Volumenelement). Voxel sind Bildpunkte mit definierter Kantenlänge und Tiefenausdehnung.

Ein Magnetresonanztomograph verwendet in der Regel supraleitende Elektromagneten, die mit flüssigem Stickstoff und flüssigem Helium gekühlt werden. Diese Komponenten ermöglichen, dass ein starkes statisches Magnetfeld  $B_0$  mit hoher Feldhomogenität erzeugt werden kann.

## 4.5 Bildkonstruktion

Ein Kernresonanzsignal, kann nach Verstärkung, Filterung und Digitalisierung dem Rechner des MR-Tomographen zur weiteren Bearbeitung zugeführt werden.

Das Bildfeld oder Field of view (FOV) ist die Basisgröße des zu messenden Ausschnitts einer Schicht (in mm). Das FOV bestimmt entsprechend, was auf dem MR – Bild zu sehen ist:

$$\text{Pixelgröße} = \frac{FOV}{\text{Matrixgröße}}$$

### 4.5.1 Signal – Rausch – Verhältnis

Der Hochfrequenz-Impuls regt das Spin-System über eine Senderspule an, das Signal wird über eine Empfängerspule aufgenommen.

Die Qualität des MR-Bildes ist abhängig von dem Verhältnis der Spannung des Signals zum Rauschen, das in der Empfängerspule entsteht.

Für die Signalspannung  $S$  des FID gilt,

$$S \sim \frac{\rho \cdot B_0^2 \cdot e \cdot \Delta V}{T}$$

$\rho$  : Protonendichte

$e$  : Spulenempfindlichkeit

$\Delta V$  : Größe der Volumenelemente

$T$ : Körpertemperatur

Das Verhältnis zwischen Rauschen und Signalspannung ist bei der Messzeit  $t$  das

Signal-Rausch-Verhältnis SNR :

$$SNR \sim \rho \cdot \Delta V \cdot \sqrt{t}.$$

#### 4.5.2 Gradientenfelder

Voraussetzung für eine Bildkonstruktion sind exakte Informationen über den Ursprungsort des MR-Signals und somit eine Zuordnung des Signals zu einer bestimmten Körperregion.

Dies gelingt mittels zusätzlicher an- und ausschaltbaren ortsabhängigen Magnetfeldern, den sogenannten magnetischen Gradientenfeldern  $B^x, B^y$  und  $B^z$ , deren Größe im Bereich eines Hundertsten der statischen Magnetfelder liegt.

Durch Gradientenmagnetfelder kann das Gesamtmagnetfeld in jedem Volumenelement neu eingestellt werden (Reiser and Semmler 2002). Sie dienen einer schichtselektiven Anregung und räumlichen Kodierung.

Die Qualität der Gradientenfelder ist aber nicht nur von der Gradientenfeldstärke abhängig, sondern auch von der Gradientenfeldamplitude.

Die Geschwindigkeit, mit der ein Gradientenfeld auf seine Maximalamplitude steigt, wird als *slew rate* bezeichnet. Sie ist die Amplitude dividiert durch die Anstiegsdauer in msec und wird angegeben in mT/m/ms oder T/m/s. Umso höher die *slew rate*, desto kürzer die Echozeit und Echozuglänge. Sie hat demnach entscheidenden Einfluss auf die Bildqualität. Eine hohe Gradientenfeldamplitude bewirkt eine bessere räumliche Auflösung. (Nitz and Runge 2007)

Zur Ortskodierung werden im Magnetresonanztomographen drei Gradientenfelder (in x-, y- und z-Richtung) mit gleicher Stromstärke aber gegensinniger Polung eingesetzt. Die eine Spule erhöht das Magnetfeld, die Gegenüberliegende verringert es.

Es wird unterschieden ob die Gradienten zwischen der Anregung und Signalaufnahme als Phasenkodierung (oft mit  $G_y$ - Gradientenfeld, oben – unten), als Frequenzkodierung (oft mit  $G_x$ -Gradientenfeld, rechts – links) während der Aufnahme des Resonanzsignals oder während der Hochfrequenzanregung mit selektiver Anregung einer Schicht ( $G_z$ - Gradientenfeld) eingeschaltet sind.

#### 4.5.2.1 Schichtselektion

Die Schichtselektion ist der erste Schritt. Ein  $G_z$ -Gradientenfeld (Schichtauswahlgradient) wird zusätzlich zum homogenem Magnetfeld  $B_0$  senkrecht zur ausgewählten Schicht eingebracht. Gleichzeitig erfolgt ein Hochfrequenz-Impuls, der nur innerhalb eines Frequenzspektrums zur Resonanzanregung führt.

Die Larmorfrequenz der Kerne dieser Schicht variiert entlang der Richtung des  $G_z$ -Gradienten:

$$\omega_0(z) = \gamma(B_0 + G_z z).$$

Die Kombination von  $G_z$ -Gradientenfeld und schichtselektiver HF-Impuls bewirkt so eine Resonanzanregung in nur einer bestimmten Schicht. Die Kernspins in der Umgebung der ausgewählten Schicht besitzen andere Resonanzfrequenzen und werden nicht angeregt. Nur die ausgewählten Kernspins senden nun das Signal aus.

Die Dicke der Schicht kann durch die Bandbreite des HF-Impulses oder durch die Gradientenfeldstärke  $G_z$  bestimmt werden. Die Lage der Schicht wird durch Veränderung des Frequenzspektrums des HF-Impulses festgelegt. Die Schichtselektion begrenzt so die Erzeugung von Transversalmagnetisierung räumlich.

Um eine möglichst gleichförmige Transversalmagnetisierung über die Schichtdicke zu erhalten, wird die Form des selektiven Hochfrequenz-Impulses so gewählt, dass das Frequenzspektrum rechteckig ist („*sinc-Impuls*“).

Die Auswahl der Schichtdicke hat Einfluss auf die Bildqualität. Wird eine breite Schichtdicke ausgewählt, so ist das SNR-Verhältnis zwar günstiger, jedoch können anatomische Details nicht scharf abgebildet werden und die Gewebegrenzflächen werden unscharf. Dies wird als Partialvolumeneffekt bezeichnet. Um auch Strukturen mit niedrigem Kontrast bei dünner Schichtdicke scharf abbilden zu können, ohne, dass sich das SNR ungünstig verändert, muss die Anzahl der Akquisitionen und damit die Messezeit erhöht werden. (Nitz and Runge 2007)

#### 4.5.2.2 Frequenzkodierung

Nach der Schichtselektion muss das MR-Signal der einzelnen Voxel innerhalb der Schicht räumlich bestimmt werden. In einem homogenen Magnetfeld präzedieren die Spins mit der

gleichen Larmorfrequenz um die Richtung des  $\vec{B}_0$ -Magnetfeldes. Das Frequenzspektrum besteht nur aus einer Resonanzlinie und enthält keine räumliche Information.

Ein Gradientenfeld dagegen bewirkt eine ortsabhängige Verschiebung der Resonanzfrequenz gemäß,

$$\Delta\omega(\vec{r}) = \gamma \vec{G} \vec{r}.$$

(Honal 2010)

Ein Gradientenfeld  $G_x$  führt zur Frequenzkodierung während der Akquisitionsphase des FID, das heißt zu einer ortsabhängigen Verschiebung der Resonanzfrequenz, wodurch die Kernspins nur in einer begrenzten Schicht mit unterschiedlicher Geschwindigkeit präzedieren. Die Resonanzbedingung wird mit dem Ort  $x$  verknüpft und erweitert sich zu

$$\omega_0(x) = \gamma(B_0 + G_x x).$$

Die Intensität  $I(\omega)$  des resultierenden Frequenzspektrums ist proportional zur Anzahl der Kerne, die sich am Ort  $x$  befinden. Durch Frequenz und Phase ist jedes Voxel genau kodiert.

#### 4.5.2.3 Phasenkodierung

Eine Phasenkodierung durch ein Gradientenfeld  $G_y$  erfolgt vor der Akquisition des FIDs.

Unter der Wirkung des Phasenkodiergradienten präzediert die Magnetisierung für eine definierte Zeit  $t_x$  am Ort  $y$  um den Phasenwinkel

$$\varphi(y) = x(\gamma G_y t_x) = k_x.$$

(Reiser and Semmler 2002)

Jede horizontale Zeile erhält so einen Phasenvorsprung, der sie eindeutig identifiziert. Nach Abschalten des Phasenkodiergradienten  $G_y$  präzedieren alle Spins wieder mit der ursprünglichen Larmorfrequenz um die Richtung des äußeren Magnetfeldes  $B_0$ , aber mit dem ortsabhängigen Phasenwinkel/Phasen  $\varphi(y)$ . (Reiser and Semmler 2002)

So behalten die Spins, die während der Einschaltdauer  $t_x$  des Gradienten schneller präzediert sind, ihren Vorsprung gegenüber den langsameren Spins bei. Die

Phasenverschiebung bleibt somit bestehen. Die Phasenkodierung benötigt viele Wiederholungen, was sie stärker anfällig für Artefakte macht als die Frequenzkodierung.

Kombiniert man also Frequenz- und Phasenkodierung, so kann eine zweidimensionale Ortskodierung mit den Raumfrequenzen  $k_x$  und  $k_y$  der zuvor selektierten Schicht realisiert werden.

#### 34. Zusammenfassung der 2DF-Bildgebungssequenz

Die Ebene wird zuerst selektiv mit einem Gradienten  $G_z$  angeregt. Sukzessive Werte des phasenkodierenden Gradienten  $G_y$  werden vor dem Frequenzgradienten  $G_x$  angewandt. Jeder  $G_y$ -Wert verursacht einen verschieden starken »Drift« und daher ein abweichendes Spektrum.

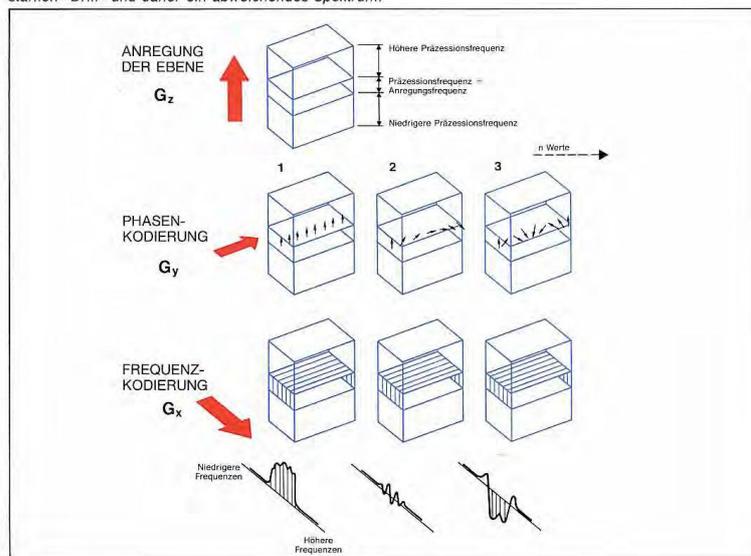


Abbildung 2 Philips Medical Systems (Hrsg.), Eindhoven/Niederlande Prinzipien der MR-Tomographie, 1988: Zusammenfassung der 2DF-Bildgebungssequenz

Die Frequenz- und Phasenkodierung beruht folglich auf einer Modulation der angeregten Transversalmagnetisierung.

#### 4.5.3 K-Raum

Der K-Raum ist eine zweidimensionale digitale Repräsentation der MRT-Rohdaten, bestehend aus Zeilen und Spalten, vor der Fourier-Transformation. In jedem Punkt des K-Raums werden bereits Anteile des gesamten Bildes repräsentiert. Im Zentrum werden Anteile des Kontrasts, in der Peripherie die der räumlichen Zuordnung definiert. (Reiser and Semmler 2002). Die Rohdaten aus dem Resonanzsignal entsprechen einer Vielzahl aus Sinus- und Cosinuswellen verschiedener Frequenzen und Orientierungen, woraus sich ein Bild aus räumlichen Streifenmustern ergibt. Dabei existiert ein Gewichtungsfaktor für jede einzelne

Welle. Ihre Koordinaten im Raum werden auch räumliche Frequenzen  $k_x$  (Frequenz) und  $k_y$  (Phase) genannt und ihre Einheiten sind Zyklen pro Einheitslänge. (Beyer and Pommeranz 2003) Die Achsen des K-Raums  $k_x$  und  $k_y$  beschreiben die Ortsfrequenz. Üblicherweise wird der K-Raum als eine Bildmatrix aus 256x256 Bildpunkten dargestellt und wird meist zeilenweise (linear) ausgelesen. (Reiser and Semmler 2002). Die Rohdaten des K-Raums werden durch die Fourier-Transformation schließlich in ein Bild gewandelt.

#### 4.5.4 Fourier – Transformation

Mit Hilfe einer zweidimensionalen Fourier-Transformation (in x- und y-Richtung) wird aus dem FID-Signal ein zweidimensionales Bild berechnet. Mit diesem mathematischen Verfahren lassen sich die unterschiedlichen Frequenzen mit ihren Amplituden herausfiltern und damit den Pixeln die entsprechenden Grauwerte zuordnen.

Durch die Gradientenfelder ist jedem Voxel eine bestimmte Frequenz und Phase zugeordnet. Sie sind auf diese Weise eindeutig bestimmt und können je einem Pixel der Matrixoberfläche zugeordnet werden. Die Bildhelligkeit ist die Stärke der Transversalmagnetisierung, die im jeweiligen Bildpunkt vorhanden ist. Helle Pixel im Bild stellen stärkere Signale dar, schwächere Signale ergeben dunklere Pixel.

#### 4.5.5 Chemische Verschiebung

Unterschiedliche Moleküle, wie zum Beispiel Wasser- und Fettmoleküle, haben verschiedene spezifische Resonanzfrequenzen. Die Elektronenhülle schirmt das externe Magnetfeld am Kernort geringfügig ab (einige Millionstel [parts per million, ppm] des Grundfelds), wodurch sich die Resonanzlage verschiebt. Diese Verschiebung ist abhängig von der genauen Elektronenverteilung. Daher wird am Fettproton ein schwächeres Magnetfeld wirksam als an einem Wasserproton. Dieser Effekt wird auch als chemische Verschiebung bezeichnet.

Die chemische Verschiebung zwischen Fett- und Wasserprotonen beträgt 3,5 ppm (ca.220 Hz bei 1,5 Tesla). (Rummeny 2006)

Wenn nun ein frequenzselektiver Sättigungspuls gesendet wird, werden nur die Protonen mit dieser entsprechenden Resonanzfrequenz angeregt, wodurch ihr Signalanteil unterdrückt wird.

Mit einer Wassersättigung (TSE [ws]) kann man entsprechend das Signal der Wasserprotonen unterdrücken und Fett besser darstellen.

## 4.6 Spin Echo Sequenz

Eine Sequenz ist in der MRT eine definierte Abfolge von Hochfrequenz-Impulsen, die mehrfach wiederholt wird.

Bei einer Spin Echo Sequenz wird ein Hochfrequenz-Impuls appliziert, welcher die Protonen im Körper resonant, wie oben beschrieben, anregt. Die Protonen präzedieren in Phase und ihre Ausrichtung verschiebt sich, im Vergleich zu ihrer Ausgangslage, um den Flip-Winkel  $\alpha = 90^\circ$ . Die dadurch entstehende Transversalmagnetisierung könnte jetzt als Signal von der Empfängerspule aufgenommen werden. Die Präzessionsgeschwindigkeit der einzelnen Spins ist verschieden. Einige Spins präzedieren, aufgrund der Spin-Spin-Relaxation, schneller, andere langsamer. Daraus resultieren bereits nach kurzer Zeit Phasenunterschiede. Bei der Spin Echo Sequenz wird nun nach einer bestimmten Zeitspanne  $\tau$  (circa 10-120 Millisekunden) wieder ein Hochfrequenz-Impuls, ein  $180^\circ$ -Rephasierungsimpuls, gesendet. Auf diese Weise nimmt die Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$  erneut zu (ein Teil der Spins invertiert: Die schnelleren Spins laufen jetzt den langsameren hinterher) und ein Teil der Dephasierung ( $T_2^*$ -Relaxation) innerhalb eines Voxels (nicht aber die  $T_2$ -Relaxation einzelner Spins) wird rückgängig gemacht. Es resultiert ein Ansteigen des FID-Signals, das sogenannte Spin Echo. Nach einer erneuten Zeitspanne  $\tau$  wird das Signal aufgenommen.

Die Zeitspanne  $2\tau$  heißt Spin-Echo-Zeit/Time to Echo, TE. Nach der TE entsteht das Echo mit der Zeitkonstanten  $T_2^*$  und die Spins zeigen wieder in die gleiche Richtung und das Signal erreicht ein erneutes Maximum. Danach zerfällt das Echo wieder.

Je kürzer die TE-Zeit, desto stärker ist das MR-Signal.

Die TR-Zeit (Repetitionszeit/Time to repeat) beschreibt die Zeitspanne die zwischen zwei aufeinanderfolgenden  $90^\circ$  Hochfrequenz-Impulsen vergeht. Der Hochfrequenz-Impuls kann

durch sein Frequenzspektrum eine bestimmte Schichtdicke an Protonen anregen. Der Frequenzbereich für die ausgewählte Schicht wird auch Bandbreite der Messung genannt.

#### 4.7 Turbo Spin Echo (TSE)

Bei der konventionellen Turbo Spin Echo (TSE) Sequenz werden nach dem anregenden  $90^\circ$  Hochfrequenz-Impuls mehrere, mit einem konstanten Echoabstand ED aufeinander folgende, phasenkodierte Spin Echos aufgenommen.

Dies gelingt, indem die Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$  nach jedem Echo durch schnell aufeinanderfolgende  $180^\circ$  Rephasierungspulse, die jeweils mit verschiedenen Gradienten eine unterschiedliche Phasenkodierung zur Ortsauflösung erhalten, erneut hergestellt wird. Jedoch können nicht beliebig viele  $180^\circ$  Rephasierungspulse eingestrahlt werden, da die Intensität des Echosignals proportional abfällt. Die Anzahl der Echos pro TR werden als Echozuglänge EZ/Echo Train Length ETL bezeichnet. (Nitz and Runge 2007)

Jedes Echo einer Echozuglänge erhält eine andere Phasenkodierung und füllt somit eine Fourier-Zeile in der Rohdatenmatrix, im K-Raum. Bei einer konventionellen Spin-Echo-Sequenz wird pro TR nur ein Echo und somit nur eine Zeile des K-Raums aufgenommen.

Bei der TSE werden dagegen gleich mehrere Fourier-Zeilen pro TR gemessen. Während die Rohdatenmatrix gefüllt wird, fällt das Signal aufgrund der  $T_2$ -abhängigen Dephasierung ab. Die Phasenkodierung entspricht einer Zerlegung der Raumfrequenzen. Je nach Zeitpunkt der Abtastung, ergibt sich ein Verlust im Detail oder eine Kantenbetonung. Dieses Problem wird gelöst, indem TSE-Sequenzen meist in der  $T_2$ -gewichtete Bildgebung eingesetzt werden und eine verbesserte Ortsauflösung sowie eine höhere Repetitionszeit (Kontrastverbesserung) verwendet werden. (Reiser and Semmler 2002) Durch die TSE verkürzt sich die Gesamtmessdauer um die Anzahl der empfangenen Echos pro Anregung, den sogenannten Turbo-Faktor.

Da die Rohdatenmatrix nicht nur Echos einer Echozeit enthalten, kann dem entstehenden MR-Bild keine eindeutige Echozeit TE zugeordnet werden. Daher wird die effektive Echozeit  $TE_{eff}$  bestimmt.  $TE_{eff}$  entspricht dem Zeitpunkt, zu dem das Zentrum des K-Raums aufgefüllt wird und bestimmt den Kontrast im Gesamtbild:

$$TE_{eff} = ED \cdot \frac{EZ + 1}{2}.$$

Vorteile einer Turbo Spin Echo Sequenz sind zum einen die kürzere Messzeit im Vergleich zur Spin Echo Sequenz zum anderen sind Suszeptibilitätsartefakte geringer als in der Spin Echo Sequenz. Hinzukommend ist bei gleicher Messzeit, eine höhere Auflösung oder ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis möglich als bei der Spin Echo Sequenz.

Abnahme des Signal-Rausch-Verhältnisses durch Reduktionsfaktor  $R$ :

$$SNR = \frac{1}{\sqrt{R}}$$

#### 4.7.1 Bildkontrast

Wir verwendeten für die Fettgewebmessungen eine Protonendichte (PD)-Wichtung der TSE-Sequenz mit Wassersuppression (ws), um das Fettgewebe (besitzt eine sehr hohe Protonendichte) optimal darzustellen. In der PD-Wichtung werden eine kurze TE- und eine lange TR-Zeit gewählt, sodass Gewebe mit langem  $T_1$  durch das lange TR eine relativ hohe Anfangsmagnetisierung erhalten. Die  $T_2$ -Relaxation ist geringer durch die kurze TE-Zeit. Denn, die TR bestimmt den Grad der  $T_1$ -Wichtung und TE den Grad der  $T_2$ -Wichtung. (Nitz and Runge 2007)

Der Einfluss der  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationszeiten auf die Transversalmagnetisierung und den Bildkontrast wird somit gering gehalten. Fett hat im Vergleich mit anderen Geweben eine relative kurze  $T_1$ -Relaxation. Daher kann eine gute Intensität des Fettsignals bei einer konventionellen TSE erzielt werden.

TSE-Sequenzen ohne Wassersuppression haben einen wesentlich schlechteren Kontrast zwischen Fettgewebe und anderem Gewebe. Wasser und Partialvolumen erscheinen hierauf mit ähnlichem Grauwertbereich im Histogramm. (Peng, McColl et al. 2007) Dies macht eine automatische Segmentierung sehr kompliziert. Daher wählten wir eine TSE-Sequenz mit Wassersuppression, um diesen störenden Einfluss zu minimieren.

#### 4.7.2 Bewegungsartefakte der Turbo Spin Echo Sequenz

Typische resultierende Artefakte sind sogenannte Verschmierungen (aperiodische Abbildungen, z.B. Lidschluss) und Geisterbilder (quasiperiodische Abbildungen, z.B. Atmung) als Fehlregistrierungen korrespondierender Strukturen im MR-Bild. Geisterbilder erscheinen oft als Konturen des Objektes, welche gegenüber dem Originalbild in Phasenkodierrichtung genau um die Hälfte des FOV verschoben sind. (Honal 2010)

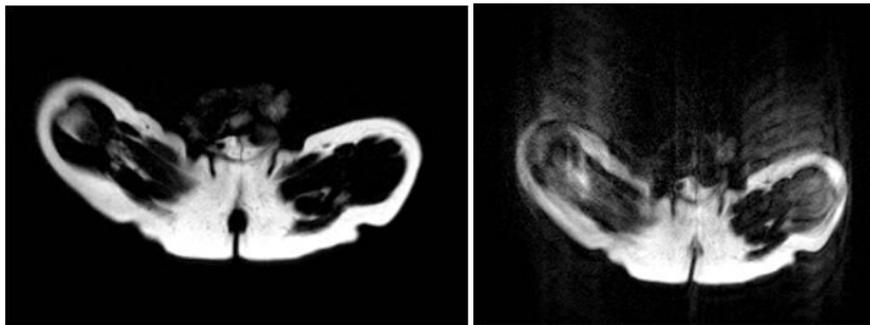


Abbildung 3: MRT der proximalen Oberschenkel rechts ohne, links mit Bewegungsartefakten (sog. Geisterbilder).

Bei periodischen Bewegungen wie der Atmung befindet sich der Brustkorb in mehreren, gleichmäßig voneinander entfernten Phasenkodierschritten in der Einatmungsphase. In den dazwischen liegenden Schritten ist er in der Ausatmungsphase. Dies erzeugt eine quasiperiodische Fehlkodierung: Der Brustkorb erscheint örtlich versetzt im MR-Bild. (Hendrix and J. 2003) Da in der TSE mehrere Fourier-Zeilen des K-Raums in einer TR gemessen werden, aber nicht alle Daten einer Schicht simultan, führt eine Veränderung des Orts der entsprechenden anatomischen Struktur zu einer Fehlregistrierung bei der räumlichen Kodierung. Die Fourier-Transformation eines solchen Rohdatensatzes führt zu unscharfen Darstellungen oder Geisterbildern. (Nitz and Runge 2007)

Signalreiche Strukturen, wie subkutanes Fett, verstärken die Darstellung von Geisterbildern.

#### 4.8 Propeller Turbo Spin Echo

Das Periodically Rotated Overlapping ParalleL Lines with Enhanced Reconstruction (Propeller)-Verfahren ist eine TSE-Methode, die durch die Fähigkeit der Reduktion von Bewegungsartefakten gekennzeichnet ist. (Pipe 1999; Hirokawa, Isoda et al. 2008)

Die Datenerhebung basiert auf einer selbstnavigierenden Turbo Spin Echo Sequenz, bei der der K-Raum mit um das Zentrum rotierenden rechteckigen Streifen  $N$  (= *blades/strips*, jeder enthält  $L$  parallel lineare Phasenkodierzeilen) abgedeckt wird.

Die *blades* werden nach jeder Spinanregung gedreht und rotieren nacheinander mit einem steigenden Winkel im K-Raum:

$$d \propto \frac{\pi}{N}.$$

(Pipe 1999)

Auf diese Weise zeichnet der Rohdatensatz ein kreisförmiges Zentrum mit dem Durchmesser  $L/FOV$  im K-Raum, siehe dazu Abbildung 7(b). Jede Akquisition bedeckt einen rechteckigen Datenstreifen des K-Raums, während sie das Zentrum des K-Raums durchschreitet. Dieser rechteckige Bereich wird Propeller genannt. Die zentrale Scheibe im K-Raum mit dem Durchmesser  $L/FOV$  wird von jeder *blade* wiederholt abgetastet und kann als 2D-Navigator verwendet werden. In jedem Echozug sind so 2D-Navigator-Informationen enthalten, daher wird diese Methode auch als selbstnavigierend bezeichnet.

Vorausgesetzt wird, dass sich im Zentrum des K-Raums die meisten Informationen befinden. Bei höheren räumlichen Frequenzen verringert sich die Überlappung und periphere Rohdaten aus dem K-Raum werden durch einen einzigen Datenstreifen gemessen. Für diese zirkuläre Abtastung (isotropische Auflösung) wird demnach ein rundes FOV angenommen.

Nur ein Teil des K-Raums wird für den Rahmen akquiriert. Nachdem ein Rahmen akquiriert wurde, wird der Akquisitionswinkel erhöht und der nächste Rahmen gescannt. Diese Prozedur wird immer weitergeführt.

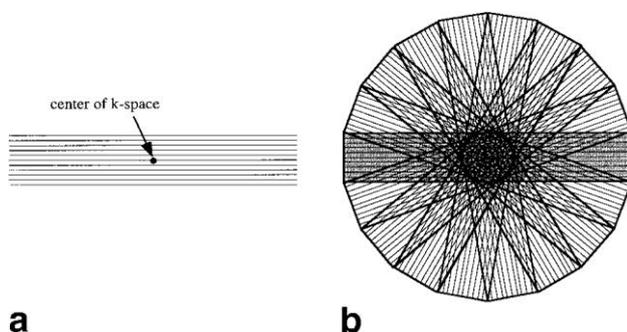


Abbildung 4 Pipe, Motion correction with PROPELLER MRI: Application to head motion and free-breathing cardiac imaging, *Magnetic Resonance in Medicine* 42:963–969 (1999): (a) ein einzelner Datenstreifen (blade) (b) Modell einer PROPELLER Datensammlung

Dadurch, dass die Daten der *blades* mit den Daten des Zentrums des K-Raums verglichen werden, können Bewegungen des Untersuchten erfasst und bei der Bildrekonstruktion berücksichtigt werden. Der Vergleich zweier Datenstreifen hinsichtlich ihrer Daten des Zentrums des K-Raums ermöglicht es, Bewegungen des Patienten zwischen der Aufnahme zweier Datenstreifen zu ermitteln. Diese Information kann in der Bildrekonstruktion verarbeitet werden, wodurch es möglich ist, Bewegungsartefakte in den Bildern zu minimieren. (Pipe 1999)

#### 4.8.1 Bildrekonstruktion

Die PROPELLER-Methode ist eine nicht kartesische Bildgebungsmethode, die eine ausführliche Bildrekonstruktion erfordert. Die Datengröße  $M_n$  von jedem Datenstreifen im Zentrum des K-Raums, die in einem Gitter eines Kartesischen Koordinatensystems  $R$  eingebettet ist, kann als durchschnittlicher K-Raum Rohdatensatz  $M_A$  verwendet werden. Der durchschnittliche Rohdatensatz  $M_A$  kann dann als Referenzbild bei der Bildrekonstruktion genutzt werden.

Grundlage ist, dass Verschiebungen eines Objekts in der Bildebene identische Verschiebungen in seiner Fourier-Transformation im K-Raum produzieren.

Ein Verfahren zur Bildrekonstruktion ist die *Gridding*-Methode (deut.: Gitter). Beim „*Gridding*“ wird jeder Datenpunkt bzw. der durch Wichtung korrigierte Datenpunkt einer Faltung unterworfen und auf ein geeignetes kartesisches Gitter projiziert. Dieser nun kartesisch vorliegende Rohdatensatz wird dann mittels einer 2D-Fast-Fourier-Transformation (2D-FFT) in den Bildraum transformiert. Indem das Ergebnis dieser FFT durch den Fourier-transformierten Faltungskern geteilt wird (inverse Faltung bzw. Entfaltung), kann das erwünschte Bild erhalten werden. (Jackson, Meyer et al. 1991)

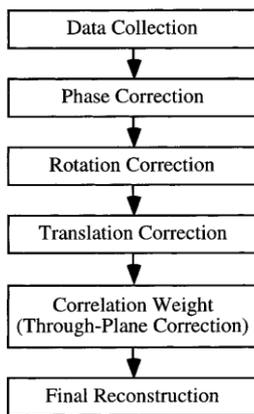


Abbildung 5 Pipe, Motion correction with PROPELLER MRI: Application to head motion and free-breathing cardiac imaging, Magnetic Resonance in Medicine 42:963–969 (1999): Diagramm der Bildrekonstruktion der durch PROPELLER gesammelten Daten

**Phasenkorrektur (Phase Correction):**

Zunächst erfolgt eine Phasenkorrektur. Dies ist ein notwendiger Schritt, um sicher zu gehen, dass der Punkt der Rotation auch das Zentrum des K-Raums war, bevor die Daten der blades kombiniert werden können. Dies ist vor allem bei höheren Frequenzen von Bedeutung.

Da der Punkt der Rotation in Realität aufgrund eines unvollständigen Gradientenausgleichs nicht genau dem Zentrum des K-Raums entspricht, kommt es zu einer linearen Phasenvariation bei jeder blade.

Um dies zu korrigieren wird jeder Pixel des entstandenen Bildes mit dem entsprechenden Pixel eines Phasenreferenzsignals (Phasenkorrektursignal) multipliziert. Das Phasenreferenzsignal wird erhalten, indem jeder Datenstreifen kopiert, durch eine pyramidale Funktion gefenstert wird und die resultierende Phase von dem originalen Datensatz entfernt wird. Anschließend folgt die 2D-Fast-Fourier-Transformation der gefensterten Daten. (Pipe 1999) Die Phase des erhaltenen niedrig aufgelösten Bildes bildet die Phasenreferenz. Dieses korrigierte Bild wird dann mittels 2D-Inverser-Fast-Fourier-Transformation (IFFT) in den Frequenzraum rücktransformiert. (Pipe 1999)

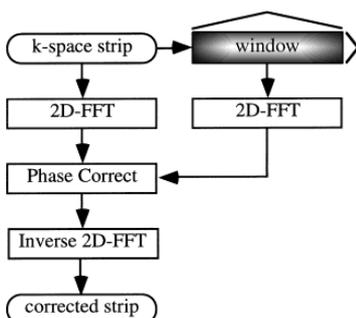


Abbildung 6 Pipe, Motion correction with PROPELLER MRI: Application to head motion and free-breathing cardiac imaging, Magnetic Resonance in Medicine 42:963–969 (1999): Phasenkorrektur für jeden Datenstreifen bei der PROPELLER Rekonstruktion

**Verschiebungskorrektur (*Bulk Rotation Correction*):**

Verschiebungen eines Objekts im Bildraum produzieren identische Verschiebungen in seiner Fourier – Transformation im K-Raum.

Die Rotation des Objektes wird berechnet und durch Kombinieren der Daten des Zentrums des K-Raums mit einem durchschnittlichen Datensatz  $M_A$  entfernt. Für jeden Datenstreifen wird die Korrelation von  $M_A$  und  $M_n$  als eine Funktion des Rotationswinkels gemessen. Diese Korrelation ist am stärksten, wenn jeder Wert von  $M_n$  und  $M_A$  zunächst mit seiner Distanz vom K-Raum zum Quadrat-Ursprung multipliziert wird. (Pipe 1999) Nach weiteren Berechnungen mit der Korrelation, kann man den Rotationswinkel für jeden Datenstreifen ermitteln. Nun können die betreffenden Datenstreifenkoordinaten im kartesischen Koordinatensystem  $R$  rotiert werden, bis sie zu der berechneten Rotation des Objekts zur Zeit der Datenerfassung passen. Diese rotierten Koordinaten werden dann zur Übersetzungskorrektur, zum Korrekturgewichtsalgorithmus und zur finalen Rekonstruktion verwendet. (Pipe 1999)

**Übersetzungskorrektur (*Bulk Translation Correction*):**

Die Übersetzung des Objektes zwischen den Flügeln wird berechnet und entfernt durch das Kombinieren der Daten des Zentrums des K-Raums mit einem durchschnittlichen Datensatz  $M_A$ . Die Übersetzungskorrektur erfolgt also wie die Rotationskorrektur mit Hilfe eines durchschnittlichen Datensatzes. Hierfür wird allerdings der gesamte durchschnittliche Rohdatensatz  $D_A$  eingesetzt. Der Übersetzungsfehler zwischen Referenzbild und des vorliegenden Bildes kann durch Zusammenfalten des rekonstruierten Referenzbildes  $D_A$  und des rekonstruierten vorliegenden Bildes  $D_n$  errechnet werden. Zusammenfalten im Bildbereich bedeutet ein Multiplizieren im K-Raum. Der Übersetzungsfehler kann dann nach einer inversen Fourier-Transformation dieses Produkts und nach Bestimmung des Maximumwertes ermittelt werden. Der K-Raum Datensatz wird durch Verwendung der korrespondierenden Phase, berechnet durch den ermittelten Übersetzungsfehler, korrigiert. (Dogdas and Quanzheng)

**Korrelation:**

Nun werden die rotierten und übersetzten Daten miteinander korreliert. Bei einer niedrigen Korrelation zwischen Datenstreifen wird angenommen, dass eine signifikante Bewegung,

eine unkorrigierte Bewegung oder ein anderer Artefakte produzierender Faktor in der finalen Rekonstruktion störte. (Pipe 1999) Daher kann man eine auf der Korrelation basierende Wichtung für jeden Datenstreifen berechnen und mit den Daten jedes Datenstreifens multiplizieren. Auf diese Weise können Artefakte abgeschwächt werden.

#### **Finale Bildrekonstruktion:**

Die finale Bildrekonstruktion beinhaltet das *Gridding*, das Einbetten des Datensatzes in das kartesische Gitter, die Fourier-Transformation des Ergebnisses und die Signalkorrektur nach dem *Gridding*-Prozedere, was zu einem besseren SNR führt. (Pipe 1999)

Die Datenerhebung mit der PROPELLER Sequenz dauert durch die Überabtastung des Zentrums des K-Raums mindestens 50% mal länger als die konventionelle TSE. (Tamhane and Arfanakis 2009) Dagegen hat sie durch die reduzierte periphere Datenakquisition, welche mehr Informationsaufnahme im K-Raum-Zentrum in einer bestimmten Zeit erlaubt, Vorteile im Signal-Rausch-Verhältnis (SNR). (Wang, Huang et al. 2005)

## 4.9 Parallele Bildgebung: GRAPPA

Die parallele Bildgebung ist eine Technik zur Verkürzung von Messzeiten ohne Verlust der Ortsauflösung. Wesentlicher Vorteil der parallelen Bildgebung ist die Reduktion von Bewegungsartefakten. (Forbes, Pipe et al. 2002)

In unserem Messprotokoll wurde die parallele Bildgebung auf Basis des GRAPPA- (*Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition*) Algorithmus angewandt.

Grundlage sind mehrere Empfangskanäle einer Spule, die verschiedene Bereiche des Rohdatensatzes des K-Raums empfangen. Die Anordnung mehrere Empfangskanäle wird „Array“ genannt. Die Zeitersparnis gegenüber konventionellen Aufnahmen gelingt hierbei durch eine regelmäßige Unterabtastung des K-Raums mit einem Reduktionsfaktor  $R$ , also indem die Anzahl der akquirierten Zeilen im K- Raum verringert wird. Durch Akquisition von nur jeder zweiten oder dritten Zeile ( $R = 2$ ,  $R = 3$ ) kann die Bildgebung um einen Reduktionsfaktor von 2 oder 3 beschleunigt werden.

Dadurch geht allerdings zunächst die im K-Raum kodierte Ortsinformation verloren. Die Achsen des K-Raums  $k_x$  und  $k_y$  beschreiben die Ortsfrequenz. Der Abstand zwischen benachbarten K-Raum-Zeilen vergrößert sich von  $\Delta k_y$  auf  $R\Delta k_y$ , wodurch sich das FOV in Phasenkodierrichtung um den Faktor  $R$  reduziert. Zur Kompensation der fehlenden räumlichen Kodierung im K-Raum erfolgt die Rohdatenaufnahme gleichzeitig (= parallel) mit mehreren Spulen, wobei die einzelnen Spulen über eine räumlich unterschiedliche Sensitivität verfügen müssen. (Honal 2010) Die Darstellung von Objekten, die größer als das FOV sind, führt zu Einfaltungsartefakten, die durch die spezielle GRAPPA-Technik behoben werden. Die entstehenden MR-Bilder zeigen später eine Gewichtung je nach Sensitivität der Spulen. Entscheidend ist, dass für die Bildrekonstruktion die örtliche Empfindlichkeitscharakteristik der Spulen bekannt ist. Die Resultate aus den Sensibilitätsunterschieden der einzelnen Empfangskanäle der Spulen werden zur Berechnung der Bildrekonstruktion genutzt. Bei der GRAPPA-Technik wird die Sensitivität der Spulen automatisch während der Messung berechnet.

Durch die GRAPPA-Methode kann entweder die Messzeit bei gleichbleibender Bildqualität verkürzt werden oder eine höhere Auflösung bei gleichbleibender Messung erzielt werden.

## 5 Methoden

Die Studie „*The Impact of Nutritional Fatty acids during pregnancy and lactation for early human Adipose Tissue development*“ (INFAT – Studie) wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (Nr. 1479/06/2006/2/21) bewilligt. Bei allen klinischen Untersuchungen wurden für patientenbezogene Daten die Empfehlungen des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki, in der vom Weltärzteverband bei seiner 52. Generalversammlung 2000 beschlossenen revidierten Fassung) beachtet.

Die Eltern der Säuglinge wurden nach einem von der Ethikkommission genehmigtem Protokoll aufgeklärt und unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung.

### 5.1 Studien – Design

Die Untersuchungen sind Teil der seit Juli 2006 am Ernährungsmedizinischen Institut der Technischen Universität München durchgeführten INFAT – Studie. Diese randomisierte kontrollierte Interventionsstudie beurteilt die Bedeutung von Omega-3-Fettsäuren in der Ernährung schwangerer Frauen für die kindliche Fettgewebsentwicklung im ersten Lebensjahr.

### 5.2 Kollektiv

Von den 196 gesunden Säuglingen der INFAT – Studie nahmen 53 an MRT-Messungen teil. Hierbei wurde jeder Säugling zum ungefähren Zeitpunkt 6. Woche und 4. Monat untersucht. Das durchschnittliche Alter der Säuglinge betrug 76 Tage (22-138).

Bei 32 von den 53 Säuglingen (60,4%) gelangen die Untersuchungen mit 4-5 Wiederholungen, während die Kinder schliefen (ca. 21 Uhr). In der Altersgruppe um die 6. Woche konnten 22 der 35 Säuglinge (62,8%) gescannt werden. In der Altersgruppe ca. 4. Monat dagegen 10 von 18 Säuglingen (55%).

### 5.3 Technische Daten

1,5 Tesla MR-Scanner

<b>Sequenz</b>	<b>TSE</b>	<b>PROPELLER</b>
<b>Akqu.-Zeit [min:sec]</b>	04:56	07:24
<b>TE [ms]</b>	14	47
<b>TR [ms]</b>	2416	2770
<b>Echozüge/ETL (Flipwinkel)</b>	5	9
<b>Pixelgröße [mm]</b>	0,9 x 0,9 x 6	1,1 x 1,1 x 6
<b>Prozentuales Phase sampling</b>	75%	100%
<b>Bandbreite [Hz/Pixel]</b>	130	345
<b>Scanvolumen [cm<sup>3</sup>]</b>	26 x 34 x 60	35 x 35 x 60
<b>Schichtabstand [mm]</b>	1,0	1,0
<b>Parallele Bildgebung</b>	GRAPPA R = 2	GRAPPA R = 2

Tabelle 2 Technische Daten der verwendeten Sequenzen am 1,5 T MR-Gerät

## 6 Phantomstudien

Die Phantomstudien mithilfe eines aus Schweinefett gebastelten Phantoms, zur Simulation eines kindlichen Torsos mit subkutanen und intraabdominellen Fettgewebe, dienten der Validierung der oben vorgestellten Methode. Durch die Phantomstudien sollte zudem der für die Auswertung der MR-Bilder optimale Grenzwert identifiziert werden.

### 6.1 Vorbereitung

Zur Herstellung des Phantoms wurden zwei flüssigkeitsgefüllte Plastikbeutel mit einer wechselnden Anzahl von Schweinefettstreifen von 2-4mm Dicke und circa 5cm Breite umwickelt. Ein Streifen Fett wurde zur Darstellung des intraabdominellen Fettgewebes zentral in das Phantom integriert. Innerhalb dieses Modells befand sich außerdem ein mit einem Beatmungsbeutel verbundener aufblasbarer Ballon. Durch rhythmisches Aufpumpen dieses Ballons mit dem Beatmungsbeutel konnte so eine Simulation der verschiedenen Atemlagen und des entsprechenden Drucks auf das Fettgewebe erreicht werden. Angeschlossen wurde weiterhin eine Pumpe, die dem Phantom die Luft zwischen den Fettstreifen entzog, sodass ein dichtes Aufeinanderliegen gewährleistet wurde.

Für die CT-Untersuchungen wurde statt Plastikbeuteln ein Kissen verwendet, da dadurch ein besserer Gewebekontrast hergestellt werden konnte.

Auf diese Weise wurden zehn verschiedene Phantome mit unterschiedlicher Anzahl an Fettstreifen hergestellt. Das Volumen der einzelnen Fettstreifen wurde zu Beginn mit der Wasserverdrängungsmethode bestimmt, das Gewicht gewogen. Diese Ergebnisse wurden in nachfolgenden Berechnungen als Referenzwerte angenommen.



Abbildung 7 Phantom

## 6.2 MRT Protokoll

Das Ganzkörper-MRT wurde mit einem MR-Hochfeldgerät von 1,5 Tesla „Magnetom Avanto“ (Siemens Health Care, Erlangen) aufgenommen und mit niedrigem Gradienten und Mehrkanal-Spulen für Wirbelsäule und Abdomen durchgeführt.

Die konventionelle TSE Sequenz war eine PD-gewichtete TSE Sequenz mit Wassersuppression. Durch die lange TR und eine kurze TE konnten Gewebe mit hoher Protonendichte, insbesondere Fettgewebe, signalreich dargestellt werden. Die TE hatte eine Dauer von 14ms und die TR von 2416ms. Die Echozuglänge betrug 5 und die Bandbreite belief sich auf 130 Hz/px. Angewandt wurde eine parallele Bildgebung nach dem GRAPPA-Algorithmus mit einem Reduktionsfaktor von  $R = 2$ . Somit wurde ein Scanvolumen von  $26 \times 34 \times 60\text{cm}^3$  abgetastet mit einer räumlichen Auflösung (Voxelgröße) von  $0,9 \times 0,9 \times 6\text{mm}^3$  in 4:56 min. Die Schichtdicke betrug 6mm, der Schichtabstand 1mm.

Die Akquirierung der Propeller TSE-Sequenz dauerte 7:24 min, wobei die TE eine Dauer von 47s und die TR eine Dauer von 2770s hatte. Die Echozuglänge ergab 9 und die Bandbreite hatte 345 Hz/px. Angewandt wurde auch hier eine parallele Bildgebung nach dem GRAPPA-Algorithmus mit einem Reduktionsfaktor von  $R = 2$ . Es wurde ein Scanvolumen von  $35 \times 35 \times 60\text{cm}^3$  mit einer räumlichen Auflösung (Voxelgröße) von  $1,1 \times 1,1 \times 6\text{mm}^3$  abgetastet. Die Schichtdicke betrug auch hier 6mm, der Schichtabstand 1mm.

Die Einstellung und Planung der Schicht erfolgte durch sagittale *Localizer* (schnelle erste MRT zur Lageorientierung und Planung) in der TSE Sequenz.

Jede Sequenz wurde drei- bis viermal wiederholt und fand mit vier verschiedenen Fettdicken statt. Dabei wurde je eine Sequenz ohne Atembewegungen durchgeführt und darauffolgend eine mit simulierter Atembewegung.

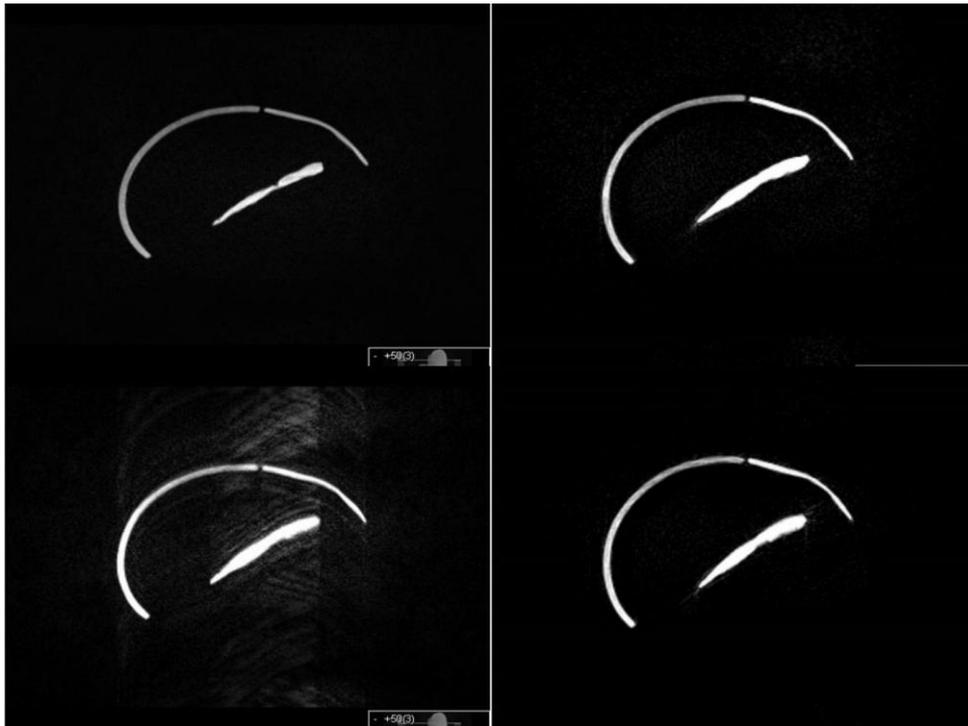


Abbildung 8 (1) TSE, (2) PROPELLER, (3) TSE mit Atemsimulation, (4) PROPELLER mit Atemsimulation

### 6.3 CT

Nach Abschluss der MRT-Untersuchungen am Phantom folgten CT-Untersuchungen mittels eines 256-row multidetector CT-Geräts (Philips, Eindhoven, Netherlands) mit einer Auflösung von  $0,25 \times 0,25 \times 0,67 \text{ mm}^3$ . Nach exakter Positionierung, begann die Messung mit Berechnung der Bilder im Knochenfenster. Hierbei fand keine Atemsimulation statt.

## 7 Säuglingsstudien

### 7.1 Vorbereitungen MRT

Die MR-Untersuchungen fanden abends statt, sodass die frisch gestillten Säuglinge schliefen. War der Schlaf innerhalb einer Stunde nicht möglich, wurde die Untersuchung in Abhängigkeit von der Toleranz und Kooperationsbereitschaft der Mutter abgebrochen. Eine Sedierung der Säuglinge wurde nicht vorgenommen. Für die Untersuchung wurden die Kinder in eine gepolsterte Plastikwanne gelegt und eine große Oberflächenspule, ausgerichtet in Längsrichtung, eingesetzt.

### 7.2 MRT Protokoll

Das Ganzkörper-MRT wurde in einer leisen „Flüstersequenz“ (*silent mode*) und mit niedrigem Gradienten durchgeführt. Es wurden Mehrkanal-Spulen für Wirbelsäule und Abdomen verwendet und das Messprotokoll identisch mit dem der Phantomstudien absolviert.

Die konventionelle TSE Sequenz war eine PD-gewichtete TSE mit Wassersuppression. Bei den 3 älteren Kindern (über 65 Tage alt) wurde der Schichtabstand von sonst 1mm auf 2mm erweitert, da die Scanlänge auf 70cm vergrößert werden musste.

Jede Sequenz wurde drei- bis viermal zu Reproduzierbarkeitsmessungen wiederholt.

Bei sieben Säuglingen wurde außerdem die HASTE-Sequenz versucht. Aufgrund des hohen Geräuschpegels sind jedoch alle Kinder während der Messungen aufgewacht und es konnte keine verwertbaren Daten erhoben werden.

## 8 Auswertung der MRT-Bilder

Die Auswertung der MRT-Datensätze wurde von der Autorin dieser Dissertation ohne Kenntnis über die jeweilige Omega-3-Fettsäurensupplementierung vorgenommen.

Zu Auswertung der MRT-Datensätze wurden zwei verschiedene Computerprogramme verwandt. Beide Programme sind Bildbearbeitungsalgorithmen zur Segmentierung und Quantifizierung verschiedener Gewebe. Die Bearbeitung fand direkt und im MR-Bild statt.

Unter Segmentierung versteht man die Aufteilung der Bildpunkte einer Bildszene in Cluster, gemäß vorher definierten Ähnlichkeitskriterien. Cluster sind also Ansammlungen von Bildpunkten, die identische oder ähnliche Merkmale aufweisen. Die Menge aller Bildpunkte eines Bildes lässt sich auf Cluster verteilen. (Friedlinger, Schroder et al. 1999)

Die Auswertungen der Fettvolumina der verschiedenen Phantome und der Säuglinge wurden mit beiden Programmen vorgenommen. Diverse Studien konnten darlegen, dass die (semi-) automatische Grenzwert-basierte Segmentierung schnelle und exakte Ergebnisse zur Fettgewebsbestimmung liefert sowie Anwendungsfehler reduziert. (Harrington, Thomas et al. 2002; Peng, McColl et al. 2007; Bonekamp, Ghosh et al. 2008; Kullberg, Johansson et al. 2009; Schwenzer, Machann et al. 2010) Im Gegensatz zu manuellen Segmentierungen, die langsam und mit vielen (Anwender-) Fehlern behaftet sind. (Elbers, Haumann et al. 1997; Thomas, Saeed et al. 1998; Peng, McColl et al. 2007)

Fettgewebe besteht zu 80% aus Triglyzeriden, zu 18% aus Wasser und zu 2% aus Proteinen.

Die Literatur besagt, dass die Dichte des Fettgewebes als konstant angesehen werden kann und sie üblicherweise mit einem Wert von  $0,9196 \text{ g/cm}^3$  angegeben wird. (Brennan, Whelan et al. 2005) Aus diesen Informationen ließe sich die Fettmenge des untersuchten Objekts mit Fettvolumen  $[\text{cm}^3] \times 0,9196 \text{ g/cm}^3 \times 80\%$  bestimmen

## 8.1 Auswertung der Phantomstudien

### 8.1.1 Threshold-basiertes Programm

Die Daten werden auf eine offline Workstation (MAC Pro) übertragen und mittels eines IDL-basierten (Interactive Display Language, Creaso, Gliching) selbstprogrammierten Programms ausgewertet. Das Programm wurde von der „Musculoskeletal Quantitative Imaging Research Group“ der University of California in San Francisco (UCSF) entwickelt. (Carballido-Gamio, Belongie et al. 2004; Carballido-Gamio, Bauer et al. 2005; Bauer, Krause et al. 2006; Burghardt, Kazakia et al. 2007)

Grundlage ist hier die Schwellenwert-basierte Segmentierung. Bei der Segmentierung eines einzelnen Schichtbildes ist die Information, die ein Pixel liefert, ein Grauwert. Bei der Grauwertdiskriminierung (*Thresholding*) wird jener Grauwert angegeben, der die Grenze zwischen Objekt und Hintergrund definiert, der Schwellenwert. Der optimale Schwellenwert, der das Fettgewebe isoliert, kann durch ein Grauskala-Histogramm abgeschätzt werden. Die Verteilung der Intensität der Fettgewebe-Voxel ähnelt hierbei der Gauß-Glocke. Als *threshold* (Schwellenwert) wird jeweils der Intensitätswert gewählt, der auf der Abszisse die untere Grenze der zu analysierenden Grauwerte bildet. Vorausgesetzt wird hier, dass Strukturen ähnlicher Intensität dem gleichen Gewebetyp entsprechen. Fettgewebe stellt sich in den MR-Bildern beider MRT-Sequenzen in einer hohen Intensität bzw. hell dar, mit einer Kontur, welche den äußeren Rand des subkutanen Fettgewebes darstellt.

Die Level Set Methode erzeugt ein skalares Feld, bei dem die positive Werte im untersuchten Objekt und die negativen Werte außerhalb des Objektes sind. Nach der Initialisierung geht die numerische Level Set Methode schrittweise durch die Bilder.

Das Programm auf Basis eines *Thresholdings* arbeitet semiautomatisch. Der *threshold* kann manuell eingestellt werden. Ein „*intensity level-tool*“ wurde verwendet um den Signalintensitätswert auszuwählen, der dem Fettgewebe entspricht.

Wir variierten den *threshold* mit den Werten 150, 250 und 350, um den optimalen Schwellenwert zu bestimmen. Nach Angabe des jeweiligen *thresholds* wurden die ROIs (*Regions of interest*) durch das Programm automatisch eingezeichnet.

Jede Schicht wurde visuell überprüft und eine manuelle Korrektur erfolgte im Anschluss. Entfernt werden Partialvolumeneffekte und durch Atemsimulation bedingte Artefakte. Das

Volumen aller ROIs wurde durch das Programm berechnet. Außerdem wurde der COUNT-Wert angegeben, als Aussage über die Anzahl der Pixel in einer ROI. Der Pixel count wurde mit der Voxelgröße ( $mm^3$ ) multipliziert um das Fettvolumen ( $cm^3$ ) zu erhalten.

Die Dauer der Segmentierung einer MR-Sequenz (ungefähr 100 Schichten) einer Phantommessung betrug ungefähr 20 Minuten.

#### 8.1.1.1 CT – Bilder

Die CT-Bilder wurden mit dem semi-automatischem Programm ausgewertet. Hierbei war ein *threshold* von 140 HU notwendig. Nach Auswahl der negativen Bereiche wurde der *threshold* auf 0 HU angehoben. Das Volumen der ROIs wurde durch das Programm angegeben.

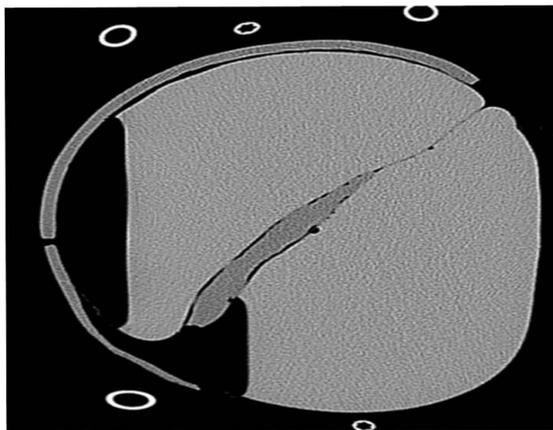


Abbildung 9 CT-Bild des Phantoms

#### 8.1.2 Automatisches Programm

Mit diesem selbstprogrammiertem Programm war es möglich die MR-Bilder schneller, in ungefähr 15 Minuten, auszuwerten.

Es wurde als Plug-In in ImageJ eingeführt. (Rasband, W.S., ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>, 1997-2009) Dieser Plug-In kombiniert den ITK-basierten Algorithmus mit den Optionen von ImageJ. Das Programm führt nacheinander die Schritte Bias-Feld-Effektkorrektur, Parameterfeststellung für k-Means Clustering, k-Means Clustering und Auffinden von Fettgewebe durch aktive Konturen zur Segmentierung durch.

Zum Berechnen und Korrigieren des Bias-Felds enthielt der Algorithmus eine Bias-Feld-Effektkorrektur, bereitgestellt durch das *Insight Segmentation and Registration Toolkit ITK*. (Yoo, Ackerman et al. 2002) Für die Segmentierung nahmen wir den k-Means Clustering Algorithmus in 3D. Das k-Means Clustering ist ein nicht-überwachtes partitionierendes Clusterverfahren, das die Bildpunkte in verschiedene Gruppen  $k$ , basierend auf ihre Entfernung zueinander, aufteilt.

Nach der Initialisierung mit der Auswahl der Clusterzentren, wird jedes Objekt dem ihm am nächsten liegenden Clusterzentrum (Schwerpunkt) zugeordnet. Nachfolgend werden für jedes Cluster die Clusterzentren neu berechnet. Diese Schritte werden wiederholt.

Der Algorithmus setzt voraus, dass die Datenfunktionen einen Vektorraum bilden und versucht ein natürliches Clustering unter ihnen zu finden. Wir teilten unsere Bildpunkte in drei verschiedene Gruppen ein. Das Programm führte nun die modellbasierte Segmentierung mit aktiven Konturen durch. Nach Adjustierung des Kontrastes und Starten des Segmentationsbefehls, zeichnete das Programm automatisch mithilfe aktiver Konturen die Fettregionen ein. Dabei wird die aktive Kontur (nach dem *Snake-Modell*) erst außerhalb des Segments initialisiert. Durch Energieminimierung verformt sie sich dann dynamisch zum Objekt hin, bis sie mit den exakten Objektgrenzen übereinstimmt. Wir nahmen zwei aktive Konturen. Eine, um das Objekt von außen zu begrenzen, die zweite, die innerhalb des Objekts platziert wurde, um das Objekt von innen zu begrenzen.

Danach kann der Benutzer einen Standard-Grenzwert auswählen, um das Volumen der ROI zu bestimmen. Die Voxelgröße kann für die TSE- ( $0,9 \times 0,9 \times 6\text{mm}^3$ ) und die PROPELLER TSE-Sequenz ( $1,1 \times 1,1 \times 6\text{mm}^3$ ) manuell eingegeben werden.

Eine visuelle Kontrolle jeder Schicht und manuelle Korrektur folgt der automatischen Segmentierung. Das Programm gibt nun das Volumen der ROIs in  $\text{cm}^3$  und das Volumen in einem Voxel an.

## 8.2 Auswertung der Säuglingsstudien

Die Auswertungen des totalen Fettgewebsvolumens (total adipose tissue, TAT) erfolgten analog zu den Auswertungen der Phantomstudien.

Nachdem durch die Phantomstudien ein optimaler *threshold* von 250 quantifiziert wurde, wurde dieser für die Auswertungen der Säuglingsstudien verwendet.

### 8.2.1 Semiautomatisches Programm

Nach Angabe des *thresholds* von 250 wurden die ROIs durch das Programm eingezeichnet. Daraufhin wurde alle Areale unter  $25\text{mm}^3$  Volumen ausgeschlossen. Eine manuelle Korrektur erfolgte im Anschluss. Entfernt wurden Bewegungsartefakte, Partialvolumeneffekte und atembedingte Artefakte. Der Mageninhalt (Muttermilch) erschien aufgrund des hohen Fettgehalts in einem ähnlichen Intensitätslevel wie das Fettgewebe und musste daher auch manuell heraus gelöscht werden. Das Volumen in  $\text{cm}^3$  der identifizierten ROIs wurde durch das Programm berechnet.

Die Auswertung einer MR-Sequenz eines Säuglings dauert ungefähr 15 Minuten.



Abbildung 10 Auswertung der MR-Bilder mit semiautomatischem Programm

### 8.2.2 Automatisches Programm

Nach Adjustierung des Kontrastes und Starten des Segmentationsbefehls zeichnete das Programm automatisch die Fettregionen ein. Die Voxelgröße konnte für die TSE- und die PROPELLER TSE-Sequenz manuell eingegeben werden.

Eine manuelle Korrektur, wie beim semiautomatischen Programm, folgte. Das Programm gab danach das Volumen der ROIs in  $\text{cm}^3$  und das Volumen in einem Voxel an.

Die Auswertung einer MR-Sequenz eines Säuglings dauerte ungefähr 7 Minuten.

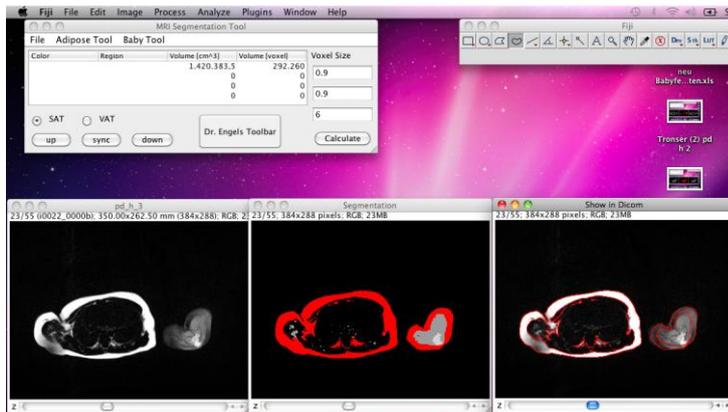


Abbildung 11 Auswertung der MR-Bilder mit automatischem Programm

### 8.2.3 Arme und Rumpf

Des Weiteren erfolgte eine selektive Auswertung der Arme. Hierfür wurde die subkutane Fettdicke in cm von der zentralen Bizeps- und Trizepsregion am linken Oberarm bestimmt.

Die Segmentierung wurde mit der Bildverarbeitungssoftware OsiriX (Mac OS X) an den jeweiligen PROPELLER-Sequenzen (war diese nicht vorhanden, wurde mit der konventionellen TSE-Sequenz gearbeitet) durchgeführt. Nach Lokalisation der Mitte des Oberarms konnte dann die Dicke des subkutanen Fettgewebes am Arm gemessen werden.



Abbildung 12 Auswertung der Arme mit OsiriX

Um nun die Auswertung auf den Rumpf der Säuglinge zu beschränken, wurden die PROPELLER TSE-Bilder mit dem semi-automatischem Programm bearbeitet. Dazu wurden die Bilder mit einem *threshold* von 250 segmentiert, wobei die Segmentierung auf den Rumpf der Säuglinge begrenzt wurde.

#### 8.2.4 Subkutane und intraabdominelle Fettdepots

Nun erfolgte eine qualitative Auswertung des Fettvolumens, indem das subkutane Fettgewebe (*subcutaneous adipose tissue*, SAT) und intraabdominelle Fettgewebe getrennt (*intraabdominal adipose tissue*, IAT) voneinander quantifiziert wurden.

Das SAT umfasst das Fettgewebe zwischen der Dermis und der Aponeurose und Faszie der Muskeln. (Shen, Wang et al. 2003) Unter dem intraabdominellen Fettgewebe wurde das intra- und das retroperitoneale Fettgewebe zusammengefasst. Bei Säuglingen besteht der größte Teil des intraabdominellen Fetts aus retroperitonealem und weniger aus intraperitonealem Fettgewebe, sodass eine Differenzierung hier nicht sehr aussagekräftig wäre. (Butte, Hopkinson et al. 2000; Olhager, Flinke et al. 2003)

Die Differenzierung gelang mithilfe des automatischen Programms. Hierbei wurde das tiefe und oberflächliche SAT automatisch zusammengefasst. Eine manuelle Korrektur war im Anschluss nötig.

Nachdem das SAT quantifiziert wurde, wurde das IAT durch Subtraktion des subkutanen Fettgewebsvolumen vom totalen Fettgewebsvolumen (*total adipose tissue*, TAT) berechnet:

$$IAT = TAT - SAT.$$

## 9 Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS für Windows (Version 15.0, Chicago, Illinois, U.S.A.) durchgeführt.

Die Kolmogorov-Smirnov-Analyse ergab sich keine signifikante Abweichung von einer Normalverteilung ( $p > 0.2$ ) bei getrennter Analyse der einzelnen Zeitpunkte. Das Signifikanzniveau für die gesamten Berechnungen wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Die Genauigkeitsfehler wurden mit dem root mean square (RMS)-Fehler, als dem relativen Unterschied zwischen dem Fettvolumen, welches durch die Wasserverdrängungsmethode bestimmt wurde und den MR-Messungen, berechnet. Unterschiede zwischen den Präzisionsfehlern wurden mit einem zweiseitigem t-test für gepaarte Stichproben erhoben.

Zusätzlich wurde die Korrelation zwischen dem wahren und dem ermittelten Fettvolumen wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt. Signifikante Unterschiede wurden hier mittels der Fischer-Z-Transformation beurteilt.

Wir berechneten die Reproduzierbarkeit anhand wiederholter Untersuchungen. Der Reproduzierbarkeitsfehler wird mit dem root mean square (RMS) – Wert der individuellen Variationskoeffizienten der Messungen jedes Kindes angegeben. Der Variationskoeffizient wurde als Standardabweichung der wiederholten Messungen geteilt durch den Mittelwert festgelegt. Abweichungen zwischen den Reproduzierbarkeitsfehlern wurden auch hier mit einem zweiseitigem t-test für ungepaarte Stichproben erfasst.

Weiterhin wurden die Korrelationen zwischen den verschiedenen MR-Sequenzen, den verschiedenen Untersuchungsmethoden (Ultraschall- und Hautfaltendickemessungen) sowie der Fettvolumina mit dem Alter und dem Gewicht der Kinder untersucht. Die Berechnungen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson gefertigt.

Da die Zeitpunkte der MR-Untersuchungen (6. Woche, 4. Monat) nicht immer genau eingehalten werden konnten, ergab sich eine deutliche Streubreite des Alters bei den einzelnen Untersuchungen (6. Woche:  $45 \pm 9$ ; 31-80 Tage, 4. Monat:  $112 \pm 10$ ; 94-154 Tage). Zudem wurde das Gewicht der Säuglinge zu einem anderem Zeitpunkt als die MR-Untersuchungen stattfanden bestimmt.

## 10 Ergebnisse

Die MR-Messungen wurden nach Segmentierung hinsichtlich ihrer Genauigkeit und Reproduzierbarkeit untersucht und Korrelationen errechnet. Zudem wurde der Einfluss der Omega-3-Fettsäuren-Supplementierung quantifiziert.

Die Erfolgsrate der Untersuchungen (erfolgreiches Akquirieren mindestens einer Sequenz ohne größere Bewegungsartefakte) lag bei 60% (32/53) der Säuglinge. Im Einzelnen war die Erfolgsrate bei den Säuglingen im Alter von < 8 Wochen 63% (22/35) und bei Säuglingen im Alter von > 8 Wochen 56% (10/18).

### 10.1 Genauigkeit

Die Genauigkeit der MR-Messungen wurde mithilfe der Phantommessungen ermittelt.

Das vorher durch die Wasserverdrängungsmethode ermittelte Volumen des Phantoms wurde als wahres Volumen angenommen. Zur Genauigkeitsmessung wurde nun der Präzisionsfehler der im MR gemessenen Fettvolumina gegenüber dem gewogenem und berechnetem Fettvolumen des Phantoms für verschiedene Sequenzparameter bestimmt. Dazu wurden aus den Fettstreifen in unterschiedlicher Kombination 10 verschiedene Phantome gebaut und in der MRT sowie der CT gemessen.

Der Mittelwert des Volumens der einzelnen Fettstreifen, die in unterschiedlicher Anzahl und Kombination um das Phantom gelegt wurden, lag bei  $75 \pm 16$  ml, das Gewicht bei  $67 \pm 14$ g. Das durch die Wasserverdrängungsmethode ermittelte Volumen der verschiedenen Phantome lag im Mittel bei  $172 \pm 71$  ccm<sup>3</sup> (54-299 ccm<sup>3</sup>).

Die nachfolgenden Messungen in der MRT ergaben einen Mittelwert der mit dem semiautomatischen Programm und einem *threshold* von 150 ausgewerteten Volumina der Phantommessungen in der PROPELLER-Sequenz ohne Atemsimulation von  $163 \pm 71$  ccm<sup>3</sup>, mit Atemsimulation von  $147 \pm 61$  ccm<sup>3</sup>. Bei der TSE-Sequenz betrug dieser Mittelwert ohne Atemsimulation  $163 \pm 64$  ccm<sup>3</sup> mit Atemsimulation  $165 \pm 70$  ccm<sup>3</sup>.

Bei den Auswertungen mit einem *threshold* von 250 lagen die Mittelwerte der Volumina bei der PROPELLER-Sequenz ohne Atemsimulation  $103 \pm 41$  ccm<sup>3</sup>, mit Atemsimulation bei  $92 \pm 44$  ccm<sup>3</sup>. Bei der TSE-Sequenz betrug dieser Mittelwert ohne Atemsimulation  $117 \pm 149$  ccm<sup>3</sup>, mit Atemsimulation  $106 \pm 44$  ccm<sup>3</sup>.

Die Volumina, ausgewertet mit einem *threshold* von 350, lagen bei der PROPELLER-Sequenz ohne Atemsimulation im Mittel bei  $60 \pm 31 \text{ ccm}^3$ , mit Atemsimulation bei  $49 \pm 30 \text{ ccm}^3$ . Bei der TSE-Sequenz betrug der Mittelwert der Volumina ohne Atemsimulation  $85 \pm 44 \text{ ccm}^3$ , mit Atemsimulation  $73 \pm 39 \text{ ccm}^3$ .

Nach Auswertung mit dem automatischem Programm ergaben sich für die PROPELLER-Sequenz ohne Atemsimulation im Mittel bei  $181 \pm 77 \text{ ccm}^3$ , mit Atemsimulation bei  $190 \pm 84 \text{ ccm}^3$ . Bei der TSE-Sequenz betrug der Mittelwert der Volumina ohne Atemsimulation  $178 \pm 77 \text{ ccm}^3$ , mit Atemsimulation  $181 \pm 78 \text{ ccm}^3$ .

Segmentation	Ohne Atemsimulation		Mit Atemsimulation	
	PROPELLER	TSE	PROPELLER	TSE
Automatisch	$181 \pm 77$	$178 \pm 77$	$190 \pm 84$	$181 \pm 78$
Threshold 150	$163 \pm 71$	$164 \pm 64$	$147 \pm 61$	$165 \pm 70$
Threshold 250	$103 \pm 41$	$117 \pm 149$	$92 \pm 44$	$106 \pm 44$
Threshold 350	$60 \pm 31$	$85 \pm 44$	$49 \pm 30$	$73 \pm 39$

Tabelle 3 Absolute Werte der Phantommessungen

### 10.1.1 Korrelation

Die Korrelation zwischen dem wahren und dem ermitteltem Fettvolumen wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt.

Die Korrelation zwischen dem wahren Fettvolumen der Phantome und dem in der CT gemessenem Volumen erzielte einen Wert von 1,0. Auch die Korrelation zwischen dem wahren Fettvolumen und dem durch die TSE-Sequenz akquirierten und automatisch segmentierten ermittelten Volumen ohne Atemsimulation ergab 1,0 (Tabelle 4). Bei Volumina, aufgenommen in der PROPELLER-Sequenz, wurde die höchste Korrelation mit dem wahren Fettvolumen mit der automatischen Methode erreicht.

Sequenz	Threshold 150	Threshold 250	Threshold 350	Automatisch
TSE ohne Atmung	0,97	0,92	0,89	1,00
TSE mit Atmung	0,94	0,80	0,93	0,97

PROPELLER ohne Atmung	0,98	0,87	0,88	0,99
PROPELLER mit Atmung	0,97	0,92	0,81	0,97

Tabelle 4 Korrelation Wahres Volumen und MR-Messungen

### 10.1.2 Präzisionsfehler und absoluter Fehler

Die Präzisionsfehler der einzelnen Messungen wurden als Wurzel aus dem Mittelwert der Abweichungen der wiederholten Einzelmessungen berechnet:

$$\text{Präzisionsfehler} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \left( \frac{V(\text{MR})_i - V(\text{wahr})_i}{V(\text{wahr})_i} \right)^2}{n}}$$

V (MR) = Fettvolumen, bestimmt mittels MR

V (wahr) = Fettvolumen, bestimmt durch die Wasserverdrängungsmethode.

Der niedrigste Präzisionsfehler mit 5,4% konnte bei der TSE-Sequenz ohne Atemsimulation bei der automatischen Segmentierung erreicht werden (Tabelle 6). Durch die Atemsimulation nahm der Präzisionsfehler bis auf 9,1% zu. Ein signifikanter Anstieg entstand allerdings nur in der PROPELLER-Sequenz nach der semiautomatischen Segmentierung mit einem Fehler von 75,7%. In der konventionellen TSE-Sequenz konnten generell etwas geringere Fehler erfasst werden. Insgesamt hatten die Auswertungen mittels dem automatischem Programm einen geringeren Präzisionsfehler.

Der Unterschied im Präzisionsfehler zwischen semiautomatischer und automatischer Segmentierung war bei einem *threshold* von 150 nicht signifikant. Erst bei einem *threshold* von 250 oder 350 nahm der Präzisionsfehler signifikant zu. Der Präzisionsfehler der CT-Messungen lag bei 10,5% (Pearson  $r^2=0,97$ ) und damit in einem ähnlichen Bereich wie die MR-Messungen.

In absoluten Zahlen ausgedrückt lag der niedrigste Fehler bei der TSE-Sequenz ohne Atemsimulation mit der automatischen Auswertung bei 17,1 (Tabelle 6). Bei der CT-Messung konnte ein Fehler von 21,1 erreicht werden.

Sequenz	Threshold 150	Threshold 250	Threshold 350	Automatisch
TSE	17,3	62,1	93,3	9,1
ohne Atmung	8,0%	36,4%	57,7%	5,4%
TSE	18,3	75,6	104,9	17,1
mit Atmung	9,1%	41,3%	62,8%	10,3%
PROPELLER ohne	13,4	77,5	120,2	13,8
Atmung	8,5%	41,3%	67,5%	7,4%
PROPELLER	28,7	85,7	131,3	26,3
mit Atmung	15,3%	52,0%	75,7%	14,7%

Tabelle 5 Absoluter Fehler [ccm<sup>3</sup>] und Präzisionsfehler [%] wahres Volumen und MR-Messungen

## 10.2 Reproduzierbarkeit

### 10.2.1 Deskriptiv

Zur Reproduzierbarkeit standen die Daten von zehn Säuglingen, wovon acht  $54 \pm 6$  Tage alt waren und zwei  $122 \pm 3$  Tage, zur Verfügung. Das durchschnittliche Gewicht dieser Säuglinge lag bei den jüngeren bei  $4781 \pm 377$  g, bei den Älteren  $5985 \pm 455$  g.

### 10.2.2 RMS

Wir ermittelten die Reproduzierbarkeit anhand wiederholter MR-Untersuchungen an 10 Säuglingen. Der Reproduzierbarkeitsfehler wird mit dem RMS (root mean square) – Wert angegeben:

$$RMS = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{StdDev_i}{Mean_i}\right)^2}{n}}$$

Der Reproduzierbarkeitsfehler für das TAT reichte von 2,4% bis 3,4% (Tabelle 7). Bei der Differenzierung zwischen VAT und SAT dagegen von 2,3% bis 20,7% .

Der Reproduzierbarkeitsfehler bei der Bildbearbeitung der PROPELLER-Sequenz-Bilder der jüngeren Kinder war bei einem *threshold* von 150 mit der semiautomatischen

Bildbearbeitung 3,4%, bei einem *threshold* von 250 betrug er 2,9%. Mit der automatischen Bildbearbeitung lag der RMS-Fehler der jüngeren Kinder bei 2,4%.

Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Sequenzen und Segmentierungen des TATs waren somit nicht signifikant.

Sequenz	Threshold 150	Threshold 250	Automatisch	Intraabdominell	Subkutan
TSE, 6. Woche	3,0%	2,4%	2,4%	20,7%	4,9%
PROPELLER, 6. Woche	3,4%	2,9%	2,9%	18,2%	3,4%
TSE, 4. Monat	2,4%	2,9%	2,9%	16,3%	2,3%

Tabelle 6 RMS-Fehler zwischen verschiedenen Altersgruppen und Sequenzen

Fettdepot Sequenz	Total		Subkutan		Intraabdominell	
	PROPELLER	TSE	PROPELLER	TSE	PROPELLER	TSE
Automatisch	2,9%	2,6%	3,4%	4,4%	18,2%	25,8%
Threshold 150	3,4%	2,9%	-	-	-	-
Threshold 250	2,6%	2,9%	-	-	-	-

Tabelle 7 Differenzierung des Fettgewebes für alle Altersgruppen

## 10.3 Säuglingsstudien

### 10.3.1 Deskriptive Datenanalyse

Insgesamt waren 196 Säuglingen in der INFAT – Studie eingeschlossen, wovon 53 an MRT-Messungen teilnahmen. Hierbei wurde jeder Säugling zum ungefähren Zeitpunkt 6. Woche und 4. Monat untersucht. Das durchschnittliche Alter der Säuglinge betrug 76 Tage (22-138), das durchschnittliche Gewicht  $5274 \pm 885$  g.

Bei 32 von den 53 Säuglingen (60,4%) gelangen die Untersuchungen mit 3-4 Wiederholungen, während die Kinder schliefen. In der Altersgruppe um die 6. Woche

konnten 22 der 35 Säuglinge (62,8%) gescannt werden. In der Altersgruppe ca. 4. Monat dagegen 10 von 18 Säuglingen (55%).

Die Mittelwerte der anthropometrischen Daten der Säuglinge waren:

Alter	Größe (cm)	Gewicht (g)	Hautfalten (mm)			Ultraschall (mm <sup>2</sup> ) Ax1 M2	Kopfumfang (mm)
			Bizeps	Trizeps	suprailikal		
Alle	58 ± 4	5274 ± 885	4,9±1	7,0±2	5,2±2	0,4±0,2	39± 2
6. Woche	56 ± 2	4745 ± 506	4,5±1	6,5±1	4,7±1	0,3±0,2	38 ± 1
4. Monat	62 ± 2	6333 ± 398	5,5±1	8,3±2	6,3±1	0,5±0,2	41 ± 1

Tabelle 8 Mittelwerte der anthropometrischen Daten

Ax1 M2 = axial, Mitte

Im Mittel lag das TAT gemessen mit der TSE-Sequenz in der automatischen Auswertung  $2056 \pm 461$  ccm<sup>3</sup>, bei der PROPELLER-Sequenz bei  $2193 \pm 516$  ccm<sup>3</sup> (Tabelle 10).

Dagegen betragen die Volumina mit dem semiautomatischem Programm bei *threshold* 150  $2146 \pm 360$  ccm<sup>3</sup> bzw.  $1848 \pm 421$  ccm<sup>3</sup>, bei einem *threshold* von 250  $1618 \pm 395$  ccm<sup>3</sup> bzw.  $1500 \pm 398$  ccm<sup>3</sup>.

### Alle Kinder

Messung	TSE (ccm <sup>3</sup> )	PROPELLER (ccm <sup>3</sup> )
Automatisch	$2056 \pm 461$	$2193 \pm 516$
Threshold 150	$2146 \pm 360$	$1848 \pm 421$
Threshold 250	$1618 \pm 395$	$1500 \pm 398$
Arme Bizeps/Trizeps (mm)	$0,8 \pm 0,4 / 1,0 \pm 0,4$	
Rumpf	$534 \pm 198$	
Subkutan	$1812 \pm 362$	$1894 \pm 446$
Intraabdominell	$287 \pm 171$	$353 \pm 186$

Tabelle 9 Fettvolumina, gesamtes Kollektiv

In der Gruppe der Kinder im Alter von 6 Wochen lag das mittlere Fettvolumen ausgewertet mit dem automatischen Programm bei der TSE-Sequenz bei  $1877 \pm 335$  ccm<sup>3</sup>, bei der PROPELLER-Sequenz bei  $1971 \pm 311$  ccm<sup>3</sup> (Tabelle 11). Die semiautomatische Segmentierung bei einem *threshold* von 150 erfasste ein Volumen von  $1998 \pm 226$  ccm<sup>3</sup> bei der TSE-Sequenz

bzw.  $1848 \pm 421 \text{ ccm}^3$  bei der PROPELLER-Sequenz, bei einem *threshold* von  $250$   $1501 \pm 336 \text{ ccm}^3$  bzw.  $1349 \pm 318 \text{ ccm}^3$ .

### 6. Woche

Messung	TSE (ccm <sup>3</sup> )	PROPELLER (ccm <sup>3</sup> )
Automatisch	$1877 \pm 335$	$1971 \pm 311$
Threshold 150	$1998 \pm 226$	$1848 \pm 421$
Threshold 250	$1501 \pm 336$	$1349 \pm 318$
Arme Bizeps/Trizeps (mm)	$0,8 \pm 0,4 / 0,9 \pm 0,4$	
Rumpf	$479 \pm 144$	
Subkutan	$1727 \pm 282$	$1733 \pm 352$
Intraabdominell	$268 \pm 175$	$300 \pm 141$

Tabelle 10 Fettvolumina, Kinder im Alter 6. Woche

Für die älteren Kinder im Alter von 4 Monaten ergab sich ein mittleres TAT bei der automatischen Messung von  $2763 \pm 164 \text{ ccm}^3$  bei der TSE-Sequenz und  $3041 \pm 297 \text{ ccm}^3$  bei der PROPELLER-Sequenz (Tabelle 12). Mittels der semiautomatischen Segmentierung wurden bei einem *threshold* von  $150$   $2701 \pm 183 \text{ ccm}^3$  für die TSE-Sequenz gemessen. Bei einem *threshold* von  $250$  je  $2096 \pm 206 \text{ ccm}^3$  bzw.  $1972 \pm 209 \text{ ccm}^3$ .

### 4. Monat

Messung	TSE (ccm <sup>3</sup> )	PROPELLER (ccm <sup>3</sup> )
Automatisch	$2762,60 \pm 164,02$	$3041,26 \pm 297,47$
Threshold 150	$2700,75 \pm 183,37$	-
Threshold 250	$2095,79 \pm 205,69$	$1971,96 \pm 208,61$
Arme Bizeps/Trizeps (mm)	$0,9 \pm 0,1 / 1,3 \pm 0,3$	
Rumpf	$667,97 \pm 243,09$	
Subkutan	$2150,04 \pm 441,68$	$2483,73 \pm 167,26$
Intraabdominell	$363,09 \pm 126,46$	$511,21 \pm 210,58$

Tabelle 11 Fettvolumina, Kinder im Alter 4. Monat

### 10.3.2 Korrelationen

#### 10.3.2.1 Korrelation der Fettvolumina mit Alter/Gewicht

Die Auswertungen mit dem automatischen Programm ergaben in der TSE-Sequenz eine Korrelation zwischen dem gesamten Fettvolumen und dem Alter bzw. dem Gewicht der Kinder von 0,8 bzw. 0,7; in der PROPELLER-Sequenz lagen die Korrelationen bei 0,8 bzw. 0,6 (Tabelle 13).

Messung	Alter	Gewicht
TSE, TAT	0,78 (**)	0,65 (**)
PROPELLER, TAT	0,80 (**)	0,64 (**)
Arme Bizeps / Trizeps	0,0/0,5 (**)	0,1/0,3 (**)
Rumpf	0,50 (**)	0,46 (**)
Subkutan	0,71 (**)	0,64 (**)
Intraabdominell	0,30	-0,01

**Tabelle 12** Korrelation von Fettvolumen zu Gewicht und Alter bei Auswertung mit dem automatischem Programm, (\*\*) Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

Bei dem semiautomatischem Programm und einem *threshold* von 150 ergab sich eine Korrelation vom gesamten Fettvolumen mit dem Alter und Gewicht von 0,7 bzw. 0,5 für die TSE-Sequenz. Bei Verwendung eines *thresholds* von 250 lag die Korrelation zwischen Fettvolumen und Alter bzw. Gewicht in der TSE-Sequenz bei 0,6 bzw. 0,7. In der PROPELLER-Sequenz bei 0,8 bzw. 0,6. Die Korrelationen waren in der automatischen Segmentierung insgesamt höher (Tabelle 14).

Messung	Alter		Gewicht	
	TSE	PROPELLER	TSE	PROPELLER
Threshold 150	0,71	-	0,54	-
Threshold 250	0,60 (**)	0,70(**)	0,65 (**)	0,55
Automatisch	0,78(**)	0,80 (**)	0,65 (**)	0,64 (**)

**Tabelle 13** Korrelation von Fettvolumen zu Gewicht und Alter, threshold 150 und 250, (\*\*) Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

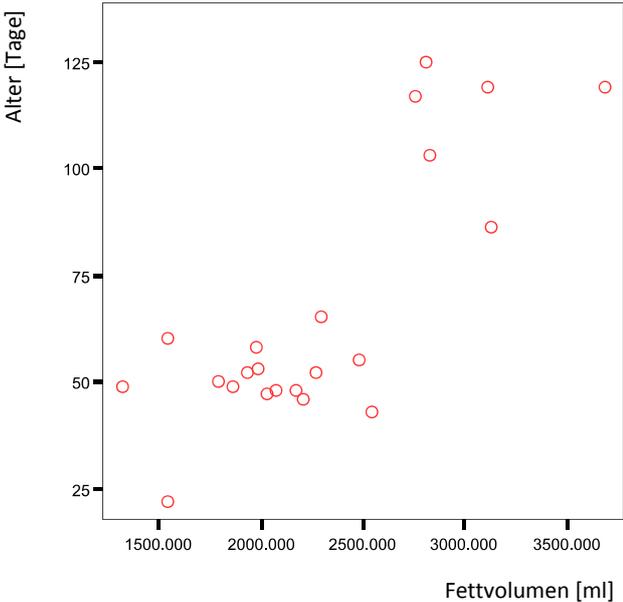


Abbildung 13 Korrelation Alter und PROPELLER-Sequenz, automatische Auswertung

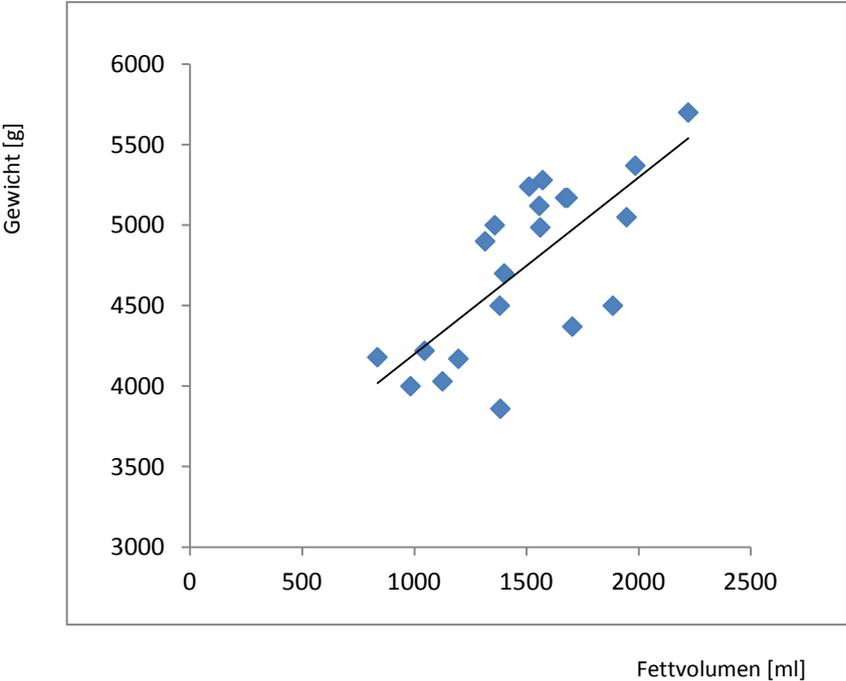


Abbildung 14 Korrelation von TSE-Messung bei threshold 250 mit Gewicht

### 10.3.2.2 Korrelation zwischen TSE – und PROPELLER – Messung

Nach der Auswertung mit dem automatischen Programm ergab die Korrelation zwischen der TSE- und der PROPELLER-Sequenz für das gesamte Kollektiv 0,98 bzw. 0,92.

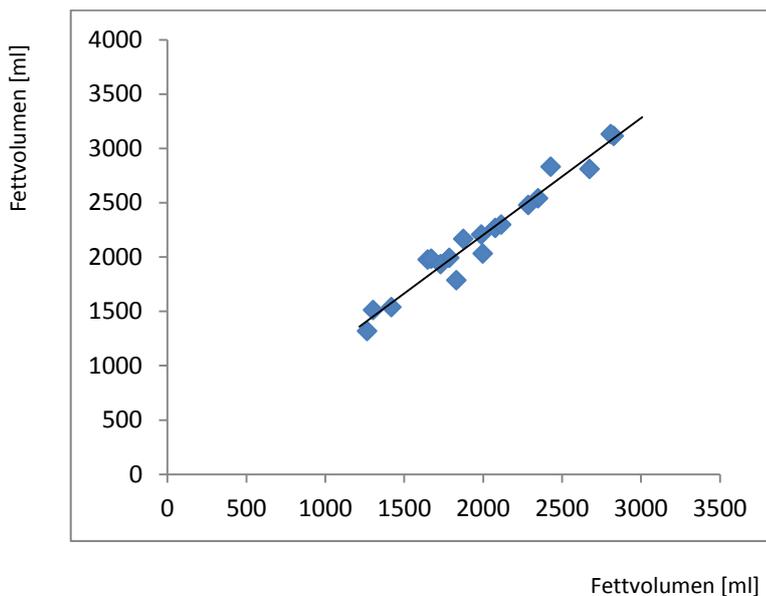


Abbildung 15 Korrelation zwischen TSE und PROPELLER-Sequenz

### 10.3.2.3 Korrelation zwischen den Hautfalten – bzw. Ultraschallmessungen mit MR – Messungen

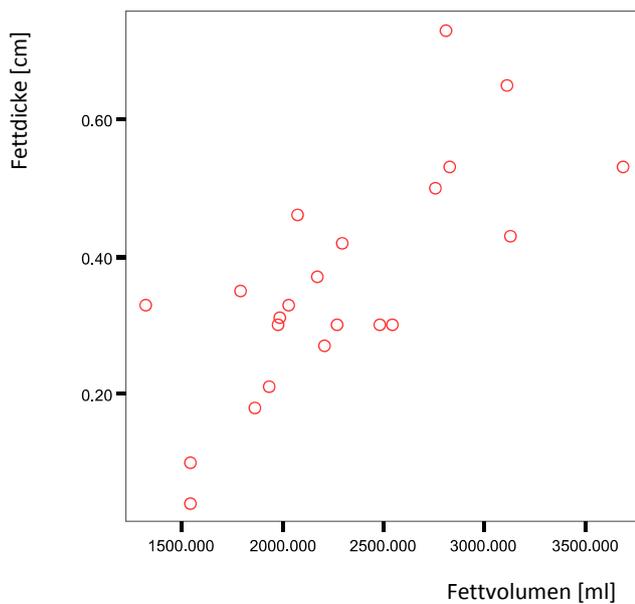
Des Weiteren erfassten wir die Korrelationen zwischen unseren MR-Messungen und den subscapularen und iliacaalen Hautfaltenmessungen. Hier ergab sich mit dem automatischen Programm bei der TSE-Sequenz eine Korrelation von 0,5 subscapular und 0,8 iliacaal für alle Kinder. Bei dem semiautomatischen Programm mit einem *threshold* von 150 wurde eine Korrelation von 0,7 subscapular und ilical gleichermaßen gefunden. Bei einem *threshold* von 250 ergab sich für das Gesamtkollektiv eine Korrelation von subscapular 0,4 und ilical 0,8 (Tabelle 16).

Es wurde außerdem die Korrelation zwischen den Ultraschall- (axiale subkutan) und MR-Messungen bestimmt. Hier fiel nach Auswertung mit dem automatischem Programm eine Korrelation der axialen subkutanen Ultraschallmessung mit der MRT-Messung von 0,6 in der TSE- und 0,7 in der PROPELLER-Sequenz auf. Bei Auswertungen mit dem semiautomatischen

Programm lag die Korrelation bei einem *threshold* von 150 mit der TSE-Sequenz 0,7axial. Nach Verwendung eines *thresholds* von 250 ergab die Korrelation 0,7axial subkutan (Tabelle 16 sowie Abbildung 16).

	TSE Subscapular	TSE Iliacal	TSE Ax sc	PROPELLER Ax sc
Automatisch	0,49 (**)	0,79 (**)	0,60 (**)	0,74 (**)
Threshold 150	0,70 (**)	0,72	0,74	-
Threshold 250	0,39	0,83 (**)	0,70 (**)	-

**Tabelle 16** Korrelation zwischen Hautfalten/Ultraschall- und MR-Messungen, (\*\*) Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant



**Abbildung 16** Korrelation Ultraschall (axiale subkutane Messung) und PROPELLER-TSE Sequenz, automatische Auswertung

## 10.4 Einfluss der Omega-3-Fettsäuren Supplementierung

Um den Einfluss der pränatalen Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren zu quantifizieren, wurden die im MR gemessenen Fettvolumina der Kinder mit und ohne Omega-3-Fettsäuren Supplementierung verglichen. Die Gegenüberstellung wurde durch die Ergebnisse der Kinder in der 6. Woche, ermittelt mit dem automatischen Bildverarbeitungsprogramm, erreicht. Es wurde festgestellt, dass der Mittelwert der Volumina von Kindern mit Omega-3-Fettsäuren Supplementierung nach Messung mit der TSE-Sequenz bei  $1867 \pm 407 \text{ ccm}^3$  und bei nach der PROPELLER-Sequenz bei  $2037 \pm 379 \text{ ccm}^3$  lag (Tabelle 18).

Ohne Intervention war der Mittelwert  $1867 \pm 253 \text{ ccm}^3$  bei der TSE-Sequenz und  $1985 \pm 280 \text{ ccm}^3$  bei der PROPELLER-Sequenz.

	Mit Omega-3-Fettsäuren		Ohne Omega-3-Fettsäuren	
	TSE	PROPELLER	TSE	PROPELLER
Mittelwert ( $\text{ccm}^3$ )	$1867 \pm 407$	$2037 \pm 379$	$1867 \pm 253$	$1985 \pm 280$
Anzahl	11	7	10	9

Tabelle 18 Einfluss der Omega-3-Fettsäuren Supplementierung

## 11 Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen zeigten, dass sich Aufnahmen mit der PROPELLER-TSE-Sequenz und der konventionellen PD-TSE-Sequenz hinsichtlich der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit nicht signifikant unterscheiden, lediglich eine Reduktion optisch sichtbarer Bewegungsartefakte konnte mit der PROPELLER-TSE-Sequenz erzielt werden.

Eine Quantifizierung des intraabdominellen Fettvolumens war leider mit keiner der Aufnahmemethoden mit einer akzeptablen Präzision und Reproduzierbarkeit möglich.

Die vorgestellten Computerprogramme stellen jedoch einfache und genaue Möglichkeiten zur Segmentierung von MR-Bilddateien dar und unterscheiden sich in ihren Ergebnissen nicht signifikant.

Allerdings ist die vorgestellte Methode zur Quantifizierung von Fettgewebsmasse in Säuglingen insgesamt sehr zeitintensiv und somit im klinischen Alltag nicht realisierbar. Dennoch ist dieses Verfahren bislang als einziges imstande, verschiedene Kompartimente des Fettgewebes mit ähnlicher Präzision wie die CT, jedoch ohne Strahlenbelastung, abzubilden. Eine Differenzierung zwischen brauen und weißen Fettgewebe ist nicht möglich. Dies gelang bislang nur in Tierstudien mit speziellen MRT-Sequenzen und sehr starker Feldstärke. (Sbarbati, Guerrini et al. 1997; Lunati, Marzola et al. 1999)

Bei sieben Säuglingen wurde außerdem die HASTE-Sequenz versucht. Aufgrund des unregelmäßigen Geräuschpegels sind jedoch alle Kinder während der Messungen aufgewacht und es konnten keine verwertbaren Daten erhoben werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung verschiedener Parameter bei der Quantifizierung von Fettgewebe in Säuglingen. Zum einen sollte die PROPELLER-TSE-Sequenz im Vergleich mit der konventionellen TSE-Sequenz hinsichtlich ihrer Genauigkeit und Reproduzierbarkeit und im Zuge dessen auch die Möglichkeit einer Differenzierung von viszeralem und subkutanem Fettgewebe untersucht werden.

Des Weiteren wurden ein automatisches und ein semiautomatisches *threshold*-basiertes Computerprogramm zur Segmentierung von Fettgewebe einander gegenübergestellt.

Diese Ergebnisse wurden daraufhin mit Ergebnissen aus Hautfaltendicke- und Ultraschallmessungen verglichen.

Abschließend wurde der Einfluss einer Omega-3-Fettsäuren-Supplementierung auf die Entwicklung des Fettgewebes quantifiziert.

Eine Unterteilung nach Geschlecht der Säuglinge wurde nicht vollzogen. Es konnte zwar in einigen Studien ein Unterschied in der Körperfettzusammensetzung festgestellt werden, diese waren aber Untersuchungen an einem sehr großen Studienkollektiv. Dies lässt die Vermutung zu, dass der Unterschied relativ klein ist. (Dauncey, Gandy et al. 1977; Rigo, Nyamugabo et al. 1998; Koo, Walters et al. 2000; Harrington, Thomas et al. 2002)

Die MRT kann auch dazu verwandt werden, die Fettgewebsmasse zu bestimmen. Eine Umrechnung des bestimmten Fettgewebsvolumens in reine Fettmasse ist möglich unter der Annahme einer Fettgewebsdichte. Fettgewebe besteht zu 84,7 % aus Triglyzeriden/Fett, zu 12,7% aus Wasser und zu 2,7% aus Proteinen. (Thomas 1962) Die Literatur besagt, dass die Dichte des Fettgewebes als konstant angesehen werden kann. Sie wird üblicherweise mit einem Wert von  $0,9196 \text{ g/cm}^3$  angegeben. (Ross, Leger et al. 1991; Harrington, Thomas et al. 2002; Brennan, Whelan et al. 2005) Aus diesen Informationen lässt sich die Fettmenge des untersuchten Objekts mit Fettvolumen  $[\text{cm}^3] \times 0,9196 \text{ g/cm}^3 \times 80\%$  bestimmen.

Einige Vorteile der MRT ist ihre geringere Anfälligkeit für individuelle Fehler und eine hohe Reproduzierbarkeit. Das machte die MR-Bildgebung auch für andere Studien attraktiv, wobei man dort jedoch meist nur einzelne Schichten darstellte und keine Ganzkörper-Tomografie untersuchte. Einzelne Schichten resultierten jedoch in einer größeren Verzerrung wodurch die Quantifizierung ungenauer wurde. (Fowler, Fuller et al. 1991; Abate, Garg et al. 1997; Olhager, Thuomas et al. 1998; Thomas, Saeed et al. 1998; Olhager, Flinke et al. 2003; Shen, Punyanitya et al. 2004; Kullberg, Ahlstrom et al. 2007; Shen, Punyanitya et al. 2007; Siegel, Hildebolt et al. 2007)

Olhager et al. untersuchten 11 Neugeborene (9-107 Tage alt) hinsichtlich ihrer Fettdepots.

Vorteil gegenüber unserer Untersuchung war hier, dass verschiedene Untersucher die MR-Bilder auswerteten, mit signifikant unterschiedlichen Ergebnissen. Da aber die Genauigkeit der Messungen nicht bestimmt wurde, konnte nicht bestimmt werden, welche Auswertungen am meisten valide waren. Ferner wurde in dieser Studie der Kopf der Kinder nicht gescannt, was somit zu einer Verzerrung, aufgrund der Messung von lediglich geschätzten 90-95% des gesamten Körperfetts, führte. (Olhager, Thuomas et al. 1998)

Wenige Studien wie zum Beispiel Harrington, Thomas et al. oder Uthaya, Bell et al. (Harrington, Thomas et al. 2004; Uthaya, Bell et al. 2004) konnten bisher erfolgreich

Ganzkörperaufnahmen von Neugeborenen oder Säuglingen durchführen. In beiden Studien wurde jedoch lediglich das Volumen des TATs, SATs und IATs von gesunden und dystrophen Kindern bestimmt und verglichen. Weiter Untersuchungen wurden nicht durchgeführt, sodass keine Aussage über die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Methode getroffen werden konnte.

Wir konnten nun erstmals zusätzlich die Reproduzierbarkeit und Genauigkeit von Ganzkörperaufnahmen von Säuglingen dieser Altersgruppe bestimmen.

### 11.1 PROPELLER-Sequenz

Bewegungsartefakte sind bekannte und häufig störende Faktoren in der Akquisition von MRT-Ganzkörperaufnahmen. Insbesondere Aufnahmen des Abdomens werden durch Atembewegungen, Darmperistaltik und Blutflussartefakte, die eine Verschiebung des dargestellten Gewebes verursachen, gestört. Es resultieren Geisterbilder, die in Verzerrungen resultieren. Es ist nachvollziehbar, dass diese Schwierigkeit besonders bei Untersuchungen von Säuglingen auftritt, da hier aufgrund mangelnder Kooperation zum Beispiel ein Luftanhalten während der Messungen nicht möglich ist. Gerade bei Volumen-Untersuchungen mittels MRT kommt dieser Effekt zu tragen, da die MRT eine geringere räumliche Auflösung als die CT bietet. (Zhu, Checkley et al. 1986)

Die vorliegende Studie zeigt nun eine neue Möglichkeit zur Bestimmung der Fettgewebssmasse und -verteilung in Säuglingen ohne, dass auf eine hohe Bildqualität verzichtet werden muss. Hierfür eignet sich zum Beispiel die PROPELLER-Sequenz. Die PROPELLER-Sequenz verspricht angesichts der Ergebnisse aus vorangegangenen Studien eine Reduktion der Bewegungsartefakte. (Pipe 1999; Hirokawa, Isoda et al. 2008) Bislang wurden aber lediglich Untersuchungen des Gehirns von Säuglingen mit der PROPELLER-Sequenz durchgeführt. Vertinsky, Rubesova et al. untersuchten 95 Kinder im Alter von 0-23 Jahren mit der PROPELLER-Sequenz, im Vergleich zu einer konventionellen  $T_2$ -gewichteten TSE-Sequenz. Es wurde durch 3 unabhängige Radiologen, eine Verbesserung der Bildqualität mit einer Verminderung der Bewegungsartefakte festgestellt. Hierbei profitierten insbesondere Aufnahmen von Kindern in einem Alter unter 6 Monaten. In dieser Altersgruppe konnte eine

signifikante Verbesserung der Bildqualität durch die PROPELLER-Sequenz in MR-Aufnahmen des Gehirns erreicht werden. (Vertinsky, Rubesova et al. 2009)

Auch Lavdas, Mavroidis et al. untersuchten die Bildqualität von MR-Messungen des Gehirns an erwachsenen, aber zum Teil unkooperativen Patienten, anhand des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR), des Kontrast-Rausch-Verhältnisses (CNR) und relativen Kontrasts (ReCon) von Abbildungen anatomischer Strukturen. Es wurden konventionelle TSE-Messungen mit BLADE (=PROPELLER)-Messungen verglichen. Resultat war eine Verbesserung der Bildqualität durch Reduktion von Bewegungsartefakten bei unkooperativen Patienten mittels der BLADE-Sequenz. (Lavdas, Mavroidis et al. 2012)

Forbes, Pipe et al. konnten gleichfalls die Überlegenheit von PROPELLER-Messungen im Vergleich zu TSE-Messungen bei Untersuchungen des Gehirns von erwachsenen Infarktpatienten bestätigen. (Forbes, Pipe et al. 2002) In einer zweiten Studie stellten Forbes et al. auch den Vorteil der PROPELLER-Aufnahmen gegenüber den konventionellen TSE-Messungen bei der Korrektur von gezielten Kopfbewegungen fest. (Forbes, Pipe et al. 2001)

Eine Messung des Körperfetts an Säuglingen hingegen wurde in der PROPELLER-Sequenz bislang nicht durchgeführt. Wir stellten nun eine Beschreibung von Ganzkörperaufnahmen von Säuglingen mittels der PROPELLER-Sequenz zur Verfügung und quantifizierten Genauigkeit und Reproduzierbarkeit.

Ergebnis unserer Untersuchungen war, dass die PROPELLER-Sequenz in der Quantifizierung von Fettgewebe an Säuglingen unterschiedlichen Alters keine signifikante Verbesserung der Bewegungsartefakte zeigte. Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Messungen waren im Vergleich zu der konventionellen TSE-Sequenz nicht signifikant höher. Nachteil war die wesentlich längere Messzeit der PROPELLER-Sequenz, was insbesondere bei Kindern zu einer Verschlechterung der Bildqualität führen kann.

Vorteil der PROPELLER-Sequenz war hingegen die etwas kürzere Segmentierungszeit. Bei diesen Aufnahmen war eine Korrektur von Bewegungsartefakten nicht mehr notwendig, sodass die Bearbeitung erleichtert wurde.

## 11.2 Genauigkeit

Wir berechneten die Präzision unserer Methoden über Phantommessungen, indem wir die Korrelation zwischen dem mittels der Wasserverdrängungsmethode ermitteltem Volumen und dem in der MRT und CT akquiriertem Fettvolumen verglichen. Wir konnten eine sehr gute Korrelation von 1,0 durch die TSE-Sequenz, ohne Atemsimulation nach automatischer Segmentierung erreichen. Diese Sequenz mit der automatischen Segmentierung stellte somit das Fettvolumen mit der größten Präzision, ähnlich wie die unter Strahlenbelastung arbeitenden CT, dar. Der Präzisionsfehler lag hier bei 5,4%, was sogar unter dem Fehler der CT-Aufnahmen von 10,5% lag. Infolgedessen konnten unsere Ergebnisse die Gleichwertigkeit vom MR- gegenüber CT-Untersuchungen zur Darstellung von Fettgewebe in Säuglingen bestätigen.

Das semiautomatische Programm bei einem *threshold* von 150 zeigte die besten Ergebnisse. Eine Segmentierung mit dem automatischen Programm war etwas präziser, der Unterschied allerdings nicht signifikant.

Von den beiden vorgestellten Sequenzen war die konventionelle TSE-Sequenz durchweg genauer als die PROPELLER-Sequenz. Insgesamt war die Genauigkeit der Messungen ohne Atemsimulation, wie zu erwarten, besser als mit Atemsimulation. Dennoch gelang auch nach Simulation der Atembewegungen eine ausreichende Genauigkeit. Ein signifikanter Anstieg des Präzisionsfehlers entstand nur in der PROPELLER-Sequenz nach der semiautomatischen Segmentierung.

Der Aufbau unseres Phantoms hat möglicherweise zu einer Erhöhung des Genauigkeitsfehlers aufgrund unpräziser Segmentierung durch Partialvolumeneffekte beigetragen. Die Konstruktion des Phantoms ähnelte zwar sehr einem kindlichen Torso, allerdings war das Oberfläche-Volumen-Verhältnis hier sehr viel höher als bei Säuglingen. Grund waren die mehrere verschiedenen Fettstreifen, die um das Phantom gewickelt wurden.

Vorangegangene Untersuchungen bewiesen, dass die MR-Bildgebung eine präzise Technik zur Darstellung von subkutanem und intraabdominalem Fettgewebe ist. Durch Untersuchungen von MRT-Messungen an Leichen konnte die Genauigkeit der MRT-Methode in der Vergangenheit validiert werden. Es wurde festgestellt, dass das MRT eine valide Methode zur Quantifizierung von Fettgewebe sowie zur Differenzierung verschiedener

Anteile ist. (Abate, Burns et al. 1994) Studien an Nagetieren, Schweinen und Phantomen bestätigten diese Ergebnisse. (Ross, Leger et al. 1991; Fowler, Fuller et al. 1992; Peng, McColl et al. 2007) Die Korrelation von MRT-Messungen und nachfolgenden Messungen der Fettmasse am Sektionspräparat von Schweinen lag bei  $r=0,98$ , wie von Fowler, Fuller et al. berichtet wurde. (Fowler, Fuller et al. 1992)

Fowler, Fuller et al. schätzten außerdem die Genauigkeit an einem Phantom mit bekannten Gewebemassen ab. Hierbei stellten sie fest, dass die MRT-Messung das Gewicht des Fettgewebes um  $9,2 \pm 3,1\%$  unterschätze. Im Vergleich mit anderen Methoden, wie Hautfaltendickemessungen oder bioelektrischer Impedanzmessung, lag der Fettgewebsanteil, bestimmt durch die MRT, jedoch am nächsten den korrespondierenden Werten des Phantoms, ermittelt durch die Wasserverdrängungsmethode.

Eine weitere Studie stellte ein Phantom mit bekanntem Fettanteil her. Peng, McColl et al. stellten fest, dass der Prozentsatz des im MRT akquiriertem Volumens am bekannten Volumen des Phantoms Werte von 89,2-102,6% erreichte.

Insgesamt ist die Studienlage hinsichtlich der Genauigkeit von Fettgewebsmessungen an Säuglingen mittels Ganzkörpertomografie sehr überschaubar. Umso mehr sind unsere Ergebnisse wichtige Ergänzungen, um die MR-Methode zur Quantifizierung von Fettgewebe in Zukunft optimieren zu können.

### 11.3 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit der vorgestellten Methoden ermittelten wir anhand wiederholter Messungen an 10 Säuglingen und Errechnung des RMS-Fehlers der Ergebnisse.

Der Reproduzierbarkeitsfehler für das TAT reichte von 2,4% bis 3,4% (Tabelle 7). Bei der Differenzierung der Fettdepots dagegen von 2,3% bis 20,7% für SAT und IAT.

Es konnte festgestellt werden, dass die TSE-Sequenz, ausgewertet mit dem semiautomatischen Programm mit einem *threshold* von 250 am besten reproduzierbar war (siehe Tabelle 7). Dies bezog sich auf Säuglinge im Alter von 4 Monaten. Für die jüngeren Kinder konnte die PROPELLER-Sequenz ein besseres Ergebnis erzielen. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Sequenzen und Segmentierungen des TATs waren indes nicht signifikant.

Die Reproduzierbarkeit von MR-Untersuchungen wurde bereits von Abate, Burns et al. anhand von Leichen untersucht. Hier wurden wiederholte MR-Messungen der Leichen angefertigt und das berechnete Fettvolumen mit dem Fettvolumen, was darauffolgend in der Autopsie gewogen wurde, verglichen. In dieser Studie fand sich eine Überschätzung des Fettgewebes durch die MRT-Untersuchungen von ca. 5%, dies ist ein absoluter Unterschied von absolut ca. 80gr. Diese Ergebnisse validierten die Genauigkeit von MR-Messungen. Die Reproduzierbarkeit wurde hier mittels des Variationskoeffizienten der Intrauntersucher-Variabilität berechnet. Auch diese Studie kam zu der Erkenntnis, dass der Variationskoeffizient zwischen den MR-Messungen und den Messungen durch die Autopsie, besonders bei der Untersuchung des intraabdominellen Fettgewebes hoch war (5,3-8,7%). Am höchsten war dieser bei der Analyse des retroperitonealen Fettgewebes, was in dieser Studie zusätzlich bestimmt wurde. Allerdings wurde die MR-Datenakquisition nicht, wie in unseren Untersuchungen, zur besseren Reproduzierbarkeit wiederholt. Der geringe Variationskoeffizient könnte auch dadurch zustande gekommen sein, dass diese Studie Untersuchungen an Leichen ausführte und somit Bewegungsartefakte vermieden werden konnten. (Abate, Burns et al. 1994)

Harrington, Thomas et al. berechneten eine Intra- und Interuntersucher-Variabilität zur Messung der Reproduzierbarkeit. Sie erlangten einen Variationskoeffizienten von 2,4% und 17,6% für SAT und IAT durch 3 unabhängige Untersucher der Messungen an einem Neugeborenen, einem 6 Wochen alten sowie einem 6 Monate altem Kind. In dieser Studie wurde somit lediglich die Reproduzierbarkeit der Segmentierung und nicht der MR-Messungen untersucht, die MR-Untersuchungen wurden nicht wiederholt. Demzufolge konnten auch hier Bewegungsartefakte nicht mit einbezogen werden. Die in der Studie vorgestellten Daten zeigen möglicherweise auch aus diesem Grund eine bessere Reproduzierbarkeit. (Harrington, Thomas et al. 2002)

Eine Studie mit wiederholten Messungen stellten Ross, Shaw et al. vor. (Ross, Shaw et al. 1993) Sie konnten einen Reproduzierbarkeitsfehler von 10,6% für das SAT und 10,2% für das VAT erreichen. Diese niedrigen Fehlerzahlen können jedoch möglicherweise auf das Studienkollektiv dieser Messungen zurückzuführen sein. Ross, Shaw et al. untersuchten übergewichtige Frauen, die einen wesentlich höheren Fettanteil als Säuglinge haben. „Die Adipositas könnte zu einem höheren SNR und dadurch auch zu einem höheren

Gewebekontrast geführt haben, was in einer höheren Zuverlässigkeit der Messungen resultierte.“ (Mansfield and PG 1982)

Seidell, Bakker et al. konnten dagegen in wiederholten Messungen des Abdomens an 7 männlichen Erwachsenen einen Reproduzierbarkeitsfehler von 5,4% für das TAT, 10,1% für das SAT und 10,6% für das VAT errechnen. Damit waren ihre Ergebnisse für das TAT etwas schlechter als unsere, jedoch wesentlich besser für die Berechnung des VATs. Wir nehmen an, dass auch dies durch das erwachsene Studienkollektiv zu erklären ist, welches ein größeres viszerales Fettdepot als Säuglingen aufweist und zudem Messungen ohne Bewegungsartefakte erlaubt. Zudem wurden hier lediglich einzelnen Schichten gemessen, was zusätzlich zu einer Besserung des Reproduzierbarkeitsfehlers führt. (Seidell, Bakker et al. 1990)

Wiederholte MR-Messungen und eine semiautomatische Segmentierung wurde auch von Machann, Thamer et al. berichtet. Hier resultiere ein Variationskoeffizient von 2,0–2,7% und 3,1–3,9% für TAT und VAT. (Machann, Thamer et al. 2005)

Insgesamt ließ sich durch Literaturrecherche erkennen, dass die Reproduzierbarkeit bei Erwachsenen und/oder übergewichtigen Probanden besser war als bei Säuglingen oder Personen mit einem geringeren (viszeralem) Fettdepot. (Staten, Totty et al. 1989; Seidell, Bakker et al. 1990; Ross, Shaw et al. 1993)

Die hohe Reproduzierbarkeit unserer Untersuchungen erlaubte ein kleineres Studienkollektiv und somit eine Einsparung von Kosten und Zeit. Trotz des recht kleinen Studienkollektivs (10 Teilnehmer für die Messung der Reproduzierbarkeit) konnten aussagekräftige Resultate erreicht werden.

Nach unserem Wissen stellen wir die erste Studie dar, die die Reproduzierbarkeit von MR-Messungen an Säuglingen in dieser Altersgruppe untersuchte.

#### 11.4 Computerprogramme

Diverse Studien konnten darlegen, dass die (semi-)automatische *threshold*-basierte Segmentierung schnelle und exakte Ergebnisse zur Fettgewebsbestimmung liefert sowie Anwendungsfehler reduziert. (Thomas, Saeed et al. 1998; Harrington, Thomas et al. 2002; Wilhelm Poll, Wittsack et al. 2003; Uthaya, Bell et al. 2004; Machann, Thamer et al. 2005;

Liou, Chan et al. 2006; Peng, McColl et al. 2007; Bonekamp, Ghosh et al. 2008; Kullberg, Johansson et al. 2009; Schwenger, Machann et al. 2010) Im Gegensatz zu manuellen Segmentierungen, die langsam und mit vielen (Anwender-) Fehlern behaftet sind. (Elbers, Haumann et al. 1997; Thomas, Saeed et al. 1998; Yang, Myerson et al. 2002; Peng, McColl et al. 2007)

Die Auswertung der MR-Bilder gelang in unseren Untersuchungen präzise mit beiden vorgestellten Computerprogrammen, dem automatischen und semiautomatischen Programm.

Vorteil der automatischen Segmentierung war jedoch die etwas höhere Genauigkeit mit einem geringeren Genauigkeitsfehler. Ein Unterschied der Präzisionsfehler zwischen semiautomatischer und automatischer Segmentierung war bei einem optimalem *threshold* hingegen nicht signifikant. Die automatische Software war einfacher zu handhaben und die Bearbeitung gelang schneller als die semiautomatische Segmentierung.

Eine Schwierigkeit bei der Auswertung der MR-Bilder mit der *threshold*-basierten Methode fand sich bei der Auswahl eines geeigneten *thresholds*. Festgestellt wurde, dass die Genauigkeit und der Genauigkeitsfehler im höchsten Maß abhängig vom gewählten *threshold* sind. Hier reichte der Präzisionsfehler von 8,0% bei einem optimalem bis hin zu 75,7% beim ungünstigsten *threshold* (Tabelle 6). Daher sollte vor jeder Auswertung der passende *threshold* bestimmt werden. Dadurch wird diese Methode jedoch sehr anfällig für Fehler und zeitaufwendig.

Ross, Shaw et al. führten MRT-Messungen (7 Schichten) an erwachsenen Frauen durch und segmentierten die Bilder anschließend mit einer *threshold*-basierten Methode. Sie kamen zu dem Schluss der optimale *threshold* zur Fettgewebsquantifizierung bei 110 lag. (Ross, Shaw et al. 1993)

Verschiedene vorausgegangene Studien beschäftigten sich mit dem Vergleich automatischer, semiautomatischer und manueller Segmentierung. (Yang, Myerson et al. 2002; Positano, Gastaldelli et al. 2004; Liou, Chan et al. 2006; Arif, Racette et al. 2007; Kullberg, Ahlstrom et al. 2007; Kullberg, Johansson et al. 2009; Kullberg, Karlsson et al. 2010) Eine automatische Methode zur Differenzierung von viszeralem und subkutanem Fettgewebe aus abdominellen MR-Bildern wurde von Kullberg, Ahlstrom et al vorgestellt. Um die Genauigkeit zu überprüfen teilten sie das Studienkollektiv von 31 Erwachsenen in

eine Untersuchungsgruppe mit zum Teil auch übergewichtigen Probanden und eine Gruppe von gesunden Personen, als Validierungsgruppe, an denen wiederholte Messungen vollzogen wurden. Die Genauigkeit wurde daraufhin errechnet, indem eine *threshold*-basierte semiautomatische Segmentierung der MR-Bilder der Validierungsgruppe als Referenz genommen wurde. Da diese Auswertung wohl sehr arbeitsintensiv war, wurde die Referenz lediglich anhand von Segmentierung jeder zweiten der insgesamt 16 axialen Schichten des Abdomens (von Lendenwirbelsäulenkörper 4 bis 5) erstellt. Die Ergebnisse für das VAT der Referenzgruppe lagen bei 2,0% und für das SAT bei -0,84%. Die Reproduzierbarkeit ermittelten sie durch wiederholte MR-Messungen der Validierungsgruppe. Hier fand sich eine Fehler von 0,24-4,7% beim VAT und -0,25-0,61% beim SAT. Allerdings war diese Methode laut Autoren bei dünneren Probanden äußerst begrenzt anwendbar. (Kullberg, Ahlstrom et al. 2007)

Im Vergleich zu dieser Studie setzen wir in unseren Untersuchungen Phantommessungen mit vorher ermitteltem Fettgehalt als Referenz ein. Zudem wurde jede einzelne der insgesamt 100 Schichten des gesamten Körpers segmentiert, was unsere Ergebnisse hinsichtlich der Genauigkeit sicherlich aussagekräftiger macht. Desweiteren wurde ein besonders athletischer Proband mit niedrigem Fettgewebsanteil aus den Berechnungen von Kullberg et al. ausgeschlossen. Wir hingegen verwandten alle Daten unserer MR-Messungen und erreichten so eine bessere Zuverlässigkeit unserer Ergebnisse.

Gleichbleibend war aber auch hier die Erkenntnis, dass die Segmentierung des VATs mit einer geringeren Genauigkeit und Reproduzierbarkeit einherging. Dies lässt sich durch die Darmbewegungen, die mit Muttermilch gefüllten Darmschlingen und das geringe Vorkommen von VAT bei Säuglingen erklären.

Kullberg, Johansson et al. fanden eine starke Korrelation ( $r=0,999$ ) zwischen automatischer und manueller VAT-Bestimmung von 24 Erwachsenen. Vorteil war hier die mögliche Instruktion an die Probanden flach zu atmen, wenn die Abdomenaufnahmen akquiriert wurden, was zu einer Verminderung von Bewegungsartefakten geführt haben kann. Zudem erreichten sie einen hohen Fett/Wasser-Kontrast, was in einer guten Reproduzierbarkeit der Segmentierung mit einem Variationskoeffizienten von 2,0-2,7% für das TAT und 3,1-3,6% für das VAT resultierte. Allerdings wurde die Reproduzierbarkeit der Auswertung nur anhand der MR-Messungen an 3 Probanden errechnet. (Kullberg, Johansson et al. 2009)

Arif, Racette et al. verglichen eine semiautomatische Segmentierung (ANALYZE) von viszeralem und subkutanem Fettgewebe in 10 Erwachsenen mit einer automatischen Segmentierung, der HIPPO Software. Ergebnis dieser Untersuchung war, wie auch unserer, dass die Segmentierung des Fettgewebes sich nicht signifikant in den beiden Computerprogrammen unterschied. Beim subkutanen Fettgewebe, war die automatische Methode hingegen mit einem geringeren Fehler und einer größeren Zuverlässigkeit behaftet. Die automatische Segmentierung war weniger benutzerabhängig. Zudem gelang die automatische Segmentierung in einer halb so langen Zeit ( $15,9 \pm 14,4$  vs.  $36,5 \pm 8,2$  Minuten). Eine Reproduzierbarkeit der Segmentierung wurde jedoch nicht untersucht. Ebenso wurden die Segmentierungsmethoden nicht mit einem Goldstandard verglichen beziehungsweise ANALYZE als Goldstandard angesehen. (Arif, Racette et al. 2007)

Auch Liou, Chan et al. stellten einen Vergleich zwischen einer manuellen und einer automatischen Segmentierung, beide *threshold*-basiert, von Fettgewebe an 39 übergewichtigen und adipösen Erwachsenen vor. Sie konnten eine Korrelation zwischen den beiden Programmen mit einem Pearson's Korrelationskoeffizienten von 0,998 bis 1,0 feststellen. Diese Ergebnisse sind somit etwas besser als unsere, was sich durch das andere Studienkollektiv erklären lassen könnte. (Liou, Chan et al. 2006)

Uneinheitlich kalibrierte Spulen führen zu Verzerrungen (*bias field*), die, da sie Gewebeintensitäten verändern, zu räumlichen Signalinhomogenitäten führen können. (Yang, Myerson et al. 2002; Belaroussi, Milles et al. 2006) Dieser Effekt stört vor allem bei *threshold*-basierten Segmentierungen. Die Schätzung und Korrektur dieses Fehlers ist ein wichtiger Schritt zu einer korrekten Segmentierung. Meist wird dies durch Phantommessungen (Axel, Costantini et al. 1987) oder durch homomorphes Filtern oder anderen Filtermethoden (Dawant, Zijdenbos et al. 1993) erreicht. Wir konnten in der automatischen Software durch den Verarbeitungsschritt „*bias field correction*“ diesen Fehler korrigieren.

Positano *et al.* präsentierten eine automatische Methode einer schichtweise Analyse durch das Verwenden von fuzzy c-mean *thresholding*, snakes und Anpassen einer Gauß-Funktion des TAT-Histogramms zur Segmentierung von VAT und SAT. In der Studie wurden 20 Abdomen-MRTs untersucht. Sie konstatierten als Nachteil einer solchen automatischen Segmentierung, die Schwierigkeit eine hohe Genauigkeit bei der großen Vielfalt der Fettgewebsverteilung zu erlangen. (Positano, Gastaldelli et al. 2004)

## 11.5 Differenzierung von intraabdominellen und subkutanem Fettgewebe

Ein weiterer Teil dieser Arbeit war die Differenzierung von intraabdominellen und subkutanem Fettgewebe. Komplikationen aufgrund eines Übergewichts werden hauptsächlich dem viszeralen Fettgewebe zugeschrieben. (Smith, Lovejoy et al. 2001; Tan, Goossens et al. 2004)

Bei Säuglingen besteht der größte Teil des intraabdominellen Fetts aus retroperitonealem und weniger aus intraperitonealem Fettgewebe. (Butte, Hopkinson et al. 2000; Olhager, Flinke et al. 2003) Hierbei ist allerdings der Anteil des intraabdominellen Fettgewebes am gesamten Fettgewebe wesentlich geringer als der des subkutanen Fettgewebes. Olhager, Flinke et al. konnten außerdem zeigen, dass gerade das subkutane Fettgewebe in den ersten vier Lebensmonaten das größte Wachstum vollzieht. (Olhager, Flinke et al. 2003)

Bei der Differenzierung der verschiedenen Fettdepots erzielten unsere Messung des subkutanen Fettgewebes eine bessere Reproduzierbarkeit mit einem RMS-Fehler von 3,4% bzw. 4,4% (TSE- und PROPELLER-Sequenz) gegenüber 18,3% bzw. 25,8% des intraabdominellen Fettgewebes. Die eindeutige Definition des SATs im Gegensatz zum VAT oder IAT sowie seine klaren anatomischen Grenzen können diese Beobachtung erklären.

Die Auswertung des intraabdominellen Fettgewebes war demzufolge mit einem sehr hohen RMS-Fehler behaftet. Als weitere Gründe kommen die Atembewegungen des Abdomens sowie die mit Muttermilch gefüllten Mägen und Darmschlingen in Frage. Die Muttermilch hat durch den hohen Fettgehalt in den verwendeten Sequenzen eine ähnliche Intensität wie das Fettgewebe und wurde so durch die Bildsegmentierungssoftware als Fettgewebe erkannt. Seidell, Bakker et al. schlugen als Erklärungsmöglichkeit für die Schwierigkeiten bei der Quantifizierung des VAT oder IAT außerdem die höhere Anzahl von Pixeln im viszeralem Fettgewebe vor, welche von Partialvolumeneffekten beeinträchtigt werden, da das Fettgewebe nicht nur an Muskelstrukturen sondern auch an die unregelmäßigen Begrenzungen von Organen grenzt. Desweiteren führen auch die intestinalen Bewegungen zu Bewegungsartefakten. (Seidell, Bakker et al. 1990)

Einige Studien hatten zudem durch die Leber und deren ähnlicher Gewebsintensität Probleme bei der Auswertung. (Thomas, Saeed et al. 1998) In unseren Untersuchungen erschien diese mögliche Fehlerquelle dagegen nicht.

Unsere Ergebnisse für die Quantifizierung des SATs lagen mit 3,4% bzw. 4,4% (TSE- und PROPELLER-Sequenz) eher etwas hinter den Ergebnissen von ungefähr 2,1% - 4,9% anderer Studien (Elbers, Haumann et al. 1997), waren jedoch besser als jene von Seidell, Bakker et al. mit einem Fehler von 10,1%. (Seidell, Bakker et al. 1990)

Auch anderen Studien, wie zum Beispiel von Eblers, Haumann et al., gelang eine Quantifizierung des intraabdominellen Fettgewebes nur unter einem wesentlich höheren Fehler als beim subkutanen Fettgewebe, 2,1% - 4,9% versus 9,4% - 17,6%. (Elbers, Haumann et al. 1997) Desweiteren untersuchten Fowler, Fuller et al. die unterschiedlichen Fettdepots. Sie konnten ebenso keine zuverlässigen Ergebnisse für das viszerale Fettgewebe feststellen. Ein Grund hierfür könnte gewesen sein, dass durch die niedrige Feldstärke ( $B_0 = 0,08T$  versus  $B_0 = 1,5T$  in unseren Messungen), die in dieser Studie verwendet wurde, das Signal-Rausch-Verhältnis ungünstig verändert war, was möglicherweise in einer schlechteren Bildqualität resultierte. (Fowler, Fuller et al. 1991)

Somit muss angenommen werden, dass eine Auswertung des intraabdominellen Fettgewebes mit unserer Methode leider nicht möglich ist. Interessanterweise gelang auch in keiner anderen Studie bisher die Quantifizierung des intraabdominellen Fettgewebes in Säuglingen. (Olhager, Thuomas et al. 1998; Harrington, Thomas et al. 2002; Harrington, Thomas et al. 2004; Modi, Thomas et al. 2009)

## 11.6 Vergleich mit Ultraschall- und Hautfaltendickemessung

Nun erfolgte ein Vergleich der MRT mit anderen Messmethoden zur Quantifizierung von Fettgewebe, dem Ultraschall und der Hautfaltendickebestimmung. Es konnte gesehen werden, dass die Korrelation zwischen MRT und Ultraschall besser war, als mit der Hautfaltendickemessung.

Auch De Lucia Rolfe, Norris et al. konnten eine gute Korrelation mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von  $r=0,64$  (Jungen) und  $r=0,72$  (Mädchen) zwischen MR- und Ultraschallmessungen des IATs an Erwachsenen feststellen. Ultraschall korrelierte außerdem besser mit den MR-Messungen als die Ergebnisse anthropometrischer Daten und DXA allein. (De Lucia Rolfe, Norris et al. 2011)

Dieses Ergebnis reiht sich in die Ergebnisse anderer Studien ein, die Korrelationen bei Messungen an Erwachsenen zwischen Ultraschall und MRT oder CT von  $r=0,75$  bis  $0,82$  berichten. (Armellini, Zamboni et al. 1990; Armellini, Zamboni et al. 1993; Suzuki, Watanabe et al. 1993; Stolk, Wink et al. 2001; Kim, Kim et al. 2004; De Lucia Rolfe, Sleigh et al. 2010)

Einen weiteren Vergleich von Hautfalten- und MRT-Messungen erbrachten Ludescher, Machann et al. Sie ermittelten eine Korrelation der Hautfaltendicke von Erwachsenen mit dem TAT von einem Spearman's Koeffizienten von  $0,67$  und mit dem SAT von  $0,66$ . Eine Korrelation zwischen VAT und Hautfaltendicke konnte dagegen nicht gefunden werden. (Ludescher, Machann et al. 2009) Diese, im Vergleich mit unseren Ergebnissen, bessere Korrelation für das TAT und SAT lässt sich möglicherweise durch das erwachsene Studienkollektiv erklären, deren Probanden generell ein höheres Fettgewebsvolumen haben. Dies gilt auch für eine Studie von Fowler, Fuller et al. und McNeill et al. die MRT-Messungen mit Daten von Hautfaltendickemessungen miteinander verglichen. Die MRT-Ergebnisse zeigten im Vergleich mit Hautfaltendickemessungen die größte Korrelation mit einem TAT, welches vorher durch die Wasserverdrängungsmethode ermittelt wurde. (Fowler, Fuller et al. 1991; McNeill, Fowler et al. 1991)

Weitreichende Vergleiche von Hautfaltendickemessungen mit MR-Messungen an Säuglingen bestehen nach unserem Wissenstand momentan nicht.

Im Allgemeinen sind die Auswertungen von MRT-Untersuchungen weniger durch individuelle Variabilität beeinflusst als die Messung anthropometrischer Daten oder Ultraschall-Untersuchungen. Hayes et al. postulierten außerdem als Grund für die geringere Genauigkeit der Ultraschallmessungen eine Irregularität in der Dicke und Beschaffenheit der anatomischen Muskel-Fett-Grenze. (Hayes, Sowood et al. 1988) Daher kann hier eine höhere Aussagekraft erreicht werden.

Nachteil der MRT-Untersuchung jedoch war die Voraussetzung des Schlafs der Säuglinge. Nur im Schlaf waren möglichst wenige Bewegungsartefakte und somit eine adäquate Bildqualität zu erreichen. Um den Schlaf zu ermöglichen wurden die Säuglinge vor den Untersuchungen gestillt und die Messungen fanden abends statt. Leider war dennoch Schlaf nicht immer möglich. Eine medikamentöse Sedierung verbot sich aus ethischen Gründen.

Alternativ wären Überlegungen zu MR-Protokollen, die mit einer kürzeren Akquirierungszeit einhergehen anzustreben, wobei dann mit einer schlechteren Auflösung gerechnet werden muss.

Desweiteren wurden in der vorliegenden Arbeit keine Berechnungen der Untersucher-Variabilität unternommen. Zumindest für die automatische Segmentierung kann angenommen werden, dass diese sehr gering und damit zu vernachlässigen ist, da hier kaum manuelle Korrekturen vorgenommen werden müssen.

Schnelle Untersuchungen mit gutem Gewebekontrast zwischen Fettgewebe und anderem Gewebe waren Vorteile unserer Methode. Bewegungsartefakte konnte durch die PROPELLER-Sequenz erfolgreich vermindert werden. Zudem konnte die Voxelgröße im Vergleich mit Werten aus der Literatur bei gleicher Scanzeit auf etwa die Hälfte reduziert werden. (Olhager, Thuomas et al. 1998; Harrington, Thomas et al. 2002; Olhager, Flinke et al. 2003; Harrington, Thomas et al. 2004; Modi, Thomas et al. 2006) Dies reduzierte Partialvolumeneffekte und schuf eine höhere Genauigkeit. Ein geringer Schichtabstand von 1mm erlaubte außerdem eine genauere Messung des Fettgewebsvolumens. Eine Übersichtsarbeit von Shen, Liu et al. erklärte eine Vergrößerung des Fehlers vor allem für das VAT bei größeren Schichtabständen. (Shen, Liu et al. 2005)

Es konnte ein guter Gewebekontrast zwischen Fettgewebe und anderem Gewebe wie Muskeln oder Organe erreicht werden. Das MRT-Protokoll bot jedoch keine Möglichkeit braunes und weißes Fettgewebe zu differenzieren. Das gesamte Fettgewebe erschien in der gleichen Intensität. Dies war jedoch vorauszusehen, da diese Differenzierung bislang nur mit speziellen  $T_1$ -gewichteten SE-Sequenzen an Ratten gelang. (Sbarbati, Guerrini et al. 1997; Lunati, Marzola et al. 1999)

Wir stellen hiermit eine erste Untersuchung hinsichtlich der Körperfettverteilung von Säuglingen mittels Ganzkörper-Tomografie in der Altersgruppe 6 Wochen und 4 Monaten vor. In dieser Altersgruppe wurden bislang noch keine MRT-Untersuchungen vollzogen und die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Untersuchungen bestimmt.

Für die Zukunft wären weitere Untersuchungen bezüglich automatischer und semi-automatischer Computerprogramme zur schnelleren Auswertung von MR-Bildern wünschenswert.

Außerdem wäre eine Differenzierung des retroperitonealen Fettdepots, welches bei den Kindern dieser Altersgruppe den größten Anteil an intraabdominellem Fettgewebe hat, sinnvoll. Hier wäre auch eine Untersuchung der Entwicklung des retroperitonealen Fettgewebes in verschiedenen Altersgruppen interessant.

### 11.7 Ergebnisse der INFAT - Studie

Die Ergebnisse der INFAT – Studie, sowie der MR Messungen ergaben, dass die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischölkapseln und einer Ernährungsberatung keinen Effekt auf die Größe, Gewicht oder Fettgewebsentwicklung (Tabelle 23) des Studienkollektivs bis zum 1. Lebensjahr hatte. Hierbei kann ein positiver Effekt jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden, da mit unseren Untersuchungen eine aussagekräftige Bestimmung des intraabdominellen Fettvolumens nicht möglich war. Die Hypothese eines Effekts von Omega-3-Fettsäuren auf die pränatale Entwicklung des subkutanen Fettgewebes konnte jedoch nicht betätigt werden. (Hauner, Much et al. 2012) Lediglich zum Zeitpunkt der Geburt waren die Kinder, deren Mütter Fischölkapseln eingenommen hatten, signifikant schwerer und hatten einen höheren BMI. Dieser Zustand war allerdings durch eine längere Tragedauer (im Mittel 5 Tage) in dieser Gruppe bedingt. Fischöl verlängert die Gestationsdauer, dies ist bereits aus epidemiologischen Studien und Beobachtungsstudien bekannt. (Salvig and Lamont 2011)

Zusammengefasst zeigten unsere Untersuchungen, dass sich die PROPELLER- und TSE-Sequenzen bezüglich der Fettgewebsquantifizierung nicht signifikant unterschieden. Gleichermassen konnte kein signifikanter Unterschied in der automatischen und semiautomatischen Bildsegmentierung festgestellt werden.

Desweiteren gelang die Bestimmung der verschiedenen Fettkompartimente nur für das TAT und SAT aussagekräftig, das VAT war leider nicht exakt messbar.

Dennoch stellen wir hiermit eine erste Untersuchung der Körperfettverteilung von Säuglingen mittels Ganzkörper-Tomografie in der Altersgruppe 6. Woche und 4. Monat vor. In dieser Altersgruppe wurden bislang noch keine MRT-Untersuchungen vollzogen und die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Untersuchungen bestimmt.

Insgesamt sind MRT-Messungen mit nachfolgender Segmentierung sehr zeitaufwändig aber in ihrer Genauigkeit und Reproduzierbarkeit anderen Methoden überlegen.

## 12 Zusammenfassung

### Hintergrund:

Um den gefährlichen Trend der wachsenden Raten an übergewichtigen und adipösen Kindern frühzeitig entgegenzutreten zu können, müssen genaue und nicht invasive Methoden zur Bestimmung von Fettgewebsmasse etabliert werden. Bisher existieren keine genauen und reproduzierbaren Methoden zur Darstellung des Fettgewebes bei Säuglingen.

### Material und Methoden:

32 Säuglinge wurden erfolgreich mittels MRT in konventioneller TSE- und PROPELLER-TSE-Sequenz untersucht. Nachfolgend wurden die Aufnahmen durch verschiedene Computerprogramme segmentiert. Hierbei wurde zwischen Arme und Rumpf sowie zwischen SAT und IAT unterschieden. Die Genauigkeit wurde zusätzlich mittels Phantommessungen und der CT überprüft, die Reproduzierbarkeit durch wiederholte Messungen an 10 Säuglingen. Die Resultate wurden mit Ergebnissen aus Ultraschall- und Hautfaltendickemessungen verglichen.

### Ergebnisse:

In Bezug auf die Genauigkeit der Methoden konnte die TSE-Sequenz eine Korrelation von  $r=1,0$  mit dem wahren Fettvolumen erzielen, wenn die Bilder nachfolgend automatisch segmentiert wurden. Dies entspricht einem Präzisionsfehler von 5,4%. Der RMS-Fehler der Reproduzierbarkeit war bei der TSE- bzw. PROPELLER-Sequenz segmentiert mit dem automatischem Programm  $RMS=2,4\%/2,9\%$ . Bei der Differenzierung der Fettgewebsanteile war die Messung des subkutanen Fettgewebes bei TSE bzw. PROPELLER-Sequenz mit einem  $RMS=4,4\%/3,4\%$  besser reproduzierbar als die des viszeralen Fettgewebes mit  $RMS=25,8\%/18,2\%$ .

Die Korrelation der MRT mit Ultraschall-Messungen lag im Vergleich mit den Hautfaltendickemessungen bei  $0,6-0,74$  vs.  $0,39-0,83$ .

### Schlussfolgerung:

ES konnte erstmals ein MRT-Protokoll zur Ganzkörpertomografie vorgestellt werden, welches eine direkte und reproduzierbare Bestimmung von totalem und subkutanem Fettgewebe in Säuglingen erlaubte.

## 13 Literaturverzeichnis

- Abate, N., D. Burns, R. M. Peshock, A. Garg, S. M. Grundy (1994). "Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers." *J Lipid Res* **35**(8): 1490-1496.
- Abate, N., A. Garg, R. Coleman, S. M. Grundy, R. M. Peshock (1997). "Prediction of total subcutaneous abdominal, intraperitoneal, and retroperitoneal adipose tissue masses in men by a single axial magnetic resonance imaging slice." *Am J Clin Nutr* **65**(2): 403-408.
- Ailhaud, G. and P. Guesnet (2004). "Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity: a short review and an opinion." *Obes Rev* **5**(1): 21-26.
- Amari, F. (2002). *Magnetresonanzangiographie der Becken - und Beingefäße*. Würzburg, Bayerische Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg.
- Andres, A., H. Gomez-Acevedo, T. M. Badger (2011). "Quantitative nuclear magnetic resonance to measure fat mass in infants and children." *Obesity (Silver Spring)* **19**(10): 2089-2095.
- Arenz, S., R. Ruckerl, B. Koletzko, R. von Kries (2004). "Breast-feeding and childhood obesity-- a systematic review." *Int J Obes Relat Metab Disord* **28**(10): 1247-1256.
- Arif, H., S. B. Racette, D. T. Villareal, J. O. Holloszy, E. P. Weiss (2007). "Comparison of methods for assessing abdominal adipose tissue from magnetic resonance images." *Obesity (Silver Spring)* **15**(9): 2240-2244.
- Arita, Y., S. Kihara, N. Ouchi, M. Takahashi, K. Maeda, J. Miyagawa, K. Hotta, I. Shimomura, T. Nakamura, K. Miyaoka, H. Kuriyama, M. Nishida, S. Yamashita, K. Okubo, K. Matsubara, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Funahashi, Y. Matsuzawa (1999). "Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity." *Biochem Biophys Res Commun* **257**(1): 79-83.
- Armellini, F., M. Zamboni, Rigo L., Todesco T., Bergamo-Andreis I.A., Procacci C., Bosello O. (1990). "The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat." *J Clin Ultrasound* **18**(7): 563-567.
- Armellini, F., M. Zamboni, Robbi R., Todesco T., Rigo L., Bergamo-Andreis I. A., Bosello O. (1993). "Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography." *Int J Obes Relat Metab Disord* **17**(4): 209-214.
- Armstrong, J. and J. J. Reilly (2002). "Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity." *Lancet* **359**(9322): 2003-2004.
- Axel, L., J. Costantini, J. Listerud (1987). "Intensity correction in surface-coil MR imaging." *AJR Am J Roentgenol* **148**(2): 418-420.
- Azain, M. J. (2004). "Role of fatty acids in adipocyte growth and development." *J Anim Sci* **82**(3): 916-924.
- Barker, D. J. (1990). "The fetal and infant origins of adult disease." *BMJ* **301**(6761): 1111.
- Barker, D. J. (1996). "Growth in utero and coronary heart disease." *Nutr Rev* **54**(2 Pt 2): S1-7.
- Barker, D. J., C. N. Hales, Fall C. H., Osmond C., Phipps K., Clark P. M. (1993). "Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth." *Diabetologia* **36**(1): 62-67.
- Barker, D. J., P. D. Winter, Osmond C., Margetts B., Simmonds S. J. (1989). "Weight in infancy and death from ischaemic heart disease." *Lancet* **2**(8663): 577-580.
- Bauer, J. S., S. J. Krause, Ross C. J., Krug R., Carballido-Gamio J., Ozhinsky E., Majumdar S., Link T. M. (2006). "Volumetric cartilage measurements of porcine knee at 1.5-T

- and 3.0-T MR imaging: evaluation of precision and accuracy." *Radiology* 241(2): 399-406.
- Bedogni, G., A. Pietrobelli, Heymsfield S. B., Borghi A., Manzieri A. M., Morini P., Battistini N. Salvioli G. (2001). "Is body mass index a measure of adiposity in elderly women?" *Obes Res* 9(1): 17-20.
- Belaroussi, B., J. Milles, S. Carme, Y. M. Zhu, H. Benoit-Cattin (2006). "Intensity non-uniformity correction in MRI: existing methods and their validation." *Med Image Anal* 10(2): 234-246.
- Berg, A. H., T. P. Combs, Du X., Brownlee M., Scherer P. E. (2001). "The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action." *Nat Med* 7(8): 947-953.
- Bergmann, K. E., R. L. Bergmann, U. Ellert, J. W. Dudenhausen (2007). "Perinatale Einflussfaktoren auf die spätere Gesundheit, Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS)." *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 50: 670-676.
- Bergmann, K. E., R. L. Bergmann, R. von Kries, O. Böhm, R. Richter, J. W. Dudenhausen, U. Wahn (2003). "Early determinants of childhood overweight and adiposity in a birth cohort study: role of breast-feeding." *Int J Obes Relat Metab Disord* 27(2): 162-172.
- Berizzi, F., E. D. Mese, Diani M., Martorella M. (2001). "High-resolution ISAR imaging of maneuvering targets by means of the range instantaneous Doppler technique: modeling and performance analysis." *IEEE Trans Image Process* 10(12): 1880-1890.
- Beyer, H.-K. and S. J. Pommeranz (2003). "MRT der Gelenke und der Wirbelsäule: Radiologisch-orthopädische Diagnostik." Springer Verlag Berlin. 1: 672.
- Björntorp, P. and L. Sjöström (1971). "Number and size of adipose tissue fat cells in relation to metabolism in human obesity." *Metabolism* 20(7): 703-713.
- Bonekamp, S., P. Ghosh, S. Crawford, S. F. Solga, A. Horska, F. L. Brancati, A. M. Diehl, S. Smith, J. M. Clark (2008). "Quantitative comparison and evaluation of software packages for assessment of abdominal adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging." *Int J Obes (Lond)* 32(1): 100-111.
- Boney, C. M., A. Verma, R. Tucker, B. R. Vohr (2005). "Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus." *Pediatrics* 115(3): e290-296.
- Brambilla, P., G. Bedogni, M. Heo, A. Pietrobelli (2013). "Waist circumference-to-height ratio predicts adiposity better than body mass index in children and adolescents." *Int J Obes (Lond)*.
- Bray, G. A. (2004). "Medical Consequences of Obesity." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(6): 2583-2589.
- Brennan, D. D., P. F. Whelan, K. Robinson, O. Ghita, J. M. O'Brien, R. Sadleir, S. J. Eustace (2005). "Rapid automated measurement of body fat distribution from whole-body MRI." *AJR Am J Roentgenol* 185(2): 418-423.
- Brod, J. and M. Chytil (1953). "Mechanism of modifications of the renal threshold for glucose in diabetes mellitus." *Cas Lek Cesk* 92(18): 281-291.
- Bücheler, E., Lackner, K.-J., Thelen, M. (2006). *Einführung in die Radiologie Diagnostik und Intervention*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG. 11.: 825.
- Burghardt, A. J., G. J. Kazakia, S. Majumdar (2007). "A local adaptive threshold strategy for high resolution peripheral quantitative computed tomography of trabecular bone." *Ann Biomed Eng* 35(10): 1678-1686.

- Burke, V., L. J. Beilin, Simmer K., Oddy W. H., Blake K. V., Doherty D, Kendall G.E., Newnham J.P., Landau L.I., Stanley F.J.. (2005). "Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children: a prospective cohort study." *Int J Obes (Lond)* **29**(1): 15-23.
- Butte, N. F., J. M. Hopkinson, W. W. Wong, E. O'Brian Smith, K. J. Ellis (2000). "Body composition during the first 2 years of life: an updated reference." *Pediatr Res* **47**(5): 578-585.
- Calder, P. C. (2002). "Dietary modification of inflammation with lipids." *Proc Nutr Soc* **61**(3): 345-358.
- Carballido-Gamio, J., Bauer J., Lee K. Y., Krause S., Majumdar S. (2005). "Combined image processing techniques for characterization of MRI cartilage of the knee." *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **3**: 3043-3046.
- Carballido-Gamio, J., S. J. Belongie, S. Majumdar (2004). "Normalized cuts in 3-D for spinal MRI segmentation." *IEEE Trans Med Imaging* **23**(1): 36-44.
- Carlson, S. E., S. H. Werkman, J. M. Peeples, R. J. Cooke, E. A. Tolley (1993). "Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants." *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**(3): 1073-1077.
- Carrascosa, A., D. Yeste, M. Gussinye (2004). "[Secular growth changes. Weight, height and body mass index values in infant, children, adolescent and young adults from Barcelona population]." *Med Clin (Barc)* **123**(12): 445-451.
- Catalano, P. M., A. Thomas, Huston-Presley L. , Amini S. B. (2003). "Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development." *Am J Obstet Gynecol* **189**(6): 1698-1704.
- Chen, X., M. A. Beydoun, Y. Wang (2008). "Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis." *Obesity (Silver Spring)* **16**(2): 265-274.
- Choudhary, A. K., L. F. Donnelly, J. M. Racadio, J. L. Strife (2007). "Diseases associated with childhood obesity." *AJR Am J Roentgenol* **188**(4): 1118-1130.
- Cole, T. J., M. C. Bellizzi, K. M. Flegal, W. H. Dietz. (2000). "Establishing standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey." *BMJ* **320**(7244): 1240-1243.
- Cowin, I. and P. Emmett (2000). "Cholesterol and triglyceride concentrations, birthweight and central obesity in pre-school children. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood." *Int J Obes Relat Metab Disord* **24**(3): 330-339.
- Cypess, A. M., S. Lehman, Williams G., Tal I., Rodman D., Goldfine A. B., Kuo F. C., Palmer E. L., Tseng Y. H., Doria A., Kolodny G. M., Kahn C. R. (2009). "Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans." *N Engl J Med* **360**(15): 1509-1517.
- Daniels, S. R., P. R. Khoury, J. A. Morrison (1997). "The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender." *Pediatrics* **99**(6): 804-807.
- Dauncey, M. J., G. Gandy, D. Gairdner (1977). "Assessment of total body fat in infancy from skinfold thickness measurements." *Arch Dis Child* **52**(3): 223-227.
- Dawant, B. M., A. P. Zijdenbos, R. A. Margolin (1993). "Correction of intensity variations in MR images for computer-aided tissue classification." *IEEE Trans Med Imaging* **12**(4): 770-781.
- de Jong, C., G. Boehm, H. K. Kikkert, M. Hadders-Algra (2011). "The Groningen LCPUFA study: No effect of short-term postnatal long-chain polyunsaturated fatty acids in healthy

- term infants on cardiovascular and anthropometric development at 9 years." *Pediatr Res* **70**(4): 411-416.
- De Lucia Rolfe, E., S. A. Norris, A. Sleight, S. Brage, D. B. Dunger, R. P. Stolk, K. K. Ong (2011). "Validation of ultrasound estimates of visceral fat in black South African adolescents." *Obesity (Silver Spring)* **19**(9): 1892-1897.
- De Lucia Rolfe, E., A. Sleight, Finucane F. M., Brage S., Stolk R. P., Cooper C., Sharp S. J., Wareham N. J., Ong K. K. (2010). "Ultrasound measurements of visceral and subcutaneous abdominal thickness to predict abdominal adiposity among older men and women." *Obesity (Silver Spring)* **18**(3): 625-631.
- Deans, H. E., F. W. Smith, Lloyd D. J., Law A. N., Sutherland H. W. (1989). "Fetal fat measurement by magnetic resonance imaging." *Br J Radiol* **62**(739): 603-607.
- DeCaterina, R., D. Giannessi, Mazzone A., Bernini W., Lazzarini G., Maffei S., Cerri M., Salvatore L., Weksler B. (1990). "Vascular prostacyclin is increased in patients ingesting omega-3 polyunsaturated fatty acids before coronary artery bypass graft surgery." *Circulation* **82**(2): 428-438.
- Delgado-Lista, J., P. Perez-Martinez, Lopez-Miranda J., Perez-Jimenez F. (2012). "Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review." *Br J Nutr* **107** **Suppl 2**: S201-213.
- Demerath, E. W., D. Reed, A. C. Choh, L. Soloway, M. Lee, S. A. Czerwinski, W. C. Chumlea, R. M. Siervogel, B. Towne (2009). "Rapid postnatal weight gain and visceral adiposity in adulthood: the Fels Longitudinal Study." *Obesity (Silver Spring)* **17**(11): 2060-2066.
- Demerath, E. W., W. Shen, M. Lee, A. C. Choh, S. A. Czerwinski, R. M. Siervogel, B. Towne (2007). "Approximation of total visceral adipose tissue with a single magnetic resonance image." *Am J Clin Nutr* **85**(2): 362-368.
- Dennison, B. A., T. A. Erb, P. L. Jenkins (2002). "Television viewing and television in bedroom associated with overweight risk among low-income preschool children." *Pediatrics* **109**(6): 1028-1035.
- Dietz, W. H. (1994). "Critical periods in childhood for the development of obesity." *Am J Clin Nutr* **59**(5): 955-959.
- Dietz, W. H. and M. C. Bellizzi (1999). "Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children." *Am J Clin Nutr* **70**(1): 123S-125S.
- Dietz, W. H. and T. N. Robinson (1998). "Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents." *J Pediatr* **132**(2): 191-193.
- Dogdas, B. and L. Quanzheng "Motion Correction with Propeller MRI: Application to Head Motion."
- Dollman, J., K. Ridley, A. Magarey, M. Martin, E. Hemphill (2007). "Dietary intake, physical activity and TV viewing as mediators of the association of socioeconomic status with body composition: a cross-sectional analysis of Australian youth." *Int J Obes (Lond)* **31**(1): 45-52.
- Dubois, L. and M. Girard (2006). "Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study." *Int J Obes (Lond)* **30**(4): 610-617.
- Dugdale, A. E. (1975). "Teaching undergraduate paediatrics in a hospital casualty department." *Med J Aust* **2**(13): 513-515.
- Ebbeling, C. B., D. B. Pawlak, D. S. Ludwig (2002). "Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure." *Lancet* **360**(9331): 473-482.
- Elbers, J. M., G. Haumann, J. C. Seidell, L. J. Gooren (1997). "Reproducibility of fat area measurements in young, non-obese subjects by computerized analysis of magnetic resonance images." *Int J Obes Relat Metab Disord* **21**(12): 1121-1129.

- Ellis, K. J. (2000). "Human body composition: in vivo methods." Physiol Rev **80**(2): 649-680.
- Enzi, G., V. Zanardo, Caretta F., Inelmen E. M., Rubaltelli F. (1981). "Intrauterine growth and adipose tissue development." Am J Clin Nutr **34**(9): 1785-1790.
- Eriksson, J., T. Forsen, C. Osmond, T. Barker (2003). "Obesity from cradle to grave." Int J Obes Relat Metab Disord **27**(6): 722-727.
- Fontaine, K. R., D. T. Redden, Wang C., Westfall A. O., Allison D. B. (2003). "Years of Life Lost Due to Obesity." JAMA: The Journal of the American Medical Association **289**(2): 187-193.
- Forbes, K. P., J. G. Pipe, Bird C. R, Heiserman J. E. (2001). "PROPELLER MRI: clinical testing of a novel technique for quantification and compensation of head motion." J Magn Reson Imaging **14**(3): 215-222.
- Forbes, K. P., J. G. Pipe, Karis J. P., Heiserman J. E. (2002). "Improved image quality and detection of acute cerebral infarction with PROPELLER diffusion-weighted MR imaging." Radiology **225**(2): 551-555.
- Fowler, P. A., M. F. Fuller, Glasbey C. A., Cameron G. G., Foster M. A. (1992). "Validation of the in vivo measurement of adipose tissue by magnetic resonance imaging of lean and obese pigs." Am J Clin Nutr **56**(1): 7-13.
- Fowler, P. A., M. F. Fuller, Glasbey C. A., Foster M. A., Cameron G. G., McNeill G., Maughan R. J. (1991). "Total and subcutaneous adipose tissue in women: the measurement of distribution and accurate prediction of quantity by using magnetic resonance imaging." Am J Clin Nutr **54**(1): 18-25.
- Friedlinger, M., J. Schroder, L. R. Schad (1999). "Ultra-fast automated brain volumetry based on bispectral MR imaging data." Comput Med Imaging Graph **23**(6): 331-337.
- Frye, C. and J. Heinrich (2003). "Trends and predictors of overweight and obesity in East German children." Int J Obes Relat Metab Disord **27**(8): 963-969.
- Fussenegger, D., A. Pietrobelli, K. Widhalm (2008). "Childhood obesity: political developments in Europe and related perspectives for future action on prevention." Obes Rev **9**(1): 76-82.
- Gaa, J., A. A. Fingerle, Holzapfel K., Rummeny E. J. (2009). "[MRI for malignant pancreatic tumors]." Radiologe **49**(2): 124-130.
- Gaillard, D., R. Negrel, M. Lagarde, G. Ailhaud (1989). "Requirement and role of arachidonic acid in the differentiation of pre-adipose cells." Biochem J **257**(2): 389-397.
- Gale, C. R., M. K. Javaid, Lagarde M., Ailhaud G. (2007). "Maternal size in pregnancy and body composition in children." J Clin Endocrinol Metab **92**(10): 3904-3911.
- Goodpaster, B. H., S. Krishnaswami, Harris T. B., Katsiaras A., Kritchevsky S. B., Simonsick E. M., Nevitt M., Holvoet P., Newman A. B. (2005). "Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women." Arch Intern Med **165**(7): 777-783.
- Goodpaster, B. H., S. Krishnaswami, Resnick H., Kelley D. E., Haggerty C., Harris T. B., Schwartz A. V., Kritchevsky S., Newman A. B. (2003). "Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women." Diabetes Care **26**(2): 372-379.
- Goran, M. I. and B. A. Gower (1999). "Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents." Am J Clin Nutr **70**(1 Part 2): 149S-156S.
- Gronemeyer, S. A., R. G. Steen, Kauffman W. M., Reddick W. E., Glass J. O. (2000). "Fast adipose tissue (FAT) assessment by MRI." Magn Reson Imaging **18**(7): 815-818.

- Gunnell, D. J., S. J. Frankel, Nanchahal K., Peters T. J., Davey Smith G. (1998). "Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort." Am J Clin Nutr **67**(6): 1111-1118.
- Guo, S. S., W. Wu, W. C. Chumlea, A. F Roche. (2002). "Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence." Am J Clin Nutr **76**(3): 653-658.
- Habermann, N., C. M. Ulrich, Lundgreen A., Makar K. W. , Poole E. M., Caan B., Kulmacz R., Whitton J., Galbraith R., Potter J. D., Slattery M. L. (2012). "PTGS1, PTGS2, ALOX5, ALOX12, ALOX15, and FLAP SNPs: interaction with fatty acids in colon cancer and rectal cancer." Genes Nutr.
- Hales, C. N. and D. J. Barker (2001). "The thrifty phenotype hypothesis." Br Med Bull **60**: 5-20.
- HAPO (2009). "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics." Diabetes **58**(2): 453-459.
- Hara, T., Y. Mitani, Tanaka K., Uematsu N., Takakura A., Tachi T., Kodama H., Kondo M., Mori H., Otaka A., Nobutaka F., Matsuzaki K. (2001). "Heterodimer formation between the antimicrobial peptides magainin 2 and PGLa in lipid bilayers: a cross-linking study." Biochemistry **40**(41): 12395-12399.
- Harrington, T. A., E. L. Thomas, Frost G., Modi N., Bell J.D. (2004). "Distribution of adipose tissue in the newborn." Pediatr Res **55**(3): 437-441.
- Harrington, T. A., E. L. Thomas, Modi N., Frost G., Coutts G. A., Bell J. D. (2002). "Fast and reproducible method for the direct quantitation of adipose tissue in newborn infants." Lipids **37**(1): 95-100.
- Hauner, H. (2005). "Secretory factors from human adipose tissue and their functional role." Proc Nutr Soc **64**(2): 163-169.
- Hauner, H., G. Entenmann, Wabitsch M., Gaillard D., Ailhaud G., Negrel R., Pfeiffer E. F. (1989). "Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium." J Clin Invest **84**(5): 1663-1670.
- Hauner, H., D. Much, Vollhardt C., Brunner S., Schmid D., Sedlmeier E. M., Heimberg E., Schuster T., Zimmermann A., Schneider K. T., Bader B. L., Amann-Gassner U. (2012). "Effect of reducing the n-6:n-3 long-chain PUFA ratio during pregnancy and lactation on infant adipose tissue growth within the first year of life: an open-label randomized controlled trial." Am J Clin Nutr **95**(2): 383-394.
- Hauner, H., C. Vollhardt, Schneider K. T., Zimmermann A., Schuster T., Amann-Gassner U. (2009). "The impact of nutritional fatty acids during pregnancy and lactation on early human adipose tissue development. Rationale and design of the INFAT study." Ann Nutr Metab **54**(2): 97-103.
- Hauner, H., M. Wabitsch, Pfeiffer E. E. (1989). Proliferation and differentiation of adipocyte precursor cells from children at different ages. First European Congress on Obesity 1988. Björntorp P. and S. Rössner. London, John Libbey: 195–200.
- Hayes, P. A., P. J. Sowood, Belyavin A., Cohen J. B., Smith F. W. (1988). "Sub-cutaneous fat thickness measured by magnetic resonance imaging, ultrasound, and calipers." Med Sci Sports Exerc **20**(3): 303-309.
- Hendrix, A. and K. J. (2003). Magnete, Spins und Resonanzen. Siemens medical. Erlangen.
- Himes, J. H. and W. H. Dietz (1994). "Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. The Expert Committee on

- Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services." Am J Clin Nutr **59**(2): 307-316.
- Hirokawa, Y., H. Isoda, Maetani Y. S., Arizono S., Shimada K., Togashi K. (2008). "Evaluation of motion correction effect and image quality with the periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER) (BLADE) and parallel imaging acquisition technique in the upper abdomen." J Magn Reson Imaging **28**(4): 957-962.
- Honal, M. (2010). Kompensation von Atembewegung bei der Magnetresonanztomographie mit kontinuierlich bewegtem Patiententisch. Freiburg, Institut für Informatik der Technischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau.
- Hu, E., P. Liang, B. M. Spiegelman (1996). "AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity." J Biol Chem **271**(18): 10697-10703.
- Hueber, S. D., D. Bezdán, Henz S. R., Blank M., Wu H., Lohmann I. (2007). "Comparative analysis of Hox downstream genes in Drosophila." Development **134**(2): 381-392.
- International Diabetes Federation (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels.
- Jackson, J. I., C. H. Meyer, Nishimura D. G., Macovski A. (1991). "Selection of a convolution function for Fourier inversion using gridding [computerised tomography application]." IEEE Trans Med Imaging **10**(3): 473-478.
- Kahn, B. B. and J. S. Flier (2000). "Obesity and insulin resistance." J Clin Invest **106**(4): 473-481.
- Kalkhoff, R. K. (1991). "Impact of maternal fuels and nutritional state on fetal growth." Diabetes **40 Suppl 2**: 61-65.
- Kamba, M., S. Meshitsuka, Iriguchi N., Koda M., Kimura K., Ogawa T. (2000). "Measurement of relative fat content by proton magnetic resonance spectroscopy using a clinical imager." J Magn Reson Imaging **11**(3): 330-335.
- Karaus, A. (2010). Aufbau und Anwendung von Verfahren der Magnetresonanztomografie mit stimulierten Echos. Würzburg, Bayrische Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- Keegan, T. H., G. M. Le, McClure L. A., Glaser S. L. (2008). "Availability and utility of body mass index for population-based cancer surveillance." Cancer Causes Control **19**(1): 51-57.
- Kershaw, E. E. and J. S. Flier (2004). "Adipose tissue as an endocrine organ." J Clin Endocrinol Metab **89**(6): 2548-2556.
- Kim, S. K., H. J. Kim, Hur K. Y., Choi S. H., Ahn C. W., Lim S. K., Kim K. R., Lee H. C., Huh K. B., Cha B. S. (2004). "Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases." Am J Clin Nutr **79**(4): 593-599.
- Koo, W. W., J. C. Walters, E. M. Hockmann (2000). "Body composition in human infants at birth and postnatally." J Nutr **130**(9): 2188-2194.
- Kromeyer-Hauschild, K., M. Wabitsch, D. Kunze, F. Geller, H. C. Geiß, V. Hesse, A. von Hippel, U. Jaeger, D. Johnsen, W. Korte, K. Menner, G. Müller, J. M. Müller, A. Niemann-Pilatus, T. Remer, F. Schaefer, H.-U. Wittchen, S. Zabransky, K. Zellner, A. Ziegler, J. Hebebrand (2001). "Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben." Monatsschr Kinderheilkd **149**: 807-818.

- Kromeyer-Hauschild, K., K. Zellner, Jaeger U., Hoyer H. (1999). "Prevalence of overweight and obesity among school children in Jena (Germany)." Int J Obes Relat Metab Disord **23**(11): 1143-1150.
- Kullberg, J., H. Ahlstrom, Johansson L., Frimmel H. (2007). "Automated and reproducible segmentation of visceral and subcutaneous adipose tissue from abdominal MRI." Int J Obes (Lond) **31**(12): 1806-1817.
- Kullberg, J., J. Brandberg, Angelhed J. E., Frimmel H., Bergelin E., Strid L., Ahlström H., Johansson L., Lönn L. (2009). "Whole-body adipose tissue analysis: comparison of MRI, CT and dual energy X-ray absorptiometry." Br J Radiol **82**(974): 123-130.
- Kullberg, J., L. Johansson, Ahlström H., Courivaud F., Koken P., Eggers H., Börnert P. (2009). "Automated assessment of whole-body adipose tissue depots from continuously moving bed MRI: a feasibility study." J Magn Reson Imaging **30**(1): 185-193.
- Kullberg, J., A. K. Karlsson, Stokland E., Svensson P. A., Dahlgren J.. (2010). "Adipose tissue distribution in children: automated quantification using water and fat MRI." J Magn Reson Imaging **32**(1): 204-210.
- Kurth, B. M. and A. Schaffrath Rosario (2007). "[The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **50**(5-6): 736-743.
- L'Abée, C., G. H. Visser, Liem E. T., Kok D. E., Sauer P. J., Stolk R. P. (2010). "Comparison of methods to assess body fat in non-obese six to seven-year-old children." Clin Nutr **29**(3): 317-322.
- Langnäse, K., M. Mast, Danielzik S., Spethmann C., Müller M. J. (2003). "Socioeconomic gradients in body weight of German children reverse direction between the ages of 2 and 6 years." J Nutr **133**(3): 789-796.
- Lavdas, E., P. Mavroidis, Kostopoulos S., Glotsos D., Roka V., Topalzikis T., Bakas A., Oikonomou G., Papanikolaou N., Batsikas G., Kaffes I., Kechagias D. (2012). "Improvement of image quality using BLADE sequences in brain MR imaging." Magn Reson Imaging.
- Li, C., H. Kaur, Choi W. S., Huang T. T., Lee R. E., Ahluwalia J. S. (2005). "Additive interactions of maternal prepregnancy BMI and breast-feeding on childhood overweight." Obes Res **13**(2): 362-371.
- Liou, T. H., W. P. Chan, Pan L. C., Lin P. W., Chou P., Chen C. H. (2006). "Fully automated large-scale assessment of visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue by magnetic resonance imaging." Int J Obes (Lond) **30**(5): 844-852.
- Lobstein, T., L. Baur, Uauy R., IASO International Obesity TaskForce. (2004). "Obesity in children and young people: a crisis in public health." Obes Rev **5 Suppl 1**: 4-104.
- Lohmann, H., E. B. Ringelstein, S. Knecht (2006). "Functional transcranial Doppler sonography." Front Neurol Neurosci **21**: 251-260.
- Lucas, A., M. Stafford, Morley R., Abbott R., Stephenson T., MacFadyen U., Elias-Jones A., Clements H. (1999). "Efficacy and safety of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant-formula milk: a randomised trial." Lancet **354**(9194): 1948-1954.
- Ludescher, B., J. Machann, Eschweiler G. W., Vanhöfen S., Maenz C., Thamer C., Claussen C. D., Schick F. (2009). "Correlation of fat distribution in whole body MRI with generally used anthropometric data." Invest Radiol **44**(11): 712-719.

- Lunati, E., P. Marzola, Nicolato E., Fedrigo M., Villa M., Sbarbati A. (1999). "In vivo quantitative lipidic map of brown adipose tissue by chemical shift imaging at 4.7 Tesla." J Lipid Res **40**(8): 1395-1400.
- Machann, J., C. Thamer, Schnoedt B., Haap M., Haring H. U., Claussen C. D., Stumvoll M., Fritsche A., Schick F. (2005). "Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI." J Magn Reson Imaging **21**(4): 455-462.
- Mansfield, P. and M. PG (1982). "NMR imaging in biomedicine." Toronto: Academic Press.
- Martinez-Victoria, E. and M. D. Yago (2012). "Omega 3 polyunsaturated fatty acids and body weight." Br J Nutr **107 Suppl 2**: S107-116.
- Martorell, R., A. D. Stein, D. G. Schroeder (2001). "Early nutrition and later adiposity." J Nutr **131**(3): 874S-880S.
- Massiera, F., P. Saint-Marc, Seydoux J., Murata T., Kobayashi T., Narumiya S., Guesnet P., Amri E. Z., Negrel R., Ailhaud G. (2003). "Arachidonic acid and prostacyclin signaling promote adipose tissue development: a human health concern?" J Lipid Res **44**(2): 271-279.
- McNeill, G., P. A. Fowler, Maughan R. J., McGaw B. A., Fuller M. F., Gvozdanic D., Gvozdanic S. (1991). "Body fat in lean and overweight women estimated by six methods." Br J Nutr **65**(2): 95-103.
- Modi, N., E. L. Thomas, Harrington T. A., Uthaya S., Doré C. J., Bell J. D. (2006). "Determinants of adiposity during preweaning postnatal growth in appropriately grown and growth-restricted term infants." Pediatr Res **60**(3): 345-348.
- Modi, N., E. L. Thomas, Uthaya S. N., Umranikar S., Bell J. D., Yajnik C. (2009). "Whole body magnetic resonance imaging of healthy newborn infants demonstrates increased central adiposity in Asian Indians." Pediatr Res **65**(5): 584-587.
- Muhlhausler, B. S., R. A. Gibson, M. Makrides (2010). "Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy or lactation on infant and child body composition: a systematic review." Am J Clin Nutr **92**(4): 857-863.
- Must, A., P. F. Jacques, Dallal G. E., Bajema C. J., Dietz W. H. (1992). "Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935." N Engl J Med **327**(19): 1350-1355.
- Naeye, R. L. (1965). "Infants of Diabetic Mothers: A Quantitative, Morphologic Study." Pediatrics **35**: 980-988.
- Nitz, W. R. and V. M. Runge (2007). Praxiskurs MRT:Anleitung zur MRT Physik über klinische Bildbeispiele. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. **1**: 237.
- Oken, E. and M. W. Gillman (2003). "Fetal origins of obesity." Obes Res **11**(4): 496-506.
- Oken, E., E. M. Taveras, K. P. Kleinman, J. W. Rich-Edwards, M. W. Gillman, (2007). "Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years." Am J Obstet Gynecol **196**(4): 322 e321-328.
- Olhager, E., E. Flinke, Hannerstad U., Forsum E. (2003). "Studies on human body composition during the first 4 months of life using magnetic resonance imaging and isotope dilution." Pediatr Res **54**(6): 906-912.
- Olhager, E., K. A. Thuomas, Wigström L., Forsum E. (1998). "Description and evaluation of a method based on magnetic resonance imaging to estimate adipose tissue volume and total body fat in infants." Pediatr Res **44**(4): 572-577.
- Parsons, T. J., C. Power, Logan S., Summerbell C. D. (1999). "Childhood predictors of adult obesity: a systematic review." Int J Obes Relat Metab Disord **23 Suppl 8**: S1-107.
- Peeters, A., J. J. Barendregt, Willekens F., Mackenbach J. P., Al Mamun A., Bonneux L; NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of

- Morbidity Research Group. (2003). "Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis." *Ann Intern Med* **138**(1): 24-32.
- Peng, Q., R. W. McColl, Ding Y., Wang J., Chia J. M., Weatherall P. T. (2007). "Automated method for accurate abdominal fat quantification on water-saturated magnetic resonance images." *J Magn Reson Imaging* **26**(3): 738-746.
- Peng, Q., R. W. McColl, Wang J., Chia J. M., Weatherall P. T. (2005). "Water-saturated three-dimensional balanced steady-state free precession for fast abdominal fat quantification." *J Magn Reson Imaging* **21**(3): 263-271.
- Pettitt, D. J., S. McKenna, McLaughlin C, Patterson C. C., Hadden D. R., McCance D. R. (2010). "Maternal glucose at 28 weeks of gestation is not associated with obesity in 2-year-old offspring: the Belfast Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) family study." *Diabetes Care* **33**(6): 1219-1223.
- Pietiläinen, K. H., J. Kaprio, Räsänen M., Winter T., Rissanen A., Rose R. J. (2001). "Tracking of body size from birth to late adolescence: contributions of birth length, birth weight, duration of gestation, parents' body size, and twinship." *Am J Epidemiol* **154**(1): 21-29.
- Pietrobelli, A., M. S. Faith, Allison D. B, Gallagher D., Chiumello G., Heymsfield S. B. (1998). "Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study." *J Pediatr* **132**(2): 204-210.
- Pipe, J. G. (1999). "Motion correction with PROPELLER MRI: application to head motion and free-breathing cardiac imaging." *Magn Reson Med* **42**(5): 963-969.
- Positano, V., A. Gastaldelli, Sironi A. M., Santarelli M. F., Lombardi M., Landini L. (2004). "An accurate and robust method for unsupervised assessment of abdominal fat by MRI." *J Magn Reson Imaging* **20**(4): 684-689.
- Poskitt, E. M. (1995). "Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). European Childhood Obesity group." *Acta Paediatr* **84**(8): 961-963.
- Prentice, A. M. and S. A. Jebb (2001). "Beyond body mass index." *Obes Rev* **2**(3): 141-147.
- Prescott, S. M. (1984). "The effect of eicosapentaenoic acid on leukotriene B production by human neutrophils." *J Biol Chem* **259**(12): 7615-7621.
- Rasmussen, F. and M. Johansson (1998). "The relation of weight, length and ponderal index at birth to body mass index and overweight among 18-year-old males in Sweden." *Eur J Epidemiol* **14**(4): 373-380.
- Rehner, G. and H. Daniel (2010). *Biochemie der Ernährung*. Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag.
- Reilly, J. J., J. Armstrong, A. R. Dorosty, P. M. Emmett, A. Ness, I. Rogers, C. Steer, A. Sherriff (2005). "Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study." *BMJ* **330**(7504): 1357.
- Reilly, J. J. and J. Kelly (2010). "Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review." *Int J Obes (Lond)*.
- Reimer, P., Parizel M., F.A. Stichnoth, Eds. (1999). *Klinische MR-Bildgebung: Eine Praktische Anleitung*. Springer.
- Reinehr, T., W. Andler, Denzer C, Siegfried W., Mayer H., Wabitsch M. (2005). "Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **15**(3): 181-187.
- Reiser, M. and W. Semmler, Eds. (2002). *Magnetresonanztomografie*. Berlin, Springer Verlag, 10-525.

- Rich-Edwards, J. W., G. A. Colditz, Stampfer M J., Willett W. C., Gillman M. W., Hennekens C. H., Speizer F. E., Manson J. E. (1999). "Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women." Ann Intern Med **130**(4 Pt 1): 278-284.
- Rigo, J., K. Nyamugabo, Picaud J. C., Gerard P., Pieltain C., De Curtis M. (1998). "Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates." J Pediatr Gastroenterol Nutr **27**(2): 184-190.
- Ritchie, L. D., S. Ganapathy, Woodward-Lopez G., Gerstein D. .E., Fleming S. E. (2003). "Prevention of type 2 diabetes in youth: etiology, promising interventions and recommendations." Pediatr Diabetes **4**(4): 174-209.
- Robinson, T. N. (2001). "Television viewing and childhood obesity." Pediatr Clin North Am **48**(4): 1017-1025.
- Rogers, I. (2003). "The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life." Int J Obes Relat Metab Disord **27**(7): 755-777.
- Rolland-Cachera, M. F., M. Deheeger, Bellisle F., Sempé M., Guillaud-Bataille M., Patois E. (1984). "Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity." Am J Clin Nutr **39**(1): 129-135.
- Ross, R. (2003). "Advances in the application of imaging methods in applied and clinical physiology." Acta Diabetol **40 Suppl 1**: S45-50.
- Ross, R., L. Leger, Guardo R., De Guise J., Pike B. G. (1991). "Adipose tissue volume measured by magnetic resonance imaging and computerized tomography in rats." J Appl Physiol **70**(5): 2164-2172.
- Ross, R., L. Leger, Morris D., de Guise J., Guardo R. (1992). "Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables." J Appl Physiol **72**(2): 787-795.
- Ross, R., K. D. Shaw, Y. Martel, J. de Guise, L. Avruch (1993). "Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women." Am J Clin Nutr **57**(4): 470-475.
- Rugholm, S., J. L. Baker, Olsen L. W., Schack-Nielsen L., Bua J., Sørensen T. I. (2005). "Stability of the association between birth weight and childhood overweight during the development of the obesity epidemic." Obes Res **13**(12): 2187-2194.
- Rummeny, E. J., Reimer, P., Heindel, W. (2006). Ganzkörper-MR-tomographie. Stuttgart, Thieme Verlag Stuttgart.
- Salbe, A. D., C. Weyer, Lindsay R. S., Ravussin E., Tataranni P. A. (2002). "Assessing risk factors for obesity between childhood and adolescence: I. Birth weight, childhood adiposity, parental obesity, insulin, and leptin." Pediatrics **110**(2 Pt 1): 299-306.
- Salvig, J. D. and R. F. Lamont (2011). "Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: a systematic review and meta-analysis." Acta Obstet Gynecol Scand **90**(8): 825-838.
- Sbarbati, A., U. Guerrini, Marzola P., Asperio R., Osculati F. (1997). "Chemical shift imaging at 4.7 tesla of brown adipose tissue." J Lipid Res **38**(2): 343-347.
- Scheffel, H., H. Alkadhi, Boss, A., Merkle, E., Eds. (2012). Praxisbuch MRT Abdomen und Becken, Springer, 4-5.
- Schiebler, T. H. and H.-W. Korf (2007). Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie Heidelberg, Steinkopff Verlag. **10**: 918.
- Schwarz Müller-Erber, G., Silberstein, E. (2010). Angewandte Magnetresonanztomographie. Grundlagen und Anwendungen. Wien, Facultas Verlags-und Buchhandel AG.
- Schwenzer, N. F., J. Machann, Schraml C., Springer F., Ludescher B., Stefan N., Häring H., Fritsche A., Claussen C. D., Schick F. (2010). "Quantitative Analysis of Adipose

- Tissue in Single Transverse Slices for Estimation of Volumes of Relevant Fat Tissue Compartments: A Study in a Large Cohort of Subjects at Risk for Type 2 Diabetes by MRI With Comparison to Anthropometric Data." Invest Radiol.
- Seely, D., S. Kanji, F. Yazdi, J. Tetzlaff, K. Singh, A. Tsertsvadze, M. E. Sears, A. Tricco, T. C. Ooi, M. Turek, S. Tsouros, B. Skidmore, R. Daniel, M. T. Ansari (2012). "Dietary Supplements in Adults Taking Cardiovascular Drugs".
- Seidell, J. C., C. J. Bakker, K. van der Kooy (1990). "Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution--a comparison between computed tomography and 1.5-T magnetic resonance." Am J Clin Nutr **51**(6): 953-957.
- Serdula, M. K., D. Ivery, Coates R. J., Freedman D. S., Williamson D. F., Byers T. (1993). "Do obese children become obese adults? A review of the literature." Prev Med **22**(2): 167-177.
- Shen, W., H. Liu, Punyanitya M., Chen J., Heymsfield S. B. (2005). "Pediatric obesity phenotyping by magnetic resonance methods." Curr Opin Clin Nutr Metab Care **8**(6): 595-601.
- Shen, W., M. Punyanitya, Chen J., Gallagher D., Albu J., Pi-Sunyer X., Lewis C. E., Grunfeld C., Heymsfield S. B., Heshka S. (2007). "Visceral adipose tissue: relationships between single slice areas at different locations and obesity-related health risks." Int J Obes (Lond) **31**(5): 763-769.
- Shen, W., M. Punyanitya, Wang Z., Gallagher D., St-Onge M. P., Albu J., Heymsfield S. B., Heshka S. (2004). "Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image." J Appl Physiol **97**(6): 2333-2338.
- Shen, W., Z. Wang, Punyanita M, Lei J., Sinav A., Kral J. G., Imielinska C., Ross R., Heymsfield S. B. (2003). "Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification." Obes Res **11**(1): 5-16.
- Siegel, M. J., C. F. Hildebolt, Bae K. T., Hong C., White N. H. (2007). "Total and intraabdominal fat distribution in preadolescents and adolescents: measurement with MR imaging." Radiology **242**(3): 846-856.
- Simopoulos, A. P. (1991). "Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development." Am J Clin Nutr **54**(3): 438-463.
- Simopoulos, A. P. (2002). "Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases." J Am Coll Nutr **21**(6): 495-505.
- Skurk, T., C. Alberti-Huber, Herder C., Hauner H. (2007). "Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion." J Clin Endocrinol Metab **92**(3): 1023-1033.
- Smith, S. R., J. C. Lovejoy, Greenway F., Ryan D., deJonge L., de la Bretonne J., Volafava J., Bray G. A. (2001). "Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity." Metabolism **50**(4): 425-435.
- Sohlstrom, A., L. O. Wahlund, E. Forsum. (1993). "Adipose tissue distribution as assessed by magnetic resonance imaging and total body fat by magnetic resonance imaging, underwater weighing, and body-water dilution in healthy women." Am J Clin Nutr **58**(6): 830-838.
- Sorof, J. M., T. Poffenbarger, Franco K., Bernard L., Portman R. J. (2002). "Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children." J Pediatr **140**(6): 660-666.

- Spalding, K. L., E. Arner, Westermark P. O., Bernard S., Buchholz B. A., Bergmann O., Blomqvist L., Hoffstedt J., Näslund E., Britton T., Concha H., Hassan M., Rydén M., Frisén J., Arner P. (2008). "Dynamics of fat cell turnover in humans." Nature **453**(7196): 783-787.
- Spiegelman, B. M. (1998). "PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor." Diabetes **47**(4): 507-514.
- Spranger, J., A. Kroke, Möhlig M., Bergmann M. M., Ristow M., Boeing H., Pfeiffer A. F. (2003). "Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus." Lancet **361**(9353): 226-228.
- Staten, M. A., W. G. Totty, W. M. Kohrt (1989). "Measurement of fat distribution by magnetic resonance imaging." Invest Radiol **24**(5): 345-349.
- Stettler, N., B. S. Zemel, Kumanyika S., Stallings V. A. (2002). "Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study." Pediatrics **109**(2): 194-199.
- Stolk, R. P., O. Wink, Zelissen P. M., Meijer R., van Gils A. P., Grobbee D. E. (2001). "Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue." Int J Obes Relat Metab Disord **25**(9): 1346-1351.
- Suzuki, R., S. Watanabe, Y. Hirai, K. Akiyama, T. Nishide, Y. Matsushima, H. Murayama, H. Ohshima, M. Shinomiya, K. Shirai, Y. Saito, S. Yoshida, H. Saisho, M. Ohto, (1993). "Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen." Am J Med **95**(3): 309-314.
- Symonds, M. E., M. J. Bryant, L. Clarke, C. J. Darby, M. A. Lomax (1992). "Effect of maternal cold exposure on brown adipose tissue and thermogenesis in the neonatal lamb." J Physiol **455**: 487-502.
- Tamhane, A. A. and K. Arfanakis (2009). "Motion correction in periodically-rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER) and turbo-prop MRI." Magn Reson Med **62**(1): 174-182.
- Tan, G. D., G. H. Goossens, Humphreys S. M., Vidal H., Karpe F. (2004). "Upper and lower body adipose tissue function: a direct comparison of fat mobilization in humans." Obes Res **12**(1): 114-118.
- Tanaka, T., A. Matsuzaki, Kuromaru R., Kinukawa N., Nose Y., Matsumoto T., Hara T. (2001). "Association between birthweight and body mass index at 3 years of age." Pediatr Int **43**(6): 641-646.
- Thimme, R., V. Lohmann, F. Weber (2006). "A target on the move: innate and adaptive immune escape strategies of hepatitis C virus." Antiviral Res **69**(3): 129-141.
- Thomas, E. L., N. Saeed, Hajnal J. V., Brynes A., Goldstone A. P., Frost G., Bell J. D. (1998). "Magnetic resonance imaging of total body fat." J Appl Physiol **85**(5): 1778-1785.
- Thomas, L. W. (1962). "The chemical composition of adipose tissue of man and mice." Q J Exp Physiol Cogn Med Sci **47**: 179-188.
- Toschke, A. M., A. Beyerlein, R. von Kries (2005). "Children at high risk for overweight: a classification and regression trees analysis approach." Obes Res **13**(7): 1270-1274.
- Toschke, A. M., B. Koletzko, Slikker W. Jr., Hermann M., von Kries R. (2002). "Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy." Eur J Pediatr **161**(8): 445-448.
- Toschke, A. M., K. H. Thorsteinsdottir, R. von Kries; GME Study Group. (2009). "Meal frequency, breakfast consumption and childhood obesity." Int J Pediatr Obes **4**(4): 242-248.

- Tothill, P. (1996). "Dual-energy X-ray absorptiometers (DXA)." *Bone* **19**(4): 415-417.
- Tothill, P., T. S. Han, Avenell A., McNeill G., Reid D. M. (1996). "Comparisons between fat measurements by dual-energy X-ray absorptiometry, underwater weighing and magnetic resonance imaging in healthy women." *Eur J Clin Nutr* **50**(11): 747-752.
- Uthaya, S., J. Bell, N. Modi (2004). "Adipose tissue magnetic resonance imaging in the newborn." *Horm Res* **62 Suppl 3**: 143-148.
- van der Kooy, K., R. Leenen, Seidell J. C., Deurenberg P., Droop A., Bakker C. J. (1993). "Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat." *Am J Clin Nutr* **57**(3): 327-333.
- van Harmelen, V., T. Skurk, Röhrig K., Lee Y. M., Halbleib M., Aprath-Husmann I., Hauner H. (2003). "Effect of BMI and age on adipose tissue cellularity and differentiation capacity in women." *Int J Obes Relat Metab Disord* **27**(8): 889-895.
- Vertinsky, A. T., E. Rubesova, Krasnokutsky M. V., Bammer S., Rosenberg, J., White A., Barnes P. D., Bammer, R. (2009). "Performance of PROPELLER relative to standard FSE T2-weighted imaging in pediatric brain MRI." *Pediatr Radiol* **39**(10): 1038-1047.
- Virgos, C., L. Martorell, Valero J., Figuera L., Civeira F., Joven J., Labad A., Vilella E. (2001). "Association study of schizophrenia with polymorphisms at six candidate genes." *Schizophr Res* **49**(1-2): 65-71.
- Virtanen, K. A., M. E. Lidell, J. Orava, M. I. Heglind, R. Westergren, T. Niemi, M. Taittonen, J. Laine, N. J. Savisto, S. Enerbäck, P. Nuutila (2009). "Functional brown adipose tissue in healthy adults." *N Engl J Med* **360**(15): 1518-1525.
- Vlaardingerbroek, M. T., den Boer, J.A., Knoet, F., Luiten, A., Ed. (2004). *Magnetresonanzbildgebung*. Berlin, Springer Verlag Berlin.
- Vogt, F. M., S. Ruehm, Hunold P., de Greiff A., Nuefer M., Barkhausen J., Ladd S. C. (2007). "[Rapid total body fat measurement by magnetic resonance imaging: quantification and topography]." *Rofo* **179**(5): 480-486.
- von Kries, R., A. M. Toschke, B. Koletzko, W. Slikker, Jr. (2002). "Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity." *Am J Epidemiol* **156**(10): 954-961.
- von Kries, R., A. M. Toschke, Wurmser H., Sauerwald T., Koletzko B. (2002). "Reduced risk for overweight and obesity in 5- and 6-y-old children by duration of sleep--a cross-sectional study." *Int J Obes Relat Metab Disord* **26**(5): 710-716.
- Wabitsch, M. (2000). "The acquisition of obesity: insights from cellular and genetic research." *Proc Nutr Soc* **59**(2): 325-330.
- Wabitsch, M., S. Braun, Hauner H., Heinze E., Ilondo M. M., Shymko R., De Meyts P., Teller W. M. (1996). "Mitogenic and antiadipogenic properties of human growth hormone in differentiating human adipocyte precursor cells in primary culture." *Pediatr Res* **40**(3): 450-456.
- Wabitsch, M., J. Hebebrand, W. Kiess, K. Zwieauer (2005). *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen* Berlin, Springer Verlag.
- Wabitsch, M. and D. Kunze (2001). "Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter." *Monatsschrift Kinderheilkd im Druck*.
- Wagner, U., E. Balzar, Ponhold W., Khoss A., Latal D., Zwiauer K. (1987). "[Urolithiasis in pediatrics: analysis of 34 patients]." *Z Urol Nephrol* **80**(9): 505-511.
- Wajchenberg, B. L. (2000). "Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome." *Endocr Rev* **21**(6): 697-738.
- Wang, F. N., T. Y. Huang, Lin F. H., Chuang T. C., Chen N. K., Chung H. W., Chen C. Y., Kwong K. K. (2005). "PROPELLER EPI: an MRI technique suitable for diffusion tensor imaging

- at high field strength with reduced geometric distortions." Magn Reson Med **54**(5): 1232-1240.
- Wang, Y. and T. Lobstein (2006). "Worldwide trends in childhood overweight and obesity." Int J Pediatr Obes **1**(1): 11-25.
- Weiss, R., J. Dziura, Burgert T. S., Tamborlane W. V., Taksali S. E., Yeckel C. W., Allen K., Lopes M., Savoye M., Morrison J., Sherwin R. S., Caprio S. (2004). "Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents." N Engl J Med **350**(23): 2362-2374.
- Wilhelm Poll, L., H. J. Wittsack, Koch J. A., Willers R., Cohnen M., Kapitzka C., Heinemann L., Mödder U. (2003). "A rapid and reliable semiautomated method for measurement of total abdominal fat volumes using magnetic resonance imaging." Magn Reson Imaging **21**(6): 631-636.
- Wrotniak, B. H., J. Shults, Butts S., Stettler N. (2008). "Gestational weight gain and risk of overweight in the offspring at age 7 y in a multicenter, multiethnic cohort study." Am J Clin Nutr **87**(6): 1818-1824.
- Yamauchi, T., J. Kamon, Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K., Eto K., Akanuma Y., Froguel P., Foufelle F., Ferre P., Carling D., Kimura S., Nagai R., Kahn B. B., Kadowaki T. (2002). "Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase." Nat Med **8**(11): 1288-1295.
- Yamauchi, T., J. Kamon, Waki H., Imai Y., Shimozawa N., Hioki K., Uchida S., Ito Y., Takakuwa K., Matsui J., Takata M., Eto K., Terauchi Y., Komeda K., Tsunoda M., Murakami K., Ohnishi Y., Naitoh T., Yamamura K., Ueyama Y., Froguel P., Kimura S., Nagai R., Kadowaki T. (2003). "Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis." J Biol Chem **278**(4): 2461-2468.
- Yang, G. Z., S. Myerson, F. Chabat, D.J. Pennell, D.N. Firmin (2002). "Automatic MRI adipose tissue mapping using overlapping mosaics." MAGMA **14**(1): 39-44.
- Yoo, T. S., M. J. Ackerman, Lorensen W. E., Schroeder W., Chalana V., Aylward S., Metaxas D., Whitaker R. (2002). "Engineering and algorithm design for an image processing Api: a technical report on ITK--the Insight Toolkit." Stud Health Technol Inform **85**: 586-592.
- Yoon, D. Y., J. H. Moon, Kim H. K., Choi C. S., Chang S. K., Yun E. J., Seo Y. L. (2008). "Comparison of low-dose CT and MR for measurement of intra-abdominal adipose tissue: a phantom and human study." Acad Radiol **15**(1): 62-70.
- Zajadacz, B. (1998). "Adipose tissue distribution and behaviour of selected gastro-entero-pancreatic hormones, glycaemia, growth hormone and somatomedin C in obese children." Mater Med Pol **30**(1-2): 20-27.
- Zellner, D. A. and L. A. Whitten (1999). "The effect of color intensity and appropriateness on color-induced odor enhancement." Am J Psychol **112**(4): 585-604.
- Zhu, X. P., D. R. Checkley, Hickey D. S., Isherwood I. (1986). "Accuracy of area measurements made from MR images compared with computed tomography." J Comput Assist Tomogr **10**(1): 96-102.
- Zwiauer, K., F. Grabenwöger, Lachmann D., Fitzal S., Horcher E. (1987). "[Nonsurgical removal of iatrogenic intracardiac foreign bodies. A study in a 5-month-old infant]." Monatsschr Kinderheilkd **135**(11): 784-786.
- Zwiauer, K. and M. Wabitsch (1997). "Relativer Body-mass-Index (BMI) zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter Empfehlung der European Childhood Obesity Group." Monatsschrift Kinderheilkunde **145**(12): 1312-1318.

## 14 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1</i> <i>Komplikationen von Adipositas im Kindesalter</i> _____	14
<i>Abbildung 2</i> <i>Philips Medical Systems (Hrsg.), Eindhoven/Niederlande Prinzipien der MR-Tomographie, 1988: Zusammenfassung der 2DF-Bildgebungssequenz</i> _____	36
<i>Abbildung 3</i> <i>Bewegungsartefakte- Geisterbilder</i> _____	41
<i>Abbildung 4</i> <i>Pipe, Motion correction with PROPELLER MRI: Application to head motion and free-breathing cardiac imaging, Magnetic Resonance in Medicine 42:963–969 (1999): (a) ein einzelner Datenstreifen (blade) (b) Modell einer PROPELLER Datensammlung</i> _____	42
<i>Abbildung 5</i> <i>Pipe, Motion correction with PROPELLER MRI: Application to head motion and free-breathing cardiac imaging, Magnetic Resonance in Medicine 42:963–969 (1999): Diagramm der Bildrekonstruktion der durch PROPELLER gesammelten Daten</i> _____	44
<i>Abbildung 6</i> <i>Pipe, Motion correction with PROPELLER MRI: Application to head motion and free-breathing cardiac imaging, Magnetic Resonance in Medicine 42:963–969 (1999): Phasenkorrektur für jeden Datenstreifen bei der PROPELLER Rekonstruktion</i> _____	44
<i>Abbildung 7</i> <i>Phantom</i> _____	50
<i>Abbildung 8</i> <i>(1) TSE, (2) PROPELLER, (3) TSE mit Atemsimulation, (4) PROPELLER mit Atemsimulation</i> _____	52
<i>Abbildung 9</i> <i>CT-Bild des Phantoms</i> _____	56
<i>Abbildung 10</i> <i>Auswertung der MR-Bilder mit semiautomatischem Programm</i> _____	58
<i>Abbildung 11</i> <i>Auswertung der MR-Bilder mit automatischem Programm</i> _____	59
<i>Abbildung 12</i> <i>Auswertung der Arme mit OsiriX</i> _____	59
<i>Abbildung 13</i> <i>Korrelation Alter und PROPELLER-Sequenz, automatische Auswertung</i> _____	70
<i>Abbildung 14</i> <i>Korrelation von TSE-Messung bei threshold 250 mit Gewicht</i> _____	70
<i>Abbildung 15</i> <i>Korrelation zwischen TSE und PROPELLER-Sequenz</i> _____	71
<i>Abbildung 18</i> <i>Korrelation Ultraschall (axiale subkutane Messung) und PROPELLER-TSE Sequenz, automatische Auswertung</i> _____	72

## 15 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Gewebespezifische Relaxationszeiten für B = 1,5 T (Reimer, Parizel M. et al. 1999; Scheffel, Alkhadi et al. 2012) .....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 2 Technische Daten der verwendeten Sequenzen am 1,5 T MR-Gerät .....</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 3 Absolute Werte der Phantommessungen .....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 4 Korrelation Wahres Volumen und MR-Messungen .....</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 6 Absoluter Fehler [ccm<sup>3</sup>] und Präzisionsfehler [%] wahres Volumen und MR-Messungen .....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 7 RMS-Fehler zwischen verschiedenen Altersgruppen und Sequenzen .....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 8 Differenzierung des Fettgewebes für alle Altersgruppen.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 9 Mittelwerte der anthropometrischen Daten .....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 10 Fettvolumina, gesamtes Kollektiv .....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 11 Fettvolumina, Kinder im Alter 6. Woche .....</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 12 Fettvolumina, Kinder im Alter 4. Monat .....</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 13 Korrelation von Fettvolumen zu Gewicht und Alter bei Auswertung mit dem automatischem Programm .....</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 14 Korrelation von Fettvolumen zu Gewicht und Alter, threshold 150 und 250 .....</i>	<i>69</i>