

INAUGURAL - DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich - Mathematischen
Gesamtfakultät
der Ruprecht - Karls - Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Dipl.-Phys. Vanessa Stahl
aus Meisenheim am Glan

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2016

**Charakterisierung der NMR-Eigenschaften
von braunem Fettgewebe und deren
Analyse unter Kälteexposition
mittels Dixon-Magnetresonanztomographie**

**Gutachter: Prof. Dr. Peter Bachert
Prof. Dr. Lothar Schad**

Erklärung

Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Heidelberg, den 25. Oktober 2016

.....

Für meine Eltern Andrea und Willi
und
meinen Seelenverwandten Jan Peter

Sometimes you know
it's not going to be easy,
but you know
it's going to be worth it.

Charakterisierung der NMR-Eigenschaften von braunem Fettgewebe und deren Analyse unter Kälteexposition mittels Dixon-Magnetresonanztomographie

In dieser Arbeit wurden Kernspinresonanz (NMR)-Eigenschaften von braunem Fettgewebe (BAT) charakterisiert. Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wurde zunächst der Wasser- und Fettanteil im thermoneutralen Zustand bestimmt und anschließend die Auswirkungen einer Kälteexposition auf beide Anteile analysiert. Ein Messprotokoll für eine Magnetresonanztomographie (MRT) zur Detektion von BAT im interskapulären Bereich wurde entwickelt. Das Protokoll ermöglicht, neben der Bestimmung des BAT-Volumens, die Quantifizierung des Fettverhältnisses (FF) in BAT. Dazu wurde eine Machbarkeitsstudie mit zehn gesunden Probanden bei 3 T durchgeführt und die Reproduzierbarkeit evaluiert. Mit einer Weste wurde die Kälte- und Wärmeexposition des interskapulären Bereichs durchgeführt. Zur FF-Quantifizierung wurden die Wasser- und Fettanteile mit einer 2-Punkt-Dixon (2PD)-Sequenz bestimmt und deren Änderungen für drei verschiedene Temperaturphasen evaluiert. Magnetfeldunabhängige Temperaturmessungen wurden parallel durchgeführt. Mit dem entwickelten Messprotokoll konnte gezeigt werden, dass unter Kälteexposition in einem mittleren Volumen von $(1,31 \pm 1,43)$ ml eine mittlere, signifikante ($p < 0,001$) Abnahme des FF in potentiell BAT von $(-2,9 \pm 2,0)\%/h$ stattfand. Ebenso konnte eine Korrelation ($r > 0,5$) dieser FF-Abnahme mit der mittleren Abnahme der Rückentemperatur von $(3,8 \pm 1,0)^\circ\text{C}$ der Studienteilnehmer beobachtet werden. Die Körpertemperatur blieb konstant bei $(37,2 \pm 0,9)^\circ\text{C}$. Signifikante Änderungen ($p = 0,008$) der T_1 -Zeit konnten zwischen kälteexponiertem ($T_{1,4C} = (411 \pm 69)$ ms) und thermoneutralem ($T_{1,RT} = (373 \pm 45)$ ms) *in vitro* BAT beobachtet werden. Bei einer ersten 7 T Vergleichsmessung konnten vergleichbare Auswirkungen einer Kälteexposition auf BAT beobachtet werden.

Characterization of NMR Properties of Brown Adipose Tissue and their Evaluation under Cold Exposure Using Dixon-Magnetic Resonance Imaging

The purpose of this work was the characterization of nuclear magnetic resonance (NMR) properties of brown adipose tissue (BAT). Using magnetic resonance spectroscopy (MRS), water and fat content were determined in thermoneutral and in cold-activated state. For detection of interscapular BAT, a method was developed which allows for quantification of BAT volume and BAT fat fraction (FF) using MR imaging (MRI). Therefore, a feasibility study with ten healthy volunteers was performed at 3 T and evaluated for reproducibility. The clavicular region was exposed to a cold and warm environment using a vest. For FF quantification, water and fat contents were determined using a 2-point-Dixon imaging sequence, while temperature measurements were performed continuously. Under cold exposure, the developed measurement protocol showed a mean significant ($p < 0.001$) FF decrease of $(-2.9 \pm 2.0)\%/h$ in a mean potential BAT volume of (1.31 ± 1.43) ml. FF decreases were observed to correlate ($r > 0.5$) with a mean back skin temperature decrease of the volunteers ($(3.8 \pm 1.0)^\circ\text{C}$). Body temperatures stayed constant at $(37.2 \pm 0.9)^\circ\text{C}$. For T_1 measurements, significant changes ($p = 0.008$) between cold-activated *in vitro* BAT ($T_{1,cold} = (411 \pm 69)$ ms) and thermoneutral BAT ($T_{1,tn} = (373 \pm 45)$ ms) were evaluated. A first 7 T measurement showed comparable cold stimulation effects on BAT.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretische Grundlagen	5
2.1	Kernspinresonanz	5
2.1.1	Der Kernspin und das magnetische Moment	5
2.1.2	Der Kernspin im externen Magnetfeld	6
2.1.3	Die makroskopische Magnetisierung	6
2.1.4	Die Bloch-Gleichungen	9
2.2	MR-Bildgebung - Vom Spin zum Bild	13
2.2.1	Das Messsignal	13
2.2.2	Kodierung des MR-Signals	13
2.2.3	Chemische Verschiebung	16
2.2.4	Partialvolumeneffekte und Signal-zu-Rausch-Verhältnis	17
2.2.5	MR-Kontraste	18
2.3	Basis-Pulssequenzen	20
2.3.1	Gradientenecho-Sequenz und FLASH-Gleichung	20
2.3.2	Spin-Echo-Sequenz	22
2.3.3	Limitationen der Sequenzen und Parallele Bildgebung	23
2.4	Physiologische Bedeutung des braunen Fettgewebes	24
2.4.1	Histologie	24
2.4.2	Physiologie	25
3	Material und Methoden	27
3.1	Hardware	27
3.1.1	NMR-Spektrometer	27
3.1.2	Magnetresonanz-Tomographen	28
3.1.3	Verwendete Spulen	29
3.2	NMR Eigenschaften von <i>in vitro</i> Mäusefettgewebeproben	31
3.2.1	Präparation der Fettgewebeproben	31
3.2.2	Datenaufnahme und -verarbeitung der <i>in vitro</i> Proben	32
3.3	<i>In vivo</i> MR-Bildgebung	34
3.3.1	Studiendesign	34
3.3.2	Komponenten des Messaufbaus	36
3.3.3	Datenaufnahme	42
3.3.4	Datenverarbeitung der Temperaturdaten	45
3.3.5	Datenverarbeitung der 3 T MR-Daten	47
3.3.6	Datenverarbeitung der 7 T MR-Daten	52
3.3.7	Statistische Datenanalyse	54
3.3.8	Evaluierung der Registrierung	58

4	Ergebnisse	61
4.1	NMR Eigenschaften von <i>in vitro</i> Mäusefettgewebeproben	61
4.1.1	14 T NMR Spektroskopie	61
4.1.2	T ₁ -Zeiten Bestimmung mit der 7 T Messung	62
4.2	Resultate der <i>in vivo</i> Probandenmessungen	63
4.2.1	Temperaturresultate der <i>in vivo</i> Messungen	63
4.2.2	Evaluierung der ROIs in pBAT	68
4.2.3	Evaluierung der ROIs in SAT und Muskelgewebe	78
4.2.4	Vergleich der Studien A und B	84
4.3	Statistische Datenanalyse	93
4.3.1	Bestimmung der p-Werte und Korrelationsuntersuchungen	93
4.3.2	Statistische Untersuchungen der Studie B	97
4.4	Registrierungsevaluierung	99
4.5	Anwendung der pBAT Kriterien auf die 7 T Daten	102
4.6	Abschätzung der Ungenauigkeit der 3 T und 7 T FF-Daten	103
5	Diskussion	107
5.1	Charakterisierung der <i>in vitro</i> Mäusefettgewebeproben	107
5.2	Entwicklung des Messprotokolls zur Detektion von pBAT	108
5.2.1	Wahl der MR-Bildgebungssequenz	108
5.2.2	Anwendung und Evaluierung der pBAT Kriterien	109
5.2.3	Evaluierung der ROIs in SAT und Muskelgewebe	111
5.3	Evaluierung der Reproduzierbarkeit	112
5.4	T ₁ -Gewichtung und Einfluss höherer Magnetfeldstärken	113
5.5	Evaluierung der Registrierung	114
5.6	Auswirkungen der verschiedenen Temperaturphasen	115
5.7	Ausblick	117
6	Zusammenfassung	119
	Anhang	123
A	Temperaturmessungen	123
B	FF-Resultate	126
C	Registrierungsevaluierung	129
D	Erste <i>in vivo</i> 7 T Messung	130
E	Veröffentlichungen	133
	Literaturverzeichnis	135
	Abbildungsverzeichnis	145
	Tabellenverzeichnis	147

1 Einleitung

Die Kernspinresonanz (engl. nuclear magnetic resonance, NMR), auf der die Magnetresonanztomographie basiert, wurde von Edward Purcell [1] und Felix Bloch [2] 1946 unabhängig voneinander entdeckt. Durch das Wissen, dass die Resonanzfrequenz eines Kernspins von dessen chemischer Umgebung abhängt [3], wurde die NMR-Spektroskopie ermöglicht. Mit ihr lassen sich Molekülstrukturen, Wechselwirkungen zwischen Molekülen, und Inhaltsstoffe einer zu untersuchenden Probe bestimmen. Voraussetzung dafür ist, dass die Kerne im Grundzustand einen Kernspin ungleich Null haben. Bis heute ist die NMR-Spektroskopie so weit entwickelt, dass sie in der Biochemie, in der Analytischen Chemie und auch in der Physik als Standardverfahren eingesetzt wird.

Im Jahr 1973 wurde die Theorie zur Magnetresonanztomographie (engl. magnetic resonance imaging, MRT, auch MRI), welche auf der NMR basiert, von Peter Lauterbur [4] veröffentlicht. Durch Verwendung von Magnetfeldgradienten gelang es Lauterbur die räumliche Verteilung von Kernspins zu bestimmen und letztlich die MR-Bildgebung zu ermöglichen. Zur Darstellung von menschlichem Gewebe wird das starke MR-Signal der Wasserprotonen (^1H -Atome) genutzt, woraus Schnittbilder des Körpers erzeugt werden. Der Wasserstoffkern hat die besondere Eigenschaft, das häufigste Element im menschlichen Körper zu sein und besitzt zudem hervorragende physikalische Eigenschaften, welche der Bildgebung dienen. Er hat das höchste gyromagnetische Verhältnis γ aller Elemente und tritt mit einer natürlichen Häufigkeit von nahezu 100% auf.

Im Gegensatz zur Computertomographie (CT) erzeugt die MRT nicht-invasive, strahlungsfreie Bilder mit einem guten Weichteilkontrast, wodurch das Verfahren im klinischen Alltag hohen Einsatz findet. Weitere Anwendungsgebiete der MRT finden sich in der funktionellen Bildgebung (fMRI), in der MR-Angiographie und in der Diffusionsbildgebung. Darüber hinaus lassen sich mit der MRT Konzentrationen von Natrium ([5] und [6]), Phosphor [7], Chlor [8] oder Kalium [9] darstellen. Da diese Kerne im Vergleich zu den Protonen eine geringere Sensitivität haben, sind zu deren Bildgebung hohe Magnetfeldstärken nötig, damit ein akzeptables Signal-zu-Rausch Verhältnis (engl. signal to noise ratio, SNR) erreicht wird.

Durch verschiedene Sequenzeinstellungen, das Festlegen einer bestimmten Abfolge von Magnetfeldgradienten und elektromagnetischen Pulsen, lassen sich die unterschiedlichen Eigenschaften des menschlichen Gewebes im externen Magnetfeld, wie longitudinale und transversale Relaxationszeiten (T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten), ausnutzen. Dadurch können verschiedene Kontraste dargestellt werden, welche einen tiefen Einblick in die Physiologie des Menschen liefern.

Ein Ziel der Arbeit, und gleichzeitig ein Beispiel für die Anwendung verschiedener Kontras-

te, ist die Unterscheidung verschiedener Fettgewebe im Körper mittels MR-Bildgebung. Menschliches Fettgewebe kann in braunes (engl. brown adipose tissue, BAT) und weißes (engl. white adipose tissue, WAT) Fettgewebe klassifiziert werden [10]. Bei Neugeborenen macht der Anteil von braunem Fettgewebe 5% des Körpergewichtes aus [11]. Bedingt durch das schlechte Verhältnis von Körperoberfläche zu Volumen resultiert daraus ein erhöhter Wärmeverlust. Zudem besitzen Neugeborene kaum Muskelmasse, weshalb sie nicht die Möglichkeit haben Wärme durch Muskelzittern zu produzieren.

Im Gegensatz dazu dominiert im Erwachsenen der Anteil von weißem Fettgewebe. Für viele Jahrzehnte überwog der Glaube, dass das einst im Neugeborenen existente braune Fettgewebe mit dem Alter verschwindet ([12], [13] und [14]). Bereits in den 1960er und 1970er Jahren haben histomorphologische Studien ([10] und [15]) gezeigt, dass BAT, welches in Kindern detektiert wurde, innerhalb von 10-60 Jahren, in Abhängigkeit dessen anatomischer Lage, verschwindet.

Nachdem wider Erwarten im Erwachsenen aktives BAT entdeckt wurde ([13] und [14]), gewann die BAT Forschung erneut an Interesse mit der Motivation, die Behandlungsmöglichkeiten für Adipositas und andere Stoffwechselkrankheiten zu verbessern ([16], [17], [18] und [19]). Im Gegensatz zu weißem Fettgewebe, dessen Fettzellen als Energiespeicher und thermischer Isolator fungieren, haben die Zellen des braunen Fettgewebes die besondere Eigenschaft durch Oxidation von Fettsäuren Wärme zu produzieren ([20] und [21]). Die Wärmeproduktion wird durch Kältereize stimuliert, was als zitterfreie Thermogenese (engl. non-shivering thermogenesis, NST) bezeichnet wird ([16], [17], [20] und [22]). Braunes Fettgewebe ist reich an Mitochondrien, welche für dessen bräunliche Farbe verantwortlich sind. In der inneren Membran der Mitochondrien befindet sich das Protein Thermogenin (auch entkoppelndes Protein, engl. uncoupling Protein 1, UCP-1), welches Protonen über die Membran transportiert. Der in der Atmungskette aufgebaute Protonengradient wird abgebaut und die darin gespeicherte Energie letztlich als Wärme freigesetzt ([13], [21] und [23]).

Die heterogene Struktur aus weißen und braunen Fettzellen stellt eine große Herausforderung dar, um braunes Fettgewebe von weißem Fettgewebe zu unterscheiden. Die erste radiologische Bildgebungsmethode zur Darstellung von BAT im Menschen [13] war die Positronenemissionstomographie (engl. positron emission tomography, PET) mit ^{18}F -Fluor-Desoxyglucose (^{18}F -FDG). Während einer kombinierten Untersuchung aus PET und CT trat eine symmetrische Anreicherung des ^{18}F -FDG im Bereich des Schlüsselbeins der Patienten [12] auf. Da PET-Untersuchungen dazu verwendet wurden um Tumore und Metastasen darzustellen, welche Glucose aufgrund einer erhöhten metabolischen Aktivität anreichern, war die anfängliche Vermutung, dass die Anreicherung des ^{18}F -FDG auf angespannte Muskeln im Patienten zurückzuführen sei. Durch die Kombination mit der CT-Untersuchung konnte dieses zunächst ungewöhnliche Muster der symmetrischen ^{18}F -FDG-Anreicherung auf braunes Fettgewebe zurückgeführt und dessen Existenz im Erwachsenen identifiziert werden [13]. Bisherige Studien zeigen, dass BAT häufiger in Frauen als in Männern und mehr im Winter als im Sommer beobachtet wird ([24] und [25]).

Die PET-CT-Untersuchung zur Bildgebung von BAT ist dadurch limitiert, dass sich ^{18}F -FDG ausschließlich in Gewebe mit hoher Stoffwechselaktivität bzw. einer hohen Glucoseaufnahme anreichert. Das führt dazu, dass BAT nur im aktivierten und nicht im ther-

mononeutralen Zustand auf PET/CT-Bildern zu sehen ist ([24], [25] und [26]). Zudem waren die Ergebnisse der BAT Bildgebung mit PET/CT nur teilweise reproduzierbar ([25] und [27]). Letztlich ist die Strahlungsbelastung, welcher Patienten während einer PET/CT-Untersuchung ausgesetzt sind, das Ausschlusskriterium für Probanden-Studien zur BAT Bildgebung. Daher sind alternative Bildgebungsmethoden gefordert, um die Gesundheit der Probanden nicht langfristig zu gefährden.

Als nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Detektion von thermoneutralem als auch von stoffwechselaktivem BAT im Erwachsenen, kann die MR-Bildgebung genutzt werden. Durch den weiteren Vorteil, dass es sich bei der MRT um eine strahlungsfreie Methode handelt, können Untersuchungen mehrfach durchgeführt werden, um die Reproduzierbarkeit der BAT Bildgebung zu erforschen. Zusätzlich ist die räumliche Auflösung der MRT vergleichsweise zur PET deutlich höher, was eine gute Voraussetzung für die MRT als Bildgebungsmethode zur Erforschung von BAT im Erwachsenen darstellt.

Physiologisch kann BAT von WAT anhand eines höheren Wassergehaltes und einem daraus resultierenden geringeren Fettverhältnis (engl. fat fraction, FF) unterschieden werden ([28] und [29]). Ein weiterer Unterschied liegt darin, dass BAT durch Kälte stimuliert werden kann. Neben *in vitro* Messungen von Mäusefettgewebe ([28] und [29]) konnte dies mittels des BOLD-Kontrasts (engl. blood oxygenation level dependent) während einer fMRI-Untersuchung im Menschen ([30], [31] und [32]) gezeigt werden.

Die MR-Bildgebung von BAT basiert auf der Eigenschaft, dass das FF in BAT geringer ist als in WAT und sich unter Kälteexposition verringert ([28], [29] und [33]).

Um Herauszufinden, in wie weit BAT zu besseren Behandlungsmöglichkeiten von Adipositas und Stoffwechselkrankheiten beitragen kann, ist es nötig, mehr über die Eigenschaften des Gewebes herauszufinden. Dazu gehören die Bestimmung der NMR-Eigenschaften des braunen Fettgewebes, die Erforschung der BAT Aktivität unter Kälteexposition, die Quantifizierung des BAT Volumens, ebenso wie die Untersuchung potentieller Korrelationen zu Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI). Bisherige MR-Studien zu kälteaktiviertem BAT haben Messungen vor und nach einer Kälteexposition der Probanden durchgeführt ([15], [16], [30] und [31]).

In dieser Arbeit wurden, zur Charakterisierung der NMR-Eigenschaften von BAT im thermoneutralen und im kälteaktivierten Zustand, *in vitro* Mäusefettgewebeproben spektroskopisch untersucht und eine *in vivo* MR-Studie zur Evaluierung des BAT Volumens und der BAT Aktivität unter Kälteexposition durchgeführt. Dazu wurde eine Bildgebungsmethode angewendet, welche Wasser- und Fettbilder getrennt generiert (Dixon-Methode, [34] und [35]). Mit Hilfe von zeit-aufgelösten Wasser- und Fettbildern lassen sich Änderungen des FF in BAT beobachten. Mit dem Fokus auf interskapulärem BAT wurde erstmalig dessen FF über die gesamte Messzeit beobachtet und Änderungen quantifiziert.

2 Theoretische Grundlagen

Dieses Kapitel gliedert sich in drei Teilabschnitte. Zunächst werden die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz (NMR) erläutert, auf denen die Magnetresonanztomographie (MRT) basiert. Die Methoden für orts aufgelöste Bilder der Magnetisierung werden im zweiten Teil erläutert, bevor letztlich die physiologischen Grundlagen des braunen Fettgewebes im dritten Teil behandelt werden. An dieser Stelle sei auf weiterführende und vertiefende Literaturwerke zur NMR ([36], [37]), zur MR-Bildgebung ([38] und [39]) und zu den Eigenschaften des braunen Fettgewebes ([20] und [21]) verwiesen.

2.1 Kernspinresonanz

2.1.1 Der Kernspin und das magnetische Moment

Als Kernspinresonanz wird die Wechselwirkung des magnetischen Moments $\vec{\mu}$ eines Atomkerns mit externen elektromagnetischen Feldern bezeichnet. Atomkerne bestehen aus Protonen und Neutronen, welche beide einen halbzahligen Spin ($s = \frac{1}{2}$) besitzen und damit Fermionen sind. Jeder Atomkern besitzt einen Kernspin \vec{I} , der von Null verschieden ist, wenn die Anzahl an Protonen und/oder Neutronen ungerade ist. Der Kernspin \vec{I} resultiert aus der vektoriellen Addition des Spins (\vec{s}_i) und des Bahndrehimpulses (\vec{l}_i) der Kernbausteine.

$$\vec{I} = \sum_{i=1}^A (\vec{s}_i + \vec{l}_i) \quad (2.1)$$

$|\vec{I}| = \hbar\sqrt{I(I+1)}$ ist der Betrag des Kernspins. Die Komponente in z-Richtung, parallel oder antiparallel zu einem externen Magnetfeld \vec{B}_0 , berechnet sich mit $I_z = m\hbar$. Hierbei ist m die magnetische Quantenzahl.

An den Kernspin ist ein magnetisches Moment $\vec{\mu}$ gekoppelt, welches über das kernspezifische gyromagnetische Verhältnis γ mit diesem verbunden ist:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{I} \quad (2.2)$$

Für Protonen (^1H -Kerne) beträgt $\gamma = 42,58 \frac{\text{MHz}}{\text{T}}$.

Basierend auf den magnetischen Eigenschaften eines Atomkerns können Kernspinuntersuchungen durchgeführt werden, welche sowohl für chemische Analysen (Kernspinresonanzspektroskopie, engl. magnetic resonance spectroscopy, MRS) als auch für medizinische Untersuchungen (Magnetresonanztomographie, MRT) Anwendung finden.

2.1.2 Der Kernspin im externen Magnetfeld

Liegt kein externes Magnetfeld ($\vec{B}_0 = 0 \text{ T}$) vor, sind die magnetischen Momente $\vec{\mu}$ eines Elements isotrop verteilt. Im Falle eines externen Magnetfeldes $\vec{B}_0 \neq 0 \text{ T}$ wird die Entartung der Eigenzustände des Elements aufgehoben und es werden diskrete Energieniveaus mit der Energie E_m beobachtet:

$$E_m = \vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = -m\gamma \hbar B_0 \quad (2.3)$$

Diese Energieeigenwerte folgen aus der Beschreibung der Wechselwirkung des magnetischen Moments mit dem externen Magnetfeld über den Hamilton-Operator \hat{H} und dem anschließenden Lösen der Schrödingergleichung:

$$\hat{H} = -\hat{\mu} \cdot \hat{B}_0 = -\gamma \hat{I} \cdot \hat{B}_0 \quad (2.4)$$

$$\hat{H} |I, m\rangle = E_m |I, m\rangle \quad (2.5)$$

Die Anzahl der diskreten Energieniveaus liegt bei $(2I+1)$, resultierend aus der im obigen Abschnitt beschriebenen Magnetquantenzahl m , welche die Werte $m = [-I, -I+1, \dots, I+1, I]$ annehmen kann. Diese Aufspaltung wird als *Zeeman-Effekt* bezeichnet.

Die Energiedifferenz ΔE der äquidistanten Energieniveaus ergibt sich zu

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_L, \quad \text{mit} \quad \omega_L = \gamma \cdot B_0 \quad (2.6)$$

Die *Larmorfrequenz* ω_L beschreibt die Resonanzfrequenz der Spins im externen Magnetfeld \vec{B}_0 . Für ^1H -Atome resultieren daraus Resonanzfrequenzen von $\omega_{L,3\text{T}} = 127,7 \text{ MHz}$ und $\omega_{L,7\text{T}} = 298,0 \text{ MHz}$.

2.1.3 Die makroskopische Magnetisierung

Bei der MR-Bildgebung wird nicht ein einzelner Spin betrachtet, sondern ein Spinensemble in einem Volumen V , bestehend aus N Spins. Das Anlegen eines externen Magnetfeldes, beispielsweise in z -Richtung $\vec{B} = (0, 0, B_0)$, bewirkt bereits eine geringfügige Spinpolarisation, wie in Abbildung 2.1 deutlich wird. Man spricht hierbei von einer *thermischen Polarisation*.

Die Besetzungswahrscheinlichkeiten p_m der $(2I+1)$ möglichen Energieniveaus E_m folgen der Boltzmann-Verteilung und lassen sich mit der *Boltzmann-Konstanten* k_B und der Zustandssumme Z des Ensembles berechnen:

$$p_m = \frac{1}{Z} \exp\left(-\frac{E_m}{k_B T}\right), \quad \text{wobei} \quad Z = \sum_{m=-I}^I \exp\left(-\frac{E_m}{k_B T}\right) \quad (2.7)$$

In diesem Ensemble berechnet sich der Erwartungswert M_0 für die z-Komponente des magnetischen Moments $\langle \hat{\mu}_z \rangle$ mit folgender Gleichung:

$$M_0 = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \langle \hat{\mu}_i \rangle = \frac{N}{V} \sum_{m=-I}^I p_m \gamma \hbar m \quad (2.8)$$

Unter Verwendung der Energieeigenwerte E_m , einer Taylorentwicklung von p_m bis zur 1. Ordnung und der Näherung $k_B T \gg \Delta E_m$, die bei Raumtemperatur gilt, ergibt sich daraus für die makroskopische Magnetisierung M_0 :

$$M_0 \approx \frac{N}{V} \frac{\gamma^2 \hbar^2 I(I+1)}{3k_B T} B_0 \quad (2.9)$$

Definiert ist M_0 als die Anzahl der magnetischen Momente pro Volumen in der Einheit $\left[\frac{\text{J}}{\text{T} \cdot \text{m}^3} \right]$. Die makroskopische Magnetisierung \vec{M}_0 ist parallel oder antiparallel (in +z- oder in -z-Richtung) zum externen Magnetfeld \vec{B}_0 ausgerichtet, während die transversalen Komponenten (in x-y-Richtung) zufällig verteilt sind und im Mittel Null ergeben. Bei einer externen Magnetfeldstärke von 3 T und bei Raumtemperatur ist die Besetzungszahldifferenz zwischen $m = \frac{1}{2}$ und $m = -\frac{1}{2}$ mit $\sim 10^{-6}$ sehr gering. Dennoch ist dies, bedingt durch die hohe Protonenzahl von $N \approx 10^{19}$ im menschlichen Körper ausreichend, um ein Signal der Magnetisierung zu messen.

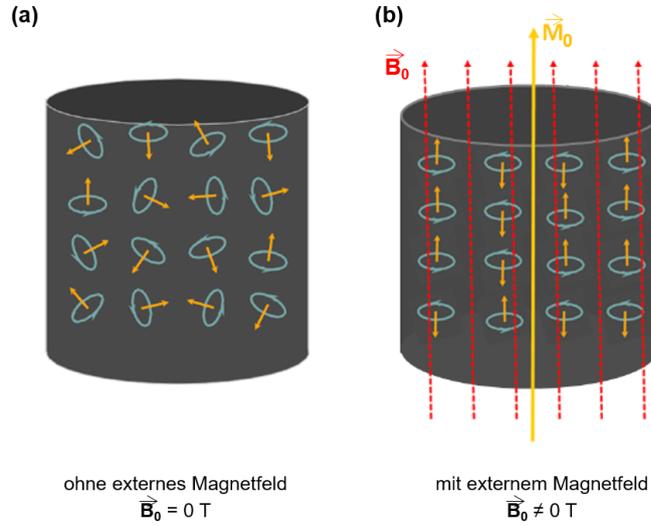


Abbildung 2.1: (a) Spinensemble ohne externes Magnetfeld ($\vec{B}_0 = 0 \text{ T}$). Die Spins sind isotrop verteilt. (b) Spinensemble mit angelegtem externen Magnetfeld $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$. In z-Richtung, parallel oder antiparallel zum externen Feld (hier beispielhaft parallel), resultiert die makroskopische Magnetisierung \vec{M}_0 als Summe aller magnetischen Dipole. Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung aus Quelle [40] entnommen.

Die Bewegungsgleichung der Magnetisierung und Anregung mit B_1

Solange die makroskopische Magnetisierung \vec{M}_0 (anti-)parallel zum externen Magnetfeld ausgerichtet ist, findet keine Präzession um die externe Magnetfeldachse \vec{B}_0 statt. In diesem thermischen Gleichgewicht kann jedoch kein NMR-Signal gemessen werden. Dafür muss dieser Gleichgewichtszustand gestört werden, was durch das sogenannte \vec{B}_1 -Feld ermöglicht wird. Hierbei handelt es sich um ein elektromagnetisches Wechselfeld $\vec{B}_1(t)$, welches senkrecht zu \vec{B}_0 eingestrahlt wird:

$$\vec{B}_1(t) = B_1 \cdot \begin{pmatrix} \cos(\omega_1 t) \\ \sin(\omega_1 t) \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.10)$$

Der Kern kann die im Wechselfeld enthaltene Energie absorbieren, wodurch die makroskopische Magnetisierung \vec{M}_0 aus der Gleichgewichtslage ausgelenkt wird. Mit der Heisenbergschen Bewegungsgleichung wird die zeitliche Entwicklung des Erwartungswertes der Magnetisierung beschrieben:

$$\frac{d}{dt} \langle \hat{\vec{I}} \rangle = -\frac{i}{\hbar} \langle [\hat{\vec{I}}, \hat{H}] \rangle + \left\langle \frac{\partial \hat{\vec{I}}}{\partial t} \right\rangle \quad (2.11)$$

Der letzte Term wird vernachlässigt, da $\hat{\vec{I}}$ als nicht-zeitabhängig betrachtet wird. Nach

Ausführung einiger Rechenschritte (Einsetzen des Hamiltonoperators aus Gleichung 2.4, Anwenden der Kommutatorregeln, Ausführung der Summe aus Gleichung 2.8 nach dem Tausch des Spinoperators durch den Operator des magnetischen Moments) resultiert daraus die Bewegungsgleichung der Magnetisierung, die eine Präzession von \vec{M}_0 um die z-Achse des äußeren Magnetfeldes $\vec{B} = (0, 0, B_0)$ mit der Frequenz ω_L darstellt:

$$\frac{d}{dt}\vec{M}(t) = \vec{M}(t) \times \gamma\vec{B}(t) \quad (2.12)$$

Übergang in das rotierende Koordinatensystem

Die Rechnungen und Betrachtungen des Magnetisierungsvektors \vec{M}_0 lassen sich oft einfacher verstehen, wenn eine Transformation in ein mit ω_1 rotierendes Koordinatensystem (x', y', z') durchgeführt wird. Die Bewegungsgleichung ergibt sich durch Einsetzen der Gleichung 2.10 in Gleichung 2.12:

$$\frac{d}{dt}\vec{M}'(t) = \vec{M}'(t) \times \gamma \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ B_0 - \frac{\omega_1}{\gamma} \end{pmatrix} = \gamma\vec{M}'(t) \times \vec{B}_{\text{eff}} \quad (2.13)$$

Entspricht die Frequenz des eingestrahlten Wechselfeldes der Resonanzfrequenz der ^1H -Protonen mit $\omega_1 = \omega_L$, ist das B_1 -Feld im rotierenden Koordinatensystem statisch und liegt entlang der x' -Richtung. In diesem Fall präzediert die Magnetisierung \vec{M}_0 mit der Frequenz $\omega_1 = \gamma\vec{B}_1$ um die x' -Achse (in der y' - z' -Ebene). Der Flipwinkel α , um den die Magnetisierung ausgelenkt werden kann ergibt sich mit:

$$\alpha = \gamma \int_{t=0}^{t_p} B_1(t) dt = \gamma t_p B_1 \quad (2.14)$$

Hierbei beschreibt t_p die Dauer des eingestrahlten Pulses. Mit dieser und der Amplitude eines Rechteckpulses kann die Größe des Flipwinkels bestimmt werden, welcher die Magnetisierung \vec{M}_0 letztlich aus ihrer Gleichgewichtslage bringt. Ist die Einstrahlung des B_1 -Feldes beendet, präzediert die transversale Komponente von \vec{M}_0 ($M_{xy} = M_0 \sin(\alpha)$) um das statische B_0 -Feld. Experimentell kann diese mit einer Empfangsspule durch eine induzierte Spannung detektiert werden. In der Literatur finden sich oft die Abkürzungen RF-Puls (Radiofrequenz-Puls) oder HF-Puls (Hochfrequenz-Puls), was die Einstrahlung des elektromagnetischen Wechselfeldes \vec{B}_1 meint.

2.1.4 Die Bloch-Gleichungen

Die sogenannten Bloch-Gleichungen wurden 1946 erstmals von Felix Bloch veröffentlicht und beschreiben die Bewegung der makroskopischen Magnetisierung \vec{M}_0 im statischen Magnetfeld [2]. Da in einem realen NMR-Experiment der Magnetisierungsvektor \vec{M}_0 be-

stimmten Relaxationsprozessen unterliegt, was dazu führt, dass der Magnetisierungsvektor nach einer gewissen Zeit zurück ins thermische Gleichgewicht gelangt ($\frac{d}{dt}\vec{M}(t) = 0$), muss die Bewegungsgleichung 2.12 um Relaxationsterme ergänzt werden. Unterschieden wird zwischen der longitudinalen und der transversalen Relaxation. Erstgenannte beschreibt die Rückkehr der M_z - und zweitgenannte die der M_x - und M_y -Komponenten. Die um die Relaxationsprozesse ergänzten Bewegungsgleichungen sind fundamental in der MR-Bildgebung und ergeben sich zu:

$$\frac{d}{dt}M_x(t) = \gamma(\vec{M}(t) \times \vec{B})_x - \frac{M_x(t)}{T_2} \quad (2.15)$$

$$\frac{d}{dt}M_y(t) = \gamma(\vec{M}(t) \times \vec{B})_y - \frac{M_y(t)}{T_2} \quad (2.16)$$

$$\frac{d}{dt}M_z(t) = \gamma(\vec{M}(t) \times \vec{B})_z - \frac{M_0 - M_z(t)}{T_1} \quad (2.17)$$

Hierbei beschreibt T_1 die longitudinale und T_2 die transversale Relaxation. Die beiden Zeitkonstanten geben an, wie schnell die jeweilige Komponente des Magnetisierungsvektors \vec{M}_0 in den Gleichgewichtszustand zurückkehrt und werden im folgenden Unterabschnitt genauer beschrieben. Die Lösungen der Differentialgleichungen ergeben sich mit $M_{xy} = M_x + iM_y$ und $\vec{B} = B_0\vec{e}_z$ zu:

$$M_{xy} = M_{xy}(0) \exp(i\omega_L t) \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \quad (2.18)$$

$$M_z = M_z(0) \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) + M_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right)\right) \quad (2.19)$$

Die Lösung für die transversale Komponente M_{xy} beschreibt eine gedämpfte Oszillation und die der longitudinalen Komponente M_z beschreibt den Wiederaufbau der Magnetisierung in z-Richtung parallel zum externen Magnetfeld.

Relaxationszeiten der Magnetisierung

Die longitudinale Relaxationszeit T_1 Die longitudinale Relaxationszeit ist ein Maß für die Rückkehr der Magnetisierung zur Gleichgewichtslage. Sie wird auch als *Spin-Gitter-Relaxation* bezeichnet, da die Spins der angeregten Magnetisierung mit ihrer Umgebung (Gitter) wechselwirken. Zwischen den Zeeman-Niveaus der Spins und dem Gitter wird Energie transferiert, was durch benachbarte Atome bedingt ist. Diese erzeugen fluktuierende Störfelder mit Frequenzen verschieden der Larmorfrequenz ω_L bis die Magnetisierung ihren Gleichgewichtszustand erreicht hat. In der MR-Bildgebung bestimmt die T_1 -Zeit die Zeit, die nach einer Anregung gewartet werden muss, bis wieder ausreichend Signal der Magnetisierung für eine neue Anregung zur Verfügung steht. Typische Wartezeiten sind hierbei das drei- bis fünffache der T_1 -Zeit.

Die transversale Relaxationszeit T_2 Im Gegensatz zur longitudinalen Relaxation findet bei der transversalen Relaxation kein Energieaustausch der Spins mit der Umgebung statt, sondern lediglich zwischen den Spins untereinander. Demnach wird die transversale Relaxation auch als *Spin-Spin-Relaxation* bezeichnet. Das Maß für den Zerfall der transversalen Magnetisierung wird durch die T_2 -Zeit angegeben. Nach der Anregung der Magnetisierung präzedieren zunächst alle Spins phasengleich, wobei diese Phasenkohärenz bedingt durch die Dipol-Dipol-Wechselwirkung verloren geht. Die Abnahme der transversalen Magnetisierung erfolgt exponentiell.

Die Dephasierung der Spins wird im Weiteren durch Magnetfeldinhomogenitäten des externen Magnetfeldes, sowie heterogenen magnetischen Suszeptibilitäten der Probe verstärkt. Zur Unterscheidung mit der T_2 -Zeit wird das zeitliche Maß dieses Prozesses mit T_2' bezeichnet. Die Gesamtrelaxationszeit T_2^* beschreibt beide Prozesse gemeinsam und berechnet sich wie folgt:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.20)$$

Das MR-Signal

Der RF-Puls (B_1 -Feld), der die Magnetisierung \vec{M}_0 auslenkt, wird über eine Zeitdauer t_p eingestrahlt. Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, relaxiert der Magnetisierungsvektor zurück in das thermische Gleichgewicht. Abbildung 2.2 (a) zeigt den typischen Verlauf des Messsignals der Magnetisierung (transversale Komponente M_{xy}), welcher als *freier Induktionszerfall* (engl. free induction decay, FID) bezeichnet wird. Der zeitliche Verlauf der Quermagnetisierung wird mit einer Empfängerspule induktiv aufgenommen und letztlich mit einer Fouriertransformation (FFT) in den Frequenzraum übertragen. Die Fouriertransformierte des exponentiellen Abfalls ist eine lorentzförmige Resonanz mit einer Halbwertsbreite von $\text{FWHM} = \frac{2}{T_2^*}$ (engl. Full Width at Half Maximum, Abbildung 2.2 (b)). Hierbei gilt für reale NMR-Experimente zu beachten, dass trotz eines konstanten externen Magnetfeldes \vec{B}_0 Resonanzen mit verschiedenen Larmorfrequenzen auftreten können, was sich durch das Auftreten mehrerer Peaks äußern würde.

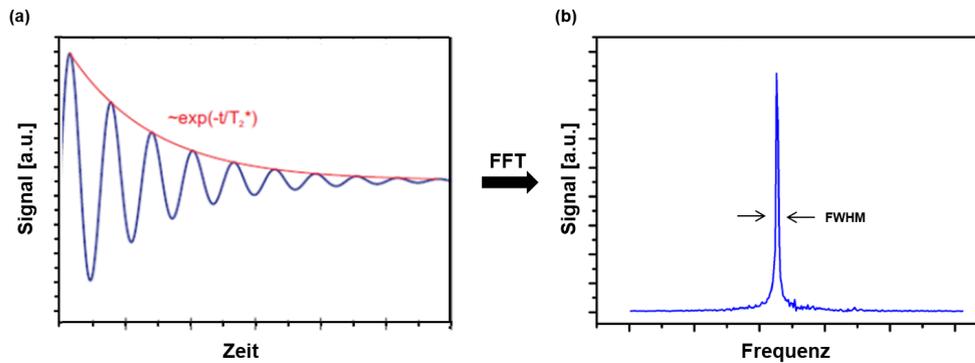


Abbildung 2.2: (a) Das Messsignal der Magnetisierung nach einem RF-Puls, ein freier Induktionszerfall (FID), ist nach einer Fourier-Transformation in den Frequenzraum eine lorentzförmige Resonanz (b). Die Abbildungen (a) und (b) wurden mit freundlicher Genehmigung aus Quelle [40] entnommen und zur Veranschaulichung ergänzt.

2.2 MR-Bildgebung - Vom Spin zum Bild

Dieses Kapitel beschreibt wie ein MR-Bild, basierend auf den kernmagnetischen Eigenschaften eines Atoms, entsteht. Es wird erläutert, wie das menschliche Gewebe angeregt und ein ortsabhängiges Signal ausgelesen wird. Als weiterführende Literatur sei an dieser Stelle auf [38] und [39] verwiesen.

2.2.1 Das Messsignal

Im letzten Abschnitt 2.1.4 wurde bereits angesprochen, dass das MR-Messsignal (transversale Komponente der Magnetisierung) mit einer Empfangsspule über eine induzierte Spannung detektiert werden kann. Durch die Präzession der Magnetisierung entsteht in der Empfangsspule ein veränderlicher magnetischer Fluss Φ und die induzierte Spannung U_{ind} folgt dabei nach dem Faraday'schen Induktionsgesetz:

$$U_{\text{ind}} = -\frac{d}{dt}\Phi \quad (2.21)$$

Die Signalstärke S ist dabei von verschiedenen Parametern abhängig:

$$S \sim \rho I(I+1)\gamma^3 B_0 \quad (2.22)$$

Diese Beziehung gilt für eine 90° - bzw. $\frac{\pi}{2}$ -Anregung der Magnetisierung einer homogenen Probe. Für die detaillierte Herleitung sei hierbei auf die Literatur ([39]) verwiesen. Im Weiteren lässt sich daraus die relative Signalstärke \mathbf{R} definieren, die neben der Eigenschaften des Atomkerns noch von der natürlichen Häufigkeit a_{nat} und der relativen Häufigkeit r des Elements im menschlichen Körper abhängt:

$$\mathbf{R} = |\gamma^3| I(I+1) a_{\text{nat}} r \quad (2.23)$$

In dieser Arbeit werden ausschließlich ^1H -Atome angeregt, welche das höchste gyromagnetische Verhältnis und eine natürliche Häufigkeit von nahezu 100% haben [41]. Bedingt durch die hohe Konzentration der Wasserstoffkerne im menschlichen Körper, erhält man das meiste MR-Signal bei der Anregung von ^1H -Atomen im Menschen. Vergleichsweise dazu beträgt die relative Signalstärke von ^{23}Na im Menschen nur das $5 \cdot 10^{-5}$ -fache der ^1H -Signalstärke [41].

2.2.2 Kodierung des MR-Signals

Um bei einer MR-Untersuchung die gewünschten Schnittbilder zu erzeugen, darf der Anregungspuls nicht den gesamten Körper anregen. Stattdessen wird der zu untersuchende Messbereich selektiv angeregt, wozu zusätzlich zum Hauptmagnetfeld \vec{B}_0 , welches entlang des Körpers verläuft, drei weitere Gradientenfelder in x-, y- und z-Richtung geschaltet werden. Gradientenfelder sind zusätzliche Magnetfelder im mT-Bereich, welche mit dem \vec{B}_0 -Feld überlagern. Die drei Gradienten bewirken letztlich eine Kodierung des MR-Signals

in drei Raumrichtungen, sodass das empfangene Signal einer bestimmten Schicht im Körper zugeordnet werden und folglich mit einer Fourier-Transformation in ein MR-Bild umgerechnet werden kann. Im Folgenden werden die drei Gradientenfelder näher erläutert.

Schichtkodierung

Der Schichtselektionsgradient G_{Schicht} wird während des Anregungspulses geschaltet, damit nur eine Schicht des zu untersuchenden Messvolumens angeregt wird. Durch den Schichtgradienten ergibt sich entlang des Körpers (z-Richtung) eine fließende Änderung des äußeren Magnetfeldes, sodass das Feld am Kopf- stärker als am Fußende des Tomographen ist. Damit verändert sich auch die Resonanzfrequenz entlang des Körpers und jede zu untersuchende Schicht besitzt eine spezifische Anregungsfrequenz für die ^1H -Protonen:

$$\omega_L(z) = \gamma(B_0 + G_{\text{Schicht}}z) \quad (2.24)$$

Da sich dadurch die Larmorfrequenz ortsabhängig ändert, muss die gewünschte zu untersuchende Schichtdicke Δz über die Bandbreite des Anregungspulses festgelegt werden:

$$\Delta z = \frac{\Delta\omega_L}{\gamma G_{\text{Schicht}}} \quad (2.25)$$

Je größer der Gradient G_{Schicht} ist, desto dünnere Schichten Δz können angeregt werden. Der RF-Anregungspuls resultiert aus der Faltung eines Rechteckgates mit einer monochromatischen Radiofrequenz, woraus, nach einer Fouriertransformation in den Frequenzraum, ein Sinc-Puls resultiert. Damit wird ein scharfer Übergang zwischen der angeregten Schicht und angrenzenden Bereichen, die nicht angeregt wurden, erreicht. Hierbei gilt dass, je schärfer der Puls im Zeitbereich ist, desto unschärfer ist die Frequenz und desto unschärfer ist das Schichtprofil. Die Amplitudenfunktion mit Amplitude A sieht dabei wie folgt aus:

$$B(t) = A \frac{\sin(\frac{1}{2}\gamma \cdot G_{\text{Schicht}} \cdot \Delta z \cdot t)}{\frac{1}{2}\gamma \cdot G_{\text{Schicht}} \cdot \Delta z \cdot t} \quad (2.26)$$

Ortskodierung und k-Raum

Zusätzlich zu dem Schichtselektionsgradienten G_{Schicht} müssen zur Frequenz- und Phasenkodierung noch die beiden Gradienten G_{Phase} und G_{Frequenz} in x- und y-Richtung geschaltet werden. Das ist nötig, damit die MR-Signale einzelnen Orten in der angeregten Schicht Δz zugeordnet werden können. An dieser Stelle wird der k-Raum eingeführt. Bei dem k-Raum handelt es sich um eine Rohdatenmatrix mit den Achsen k_x und k_y , eingeteilt in vier Quadranten. Dessen komplexe Einträge werden während einer MR-Messung mit einem Schema, vorgegeben durch die eingestellte Pulssequenz, abgetastet. Der k-Raum entspricht dem Frequenzraum und dessen 2D- oder 3D- Fouriertransformierte ergibt letztlich das MR-Bild.

Mit den folgenden Definitionen von k_{Phase} und k_{Frequenz} erhält man nach der Fouriertransformation der Rohdaten eine Spindichteverteilung in x- und y-Richtung:

$$k_{\text{Phase}} = \gamma \cdot G_{\text{Phase}} \cdot \Delta t_{\text{Phase}} \quad (2.27)$$

$$k_{\text{Frequenz}} = \gamma \cdot G_{\text{Frequenz}} \cdot \Delta t_{\text{Frequenz}} \quad (2.28)$$

Hierbei ist, neben dem bekannten gyromagnetischen Verhältnis γ , Δt_{Phase} die Zeitdauer des geschalteten Phasenkodiergradienten G_{Phase} und $\Delta t_{\text{Frequenz}}$ die Abtastdauer einer Zeile im k-Raum in Frequenzkodierrichtung. Damit ergibt sich ein Fouriertransformationspaar der Positionen (x,y) im Ortsraum und der räumlichen Frequenzen ($k_{\text{Phase}}, k_{\text{Frequenz}}$) im k-Raum.

Mit dem Phasenkodiergradienten wird den Spins eine kontrollierte Dephasierung aufgeprägt, die bewirkt, dass die Präzession der Spins in jeder Zeile eine verschiedene Phase zueinander hat. Das Schalten von G_{Phase} ist beendet, bevor die k-Raum Auslese beginnt. Der Frequenzkodiergradient bewirkt, dass die Spins in jeder Spalte eine verschiedene Präzessionsgeschwindigkeit (Larmorfrequenz) haben. Er wird während der Messung geschaltet und auch Auslesegradient genannt. Die gesamte Phasenveränderung ergibt sich demnach zu:

$$\Phi(\vec{x}, t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(t') \cdot \vec{x} dt' = \gamma \left(\int_0^t \vec{G}(t') dt' \right) \cdot \vec{x} = \vec{k}(t) \cdot \vec{x} \quad (2.29)$$

Mit dem Gesamtsignal $S(k_x, k_y)$ ergibt sich nach der Fouriertransformation über k_x und k_y das finale komplexe MR-Bild. Durch Bilden des Absolutwertes erhält man das entsprechende Magnitudenbild $M_{\perp}(x, y)$:

$$S(k_x, k_y) = \int \int M_{\perp}(x, y) \exp(-ik_x x) \exp(-ik_y y) dx dy \quad (2.30)$$

$$M_{\perp}(x, y) = \frac{1}{2\pi} \int \int S(k_x, k_y) \exp(ik_x x) \exp(ik_y y) dk_x dk_y \quad (2.31)$$

Überlicherweise hat der k-Raum dieselbe Anzahl an Zeilen und Spalten wie das finale MR-Bild. Anschaulich lässt sich jede Zeile des k-Raums einer Anregung zuordnen. Die Zeit zwischen zwei aufgenommenen Zeilen wird als Repetitionszeit (engl. repetition time, TR) bezeichnet. Die Aufnahmezeit TA für ein Bild resultiert dann aus der Anzahl der Phasenkodierschritte N_P multipliziert mit der Repetitionszeit:

$$TA = TR \cdot N_P \quad (2.32)$$

Es ist jedoch zu beachten, dass ein Punkt im k-Raum nicht gleich einem Pixel im MR-Bild entspricht. Jeder Teil des k-Raums enthält Daten des gesamten MR-Bildes. So enthalten

beispielsweise die mittleren Rohdaten Informationen zur groben Struktur und dem Kontrast des MR-Bildes. Feinere Strukturen des MR-Bildes sind in den äußeren Daten des k-Raums enthalten, welche letztlich die Auflösung bestimmen.

Diese Eigenschaften des k-Raums können dazu genutzt werden die Bildgebung zu beschleunigen. Beispielsweise kann ein MR-Bild rekonstruiert werden, wenn nur der halbe k-Raum kartesisch ausgelesen wird, da die dort enthaltenen Informationen teilweise redundant sind. In Phasenkodierrichtung können damit die Aufnahmezeit verkürzt und in Frequenzkodierrichtung die Auslesefrequenz und/oder die Echozeiten verkürzt werden. Dabei müssen jedoch potentielle Phasenfehler in Kauf genommen werden.

Eine weitere Möglichkeit ist die radiale k-Raum Auslese, die im k-Raum Zentrum startet, da dort das größte Signal vorliegt und entlang von Speichen durch den k-Raum führt.

Soll anstelle einer 2D-Schicht ein 3D-Volumen aufgenommen werden, muss ein weiterer Phasenkodiergradient in Schichtselektionsrichtung geschaltet werden. Die Fouriertransformation, zur Berechnung des MR-Bildes, muss dann in drei Dimensionen durchgeführt werden.

Das FOV und der k-Raum Das sogenannte Field-of-View (engl. FOV) ist das Bildfeld einer MR-Messung, sprich die Basisgröße des zu messenden Bereichs. In der Regel wird die Größe des FOV in Millimetern (mm) angegeben und bestimmt bei einer gegebenen Matrixgröße die Pixel-/Voxelgröße. Je kleiner das FOV ist, desto höher ist die Auflösung und desto kleiner sind die Pixel/Voxel, aber auch das gemessene Signal. Für den Zusammenhang zwischen dem FOV in x- und y-Richtung und Δk_x sowie Δk_y (Abstand zwischen zwei k-Raum Zeilen/Spalten) gilt:

$$\text{FOV}_x = \frac{1}{k_x} \quad \text{und} \quad \text{FOV}_y = \frac{1}{k_y} \quad (2.33)$$

2.2.3 Chemische Verschiebung

Sind Wasserstoffatome in einem Molekül gebunden, erfahren sie aufgrund der ortsabhängigen Abschirmung der Elektronenhülle eine Abschirmung des externen B_0 -Feldes. Dieses äußere lokale Magnetfeld (\vec{B}_{lok}), welches das gebundene ^1H -Atom erfährt, bewirkt eine Änderung der Resonanzfrequenz. Somit wird deutlich, dass die Verschiebung der Resonanzfrequenz eines Kernspins stark von der chemischen Umgebung des Atoms und demnach von der umgebenden Molekülstruktur abhängt.

$$\vec{B}_{\text{lok}} = (1 - \bar{\sigma})\vec{B}_0 \quad (2.34)$$

Die Größe $\bar{\sigma}$ ist hierbei ein Tensor, der berücksichtigt, dass jede Komponente des lokalen Feldes \vec{B}_{lok} von jeder Komponente des äußeren \vec{B}_0 -Feldes abhängt. Die Definition der *chemischen Verschiebung* δ_i wird magnetfeldunabhängig in ppm (engl. parts per million, entspricht 10^{-6} über Hz/MHz) über eine festgelegte Referenzfrequenz ν_{ref} , welcher die chemische Verschiebung $\delta_i = 0$ ppm zugeordnet ist, angegeben:

$$\delta_i = \frac{\nu - \nu_{\text{ref}}}{\nu_{\text{ref}}} \quad (2.35)$$

Als Referenzprobe wird für ^1H -NMR-Messungen üblicherweise Tetramethylsilan (TMS, $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$, $\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm) verwendet, da die Protonen des TMS stark vom externen Feld abgeschirmt werden und separiert im NMR-Spektrum resonieren.

Im menschlichen Gewebe liegt die chemische Verschiebung zwischen Wasser- und Fettprotonen des subkutanen Gewebes bei rund $\delta_{\text{CS}} = 3,5$ ppm. Bei einer MRT wird das Gewebe generell mit der Resonanzfrequenz der Wasserprotonen angeregt, woraus sich die Off-Resonanz der Fettprotonen berechnen lässt:

$$\nu_{\text{CS}} = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \delta_{\text{CS}} \quad (2.36)$$

Bei einer Magnetfeldstärke von 3 T resultiert daraus eine Off-Resonanz von 447 Hz, berechnet mit dem in Abschnitt 2.1.1 angegebenen gyromagnetischen Verhältnis. Diese Off-Resonanz kann bewirken, dass je nach Frequenzbandbreite des Anregungspulses die Fettprotonen bei einer MR-Messung nicht angeregt werden. In diesem Fall würden die Fettprotonen kein Signal liefern.

Ein weiterer Aspekt der Auswirkungen der chemischen Verschiebung ist die Abhängigkeit der Ortskodierung von der Frequenz. Dies kann dazu führen, dass Fett in Frequenzkodierrichtung an einer verschobenen Stelle angezeigt wird. Diese Verschiebung δ_{xWF} lässt sich berechnen, wenn die Bandbreite (engl. band width, BW, hier angegeben in Hz/Pixel) der Auslese bekannt ist:

$$\delta_{\text{xWF}} = \frac{\nu_{\text{CS}}}{\text{BW}} = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \delta_{\text{CS}} \frac{1}{\text{BW}} \quad (2.37)$$

δ_{xWF} wird hierbei in Pixeleinheiten (Pixel) angegeben. Vergrößert sich BW, verkleinert sich die Verschiebung δ_{xWF} , was jedoch auch den Nachteil eines niedrigeren Signals mit sich bringt.

2.2.4 Partialvolumeneffekte und Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Partialvolumeneffekte sind Bildartefakte, die auftreten können, wenn ein Voxel zwei verschiedene Gewebearten enthält [42]. Das im MR-Bild resultierende Signal entsteht durch eine Mittelung der Signale beider Gewebe. Treten in einem Voxel Spins von Wasser- und Fettprotonen auf, interferieren die Signale destruktiv. Ein kleiner Wasseranteil kann durch einen erhöhten Fettanteil im Voxel eliminiert werden und es scheint, als enthielte das Voxel nur Fettsignal. Partialvolumeneffekte sind stark abhängig von der Voxelgröße. Je größer der Voxel und demnach die Schichtdicke, desto häufiger treten Partialvolumeneffekte auf. Mit kleineren Voxeln und demnach mit einer kleineren Schichtdicke steigt jedoch das Bildrauschen an, wodurch sich das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (engl. signal to noise ratio, SNR) verringert. Minimal werden Partialvolumeneffekte, wenn die Schichtdicke ausreichend dünn und die Auflösung ausreichend hoch ist, sodass es unwahrscheinlich ist,

dass Wasser- und Fettprotonen im selben Voxel auftreten. An dieser Stelle sei auf weiterführende Literatur zur quantitativen Analyse von Partialvolumeneffekten und möglichen Korrekturen hingewiesen: [43], [44] und [45].

Für die Bildqualität ist nicht das MR-Signal alleine verantwortlich. Dieses ist durch Rauschen behaftet, welches von der verwendeten Spule sowie von dem Messobjekt herrührt. Demnach ist das SNR letztlich der entscheidende Faktor für die Qualität eines MR-Bildes. Es wird aus dem Verhältnis der Intensitäten von Signal zu Rauschen berechnet.

Um das SNR zu verbessern gibt es folgende Möglichkeiten:

Erhöhung der Mittelungen, dickere Schichten, kürzere Echozeiten, kleinere Bandbreiten, Vergrößerung des Messvolumen oder Verwendung von Sonderspulen.

Dabei gilt zu beachten, dass jede der aufgezählten Verbesserungsmöglichkeiten einen anderen Nachteil mit sich bringt. Beispielsweise verschlechtert sich durch eine Vergrößerung des Messvolumens die räumliche Auflösung. Demnach muss für jede Fragestellung ein gutes Mittelmaß aus allen Faktoren gefunden werden. An dieser Stelle sei für eine detaillierte Beschreibung des SNR auf [46] und [47] als weiterführende Literatur verwiesen.

2.2.5 MR-Kontraste

In der MR-Bildgebung lassen sich durch Ausnutzung verschiedener Gewebeeigenschaften (T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten, Protonendichte (PD)) und Sequenzparametern verschiedene Kontraste darstellen. Wie bereits im vorherigen Abschnitt 2.2.2 erwähnt, beschreibt die Repetitionszeit (TR) die Zeit zwischen beiden Anregungspulsen. Ein weiterer wichtiger Sequenzparameter, mit dem der Bildkontrast beeinflusst werden kann, ist die Echozeit (TE), welche die Zeitspanne zwischen Anregung und Messung des MR-Signals beschreibt. Es gibt drei wesentliche Kontraste, die in der ^1H -Bildgebung von Bedeutung sind:

- T_1 -Gewichtung: TR kurz und TE kurz
- T_2 -Gewichtung: TR lang und TE lang
- PD-Gewichtung: TR lang und TE kurz

Darüber hinaus gibt es sogenannte Sättigungspulse. Je kürzer die TR Zeit, desto weniger Zeit steht der Längsmagnetisierung zur Verfügung um sich vor dem nächsten Anregungspuls wieder aufzubauen und die meiste Magnetisierung verbleibt in der transversalen Ebene. Wird dieser Vorgang mehrfach wiederholt, geht die Magnetisierung irgendwann in eine Sättigung über und es steht kein Signal mehr zur Anregung zur Verfügung.

Ein häufig gewünschter MR-Kontrast ist die Fett-Unterdrückung, welche dann Anwendung findet, wenn kein Fett-Signal im MR-Bild erwünscht ist. Eine Möglichkeit dazu ist die Fettsättigung, welche die verschiedenen Resonanzfrequenzen von Wasser und Fett ausnutzt. Damit ist es möglich, durch einen frequenzselektiven RF-Puls das Fettsignal zu sättigen, sodass dieses im MR-Bild dunkel erscheint und nur Wassersignal zu sehen ist. Wird das Fettsignal vor der Sequenz durch einen frequenzselektiven RF-Puls in die Transversalebene gekippt und anschließend ein Spoiler Gradient zur Zerstörung des Fettsignals angewendet, spricht man von frequenzselektiver Fettsuppression.

Neben der Fettsättigung ist die T_1 -abhängige Fettsuppression mit einer STIR-Sequenz¹ (engl. short time inversion recovery) eine weitere Möglichkeit Wasser und Fett im MR-Bild voneinander zu trennen. Durch Vorsättigung des Fettsignals mit einem 180° -Puls wird die Fettmagnetisierung invertiert ([48]). Wird die Zeit zwischen 180° -Puls und Anregungspuls so gewählt, dass die Fettmagnetisierung zu dem Zeitpunkt keine Longitudinalmagnetisierung hat, findet keine Anregung der Fettmagnetisierung statt. Diese T_1 -abhängige Suppressionstechnik kann für verschiedene Gewebe verwendet werden, wenn deren T_1 -Zeit bekannt ist.

Als dritte Möglichkeit zur Trennung von Wasser und Fett im MR-Bild kann die chemische Verschiebung beider Gewebe ausgenutzt werden. Durch Anpassen der TE-Zeiten können MR-Bilder zu dem Zeitpunkt aufgenommen werden, wenn die Wasser- und Fettmagnetisierung parallel zueinander (*in-phase*) und um 180° entgegengesetzt (*opposed-phase*) zueinander stehen. Durch mathematische Berechnungen können daraus Wasser- und Fettbilder generiert werden. Diese Methode wird als Dixon-Methode ([34] und [35]) bezeichnet.

¹Die STIR-Sequenz wird häufig in der klinischen Routine verwendet.

2.3 Basis-Pulssequenzen

In Abschnitt 2.2.2 wurde beschrieben, welche Kodierschritte ausgeführt werden müssen, damit letztlich das MR-Bild entsteht. Es gibt viele Pulssequenzen, welche je nach Fragestellung angewendet werden und mit denen gewünschte Bildkontraste (Abschnitt 2.2.5) durch Einstellen der Sequenzparameter erreicht werden. Zwei wesentliche Basis-Pulssequenzen sind die Gradientenecho (GRE)-Sequenz und die Spin-Echo(SE)-Sequenz. Für nähere Informationen zu weiterführenden Sequenzentwicklungen der Basis-Pulssequenzen sei auf die Literatur [38] und [39] verwiesen.

2.3.1 Gradientenecho-Sequenz und FLASH-Gleichung

Abbildung 2.3 zeigt das Sequenzdiagramm einer Gradientenecho-Sequenz. Die Spinzustände entsprechend der Ausführung der Gradienten sind mit Zahlen gekennzeichnet. Bei einer GRE-Sequenz werden, abgesehen von dem RF-Anregungspuls, ausschließlich Gradienten verwendet.

Die stabile Magnetisierung (1) wird mit dem Anregungspuls² α in die transversale Ebene gekippt und währenddessen wird der Schichtselektionsgradient G_{Schicht} (2) mit anschließender Rephasierung in z-Richtung geschaltet. Mit dem Phasenkodiergradienten G_{Phase} werden einzelne Linien im k-Raum ausgelesen. Mit jeder Linie wird die Amplitude von G_{Phase} angepasst. Gradientenfelder erzeugen eine künstliche Magnetfeldinhomogenität, wodurch es durch die daraus resultierende ortsabhängige Larmorfrequenz zu einer Dephasierung der Spins kommt (3). Durch Umpolen³ des Gradienten (Gradientenumkehr, 4), können die Spins wieder rephasiert werden, sodass ein Gradientenecho entsteht (5). Bei einer GRE-Sequenz werden durch die Rephasierung der Spins nur die Magnetfeldinhomogenitäten kompensiert, welche künstlich durch die Gradienten erzeugt wurden. Inhomogenitäten bedingt durch die T_2^* -Zeit sind dabei ausgenommen, sodass das MR-Signal bei einer GRE-Sequenz von der T_1 - und T_2^* -Zeit abhängig ist.

Gradientenecho-Sequenz mit Spoiler Zur schnellen Bildgebung (2D und 3D) und Reduzierung von Bildartefakten werden nach dem Echo häufig Spoiler-Gradienten eingesetzt, bevor nach der TR-Zeit eine neue Anregung erfolgt und die Sequenz wiederholt wird. Die sogenannte *Fast Low Angle Shot* (FLASH)-Technik wurde von [49] entwickelt. Charakteristisch für eine GRE-Sequenz sind zum einen kleine Flipwinkel α , sodass ausreichend Magnetisierung für ein MR-Signal zur Verfügung steht, sich die longitudinale Komponente der Magnetisierung jedoch nicht zu lange zurückbilden muss. Zum anderen wird durch Wahl einer sehr viel kürzeren TR-Zeit im Vergleich zur T_1 -Zeit und das Schalten von Spoiler-Gradienten zur Zerstörung der übrigen Transversalmagnetisierung ermöglicht, dass sich nach einigen Wiederholungen ein Gleichgewichtsmagnetisierung aufbaut. Dieser Gleichgewichtszustand beschreibt sich wie folgt:

²Zur Erklärung wird hier vereinfacht ein 90° -Puls angenommen.

³Das Umpolen bewirkt, dass sich Spins, welche vorher einem höheren Magnetfeld ausgesetzt waren, danach in einem niedrigeren befinden.

$$M_{\text{SteadyState}} = M_0 \frac{1 - \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right)}{1 - \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right) \cos(\alpha)} \quad (2.38)$$

Für die FLASH-Gleichung gilt:

$$S_{\text{FLASH}}(TR, \alpha) = M_{\text{SteadyState}} \sin(\alpha) \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right) \quad (2.39)$$

Das Signal wird maximal, wenn die Magnetisierung mit dem Ernst-Winkel [50] α_{Ernst} angeregt wird, die T_1 -Zeit des Gewebes bekannt ist und die TR-Zeit angepasst wird:

$$\alpha_{\text{Ernst}} = \arccos\left(\exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right)\right) \quad (2.40)$$

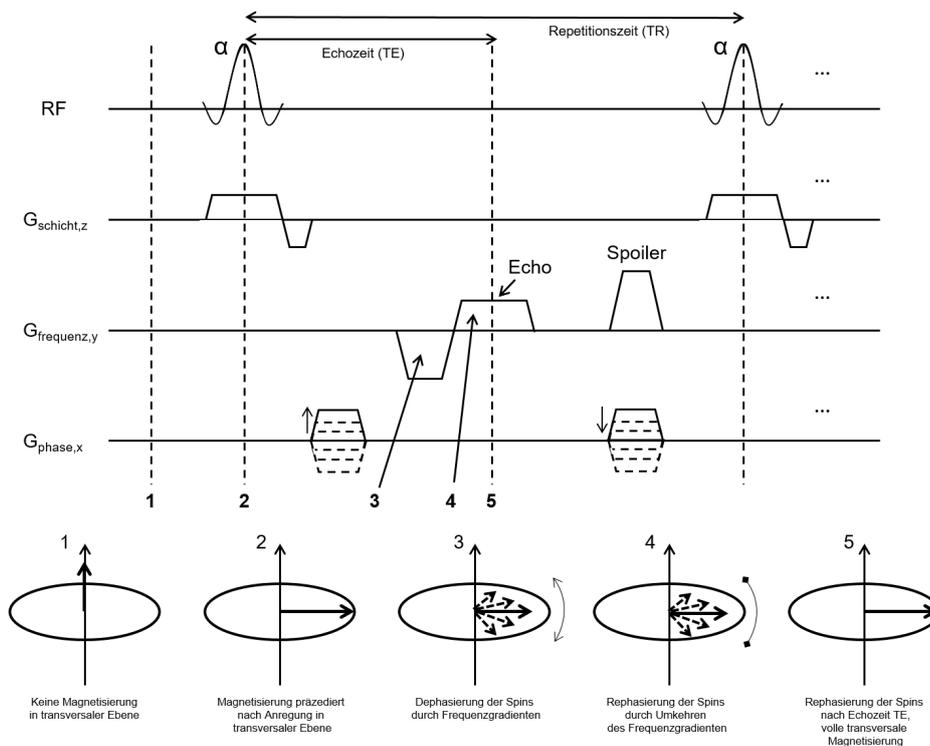


Abbildung 2.3: Sequenzdiagramm einer Gradientenecho-Sequenz mit nachgeschaltetem Spoiler-Gradienten. Die Ziffern 1-5 kennzeichnen den Zustand der Spins zum jeweiligen Zeitpunkt der GRE-Sequenz. Die Abbildung wurde eigenständig mit Vorlage von Quelle [51] erstellt.

2.3.2 Spin-Echo-Sequenz

Das Sequenzdiagramm einer Spin-Echo- (SE)-Sequenz ist in Abbildung 2.4 dargestellt. Mit einem 90° -Puls erfolgt reine schichtselektive Anregung der stabilen Magnetisierung (1) mit dem Schichtselektionsgradienten $G_{\text{Schicht,z}}$ (2). Daraufhin zerfällt die transversale Magnetisierung mit der transversalen Relaxationszeit T_2 und T_2^* (Dephasierung der Spins, 3). Nach der Hälfte der Echozeit wird ein 180° -Puls ausgesendet (4), welcher bewirkt, dass die Reihenfolge der Spins umgekehrt wird. Dies hat zur Folge, dass Spins, die zuvor schneller waren nun langsamer laufen, sodass es letztlich zu einer Rephasierung der Spins kommt und das Spinecho entsteht (5).

Der 180° -Puls bewirkt eine Korrektur der statischen Magnetfeldinhomogenitäten. Ein Vorteil der SE-Sequenz liegt demnach in einer guten Bildqualität bedingt durch die geringe Anfälligkeit für Magnetfeldinhomogenitäten. Dahingegen ist ein Nachteil jedoch die lange Messzeit, was die SE-Sequenz anfällig für Bewegungsartefakte macht.

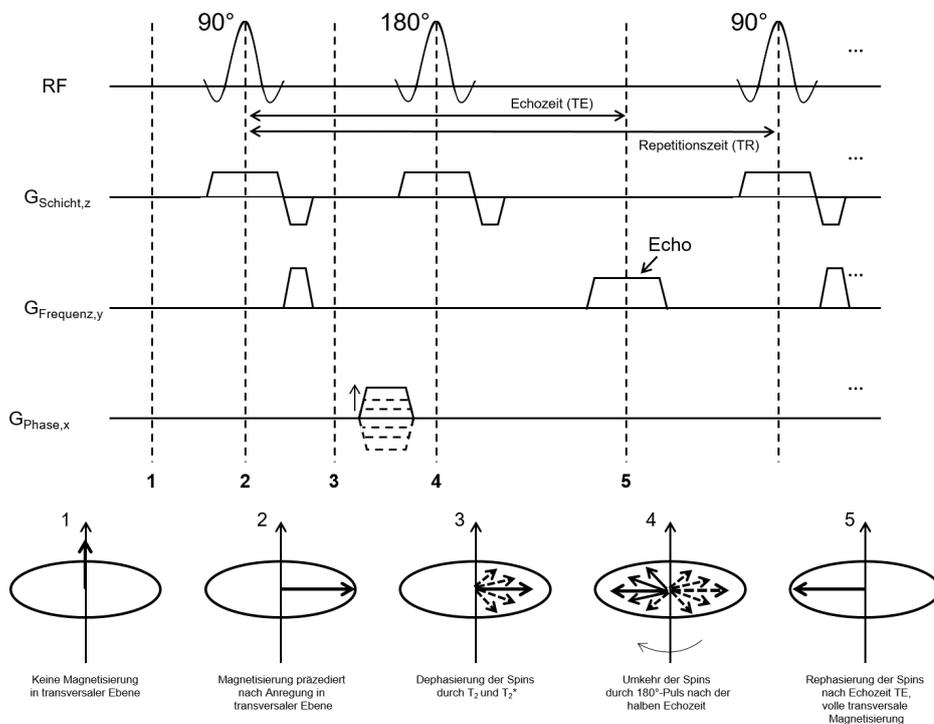


Abbildung 2.4: Sequenzdiagramm einer SE-Sequenz. Die Ziffern 1-5 kennzeichnen den Zustand der Spins zum jeweiligen Zeitpunkt der Sequenz. Die Abbildung wurde eigenständig mit Vorlage von Quelle [51] erstellt.

2.3.3 Limitationen der Sequenzen und Parallele Bildgebung

Eine Möglichkeit die MR-Bildgebung zu beschleunigen ist beispielsweise das schnellere Auslesen des k -Raums durch Erhöhen der Schaltrate von Frequenz- und Phasenkodiergradienten. Diese Technik wird jedoch dadurch begrenzt, dass zu schnelles Schalten von starken Gradientenfeldern elektrische Wirbelfelder im Gewebe und damit Nervenstimulationen im Menschen erzeugen kann. Im Weiteren erwärmt sich das menschliche Gewebe durch die Anregungspulse, sodass die spezifische Absorptionsrate (engl. specific absorption rate, SAR) streng kontrolliert⁴ werden muss. Diese ist ein Maß für die Absorption von elektromagnetischen Feldern und wird in der Einheit $\frac{W}{kg}$ (Leistung pro Masse) ausgedrückt.

Um diesen Limitationen Abhilfe zu schaffen, bietet die parallele Bildgebung eine gute Möglichkeit zur schnelleren MR-Bildgebung, um mit Hilfe von mehreren Empfangsspulen gleichzeitig MR-Signale zu detektieren. Hierbei werden die Gradientenschaltraten nicht erhöht, sondern die Anzahl der Kodierschritte in Phasenrichtung reduziert, indem deren Abstand im k -Raum vergrößert wird. Durch Verdoppeln des Abstandes ist es damit möglich die Aufnahmezeit zu halbieren.

Es gibt verschiedene Techniken zur parallelen Bildgebung [53]. In dieser Arbeit wird mit der GRAPPA-Methode und einem Beschleunigungsfaktor von $R = 2$ gearbeitet. Die genauen Sequenzparameter sind in Kapitel 3.3.3 angegeben. Vorsicht ist geboten, da in der gradientenbasierten Bildgebung das FOV in Phasenkodierichtung kleiner wird. Bildanteile, welche über das FOV hinausragen, erscheinen anschließend als Faltungsartefakte im MR-Bild. In der parallelen Bildgebung tritt dieses Problem zunächst bei denen einzelnen Spulen auf, da jede Spule ein reduziertes FOV aufnimmt, sodass in allen Einzelbildern der Spule Bildanteile durch Faltungsartefakte überlagert sind, die nicht unterschieden werden können. Diese Faltungsartefakte können mathematisch korrigiert werden, sodass ein faltungsfreies MR-Bild entsteht. Einer dieser mathematischen Algorithmen ist die in dieser Arbeit verwendete GRAPPA-Methode.

⁴Eine Liste der SAR-Grenzwerte kann beispielsweise beim Bundesamt für Strahlenschutz eingesehen werden [52].

2.4 Physiologische Bedeutung des braunen Fettgewebes

In diesem Abschnitt werden die physiologischen Grundlagen des braunes Fettgewebes (BAT) erläutert. Dabei wird hauptsächlich auf [20] und [21] Bezug genommen.

2.4.1 Histologie

Histologisch unterscheiden sich weißes und braunes Fettgewebe deutlich, was in Abbildung 2.5 dargestellt ist. Im Gegensatz zu weißen Fettzellen sind braune Fettzellen plurivakuolär, was bedeutet, dass sie aus mehreren kleinen Fetttröpfchen und nicht nur aus einem großen Fetttropfen bestehen. Des Weiteren sind braune Fettzellen reich an Mitochondrien, die dem Gewebe die bräunliche Farbe, aufgrund eines hohen Anteils an Cytochromen⁵, verleihen. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen beiden Geweben ist der höhere Wassergehalt in braunem verglichen zu weißem Fettgewebe.

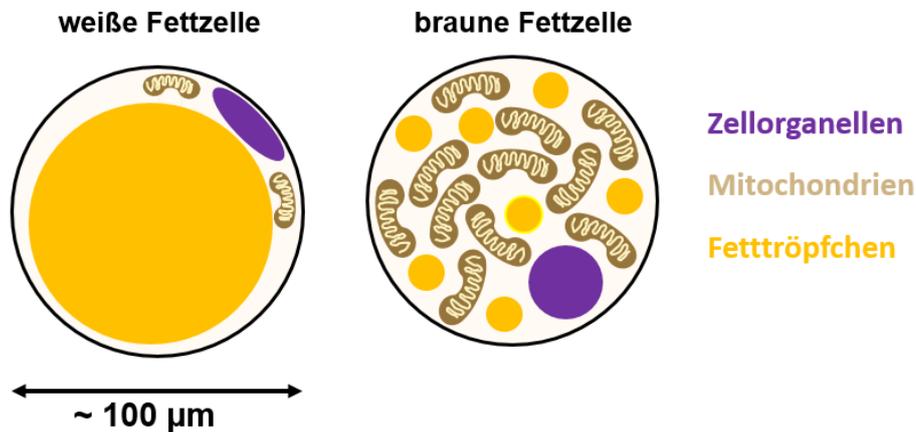


Abbildung 2.5: Histologischer Vergleich einer weißen (links) und braunen (rechts) Fettzelle. Während die weiße Zelle nahezu aus einem Fetttropfen (orange) besteht und alle übrigen Zellpartikel wie Zellorganellen (lila) und Mitochondrien (braun) an die Zellwand gepresst werden, besteht eine braune Fettzelle aus vielen kleinen Fetttropfen. Zudem ist eine braune Zelle reich an Mitochondrien. Zur Vereinfachung wurden hier alle übrigen Zellbestandteile zu den Zellorganellen zusammengefasst.

In der menschlichen Anatomie ist BAT hauptsächlich bei Neugeborenen im Schulter- und Nackenbereich sowie entlang der Wirbelsäule zu finden (Abbildung 2.6 (a)). Für Neugeborene ist das braune Fettgewebe überlebenswichtig um nicht auszukühlen. Aufgrund eines schlechten Verhältnisses von Körperoberfläche zu Volumen geben sie viel Wärme ab und können zudem aufgrund einer geringen Muskelmasse eigenständig nicht ausreichend Wärme produzieren. Anhand des Erwachsenen in Abbildung 2.6 (b) werden die anatomischen Positionen farbkodiert genauer aufgelistet.

⁵Cytochrome sind farbige Proteine. Der Name stammt aus dem Griechischen und bedeutet 'Zellfarbstoff'.

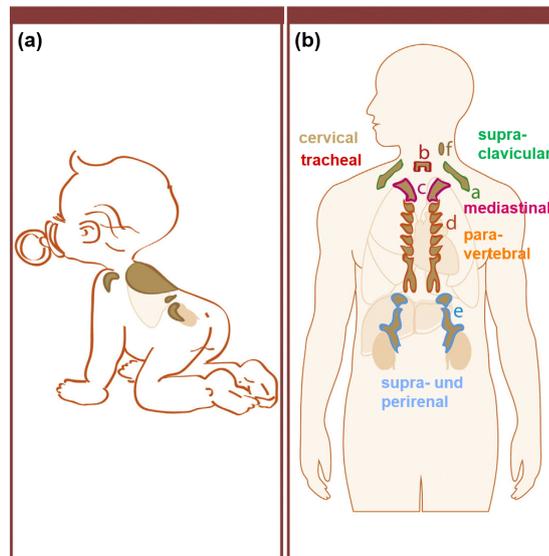


Abbildung 2.6: Anatomische Positionen des braunen Fettgewebes bei einem Neugeborenen (a) und bei einem Erwachsenen (b). Neugeborene besitzen einen hohen Körperanteil ($\sim 5\%$) an braunem Fettgewebe, der geringer wird, je älter der Mensch wird. In (b) sind die anatomischen Positionen begrifflich verständlich eingezeichnet. In dieser Arbeit wurde sich auf den mediastinalen (interskapulären) Bereich fokussiert. Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung von Quelle [20] zur Verfügung gestellt und eigenständig zur Veranschaulichung ergänzt.

2.4.2 Physiologie

Der Prozess, der die Körpertemperatur bei Neugeborenen aufrecht erhält, wird als *Thermogenese* bezeichnet. Diese zitterfreie Wärmebildung bewirkt, dass das braune Fettgewebe Energie in Form von Wärme abgibt, was in diesem Abschnitt erläutert wird.

Thermogenese Thermogenese bedeutet, dass Wärme durch erhöhte Stoffwechselaktivität produziert wird. Es gibt verschiedene Arten von Thermogenese. Da Wärme ein Nebenprodukt des Energiestoffwechsels ist, tritt der Prozess neben Nahrungsinduktion und Arbeits- und Leistungsumsatz auch als Reaktion auf Bedingungen wie Stress oder Kälte (adaptive Thermogenese) auf. Ein starker Kältereiz führt zu Muskelzittern, wodurch der Körper erwärmt wird. Des Weiteren wird im braunen Fettgewebe Wärme durch die Entkopplung der Atmungskette der Mitochondrien produziert [23].

Thermogenese im braunen Fettgewebe Abbildung 2.7 zeigt eine braune Fettzelle. Im Folgenden wird beschrieben, welche chemischen Prozesse zur Thermogenese im braunen Fettgewebe führen. Die in Abbildung 2.7 dargestellten wesentlichen Prozesse werden erläutert, jedoch sei an dieser Stelle für detailliertes biochemisches Vorwissen zu den einzelnen Prozessen auf weiterführende Literatur verwiesen ([54], [55], [56] und [57]).

Verantwortlich für die Thermogenese, die Entkopplung der mitochondrialen Atmungskette, in BAT ist das spezielle Protein UCP-1 (engl. Uncoupling-Protein-1), welches auch als

Thermogenin bezeichnet wird und ausschließlich in BAT zu finden ist. In der inneren Mitochondrien Membran bildet UCP-1 eine Pore, sodass die Protonen in die Mitochondrien gelangen können. Somit kommt es hier nicht zur ATP-Synthese, da der dafür benötigte elektrochemische Protonengradient durch das Eindringen in die Mitochondrien zusammengebrochen ist.

Die Aktivierung von UCP-1 erfolgt durch freie Fettsäuren. Damit ist das Protein an die Lipolyse gekoppelt, welche wie folgt zustande kommt:

Kommt es zu Kältereizen, wird ein Teil des vegetativen Nervensystems, der Sympathikus, aktiviert. Dessen Nervenendigungen durchziehen das braune Fettgewebe und setzen in diesem Adrenalin und Noradrenalin frei. Auf der Oberfläche der braunen Fettzellen sitzen vielzählig β_3 -Adrenozeptoren, an die sich das Noradrenalin bindet. Diese Bindung aktiviert die G-Protein gekoppelte Aktivierung (Adenylatcyclase), wodurch sich der Botenstoff cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) intrazellulär vermehrt. Folge dessen ist die Aktivierung der Proteinkinase A (PKA) sowie die Phosphorylierung und Aktivierung der HSL (hormonsensitive Lipase). Fettsäuren werden freigesetzt, sodass es durch diese Lipolyse zur Aktivierung des UCP-1 kommt.

Noradrenalin hat die Eigenschaft, dass es neben der Mitochondrienzahl auch den UCP-1 Gehalt der Mitochondrienmembran steigern kann. Dies hat zur Folge, dass braune Fettzellen mehr Wärme produzieren können, je länger die Kältereize sind.

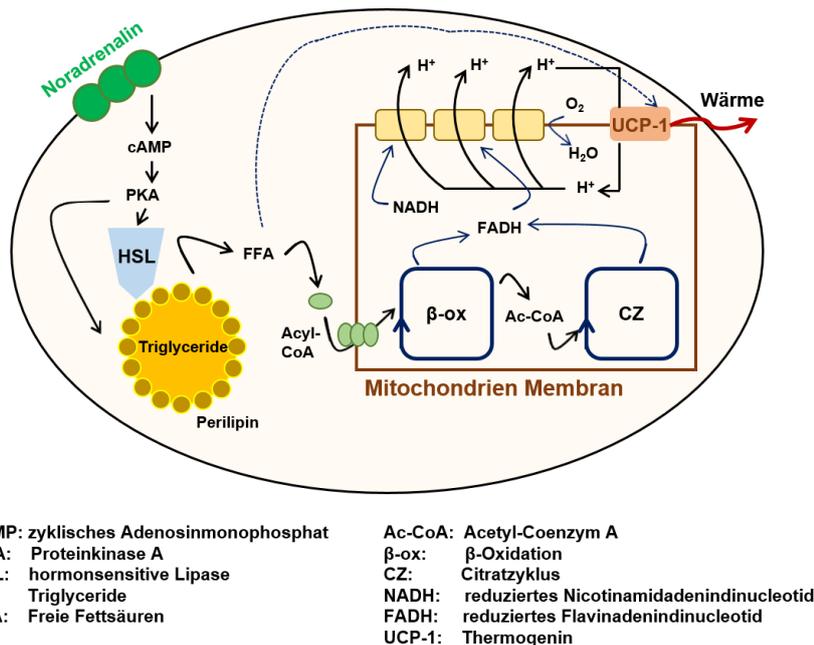


Abbildung 2.7: In der Zellflüssigkeit (Teil der Zellmembran) des braunen Fettgewebes wird durch Noradrenalin die Lipolyse aktiviert. Freigesetzte Fettsäuren (FFA) aktivieren anschließend das Protein Thermogenin (UCP-1), welches den Protonengradienten in der Mitochondrien Membran (braune Linie) durch Bilden einer Pore abbaut. Es kommt nicht zur ATP-Synthese, die mitochondriale Atmungskette wird entkoppelt und Wärme wird frei. Die Abbildung wurde unter Vorlage von Quelle [58] erstellt und zur Erläuterung ergänzt.

3 Material und Methoden

3.1 Hardware

3.1.1 NMR-Spektrometer

Für *in vitro* Messungen an Gewebeproben wurde ein NMR-Spektrometer mit dem in Abbildung 3.1 gezeigten NMR-Spektrometer Avance II (Bruker, Karlsruhe-Rheinstetten, Deutschland) aufgenommen. Die Magnetfeldstärke des Spektrometers beträgt $B_0 = 14,1$ T, woraus sich eine Resonanzfrequenz von 600,13 MHz für Protonen ergibt. Das Gradientensystem hat eine Maximalstärke von 600 mT/m.



Abbildung 3.1: Das 14,1 Tesla NMR-Spektrometer am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung aus Quelle [59] zur Verfügung gestellt.

3.1.2 Magnetresonanz-Tomographen

Die im Rahmen meiner Arbeit durchgeführten Messungen fanden an zwei MR-Ganzkörper-tomographen der Firma Siemens (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg statt. Die Magnetfeldstärken betragen 3 Tesla (Biograph mMR) und 7 Tesla (Magnetom 7T). Das Gradientensystem beider Tomographen ist gleich. Die maximale Amplitude beträgt 40 mT/m in x- und y-Richtung und 45 mT/m in z-Richtung bei einer maximalen Anstiegsrate von 180 mT/m/ms in Transversalrichtung und 220 mT/m/ms in Longitudinalrichtung.

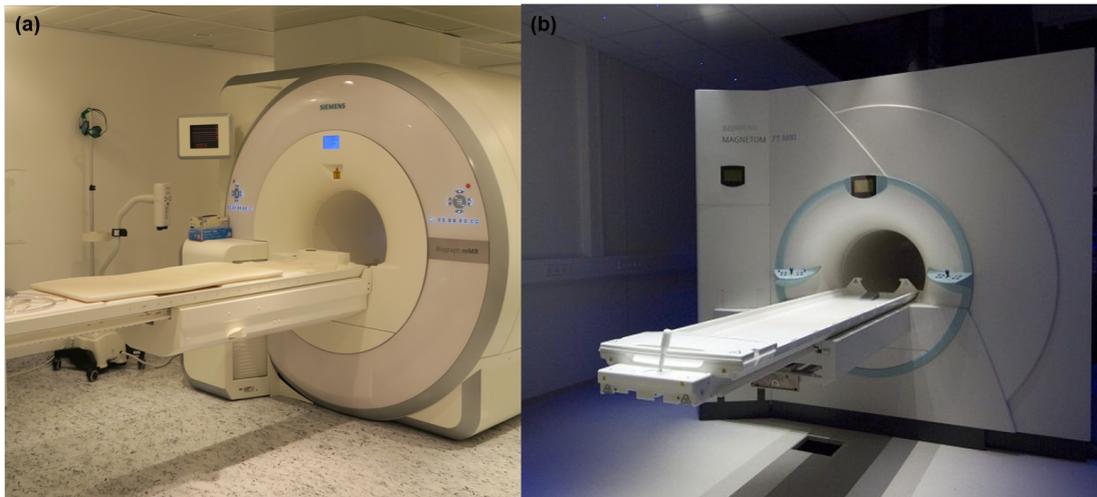


Abbildung 3.2: 3 Tesla (a) und 7 Tesla (b, entnommen von www.dkfz.de) MR-Ganzkörper-tomographen, mit denen die Messungen dieser Arbeit durchgeführt wurden.

3 Tesla Tomograph Das 3 Tesla Biograph mMR System (Abbildung 3.2 (a)) ermöglicht die simultane Aufnahme von Ganzkörper-MR-Daten wie auch von PET-Daten (Positronen-Emissions-Bildgebung). Die Messungen in dieser Arbeit zur Untersuchung der Kälteaktivierung von braunem Fettgewebe wurden ausschließlich mit dem MR-Teil durchgeführt. PET-Daten wurden für diese Arbeit nicht aufgenommen. Die magnetische Flussdichte beträgt $B_0 = 2,89\text{ T}$, was einer Resonanzfrequenz von 123,23 MHz für Protonen (^1H) entspricht.

7 Tesla Tomograph Bei dem 7 Tesla Magnetom System (Abbildung 3.2 (b)) beträgt die magnetische Flussdichte $B_0 = 6,98\text{ T}$, woraus eine Protonenresonanzfrequenz von 297,16 MHz resultiert. Durch die hohe Magnetfeldstärke nutzt man den Vorteil, dass das SNR im Vergleich zu niedrigeren Magnetfeldstärken höher ist. Daraus ergibt sich als weiterer Vorteil, dass die Bildgebung von Atomkernen,¹ wie beispielsweise Natrium [60] oder Phosphor [61], ermöglicht wird. Diese Kerne haben ein weitaus geringeres gyromagnetisches Verhältnis als Protonen, woraus eine geringere Nachweisempfindlichkeit im MR-Bild

¹Die Bildgebung von Kernen abgesehen von Protonen (^1H) wird als X-Kernbildgebung bezeichnet. Dabei steht das 'X' für jeden beliebigen Atomkern außer ^1H .

resultiert. Wie Gleichung 2.22 zeigt, profitieren X-Kerne von hohen Magnetfeldstärken in denen das Signal ausreichend verstärkt werden kann, um MR-Bilder aufzunehmen. Trotz höherem SNR und der Möglichkeit der X-Kernbildgebung bringt ein hohes externes Magnetfeld den Nachteil mit sich, dass die Inhomogenitäten von B_0 und B_1 zunehmen, wodurch die Bildaufnahme erschwert wird.

3.1.3 Verwendete Spulen

In diesem Abschnitt werden die Spulen beschrieben, welche für die Bildgebung verwendet wurden. Für den Leser werden nur die relevanten Informationen ausgeführt. Detailliertere Angaben zu den einzelnen Spulen sind den jeweiligen hardwarespezifischen Handbüchern zu entnehmen.

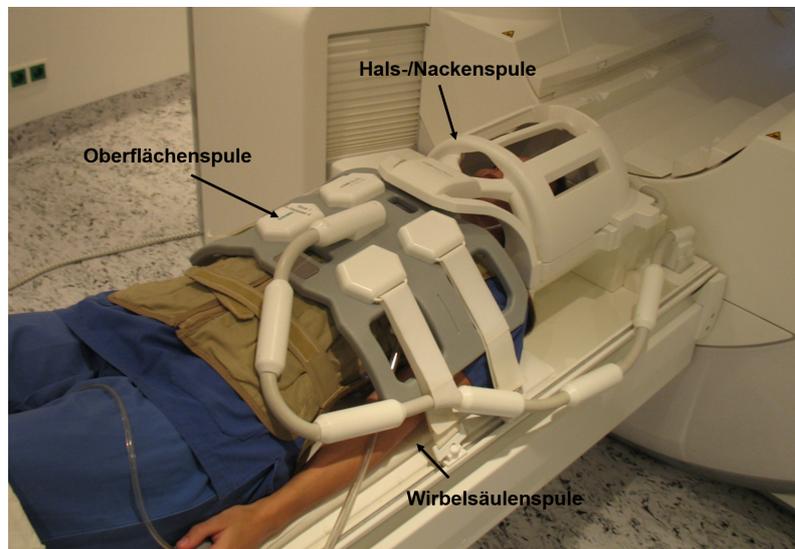


Abbildung 3.3: Der finale Aufbau der verwendeten Spulen für die Probandenmessungen am 3 Tesla Biograph mMR System. Die Hals-/Nacken- und die Oberflächenspule sind deutlich zu sehen. Die Wirbelsäulenmatrix-Oberflächenspule ist unterhalb des Probanden auf dem Tisch platziert.

3 Tesla Tomograph Im Biograph mMR System wird das Sendefeld mit einer eingebauten Ganzkörperspule (Birdcage-Spule²) erzeugt. Bei den Probanden liegt der anatomische Empfangsbereich im Hals-/Nacken- und im oberen Thoraxbereich (Mediastinum), da, wie in Kapitel 2.4 erläutert, dort potentiell braunes Fettgewebe beim Erwachsenen zu erwarten ist. Um zur Bildgebung den Nackenbereich abzudecken wurde eine Kopf-Nacken-Array-Spule mit 16 Empfangskanälen verwendet, wovon für die Messungen in dieser Arbeit jedoch nur das Nackenelement benötigt wurde. Für das Mediastinum wurde mit einer flexiblen Oberflächenspule mit sechs Empfangskanälen (davon wurden drei verwendet) und

²Als *Birdcage Coil*, engl. für Vogelkäfig-Spule, wird eine Spule bezeichnet, deren Stäbe in Form eines Vogelkäfigs angeordnet sind. Birdcage-Spulen können als Sende- und Empfangsspule verwendet werden. Für nähere Informationen siehe Quelle [62].

mit einer Wirbelsäulenmatrix-Oberflächenspule (davon wurden drei Elemente verwendet) gearbeitet. Abbildung 3.3 zeigt den Aufbau der Spulen einer Probandenmessung. Die Anzahl der verwendeten Empfangskanäle der Wirbelsäulenmatrix ist variabel, was durch das TIM-System (total imaging matrix) bedingt ist. Durch viele Empfangsspulen ermöglicht das TIM-System die Bildgebung von großen Körperabschnitten, wie beispielsweise der Wirbelsäule, in hoher Auflösung.

7 Tesla Tomograph An dem 7 T Tomographen wurde sowohl ein Teil der *in vitro* Messungen durchgeführt, als auch eine *in vivo* Messung. Die jeweiligen verwendeten Spulen werden in den nächsten beiden Abschnitten vorgestellt.

***In vitro* Messung** Für die Messung der *in vitro* Mäuseproben wurde die in Abbildung 3.4 gezeigte 24-Kanal Kopfspule der Firma Nova Medical (Nova Medical Inc., Wilmington, Massachusetts, USA) verwendet. Das Sendeelement der Spule ist ein Birdcage-Resonator und die 24 Empfangskanäle sind halbkreisförmig angeordnet.



Abbildung 3.4: Die 24-Kanal-Kopfspule der Firma Nova Medical wurde für die *in vitro* Messungen verwendet (Grafik mit freundlicher Genehmigung entnommen aus Quelle [63]).

***In vivo* Messung** Für die *in vivo* Messungen wurde eine 8-Kanal-Körperspule verwendet, welche auf einer Entwicklung von Quelle [64] basiert. Die Spule wurde hausintern im Rahmen einer Bachelorarbeit [65] gebaut. Die acht Sende-/Empfangelemente sind in zwei Arrays mit je vier Sende-/Empfangelementen unterteilt. Das obere Array (Abbildung 3.5 (a)) wurde auf dem Brustkorb des Probanden platziert, das untere Array (Abbildung 3.5 (b)) wurde auf dem Tisch des Tomographen und damit unter dem Rücken des Probanden positioniert. Die Spule kann sowohl im Einkanalssystem als auch im pTX-System (Parallel Transmit System) verwendet werden. Im folgenden Abschnitt sind die Vorteile des pTX-Systems erläutert.

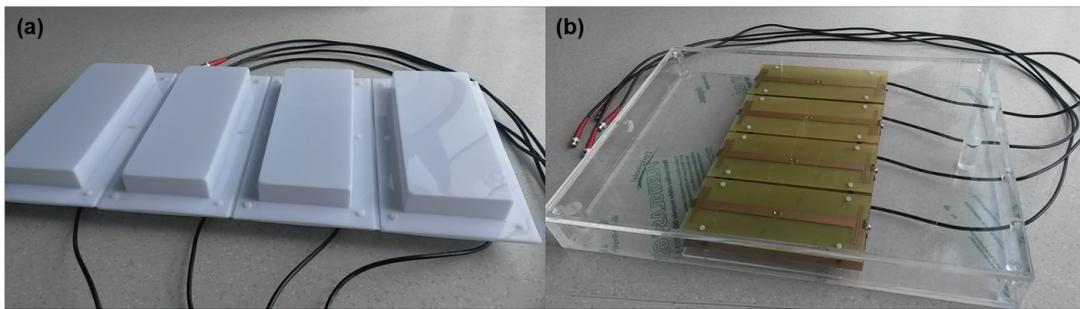


Abbildung 3.5: Die verwendete 8-Kanal-Körperspule der 7 Tesla Messung. Die Sendee/Empfangskanäle des oberen Arrays (a) sind in Kunststoffboxen eingebaut, für das untere Array (b) wurde eine Plexiglasbox angefertigt. Die Grafik wurde mit freundlicher Genehmigung aus der entsprechenden Bachelorarbeit [65] entnommen.

Das pTX-System Im Standard MR-Einkanalsystem wird das B_1 -Anregungsfeld von einer Sendespule erzeugt, während im pTX-Betrieb mehrere Sendespulen parallel genutzt werden, um das B_1 -Anregungsfeld zu erzeugen. Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, wird in hohen Magnetfeldstärken ($B_0 \geq 3$ T) die Bildgebung durch Inhomogenitäten erschwert. Ein paralleles Senden im pTX-Betrieb hat den Vorteil, dass das B_1 -Sendefeld für den zu untersuchenden Bereich derart angepasst werden kann, dass die Inhomogenitäten verringert werden. Ein weiterer Vorteil des pTX-Systems ist, dass durch Optimierung der RF-Anregung die RF-Pulse verkürzt und damit das SAR minimiert werden können. Da der menschliche Körper selbst, bedingt durch die verschiedenen elektrischen Eigenschaften und magnetischen Suszeptibilitätseigenschaften des menschlichen Gewebes, B_1 -Inhomogenitäten verursacht, findet sich in der Hochfeld-MR ein gutes Anwendungsgebiet der Pulsoptimierung im pTX-System. Für nähere Informationen zu dem pTX-System sei auf Quelle [66] verwiesen. Die vorgestellte Messung in dieser Arbeit wurde im pTX-Betrieb durchgeführt um, basierend auf bestehenden pTX-Entwicklungen, eine ausreichende Homogenität im zu untersuchenden Bereich nutzen zu können.

3.2 NMR Eigenschaften von *in vitro* Mäusefettgewebeproben

3.2.1 Präparation der Fettgewebeproben

Zur Untersuchung der NMR-Eigenschaften von Mäusefettgewebeproben wurden drei verschiedene Fettarten *in vitro* von zwei Mäusegruppen (Wildtyp C57Bl6 Mäuse, Charles River Laboratories, Köln, Deutschland) untersucht. Eine Mäusegruppe wurde für zwei Wochen bei einer Raumtemperatur von 22°C - 24°C gehalten, die andere Hälfte ($n = 8-10$) bei 4°C zur Stimulierung der Thermogenese. Von jeder Maus wurde abdominales weißes Fettgewebe (engl. abdominal white adipose tissue, aWAT), inguinales³ weißes Fettgewebe (engl. inguinal white adipose tissue, iWAT) und braunes Fettgewebe (engl. brown adipose tissue, BAT) chirurgisch⁴ entfernt, mit D₂O (MSD Isotopes, Montreal, Kanada) gewaschen

³Inguinal ist ein medizinischer Fachbegriff und bedeutet 'zur Leistengegend gehörend'.

⁴Die chirurgische Entfernung des Fettgewebes und die Präparation der Proben wurde von einer technischen Biologielaborantin durchgeführt.

und anschließend in Glasröhrchen (Durchmesser 5 mm für die MR-Spektroskopie (MRS)-Messung, Abbildung 3.6 (a)) und Kunststoffgefäße (2 ml Volumen für die MRT-Messung, Abbildung 3.6 (b)) gefüllt. Die Messungen wurden umgehend nach der Präparation der Proben durchgeführt.

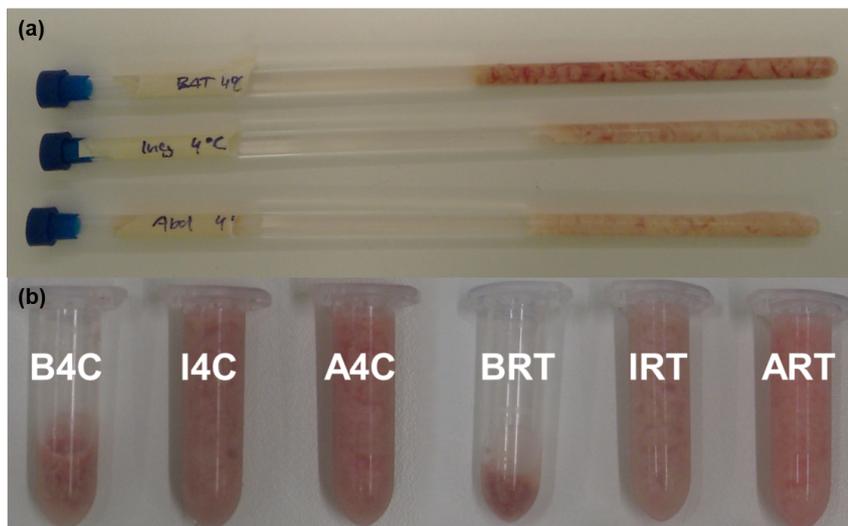


Abbildung 3.6: Abbildung der Fettgewebeprouben zur *in vitro* Messung. Für die MRS-Messung wurde ungefähr 1 ml der Fettgewebeprouben (aWAT, iWAT, BAT) der Raumtemperatur-Gruppe und der 4°C-Gruppe in Glasröhrchen mit einem Durchmesser von 5 mm gefüllt (a, gezeigt sind exemplarisch die Prouben der 4°C-Gruppe). Für die MRT-Messung wurden die Fettgewebeprouben in Kunststoffgefäße mit einem Volumen von 2 ml gefüllt (b). A4C/I4C/B4C beschreibt das jeweilige Fettgewebe aWAT/iWAT/BAT der kältestimulierten Mäusegruppe und ART/IRT/BRT beschreibt das jeweilige Fettgewebe der Raumtemperatur-Gruppe.

3.2.2 Datenaufnahme und -verarbeitung der *in vitro* Prouben

NMR-Spektrometer Die ^1H -Spektren der Fettgewebeprouben (Abbildung 3.6) wurden mit dem in Abschnitt 3.1.1 beschriebenen NMR-Spektrometer aufgenommen. Zur Stabilisierung der Frequenzachse⁵ enthielten die Modellösungen zusätzlich Deuterium (D_2O). Für die Aufnahme der Spektren wurde eine sogenannte *Single-Pulse-Acquire* Sequenz verwendet. Diese besteht aus einem RF-Puls (Flipwinkel 45°) nach dem das Spektrum aufgenommen wird. Nach einer Wartezeit wird die Messung wiederholt. Die Repetitionszeit beträgt 11 Sekunden und setzt sich zusammen aus der Aufnahmezeit und der Wartezeit. Eine Sende-/Empfangsspule (Innendurchmesser 5 mm) wurde zur Einstrahlung des RF-Pulses sowie zur Signalaufnahme verwendet. Als Referenz $\delta = 0$ ppm für die aufgenommenen Spektren diente TMS (Tetramethylsilan, $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{Si}$). Die Fettverhältnisse $\text{FF}_{14\text{T}}$ für jedes Fettgewebe aWAT, iWAT, BAT wurden mit Gleichung 3.1 berechnet. Dabei ist F das Maximum des jeweiligen Fettpeaks und W das Maximum des jeweiligen Wasserpeaks.

⁵Während einer MRS-Messung ist es wichtig, dass das Verhältnis aus Feld und Frequenz stabilisiert bleibt, um Messungenauigkeiten, bedingt durch die Feldabhängigkeit der chemischen Verschiebung, zu vermeiden. Dazu wird kontinuierlich ein Referenzsignal (Locksignal, in diesem Fall Deuterium) aufgenommen. Für nähere Informationen sei hier auf die Literatur [67] und [68] verwiesen.

$$FF_{14T} = \frac{F}{F + W} \quad (3.1)$$

7 Tesla Tomograph Um die Relaxationszeiten der Fettgewebepben aWAT, iWAT und BAT zu untersuchen, wurden die Kunststoffgefäße (Abbildung 3.6 (b)) im 7 Tesla Ganzkörpertomographen untersucht. Die Kunststoffgefäße wurden in eine Kunststoffbox gestellt und in der 24-Kanal Kopfspule (Abbildung 3.4) platziert.

T₁-Messtechnik - Inversion Recovery Spin Echo-Sequenz Geht einer SE-Sequenz (beschrieben in Kapitel 2.3.2) ein 180°-Puls voraus, welcher die Longitudinalmagnetisierung invertiert und in die negative z-Richtung kippt, spricht man von einer Inversion Recovery Spin Echo- (IRSE)-Sequenz [48]. Bis der initiale Anregungspulse der SE-Sequenz ausgesendet wird, vergeht die Inversionszeit (engl., inversion time, TI), während der die longitudinale Komponente der Magnetisierung bereits relaxiert. Durch Einstellen verschiedener TI-Zeiten lässt sich der Bildkontrast verändern. Je länger das Zeitintervall TI, desto kleiner der Vektor, der durch den Anregungspuls in die transversale Ebene gekippt wird. Ist die TI-Zeit jedoch so lange, dass bereits eine volle Relaxation stattgefunden hat, ist die transversale Komponente der Magnetisierung wieder stärker.

Die in dieser Arbeit eingestellten Sequenzparameter sind in Tabelle 3.1 aufgeführt. Letztlich lassen sich die T₁-Zeiten durch pixelweises Fitten der Signalgleichung 3.2 bestimmen. Die Fitparameter sind der Flipwinkel, die Magnetisierung M₀ sowie der Rauschwert N. Die Datenverarbeitung erfolgte mit der Software MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick, USA).

$$S_{IRSE} = M_0 \left[1 - (1 - \cos(\alpha)) \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right) + \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right) \right] + N \quad (3.2)$$

Parameter	IRSE
TR [ms]	TI _n + 3000
TE [ms]	13
Flipwinkel α [°]	90
Schichtdicke [mm]	10
FOV [mm ²]	96 × 128
Matrixgröße	96 × 128
Bandbreite [Hz/px]	797

Tabelle 3.1: Sequenzparameter zur Bestimmung der Relaxationszeiten der *in vitro* Mäusefettgewebepben. Eine Inversion-Recovery-Spin-Echo-Sequenz (IRSE) wurde zur Bestimmung der longitudinalen T₁-Relaxationszeit verwendet. Es wurden folgende TI_n-Zeiten eingestellt: TI_n = 40/60/80/100/130/160/190/230/320/370/440/530/660/900 ms.

3.3 *In vivo* MR-Bildgebung

3.3.1 Studiendesign

Studienteilnehmer der Messungen bei 3 T Um die im Folgenden vorgestellte *in vivo* Machbarkeitsstudie zur Darstellung von braunem und weißem Fettgewebe durchführen zu können, wurden gesunde weibliche und männliche Probanden zwischen 20 und 40 Jahren gesucht, deren Körpergewicht im Normbereich liegt. Mit Hilfe des Body-Mass-Index (BMI) lässt sich das Körpergewicht im Verhältnis zur Körpergröße bewerten. Dabei ist der BMI $= \frac{m}{h^2}$ mit dem Körpergewicht m in [kg] und der Körpergröße h in [m]. Basierend auf Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegt der Normbereich des Body-Mass-Index bei $18,5-24,9 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$, wobei diese Angaben von Alter und Geschlecht abhängig sind. Nähere Angaben zu BMI Daten sind der WHO zu entnehmen [69]. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg genehmigt. Alle Probanden haben der Teilnahme an der Studie schriftlich eingewilligt.

Tabelle 3.2 zeigt die individuellen Daten Größe, Gewicht, BMI und Alter der je fünf weiblichen und männlichen Studienteilnehmer. Obwohl der BMI von Proband S04, basierend auf Angaben der WHO, den BMI-Normbereich übersteigt, wurde der Proband nicht von der Studie ausgeschlossen. Aufgrund eines sehr muskulösen Körperbaus wurde dieser Proband nicht als übergewichtig eingestuft.

Proband	Geschlecht	Größe [m]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Alter [Jahre]
S01	w	1,73	70	23,4	29
S02	w	1,72	58	19,6	27
S03	w	1,70	68	23,5	28
S04	m	1,78	85	26,8	26
S05	m	1,75	67	21,9	23
S06	m	1,78	68	21,5	28
S07	m	1,98	93	23,7	30
S08	m	1,70	69	23,9	26
S09	w	1,60	51	19,9	27
S10	w	1,80	75	23,2	27
MW \pm std	—	1,75 \pm 0,10	70 \pm 12	23 \pm 2	27 \pm 2

Tabelle 3.2: Daten der Studienteilnehmer, sowie der entsprechende Mittelwert (MW) mit dazugehöriger Standardabweichung (std), zur Untersuchung der Kälteaktivierung von braunem Fettgewebe im Menschen.

Wiederholungsmessungen zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit Die Hälfte der Probanden war bereit, ein zweites Mal an der Studie teilzunehmen um zu untersuchen, ob die durchgeführte Messung zur Kälteaktivierung von braunem Fettgewebe reproduzierbar ist. Folgende fünf Probanden wurden wiederholt gemessen: S01, S02, S03, S05 und S10. Im Folgenden werden die jeweils ersten Messungen der Probanden mit A und die jeweilige Wiederholungsmessung mit B gekennzeichnet. Die Zeitabstände zwischen der Studie A

und der Probanden S01, S02, S03 und S05 betrug vier Monate. Studie B wurde im Winter durchgeführt, mit dem Ziel zu untersuchen, ob die Jahreszeiten einen Einfluss auf die Aktivierung des potentiellen braunen Fettgewebes nehmen. Die beiden Messungen der Studien A und B von Probandin S10 fanden im selben Monat wie Studie B statt mit einem Zeitabstand von zwei Wochen. Es wurde darauf geachtet, dass die Probanden während beider Messungen dieselbe Kleidung trugen.

Bestimmung der Schnittmenge der aufgenommenen Schichten zum Vergleich der Studien A und B Um später die Resultate der Messungen aus Studie A und B vergleichen zu können, ist es wichtig, dass nur die anatomischen Bereiche betrachtet werden, die sowohl in Messung A als auch in Messung B aufgenommen wurden. Mit Hilfe von radiologischer Unterstützung wurde das aufgenommene 3D Volumen aus Messung A mit dem aus Messung B verglichen. Die Schichten, die in beiden Messungen auftraten, wurden bestimmt, was anschaulich gesprochen einer Schnittmenge entspricht. Im Folgenden ist, sofern ein Vergleich von Messung A und B beschrieben wird, immer die Schnittmenge beider Slabs gemeint.

Probandendaten der Messung bei 7 T Die folgende Tabelle 3.3 zeigt die Daten des gesunden Probanden der Messung bei 7 T.

Proband	Geschlecht	Größe [m]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Alter [Jahre]
S01	m	1,91	89	24,4	22

Tabelle 3.3: Daten des Probanden der MR-Messung bei 7 T.

3.3.2 Komponenten des Messaufbaus

In diesem Abschnitt werden die wesentlichen Komponenten des Messaufbaus im Einzelnen beschrieben. Der Messaufbau für die durchgeführte Probandenstudie in dieser Arbeit ist schematisch in Abbildung 3.7 gezeigt.

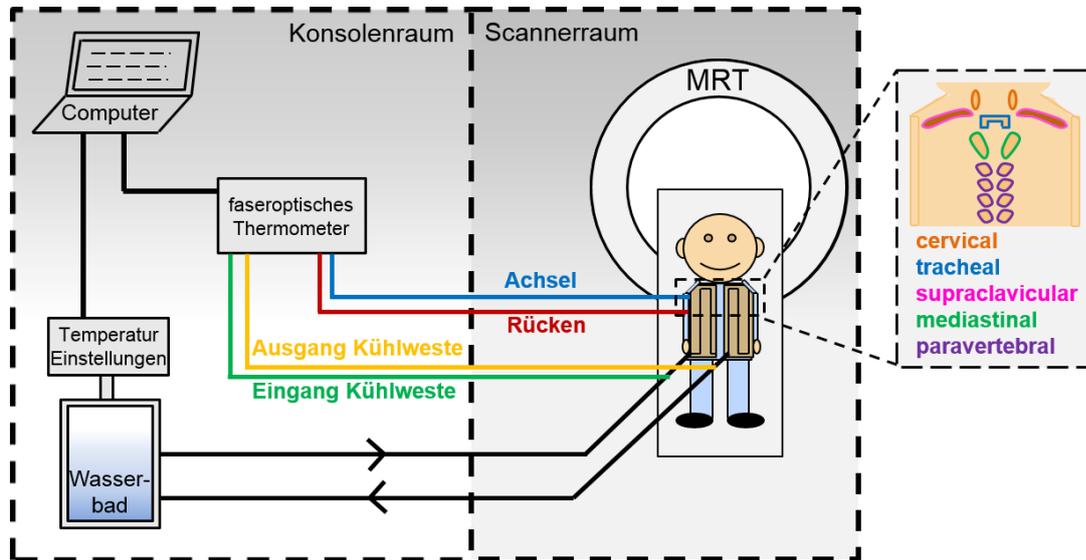


Abbildung 3.7: Die Grafik zeigt den Aufbau der Probandenmessungen. Die Kühlweste, die von den Probanden getragen wurde, ist mit dem Wasserbad verbunden. Das Wasserbad ist außerhalb des Scannerraums platziert und ermöglicht einen konstanten Wasserdurchfluss durch die Kühlweste mit einer konstant eingestellten Wassertemperatur, gesteuert von einem Computer. Das faseroptische Temperaturmessgerät ist ebenfalls an den Computer gekoppelt. Die vier dazugehörigen Fasern messen die Wassertemperatur am Westeneingang (grüne Linie), am Westenausgang (gelbe Linie), auf dem Rücken der Probanden (rote Linie) und in der Achselhöhle (blue Linie). Das herausgezogene Fenster zeigt schematisch die anatomischen Positionen, an denen braunes Fettgewebe auftreten kann und wurde in Anlehnung an Quelle [20] erstellt.

Die Kühlweste

Damit die Probanden im zu untersuchenden Thoraxbereich eine milde Kälte verspüren, wurde ihnen während der Messung eine Kühlweste (Abbildung 3.8 (a)) angelegt. Die Weste wurde von der Firma Polar Products (Polar Products Inc., Stow, Ohio, USA) erworben. Sie wurde aus Baumwolle hergestellt und ist nach Herstellerangaben mit einer Schlauchlänge von 15,24 m (Durchmesser 10 mm) ausgestattet, durch welche Wasser zirkulieren kann. Mit Hilfe eines Reißverschlusses kann die Weste verschlossen werden. Seitlich im Brust- und Taillenbereich sind je zwei Klettverschlüsse angebracht, mit denen ein körpernaher Sitz der Weste und demnach der Kühlschläuche gewährleistet werden kann.

Um die Kühlweste mit dem Wasserbad zu verbinden wurden einige Modifizierungen durchgeführt. Da das Wasserbad wie in Abbildung 3.7 dargestellt, während der Messungen im Konsolenraum platziert wurde, wurde eine Schlauchverbindung von 10 Metern Län-

ge⁶ (Durchmesser 8,8 mm) zwischen die Kühlweste und das Wasserbad eingebaut. Dabei wurden Schnellverschlusskupplungen (CPC[®] -Kupplungen; Colder Products CompanyTM, MN, USA, Abbildung 3.8 (b)) als Verbindungsstücke verwendet. Zwischen die Schlauchverlängerung und den Westeneingang sowie zwischen Westenausgang und Schlauchverlängerung wurde je eine Schleuse (Terumo[®], Radiofocus[®] Introducer II, Leuven, Belgien, Abbildung 3.8 (c,d,e)) eingebaut. Durch die Schleusen konnten die beiden Temperatursonden zum Messen der Wassertemperatur am Westenein- und ausgang direkt in den Wasserkreislauf eingeführt werden. Die genaue Positionierung der Sonden wird im späteren Teil dieses Abschnitts (Abbildung 3.11) beschrieben.

Zusätzlich wurde die Schlauchverbindung vom Wasserbad zum Westeneingang thermisch isoliert. Dazu wurde das Dämmmaterial Armaflex (Armacell[®] GmbH, Münster, Deutschland), welches speziell der Kälteisolation dient, verwendet. Das Material ist schlauchförmig, hat eine Dämmdicke von 11 mm und wurde über der gesamten Schlauchlänge von Wasserbad zur Kühlweste angebracht (Abbildung 3.8 (d)). Der Schlauch vom Westenausgang bis zum Wasserbad wurde mit einem flexiblen Gewebeschlauch geschützt.

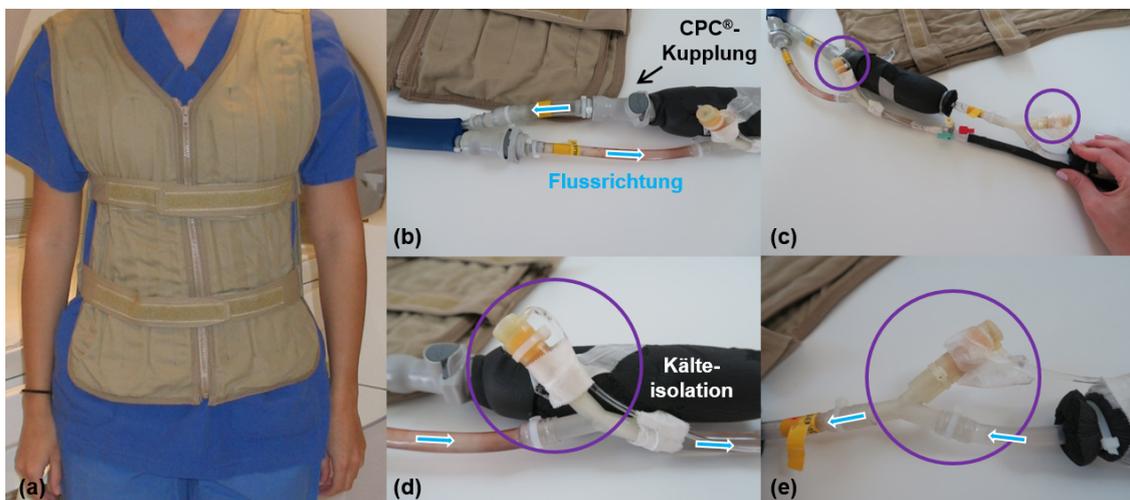


Abbildung 3.8: Kühlweste und modifizierte Komponenten. Der Proband kann die Weste körpernah anpassen (a). Mittels CPC[®] -Kupplungen wurde eine Schlauchverlängerung an Westeneingang und Westenausgang bis hin zum Wasserbad angebracht. Die blauen Pfeile geben die Wasserflussrichtung an. Die Schleusen vor dem Westenein- und Ausgang (c) erlauben das Positionieren einer Temperatursonde direkt im Wasserkreislauf. Die Schleusen sind vergrößert in (d, Westenausgang) und (e, Westeneingang) dargestellt. Das Material zur Kälteisolation der Schlauchverbindung von Wasserbad zu Westeneingang ist ebenso erkennbar (d).

Das Wasserbad

Damit Wasser durch die Kühlweste zirkulieren kann, welches letztlich der Kälteaktivierung des braunen Fettgewebes dienen soll, ist ein Wasserreservoir mit dazugehörigem Wasserkreislauf nötig. Das im Rahmen der Messung verwendete Haake F6 Bad-Thermostat (Haa-

⁶Die Länge von 10 Metern wurde anhand der Raumgröße des Scannerraums bestimmt. Hierbei wurde berücksichtigt, dass die Schlauchlänge die Distanz vom Wasserbad im Konsolenraum bis hin zur Bohrlochmitte des Tomographen überbrücken kann.

ke F6 Circulator, Artisan Scientific, IL, USA) ermöglicht, dass das im Reservoir befindliche Wasser mit einer konstant eingestellten Wassertemperatur durch den aufgebauten Kreislauf zirkulieren kann. Nach Herstellerangaben wird das Wasserbad (Abbildung 3.9 (a,b)) mit einer Temperaturgenauigkeit von $\pm 0,01$ K betrieben. Das Reservoirvolumen liegt bei 4,5 Litern ($23 \times 46 \times 60$ cm³).

Wie bereits beschrieben, wurde das Wasserbad mittels CPC®-Kupplungen mit der Kühlweste verbunden und der Wasserkreislauf damit geschlossen (Abbildung 3.9(c)). Der Durchmesser der Schläuche des Wasserbades beträgt 19,4 mm.



Abbildung 3.9: Das Wasserbad mit Wasserreservoir (a) und dem Bedienfeld mit Temperaturanzeige zur Einstellung der Wassertemperatur (b). In dieser Arbeit wurde das Wasserbad über einen Computer angesteuert. Mittels Schnellverschlusskupplungen lässt sich eine Schlauchverlängerung zur Kühlweste anschließen. Die Wasserflussrichtung ist mit blauen Pfeilen gekennzeichnet.

Das faseroptische Temperaturmessgerät

Zur Messung der Wassertemperatur am Eingang und am Ausgang der Kühlweste sowie der Hauttemperatur auf dem Rücken der Probanden wurde ein faseroptisches Temperaturmessgerät verwendet. Dazu wurde sich für das FOT Lab Kit (Abbildung 3.10 (a-c)) der Firma LumaSense Technologies (LumaSense Technologies Inc., CA, USA) mit vier Kanä-

len entschieden (Abbildung 3.10 (d)), welches auf der Fluoroptic®-Technologie⁷ basiert. Die Messsonden⁸ haben den Vorteil, dass sie weder magnetisch noch elektrisch leitend sind, womit genaue Temperaturmessungen, unabhängig von der Stärke des externen Magnetfeldes, gewährleistet werden, wie von Quelle [72] gezeigt wurde. Die Messgenauigkeit für den in dieser Arbeit relevanten Temperaturbereich beträgt nach Herstellerangaben $\pm 0,5^\circ\text{C}$. Zur Datenaufnahme wurde das FOT Lab Kit über einen RS-232 Serienstecker mit einem Laptop verbunden. Die Auslesesoftware und die dazugehörigen Temperatureinstellungen sind in Abschnitt 3.3.3 beschrieben.

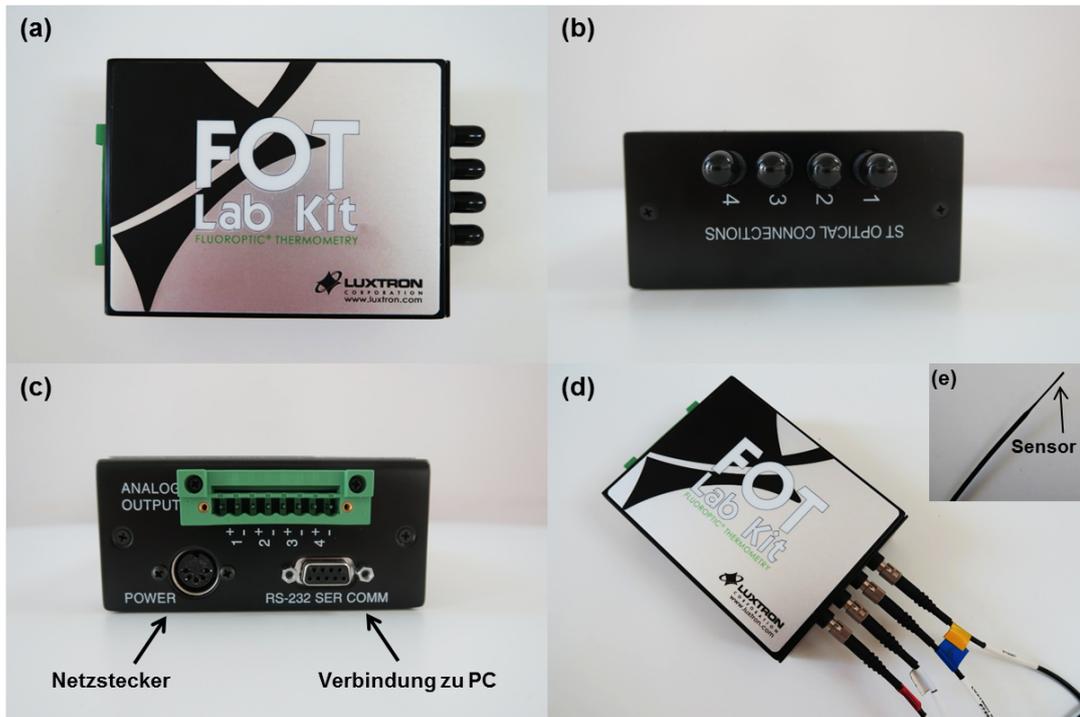


Abbildung 3.10: Das faseroptische Temperaturmessgerät (a) mit vier Kanälen (b). Die Datenauslese ist per Verbindung zu einem Computer möglich (c). Die vier Temperatursonden werden mit einem BNC-Stecker an das Gerät gekoppelt (d). Eine einzelne Temperatursonde ist in (e) gezeigt.

⁷Der Bereich der faseroptischen Temperaturmessungen, in welchem die Fluoroptic®-Technologie eingesetzt wird, wurde 1978 von *LumaSense Technologies*, früher *Luxtron*, gegründet.

⁸Als Messsonden wurden die von *LumaSense Technologies* angebotenen STF-Fasern verwendet. Die Fasern sind in einem Temperaturbereich von 0°C bis 295°C einsetzbar. Nähere Informationen sind den Quellen [70] und [71] zu entnehmen.

Die fluoro-optische Temperaturmessung Die Fluoroptic®-Technologie, eine fluoro-optische Temperaturmessung, ist ein optisches Messverfahren. Grundlage dafür sind Lichtwellenleiter, an denen ein Sensor mit einer phosphoreszierenden und wärme empfindlichen Beschichtung angebracht ist (Abbildung 3.10(e)). Diese faseroptische Sonde wird an das Temperaturmessgerät angeschlossen, in welchem sich eine Leuchtdiode (engl. light-emitting diode, LED) befindet. Von dieser LED wird rotes Licht erzeugt, welches über den Lichtwellenleiter zur Phosphorschicht (Fluoroptic®-Sensor) geleitet wird. Das Material wird angeregt, woraufhin der Sensor Licht im Infrarotbereich⁹ emittiert. Für die Temperaturmessung ist hierbei die mittlere Lebensdauer des angeregten Zustands entscheidend, welche von der jeweiligen gemessenen Temperatur abhängt. Das abklingende Signal wird über denselben Lichtleiter auf einen Detektor in dem Temperaturmessgerät zurück geleitet, dessen Signal elektronisch verstärkt und ausgelesen wird. Die daraus bestimmte mittlere Lebensdauer des zuvor angeregten Zustands wird mit Hilfe einer Kalibriertabelle in einen Temperaturwert umgerechnet.

Positionierung der Temperatursonden Damit die Temperatur des Wassers, welches direkt in die Kühlweste hinein fließt, gemessen werden kann, wurde eine der vier faseroptischen Sonden in die Schleuse vor dem Westeneingang eingeführt. Diese wurde mit Hilfe eines kleinen Metallröhrchens (Abbildung 3.11 (a)) geöffnet, sodass die Sonde in den Schlauch eingeführt und damit direkt im Wasserkreislauf positioniert werden konnte (Abbildung 3.11 (b)). Danach wurde das Metallstück wieder aus der Schleuse zurückgezogen (Abbildung 3.11 (c)), sodass sich die dort angebrachte Membran an den faseroptischen Leiter derart anschmiegen kann wodurch der Wasserkreislauf abgedichtet ist (Abbildung 3.11 (d)). Die Sonde zur Messung der Temperatur des Wassers, welches aus der Kühlweste hinausfließt, wurde mit selbigem Verfahren positioniert.

Die dritte Sonde wurde direkt auf der Hautoberfläche am Rücken der Probanden angebracht und die von der Haut abgewandte Seite des Sensors mit einem Zellstofftupfer geschützt. Um ein Verrutschen der Sonde während den Probandenmessungen zu vermeiden, wurde diese mit Leukosilk® (BSN medical GmbH, Hamburg, Deutschland) auf dem Rücken der Probanden befestigt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Sonde so an einer Hautstelle positioniert wird, dass sie während der Probandenmessung zwischen zwei Schläuchen der Kühlweste liegt, um eventuelle Beschädigungen durch Abknicken zu vermeiden. Potentiell fehlerhafte Temperaturwerte bedingt durch zu nahen Kontakt der Sonde zu den Kühlschläuchen der Weste sollten dadurch ebenfalls vermieden werden.

Die vierte Sonde wurde unter der Achsel der Probanden angebracht, um einen Referenzwert für deren Körperkerntemperatur zu ermitteln. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Sonde so weit wie möglich Kontakt zur Achselhöhle hat, die Probanden jedoch nicht stört, wenn sie den Arm an den Körper angelehnt haben. Fixiert wurde die Sonde analog zu jener am Rücken.

⁹Als Infrarotstrahlung werden elektromagnetische Wellen mit Wellenlängen im Bereich von 1 mm bis 780 nm bezeichnet. Dies entspricht Frequenzen von 300 GHz bis 400 THz.

Messvorbereitungen Um für jede Probandenmessung die nahezu identischen Voraussetzungen zu schaffen, wurden die vier Temperatursonden des FOT Lab Kit vor jeder Messung in einem Becher gefüllt mit Eiswasser kalibriert. Zudem wurde der Wasserkreislauf auf Dichtigkeit getestet. Dazu wurden die beiden Temperatursonden zur Messung der Wassertemperatur am Westenein- und ausgang durch die Schleusen in den Wasserkreislauf eingeführt und der Wasserfluss gestartet. Desweiteren wurde vor und nach jeder Probandenmessung die Raumtemperatur im Scannerraum mittels eines digitalen Thermometers (Precision Pocket Thermometer GTH 175/PT, Greisinger electronic GmbH, Regenstauf, Deutschland) gemessen.

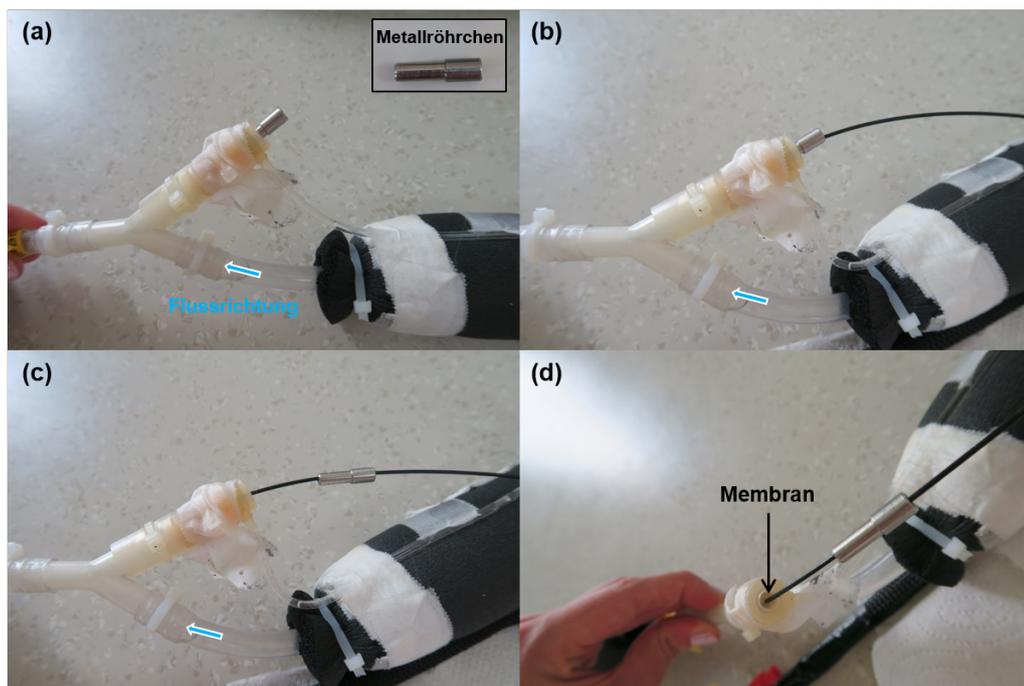


Abbildung 3.11: Abfolge der Positionierung der Temperatursonden im Wasserkreislauf. Die Schleuse wird mittels eines kleinen Metallröhrchens geöffnet (a), sodass die Temperatursonde in den Wasserkreislauf eingeföhrt werden kann (b). Nach Positionierung der Sonde wird das Metallröhrchen zurückgezogen (c) und der Wasserkreislauf abgedichtet, indem sich die Membran der Schleuse um die Sonde legt (d). Die Grafik zeigt die Positionierung beispielhaft für die Schleuse am Westeneingang. Die Flussrichtung ist durch den blauen Pfeil gekennzeichnet.

3.3.3 Datenaufnahme

Erfassung der Temperaturdaten

Wie in Abbildung 3.7 dargestellt, wurde das Wasserbad mit einem Computer angesteuert. Mit Hilfe einer hauseigenen Software, implementiert in Python (Python Software Foundation, Delaware, USA), wurde das Wasserbad mit dem in Abbildung 3.12 gezeigten Temperaturprofil betrieben. Die Temperaturwechsel am Wasserbad wurden mit der Software gesteuert. Die Temperaturwerte des internen Sensors im Wasserbad und der vier Kanäle des faseroptischen Temperaturmessgerätes (beschrieben in Abschnitt 3.3.2) wurden ausgelesen und in einer Log-Datei gespeichert. Um zu gewährleisten, dass die Wassertemperatur während des Übergangs von der Start- zur Kühlphase zügig abkühlt, wurde manuell Eis in das Reservoir hinzugegeben. Während des Übergangs von der Kühl- zur Wärmephase wurde kein weiterer manueller Einfluss auf die Erwärmung der Wassertemperatur genommen.

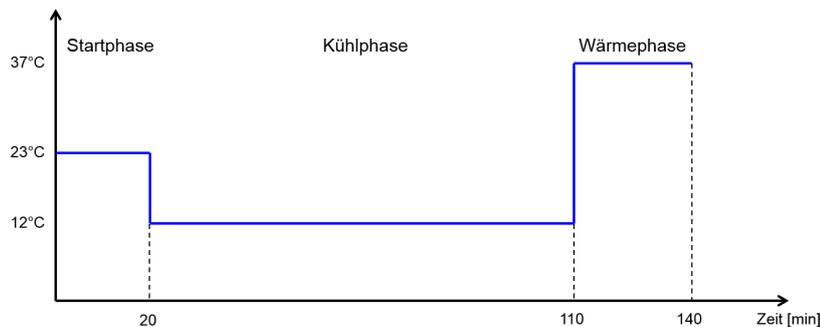


Abbildung 3.12: Das angewendete Temperaturprofil für die Probandenmessungen. Mit Hilfe eines Computers wurde das Wasserbad extern angesteuert. Die Wassertemperatur wurde während der Startphase für 20 Minuten auf 23 °C (etwa Raumtemperatur) eingestellt. In der folgenden Kühlphase wurde die Wassertemperatur für 90 Minuten zur Kälteaktivierung auf 12 °C reduziert und abschließend während der Wärmephase auf 37 °C (etwa Körpertemperatur) für 30 Minuten eingestellt.

MR-Bildgebung

Wie im Grundlagenkapitel 2.2 beschrieben, werden mittels eines MR-Tomographen Schnittbilder des anatomischen Bereichs generiert, den man untersuchen möchte. Dazu werden MR-Sequenzen angewendet, welche durch eine vorab festgelegte Kombination von RF- und Gradientenpulsen mit bestimmter Frequenz und Stärke das MR-Signal akquirieren. Die am häufigsten verwendeten Sequenzen, sind die in Kapitel 2.3 vorgestellten GRE- und SE-Sequenzen. Die *in vivo* Studie in dieser Arbeit wurde ausschließlich mit einer 2-Punkt-Dixon-(2PD)-Sequenz durchgeführt, welche im Folgenden beschrieben wird. Diese Sequenz basiert auf einer GRE-Sequenz und wird als 3D-Sequenz ausgeführt. Das bedeutet, dass mittels der volumetrisch-interpolierten-Atemanhalte-Technik (engl. volumetric interpolated breath-hold examination, VIBE, [73] und [74]) ein dreidimensionales Volumen des zu untersuchenden anatomischen Bereichs aufgenommen wird, während der Proband die

Luft anhält (breath-hold). Wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben, wird bei einer 3D-Messung das gesamte Volumen mit allen Schichten angeregt, während bei einer 2D-Messung jede Schicht selektiv angeregt wird. Im Folgenden wird das aufgenommene 3D-Volumen als *Slab* bezeichnet.

Dixon-Methode zur Trennung von Wasser und Fett Wie in Kapitel 2.4.1 beschrieben, ist ein wesentlicher physiologischer Unterschied von braunem und weißem Fettgewebe, dass der Wassergehalt in braunem Fettgewebe höher ist. Da ein Ziel der Studie die Unterscheidung beider Fettarten ist, wurde die Trennung der Wasser- und Fettsignale im Menschen als Grundlage der MR-Datenaufnahme verwendet.

Mittels der Dixon-Methode [34], welche die chemische Verschiebung (eingeführt im Grundlagenkapitel 2.2.3) der Wasser- und Fettprotonen ausnutzt, wird die Unterscheidung von Wasser- und Fettgewebe ermöglicht. Die Resonanzfrequenzen der Wasser- und Fettprotonen unterscheiden sich im externen Magnetfeld, was zur Folge hat, dass die Magnetisierungen beider Protonen mit unterschiedlichen Larmorfrequenzen $\omega_{L,W}$ und $\omega_{L,F}$ präzedieren. Bei 3 T liegt der Unterschied¹⁰ bei $\Delta_{CS,3T} = 447$ Hz und bei 7 T bei $\Delta_{CS,7T} = 1043$ Hz [75]. Um nun ein Wasser- und ein Fettbild zu erhalten, werden zunächst ein *in-phase* und ein *opposed-phase* Bild aufgenommen. Wie in Abbildung 3.13 (a) gezeigt, entspricht *in-phase* dem Zeitpunkt wenn die relative Phase der Magnetisierungsvektoren von Wasser und Fett $\varphi = 0^\circ$ ist. Das entsprechende *opposed-phase* Bild wird bei einer relativen Phase von $\varphi = 180^\circ$ aufgenommen.

Wie in Quelle [38] mit den gegebenen Off-Resonanzen erläutert, ist die Dauer eines Phasenzyklus bei 3 T $\frac{1}{\Delta_{CS,3T}} = 2,23$ ms und bei 7 T $\frac{1}{\Delta_{CS,7T}} = 0,96$ ms. Daraus resultieren folgende Echozeiten für *in-phase* und *opposed-phase*:

$$TE_{in} = 0, \frac{1}{\Delta_{CS}}, \frac{2}{\Delta_{CS}}, \dots \quad \text{und} \quad TE_{opp} = 0, \frac{3}{2\Delta_{CS}}, \frac{5}{2\Delta_{CS}}, \dots \quad (3.3)$$

Für 3 T und 7 T resultieren damit *in-phase* und *opposed-phase* Zeiten von:

$$TE_{in,3T} = 2, 23, 4, 46, \dots \text{ ms} \quad \text{und} \quad TE_{opp,3T} = 3, 35, 5, 58, \dots \text{ ms} \quad (3.4)$$

$$TE_{in,7T} = 0, 96, 1, 92, \dots \text{ ms} \quad \text{und} \quad TE_{opp,7T} = 1, 43, 2, 39, \dots \text{ ms} \quad (3.5)$$

Abbildung 3.13 (b) zeigt die rechnerische Ermittlung des Wasser- und Fettbildes basierend auf den zuvor aufgenommenen *in-phase* und *opposed-phase* Bildern. Für nähere Erläuterungen zu der Dixon-Methode sei hier auf die Literatur [38] verwiesen. Ein Nachteil der 2PD-Sequenz ist die Anfälligkeit für B_0 -Inhomogenitäten, wodurch potentielle Phasenverschiebungen der Magnetisierungsvektoren von Wasser und Fett entstehen können. Folge dessen wäre eine Vertauschung von Voxeln¹¹ mit reinem Wasser- / Fettgehalt. Durch Ver-

¹⁰Der Unterschied der Resonanzfrequenzen berechnet sich durch Multiplikation des gyromagnetischen Verhältnisses von Wasser mit der externen Magnetfeldstärke und der chemischen Verschiebung der Wasser und Fettprotonen: $\Delta_{CS} = 42,58 \text{ MHz/T} \cdot B_0 \cdot 3,5 \text{ ppm}$.

¹¹Der Begriff Voxel bezeichnet einen Gitterpunkt in einem dreidimensionalen Gitter. Die Bezeichnung leitet sich aus dem Englischen von *volumetric pixel* (volumetrischer Bildpunkt) ab.

wenden mehrerer Echos lassen sich die B_0 -Anfälligkeiten vermindern. In dieser Arbeit wurde dennoch auf die Verwendung eines dritten Echos verzichtet, da dies aufgrund der Aufnahme unter breath-hold zu einer unangemessen Messzeit geführt hätte (siehe Diskussion, Kapitel 5.2.1).

In dieser Arbeit wurde eine Produktsequenz vom Siemens verwendet, welche durch manuelle Einstellungen derart angepasst wurde, dass sich eine isotrope Auflösung ergab. Die genauen Sequenzparameter für 3 Tesla und 7 Tesla sind in Tabelle 3.4 gegeben.

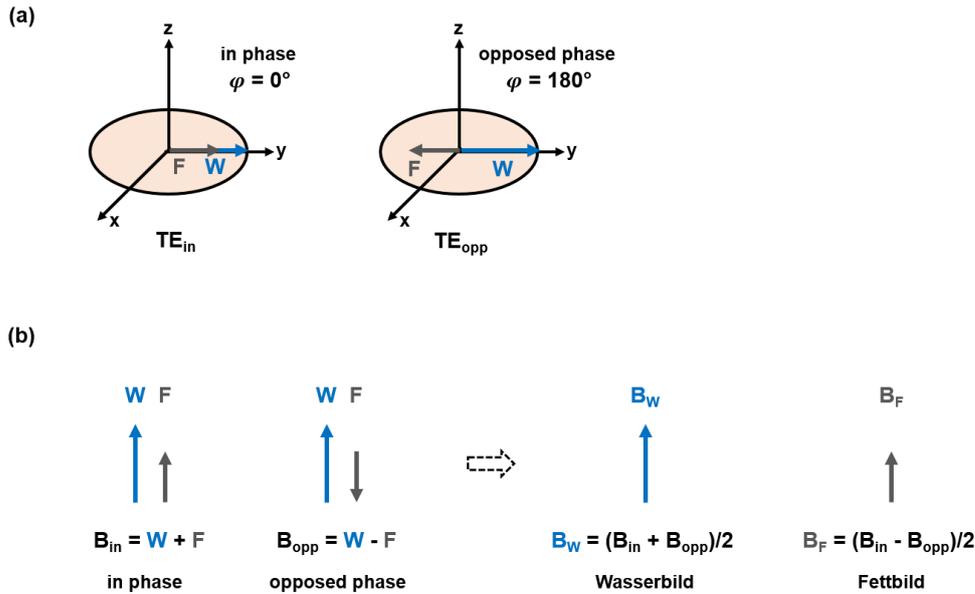


Abbildung 3.13: (a) Grafische Darstellung der Dixon-Methode. Ist die Phase der Magnetisierungsvektoren von Wasser (W, blau) und Fett (F, grau) $\varphi = 0^\circ$, wird das *in-phase*-Bild, ist sie $\varphi = 180^\circ$, wird das *opposed-phase*-Bild aufgenommen. (b) Das *in-phase*-Bild B_{in} resultiert aus der Summe der Magnetisierungsvektoren von W und F, während das *opposed-phase*-Bild B_{opp} aus deren Differenz resultiert. Das Wasserbild B_W resultiert letztlich aus der Addition von B_{in} und B_{opp} durch zwei geteilt. Das Fettbild B_F wird analog berechnet, jedoch werden B_{in} und B_{opp} voneinander subtrahiert.

Bildgebungssequenz Die folgende Tabelle 3.4 zeigt die eingestellten Parameter der 2PD-Sequenz an dem 3 Tesla und 7 Tesla Tomographen. Um die Vergleichbarkeit der Messungen zu gewähren war das Ziel die Sequenzparameter für die 7 Tesla Messung nahezu identisch zu den Parametern der 3 Tesla Messung einzustellen. Da die Resonanzfrequenzen $\omega_{L,W}$ und $\omega_{L,F}$ in verschiedenen Magnetfeldstärken unterschiedlich sind, folgen daraus automatisch verschiedene Echozeiten $TE_{in,3T/7T}$ und $TE_{opp,3T/7T}$. Diese Echozeiten unterscheiden sich von denen in den Gleichungen 3.4 und 3.5, was möglicherweise daran liegen könnte, dass bei den Siemens Tomographen eine chemische Verschiebung von $\sim 3,18$ ppm angenommen wird.

Für die 7 Tesla Messung war es zudem nötig den Flipwinkel auf $\alpha_{7T} = 8^\circ$ zu verringern,

um die SAR¹² Grenzen nicht zu überschreiten.

Bevor die eigentliche MR-Bildgebung gestartet wurde, wurde eine Testmessung durchgeführt, um zum einen den Probanden mit den Atemkommandos vertraut zu machen und zum anderen um zu prüfen ob der Slab richtig positioniert wurde.

Parameter	3 Tesla	7 Tesla
TR [ms]	5,85	5,85
TE _{in} / TE _{opp} [ms]	2,46/3,69	1,60/3,13
Flipwinkel α [°]	10	8
Auflösung [mm ³]	1,2 × 1,2 × 1,2	1,2 × 1,2 × 1,2
Schichtdicke [mm]	1,2	1,2
FOV [mm ²]	500 × 312	500 × 312
Matrixgröße	416 × 260	416 × 260
Anzahl der Schichten	64	64
Bandbreite [Hz/px]	710	800
Parallele Bildgebung	GRAPPA R= 2	GRAPPA R= 2
Messzeit [s]	30 (breath–hold)	30 (breath–hold)

Tabelle 3.4: Eingestellte Sequenzparameter der Dixon-Sequenz bei 3 T und 7 T. Abgesehen von den beiden Echozeiten (TE_{in} / TE_{opp}), die in verschiedenen externen Magnetfeldern unterschiedlich sind, konnten bis auf den Flipwinkel α und die Bandbreite alle Sequenzparameter für die 7 Tesla Messung vergleichbar zur 3 Tesla Messung eingestellt werden.

3.3.4 Datenverarbeitung der Temperaturdaten

Wärmeübertrag

Um zu untersuchen, inwiefern ein Wärmeaustausch der Probanden mit dem Wasserkreislauf bzw. mit der Kühlweste stattfindet, wurde eine Wärmeübertragerechnung durchgeführt. Die dafür grundlegende Formel ist mit Gleichung 3.6 gegeben:

$$Q = c_w \cdot f_w \cdot \Delta T \quad (3.6)$$

Hierbei ist $c_w = 4182 \frac{\text{J}}{\text{kg} \cdot \text{K}}$ die spezifische Wärmekapazität für Wasser, $f_w = 0,012 \frac{\text{kg}}{\text{s}}$ die experimentell¹³ bestimmte Wasserflussrate und ΔT die Differenz der Wassertemperatur zwischen Westenein- und ausgang. Da in dieser Arbeit letztlich der Wärmeaustausch zwischen den Probanden und der Kühlweste untersucht werden soll, muss der Anteil des

¹²Die vorgegebenen SAR-Grenzwerte der International Electrotechnical Commission (IEC, [76]) sind gleich für alle Magnetfeldstärken. Dies bedeutet jedoch nicht, dass Sequenzen mit identischen Parametern in jeder Magnetfeldstärke gleich anwendbar sind.

¹³Dazu wurde die Wassermenge, welche durch die Weste fließt, zehnmal über eine Zeitdauer von einer Minute bestimmt. Die Standardabweichung der zehn Messungen ergibt den Fehlerwert mit $\Delta f_w = 0,016 \frac{\text{kg}}{\text{s}}$.

Wärmeübertrags, der mit der Kühlweste und der Umgebung (Scannerraum, Scannertisch) stattfindet, abgezogen werden. Dazu wurde eine Referenzmessung mit einem Thoraxphantom durchgeführt, welche im Folgenden beschrieben wird.

Design eines Wärmephantoms Um den Wärmeaustausch zwischen der Kühlweste und der Umgebung zu ermitteln, wurde das identische Messprotokoll mit einem hausintern konstruierten Phantom durchgeführt. Das verwendete Thoraxphantom wurde aus Acrylglas hergestellt und dient Testmessungen am menschlichen Thorax. Es hat die Form eines elliptischen Zylinders (Höhe $h = 0,55$ m, Halbachsen $a = 0,19$ m und $b = 0,13$ m). Die Phantomoberfläche¹⁴ beträgt $A_{\text{Phantom}} = 0,72$ m². Für die Nullmessung wurde das Phantom mit dem Isolationsmaterial LOGOCLIC® XPS Maxima (LOGOCLIC®, Großenhain, Deutschland) zwei mal umwickelt (Abbildung 3.14 (a)) bevor die Kühlweste angebracht wurde (Abbildung 3.14(b,c)).



Abbildung 3.14: (a) Zweifach mit Isolationsmaterial umwickeltes Thoraxphantom. Als Nullmessung zur Bestimmung des Wärmeübertrags zwischen Phantom und Umgebung wurde das identische Messprotokoll durchgeführt. Dazu wurde die Kühlweste an das Thoraxphantom angebracht (b,c).

Das Material hat einen Wärmeübergangskoeffizienten von $\alpha^{-1} = 0,171 \frac{\text{m}^2\text{K}}{\text{W}}$ und eine Dicke vom 4 mm. Mit Hilfe der Isolation des Phantoms soll jeglicher Wärmeübertrag zwischen Kühlweste und Phantom minimiert werden.

Während der Phantommessung wurde die Wassertemperatur am Westeneingang und Westenausgang sowie zwischen der Phantomoberfläche und dem Isolationsmaterial gemessen. Mit Hilfe von Gleichung 3.6 wurde für jede Temperaturphase der Wärmeübertrag ermittelt. Dazu wurde zusätzlich berücksichtigt, dass trotz Isolierung ein geringer Wärmeübertrag $Q_{\text{Ph} \rightarrow \text{Weste}}$ zwischen Phantom und Kühlweste stattfindet, der über die gemesse-

¹⁴Unter Berücksichtigung von Ablesefehlern ergibt sich eine Phantomoberfläche von $A_{\text{Phantom}} = (0,72 \pm 0,13)$ m². Der Fehler wurde mittels Gaußscher Fehlerfortpflanzung bestimmt.

ne Temperaturdifferenz $\Delta T_{\text{Ph} \rightarrow \text{Weste}}$ ermittelt werden kann. Demnach berechnen sich die Wärmeübertragungswerte $Q_{\text{start/cool/warm,Phantom}}$:

$$Q_{\text{start/cool/warm,Phantom}} = c_w \cdot f_w \cdot \Delta T_{\text{start/cool/warm}} - \alpha \cdot A_{\text{Phantom}} \cdot \Delta T_{\text{Ph} \rightarrow \text{Weste}} \quad (3.7)$$

Um letztlich den Wärmeübertrag zwischen Kühlweste und Umgebung auszuschließen, wurden die ermittelten Phantomwerte $Q_{\text{start/cool/warm,Phantom}}$ von den entsprechenden Werten $Q_{\text{start/cool/warm}}$ der Probandenmessungen subtrahiert, woraus sich die korrigierten Wärmeübertragungswerte $Q'_{\text{start/cool/warm}}$ ergeben:

$$Q'_{\text{start/cool/warm}} = Q_{\text{start/cool/warm}} - Q_{\text{start/cool/warm,Phantom}} \quad (3.8)$$

3.3.5 Datenverarbeitung der 3 T MR-Daten

In diesem Abschnitt wird die Datenverarbeitung der MR-Bilddaten erläutert, beginnend von den ersten Analyseschritten nach der Datenaufnahme der Wasser- und Fettbilder bis hin zu den final analysierten Geweberegionen von potentiell braunem Fettgewebe (pBAT), subkutanem Fettgewebe (SAT) und Muskelgewebe. Zur Hilfestellung für den Leser wurde ein Flussdiagramm (Abbildung 3.15) angefertigt, um die einzelnen Analyseschritte schematisch darzustellen. Im Folgenden werden die einzelnen Schritte präsentiert und erläutert. Die Datenverarbeitung erfolgte mit der Software MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick, USA).

Registrierung der Bilddaten

Die in Kapitel 3.3.3 vorgestellte MR-Bildgebungssequenz, welche auf der Dixon-Methode basiert, wurde über die gesamte Messdauer in Intervallen von fünf Minuten ausgeführt. Somit ergaben sich, angelehnt an das Temperaturprofil (Abbildung 3.12), 28 Datensätze, fünf Wasser- und Fettdatensätze während der Startphase, jeweils 18 Datensätze während der Kühlphase und letztlich jeweils fünf Datensätze während der Wärmephase. Da während der Ausführung jeder Sequenz (Aufnahmedauer 30 Sekunden) die Probanden die Luft anhielten, ist eine Registrierung der Wasser- und Fettdatensätze nötig, um die Datensätze der verschiedenen Zeitpunkte in eine bestmögliche Übereinstimmung zu bringen. In dieser Arbeit wurde die Luft im eingatmeten Zustand angehalten.

Für die Bildregistrierung ist es nötig, einen Targetdatensatz (Targetbild, D_T) auszuwählen, auf den alle übrigen Datensätze (Movingbilder, $D_{M,i}$, wobei $i = 1 \dots 27$) registriert werden. Im ersten Schritt wurde aus allen Wasserdatensätzen ein Targetbild $D_{T,W}$ gewählt, wobei Datensätze mit einem maximalen bzw. minimalen Atemvolumen ausgeschlossen wurden. Die Bestimmung von $D_{T,W}$ erfolgte visuell mit Hilfe eines Videos, wofür aus jedem Wasserdatensatz eine Anzahl an identischen Schichten zusammengeführt wurde.

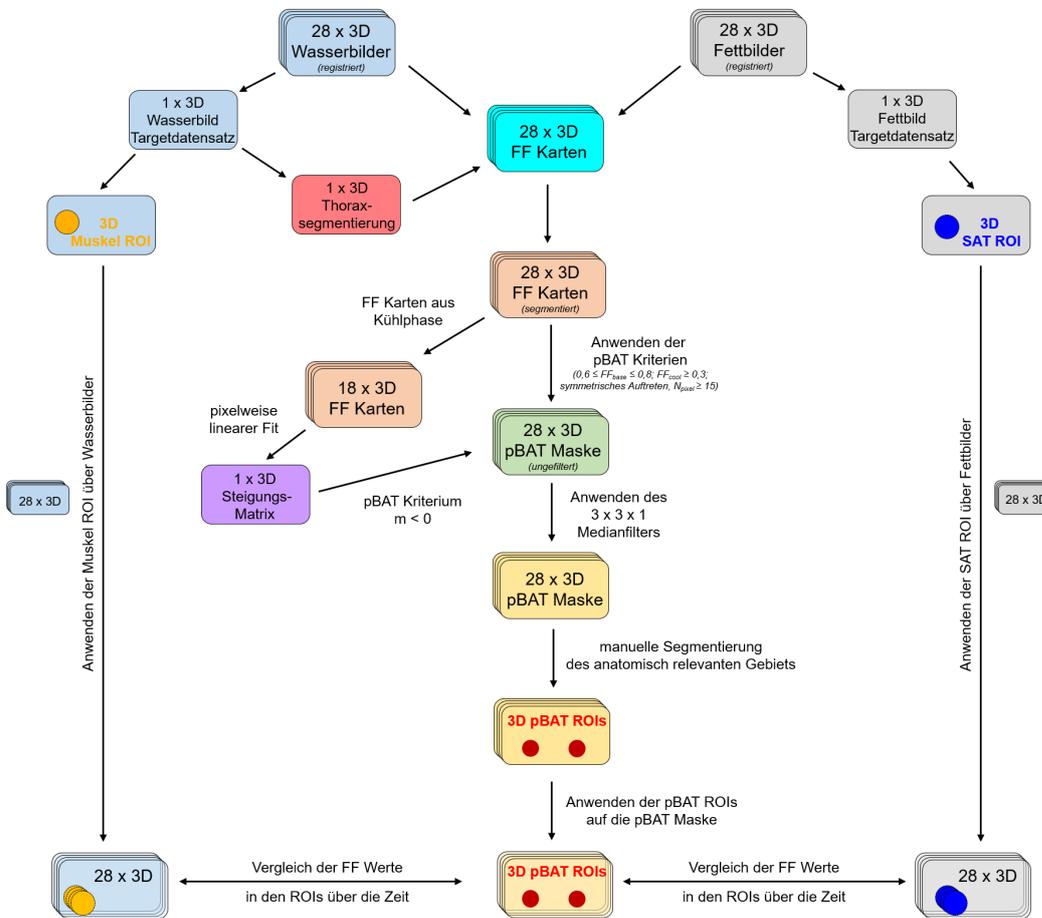


Abbildung 3.15: Das Flussdiagramm zeigt die einzelnen Analyseschritte der in dieser Arbeit durchgeführten Messungen. Beginnend mit den Wasser- und Fettbildern werden Fettverhältnis(FF)-Karten erstellt, aus welchen sich letztlich durch Anwenden verschiedener Kriterien eine Maske für potentiell braunes Fettgewebe (pBAT Maske) ergibt. Auf diese pBAT Maske werden die als pBAT ausgewerteten Regionen (pBAT ROIs) manuell evaluiert. Die FF-Resultate in den pBAT ROIs werden mit den FF-Resultaten aus den ausgewerteten Regionen von Muskelgewebe (Muskel ROIs) und subkutanem Fettgewebe (SAT ROIs) verglichen, welche zuvor auf den jeweiligen Targetdatensätzen der Wasser- und Fettbilder segmentiert und danach auf die entsprechenden 4D-Datensätze angewendet wurden.

Registrieralgorithmus Zur Registrierung wurde der in MITK (Medical Imaging Interaction Toolkit, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland, [77], [78]) implementierte *Fast Symmetric Forces Demons* (FSFDemons) Algorithmus verwendet ([79], [80]). Hierbei handelt es sich um einen deformierbaren Registrierungsalgorithmus, der auf dem *Insight Segmentation and Registration Toolkit* (ITK) basiert¹⁵. In MITK wurde das Plugin *Match Point Registration Batch Processing* verwendet.

¹⁵Auf nähere Informationen zu dem Insight Segmentation and Registration Toolkit sei an dieser Stelle auf die Quellen [81] und [82] verwiesen.

Aus der Registrierung der Movingbilder $D_{M,W,i}$ der Wasserdatensätze auf das Targetbild D_T resultieren Transformationsvorschriften $T_{FSF,i}$ für jeden Zeitpunkt¹⁶. Da nicht nur die Wasserdatensätze, sondern auch die dazugehörigen Fettdatensätze registriert werden müssen, wurde das MITK-Plugin *Match Point Mapper* verwendet. Damit lässt sich die Transformationsvorschrift $T_{FSF,i}$ auf jedes Movingbild der Fettdatensätze $D_{M,F,i}$ anwenden, sodass diese mit dem Fettdatensatz¹⁷ $D_{T,F}$ übereinstimmen.

Registrierungen bringen den Nachteil mit sich, dass eine exakte Fehlerabschätzung schwer möglich ist. Besonders bei der Anwendung auf menschliches Gewebe kann nicht überprüft werden, wie genau der Registrierungsalgorithmus arbeitet. Zu große Fehler könnten sich im Rahmen der Auswertung auf die spätere Analyse der Geweberegionen ausüben und zu Fehlinformationen führen. Um dennoch eine grobe Abschätzung für die Qualität des FSFDemons Algorithmus angeben zu können, wurde mit radiologischer Unterstützung eine Registrierungsevaluierung durchführt. Diese ist in Abschnitt 3.3.8 erläutert.

Segmentierung

Außerhalb des Thorax' und innerhalb der Lunge werden mit der für die Messungen verwendeten Dixon-Sequenz keine MR-Signale detektiert, sodass in diesen Bereichen Rauschen aufgenommen wird. Da dies für die weitere Analyse unbrauchbar ist und bei einigen Analyseschritten die Rechendauer unnötig erhöhen würde, wurde dieses mittels des MITK Plugins *Segmentation* entfernt. Um eine Segmentierung von Bilddaten durchzuführen, gibt es mehrere Verfahren, wobei für die vorhandene Fragestellung das sogenannte *Region Growing*, ein regionenorientiertes Verfahren, verwendet wurde. Dabei werden Pixel mit ähnlichen Grauwerten zu einer Region (engl. region of interest, ROI) zusammengefasst. Beginnend mit einem Startpixel wird dessen Grauwert mit denen der umliegenden Nachbarzellen verglichen. Dazu werden die Differenzen der Grauwerte zueinander betrachtet und nur die Pixel zu der finalen Region hinzugefügt, welche dem Differenzkriterium entsprechen. Die Segmentierung ist abgeschlossen, wenn keine Nachbapixel mehr gefunden werden. Im menschlichen Gewebe lassen sich Anatomien mittels Region Growing gut segmentieren, welche einen ausreichenden Kontrast zu umgebendem Gewebe haben, wozu auch die Lungenflügel gehören. Die fertige Thoraxsegmentierung ist eine dreidimensionale binäre Maske¹⁸ und bewirkt, dass nur die segmentierten Pixel für die weitere Datenanalyse berücksichtigt werden.

In dem späteren Analyseschritt der Segmentierung der Geweberegionen wurde ein pixelorientiertes Segmentierungsverfahren angewandt. Durch Umranden einzelner Pixel oder Pixelgruppen kann manuell entschieden werden, welche Pixel zu der Segmentierung gehören und welche nicht.

¹⁶Genau genommen resultiert eine Transformationsvorschrift weniger als der Anzahl an Datensätzen entspricht, da auf den Targetdatensatz keine Registrierung ausgeübt wird.

¹⁷Der Zeitpunkt des Fettdatensatzes $D_{T,F}$ entspricht dem des Targetbildes D_T , da basierend auf der Dixon-Methode für jeden Zeitpunkt sowohl ein Fett- als auch ein Wasserbild berechnet wird.

¹⁸Binäre Maske bedeutet, dass die resultierende Matrix der Thoraxsegmentierung aus 1 und 0 besteht. Eine 1 ist in den Pixeln eingetragen, die mittels Region Growing in die Segmentierung mit aufgenommen wurden. In allen anderen Pixeln steht eine 0. Diese Pixel werden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Erstellung der FF-Karten

Um das Fettverhältnis in den einzelnen Voxeln zu untersuchen, wurde für jeden Messzeitpunkt aus den registrierten Wasser- und Fettdatensätzen eine Fettverhältniskarte (engl. fat fraction, FF) erstellt. Dazu wurden die Magnitudenbilder jedes Messzeitpunkts mit Gleichung 3.9 ins Verhältnis gesetzt.

$$FF = \frac{F}{F + W} \quad (3.9)$$

Die Thoraxsegmentierung, deren Erstellung im vorherigen Abschnitt beschrieben wurde, wurde auf die FF-Karten angewandt, sodass im Folgenden für alle Analyseschritte das Rauschen in der Lunge sowie außerhalb des Thorax' entfernt wurde.

Anwendung der pBAT Kriterien und Erstellung der pBAT Maske

Um basierend auf den FF-Karten zu untersuchen, ob potentielles braunes Fettgewebe (pBAT) in den aufgenommenen Slabs beobachtet werden kann, müssen weitere Hilfsmittel gefunden werden. In dieser Arbeit wurden, mit Hilfe verschiedener Literaturreferenzen, Kriterien zur Detektion von pBAT aufgestellt. Diese werden zunächst in Reihenfolge der Anwendung während der Datenanalyse aufgezählt und anschließend genauer erläutert:

- a) Baseline Schwellwerte für die pBAT-FF vor Beginn der Kühlphase $0,6 \leq FF_{\text{base}} \leq 0,8$.
- b) Minimaler Schwellwert für die pBAT-FF nach Ende der Kühlphase $FF_{\text{cool}} \geq 0,3$.
- c) Abnehmende FF-Werte in pBAT Regionen während der Kühlphase.
- d) Mindestens $N \geq 15$ ($\equiv 0,03$ ml) zusammenhängende Pixel, welche die Kriterien a) - c) erfüllen.
- e) Symmetrisches (bilaterales) Auftreten von pBAT Regionen (Pixel, welche die Kriterien a) - d) erfüllen).

Die Kriterien wurden auf den kompletten 4D-Datensatz angewendet. In der pBAT Maske treten nur jene Pixel auf, die jedes Kriterium erfüllt haben. Für detaillierte Erläuterungen zur Festlegung der Kriterien sei auf die Diskussion in Kapitel 5.2.2 verwiesen.

Steigungsmatrix - Kriterium c) Wie in Abbildung 3.15 gezeigt, handelt es sich hierbei um 18 FF-Karten und demnach um 18 Datenpunkte. An diese Datenpunkte wurde pixelweise ein linearer Fit¹⁹ angepasst, um Voxel mit abnehmender FF während der Kühlphase herauszufiltern. Die resultierende 3D Steigungsmatrix wurde mit dem MITK Plugin *Perf Demo* berechnet.

¹⁹Zur Optimierung wurde der Levenberg-Marquardt-Algorithmus verwendet [83], [84].

Auftreten der pBAT Regionen - Kriterium d) und e) Mit Hilfe von radiologischer Unterstützung wurde die pBAT Maske mit dem entsprechenden Fett-Targetbild $D_{T,F}$ überlagert und geprüft, ob die kriterien-erfüllenden Pixel an anatomischen Regionen auftreten, an denen pBAT erwartet würde. Regionen im ventralen Thoraxbereich wurden manuell ausgeschlossen und nur pBAT Regionen (ROIs) im Rückenbereich (dorsal, interskapuläre pBAT Regionen), wo wenig Bewegung der Probanden während der Messungen stattfand, wurden berücksichtigt. Registrierungsfehler, bedingt durch die variierenden Volumina des Lungenvolumens während dem Luftanhalten, wurden damit ausgeschlossen.

Medianfilter Um Rauschen zu reduzieren, wurde ein Medianfilter auf die pBAT Maske angewendet. Das Prinzip des Medianfilters ist, dass jeder Pixelwert, in einer zuvor festgelegten Fenstergröße an Nachbarpixeln, durch den Median²⁰ ersetzt wird, der sich aus den Pixelwerten innerhalb der Fenstergröße ergibt. Die in dieser Arbeit festgelegte Fenstergröße war $3 \times 3 \times 1$ Pixel. Die Anwendung des Medianfilters hat den Vorteil, dass isolierte Rauschpunkte²¹ eliminiert werden. Zudem werden weder die Tendenzen der Pixelgrauwerte verändert noch entstehen Kantenglättungen (Anti-Aliasing). Basierend auf der median-gefilterten pBAT Maske wurden die weiteren Analyseschritte vorgenommen.

Segmentierung der ROIs von pBAT, SAT und Muskelgewebe

Wie bereits angesprochen, gibt es unterschiedliche Segmentierungsverfahren. Um die pBAT Regionen mit SAT und Muskelgewebe vergleichen zu können, wurde ein pixelorientiertes Segmentierungsverfahren gewählt, womit manuell entschieden werden konnte welche Pixel zu einer Region gehören sollten.

Im vorherigen Paragraph wurde erläutert, dass pBAT Regionen im ventralen Thoraxbereich ausgeschlossen wurden. Um nur die dorsalen pBAT Regionen analysieren zu können, wurden diese mit dem pixelorientierten Segmentierungsverfahren ausgewählt. Die anatomische Position der SAT ROIs wurde ebenfalls im dorsalen Bereich gewählt und auf dem Fett-Targetbild $D_{T,F}$ segmentiert. Entlang der aufgenommenen Schichten des 3D Slabs wurde die ROI im subkutanen Fettgewebe gezeichnet. Die ROI im Muskelgewebe wurde analog segmentiert, jedoch wurde dafür das Wasser-Targetbild $D_{T,W}$ verwendet.

Analyse und Vergleich der ROIs von pBAT, SAT und Muskelgewebe

Die FF-Werte in den ROIs von pBAT, SAT und Muskelgewebe wurden für jeden Zeitpunkt gemittelt und untersucht. Änderungen der FF-Werte in den pBAT ROIs wurden für jede Temperaturphase (Startphase, Kühlphase und Wärmephase) analysiert und mit den Resultaten aus den SAT und Muskel ROIs verglichen. Eine Quantifizierung der FF-Änderungen in den ROIs wurden mit Hilfe einer linearen Regression abgeschätzt und

²⁰Bei der Berechnung des Medians werden alle Pixelwerte der Größe nach geordnet. Der zentrale Wert der Pixelauflistung ist der definierte Median.

²¹In der Bildverarbeitung werden isolierte Rauschpunkte oft als *salt and pepper noise* (engl. für Salz und Pfeffer Rauschen) bezeichnet.

auf Signifikanzen untersucht. Die genaue statistische Analyse ist im Folgenden erläutert (Abschnitt 3.3.7).

3.3.6 Datenverarbeitung der 7 T MR-Daten

Anwendung der pBAT Kriterien auf die 7 Tesla FF-Daten

Damit die identischen pBAT Kriterien auf die FF-Daten der 7 T Messung (FF_{7T}) angewendet werden und die FF-Resultate mit den FF-Daten der 3 T Studie (FF_{3T}) verglichen werden können, müssen zwei Aspekte berücksichtigt werden. Zum einen sind die T_1 -Relaxationszeiten der Wasser- und Fettprotonen im 7 T Magnetfeld verschieden zu denen im 3 T Magnetfeld, was sich auf die T_1 -Gewichtung der 2PD-Sequenz auswirkt (Abschnitt 2.2.5). Zum anderen musste, wie in Abschnitt 3.3.3 (Tabelle 3.4) beschrieben, der Flipwinkel für die 7 T Messung auf $\alpha = 8^\circ$ verringert werden. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen T_1 -Gewichtungen lassen sich die FF_{7T} Daten auf eine Magnetfeldstärke von 3 T transformieren und anschließend die pBAT Kriterien anwenden. Im Folgenden wird diese Datenverarbeitung beschrieben:

Die Theoriekurven in Abbildung 3.16 zeigen die Auswirkungen der T_1 -Gewichtung auf die FF-Daten im 3 T Magnetfeld (blau) und im 7 T Magnetfeld (grün), verglichen zu den wahren protonendichte-gewichteten FF-Werten (orange). Die Kurven für FF_{3T} und FF_{7T} ergeben sich mit Hilfe der Gleichungen 2.38 und 3.9. Dazu werden die entsprechenden Parameter TR , α , sowie die jeweiligen T_1 -Relaxationszeiten für Wasser und Fett in Gleichung 2.38 und diese anschließend in Gleichung 3.9 eingesetzt. Die longitudinalen Relaxationszeiten der Wasser (Muskel)- und Fettprotonen bei 3 T lassen sich aus Quelle [85] und die bei 7 T aus Quelle [86] entnehmen:

$$3 \text{ Tesla} : T_{1,W} = 900 \text{ ms} \quad T_{1,F} = 400 \text{ ms} \quad (3.10)$$

$$7 \text{ Tesla} : T_{1,W} = 1864 \text{ ms} \quad T_{1,F} = 451 \text{ ms} \quad (3.11)$$

Damit die FF_{7T} auf eine Magnetfeldstärke von 3 T transformiert werden können, wird im Rahmen dieser Auswertung mit den folgenden Gleichungen 3.12 und 3.13 zunächst jeweils der funktionelle Zusammenhang zwischen den FF-Daten FF_{3T} und FF_{7T} und den wahren FF-Werten FF_{wahr} ermittelt²². Damit lässt sich für jede Feldstärke der entsprechende wahre FF-Wert berechnen:

$$FF_{\text{wahr},3T}(FF_{3T}) = \frac{A_{3T} \cdot FF_{3T}}{A_{3T} + 1 - FF_{3T}} \quad \Rightarrow \quad A_{3T} = 1,564 \quad (3.12)$$

$$FF_{\text{wahr},7T}(FF_{7T}) = \frac{A_{7T} \cdot FF_{7T}}{A_{7T} + 1 - FF_{7T}} \quad \Rightarrow \quad A_{7T} = 0,7425 \quad (3.13)$$

²²Die Anpassungskurven sind dem Anhang in Abbildung D.5 zu entnehmen.

Mit der Umkehrfunktion von Gleichung 3.12 ist es möglich die FF-Daten FF_{7T} auf eine Magnetfeldstärke von 3 T umzurechnen. Die entsprechende Umkehrfunktion lautet:

$$FF_{7Tauf3T} = FF_{3T}(FF_{wahr,7T}) = (A_{3T} + 1) \frac{FF_{wahr,7T}}{A_{3T} + FF_{wahr,7T}} \quad (3.14)$$

Nach der Transformation der FF_{7T} Daten auf $FF_{7Tauf3T}$ können die in Abschnitt 3.3.5 vorgestellten pBAT Kriterien angewendet und die FF-Resultate beider Magnetfeldstärken miteinander verglichen werden.

Im Rahmen der Auswertung fand lediglich eine Transformation von FF_{7T} auf $FF_{7Tauf3T}$ statt. Die FF-Daten wurden nicht auf die wahren FF-Werte FF_{wahr} korrigiert. Dazu sei an dieser Stelle auf die Diskussion in Kapitel 5.4 verwiesen.

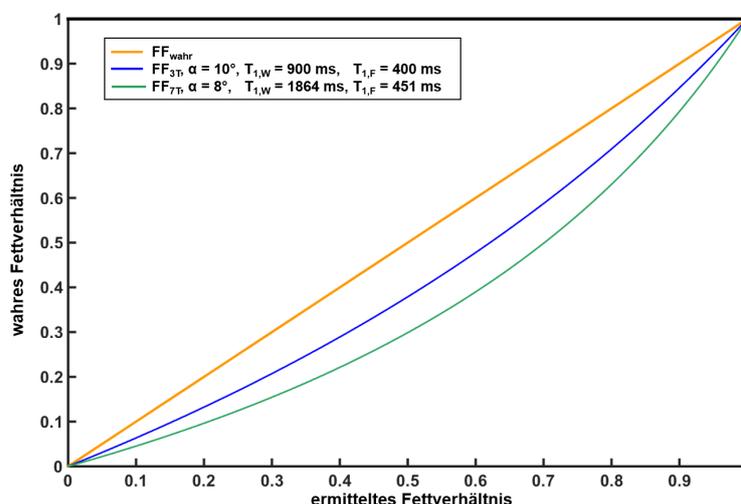


Abbildung 3.16: Kalibrierkurve zur späteren Transformation der 7 T Daten FF_{7T} auf eine Magnetfeldstärke von 3 T. Die im Rahmen dieser Auswertung ermittelten FF-Daten der 7 T Messung müssen, bedingt durch verschiedene T_1 -Zeiten der Wasser (Muskel)- und Fettprotonen und eines abweichenden Flipwinkels der 7 T Messung, auf die FF-Daten der 3 T Messung transformiert werden, damit die pBAT Kriterien vergleichbar angewendet werden können. Die longitudinalen Relaxationszeiten im 3 T Feld resultieren aus Quelle [85] und die im 7 T Feld aus Quelle [86]. Zum Vergleich zeigt die orangefarbene Kurve das wahre Fettverhältnis FF_{wahr} im Gewebe ohne T_1 -Gewichtung.

Inhomogenität des B_1 -Feldes

Bedingt durch die hohe Anfälligkeit für B_1 -Feld Inhomogenitäten im 7 T Magnetfeld, wurde zusätzlich zu der bisher vorgestellten 2PD-Sequenz eine B_1 -Karte aufgenommen. Mit einer B_1 -Karte kann geprüft werden wie sich die Inhomogenitäten auf den Flipwinkel α auswirken, sodass eine Ungenauigkeit für die MR-Daten der 7 T Messung abgeschätzt werden kann. Die Sequenzparameter zur Aufnahme der B_1 -Karte sind in Tabelle 3.5 gegeben. Hierbei handelt es sich um eine 2D-Turbo-Flash- (TFL)-Sequenz ([38], [39]), einer

sehr schnellen GRE-Sequenz mit einem anfänglichen 180° -Präparationspuls (ähnlich zur IR-Sequenz, Abschnitt 3.2.2).

Parameter	2D-TFL
TR [ms]	5000
TE [ms]	2, 18
Flipwinkel α [°]	90
Auflösung [mm ³]	$3,9 \times 3,9 \times 5,0$
Schichtdicke [mm]	5,0
FOV [mm ²]	496×496
Matrixgröße	128×128
Anzahl der Schichten	2
Bandbreite [Hz/px]	488
Messzeit [s]	57

Tabelle 3.5: Sequenzparameter der 2D-Turbo-Flash- (TFL)-Sequenz. Mit der Sequenz kann eine B_1 -Karte aufgenommen werden, anhand der untersucht werden kann, wie sich die B_1 -Inhomogenitäten auf den Flipwinkel α auswirken.

3.3.7 Statistische Datenanalyse

Um zu prüfen, ob sich die FF-Resultate in den ROIs von pBAT, SAT und Muskelgewebe und während den drei Temperaturphasen signifikant ändern, wurden statistische Tests für jeden Probanden durchgeführt. Deren Anwendung und die dazu wichtigsten Angaben werden im Folgenden erläutert²³.

Gepaarter t-Test - abhängige Stichproben

Soll überprüft werden, ob sich ein Mittelwert einer Gruppe durch ein Ereignis signifikant ändert, kann der t-Test angewendet werden. Dazu wird eine Nullhypothese H_0 und eine Alternativhypothese H_1 aufgestellt. Allgemein beinhaltet die Nullhypothese H_0 die Aussage, welche widerlegt werden soll, während die Alternativhypothese die Aussage trifft, welche bewiesen werden soll. Im Rahmen dieser Arbeit werden die mittleren FF-Resultate in den evaluierten ROIs untersucht.

pBAT ROIs

In den pBAT ROIs wurden die FF-Änderungen während der Startphase (Zeitpunkt FF_{start} bei $t = 0$ min bis FF_{base} bei $t = 20$ min), während der Kühlphase (FF_{base} bei $t = 25$ min bis FF_{cool} bei $t = 110$ min) und während der Wärmephase (FF_{cool} bei $t = 115$ min bis FF_{warm} bei $t = 140$ min) untersucht. Dazu wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt und für jede Phase der jeweilige p-Wert (p_{start} , p_{cool} , p_{warm}) bestimmt.

²³Für genauere Details zu den statistischen t-Tests sei auf grundlegende Statistikbücher verwiesen wie beispielsweise auf Quelle [87].

Zur Untersuchung der FF-Änderungen in den pBAT ROIs werden folgenden Hypothesen aufgestellt:

- H₀: Die FF-Werte in den pBAT ROIs ändern sich durch externen Temperatureinfluss nicht.
- H₁: Durch externen Temperatureinfluss kann eine signifikante Änderung der FF-Werte in den pBAT ROIs beobachtet werden.

Zudem müssen folgenden Voraussetzungen erfüllt sein:

- Gleiche Anzahl an evaluierten Pixeln in den ROIs.
- Die Differenzen der Datenpunkte aus den evaluierten ROIs sind normalverteilt.

Signifikanzbestimmung mittels Teststatistik Mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ wurden die im Folgenden beschriebenen mittleren Differenzen Δd_{temp} und die entsprechenden Standardabweichungen $SD_{\Delta d_{\text{temp}}}$ für jede Temperaturphase bestimmt. Das bedeutet, die Differenzen der FF-Resultate in den evaluierten ROIs zu Beginn einer Temperaturphase wurden von den FF-Resultaten in den evaluierten ROIs am Ende einer Temperaturphase subtrahiert. Der Index temp steht hierbei für die entsprechende Temperaturphase (Startphase, Kühlphase, Wärmephase) und N ist die Anzahl der Pixel in der evaluierten pBAT ROI:

$$\Delta d_{\text{temp}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\text{FF}_{\text{base},i} - \text{FF}_{\text{start},i}) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\Delta d_{\text{temp},i}) \quad (3.15)$$

$$SD_{\Delta d_{\text{temp}}} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^N (\Delta d_{\text{temp},i} - \Delta d_{\text{temp}})^2} \quad (3.16)$$

Mit Hilfe der Tabelle der studentischen t-Verteilung [88] werden die Grenzen des Annahmebereichs $[-t^*; +t^*]$ für H₀ bestimmt und im nächsten Schritt die Teststatistik T berechnet. Ist T größer bzw. kleiner als $\pm t^*$, wird die Hypothese H₀ abgelehnt und H₁ angenommen.

$$T_{\text{temp}} = \frac{\Delta d_{\text{temp}}}{SD_{\Delta d_{\text{temp}}}} \cdot \sqrt{N} \quad (3.17)$$

Wie groß der Effekt der Signifikanz ist, lässt sich anhand des Konfidenzintervalls sehen:

$$\text{KI} = \left[\Delta d_{\text{temp}} \pm t^* \times \frac{SD_{\Delta d_{\text{temp}}}}{\sqrt{N}} \right] \quad (3.18)$$

Signifikanzbestimmung mittels p-Wert Alternativ zur Berechnung der Teststatistik kann der p-Wert berechnet und mit dem Signifikanzniveau α verglichen werden. Ist der p-Wert kleiner als α , liegt eine statistische Signifikanz vor. Der p-Wert steht im Wesentlichen für die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese zutrifft. Ist der p-Wert sehr klein, spricht das Ergebnis dafür, die Nullhypothese H_0 abzulehnen und die Alternativhypothese H_1 anzunehmen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die exakten p-Werte p_{start} , p_{cool} und p_{warm} mittels der Funktion *T.TEST* mit Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) bestimmt. In dem Ergebnisteil 4.3.1 wird sich rein auf die Angabe der p-Werte beschränkt. Eine Signifikanz und damit eine Ablehnung der Nullhypothese, ausgedrückt durch die p-Werte, ist gleichzusetzen mit einer Ablehnung von H_0 resultierend aus dem Ergebnis der Teststatistik T.

Signifikanzuntersuchung der *in vitro* Fettgewebeproben Derselbe t-Test mit einer analogen Aufstellung der Hypothesen wurde auf die Daten der 7 T-Messung der *in vitro* Fettgewebeproben angewandt. Ziel war herauszufinden, ob sich die T_1 -Relaxationszeiten der Fettgewebeproben der RT- und der 4°C-Gruppe signifikant unterscheiden.

SAT und Muskel ROIs

Für die SAT und Muskel ROIs wurden die p-Werte (p_{SAT} und p_{Muskel}) durch Anwendung desselben Tests bestimmt. Zur statistischen Untersuchung auf Signifikanz wurden dazu folgende Hypothesen aufgestellt:

H_0 : Die FF-Werte in den SAT und Muskel ROIs ändern sich durch externen Temperatureinfluss.

H_1 : Durch externen Temperatureinfluss kann keine signifikante Änderung der FF-Werten in den SAT und Muskel ROIs beobachtet werden.

Auch für die SAT und Muskel ROIs wurde die Signifikanzuntersuchung mittels Berechnung der Teststatistik sowie mittels Berechnung der p-Werte durchgeführt. Im Ergebnisteil 4.3.1 wird sich analog zu den Resultaten der pBAT ROIs nur auf die Angabe der p-Werte p_{SAT} und p_{Muskel} beschränkt.

Gepaarter t-Test - unabhängige Stichproben

Der t-Test für unabhängige Stichproben findet Anwendung wenn geprüft werden soll, ob sich der Mittelwert zweier Gruppen signifikant unterscheidet. In dieser Arbeit wurden die Resultate der Frauen und Männer auf signifikante Unterschiede untersucht. Um den Test anwenden zu können, müssen die Daten folgende Voraussetzungen erfüllen:

- Die Gruppen müssen verschieden sein.
- Die Daten sind normalverteilt und die Standardabweichung ist statistisch gleich.

Unterschied zwischen Frauen und Männern

Für die Untersuchung der Mittelwerte von Frauen und Männern wurden als Hypothesen aufgestellt:

H_0 : Die Mittelwerte der Frauengruppe unterscheidet sich nicht signifikant von denen der Männergruppe.

H_1 : Durch Vergleichen der Mittelwerte ist ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern zu sehen.

Dazu werden die Mittelwerte für Frauen (m_w) und Männer (m_m) und die dazugehörigen Standardabweichungen (SD_w , SD_m) benötigt. Die Gruppengröße ist mit $n_w = n_m = 5$ identisch. Analog zu dem t-Test für abhängige Stichproben lässt sich für ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ der Annahmebereich $[-t^*; +t^*]$ aus der Tabelle der studentischen t-Verteilung ablesen. Für die zu untersuchenden Mittelwerte m , berechnet sich die Teststatistik wie folgt:

$$T_k = \frac{m_w - m_m}{S} \cdot \sqrt{\frac{n_w \cdot n_m}{n_w + n_m}}, \quad (3.19)$$

wobei S die mittlere Varianz ist, welche aus der Annahme resultiert, dass die Standardabweichungen von Frauen und Männern gleich sind. S berechnet sich mittels folgender Formel:

$$S_k = \sqrt{\frac{\sum_{w=1}^{n_w} (m_i - m_w)^2 + \sum_{m=1}^{n_m} (m_j - m_m)^2}{n_w + n_m - 2}} \quad (3.20)$$

Ist T_k größer bzw. kleiner als $\pm t^*$, wird analog zum t-Test für abhängige Stichproben die Hypothese H_0 abgelehnt und H_1 angenommen.

Das Konfidenzintervall ergibt sich aus:

$$KI_k = \left[(m_w - m_m) \pm t^* \times \sqrt{\frac{SD_w^2}{n_w} + \frac{SD_m^2}{n_m}} \right] \quad (3.21)$$

Für Frauen und Männer wurden die p-Werte p_w und p_m ebenfalls mit der Funktion *T.TEST* mit Microsoft Excel 2013 bestimmt.

Korrelationsuntersuchungen und Korrelationskoeffizient

Mit dem Korrelationskoeffizient nach Pearson [89] wurde untersucht, ob zwischen den FF-Werten in den evaluierten pBAT ROIs und der Rückentemperatur (RT) der Probanden eine Korrelation vorliegt. Der Korrelationskoeffizient r_{FFRT} berechnet sich mit folgender

Formel, wobei \bar{FF} und \bar{RT} die entsprechenden Mittelwerte der zu untersuchenden Datenmengen der FF-Werte und der gemittelten Rückentemperaturen sind:

$$r_{FFRT} = \frac{\sum_{i=1}^n (FF_i - \bar{FF}) \cdot (RT_i - \bar{RT})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (FF_i - \bar{FF})^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (RT_i - \bar{RT})^2}} \quad (3.22)$$

Zusätzlich wurden folgende Korrelationen untersucht, die ebenfalls mit Gleichung 3.22 bestimmt wurden:

- $r_{FFRT \rightarrow Vol}$: Korrelation zwischen m_{FFRT} und evaluiertem pBAT Volumen.
- $r_{FFRT \rightarrow Alter}$: Korrelation zwischen m_{FFRT} und Alter der Probanden.
- $r_{FFRT \rightarrow BMI}$: Korrelation zwischen m_{FFRT} und BMI der Probanden.
- $r_{BMI \rightarrow Vol}$: Korrelation zwischen BMI der Probanden und evaluiertem pBAT Volumen.
- $r_{Alter \rightarrow Vol}$: Korrelation zwischen Alter der Probanden und evaluiertem pBAT Volumen.

Für $|r| > 0,5$ wurden die Daten als korreliert klassifiziert.

3.3.8 Evaluierung der Registrierung

Um ein Maß für die Qualität des FSFDemons Registrieralgorithmus abzuschätzen, wurden die Transformationen $T_{FSF,i}$, welche aus der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Registrierung entstanden sind, evaluiert. Dazu wurde das MITK Plugin *Point Set Interaction* verwendet. Damit lassen sich bestimmte Orientierungspunkte setzen. Im Rahmen der Auswertung wurden fünf Positionen $X = \{x_i | i = 1..5\}$ von einem Radiologen auf den Wasser-Targetbildern $D_{T,W,j}$ (Anzahl der Probanden, $j = 1..10$) der Probanden gesetzt. Diese anatomischen Landmarken²⁴ sind in Abbildung 3.17 dargestellt. Folgende Landmarken wurden gewählt, wobei berücksichtigt wurde, dass diese sich nicht über mehrere Bildschichten erstrecken und nicht bewegungsanfällig sind:

- L₁: Gelenkspalt des rechten Schlüsselbeins.
- L₂: Abzweigung der linken Halsschlagader des Aortenbogens.
- L₃: Gelenkspalt links, costo-vertebral des 1. Brustwirbelkörpers.
- L₄: Dornfortsatz des 7. Halbwirbelkörpers (processus spinosus).
- L₅: Seitlicher Knochenvorsprung des linken Oberarmknochens (tuberculum majus humeri).

²⁴Eine anatomische Landmarke ist ein Orientierungspunkt im menschlichen Körper, der markant ist und einen hohen Wiedererkennungswert hat. Die ursprüngliche Herkunft des Wortes *Landmarke* stammt aus der Luft- und Schifffahrt und beschreibt topographische Objekte, die der Orientierung und Navigation dienen.

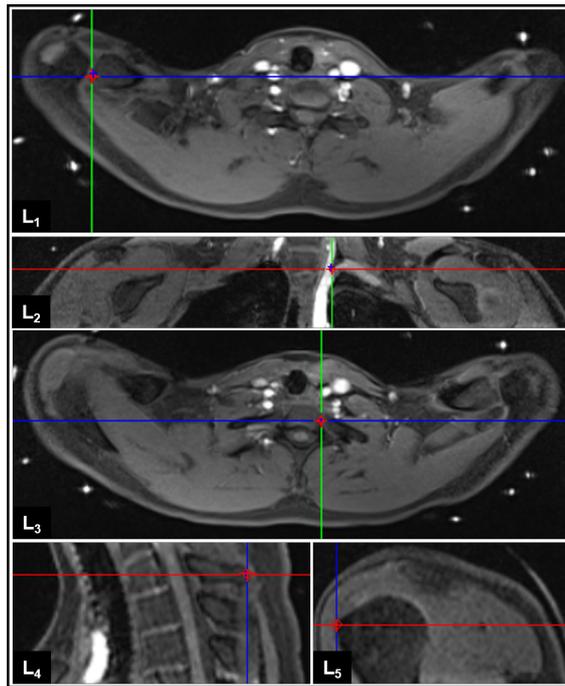


Abbildung 3.17: Anatomische Positionen der Landmarken L_1 - L_5 .

Evaluierungsprozess Für jeden Probanden j wurden auf zwei unregistrierten Wasser-Datensätzen $D_{M1,W,j}$ und $D_{M2,W,j}$ dieselben Positionen $X_{M1} = \{x_{i,M1} | i = 1..5\}$ und $X_{M2} = \{x_{i,M2} | i = 1..5\}$ gesetzt. Dabei ist $D_{M1,W,j}$ der dritte gemessene Zeitpunkt und $D_{M2,W,j}$ der drittletzte gemessene Zeitpunkt.

Die Transformationen $T_{FSF,i}$ der Bildregistrierungen wurden mit dem MITK Plugin *Match Point Mapper* auf die Positionen X_{M1} und X_{M2} angewendet²⁵. Zur Evaluierung des FSFDemons Algorithmus wurden zum Einen die Abstandsvektoren $\Delta \mathbf{s}_i = \mathbf{x}_{i,M1/2} - \mathbf{x}_i$ für jede Landmarke L_i und zum Anderen der Median $M_{x/y/z}$ für die Komponenten jeder Landmarke bestimmt. Zudem wurde überprüft, ob der FSFDemons Algorithmus einen Drift in eine bestimmte Raumrichtung aufweist, wozu die mittleren Abweichungen $\Delta \mathbf{m}$ für jede Raumrichtung (x,y,z) bestimmt wurde.

²⁵Das Vorgehen hier ist analog zur Anwendung der Transformationsvorschriften $T_{FSF,i}$ auf die Fettdatensätze, wie in Abschnitt 3.3.5 beschrieben.

4 Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit ist zum einen die Bestimmung der NMR-Eigenschaften des braunen und weißen Fettgewebes und zum anderen deren Unterscheidung im Menschen mittels MR-Bildgebung. Dieses Kapitel gliedert sich in fünf Teilabschnitte. Zunächst werden in Kapitel 4.1 die *in vitro* Messergebnisse des Mäusefettgewebes vorgestellt, welche als Grundlage zur Datenanalyse der darauffolgenden *in vivo* Messungen dienen. Der zweite Teil (Kapitel 4.2) umfasst die Darstellung der durchgeführten Machbarkeitsstudie, in der mit Hilfe eines entwickelten Messprotokolls die Kälteaktivierung von pBAT im Menschen untersucht wurde. Im dritten Teil (Kapitel 4.3) werden die aufgenommenen Probandendaten statistisch analysiert und danach der Registrieralgorithmus evaluiert (3.3.8). Schließlich wird im letzten Teilabschnitt (Kapitel 4.5) eine erste *in vivo* Vergleichsmessung des entwickelten Messprotokolls bei einer Magnetfeldstärke von 7 T aufgeführt. Durch die erstmalige zeitaufgelöste *in vivo* Machbarkeitsstudie zur Untersuchung der Kälteaktivierung von menschlichem pBAT mittels MR-Bildgebung konnten Informationen gewonnen werden, die der künftigen Untersuchung und Behandlung von Stoffwechselkrankheiten dienen können.

Teile der Arbeit sind in [33] publiziert und werden in Anlehnung an diese präsentiert und weiter ausgeführt. Die Mittelwerte, die in diesem Kapitel und in den jeweiligen Tabellen angegeben sind, wurden als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (std) bestimmt.

4.1 NMR Eigenschaften von *in vitro* Mäusefettgewebeproben

4.1.1 14 T NMR Spektroskopie

Abbildung 4.1 zeigt die Resultate der 14T NMR-Spektroskopie. Für die Mäusegruppe, welche bei Raumtemperatur gehalten wurde, als auch für die 4°C-Gruppe, ist der Fettgehalt für abdominales, inguinales und braunes Fettgewebe gleich. Im Gegensatz dazu unterscheidet sich der Wassergehalt in den verschiedenen Geweben. Während der Wassergehalt im abdominalen Fettgewebe der Raumtemperatur-Gruppe (ART) als auch der 4°C-Gruppe (A4C) gleich bleibt, ist der Wassergehalt des inguinalen Fettgewebes der 4°C-Gruppe (I4C) erhöht im Vergleich zu dem der Raumtemperatur-Gruppe (IRT). Auch in braunem Fettgewebe zeigt sich ein höherer Wasseranteil im Gewebe der 4°C-Gruppe (B4C) als im Gewebe der Raumtemperatur-Gruppe (BRT). Die quantifizierten Fettverhältnisse (Gleichung 3.1) sind Tabelle 4.1 zu entnehmen.

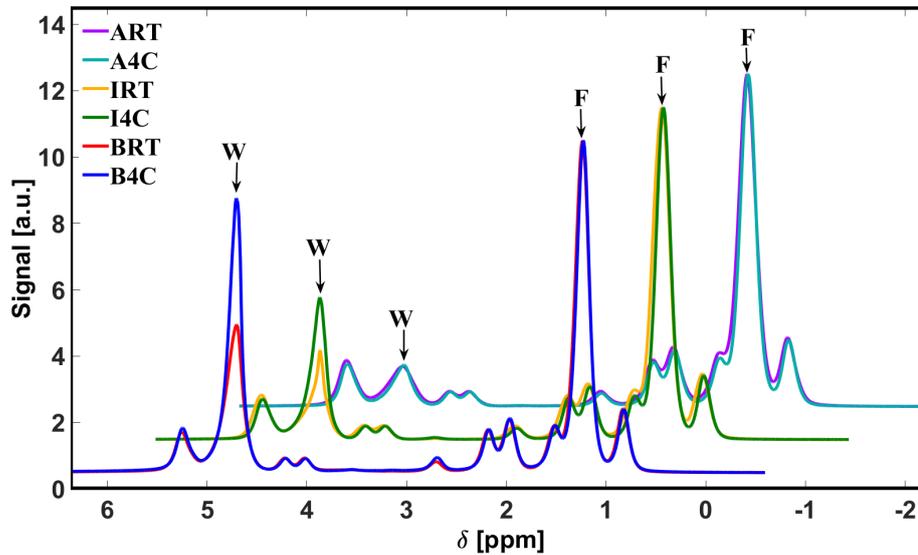


Abbildung 4.1: Spektrum der 14T Messung für die *in vitro* Proben des Mäusefettgewebes der Raumtemperatur-Gruppe (RT-Gruppe) und der 4°C-Gruppe. Untersucht wurden die Spektren von braunem (BAT), inguinalem weißem (iWAT) und abdominalem weißem (aWAT) Fettgewebe.

FF _{14T} [%]	BAT	iWAT	aWAT
RT-Gruppe	68	73	77
4°C-Gruppe	55	67	77

Tabelle 4.1: Fettverhältnisse (FF) der MRS-Messung, bestimmt für braunes Fettgewebe (BAT), inguinales weißes Fettgewebe (iWAT) und abdominales weißes Fettgewebe (aWAT). Jeder prozentuale FF-Wert wurde für das Fettgewebe der Mäuse bestimmt, die bei Raumtemperatur (RT-Gruppe) und bei 4°C (4°C-Gruppe) lebten.

4.1.2 T₁-Zeiten Bestimmung mit der 7 T Messung

Tabelle 4.2 zeigt die quantifizierten Resultate der T₁-Relaxationszeiten, welche mit der in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen IRSE-Messtechnik bestimmt wurden. Die dazugehörigen p-Werte, resultierend aus dem t-Test (Abschnitt 3.3.7), sind ebenfalls gegeben. Bei den weißen Fettgewebeproben iWAT und aWAT wurden keine signifikanten Unterschiede der T₁-Resultate zwischen der RT- und der 4C-Gruppe beobachtet, wohingegen bei BAT ein signifikanter Unterschied festgestellt wurde.

	$T_{1,4C}$ [ms]	$T_{1,RT}$ [ms]	p-Wert
BAT	411 ± 6	373 ± 45	0,008
iWAT	433 ± 2	434 ± 23	0,665
aWAT	431 ± 3	426 ± 21	0,114

Tabelle 4.2: Mittlere T_1 -Relaxationszeiten der Mäusefettgewebeproben, bestimmt mit einer IRSE-Messtechnik. Die angegebenen Fehler resultieren aus der Standardabweichung. Lediglich die T_1 -Resultate des braunen Fettgewebes (BAT) zeigen signifikante Unterschiede ($p = 0,008$) zwischen der Raumtemperatur (RT-Gruppe) und der 4°C -Gruppe. Bei inguinalem weißem Fettgewebe (iWAT) und abdominalem weißem Fettgewebe (aWAT) wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

4.2 Resultate der *in vivo* Probandenmessungen

4.2.1 Temperaturresultate der *in vivo* Messungen

Während der gesamten Messzeit wurden Temperaturdaten aufgenommen, um die Körper- und Hauttemperatur am Rücken der Probanden zu überwachen. Zusätzlich wurden Temperaturdaten am Wasserbad sowie direkt im Wasser am Westenein- und ausgang ausgelesen. Dadurch konnte sicher gestellt werden, dass die am Wasserbad eingestellte Temperatur und folglich die Wassertemperatur am Westeneingang dem vorgegeben Temperaturprofil (Abschnitt 3.3.3, Abbildung 3.12) folgen. Die mittlere Raumtemperatur aller Messungen im Scannerraum betrug $(23,6 \pm 0,1)^\circ\text{C}$.

Temperaturprofil der Probanden

Abbildung 4.2 (a) zeigt exemplarisch das Temperaturprofil für Probandin S10. Die Temperaturprofile aller Probanden der Messungen A sind dem Anhang A (Abbildung A.1) zu entnehmen. Der Sollwert der Wassertemperatur für die entsprechenden Temperaturphasen wird durch den Verlauf der schwarz-gestrichelten Kurve dargestellt. Die im Wasserbad intern ausgelesene Temperatur (lila) folgt dem eingestellten Temperaturverlauf. An dem Übergang der Start- zur Kältephase war eine mittlere Zeitverzögerung von $\Delta t_{\text{start} \rightarrow \text{cool}} = (1,6 \pm 0,4)$ min und an dem Übergang der Kälte- zur Wärmephase von $\Delta t_{\text{cool} \rightarrow \text{warm}} = (11,9 \pm 0,5)$ min zu beobachten.

Die Wassertemperaturen am Westenein- und ausgang zeigen einen parallelen Verlauf, wobei sich die Absolutwerte beider Parameter unterscheiden. Die Temperatur T_{aus} am Westenausgang war während allen drei Phasen höher als die Temperatur T_{ein} am Westeneingang. Ausschließlich bei vier Probanden (S01, S02, S04 und S10) konnte während der Wärmephase eine höhere Eingangstemperatur T_{ein} beobachtet werden. Detaillierte Ergebnisse zu den daraus resultierenden Wärmeüberträgen zwischen den Probanden und dem Wasserkreislauf sind am Ende dieses Abschnitts 4.2.1 aufgeführt.

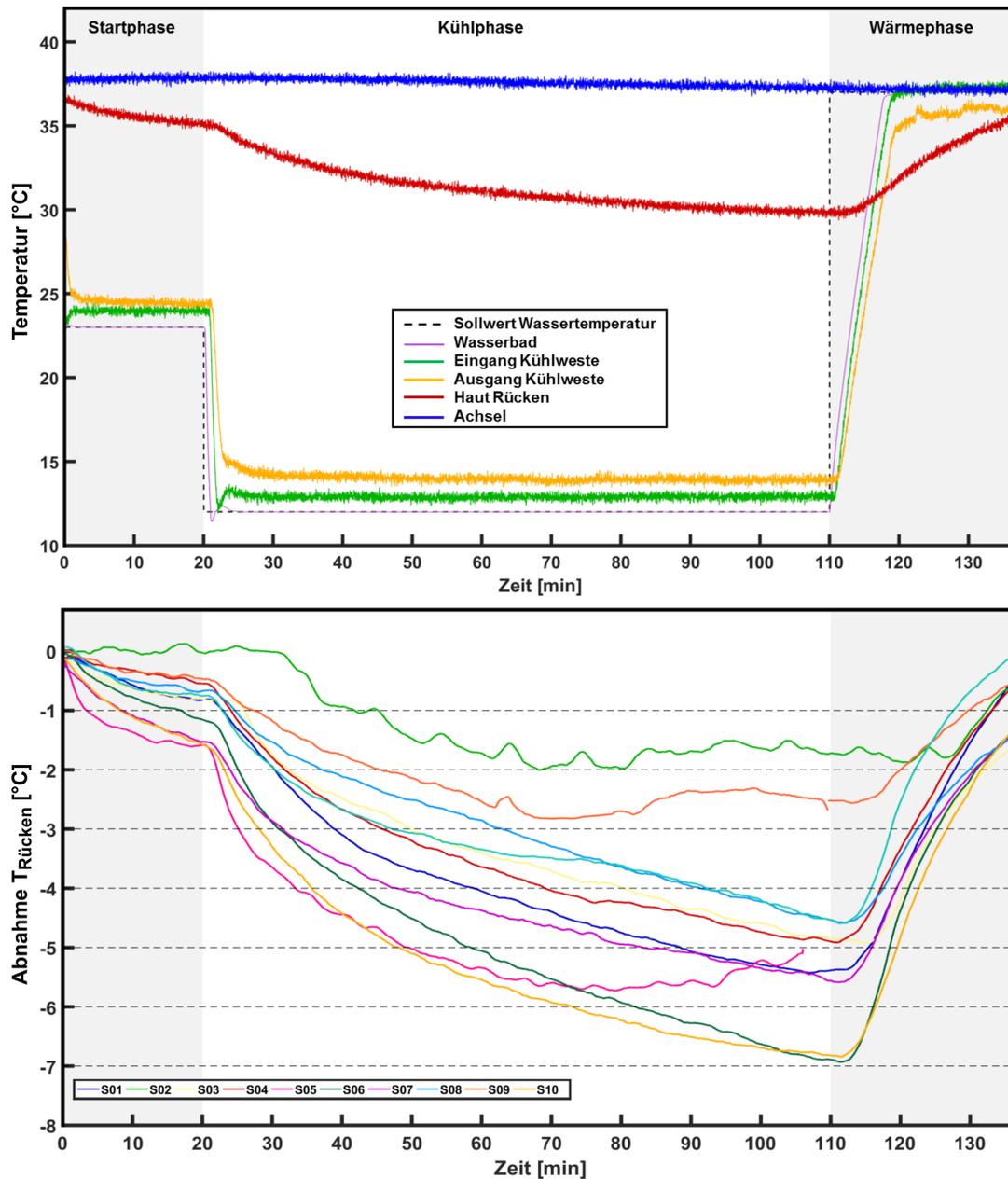


Abbildung 4.2: (a) Temperaturprofil exemplarisch dargestellt für Probandin S10. Die drei Temperaturphasen Startphase (grauer Hintergrund), Kühlphase (weißer Hintergrund) und Wärmephase (grauer Hintergrund) sowie der entsprechende Sollwert der Wassertemperatur im Kreislauf (schwarzgestrichelte Linie) sind zu erkennen. Die Wassertemperaturen ausgelesen im Wasserbad (lila), am Westenein- (grün) und Ausgang (gelb) sind ebenfalls dargestellt. Die am Probanden gemessene Hauttemperatur auf dem Rücken wird durch die rote, die gemessene Temperatur unter der Achsel (Referenz zur Körpertemperatur) durch die blaue Kurve illustriert. (b) Abnahme der auf dem Rücken der Probanden gemessenen Hauttemperatur $T_{\text{Rücken}}$. Die Temperaturwerte $T_{\text{Rücken}}$ zum Startzeitpunkt bei 0 min wurden auf Null gesetzt und in einem Intervall von 111 Datenpunkten gemittelt. Die horizontalen Linien kennzeichnen die Abnahme von $T_{\text{Rücken}}$ in -1°C -Schritten. Proband S05 hat die Messung nach 105 min beendet.

Achseltemperatur Die Messung der Achseltemperatur, zur Abschätzung für die Körpertemperatur der Probanden, zeigt einen konstanten Verlauf über die gesamte Messzeitdauer mit $T_{\text{body}} = (37,2 \pm 0,9)^{\circ}\text{C}$. Die Daten der Probanden S02 und S03 wurden zur Ermittlung des Mittelwertes ausgeschlossen, da die Messsonde während der Messung verrutscht war.

Rückentemperatur Der Verlauf der Rückentemperatur $T_{\text{Rücken}}$ der Probanden ist in Abbildung 4.2 (b) dargestellt. Um die Abnahme von $T_{\text{Rücken}}$ über die Zeit beobachten zu können, wurden die Temperaturwerte am Messzeitstartpunkt auf Null gesetzt. Die Abnahme von $T_{\text{Rücken}}$ zeigt einen ähnlichen Verlauf für die Probanden, der sich in den Absolutwerten unterscheidet. Die unterschiedlich starken Abnahmen der Rückentemperatur im Bereich $\Delta T_{\text{Rücken},\Delta} = [-4,5; -7,0]^{\circ}\text{C}$ zeigen die individuellen Reaktionen der Probanden auf die Temperaturwechsel. Ausgenommen hierbei wurden die Probanden S02 und S09, da die Temperatursonde während deren Messungen verrutscht war.

Während der Start- und Kühlphase wurde bei allen Probanden eine Abnahme der Rückentemperatur $T_{\text{Rücken}}$ beobachtet. Zu Beginn der Wärmephase trat zunächst ein andauernder Temperaturabfall von $T_{\text{Rücken}}$ auf, bevor ein erneuter Anstieg beobachtet werden konnte. Am Ende der Messung wurde bei keinem der Probanden der Startwert $T_{\text{Rücken},0}$ erreicht. Die mittleren Abnahmen der Rückentemperaturen zwischen den Temperaturphasen sind der Tabelle 4.3 zu entnehmen. Individuelle quantifizierte Temperaturresultate für T_{body} und $\Delta T_{\text{Rücken},\text{min}}$ sind im Anhang in Tabelle A.1 aufgeführt.

$^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{Rücken},0}$	$\Delta T_{\text{start} \rightarrow \text{cool}}$	$\Delta T_{\text{cool} \rightarrow \text{warm}}$	$\Delta T_{\text{warm} \rightarrow \text{end}}$	T_{end}
MW \pm std	$35,7 \pm 0,7$	$-0,8 \pm 0,4$	$-3,8 \pm 1,0$	$3,7 \pm 1,3$	$31,3 \pm 0,9$

Tabelle 4.3: Mittlere Änderungen der Rückentemperatur $T_{\text{Rücken}}$. Die Daten der Rückentemperatur wurden zu Beginn ($T_{\text{Rücken},0}$) und am Ende (T_{end}) der Messung gemittelt. Zudem wurden die Änderungen der Rückentemperatur während der Startphase ($\Delta T_{\text{start} \rightarrow \text{cool}}$), während der Kühlphase ($\Delta T_{\text{cool} \rightarrow \text{warm}}$) und während der Wärmephase ($\Delta T_{\text{warm} \rightarrow \text{end}}$) gemittelt. Der gerätespezifische Fehler des Temperaturgerätes beträgt nach Herstellerangaben $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Wassertemperatur am Westenein- und Westenausgang Während der Startphase war T_{aus} um $\Delta T_{\text{start}} = (0,7 \pm 0,1)^{\circ}\text{C}$ höher als T_{ein} . Dieses Verhalten zeigt sich auch während der Kühlphase mit einer Differenz von $\Delta T_{\text{cool}} = (1,3 \pm 0,1)^{\circ}\text{C}$. Während der Wärmephase zeigen sich unterschiedliche Verhalten der Temperaturen T_{ein} and T_{aus} in Abhängigkeit des jeweiligen Probanden. Für sechs Probanden (S03, S05-S09) wird eine andauernde höhere Temperatur T_{aus} mit $\Delta T_{\text{warm}}^{+} = (0,1 \pm 0,1)^{\circ}\text{C}$ beobachtet. Dahingegen zeigen die Probanden S01, S02, S04 und S10 eine höhere Eingangstemperatur T_{ein} mit $\Delta T_{\text{warm}}^{-} = (-0,6 \pm 0,1)^{\circ}\text{C}$.

Wärmeübertrag zwischen Probanden und Wasserkreislauf

Wie im vorherigen Abschnitt erwähnt, wurde zwischen den beiden Wassertemperaturen T_{ein} und T_{aus} am Westenein- und ausgang eine Differenz beobachtet.

Aus diesen Temperaturdifferenzen lässt sich ein Wärmeübertrag zwischen den Probanden und der Kühlweste abschätzen. Die Temperaturdifferenz durch die Isolierung¹ (zwischen der Phantomoberfläche und der Kühlweste) war $\Delta T_{\text{Ph} \rightarrow \text{Weste}} = (3,9 \pm 0,7) \text{ K}$, woraus ein Wärmeübertrag² von $Q_{\text{Isolierung}} = (16,5 \pm 2,1) \text{ W}$ resultiert. Mit Gleichung 3.7 ergeben sich demnach die Werte $Q_{\text{start,Phantom}} = (8 \pm 3) \text{ W}$, $Q_{\text{cool,Phantom}} = (24 \pm 4) \text{ W}$ und $Q_{\text{warm,Phantom}} = (-6 \pm 3) \text{ W}$ für die Phantommessung. Diese werden, wie in Kapitel 3.3.4 beschrieben, von den unkorrigierten Wärmeübertragungswerten $Q_{\text{start/cool/warm}}$ subtrahiert. Daraus ergeben sich die korrigierten Wärmeübertragungswerte $Q'_{\text{start/cool/warm}}$. Die detaillierten Resultate sind für jeden Probanden in Tabelle 4.4 aufgeführt. Das Temperaturprofil der Phantommessung ist dem Anhang in Abbildung A.2 zu entnehmen.

Abbildung 4.3 zeigt die grafische Illustration der korrigierten Wärmeübertragungswerte in Form eines Balkendiagramms. Hier ist deutlich zu erkennen, dass während der Start- und Kühlphase die korrigierten Werte $Q'_{\text{start/cool}}$ für jeden Probanden positiv sind, sprich dass die Wassertemperatur am Westenausgang höher als am Westeneingang war. Während der Wärmephase spiegeln sich die im vorherigen Abschnitt aufgeführten variierenden Temperaturdifferenzen $\Delta T_{\text{warm}}^{+/-}$ wieder. Für die sechs Probanden S03, S05-S09 ist Q'_{warm} positiv und demnach die Wassertemperatur am Westenausgang höher als am Westeneingang, während für die übrigen vier Probanden S01, S02, S04 und S10 die Wassertemperatur am Westenausgang niedriger als am Westeneingang ist.

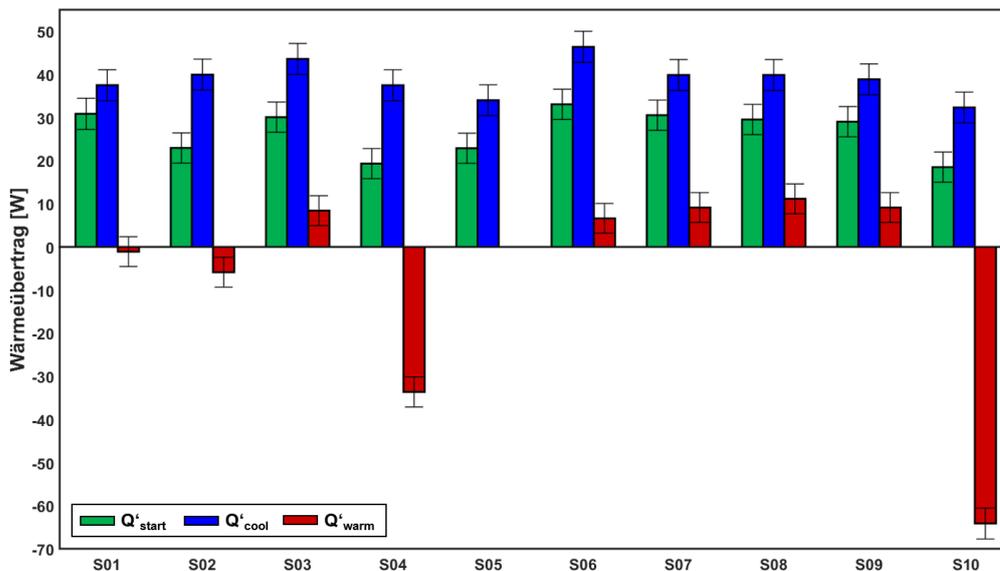


Abbildung 4.3: Balkendiagramm zur Illustration des Wärmeübertrags zwischen den Probanden und der Kühlweste. Die korrigierten Werte Q'_{start} , Q'_{cool} und Q'_{warm} sind für jede Temperaturphase (Startphase (grün), Kühlphase (blau), Wärmephase (rot)) gezeigt. Der Wärmeübertrag, welcher aus der Umgebung mit der Kühlweste resultiert, wurde mit Hilfe einer Phantommessung ermittelt und subtrahiert. Detaillierte Werte für $Q'_{\text{start/cool/warm}}$ sind in Tabelle 4.4 aufgeführt.

¹Der Fehler ergibt sich hier aus $\Delta(\Delta T)_{\text{Ph} \rightarrow \text{Weste}} = \sqrt{(0,5^2 + 0,5^2)} \text{ K}$, wobei 0,5 K die Fehlerangabe des Herstellers ist.

²Der Fehler wurde mit der Gauß-Fehlerfortpflanzung bestimmt.

Proband	ΔT_{start}	Q_{start}	ΔT_{cool}	Q_{cool}	ΔT_{warm}	Q_{warm}
	[°C]	[W]	[°C]	[W]	[°C]	[W]
Phantom	0.5 ± 0.1	8 ± 3	0.8 ± 0.1	24 ± 4	0.2 ± 0.1	-6 ± 3
		---		---		---
S01	0.8 ± 0.1	39 ± 1 31 ± 4	1.2 ± 0.1	61 ± 1 38 ± 4	-0.1 ± 0.1	-7 ± 1 -1 ± 3
S02	0.6 ± 0.1	31 ± 1 23 ± 4	1.3 ± 0.1	64 ± 1 40 ± 4	-0.2 ± 0.1	-12 ± 1 -61 ± 4
S03	0.8 ± 0.1	38 ± 1 30 ± 4	1.3 ± 0.1	67 ± 1 44 ± 4	0.1 ± 0.1	2 ± 1 8 ± 4
S04	0.6 ± 0.1	27 ± 1 19 ± 4	1.2 ± 0.1	61 ± 1 37 ± 4	-0.8 ± 0.1	-40 ± 5 -34 ± 6
S05	0.6 ± 0.1	31 ± 1 23 ± 4	1.2 ± 0.1	58 ± 1 34 ± 4	n.a.	n.a. n.a.
S06	0.8 ± 0.1	41 ± 1 33 ± 4	1.4 ± 0.1	70 ± 1 46 ± 4	-0.1 ± 0.1	1 ± 1 7 ± 4
S07	0.8 ± 0.1	39 ± 1 31 ± 4	1.3 ± 0.1	64 ± 1 40 ± 4	-0.1 ± 0.1	3 ± 1 9 ± 4
S08	0.8 ± 0.1	38 ± 1 30 ± 4	1.3 ± 0.1	64 ± 1 40 ± 4	-0.1 ± 0.1	5 ± 1 11 ± 4
S09	0.7 ± 0.1	37 ± 1 29 ± 4	1.3 ± 0.1	63 ± 1 39 ± 4	-0.1 ± 0.1	3 ± 1 9 ± 4
S10	0.5 ± 0.1	27 ± 1 19 ± 4	1.1 ± 0.1	56 ± 1 32 ± 4	-1.4 ± 0.1	-70 ± 1 -64 ± 4
MW \pm std	0.7 ± 0.1	35 ± 5 27 ± 5	1.3 ± 0.1	63 ± 4 39 ± 4	-0.3 ± 0.5	-13 ± 26 -7 ± 4

Tabelle 4.4: Temperaturdifferenzen $\Delta T_{\text{start/cool/warm}}$ zwischen der Wassertemperatur am Westeneingang T_{ein} und am Westenausgang T_{aus} . Daraus resultieren die Wärmeübertragungswerte zwischen den Probanden mit der Kühlweste und der Umgebung ($Q_{\text{start/cool/warm}}$). Die korrigierten Wärmeübertragungswerte $Q'_{\text{start/cool/warm}}$ wurden mit Hilfe der Phantommessung ermittelt und geben den Wärmeaustausch zwischen den Probanden und der Kühlweste abzüglich der Umgebung an. Abbildung 4.3 zeigt die grafische Illustration der Wärmeübertragungswerte.

4.2.2 Evaluierung der ROIs in pBAT

Aus den Wasser- und Fettbildern, die mit der in Kapitel 3.3.3 erläuterten 2PD-Sequenz aufgenommenen wurden, lassen sich FF-Karten erstellen. Diese FF-Karten geben, normiert auf das gesamte Magnitudensignal von Wasser und Fett, den Fettanteil innerhalb jedes Voxels an. Mit Hilfe des Fettgehaltes und den in Kapitel 3.3.5 angegebenen pBAT Kriterien wurde potentiell braunes Fettgewebe im untersuchten, mediastinalen Bereich der Probanden evaluiert und die erhaltenen Resultate wurden mit subkutanem Fettgewebe und Muskelgewebe verglichen.

Aufgenommenes 3D Volumen des oberen Thoraxbereichs

Abbildung 4.4 zeigt beispielhaft für Probandin S01 das mit der 2PD-Sequenz aufgenommene dreidimensionale Thoraxvolumen. Dargestellt sind die jeweiligen Magnitudenbilder des Targetdatensatzes von Wasser und Fett, welche sich mit Hilfe der Formeln, grafisch erläutert in Abbildung 3.13 (b), aus den In- und Opposed-Phase Daten ergeben. Je für die Wasser- und Fettbilder ist ein axialer, sagittaler und coronaler Schnitt zu sehen. Das Signal außerhalb des Thorax' ist dem Wasser zuzuordnen, welches durch die Schläuche der Kühlweste zirkuliert. Daraus potentiell resultierende Flussartefakte, welche die weitere Datenauswertung hinsichtlich der Erstellung der FF-Karten stören würden, wurden bei der Messung nicht beobachtet.

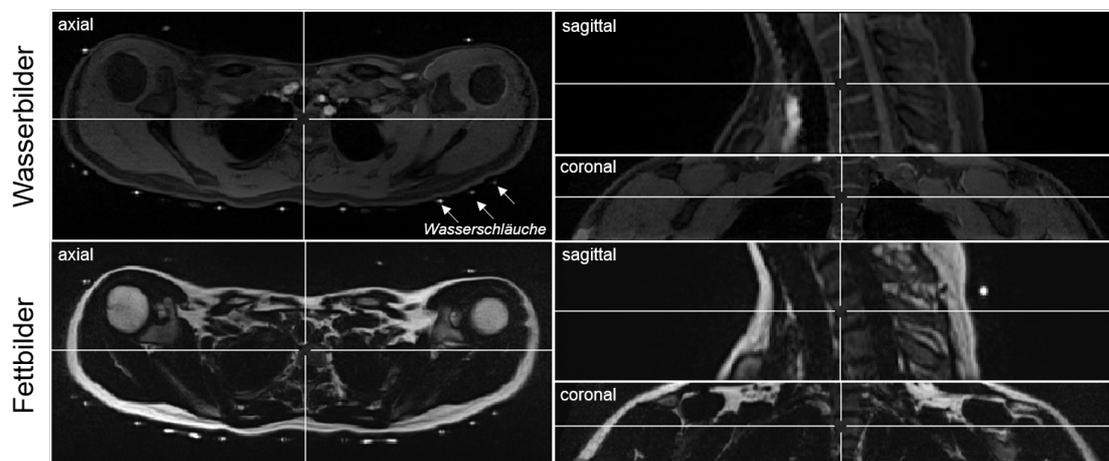


Abbildung 4.4: Wasser und Fettbilder, berechnet aus den In- und Opposed-Phase Daten der verwendeten 2-Punkt-Dixon-Sequenz beispielhaft für Probandin S01. Für jeden Datensatz ist ein axialer, sagittaler und coronaler Schnitt zu sehen. Das Signal des Wassers, welches durch die Schläuche der Kühlweste zirkuliert, ist um den Thorax zu sehen (weiße Pfeile). Das weiße Kreuz auf der axialen Schicht kennzeichnet die Positionen der sagittalen und der coronalen Schicht.

Segmentierung des Thoraxbereichs

Das auf den MR-Bildern zu sehende Rauschen, welches während einer MR-Messung innerhalb des FOV, aber außerhalb des zu untersuchenden Volumens, auftritt, wird für weitere Datenanalysen ausgeschlossen. Um dieses Rauschen außerhalb des Thorax' und innerhalb der Lunge zu entfernen, wurde, wie in Kapitel 3.3.5 beschrieben, eine Thoraxsegmentierung vorgenommen. Eine beispielhafte Segmentierung ist in Abbildung 4.5 für alle drei Orientierungen zu sehen. Die sich durch die Segmentierung ergebende binäre Maske wurde auf die im Folgenden erstellten FF-Karten angewendet, wodurch nur die FF-Werte innerhalb des zu untersuchenden Thoraxvolumens berücksichtigt wurden. Die gezeigten Beispielschichten sind analog zu Abbildung 4.4 gewählt.



Abbildung 4.5: Mit MITK erstellte Binärmaske zur Thoraxsegmentierung. Dargestellt ist ein axialer, sagittaler und coronaler Schnitt beispielhaft von Probandin S01. Angewendet auf die Fettverhältnis (FF)-Daten der Probanden lässt sich mittels der Segmentierung unerwünschtes Rauschen innerhalb der Lunge und außerhalb des Thorax' entfernen, welches für die weitere Datenauswertung nicht benötigt wird. Das weiße Kreuz auf der axialen Schicht kennzeichnet die Positionen der sagittalen und coronalen Schicht.

Resultierende FF-Karten

Nachdem die Magnituden-Datensätze der Wasser- und Fettbilder mittels des in Kapitel 3.3.5 beschriebenen FSFDemons Algorithmus auf den Targetdatensatz registriert wurden, konnte für jeden Zeitpunkt der Probandenmessungen eine FF-Karte (Gleichung 3.9) erstellt werden. Für jeden Probanden wurde das Rauschen in der Lunge und außerhalb des Thorax' durch Multiplikation³ der Thoraxsegmentierung (Abbildung 4.5) mit den unsegmentierten FF-Karten entfernt. Abbildung 4.6 zeigt exemplarisch für Probandin S01 die segmentierte FF-Karte des ersten Zeitpunkts in Graustufen (a) und farbkodiert⁴ (b). Im Vergleich zu den Graustufen, welche die Anatomie besser erkennen lassen, ermöglicht die Farbkodierung Gewebe mit unterschiedlichen Fettanteilen genauer abzugrenzen, was für die spätere Segmentierung von pBAT hilfreich ist.

Auf den FF-Karten in Abbildung 4.6 ist deutlich zu erkennen, dass der Fettanteil in subkutanem Fettgewebe und im Knochen die höchsten FF-Werte ($FF \geq 0,81$) im Vergleich zum

³Hierbei ist zu beachten, dass die Multiplikation keine Matrixmultiplikation darstellt. Die Matrixeinträge der FF-Karten werden pixelweise mit der binären Thoraxsegmentierung multipliziert. Sei A die Matrix einer FF-Karte der Dimension $(216 \times 460 \times 64)$ und B die binäre Thoraxsegmentierung in derselben Dimension. Dann folgt für die resultierende FF-Karte \hat{A} ohne Rauschen: $\hat{A}_{i,j,k} = A_{i,j,k} \cdot B_{i,j,k}$ wobei $B \in \{0, 1\}$.

⁴Hierfür wurde die MATLAB Farbskala *Jet* verwendet.

umliegenden Gewebe zeigt. Der niedrigste Fettanteil ist in Muskelgewebe ($FF \leq 0,11$) zu erkennen.

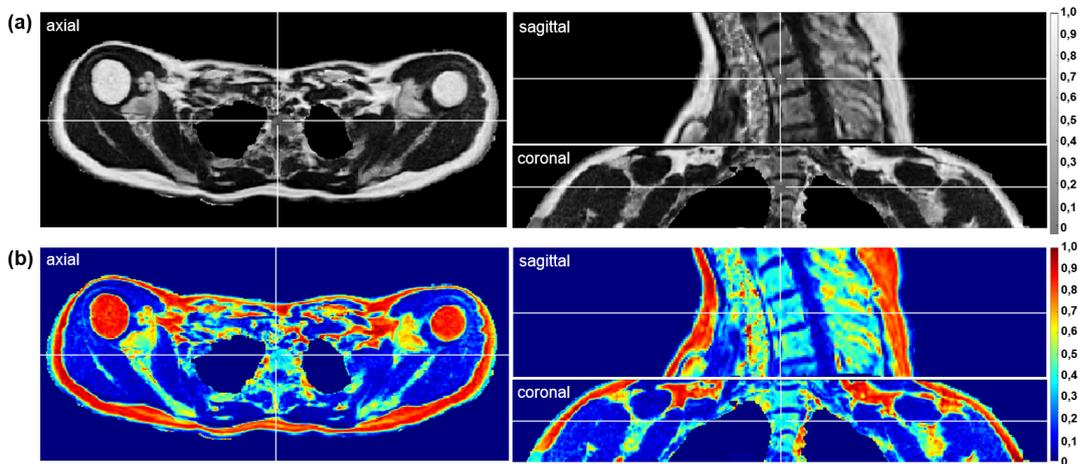


Abbildung 4.6: Fettverhältnis (FF)-Karten nach Anwendung der Thoraxsegmentierung, resultierend aus den Wasser- und Fettdatensätzen, beispielhaft für Probandin S01. Gezeigt ist jeweils eine axiale, sagittale und coronale Schicht in Grauwerten (a) und farbkodiert (b). Der Fettgehalt ist in subkutanem Fett am höchsten und im Muskelgewebe am niedrigsten. Die Schichten sind analog zu den Abbildungen 4.4 und 4.5 gewählt. Das weiße Kreuz auf der axialen Schicht kennzeichnet die Positionen der sagittalen und der coronalen Schicht.

Anatomische Positionen der ROIs pBAT, SAT und Muskelgewebe

Abbildung 4.7 zeigt beispielhaft eine axiale Schicht einer FF-Karte für Probandin S01, welche die anatomischen Positionen der evaluierten ROIs in pBAT (rot), SAT (blau) und Muskelgewebe (gelb) zeigt. Die Positionen der pBAT ROIs resultieren aus der Anwendung der in Kapitel 3.3.5 genannten Kriterien. Die Voxel, welche die genannten Kriterien erfüllten, wurden als pBAT über die Zeit ausgewertet. Die ROIs für SAT und Muskelgewebe sind hier schematisch gezeigt und werden in Abschnitt 4.2.3 genauer beschrieben.

In den folgenden Unterabschnitten werden zunächst die FF-Resultate der pBAT ROIs in den einzelnen Phasen aufgeführt, gefolgt von den FF-Resultaten der ROIs in SAT und Muskelgewebe. Eine Übersicht der einzelnen mittleren FF-Werte in den drei Gewebeararten wird in Abbildung 4.15 für jeden Probanden am Ende des Abschnitts dargestellt und verglichen.

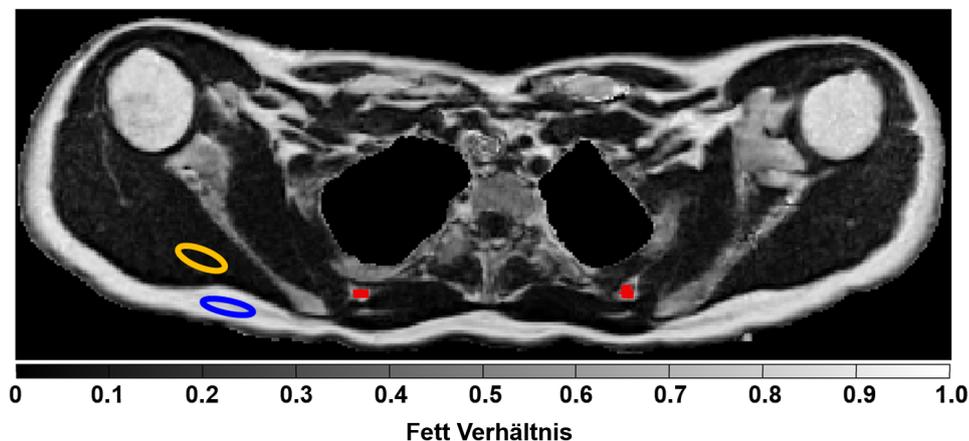


Abbildung 4.7: Exemplarische Fettverhältnis (FF)-Karte von Probandin S01 im axialen Schnitt. Die anatomischen Positionen der ausgewerteten Regionen (ROI) von potentiell braunem Fettgewebe (pBAT, rot), subkutanem Fettgewebe (SAT, blau) und Muskelgewebe (gelb) sind gekennzeichnet. Das Rauschen in den Lungenflügeln und außerhalb des Thorax' wurde segmentiert.

Evaluierung der pBAT ROIs nach Anwendung der pBAT Kriterien

Volumina der evaluierten pBAT ROIs Die evaluierten Volumina der pBAT ROIs unterscheiden sich deutlich (Abbildung 4.8). Das mittlere ausgewertete Volumen liegt bei $(1,31 \pm 1,43)$ ml, wobei das größte pBAT Volumen bei Probandin S03 mit 4,73 ml ($n = 2736$ Voxel) und das kleinste bei Proband S06 mit 0,07 ml ($n = 38$ Voxel) ausgewertet wurde. Die einzelnen quantifizierten Volumina sind im Anhang in Tabelle B.3 nachzuvollziehen. Auf eine Fehlerangabe wurde hier verzichtet. Für nähere Erläuterungen sei an dieser Stelle auf die Diskussion in Kapitel 5.5 verwiesen.

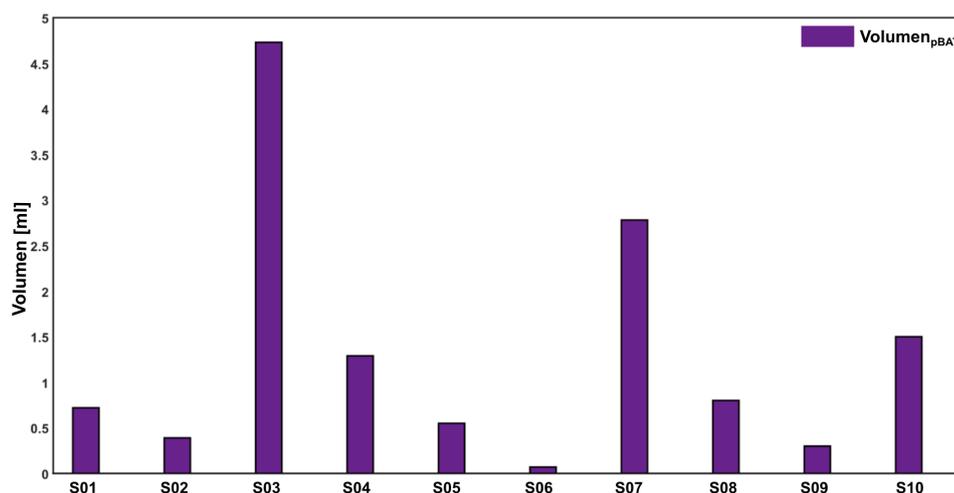


Abbildung 4.8: Evaluerte pBAT Volumina der Probanden, dargestellt als Balkendiagramm.

Verteilung der evaluierten pBAT Volumina entlang der Wirbelsäule Abbildung 4.9

(a) zeigt die Verteilung der evaluierten pBAT ROIs entlang der z-Achse, was anatomisch betrachtet entlang der Wirbelsäule der Probanden bedeutet. In Abbildung 4.9 (b) ist die Position des 3D Volumens (Rechteck, lila) und demnach des anatomisch untersuchten Bereichs im Zusammenhang mit den entsprechenden Schichtnummern dargestellt. Die Anzahl der kälteaktivierten pBAT Voxeln pro Schicht des aufgenommenen 3D Volumens ist als Histogramm dargestellt. Damit wird gezeigt, wie sich die pBAT Volumina (Abbildung 4.8) anatomisch verteilen. Mit der Abbildung wird ebenfalls deutlich, dass das pBAT Kriterium ($N \geq 15$ zusammenhängende Pixel), aufgeführt in Abschnitt 3.3.5, erfüllt ist.

Durch Vergleichen der Verteilungen fällt auf, dass bei den Probanden S04, S05, S07, S08 und S10 mehr kälteaktivierte pBAT Voxel im Halsbereich auftreten und die Anzahl entlang der Wirbelsäule (inferior⁵) geringer wird. Proband S07 zeigt jedoch auch im unteren Slabbereich eine nahezu vergleichbare Anzahl aktivierter pBAT Voxel. Bei Probandin S03 wurde, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, das größte pBAT Volumen ausgewertet. Auffällig ist hier ebenfalls, dass die meisten kälteaktivierten pBAT Voxel im superior⁶ Bereich auftreten und in inferior Richtung abnehmen. Vergleichsweise zu den vorherigen genannten Probanden beginnt die Aktivierung jedoch nicht im Halsbereich sondern eher im mittleren Slabbereich. Die evaluierten pBAT Voxel von Probandin S01 verteilen sich entlang des gesamten Slabs. Unter Berücksichtigung der Lücke zwischen den Schichten 43 und 56 treten mehr kälteaktivierte pBAT Voxel in inferior Richtung auf. Bei den Probanden S02, S06 und S09 ist die Anzahl der evaluierten pBAT Voxel gering, sodass sich schwer ein charakteristisches Muster erkennen lässt.

⁵Die anatomische Richtungsbezeichnung *inferior* (lat. *infra* ‚unter‘) bedeutet ‚unten liegend‘, zu den Füßen hin gerichtet.

⁶Die anatomische Richtungsbezeichnung *superior* (lat. *supra* ‚über‘) bedeutet ‚oben liegend‘, zum Kopf hin gerichtet.

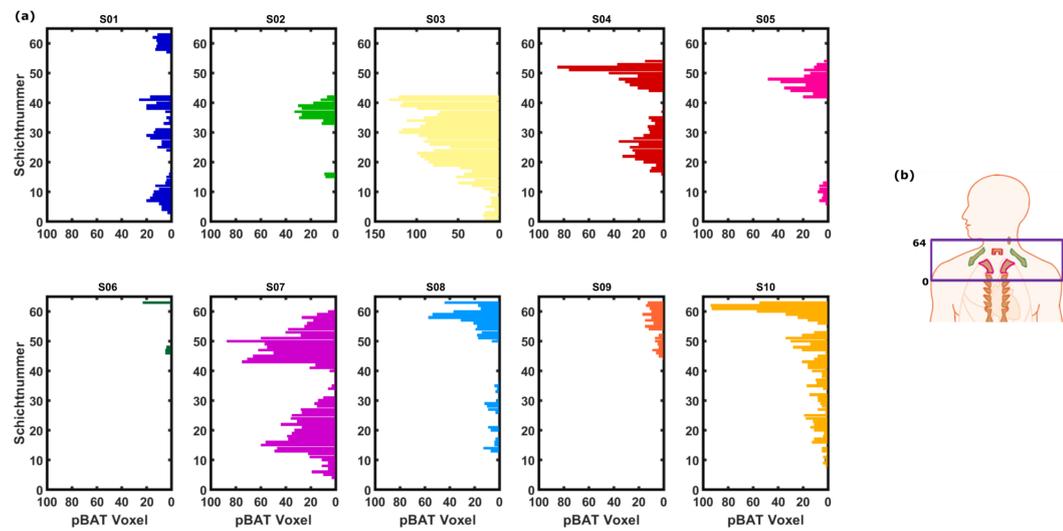


Abbildung 4.9: (a) Histogramm-Darstellung der ausgewerteten Voxel im braunen Fettgewebe (pBAT) der Probanden entlang der Wirbelsäule (z-Achse). Die Skala der Anzahl der pBAT Voxel pro Schicht ist für jeden Probanden außer für Probandin S03 vergleichbar (0 bis 100). Bei Probandin S03 wurde allein die Skala auf 150 erweitert, um die Vergleichbarkeit für die Probanden mit einer geringen Voxelanzahl beizubehalten. (b) Die Schichtnummer wird anatomisch gesehen von unten nach oben gezählt. Das Rechteck (lila) kennzeichnet die Position des Slabs und damit den untersuchten anatomischen Bereich der Probanden. Teile von (b) wurden mit freundlicher Genehmigung von [20] eigenständig erweitert.

FF-Analyse der pBAT ROIs in der Startphase

Tabelle 4.5 zeigt die quantifizierten Resultate in den evaluierten pBAT ROIs während der Startphase. Die mittleren resultierenden FF-Resultate aller Probanden $FF_{\text{start}} = (71 \pm 2)\%$ zu Beginn der Messung und $FF_{\text{base}} = (71 \pm 3)\%$ am Ende der Startphase zeigen keine Veränderung. Wie in Abschnitt 3.3.5 beschrieben, wurde mit Hilfe einer linearen Regression untersucht, ob und wie sich die FF-Werte in den pBAT ROIs ändern. Abbildung 4.10 (a) zeigt die grafische Darstellung der resultierenden Steigungswerte m_{start} während der Startphase. Alle Probanden, ausschließlich Probandin S09, zeigen eine negative Steigung m_{start} . Jedoch konnte nur bei drei der zehn Probanden (S07, S09 und S10) ein signifikanter FF-Abfall ($p_{\text{start}} < 0.001$) in den ausgewerteten pBAT ROIs beobachtet werden. Eine Übersicht aller ermittelten p-Werte ist in Kapitel 4.3, Tabelle 4.11 aufgeführt.

Proband	FF_{start} [%]	FF_{base} [%]	m_{start} [%/h]
S01	71 ± 5	72 ± 6	$-1,2 \pm 2,5$
S02	67 ± 3	65 ± 4	$-5,9 \pm 18,5$
S03	74 ± 6	73 ± 5	$-1,8 \pm 1,1$
S04	71 ± 4	70 ± 5	$-2,2 \pm 1,2$
S05	69 ± 4	68 ± 6	$-0,1 \pm 2,5$
S06	73 ± 3	72 ± 3	$-2,2 \pm 1,9$
S07	72 ± 5	72 ± 5	$-1,3 \pm 0,4$
S08	72 ± 3	73 ± 4	$-0,8 \pm 0,8$
S09	70 ± 4	72 ± 5	$1,4 \pm 1,2$
S10	71 ± 6	71 ± 6	$-2,1 \pm 1,2$
MW \pm std	71 ± 2	71 ± 3	$-1,6 \pm 1,9$

Tabelle 4.5: Quantifizierte Resultate in den evaluierten pBAT ROIs während der Startphase. Die Fettverhältnisse FF_{start} zu Beginn der Messung und FF_{base} am Ende der Startphase, sowie die resultierende Steigung m_{start} aus der linearen Regression sind gegeben. Alle Probanden bis auf Probandin S09 zeigen eine Abnahme der FF in den pBAT ROIs, wobei nur für die Probanden S07 und S10 eine signifikante Abnahme beobachtet wurde. Die grafische Darstellung der Steigungswerte m_{start} ist in Abbildung 4.10 (a) gezeigt. Der Fehler der Steigung resultiert aus dem Fehler der linearen Regression.

FF-Analyse der pBAT ROIs in der Kühlphase

Während der Kühlphase wurde untersucht, ob und inwiefern eine Kälteaktivierung in den pBAT ROIs stattfindet. Die quantifizierten Resultate während der Phase sind in Tabelle 4.6 gegeben. Im Gegensatz zu den mittleren FF-Werten der Probanden während der Startphase zeigen die mittleren Werte $FF_{\text{base}} = (71 \pm 3)\%$ am Ende der Startphase (zu Beginn der Kühlphase) und $FF_{\text{cool}} = (66 \pm 5)\%$ am Ende der Kühlphase einen deutlichen Unterschied. Für jeden Probanden wurde eine signifikante Abnahme ($p_{\text{cool}} < 0.001$) der FF-Resultate in den pBAT ROIs beobachtet. Die grafische Darstellung (Abbildung 4.10) (b) der Steigungen m_{cool} verdeutlicht diese Abnahme der FF-Resultate. Im Mittel resultiert daraus eine negative Steigung von $m_{\text{cool}} = (-2,9 \pm 2,0)\%/h$. Die größte Änderung von FF_{base} zu FF_{cool} wurde bei Probandin S01 und die geringste Änderung bei Proband

S07 beobachtet. Hinsichtlich der Steigungen zeigt Proband S06 die größte und Proband S08 die geringste Abnahme der prozentualen FF-Werte pro Stunde. Für Proband S05 fehlen die letzten beiden Datenpunkte der Kühlphase, sodass die lineare Regression nur auf 16 statt auf 18 Datenpunkte angewendet wurde, da die Messung vorzeitig (nach 110 min) durch den Probanden beendet wurde.

Proband	FF _{base} [%]	FF _{cool} [%]	m _{cool} [%/h]
S01	72 ± 6	59 ± 13	-5,5 ± 2,2
S02	65 ± 4	63 ± 3	-1,4 ± 0,2
S03	73 ± 5	71 ± 7	-2,2 ± 0,7
S04	70 ± 5	68 ± 6	-1,9 ± 0,6
S05	68 ± 6	60 ± 8	-6,1 ± 1,4
S06	72 ± 3	70 ± 4	-1,1 ± 0,7
S07	72 ± 5	71 ± 6	-1,9 ± 0,5
S08	73 ± 4	71 ± 5	-0,8 ± 0,2
S09	72 ± 5	63 ± 8	-5,8 ± 1,5
S10	71 ± 6	69 ± 7	-1,4 ± 0,4
MW ± std	71 ± 3	66 ± 5	-2,9 ± 2,0

Tabelle 4.6: Resultate der mittleren Fettverhältnisse FF_{base} zu Beginn der Kühlphase und FF_{cool} am Ende der Kühlphase in den evaluierten pBAT ROIs. Die quantifizierte Steigung m_{cool} in den pBAT ROIs ist ebenfalls gegeben. Der Fehler der Steigung resultiert aus dem Fehler der linearen Regression. Die Steigungswerte während der Kühlphase sind grafisch in Abbildung 4.10 (b) dargestellt.

FF-Analyse der pBAT ROIs in der Wärmephase

Ziel der Wärmephase war es herauszufinden, ob die FF-Werte in den pBAT ROIs nach einer Abnahme durch die Kälteaktivierung während der Kühlphase wieder ansteigen. Tabelle 4.7 zeigt die Resultate der Probanden. Betrachtet man die Mittelwerte am Ende der Kühlphase (Beginn der Wärmephase) mit FF_{cool} = (71 ± 3) % und am Ende der Wärmephase FF_{warm} = (68 ± 3) %, ist kein Anstieg zu erkennen. Der Mittelwert FF_{warm} liegt noch unterhalb von FF_{cool}. Die Steigungsergebnisse m_{warm} zeigen für die Probanden S01, S03, S06, S08 und S10 eine signifikante (p_{warm} < 0.001, siehe Tabelle 4.11) andauernde FF-Abnahme in den pBAT ROIs und für die Probanden S02, S04, S07 und S09 einen FF-Anstieg. Dieser Anstieg wurde jedoch nur für die Probanden S07 und S09 als signifikant ausgewertet. Abbildung 4.10 (c) zeigt deutlich die unterschiedlichen positiven und negativen Steigungsergebnisse während der Wärmephase. Für Proband S05 liegen während der Wärmephase keine Daten vor, da die Messung wie im vorherigen Abschnitt erwähnt, vorzeitig beendet wurde.

Proband	FF _{cool} [%]	FF _{warm} [%]	m _{warm} [%/h]
S01	59 ± 13	57 ± 16	-19,4 ± 14,7
S02	63 ± 3	64 ± 5	1,7 ± 0,4
S03	71 ± 7	69 ± 6	-2,5 ± 3,5
S04	68 ± 6	67 ± 7	0,9 ± 1,4
S05	60 ± 8	n.a.	n.a.
S06	70 ± 4	69 ± 3	-7,4 ± 5,3
S07	71 ± 6	72 ± 5	2,7 ± 1,9
S08	71 ± 5	72 ± 5	-0,6 ± 1,7
S09	63 ± 8	69 ± 6	13,5 ± 14,5
S10	69 ± 7	69 ± 7	-2,8 ± 3,3
MW ± std	71 ± 3	68 ± 5	-1,6 ± 8,8

Tabelle 4.7: Angabe der mittleren Fettverhältnisse in den evaluierten pBAT ROIs zu Beginn (FF_{cool}) und am Ende (FF_{warm}) der Wärmephase. Die Mittelwerte für alle Probanden sind ebenfalls gegeben. Fünf Probanden (S01, S03, S06, S08 und S10) zeigen eine andauernde, signifikante Abnahme der FF und zwei Probanden (S07 und S09) zeigten einen signifikanten Anstieg der FF-Werte. Für die Probanden S02 und S04 wurde keine signifikante Änderung festgestellt und für Proband S05 lagen keine Daten während der Wärmephase vor, da die Messung nach 110 min beendet wurde. Die Steigungen m_{warm} sind grafisch in Abbildung 4.10 dargestellt.

FF-Übersicht in den evaluierten pBAT ROIs Abbildung 4.10 (d) zeigt für jeden Probanden eine Übersicht der FF-Resultate in den evaluierten pBAT ROIs als Balkendiagramm. Die grafische Darstellung entspricht den Werten zu den Zeitpunkten FF_{start} (grün), FF_{base} (hellblau), FF_{cool} (blau) und FF_{warm} (rot), welche quantifiziert in den Tabellen 4.5, 4.6 und 4.7 angegeben sind. Fünf Probanden (S03, S04, S05, S06 und S10) zeigten eine andauernde Abnahme der FF mit jedem Zeitpunkt, wobei für Proband S05 der letzte Zeitpunkt fehlt. Bei drei Probanden (S01, S08 und S09) steigt der Wert FF_{base} im Vergleich zu FF_{start} zunächst an und nimmt dann zu FF_{cool} hin erst ab. Während bei Probandin S01 der FF-Wert zu FF_{warm} weiter abnimmt, steigt dieser bei den Probanden S08 und S09 wieder an. Dieser FF-Anstieg konnte ebenfalls bei den Probanden S02 und S07 beobachtet werden.

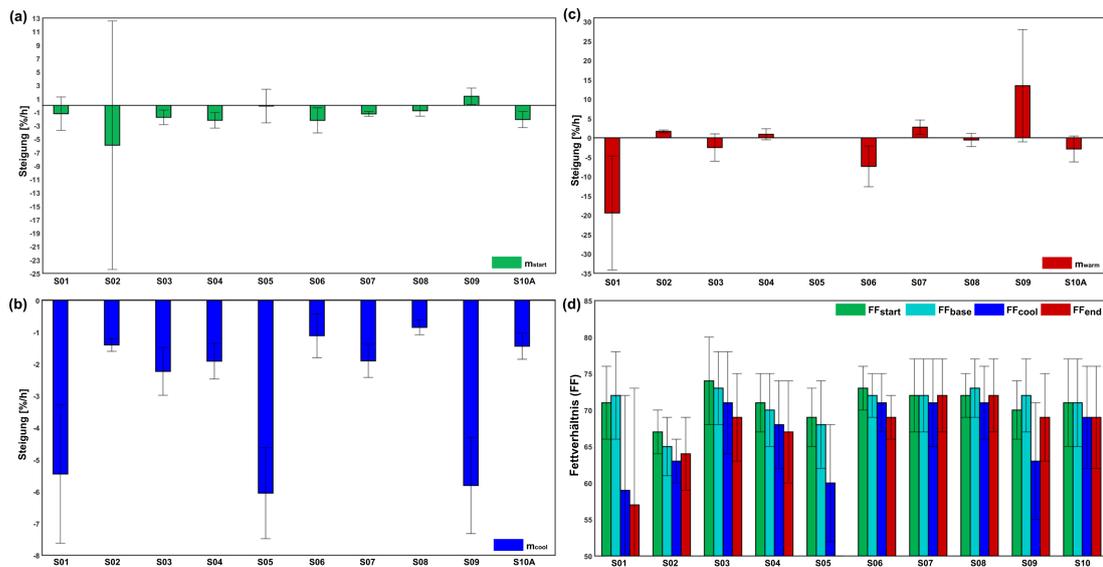


Abbildung 4.10: Grafische Darstellung der Steigungswerte während der Startphase (a, grün), der Kühlphase (b, blau) und der Wärmephase (c, rot) als Balkendiagramm für jeden Probanden. Die Werte für m_{start} , m_{cool} und m_{warm} resultieren aus der linearen Regression, angewendet auf die mittleren Fettverhältnisse (FF) der pBAT ROIs während der entsprechenden Temperaturphase, um zu prüfen, ob sich die FF-Werte in den pBAT ROIs ändern. Eine Übersicht der FF-Werte zu Beginn der Messung (FF_{start}, grün), am Übergang der Start- zur Kühlphase (FF_{base}, hellblau) und am Übergang der Kühl- zur Wärmephase (FF_{cool}, blau) ebenso wie am Ende der Messung (FF_{warm}, rot) in den pBAT ROIs ist für jeden Probanden als Balkendiagramm in (d) dargestellt.

4.2.3 Evaluierung der ROIs in SAT und Muskelgewebe

Anatomische Positionen der SAT und Muskel-ROIs Wie in Kapitel 3.3.5 beschrieben, wurde die SAT ROI auf dem Fett-Targetbild $D_{T,F}$ der Probanden und die ROI im Muskelgewebe auf dem jeweiligen Wasser-Targetdatensatz $D_{T,W}$ segmentiert (mit Beschränkung auf den dorsalen Bereich). Abbildung 4.11 zeigt beispielhaft für Probandin S01 die Positionierung der Muskel ROI und der SAT ROI. Die axiale Schicht ist identisch zu der in Abbildung 4.4, die coronale und die sagittale Schicht resultieren aus der Lage der ROIs (weißes Kreuz).

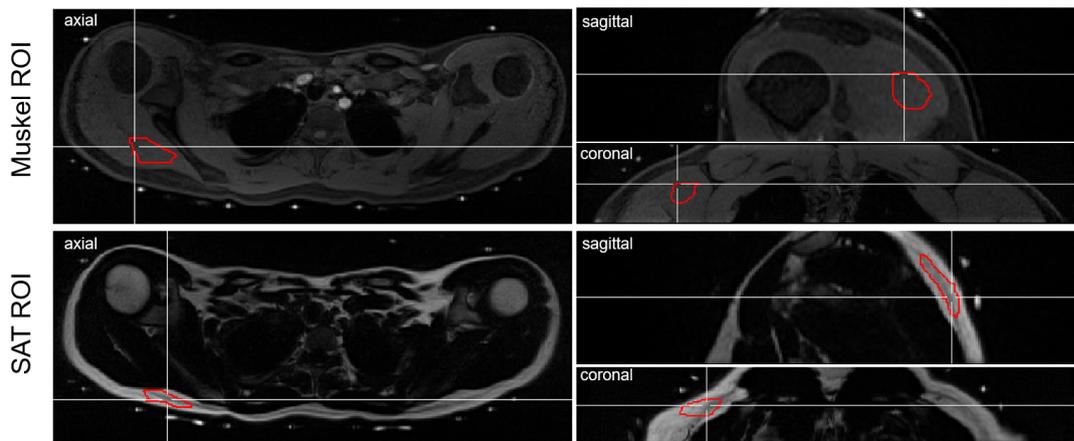


Abbildung 4.11: Anatomische Positionen der ROIs im Muskelgewebe und im subkutanen Fettgewebe, jeweils gezeigt für einen axialen, sagittalen und coronalen Schnitt für Probandin S01. Die ROI im Muskelgewebe wurde auf dem Wasser-Targetdatensatz erstellt. Dabei wurde berücksichtigt, dass ausschließlich Muskelgewebe segmentiert wird und sonstige Gewebestrukturen ausgeschlossen werden. Das weiße Kreuz auf der axialen Schicht kennzeichnet die Positionen der sagittalen und coronalen Schicht. Die SAT ROIs wurden auf dem Fett-Targetdatensatz der Probanden segmentiert.

Volumina der ROIs in SAT und Muskelgewebe Abbildung 4.12 zeigt die ausgewerteten Volumina der ROIs in SAT und Muskelgewebe. Für jeden Probanden bis auf Probandin S01 konnte eine größere ROI durch das Muskelgewebe mit einer mittleren Größe von $(11,62 \pm 8,54)$ ml verglichen zum subkutanen Fettgewebe mit einer mittleren evaluierten Größe von $(5,79 \pm 6,43)$ ml gelegt werden.

SAT ROIs Die größte SAT ROI wurde bei Proband S07 mit $V_{SAT,S07} = 21,79$ ml ausgewertet. Dahingegen zeigte Proband S05 das kleinste SAT Volumen mit $V_{SAT,S05} = 0,82$ ml, was etwa 4% des Volumens von Proband S07 entspricht. Neben Proband S05 zeigten ebenfalls die Probanden S02, S04, S06, S08 und S09 sehr kleine SAT Volumina im Bereich $V_{SAT} = [1,46; 6,68]$ ml. Durch die sehr dünne SAT Schichten wurde die Segmentierung der SAT ROIs bei diesen Probanden erschwert, von denen die männlichen Probanden (S04, S05 und S06) einen sehr muskulösen Körperbau zeigten.

Muskel ROIs Ebenfalls bei Proband S07 konnte die größte ROI im Muskelgewebe mit einem Volumen von $V_{\text{Muskel},S07} = 29,89$ ml segmentiert werden. Mit nur etwa 9% des evaluierten Volumens von Proband S07 wurde das kleinste Volumen im Muskelgewebe bei Probandin S01 mit $V_{\text{Muskel},S01} = 2,69$ ml ausgewertet. Bei Proband S06 wurde das zweitgrößte Volumen im Muskelgewebe mit $V_{\text{Muskel},S06} = 23,99$ ml evaluiert. Die jeweiligen quantifizierten Volumina V_{SAT} und V_{Muskel} der Probanden mit der entsprechenden Voxelanzahl sind in Tabelle B.4 im Anhang aufgeführt.

Das Verhältnis der ROI in SAT zu der in Muskelgewebe ist für Proband S06 am geringsten ($\sim 6\%$) und ebenso bei den übrigen Probanden (S02, S04, S05 und S09) mit einem geringen BMI ($\leq 22\%$) kleiner als 25%. Die genannten männlichen Probanden hatten einen sehr muskulösen und die weiblich genannten einen sehr zierlichen Körperbau. Probanden mit einem BMI $> 22\%$ zeigten Verhältnisse $\geq 30\%$, welches bei Probandin S03 mit $\sim 90\%$ am größten war.

FF-Analyse der ROIs in SAT und Muskelgewebe Die FF-Resultate in den ausgewerteten ROIs von SAT und Muskelgewebe sind in Abbildung 4.13 als Balkendiagramm dargestellt. Für SAT liegen die mittleren FF-Werte der Probanden im Bereich [62; 83]% mit einem Mittelwert von $(76 \pm 8)\%$. Für Muskelgewebe liegen die FF-Werte im Bereich [5; 10]% mit einem Mittelwert von $(7 \pm 2)\%$.

Um zu untersuchen, ob sich die FF-Werte in den ROIs von SAT und Muskelgewebe über die Zeit der Messung ändern, wurden die mittleren FF-Werte der SAT ROIs jedes Zeitpunktes und die mittleren FF-Werte der Muskel ROIs jedes Zeitpunktes bestimmt. Durch die resultierenden mittleren FF-Werte wurde, wie in Kapitel 3.3.5 beschrieben, mittels einer linearen Regression ein Steigungswert bestimmt. Die resultierenden Steigungswerte m_{SAT} und m_{Muskel} mit dem jeweiligen Fehler der linearen Regression sind in Abbildung 4.14 gezeigt. Während der gesamten Messzeit konnte für keinen Probanden weder im subkutanen Fettgewebe ($p_{\text{SAT}} < 0,05$) noch im Muskelgewebe ($p_{\text{Muskel}} < 0,05$) eine signifikante Änderung der FF-Werte beobachtet werden. Die detaillierten Resultate der t-Tests sind in Kapitel 4.3.1 angegeben. Die aufgetragenen mittleren FF-Werte für SAT und Muskelgewebe sind in Abbildung 4.15 gezeigt und werden dort direkt mit FF-Resultaten der pBAT ROIs verglichen.

Als mittlere Steigungsergebnisse ergeben sich $m_{\text{SAT}} = (0,1 \pm 0,4)\%/h$ und $m_{\text{Muskel}} = (0,1 \pm 0,1)\%/h$. Bei den Steigungswerten, ermittelt aus den SAT und Muskel ROIs, wurde auf eine Darstellung als Balkendiagramm verzichtet, um die Streuung der Werte m_{SAT} und m_{Muskel} um Null zu verdeutlichen.

Die größten Abweichungen um Null zeigen die Probanden S04, S05, S06 und S09, bei denen die SAT Schicht sehr dünn und demnach die SAT ROIs klein waren. Davon zeigt Proband S05 die größte Abweichung mit $m_{\text{SAT},S05} = (-1,8 \pm 0,3)\%/h$. Ebenso für Muskelgewebe zeigt Proband S05 die größte Abweichung mit $m_{\text{Muskel},S05} = (0,3 \pm 0,2)\%/h$. Für die übrigen Probanden S04, S06 und S09 zeigen die Resultate von m_{Muskel} keine auffälligen Abweichungen von Null. Die quantifizierten Resultate aller Probanden sind in Tabelle 4.8 nachzuvollziehen.

Neben der Untersuchung ob sich die FF-Resultate signifikant ändern, wurde untersucht,

ob es signifikante Unterschiede zwischen den FF-Resultaten der beiden Geschlechter gibt. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Kapitel 4.3.1 aufgeführt.

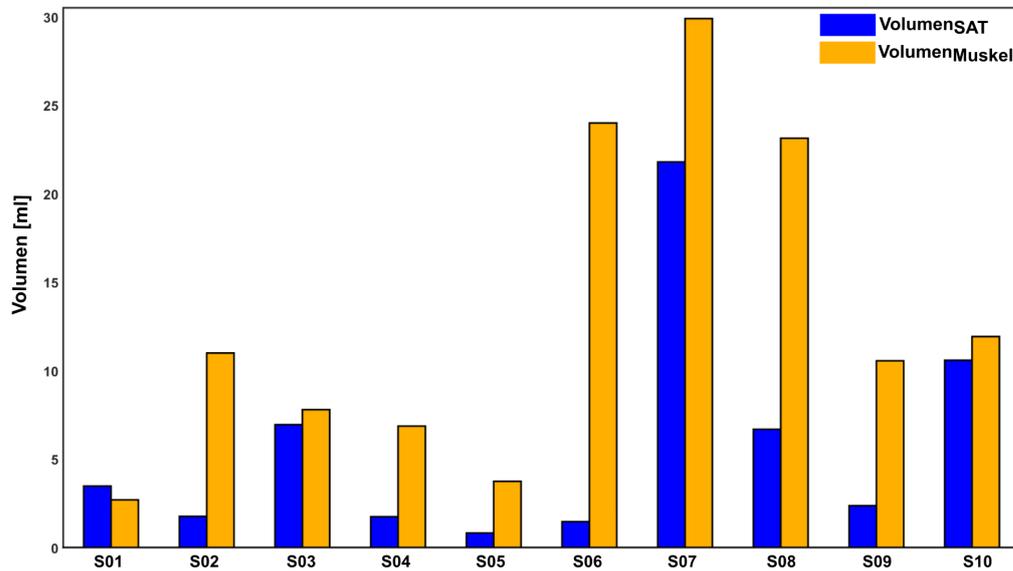


Abbildung 4.12: Balkendiagramm zur Darstellung der evaluierten Volumina im subkutanen Fettgewebe (SAT, blau) und im Muskelgewebe (gelb). Die ROIs im Muskelgewebe sind für alle Probanden abgesehen von Probandin S01 größer als die im SAT.

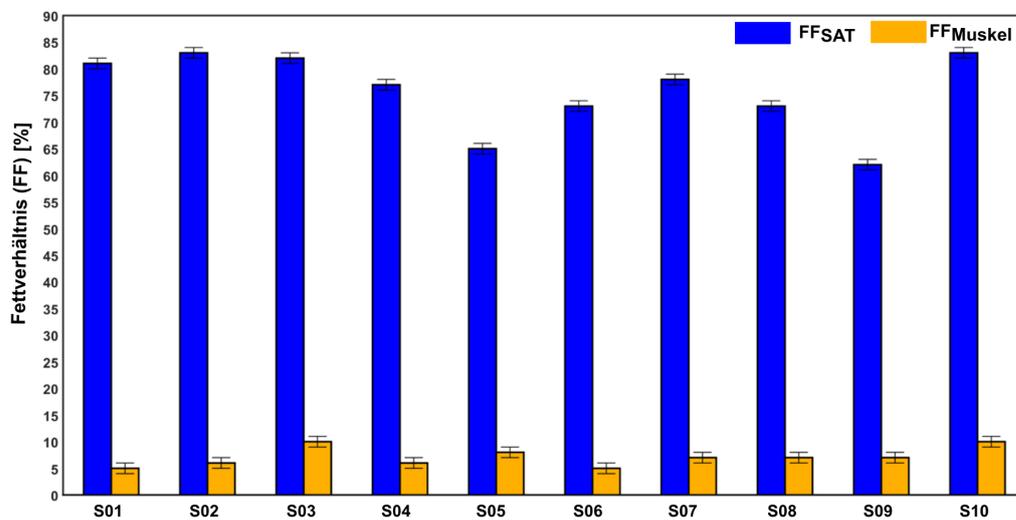


Abbildung 4.13: Darstellung der mittleren evaluierten Fettverhältnisse im subkutanen Fettgewebe (SAT, blau) und Muskelgewebe (gelb) als Balkendiagramm.

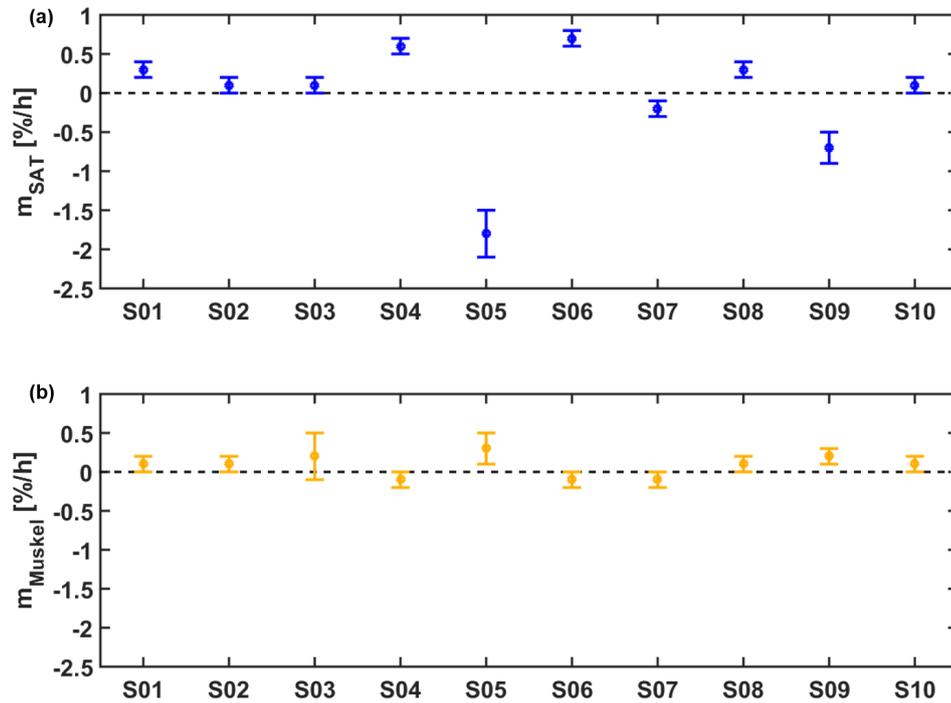


Abbildung 4.14: Aufgetragen sind die resultierenden Steigungswerte m_{SAT} ((a), blau) und m_{Muskel} ((b), gelb). Die Werte wurden mittels einer linearen Regression durch die mittleren FF-Werte der SAT und Muskel ROIs jedes Zeitpunktes bestimmt. Die Steigungswerte der Probanden beider Gewebe streuen um Null. Weder für SAT noch für Muskelgewebe wurde eine signifikante Änderung der FF über die Messzeitdauer beobachtet.

Proband	FF _{SAT} [%]	FF _{Muskel} [%]	m_{SAT} [%/h]	m_{Muskel} [%/h]
S01	81 ± 1	5 ± 1	0,3 ± 0,1	0,1 ± 0,1
S02	83 ± 1	6 ± 1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1
S03	82 ± 1	10 ± 1	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,3
S04	77 ± 1	6 ± 1	0,6 ± 0,1	-0,1 ± 0,1
S05	65 ± 1	8 ± 1	-1,8 ± 0,3	0,3 ± 0,2
S06	73 ± 1	5 ± 1	0,7 ± 0,1	-0,1 ± 0,1
S07	78 ± 1	7 ± 1	-0,2 ± 0,1	-0,1 ± 0,1
S08	73 ± 1	7 ± 1	0,3 ± 0,1	0,1 ± 0,1
S09	62 ± 1	7 ± 1	-0,7 ± 0,2	0,2 ± 0,1
S10	83 ± 1	10 ± 1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1
MW ± std	76 ± 8	7 ± 2	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1

Tabelle 4.8: Angabe der mittleren FF-Werte im subkutanen Fettgewebe (SAT) und Muskelgewebe für jeden Probanden. Die Steigungswerte m_{SAT} durch die mittleren FF-Resultate jedes Zeitpunktes in SAT und m_{Muskel} durch die mittleren FF-Resultate jedes Zeitpunktes in Muskelgewebe sind ebenfalls aufgeführt.

FF-Vergleich der ROIs pBAT, SAT und Muskelgewebe

Abbildung 4.15 zeigt für jeden Probanden die Resultate der mittleren FF-Werte über die Zeit in den ausgewerteten ROIs von pBAT, SAT und Muskelgewebe. Die jeweiligen Temperaturphasen sind durch einen farbigen Hintergrund anschaulich gekennzeichnet (grau für Startphase und Wärmephase, weiß für Kühlphase).

Durch den direkten Vergleich der mittleren FF-Resultate der evaluierten pBAT ROIs mit den FF-Resultaten aus den ROIs in SAT und Muskelgewebe lässt sich deutlich die Abnahme von FF_{pBAT} während der Kälteexposition in der Kühlphase erkennen. Dahingegen bleiben die FF-Resultate in den ROIs in SAT und Muskelgewebe während jeder Temperaturphase konstant. Bei den Probanden S01, S03, S05 und S09 ist die Abnahme von FF_{pBAT} während der Kühlphase deutlicher zu erkennen als bei den übrigen sechs Probanden. Dennoch konnte jede Abnahme als signifikant bestimmt werden, deren detaillierte p-Werte in Kapitel 4.3 gezeigt sind.

Auffällig ist bei den Probanden S05, S06, S08 und S09, dass die Werte für FF_{SAT} gleich und bei Probandin S09 sogar kleiner als die Werte für FF_{pBAT} sind. In Anlehnung an die Beobachtung in Abschnitt 4.2.3 wurde bei den Probanden S05, S06, S08 und S09 eine sehr dünne SAT Schicht beobachtet. Für weitere Ausführungen sei an dieser Stelle auf die Diskussion in Kapitel 5.2.3 verwiesen.

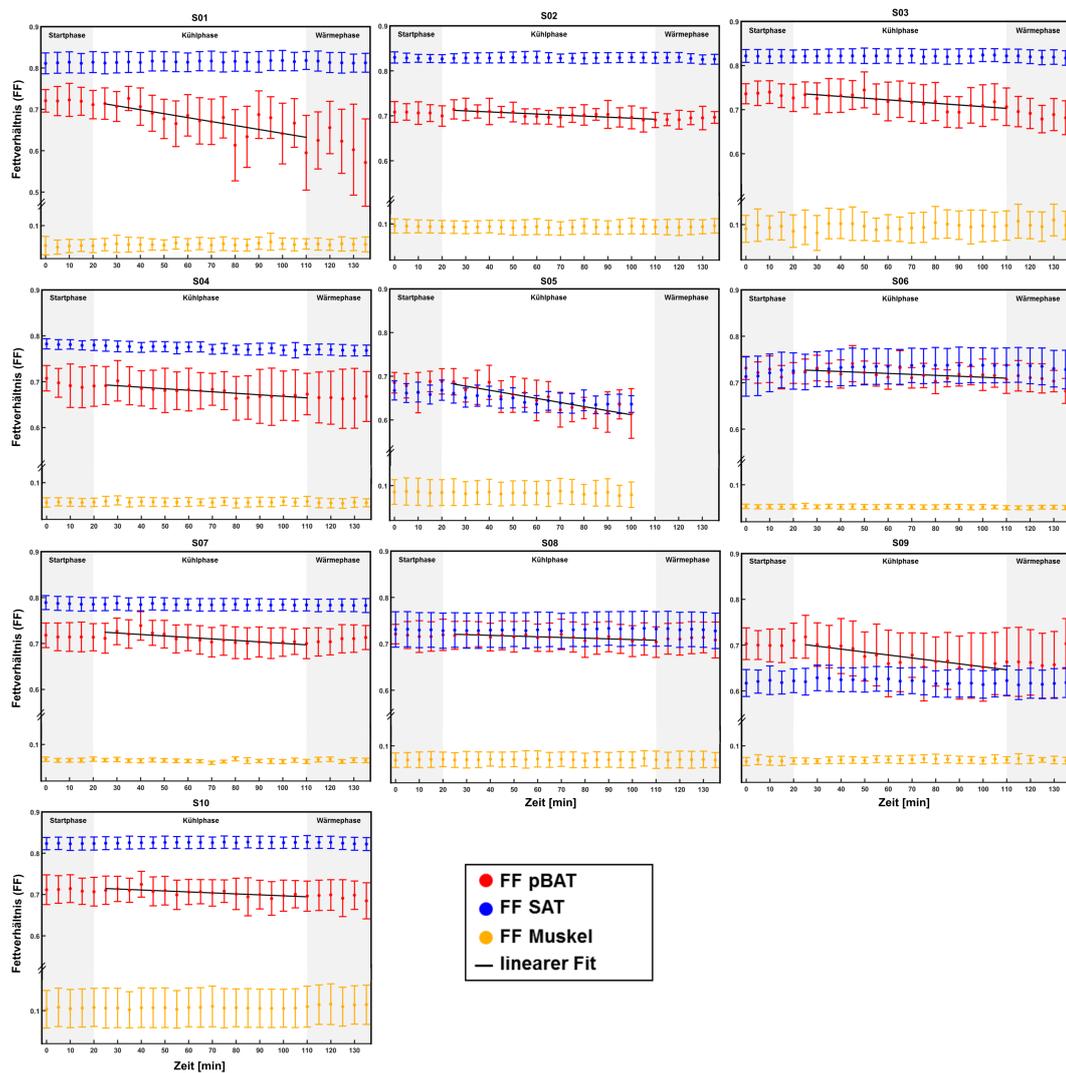


Abbildung 4.15: Fettverhältnisse (FF) der ausgewerteten Regionen (ROIs) für alle Probanden (S01-S10) von potentiell braunem Fettgewebe (pBAT, rot), subkutanem Fettgewebe (SAT, blau) und Muskelgewebe (gelb) über die Zeit für jede Temperaturphase. Die lineare Anpassung ist exemplarisch für die Kühlphase dargestellt, in der jeder Proband eine signifikante Abnahme ($p_{\text{cool}} < 0,001$) der FF-Werte zeigte. In SAT und Muskelgewebe wurde keine signifikante Änderung der FF-Werte beobachtet. Die drei Temperaturphasen sind analog zu Abbildung 4.2 gekennzeichnet.

4.2.4 Vergleich der Studien A und B

Wie in Kapitel 3.3.1 beschrieben, haben die Probanden S01, S02, S03, S05 und S10 zweimal an der Studie teilgenommen. In diesem Abschnitt wird der Vergleich der Resultate beider Messungen gezeigt. Damit kälteaktivierte pBAT Regionen direkt verglichen werden können, wurden nur die aufgenommenen anatomischen Schichten evaluiert, die in beiden Messungen auftraten. Wie in selbigem Abschnitt beschrieben, wurde die Schnittmenge der Slabs aus Studie A und B mit radiologischer Unterstützung bestimmt. Zur Veranschaulichung ist die Vorgehensweise der Schnittmengenermittlung in Abbildung 4.16 erläutert. In diesem Abschnitt werden nur die wichtigsten Unterschiede bzw. Vergleiche zwischen den Messungen aus Studie A und B aufgeführt. Sonstige Resultate der Studie B, welche denen aus A gleich kommen, sind im Anhang aufgeführt und werden an den entsprechenden Stellen verwiesen.

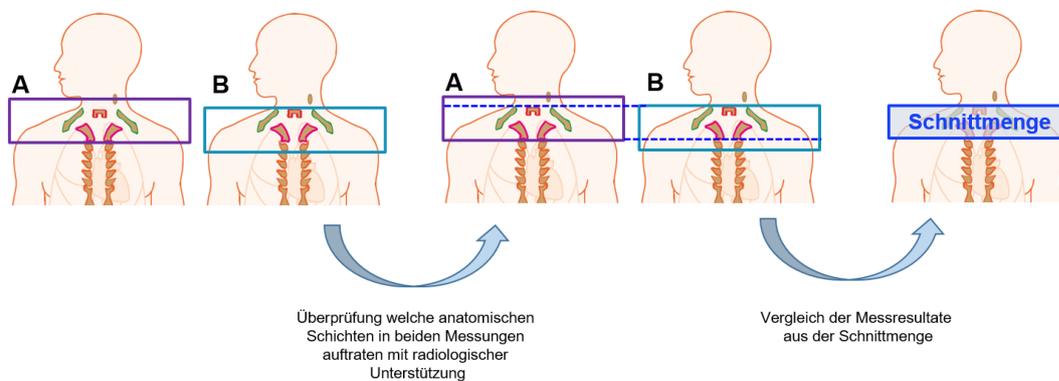


Abbildung 4.16: Mit radiologischer Unterstützung wurden die anatomischen Schichten der MR-Daten festgelegt, die bei den Probanden S01, S02, S03, S05 und S10 sowohl im Slab der Messung A (lila) als auch im Slab Messung B (hellblau) aufgenommen wurden. Um die Resultate aus beiden Messungen vergleichen zu können, wurde nur die Schnittmenge (blau) evaluiert. Die Abbildung wurde in Anlehnung an sowie mit freundlicher Genehmigung von Quelle [20] erstellt und zur Erläuterung eigenständig erweitert.

Temperaturresultate

Rückentemperatur Abbildung 4.17 zeigt die Abnahme der Rückentemperatur $T_{\text{Rücken}}$ der Probanden, verglichen für die Messungen aus Studie A und B. Zur Veranschaulichung wurde für jeden Proband dieselbe Farbe gewählt (identisch zu der Farbwahl in Abbildung 4.2). Die Resultate der Messung B sind gestrichelt dargestellt.

Die beiden Probanden S01 und S10 zeigen eine geringere Abnahme von $T_{\text{Rücken}}$ während der Messzeit der Messung B. Für Probandin S01 liegt die minimale Temperatur $T_{\text{Rücken},S01B\Delta}$ um $0,8^{\circ}\text{C}$ höher als $T_{\text{Rücken},S01A\Delta}$ und für Probandin S10 um $2,2^{\circ}\text{C}$. Für Proband S05A liegen keine ausreichenden Daten vor, da die Messung vorzeitig beendet wurde. Dennoch lässt sich anhand der gegebenen Datenlage beobachten, dass die Werte $T_{\text{Rücken},S05B}$ während der Messung von Proband S05B ebenfalls eine geringere Abnahme zeigten. Bei Probandin S03 ist zunächst ebenfalls eine geringere Abnahme von $T_{\text{Rücken},S03B}$

zu beobachten, jedoch kreuzen sich die beiden Temperaturverläufe zum Zeitpunkt $t=33$ min und letztlich nimmt die Temperatur $T_{\text{Rücken},\text{S03B}\Delta}$ um $0,4^\circ\text{C}$ mehr im Vergleich zur Messung A ab. Da die Messsonde während der Messung von Probandin S02A verrutscht war, lässt sich hier keine Aussage zum Vergleichen der minimalen Rückentemperaturen treffen. Jedoch zeigt die Temperatur $T_{\text{Rücken},\text{S02B}\Delta}$ die größte Abnahme um $-7,0^\circ\text{C}$. Die mittlere Zeit, nach der die Probanden die minimale Rückentemperatur $T_{\text{Rücken}\Delta}$ erreicht haben, ist bei beiden Studien vergleichbar mit $\Delta t_{\text{Rücken},\text{A}\Delta} = (113,2 \pm 2,2)$ min und $\Delta t_{\text{Rücken},\text{B}\Delta} = (112,2 \pm 1,3)$ min. Die einzelnen Angaben der minimalen Rückentemperatur und der jeweilige Zeitpunkt sind in Tabelle A.2 angegeben.

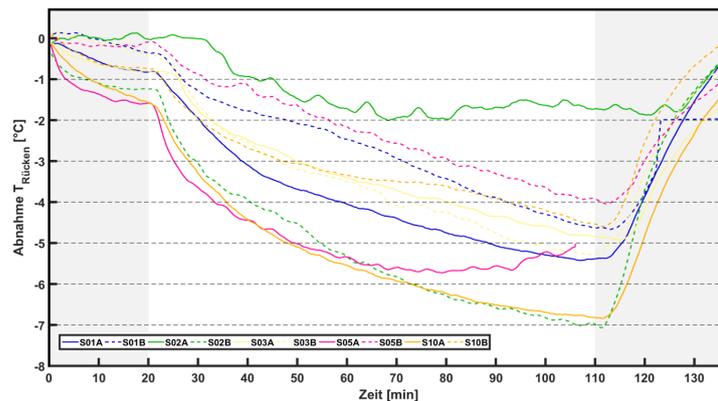


Abbildung 4.17: Abnahme der Rückentemperatur $T_{\text{Rücken}}$ für die Probanden aus Messung A (durchgezogene Linie) und B (selbe Farbe, gestrichelte Linie). Die Temperaturwerte wurden in einem Intervall von 111 Datenpunkten gemittelt und zum Zeitpunkt 0 min auf Null gesetzt, um die Abnahme zu verdeutlichen. Die horizontalen, gestrichelten Linien kennzeichnen die Abnahme in -1°C Schritten. Die Stufe kurz vor Ende der Wärmephase bei Probandin S01B resultiert aus der Mittelung der Daten, bedingt durch einen Messfehler, da die Software zur Temperatureaufnahme in diesem Zeitraum keine Daten aufnahm.

Körpertemperatur und Wärmeübertrag Die Temperaturprofile der Probandenmessungen S01B, S02B, S03B, S05B und S10B sind detailliert im Anhang in Abbildung A.3 gezeigt. Der Verlauf ist vergleichbar zu dem exemplarisch gezeigten Verlauf in Abbildung 4.2. Die Körpertemperaturen der Probanden blieben auch während den Messungen B konstant mit einem Mittelwert von $T_{\text{Body},\text{B}} = (37,7 \pm 0,3)^\circ\text{C}$.

Hinsichtlich der Wassertemperaturen $T_{\text{aus},\text{B}}$ am Westenausgang und $T_{\text{ein},\text{B}}$ am Westeneingang wurden ebenfalls vergleichbare Beobachtungen zu Studie A gemacht. Während der Start- und der Kühlphase war $T_{\text{aus},\text{B}}$ höher als $T_{\text{ein},\text{B}}$, wobei während der Wärmephase $T_{\text{ein},\text{B}}$ größer war als $T_{\text{aus},\text{B}}$. Die Mittelwerte der fünf Probanden, verglichen für Studie A und B, sind der Tabelle 4.9 zu entnehmen.

Die Wärmeübertragungswerte aus Studie B, welche wie aus Abschnitt 4.2.1 bekannt, aus den Temperaturdifferenzen $\Delta T_{\text{start},\text{B}/\text{cool},\text{B}/\text{warm},\text{B}}$ berechnet wurden, sind im direkten Vergleich zu Studie A in Abbildung 4.18 als Balkendiagramm gezeigt. Die quantifizierten Werte für $Q'_{\text{start}/\text{cool}/\text{warm}}$ der Studie B sind in Tabelle 4.9 gegeben. Hier werden direkt die

korrigierten⁷ Werte aufgeführt.

Der Wärmeübertrag war für jeden Probanden während der Start- und Kühlphase positiv. Während der Wärmephase zeigten die Probanden unterschiedliche Reaktionen. Die Probanden S01, S02 und S10 erhalten während Studie A einen negativen Wärmeübertrag $Q'_{\text{warm,A}}$ und einen positiven Übertrag in Studie B. Bei Probandin S03 ergibt sich ein umgekehrtes Verhalten und für Proband S05 ist kein Vergleich möglich, da der Wert $Q'_{\text{warm,S05A}}$ nicht vorliegt. Der eindeutig größte Unterschied zwischen Studie A und B zeigt sich bei Probandin S10, mit einer Differenz von $|\Delta Q'_{\text{warm}}| = 58 \text{ W}$.

Proband	ΔT_{start} [°C]	Q'_{start} [W]	ΔT_{cool} [°C]	Q'_{cool} [W]	ΔT_{warm} [°C]	Q'_{warm} [W]
S01	$0,9 \pm 0,1$	35 ± 4	$1,4 \pm 0,1$	46 ± 4	$-0,1 \pm 0,1$	5 ± 4
S02	$0,7 \pm 0,1$	26 ± 4	$1,1 \pm 0,1$	29 ± 4	$-0,1 \pm 0,1$	3 ± 3
S03	$0,7 \pm 0,1$	29 ± 4	$1,1 \pm 0,1$	33 ± 4	$-0,2 \pm 0,1$	3 ± 3
S05	$0,6 \pm 0,1$	24 ± 4	$1,2 \pm 0,1$	39 ± 4	$-0,1 \pm 0,1$	-1 ± 4
S10	$0,7 \pm 0,1$	24 ± 4	$1,2 \pm 0,1$	36 ± 4	$-0,1 \pm 0,1$	6 ± 3
MW \pm std	$0,7 \pm 0,1$	28 ± 4	$1,2 \pm 0,1$	37 ± 6	$-0,1 \pm 0,1$	2 ± 4

Tabelle 4.9: Studie B: Temperaturdifferenzen $\Delta T_{\text{start/cool/warm}}$ resultierend aus der Wassertemperatur am Westenaus- und Westeneingang für jede Temperaturphase. Die daraus resultierenden korrigierten Wärmeübertragungswerte $Q'_{\text{start/cool/warm}}$ sind für jeden Probanden der Studie B gegeben. Der grafische Vergleich der Probanden zu den Resultaten aus Studie A ist in Abbildung 4.18 gezeigt.

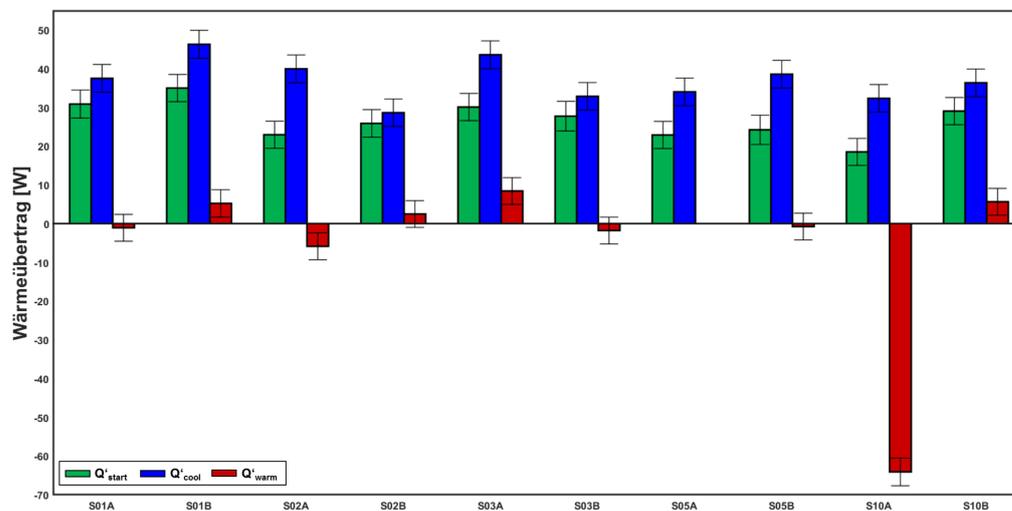


Abbildung 4.18: Balkendiagramm zum Vergleich des Wärmeübertrags zwischen Proband und Kühlweste der Probanden aus Studie A und B. Die jeweiligen korrigierten Werte $Q'_{\text{start/cool/warm}}$ sind für die Startphase (grün), die Kühlphase (blau) und die Wärmephase (rot) angegeben. Detaillierte Werte sind in Tabelle 4.9 gegeben. Zum Vergleich sind die Resultate der Probanden direkt nebeneinander angeordnet.

⁷Die Wärmeübertragungswerte wurden mit Hilfe der Phantommessung korrigiert. Die genauen Ergebnisse der Phantommessung können mit Tabelle 4.4 nachvollzogen werden.

Evaluierung der ROIs pBAT, SAT und Muskelgewebe

Untersuchung der anatomischen Positionen der pBAT ROIs Die anatomischen Positionen der evaluierten ROIs in pBAT, SAT und Muskelgewebe aus Studie B sind identisch zu den bereits in Abbildung 4.7 gezeigten. Abbildung 4.19 verdeutlicht diese Beobachtung, dass für jeden Probanden aus Studie B kälteaktivierte pBAT Regionen an vergleichbaren anatomischen Stellen zu Studie A gefunden wurden. Um dies zu prüfen, wurden die aufgenommenen 3D Slabs der Messungen aus Studie A und Studie B mit radiologischer Unterstützung manuell⁸ registriert, da durch die Neulagerung der Probanden in Studie B folglich die Slabpositionen nicht exakt identisch waren. Die gewählte Schicht in Abbildung 4.19 ist repräsentativ für den gesamten Slab.

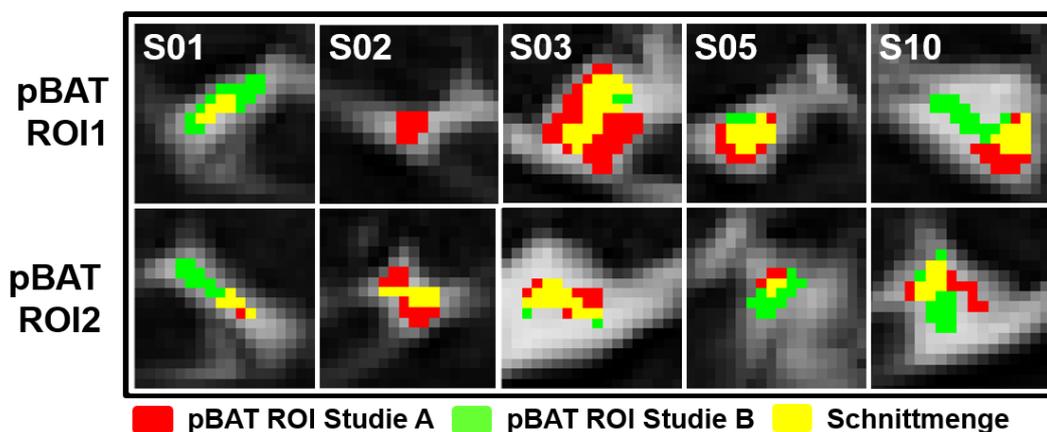


Abbildung 4.19: Vergleich der anatomischen Positionen der beiden evaluierten pBAT Regionen für die Probanden aus Studie B (grün) mit den Positionen aus Studie A (rot). Repräsentativ für das gesamte aufgenommene 3D Volumen wurde für jeden Probanden eine axiale Schicht gewählt. Der Überlapp (Schnittmenge) von kälteaktivierten pBAT Voxel der beiden Studien ist gelb gekennzeichnet. Für jeden Probanden wurden pBAT Voxeln an repräsentativen anatomischen Positionen gefunden. Für die linke Region von S02 (pBAT ROI1) wurde in Studie B keine Kälteaktivierung beobachtet.

Volumina der pBAT ROIs Die resultierenden Volumina der kälteaktivierten pBAT Regionen aus Studie B sind für jeden der fünf Probanden in Abbildung 4.20 im direkten Vergleich zu den Resultaten aus Studie A gezeigt. An dieser Stelle sei der Leser nochmal darauf hingewiesen, dass die Resultate nur für die anatomischen Areale verglichen werden, die sowohl in Studie A als auch in Studie B aufgenommen wurden. Demnach sind die hier aufgeführten Resultate aus Studie A teilweise abweichend zu den Resultaten aus Abschnitt 4.2.2, da in diesem Abschnitt die Resultate des gesamten aufgenommenen Slabs gezeigt werden.

Bei zwei der fünf Probanden (S01 und S05) konnte in Studie B ein größeres pBAT Volumen evaluiert werden. Während bei Probandin S01B das pBAT Volumen um einen Faktor

⁸An dieser Stelle der Datenanalyse musste eine manuelle Registrierung der Daten gewählt werden, da aus softwaretechnischer Sicht kein Algorithmus zur Registrierung der beiden Slabs aus Studie A und Studie B zur Verfügung stand.

2,3 und bei Proband S05B um einen Faktor 1,2 größer war, zeigte Probandin S02B nur ein Zehntel, Probandin S03B die Hälfte und Probandin S10B nur rund 70% des kälteaktivierten pBAT Volumens im Vergleich zu Studie A. Daraus resultiert ein kleinerer Mittelwert des evaluierten pBAT Volumens in Studie B. Die detaillierten Volumina und die entsprechende Anzahl an pBAT Voxeln sind in Tabelle 4.10 gegeben.

Proband	Studie A		Studie B	
	V_{pBAT} [ml]	n_{pBAT}	V_{pBAT} [ml]	n_{pBAT}
S01	0,37	217	0,85	493
S02	0,39	223	0,04	23
S03	4,29	2482	2,10	1214
S05	0,55	321	0,66	382
S10	1,49	867	1,07	620
MW \pm std	$(1,42 \pm 1,67)$	(822 ± 966)	$(0,94 \pm 0,75)$	(554 ± 434)

Tabelle 4.10: Quantifizierte evaluierte pBAT Volumina der Probanden aus Studie A und B. Gegeben sind die Resultate in Millilitern und die entsprechende Anzahl an Voxeln. Verglichen werden die pBAT Volumina der Schnittmenge der aufgenommenen 3D Slabs, wie in Abbildung 4.16 dargestellt.

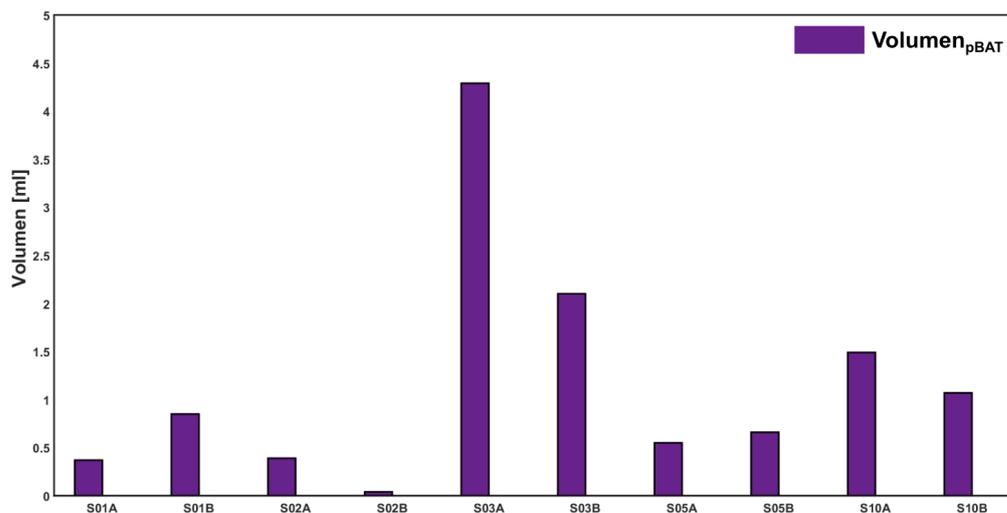


Abbildung 4.20: Grafische Darstellung der evaluierten pBAT Volumina in Studie B im direkten Vergleich mit den evaluierten Volumina in Studie A für die Schnittmenge der aufgenommenen 3D Slabs.

Verteilung der evaluierten pBAT ROIs entlang der Wirbelsäule Durch die Betrachtung der Verteilung der kälteaktivierten pBAT Voxel entlang der Wirbelsäule der Probanden (analog zu Abschnitt 4.2.2) lässt sich die Häufigkeit der pBAT Voxeln in der Anatomie vergleichen. Abbildung 4.21 zeigt diese Häufigkeit im direkten Vergleich beider Studien für jeden Probanden. Die Probanden S01 und S10 zeigen in Messung B deutlich mehr kälteaktivierte pBAT Voxel in superior Richtung. Probandin S03 zeigt keine deutlichen

Unterschiede hinsichtlich der anatomischen Lage der pBAT Voxel und bei Proband S05B fand mehr Kälteaktivierung in inferior Richtung statt. Bei Probandin S02B ist die Aktivierung der pBAT Voxel so gering, dass sich keine eindeutige Aussage treffen lässt.

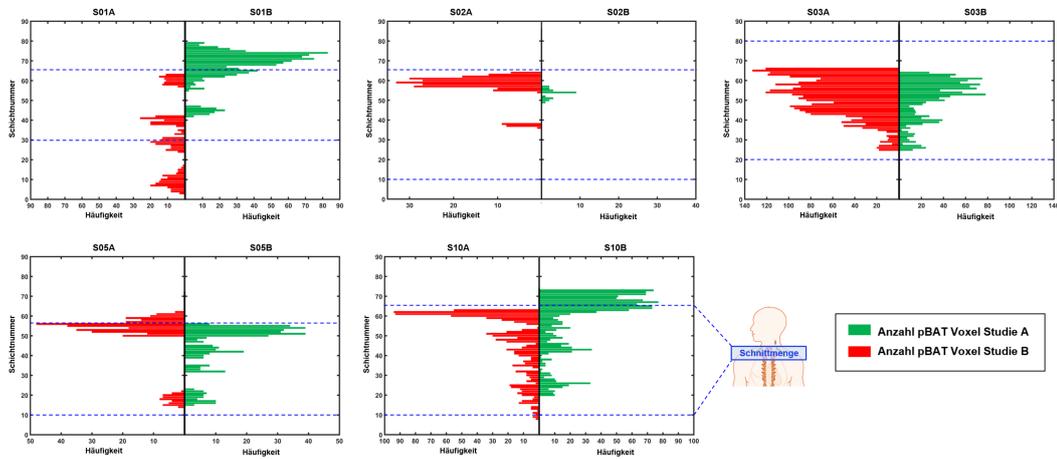


Abbildung 4.21: Vergleich der Anzahl der kälteaktivierten pBAT Voxeln pro Schicht in Studie A und Studie B. Das jeweilige linke Histogramm (rot) zeigt die Häufigkeit der pBAT Voxeln (Anzahl der aktivierten pBAT Voxel pro Schicht) in Studie A und das jeweilige rechte (grün) die Häufigkeit aus Studie B. Jedes Histogramm zeigt die Verteilung des gesamten aufgenommenen Slabs. Der Überlapp, der mit Hilfe radiologischer Hilfe bestimmt wurde, ist durch die horizontalen Linien (blau gestrichelt) gekennzeichnet. Zur Verdeutlichung ist neben den Resultaten von Probandin S10 die Schnittmenge der Slabs in Anlehnung an 4.16 eingefügt.

FF-Resultate der pBAT ROIs Abbildung 4.22 (a-c) zeigt die grafische Darstellung der Steigungen m_{start} , m_{cool} und m_{warm} , ebenso wie die Übersicht der FF-Resultate (d), analog zu Abbildung 4.10. Die detaillierten quantifizierten Werte für die Probanden aus Studie B sind im Vergleich mit Studie A den beiden Tabellen B.5 und B.6 im Anhang zu entnehmen. Während der Startphase zeigte jeder Proband eine negative Steigung von im Mittel $m_{\text{start}} = (-4,6 \pm 3,9)\%/h$, wobei der FF-Abfall nur bei Probandin S10B signifikant ($p < 0,001$) war. Dahingegen war der FF-Abfall während der Kühlphase in Studie B mit einer mittleren Abnahme von $m_{\text{cool}} = (-2,2 \pm 0,7)\%/h$ für jeden Probanden signifikant. Während der Wärmephase zeigte Probandin S10B als einzige einen signifikanten FF-Anstieg in der pBAT ROI mit $m_{\text{warm},S10B} = (1,2 \pm 2,4)\%/h$. Die FF-Änderungen der übrigen vier Probanden während der Wärmephase waren nicht signifikant. Der letzte Datenpunkt der Wärmephase bei Proband S05B wurde für die Analyse nicht berücksichtigt, da eine zu starke Atembewegung in dem Datensatz beobachtet wurde.

Die Übersicht der FF-Resultate zeigt, dass das Verhalten der mittleren FF-Resultate FF_{start} und FF_{cool} in Studie B gleich bleibt. Für jeden Probanden ist von FF_{start} zu FF_{cool} eine FF-Abnahme zu beobachten. Die Probanden, die bei Studie A eine Abnahme bzw. keine Veränderung von FF_{cool} zu FF_{warm} zeigten (S02A, S03A und S10A) zeigen in Studie B ein umgekehrtes Verhalten und demnach einen Anstieg von FF_{cool} zu FF_{warm} .

Um fokussierend die signifikante Abnahme der mittleren Werte FF_{base} zu FF_{cool} während

der Kühlphase in Studie A und B zu veranschaulichen, wurden die mittleren FF-Werte in den evaluierten pBAT ROIs für jeden Probanden als Histogramm dargestellt (Abbildung 4.23). Die Abnahme der mittleren Werte FF_{base} (braun) zu FF_{cool} (blau) ist deutlich zu erkennen und deren Mittelwerte sind durch die gestrichelten, vertikalen Linien gekennzeichnet. Die Überlagerung der FF-Werte FF_{base} und FF_{cool} ist lachsfarben illustriert.

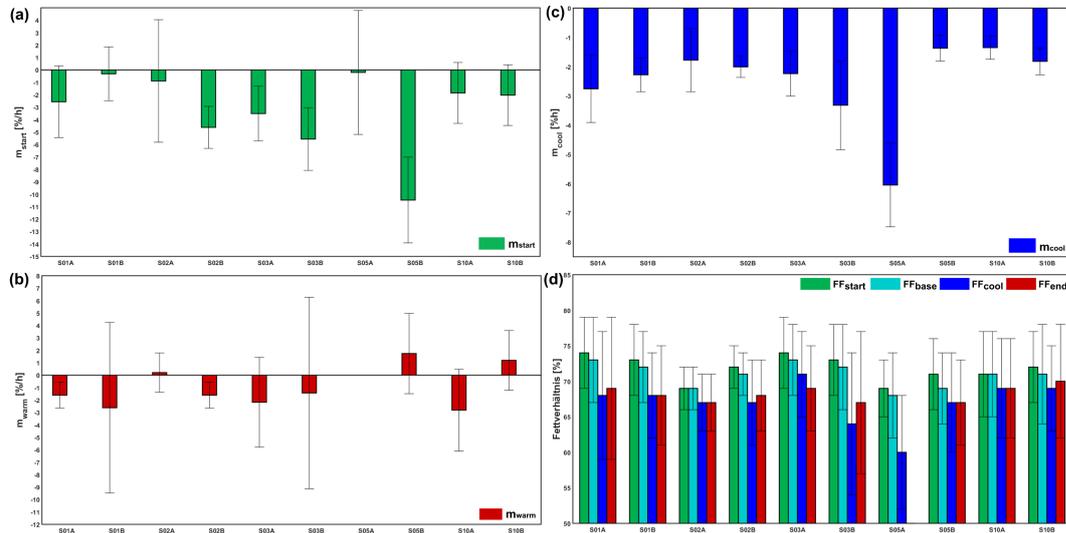


Abbildung 4.22: Balkendiagramme zum Vergleich der Steigungen in den pBAT ROIs im direkten Vergleich für die Probanden der Studie A und Studie B, analog zu Abbildung 4.10 dargestellt. Verglichen wurden die Werte für die anatomischen Schichten, die sowohl in Studie A als auch in Studie B aufgenommen wurden.

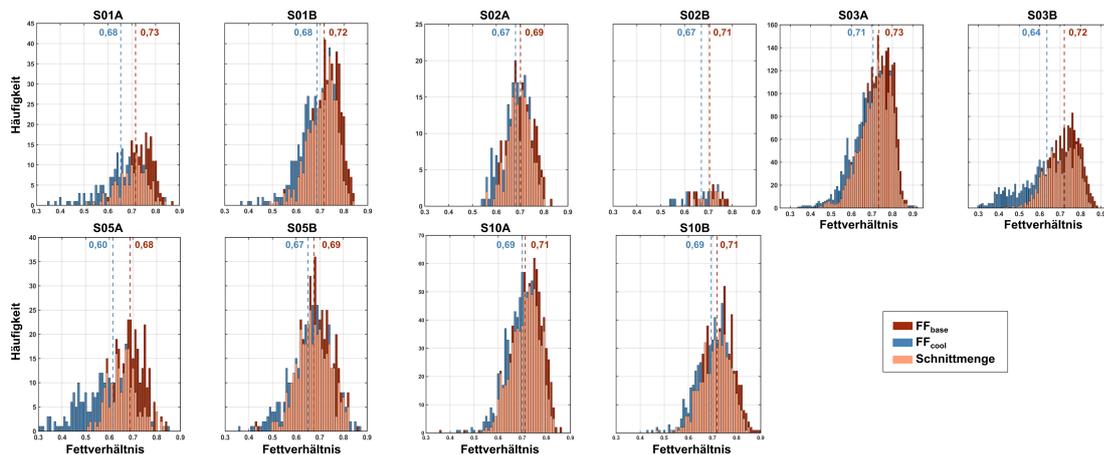


Abbildung 4.23: Histogrammdarstellung zur Veranschaulichung der Häufigkeit der kälteaktivierten pBAT Voxel vor (FF_{base} , braun) und nach (FF_{cool} , blau) der Kühlphase für die Probanden aus Studie A und B. Der Mittelwert der jeweiligen Histogrammverteilung ist in der entsprechenden Farbe mit einer gestrichelten Linie gekennzeichnet. In beiden Studien nahmen die Mittelwerte während der Kühlphase signifikant ab.

Evaluierung der ROIs von SAT und Muskelgewebe Dieser Abschnitt fokussiert die Resultate der mittleren FF-Werte in den evaluierten ROIs von SAT und Muskelgewebe in Studie B sowie die Untersuchung, ob sich die FF-Resultate in den ROIs signifikant über die Zeit ändern. Die ROIs in SAT und Muskelgewebe wurden mit der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Vorgehensweise evaluiert. Im Mittel konnte bei den Probanden aus Studie B ein mittleres Volumen von $V_{\text{SAT},B} = (7,5 \pm 6,5)$ ml und $V_{\text{Muskel},B} = (9,21 \pm 3,39)$ ml untersucht werden.

Die mittleren FF-Werte $\text{FF}_{\text{SAT},B} = (80 \pm 4)\%$ und $\text{FF}_{\text{Muskel},B} = (8 \pm 2)\%$ sind vergleichbar zu Studie A (Abbildung 4.24 (a)). Ebenso schwanken die Steigungen, resultierend aus der linearen Regression durch die mittleren FF-Werte der ROIs in SAT und Muskelgewebe, wie in Studie A um Null mit $m_{\text{SAT},B} = (0,1 \pm 0,2) \%/h$ und $m_{\text{Muskel},B} = (0,1 \pm 0,3) \%/h$ (Abbildung 4.24 (b)). Basierend auf den statistischen Untersuchungen (siehe Kapitel 4.3.2) konnte für die FF-Werte in SAT und Muskelgewebe keine signifikante Änderung festgestellt werden. Die detaillierten Werte der FF-Resultate und der Steigungen sind im Anhang in Tabelle B.7 gegeben.

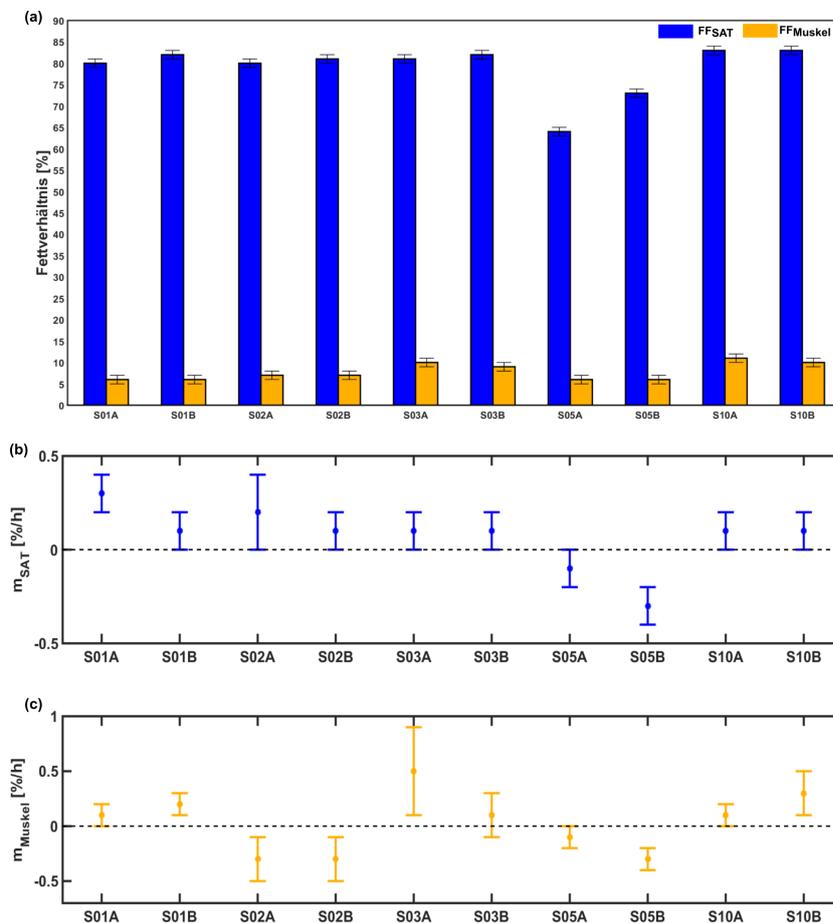


Abbildung 4.24: Balkendiagramm der evaluierten mittleren FF-Resultate in den ROIs von SAT und Muskelgewebe (a), verglichen für Studie A und B sowie der Steigungen m_{SAT} und m_{Muskel} , resultierend aus der linearen Regression durch die mittleren FF-Werte von SAT und Muskelgewebe (b). Detaillierte Resultate sind in Tabelle B.7 im Anhang aufgeführt.

Abschließender Vergleich der ROIs von pBAT, SAT und Muskelgewebe Abbildung 4.25 zeigt die Plots der mittleren FF-Werte in den ROIs pBAT, SAT und Muskelgewebe für die Probanden aus Studie B. Verglichen mit Abbildung 4.15 zeigt sich in Studie B ein vergleichbares Verhalten.

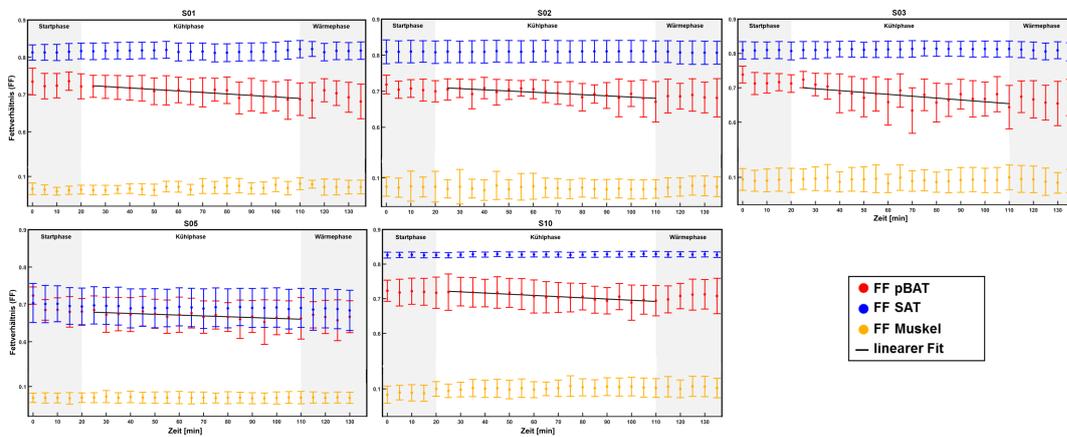


Abbildung 4.25: Übersicht der mittleren evaluierten FF-Resultate in den ROIs pBAT, SAT und Muskelgewebe für die Probanden aus Studie B. Die Resultate sind vergleichbar zu denen aus Studie A (Abbildung 4.15).

4.3 Statistische Datenanalyse

4.3.1 Bestimmung der p-Werte und Korrelationsuntersuchungen

Im Methodenkapitel 3.3.7 wurde erläutert, wie die in dieser Arbeit aufgenommenen Daten auf Signifikanzen untersucht wurden.

p-Werte Für die Untersuchung auf Signifikanz in den evaluierten pBAT ROIs wurde der gepaarte t-Test für abhängige Größen verwendet. Während der Startphase zeigten drei von zehn Probanden (S07, S09 und S10) eine signifikante Abnahme der FF-Werte. Während der Kühlphase hingegen konnte für alle Probanden ein signifikanter FF-Abfall in den pBAT ROIs beobachtet werden. Während der Wärmephase waren die FF-Änderungen bei allen Probanden bis auf Probandin S02 und Proband S04 signifikant. Für Proband S05 lagen keine Daten vor, da die Messung vorzeitig beendet wurde.

Für die Untersuchung der FF-Änderungen in den SAT und Muskel ROIs wurde ebenfalls der gepaarte t-Test für abhängige Größen verwendet. Hier konnten für keinen der Probanden bis auf Probandin S09 signifikante Änderungen beobachtet werden, was zeigt, dass die FF-Werte in den beiden ROIs über die gesamte Messzeit konstant blieben. Hier soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass die Schicht des subkutanen Fettgewebes bei Probandin S09 sehr dünn war. Tabelle 4.11 zeigt die Übersicht aller berechneten p-Werte für die evaluierten pBAT, SAT und Muskel ROIs.

Korrelationsuntersuchung für r_{FFRT} Mit dem in Kapitel 3.3.7 beschriebenen Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurde untersucht, ob zwischen den FF-Werten in den evaluierten pBAT ROIs und der Abnahme der Hauttemperatur auf dem Rücken der Probanden eine Korrelation vorliegt.

Die mittleren FF-Daten in evaluierten pBAT ROIs wurden für jeden Zeitpunkt gegen die Daten der Rückentemperatur in einem Diagramm (Abbildung 4.26) aufgetragen. Um die entsprechenden Datenpunkte der Rückentemperatur zu erhalten, wurden die mit dem FOT Lab Kit aufgenommenen Daten der Rückentemperatur alle 5 min über je ein Zeitintervall von 60 s gemittelt. Zur Korrelationsuntersuchung der FF-Werte in den pBAT ROIs und der Rückentemperatur wurde nur für die Kühlphase eine korrelierte Steigung m_{FFRT} bestimmt, da, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, die FF-Abnahme nur während dieser Phase signifikant war.

Abbildung 4.26 zeigt die Korrelationsdiagramme für jeden Probanden, einschließlich einer linearen Regression durch die Datenpunkte der Kühlphase. Die mittlere korrelierte Steigung liegt bei $m_{\text{FFRT}} = (-1,42 \pm 1,24) \%/h$. Für jeden Probanden konnte eine Korrelation ($|r|_{\text{FFRT}} = [0,51; 0,99]$) der mittleren FF-Werte und der Abnahme der Rückentemperatur beobachtet werden. Die quantifizierten Steigungswerte m_{FFRT} und der entsprechende Korrelationskoeffizient r_{FFRT} sind in Tabelle 4.11 aufgeführt.

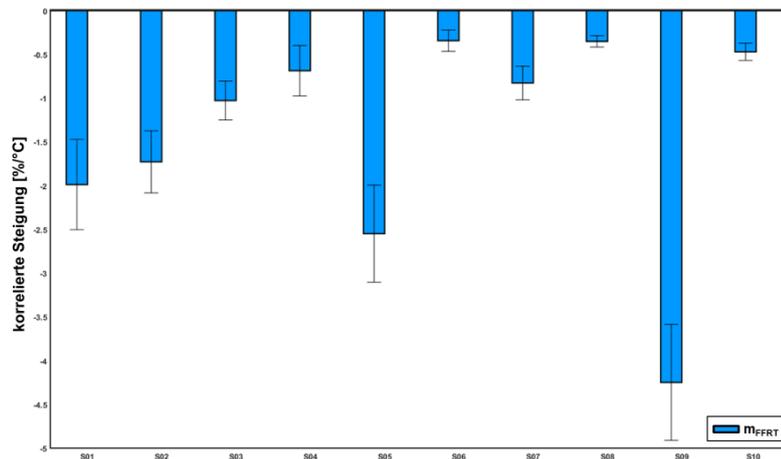
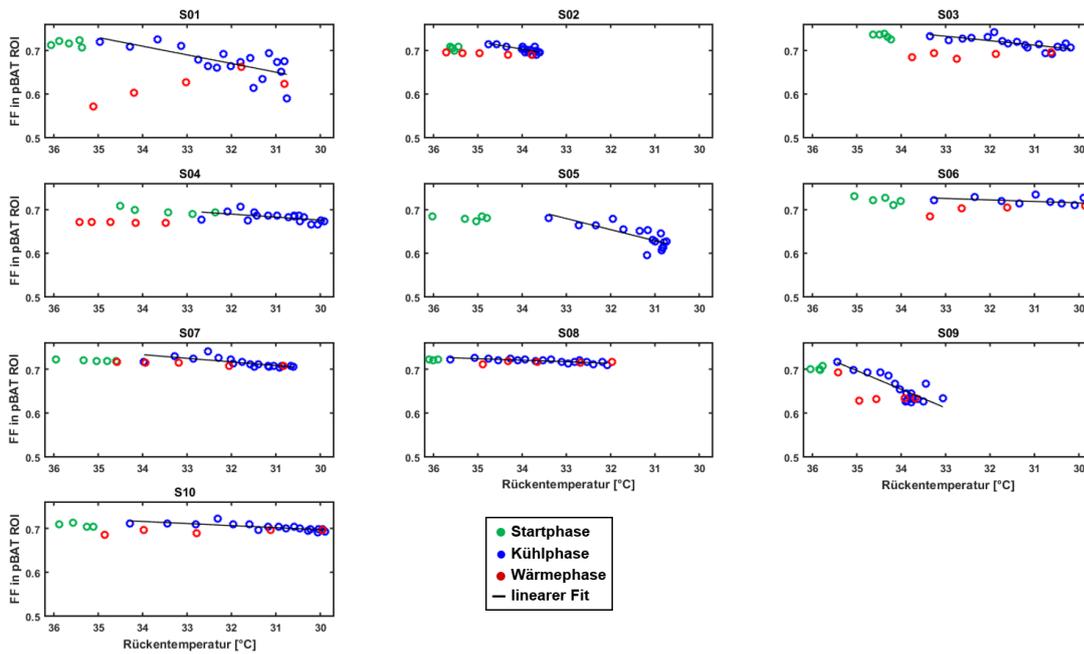


Abbildung 4.27: Grafische Darstellung der korrelierten Steigungen m_{FFRT} aus Tabelle 4.11 als Balkendiagramm. Für jeden Probanden konnte eine negative korrelierte Steigung zwischen dem Abfall der FF-Werte in den pBAT ROIs und der Abnahme der Rückentemperatur während der Kühlphase beobachtet werden.

	p-Werte					Korrelationen	
	P _{start}	P _{cool}	P _{warm}	PSAT	PMuskel	m _{FFRT} [%/°C]	r _{FFRT}
S01	n.s.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-1,99 ± 0,52	0,69
S02	n.s.	< 0,001	n.s.	< 0,01	< 0,001	-1,73 ± 0,35	0,77
S03	n.s.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-1,03 ± 0,22	0,76
S04	n.s.	< 0,001	n.s.	< 0,001	< 0,001	-0,69 ± 0,29	0,51
S05	n.s.	< 0,001	n.a.	< 0,001	< 0,001	-2,55 ± 0,56	0,99
S06	n.s.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-0,34 ± 0,12	0,57
S07	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-0,83 ± 0,19	0,73
S08	n.s.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,03	-0,35 ± 0,06	0,80
S09	< 0,001	< 0,001	< 0,001	n.s.	n.s.	-4,25 ± 0,66	0,85
S10	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-0,47 ± 0,10	0,77

Tabelle 4.11: Übersicht der statistischen Resultate für jeden Probanden. Die FF-Änderungen in den evaluierten pBAT, SAT und Muskel ROIs wurden je mit einem gepaarten t-Test (Signifikanzniveau 5%) auf signifikante Änderungen untersucht. Die resultierenden Signifikanzen der pBAT ROIs sind für jede Temperaturphase durch den jeweiligen p-Wert $p_{\text{start/cool/warm}}$ gegeben. Nicht signifikante (n.s.) Änderungen treten für $p > 0,05$ auf. Hinsichtlich der Abnahme der FF-Werte in den pBAT ROIs sowie der Abnahme der Rückentemperatur konnte für jeden Probanden eine Korrelation $|r_{\text{FFRT}}| > 0,5$ mit einer negativen korrelierten Steigung m_{FFRT} beobachtet werden.

Weitere Korrelationsuntersuchungen Basierend auf den Resultaten der korrelierten Steigung m_{FFRT} wurden weitere Korrelationsuntersuchungen hinsichtlich der in Kapitel 3.3.7 genannten Größen $r_{\text{FFRT} \rightarrow \text{Vol}}$, $r_{\text{FFRT} \rightarrow \text{Alter}}$, $r_{\text{FFRT} \rightarrow \text{BMI}}$, $r_{\text{BMI} \rightarrow \text{Vol}}$, $r_{\text{Alter} \rightarrow \text{Vol}}$ durchgeführt. Abbildung 4.28 zeigt die resultierenden Korrelationsgraphen. Basierend auf Pearson's Korrelationskoeffizient konnten keine weiteren Korrelationen gefunden werden (siehe Tabelle 4.12). Für die weiterführenden Korrelationsuntersuchungen von $r_{\text{FFRT} \rightarrow \text{Vol/Alter/BMI}}$ wurden die Probanden S02 und S09 ausgeschlossen, da während der Messung die Temperatursonde verrutscht war. Proband S05 wurde ausgeschlossen, da die Messung früher beendet wurde.

	$r_{\text{FFRT} \rightarrow \text{Vol}}$	$r_{\text{FFRT} \rightarrow \text{Alter}}$	$r_{\text{FFRT} \rightarrow \text{BMI}}$	$r_{\text{BMI} \rightarrow \text{Vol}}$	$r_{\text{Alter} \rightarrow \text{Vol}}$
r	0,15	0,45	0,06	0,40	0,36

Tabelle 4.12: Weiterführende Korrelationsuntersuchungen zwischen der korrelierten Steigung m_{FFRT} und dem pBAT Volumen, Alter der Probanden und BMI sowie zwischen BMI und Volumen und Alter und Volumen. Mit $|r| < 0,5$ wurden keine Korrelationen beobachtet. Die entsprechenden Korrelationsplots für die genannten Beziehungen sind in Abbildung 4.28 dargestellt.

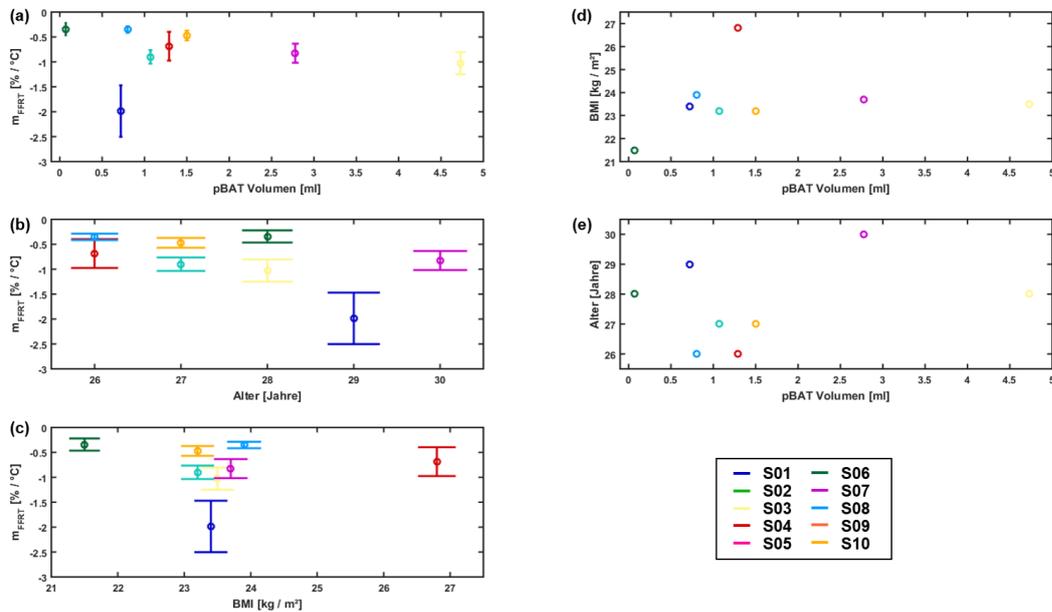


Abbildung 4.28: Korrelationsplots zur Untersuchung weiterer Korrelationen zwischen der korrelierten Steigung m_{FFRT} und dem pBAT Volumen, Alter der Probanden und BMI sowie zwischen BMI und Volumen und Alter und Volumen. Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten $|r|$ sind in Tabelle 4.12 gegeben.

Untersuchung auf signifikante Unterschiede der FF-Resultate zwischen weiblichen und männlichen Probanden

Wie in Kapitel 3.3.7 beschrieben, wurde überprüft, ob sich die mittleren FF-Werte im subkutanen Fettgewebe und Muskelgewebe für Männer und Frauen signifikant unterscheiden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.13 gegeben und zeigen, dass die mittleren FF-Werte FF_{SAT} für Frauen signifikant höher sind als für Männer. Gleiches gilt für die mittleren FF-Werte FF_{Muskel} .

Weitere Untersuchungen auf signifikante Unterschiede der beiden Geschlechter sind in Tabelle 4.14 gezeigt. Weder für die Steigungen in den pBAT ROIs $m_{start/cool/warm}$ während der drei Temperaturphasen, noch für das evaluierte pBAT Volumen und die korrelierte Steigung m_{FFRT} zwischen der FF-Abnahme in den pBAT ROIs und der Abnahme der Rückentemperatur während der Kühlphase konnten signifikante Unterschiede beobachtet werden ($p > 0,5$).

	FF _{SAT} [%]	FF _{Muskel} [%]
Frauen	78 ± 9	8 ± 2
Männer	73 ± 5	7 ± 1
p-Wert	< 0,001	< 0,001

Tabelle 4.13: Mittlere Fettverhältnisse in subkutanem Fettgewebe (FF_{SAT}) und Muskelgewebe (FF_{Muskel}) der Probanden verglichen für die beiden Geschlechter. Die Anwendung des t-Tests für unabhängige Stichproben zeigt signifikante Unterschiede für beide Testgrößen.

	m _{start} [%/h]	m _{cool} [%/h]	m _{warm} [%/h]	V _{pBAT} [ml]	m _{FFRT} [%/°C]
Frauen	-1,9 ± 2,6	-3,2 ± 2,2	-1,9 ± 11,8	1,53 ± 1,85	-1,9 ± 1,5
Männer	-1,3 ± 0,9	-2,4 ± 2,1	-0,9 ± 4,4	1,10 ± 1,03	-1,0 ± 0,9
p-Wert	0,62	0,53	0,89	0,66	0,23

Tabelle 4.14: Überprüfung der Steigungsmittelwerte (m_{start/cool/warm}) sowie des quantifizierten Volumens (V_{pBAT}) von braunem Fettgewebe während jeder Temperaturphase für beide Geschlechter. Die korrelierte Steigung der Abnahme des Fettverhältnisses in BAT (m_{FFRT}) und der Abnahme der Rückentemperatur der Probanden wurde ebenfalls auf signifikante Änderungen untersucht. Die Anwendung des t-Tests für unabhängige Stichproben zeigt hierbei keine signifikanten Unterschiede für beide Geschlechter.

4.3.2 Statistische Untersuchungen der Studie B

p-Werte Tabelle 4.15 zeigt die Übersicht der statistischen Untersuchungen für Studie B. In den pBAT ROIs waren die FF-Änderungen während der Kühlphase bei jedem Probanden signifikant ($p_{cool} < 0,001$), jedoch konnte eine signifikante Änderung während der Start- und Wärmephase nur bei Probandin S10B beobachtet werden. Hinsichtlich der FF-Resultate in SAT und Muskelgewebe konnte keine signifikante Änderung bei den Probanden beobachtet werden.

Eine Untersuchung hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen Frauen und Männern wurde in Studie B nicht gemacht, da die Studiengröße mit vier Frauen und einem Mann zu klein war.

Korrelationsuntersuchung für r_{FFRT} Da auch in Studie B nur während der Kühlphase eine signifikante FF-Abnahme bei allen Probanden beobachtet wurde, wurde die Korrelation zwischen der Abnahme der Rückentemperatur und der FF-Werte in den pBAT ROIs ebenfalls nur für die Kühlphase untersucht. Die korrelierte Steigung m_{FFRT} war für jeden Probanden negativ und betrug im Mittel m_{FFRT} = (-0,85 ± 0,31) %/°C. Die Bestimmung von Pearson's Korrelationskoeffizienten zeigt für vier Probanden (S01B, S03B, S05B und S10B) eine Korrelation im Bereich |r_{FFRT}| = [0,67; 0,85]. Für Probandin S02B war der Korrelationskoeffizient |r_{FFRT}| < 0,5, sodass während dieser Messung keine Korrelation

beobachtet wurde (Tabelle 4.15). Abbildung 4.29 zeigt die grafische Darstellung der Abnahme der FF-Werte in den pBAT ROIs und der Abnahme der Rückentemperatur über die gesamte Messzeit.

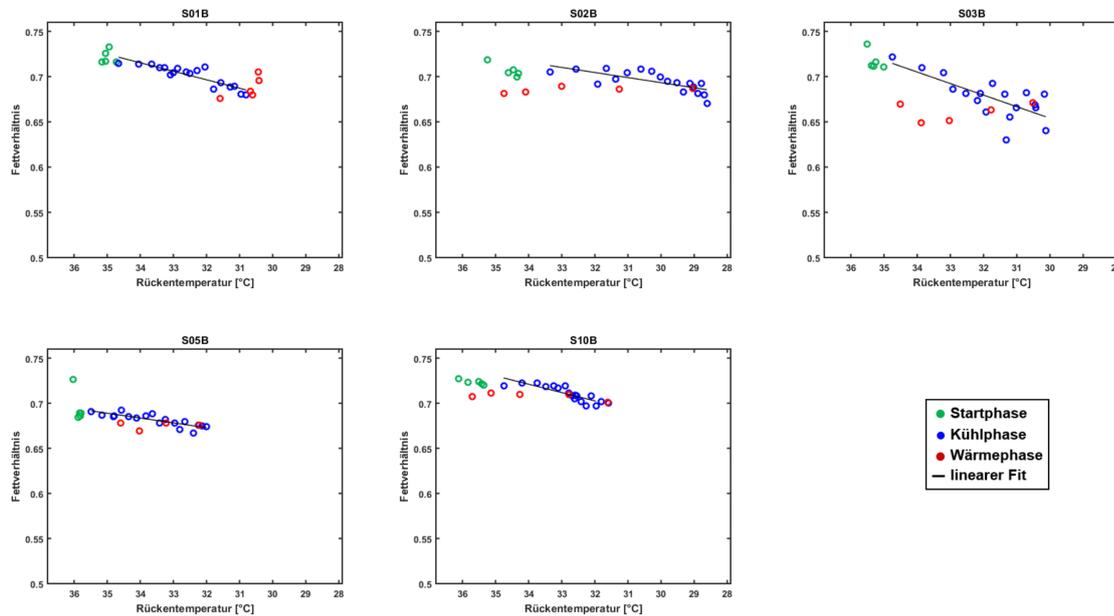


Abbildung 4.29: Grafische Darstellung der Korrelationsuntersuchung der Abnahme der FF-Werte in den pBAT ROIs und der Rückentemperatur der Probanden aus Studie B, analog zu Studie A (Abbildung 4.26). Die quantifizierten Resultate sind in Tabelle 4.15 gegeben.

Studie B	p-Werte					Korrelationen	
	P _{start}	P _{cool}	P _{warm}	P _{SAT}	P _{Muskel}	m _{FFRT} [%/°C]	r _{FFRT}
S01	n.s.	< 0,001	n.s.	< 0,001	< 0,001	-0,94 ± 0,12	0,85
S02	n.s.	< 0,001	n.s.	< 0,01	< 0,001	-0,56 ± 0,13	0,48
S03	n.s.	< 0,001	n.s.	< 0,001	< 0,001	-1,28 ± 0,30	0,69
S05	n.s.	< 0,001	n.s.	< 0,001	< 0,001	-0,53 ± 0,01	0,67
S10	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-0,92 ± 0,17	0,75

Tabelle 4.15: Statistische Resultate der Studie B, analog zu Studie A ermittelt. Während der Kühlphase zeigte jeder Proband eine signifikante Änderung der FF-Werte in den pBAT ROIs ($p_{cool} < 0,001$). Während der Start- und Wärmephase konnte nur für S10B eine signifikante FF-Änderung in den pBAT ROIs beobachtet werden. In den ROIs von SAT und Muskelgewebe zeigte keiner der Probanden eine signifikante Änderung ($p_{SAT/Muskel} < 0,001$).

4.4 Registrierungsevaluierung

Um ein Qualitätsmaß für den FSFDemons Algorithmus abschätzen zu können, wurde der in Kapitel 3.3.8 beschriebene Evaluierungsprozess angewendet. Mittels Setzen von anatomischen Landmarken ($L_1 - L_5$) an fünf Positionen auf dem Wasser-Targetdatensatz $D_{W,T,j}$ der $j= 10$ Probanden sowie auf zwei unregistrierten Datensätzen $D_{M1,T,j}$ und $D_{M2,T,j}$, wurde die Abweichung Δs_i der jeweiligen Positionen nach Anwendung der entsprechenden Transformationsvorschriften $T_{FSF,i}$ überprüft.

Abbildung 4.30 zeigt die Abweichungen der Positionen für jede Landmarke, illustriert als Boxplots⁹. Die Medianwerte schwanken in positive und negative Richtung im Bereich $M_{x/y/z} = [-0,60; 0,51]$. Die quantifizierten Medianwerte sind der Tabelle C.8 im Anhang zu entnehmen.

Die Streuung um Null lässt sich auch für die einzelnen Raumkomponenten der Landmarken beobachten. Die Abweichungen liegen im Bereich $\Delta s_i = [-0,84; 0,49]$ mm und sind einzeln für jede Komponente in Tabelle 4.16 aufgeführt. Der daraus resultierende Vektorbetrag¹⁰, in der Einheit Millimeter und Pixel aufgeführt, zeigt, dass die Abweichung Δs der Landmarke L_2 am kleinsten und die der Landmarke L_4 am größten ist.

Diese Abweichungen lassen sich verständlich mit Hilfe von Würfelplots (Abbildung 4.31) veranschaulichen. Ein Target Voxel (Volumen $V = (1,2)^3 \text{ mm}^3$), um die entsprechende Abweichung $|\Delta s|$ verschoben, resultiert in einer maximalen Überlagerung (engl. overlay, OV) von 73,1% der Landmarke L_2 und einer minimalen Überlagerung von 19,5% der Landmarke L_4 . Die resultierenden OV-Angaben für $L_{1,3,5}$ sind ebenfalls in Tabelle 4.16 gegeben.

Um zu untersuchen, ob der FSFDemons Algorithmus allgemein einen Drift in eine bestimmte Raumrichtung aufweist, wurden für jede der fünf Landmarken L_i die resultierenden Abweichungen $\Delta s_{i,x}$, $\Delta s_{i,y}$ und $\Delta s_{i,z}$ gemittelt. Die daraus resultierenden Abweichungen (Mittelwert und Standardabweichung) ergeben sich zu:

$$\Delta m_x = (-0,02 \pm 1,52) \text{ mm}; \Delta m_y = (-0,16 \pm 1,15) \text{ mm}; \Delta m_z = (-0,23 \pm 1,38) \text{ mm}$$

Durch Betrachten der Standardabweichungen ergibt sich 1,52 mm als maximale Abweichung des FSFDemons Algorithmus, was umgerechnet 1,3 Pixeln entspricht.

⁹Mit Hilfe von Boxplots lassen sich Streumaße grafisch darstellen. Der Bereich, in dem die Hälfte aller Daten liegen wird durch die Box selbst gekennzeichnet. Der durchgehende Querstrich, der die Box teilt, zeigt den Median der zugrunde liegenden Daten. Die andere Hälfte der Daten, also jene, die außerhalb der Box liegen, werden durch zwei Linien (genannt 'Whisker') dargestellt, welche die Box verlängern und durch einen Strich abgeschlossen sind. Für die Whisker gibt es unterschiedliche Definitionen. Hier geben sie den jeweils maximalen und minimalen Wert der Daten an. Allgemein lässt sich mittels eines Boxplots schnell verständlich machen, wie die Daten verteilt sind und in welchem Bereich sie liegen.

¹⁰Der Vektorbetrag berechnet sich anhand der Formel $|\Delta s| = \sqrt{\Delta s_x^2 + \Delta s_y^2 + \Delta s_z^2}$ (euklidische Norm).

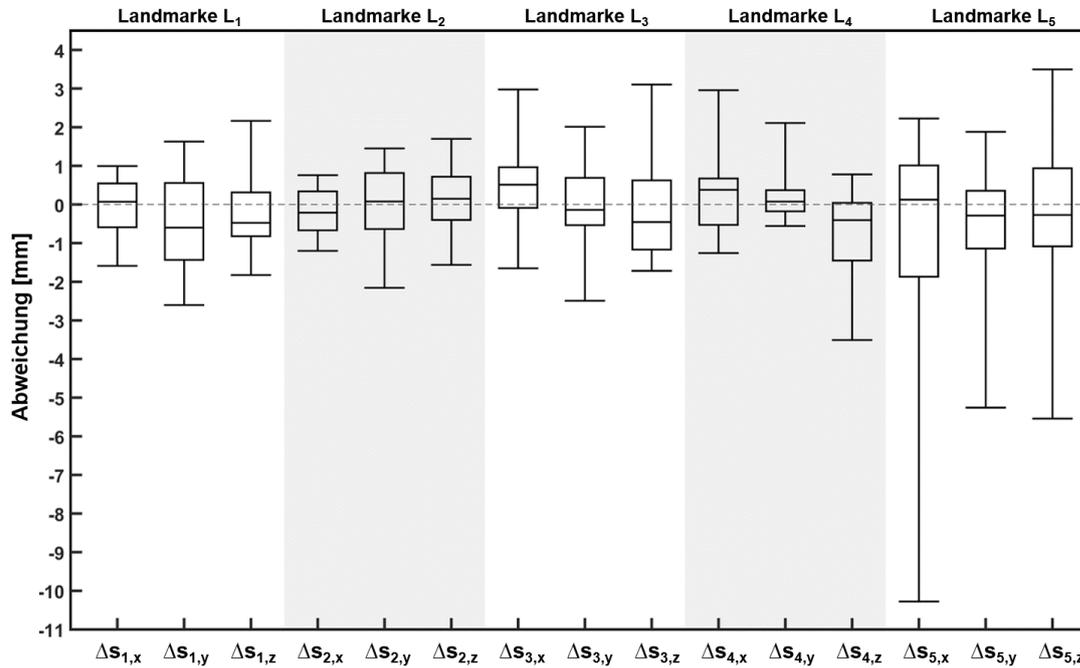


Abbildung 4.30: Boxplots der Landmarken $L_1 - L_5$ zur grafischen Darstellung der Abweichungsvektoren Δs_{1-5} . Die Medianwerte (Querlinien in den Boxen) streuen um Null (gestrichelte Linie). Die Whisker (Linien außerhalb der Boxen) zeigen die maximalen Abweichungen in positive und negative Richtung. Vor allem Landmarke L_5 zeigt die größten maximalen Abweichungen $\Delta s_{\max,5}$.

[mm]	L_1	L_2	L_3	L_4	L_5
Δs_x	$0,01 \pm 0,66$	$-0,16 \pm 0,60$	$0,49 \pm 1,13$	$0,25 \pm 1,03$	$-0,67 \pm 2,84$
Δs_y	$-0,54 \pm 1,29$	$0,03 \pm 0,92$	$0,04 \pm 1,11$	$0,22 \pm 0,65$	$-0,56 \pm 1,49$
Δs_z	$-0,25 \pm 0,99$	$0,16 \pm 0,85$	$-0,07 \pm 1,46$	$-0,84 \pm 1,31$	$-0,20 \pm 1,95$
$ \Delta s $	0,59	0,23	0,49	0,90	0,89
$ \Delta s $ in px	0,49	0,19	0,41	0,75	0,74
OV [%]	43,4	73,1	54,3	19,5	20,3

Tabelle 4.16: Mittlere quantifizierte Abweichungen $\Delta s_{x/y/z}$ für jede Landmarke $L_1 - L_5$ nach Anwenden der Transformationsvorschriften T_{FSF} auf die Positionen $X_{M1/M2}$ auf den unregistrierten Datensätzen $D_{M1,W/M2,W}$. Die Fehler ergeben sich aus der Berechnung der Standardabweichung. Der resultierende Vektorbetrag $|\Delta s|$ ist in Millimeter und in Pixel gegeben. Die Überlagerung (OV) eines Voxels nach Anwenden der Transformationsvorschriften ist quantifiziert und veranschaulicht in Abbildung 4.31.

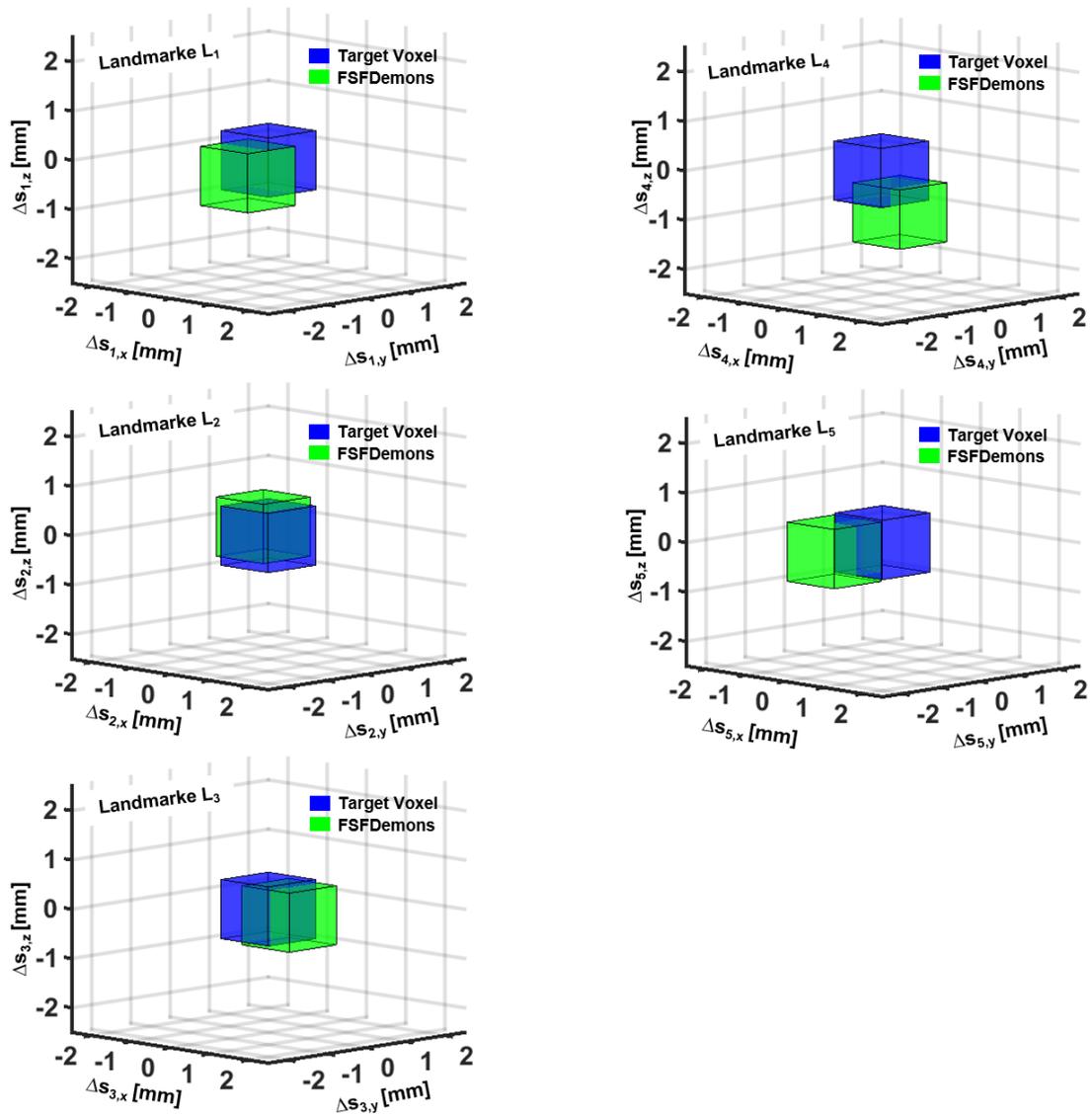


Abbildung 4.31: Veranschaulichung der Abweichungen Δs für jede Landmarke L_1 - L_5 . Nach Anwenden der Transformationsvorschriften T_{FSF} auf die Positionen $X_{M1/M2}$ auf den unregistrierten Datensätzen $D_{M1,W}/M2,W$ verschiebt sich ein Voxel auf dem Wasser-Targetdatensatz $D_{T,W}$ (Target Voxel, blau) um Δs_i . Die Auswirkung der Registrierung (FSFDemons) und der daraus resultierenden Verschiebung ist durch das grüne Voxel dargestellt. Ein Voxel hat ein Volumen von $1,73 \text{ mm}^3$. Die Überlagerung eines Voxels nach dem Anwenden der Transformationen und die Abweichungen für die einzelnen Raumkomponenten sind in Tabelle 4.16 angegeben.

4.5 Anwendung der pBAT Kriterien auf die 7 T Daten

FF-Resultate in den evaluierten ROIs pBAT, SAT und Muskelgewebe

In diesem Abschnitt werden nur die wesentlichen, wichtigsten Resultate der Probandenmessung aufgeführt. Nach Anwendung der pBAT Kriterien auf die 7 T Daten wurden die ROIs in pBAT, SAT und Muskelgewebe ebenso wie für die Probanden der 3 T Studie (siehe Kapitel 4.2.2 und 4.2.3) evaluiert. Deren anatomische Positionen sind vergleichbar zu Abbildung 4.7. Die FF-Resultate in den evaluierten ROIs über die Messzeit sind in Abbildung 4.32 gezeigt. Auch im höheren 7 T Magnetfeld konnte, in einem evaluierten pBAT Volumen von $V_{\text{pBAT}} = 0,43 \text{ ml}$, eine signifikante ($p_{\text{cool}} < 0,001$) FF-Abnahme während der Kühlphase beobachtet werden. Während der Startphase kam es, ebenso wie für drei Probanden (S07, S09 und S10) der 3 T Messungen, bereits zu einer leichten signifikanten FF-Abnahme ($p_{\text{start}} < 0,01$), wobei die FF-Änderung in der Wärmephase nicht signifikant war. In den ROIs von SAT und Muskelgewebe wurden keine signifikanten FF-Änderungen ($p_{\text{SAT}} < 0,001$, $p_{\text{Muskel}} < 0,001$) beobachtet. Die Körpertemperatur des Probanden blieb konstant und zwischen der FF-Abnahme in den pBAT ROIs und der Abnahme der Rückentemperatur konnte eine Korrelation beobachtet werden. Tabelle 4.17 zeigt die wichtigsten quantifizierten Resultate, die übrigen detaillierten Quantifizierungen des Probanden sind dem Anhang in Tabelle D.9 zu entnehmen.

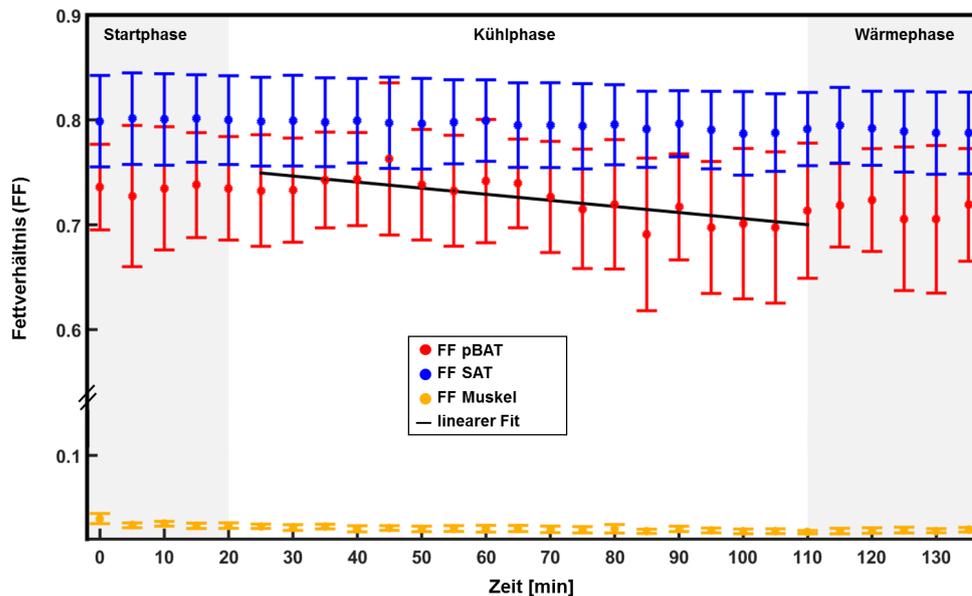


Abbildung 4.32: Resultate der ermittelten FF-Werte der 7 T Messung in den evaluierten ROIs in pBAT, SAT und Muskelgewebe, korrigiert zum direkten Vergleich mit der 3 T Messung. Die FF-Werte in den ROIs SAT und Muskelgewebe ändern sich nicht signifikant, wohingegen in den pBAT ROIs während der Start- und Kühlphase eine signifikante FF-Abnahme beobachtet werden konnte. In der Wärmephase waren die FF-Änderungen in den pBAT ROIs nicht signifikant.

Parameter	
m_{start} [%/h]	$-1,0 \pm 0,8$
m_{cool} [%/h]	$-3,5 \pm 0,7$
m_{warm} [%/h]	$-2,1 \pm 3,5$
FF_{SAT} [%]	80 ± 1
FF_{Muskel} [%]	3 ± 1
T_{body} [°C]	$37,4 \pm 0,3$
m_{FFRT} [%/°C]	$-0,87 \pm 0,16$
$ r_{\text{FFRT}} $	$0,84$

Tabelle 4.17: Übersicht der wichtigsten quantifizierten Resultate der ersten 7 T Probandenmessung zur Untersuchung der Kälteaktivierung der pBAT Regionen. Detaillierte Resultate sind im Anhang (Tabelle D.9) aufgeführt.

4.6 Abschätzung der Ungenauigkeit der 3 T und 7 T FF-Daten

Abbildung 4.33 (a) zeigt die Schicht der aufgenommenen B_1 -Karte in Graustufen (beschrieben im Methodenteil 3.3.6). Vergleichsweise ist in Teil (b) der Bereich segmentiert, der für die Evaluierung der pBAT Regionen relevant ist. Die entsprechende farbkodierte Flipwinkel-Karte der 2D-TFL Sequenz mit dem eingestellten Flipwinkel $\alpha_{\text{TFL}} = 90^\circ$ ist in Teil (c) der Abbildung dargestellt. Das Rauschen außerhalb des Körpers wurde entfernt. Mit Hilfe dieser Karte und Gleichung 4.1 lässt sich die Flipwinkel-Karte für die 2PD-Sequenz mit dem eingestellten Flipwinkel $\alpha_{2\text{PD}} = 8^\circ$ erstellen (Teil (d)).

$$\alpha_{2\text{PD}} = \alpha_{\text{TFL}} \cdot \frac{8^\circ}{90^\circ} \quad (4.1)$$

Fokussiert auf den segmentierten pBAT Bereich (Teil (b)), ergibt sich die Verteilung der Flipwinkel (Abbildung 4.33 (e)). Mit Hilfe einer Gauß-Verteilung $G(x)$ wurde eine Anpassungskurve¹¹ an das Histogramm gelegt und die 1σ -Breite bestimmt, mit der die Ungenauigkeit der 7 Tesla FF-Daten abgeschätzt werden kann:

$$G(x) = A \exp\left(\frac{-(x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right) \quad (4.2)$$

Aus dem Maximum der Verteilung bei $\mu = 52,76^\circ$ und der 1σ -Breite, wobei hier von einem linearen Zusammenhang der relativen Schwankungen ausgegangen wird, folgt für $\alpha_{2\text{PD}} = 8^\circ$ eine Ungenauigkeit von:

$$\Delta\alpha_{2\text{PD}} = \alpha_{2\text{PD}} \cdot \frac{\sigma}{\mu} \quad \Rightarrow \quad \Delta\alpha_{2\text{PD}} = \pm 1,51^\circ \quad (4.3)$$

¹¹Die Anpassung mit der Gauß-Funktion $G(x)$ erfolgte mit Wolfram Mathematica (The Wolfram Centre, Oxfordshire, United Kingdom).

In Tabelle 4.18 sind zur Übersicht die minimalen und maximalen prozentualen Abweichungen der FF-Resultate für 3 T und 7 T zu den wahren FF-Werten als Intervallangabe aufgeführt. Dabei wurde sich auf den FF-Bereich der evaluierten FF-Werte in pBAT (grau, 59% - 73%) beschränkt. Die Auswirkungen der Ungenauigkeit $\Delta\alpha_{2PD}$ bei 7 T sind grafisch in Abbildung 4.34 durch die gestrichelten Linien (pink: $\alpha_{2PD} = (8 - 1,51)^\circ$ und lila: $\alpha_{2PD} = (8 + 1,51)^\circ$) dargestellt. Im FF-Bereich der evaluierten pBAT Regionen (grau) führt dies zu einer Unsicherheit der 7 T Korrekturkurve (grün) von im Mittel 2,3%

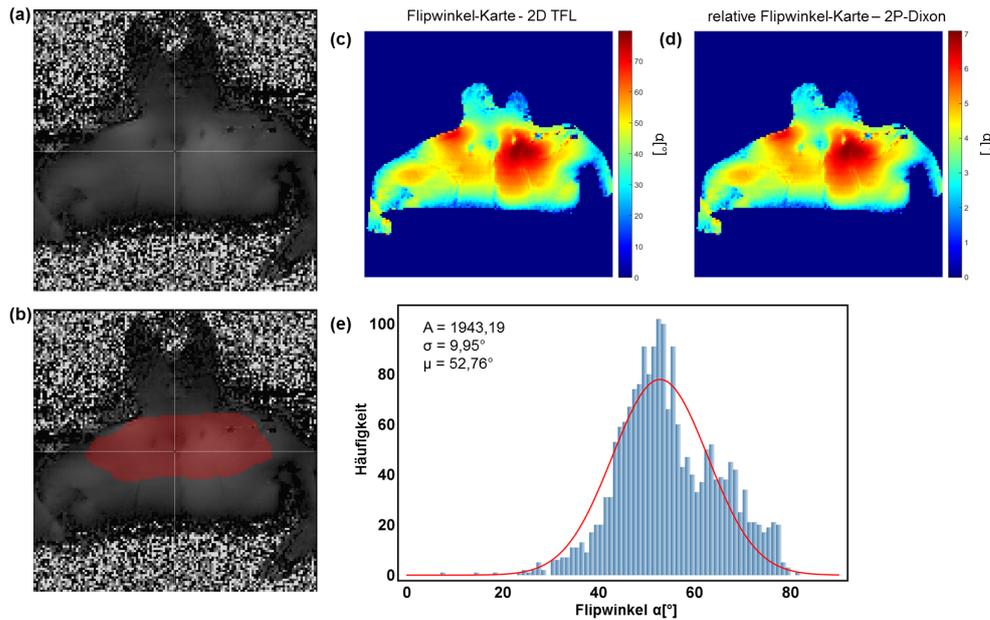


Abbildung 4.33: Aufgenommene B₁- / Flipwinkel-Karte mit der 2D-TFL Sequenz (a). Der für die evaluierten pBAT Regionen relevante Bereich ist in (b) gezeigt. Nach Entfernen des Rauschens wurde mit der farbkodierten Flipwinkel-Karte (c) die entsprechende Karte auf die 2PD-Sequenz umgerechnet (d) und die Flipwinkel-Verteilung im pBAT Bereich als Histogramm dargestellt (e).

Feldstärke	3 T	7 T
Ungenauigkeit	8,4% - 11,3%	13,0% - 18,2%

Tabelle 4.18: Übersicht der minimalen und maximalen prozentualen Abweichungen der FF-Werte von FF_{3T} und FF_{7T} zu FF_{wahr} aufgrund der T₁-Gewichtung im FF-Bereich (59% - 73%) der evaluierten pBAT Regionen.

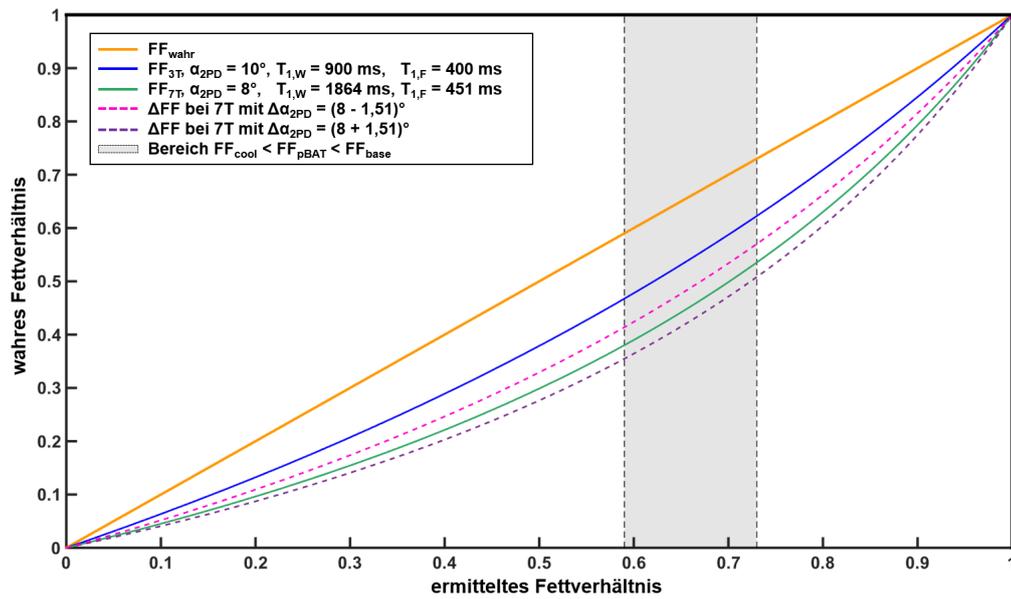


Abbildung 4.34: Abschätzung der Ungenauigkeit der 7 T FF-Daten bedingt durch die B_1 -Inhomogenitäten und unter Berücksichtigung der T_1 -Gewichtung der 2PD-Sequenz. Die ermittelten FF-Werte wurden für 3 T (FF_{3T} , blau) und 7 T (FF_{7T} , grün) unter Verwendung der Flash-Gleichung (Gleichung 2.38) bestimmt und mit den wahren, protonendichte-gewichteten FF-Werten (FF_{wahr} , orange) verglichen. Mit einer Flipwinkel-Karte wurde eine Ungenauigkeit $+\Delta\alpha_{2PD}$ (lila) und $-\Delta\alpha_{2PD}$ (pink) bestimmt und die Auswirkungen auf die 7 T FF-Daten abgeschätzt.

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden die NMR-Eigenschaften von braunem Fettgewebe charakterisiert und mit denen von weißem Fettgewebe verglichen. Mit *in vitro* MRS-Messungen wurde im ersten Schritt der Wasser- und Fettanteil in braunem (BAT) und weißem (WAT) Mäusefettgewebe ermittelt. Basierend auf den erhaltenen Resultaten wurde im zweiten Schritt ein Messprotokoll entwickelt, welches die Detektion von potentiell *in vivo* braunem Fettgewebe (pBAT) ermöglicht. Mit dem entwickelten Protokoll wurde bei 3 T eine erste Machbarkeitsstudie mit zehn Probanden durchgeführt, um das Volumen des pBAT zu bestimmen. Im Weiteren wurden die Auswirkungen einer Kälteexposition auf dessen NMR-Eigenschaften evaluiert und mit subkutanem Fettgewebe (SAT) und Muskelgewebe verglichen. Die Reproduzierbarkeit des Messprotokolls wurde mit Wiederholungsmessungen bei 3 T untersucht. Eine erste Messung in einer höheren Magnetfeldstärke bei 7 T wurde ebenfalls durchgeführt.

In diesem Kapitel werden zunächst die Resultate der *in vitro* MRS-Messungen diskutiert. Anschließend wird auf die Entwicklung des Messprotokolls zur Detektion des *in vivo* pBAT eingegangen und die Wiederholungsmessungen diskutiert. Nach anschließender Diskussion der MR-Messung bei 7 T werden die Evaluierung der Registrierung sowie die Auswirkungen der verschiedenen Temperaturphasen behandelt. Am Ende des Kapitels werden in einem Ausblick Empfehlungen zur zukünftigen Erforschung des braunen Fettgewebes gegeben.

5.1 Charakterisierung der *in vitro* Mäusefettgewebeproben

Bisherige Studien zu *in vitro* Mäusefettgewebe haben gezeigt, dass der Wassergehalt in braunem Fettgewebe (BAT) deutlich höher als in weißem Fettgewebe (WAT) ist ([28] und [90]). Dies zeigte sich in MR-Aufnahmen unter anderem auch durch ein deutlich höheres Fettverhältnis (FF) in WAT im Vergleich zu BAT. Die in dieser Arbeit durchgeführten MRS-Messungen bestätigen diese Beobachtungen. Bereits im thermoneutralen Zustand war der Wasseranteil in BAT deutlich höher als in WAT und das Fettverhältnis um 9% geringer (Abbildung 4.1, Tabelle 4.1). Zusätzlich wurde in dieser Arbeit beobachtet, dass der Wasseranteil in kälteaktiviertem BAT derart erhöht war, dass das FF in BAT um 22% geringer als in WAT war.

Hamilton et al. [90] machten bei einer 3 T MRS-Messung die weitere Beobachtung, dass sich die T_1 -Zeit des Wasserpeaks in thermoneutralem BAT zu der in WAT unterscheidet. Ein aufgenommenes Fettspektrum zeigte für die T_1 -Zeiten der Fettpeaks nur geringfügige Unterschiede zwischen BAT und WAT. Ein Vergleich der Peakflächen unter den Fettpeaks des aufgenommenen Spektrums lieferte jedoch Hinweise auf Unterschiede in der Gewebeszusammensetzung von BAT und WAT.

In dieser Arbeit konnten mit einer MR-Messung bei 7 T die T_1 -Zeiten für BAT und WAT

im thermoneutralen und im kälteaktivierten Zustand bestimmt werden (Tabelle 4.2). Dabei zeigten sich keine signifikanten Änderungen zwischen beiden Zuständen in WAT. Obwohl die durchgeführten MR-Messungen der *in vitro* Proben zeitlich erst nach den MRS-Messungen bei 14 T stattfanden (ca. 5 Stunden), und zudem die Menge der BAT Proben im Vergleich zu den WAT Proben sehr gering war, war das BAT Gewebe post mortem dennoch aktiv genug, sodass ein signifikanter Unterschied in der longitudinalen T_1 -Relaxationszeit zwischen kälteaktiviertem und thermoneutralem BAT beobachtet werden konnte.

5.2 Entwicklung des Messprotokolls zur Detektion von pBAT

Bei den *in vitro* Messungen hat es sich eindeutig um braunes Mäusefettgewebe (BAT) gehandelt, wohingegen bei den *in vivo* Messungen nur von potentiell braunem Fettgewebe (pBAT) gesprochen werden kann, da keine histologischen Gewebeproben vorlagen.

5.2.1 Wahl der MR-Bildgebungssequenz

Zur Bildgebung wurde die in Kapitel 3.3.3 vorgestellte 2PD-Sequenz mit einer Bildaufnahmezeit von 30 s verwendet. Während dieser Zeit hielten die Probanden die Luft im eingeatmeten Zustand an. Die Dixon-Methode wird in der MR-Bildgebung verwendet, wenn Fett unterdrückt und/oder quantifiziert werden soll. Durch das Ausnutzen der unterschiedlichen Resonanzfrequenzen von Wasser- und Fettprotonen im menschlichen Körper, können letztlich Wasser- und Fettbilder berechnet werden, sodass sich mit nur einer Sequenz vier Kontraste ergeben. Klinische Anwendung findet die Technik beispielsweise in der Leber- oder Abdomenbildgebung [91].

Ein großer Nachteil der Dixon-Methode ist die Anfälligkeit für B_0 -Inhomogenitäten, woraus sich die Herausforderung ergibt die Phasenfehler der komplexen Bilder zu korrigieren. Eine Möglichkeit diesem Abhilfe zu schaffen, ist die Verwendung von mindestens drei Echos (3-Punkt-Dixon (3PD)-Methode [35]). Aktuell existieren ebenso Verfahren, die mit mehr als drei Echos arbeiten (Multi-Punkt-Dixon, [92]), um dadurch die Anfälligkeit für B_0 -Inhomogenitäten zu verringern.

Trotz dieser möglichen Minimierung der B_0 -Sensitivität, findet sich für die Verwendung von mehr als zwei Echos in dieser Arbeit keine Anwendung. Ein drittes Echo, was einem zweiten *in-phase* Echo entsprechen würde, läge bei $TE_{in,2,3T} = 4,92$ ms im 3 T Magnetfeld und bei $TE_{in,2,7T} = 4,66$ ms im 7 T Magnetfeld. Dies würde zu einer Verlängerung der Messzeit um rund 20% führen, was unangemessen für das Wohlbefinden der Probanden aufgrund des Luftanhaltens wäre.

Mit der 2PD-Sequenz war es möglich getrennte Wasser- und Fettbilder über die gesamte Messzeit in einer angemessenen Zeit zum Luftanhalten und zudem mit einer guten Auflösung zu generieren. Flussartefakte, bedingt durch die Schläuche in der Kühlweste (Abbildung 4.4), wurden nicht beobachtet.

5.2.2 Anwendung und Evaluierung der pBAT Kriterien

Die pBAT Kriterien (Kapitel 3.3.5) wurden basierend auf bisher veröffentlichter Literatur erstellt und auf die FF-Daten angewendet. Da, nach Anwendung der Kriterien, Regionen an anatomischen Positionen übrig blieben, an denen braunes Fettgewebe erwartet wird, konnten diese Regionen als pBAT im Menschen evaluiert werden.

In Studien von Chen et al. [93] und van Rooijen et al. [94] konnte pBAT im Menschen basierend auf dem Verhältnis von Wasser und Fett mit MR-Bildgebung lokalisiert werden. Hierbei lag der Fokus auf dem supraklavikulärem braunen Fettgewebe. Die beiden interskapulären Depots, die im Fokus dieser Arbeit standen, sind zwar hauptsächlich bei anderen Säugetieren bekannt ([20] und [28]), wurden aber auch im Menschen beobachtet [95].

Chen et al. [93] haben die Kälteaktivierung von supraklavikulärem braunem Fettgewebe mit einer ähnlichen Kühlweste untersucht. In dieser Studie waren die Teilnehmer für einen Zeitraum von 60 min mit einer Wassertemperatur von 13°C - 18°C einer milden Kälte ausgesetzt. Die Datenaufnahme fand vor und nach der Kälteexposition statt.

Mit einem Ganzkörperanzug, durch den Wasser zirkulierte, haben van Rooijen et al. [94] ein individualisiertes Kühlprotokoll für die Teilnehmer entwickelt. Diese waren zunächst thermoneutralen Bedingungen für 30 min ausgesetzt, woraufhin eine Kälteexposition folgte bis die Teilnehmer zu zittern anfangen. Danach folgte eine Aufwärmung für 5 min bevor eine erneute Kälteexposition für 60 min durchgeführt wurde. Auch hier fand die Datenaufnahme vor und nach der Kälteexposition statt.

Entgegen der bisherigen Studien wurde das für diese Arbeit entwickelte Messprotokoll im Speziellen um eine Datenaufnahme während der Kälteexposition sowie während der Wärmeexposition erweitert. Weiterhin wurde die Wassertemperatur auf 12°C verringert und die Kälteexposition auf 90 min verlängert. Die MR-Daten wurden in Intervallen von 5 min aufgenommen, sodass FF-Änderungen in den pBAT ROIs für jede Temperaturphase (Start-, Kühl-, und Wärmephase) zeitaufgelöst beobachtet werden konnten. Damit lassen sich deutlich mehr Informationen über die Charakteristiken der FF-Änderungen sowohl in pBAT, als auch in den verglichenen Regionen SAT und Muskelgewebe, untersuchen. Weiterhin ermöglicht diese höhere Anzahl an Datenpunkten ein zuverlässigeres Durchführen einer linearen Regression und somit eine zuverlässigere Ermittlung der Regionen, in denen die FF-Werte über die Zeit abnehmen. Da die FF-Abnahme eines der Kriterien zur pBAT Detektion darstellt, können pBAT Regionen folglich zuverlässiger detektiert werden.

In dieser Arbeit wurde anhand der ermittelten MRS-Resultate (Kapitel 4.1, teilweise gezeigt in [29]) bereits aufgeführt, dass der Wasseranteil in *in vitro* BAT unter Kälteexposition steigt. An dieser Stelle nicht bekannt ist, ob die FF-Abnahme in den *in vivo* pBAT Regionen wirklich einem linearen Verlauf oder einem anderen negativen Wachstum folgt. Dennoch ist die lineare Regression eine zunächst ausreichende Annahme für die Detektion von Regionen mit abnehmenden FF, was für jeden Probanden der Machbarkeitsstudie durch die signifikante FF-Abnahme in pBAT (Tabelle 4.11) bestärkt wurde.

In Anlehnung an die Studien von Rasmussen et al. [96], Hu et al. [97] und Lundstroem et al. [98], wurde 0,6 als unterer und 0,8 als oberer Schwellwert für das Fettverhältnis in pBAT vor Beginn der Kühlphase gewählt. Hu et al. und Lundstroem et al. beobachteten FF-Werte in SAT von rund 86%. Basierend auf dem Wissen, dass der Wassergehalt in

braunem Fettgewebe höher als in weißem ist ([28] und [29]), wurde 80% als obere FF-Grenze für die pBAT Detektion im thermoneutralen Zustand gewählt.

Rasmussen et al. untersuchten *ex vivo* Proben von Nagetieren und zeigten, dass oberhalb von einem Schwellwert von 60% FF, BAT Proben in 99% der Fälle korrekt als solche klassifiziert wurden. Daher wurde dieser Wert als unterer Schwellwert von FF_{base} übernommen.

Der untere Schwellwert FF_{cool} für die FF in pBAT am Ende der Kühlphase wurde mit Hilfe der Resultate der Studien von Graham et al. [99] und Bergstroem et al. [100] bestimmt und dient dem Ausschluss von Gewebe ohne Fettgehalt wie beispielsweise Muskel. Beide Studien bestimmten den Wassergehalt in Muskelgewebe zu rund 80%. Zudem wurden weder in der genannten Studie von Rasmussen et al. noch von Hu et al. BAT FF-Resultate unterhalb von 30% beobachtet.

Mit dem symmetrischen Auftreten der in dieser Arbeit evaluierten pBAT Regionen auf der linken und rechten Körperhälfte (Abbildung 4.7) können bisherige Beobachtungen von Hany et al. [12] und Virtanen et al. [17], welche eine symmetrische Anreicherung des Tracers in braunem Fettgewebe zeigten, bestätigt werden. In diesen Regionen wurde mit Hilfe der linearen Regression (Steigungskriterium) eine signifikante Abnahme des Fettverhältnisses unter Kälteexposition beobachtet. Ebenso erfüllten eine Vielzahl an zusammenhängenden Voxeln alle pBAT Kriterien, sodass diese Regionen demnach als pBAT evaluiert werden konnten.

Während der Wärmephase sollte untersucht werden, ob sich die FF-Abnahme nach der Kühlphase wieder umkehrt und ein FF-Anstieg durch die Wärme zu beobachten ist. Die unterschiedlichen Resultate der linearen Regression während der Wärmeexposition zeigen, dass hinsichtlich dieser Fragestellung mit der in dieser Studie durchgeführten Wärmephase keine finale Aussage getroffen werden kann.

Dies äußert sich durch die andauernde signifikante Abnahme der FF für die Hälfte der Probanden. Obwohl für vier Probanden ein FF-Anstieg beobachtet wurde, war dieser nur für zwei signifikant. Die Daten von Proband S05 fehlen, da die Messung vor Beginn der Wärmephase beendet wurde. An dieser Stelle wird deutlich, dass die Datenmenge während der Wärmephase zu gering ist um zu prüfen, ob bzw. wann ein FF-Anstieg in den pBAT ROIs beobachtet werden würde.

Ein weiterer Aspekt, der an dieser Stelle einen Hinweis liefert, dass der Körper mehr Zeit benötigt um auf die Wärme zu reagieren, ist die andauernde Abnahme der Temperatur am Rücken ($T_{\text{Rücken}}$, Abbildung 4.2) nach Eintreten der Wärmephase. Obwohl der Temperaturwechsel nach 110 min eintritt, beginnt die Temperatur $T_{\text{Rücken}}$ im Mittel erst nach 113 min wieder anzusteigen. Da weder bekannt ist, welche Korrelationen für einen erneuten FF-Anstieg verantwortlich sind, noch, wie lange die Reaktion des Körpers und demnach des pBAT Gewebes dauert bis die Kälteaktivierung umgekehrt wird, ist eine Verlängerung der Wärmephase nötig. In dieser Studie wurde die Wärmephase nicht verlängert, da die Messzeit für die Probanden und demnach die Dauer des Aufenthalts im MR-Tomographen unangemessen lange gewesen wäre.

Betrachtet man die gemittelten FF-Werte in den pBAT ROIs über die gesamte Messzeit (Abbildung 4.15), fällt auf, dass die Standardabweichungen der pBAT ROIs unterschiedlich groß sind und vor allem bei den Probanden S01, S04 und S09 sogar über die Messzeit

hin größer werden. Diese Beobachtung ist vermutlich auf eine ungleichmäßige Änderung der FF-Werte in den pBAT Regionen, zum Beispiel durch einen erhöhten Blutfluss nach Kälteaktivierung, zurückzuführen. Ändern sich die FF-Werte in den einzelnen Voxeln unterschiedlich schnell, führt dies dazu, dass sich die Verteilung der FF-Werte in den pBAT Voxeln mit der Zeit verbreitert und die Standardabweichungen größer werden.

Interpretation der evaluierten Regionen als pBAT Ob es sich bei den evaluierten pBAT Volumina um braunes Fettgewebe handelt, kann mit der gegebenen Datenlage alleine nicht sichergestellt werden. Um eine 100%-ige Sicherheit zu haben müsste streng genommen eine Gewebeprobe von jedem Probanden vorliegen [17]. An dieser Stelle wird deutlich, dass es zur Zeit keinen Goldstandard zur MR-Detektion von braunem Fettgewebe gibt. Die Schwierigkeit liegt darin, dass die Volumina im Menschen, vor allem im Erwachsenen, unterschiedlich groß und zudem unterschiedlich anatomisch verteilt sind.

Die unterschiedliche Verteilung der pBAT Regionen wird durch den Vergleich der Histogramme der Probanden S01 und S07 mit denen der Probanden S03, S04 und S10 deutlich. Während die beiden erst genannten eine relativ gleichmäßige Verteilung der pBAT Voxel entlang der Wirbelsäule zeigen, ist bei den drei zuletzt genannten auffällig, dass die größte Anzahl an pBAT Voxeln in Richtung Hals detektiert wurde.

Das Histogramm der evaluierten pBAT Voxel entlang der Wirbelsäule (Abbildung 4.9) verdeutlicht grafisch diese beiden Aspekte. Die Menge und die Lage von kälteaktiviertem pBAT bei den Probanden variiert sehr stark. Das größte Volumen ($V_{\text{pBAT},S03} = 4,73 \text{ ml}$) ist 65-fach größer als das kleinste evaluierte Volumen ($V_{\text{pBAT},S06} = 0,07 \text{ ml}$). Eine weitere Fragestellung, die offen bleibt und individuell von den Probanden abhängt, ist, ob während der Kühlphase das gesamte vorhandene braune Fettgewebe aktiviert wurde oder ob eventuell noch braunes Fettgewebe im Körper vorhanden ist, welches möglicherweise im thermoneutralen Zustand geblieben ist.

Basierend auf den Beobachtungen von Flynn et al. [101], dass sich der Blutfluss in BAT unter Kälteexposition erhöht, ist der Anstieg des Wassergehaltes in den in dieser Arbeit evaluierten pBAT Regionen vermutlich auf eine erhöhte Durchblutung im Gewebe zurückzuführen. Eine Gewebeumwandlung hinsichtlich morphologischer Zellveränderungen des pBAT unter Kälteexposition wird aufgrund der relativ kurzen Zeitdauer von 90 min zunächst ausgeschlossen [20].

5.2.3 Evaluierung der ROIs in SAT und Muskelgewebe

In SAT und Muskelgewebe wurden keine signifikanten Änderungen der FF-Werte beobachtet, was den Ergebnissen von Hamilton et al. [90] entspricht und auch in den MRS-Messungen in dieser Arbeit beobachtet wurde [29].

Einige interessante Beobachtungen konnten hinsichtlich der Resultate in SAT und Muskelgewebe bei den Probanden gemacht werden. Für vier der fünf genannten Probanden (S04, S05, S06 und S09) mit den kleinsten ROIs in SAT lässt sich beobachten, dass das Fettverhältnis FF_{SAT} deutlich geringer im Vergleich zu den übrigen Probanden ist (Abbildung 4.13, Tabelle 4.8).

Anatomisch gesehen liegen die Ursachen der dünnen SAT Schicht und der geringern FF_{SAT} Werte vermutlich darin, dass die männlichen Probanden S04, S05 und S06 sehr muskulös

waren. Geringe Werte $FF_{SAT} < 80\%$ wurden ebenso bei den männlichen Probanden S07 und S08 beobachtet, was die Beobachtungen von Ferrao et al. [102] bestätigt, dass Männer einen geringeren Körperfettanteil als Frauen haben. Dies konnte ebenso durch die in dieser Arbeit durchgeführten statistischen Untersuchungen bestätigt werden, die zeigten, dass der mittlere Wert FF_{SAT} für Männer signifikant kleiner als der für Frauen ist. Damit lässt sich auch erklären, dass obwohl bei der weiblichen Probandin S02 eine dünne SAT Schicht und demnach eine kleine ROI evaluiert wurde, der Wert für $FF_{SAT} > 80\%$ war. Auffällig ist, dass die weibliche Probandin S09 eine dünne SAT Schicht zeigt und zusätzlich ein geringeres Verhältnis FF_{SAT} als die Männer. Grund dessen ist vermutlich die kleine Größe und der zierliche Körperbau, der durch den geringen BMI ($19,9 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$) bestätigt wird.

Aus physikalischer Sicht, ist ein weiterer möglicher Grund für die geringen Werte FF_{SAT} bei den Probanden mit dünnen SAT Schichten, das Auftreten von Partialvolumeneffekten (Kapitel 2.2.4). Diese können auftreten, wenn zu untersuchende Objekte kleiner als die Schichtdicke sind oder nur teilweise in der Schicht liegen, da dann in der Schicht die gemittelte Dichte des Objektes angezeigt wird. Hinsichtlich des sehr geringen Fettverhältnisses in SAT von Probandin S09 würden diese Partialvolumeneffekte auch erklären, wieso die statistischen Untersuchungen der FF-Änderungen in SAT und Muskelgewebe nicht signifikant waren.

Die Resultate FF_{Muskel} zeigen keine auffälligen Unterschiede zwischen den Probanden. Der höchste Anteil FF_{Muskel} wurde bei den Probanden S03 und S10 mit $\sim 10\%$ beobachtet.

5.3 Evaluierung der Reproduzierbarkeit

Basierend auf der Datenlage der Studie B lässt sich sagen, dass es ebenso wie in Studie A möglich war Regionen, welche alle pBAT Kriterien erfüllten, als pBAT zu evaluieren. Zudem konnten die Regionen an reproduzierbaren anatomischen Positionen beobachtet werden (Abbildung 4.19). Die wesentlichen Resultate in Studie B lassen sich analog zu Studie A diskutieren.

Unterschiede zwischen den Resultaten wurden vereinzelt beobachtet. Beispielsweise waren die Standardabweichungen bei S01B deutlich geringer als in Studie A, was einen Hinweis darauf liefern könnte, dass die Aktivierung der pBAT Regionen gleichmäßiger stattfand. Bei S02B wurde keine Korrelation beobachtet ($|r_{FFFT}| < 0,5$), wobei der Korrelationskoeffizient nahe dem Schwellwert 0,5 liegt. Proband S05B zeigte in Studie B erneut sehr kleine Werte FF_{SAT} , und Probandin S10B zeigte als einzige, wie in Studie A, für jede Temperaturphase signifikante Änderungen der FF-Resultate in pBAT.

Zwischen Studie A und Studie B wurde auf einen direkten Vergleich der Volumina der ROIs in SAT und Muskelgewebe verzichtet. Zum einen wurden die ROIs mit einem Abstand von mehreren Monaten erstellt und unterliegen demnach einem intraobserver¹ Fehler. Zum anderen kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich das Gewebe der Probanden innerhalb der Wintermonate verändert haben könnte.

Um genauere und signifikantere Aussagen für einen Studienvergleich treffen zu können, ist

¹Die sogenannte *Intraobserver-Variabilität* beschreibt die unterschiedlichen Ergebnisse eines Untersuchungs- /Analyseverfahrens, welches von einer identischen Person zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurde.

eine größere Studienteilnehmerzahl nötig. Der Zeitabstand der Messungen A und B der Probanden S01, S02, S03 und S05 betrug etwa vier Monate und fand nach dem Winter statt. Eine Korrelation zwischen pBAT Volumina und Außentemperatur, wie in [25], konnte hier nicht beobachtet werden. Zwei Probanden zeigten mehr pBAT Aktivierung, zwei weniger. Potentielle Veränderungen im Gewebe der Probanden bedingt durch den großen Zeitabstand können nicht ausgeschlossen werden und fordern demnach weitere Wiederholungsmessungen um die Reproduzierbarkeit der Kälteaktivierung von pBAT genauer zu untersuchen. Im Vergleich dazu wurde die Messung von Probandin S10 mit einem Zeitabstand von zwei Wochen wiederholt. Das leicht geringere pBAT Volumen in Studie B lässt vermuten, dass, abgesehen von der Außentemperatur, weitere Faktoren Einfluss auf die pBAT Aktivierung nehmen. Um die genannten Faktoren herauszufinden ist zusätzlich zu einer größeren Studienteilnehmerzahl die Erweiterung auf eine Langzeitstudie nötig.

5.4 T₁-Gewichtung und Einfluss höherer Magnetfeldstärken

Durch die kurze TR-Zeit von 5,85 ms der 2PD-Sequenz liegt eine T₁-Gewichtung (siehe Kapitel 2.2.5 und 3.3.6) vor, was zu einer Überschätzung der FF-Resultate führt. Grund dafür ist, dass durch die unterschiedlichen T₁-Relaxationszeiten der Wasser- und Fettprotonen bei einem erneuten RF-Puls nicht mehr alle Spins angeregt werden, da durch die kurze TR-Zeit noch nicht alle Spins vollständig relaxiert sind. Auch wenn eine längere TR-Zeit zur Verringerung der T₁-Gewichtung führen würde, hätte dies längere Messzeiten und damit eine unangemessene Zeit zum Luftanhalten für die Probanden zur Folge.

Demnach wurde mit Hilfe der Theoriekurven in Abbildung 3.16 abgeschätzt, wie stark die Abweichungen der FF-Resultate FF_{3T} und FF_{7T} zu FF_{wahr} letztlich sind.

Nach der Transformation der FF_{7T} Daten auf eine Magnetfeldstärke von 3 T konnten pBAT Regionen evaluiert werden, was zeigt, dass auch in höheren Magnetfeldstärken die pBAT Kriterien Anwendung finden und plausible Ergebnisse liefern. Somit war es in dieser Arbeit möglich die T₁-Gewichtung zwischen den Magnetfeldstärken von 3 T und 7 T zu korrigieren.

Hinsichtlich der FF-Werte FF_{3T} im Vergleich zu den wahren FF-Werten FF_{wahr} liegt noch eine Abweichung von rund 8%-11% vor. Da die Daten FF_{3T} die wahren Werte FF_{wahr} überschätzen, kann von einer Fehlinterpretation der evaluierten Regionen als pBAT, bedingt durch diese FF-Ungenauigkeiten, abgesehen werden. Die Werte FF_{3T} sind in Wirklichkeit kleiner, sodass auszuschließen ist, dass fälschlicherweise weißes Fettgewebe in den pBAT Regionen mit evaluiert wurde. Das FF in weißem Fettgewebe ist höher als in braunem Fettgewebe (Tabelle 4.1) und wird durch die Überschätzung von FF_{3T} zu FF_{wahr} mit Anwendung der pBAT Kriterien nicht beeinflusst. Demnach können die untersuchten pBAT Regionen trotz der T₁-Gewichtung als pBAT evaluiert werden.

Die Ungenauigkeit des Flipwinkels, aufgrund der hohen B₁-Inhomogenitäten im 7 T Magnetfeld, bewirkt neben der T₁-Gewichtung eine weitere Unsicherheit für die FF-Daten FF_{7T}. Die Flipwinkel-Verteilung des Bereichs, der für die Evaluierung der pBAT Regionen interessant ist, zeigt das Maximum bei $\mu = 52,76^\circ$, was deutlich verschoben zu dem in der 2D-TFL eingestellten Flipwinkel von 90° ist. In dieser Arbeit wurde zur Bestimmung der Ungenauigkeit des Flipwinkels $\Delta\alpha_{2PD}$ der verwendeten 2PD-Sequenz zunächst ein linearer

Zusammenhang der relativen Schwankungen angenommen (Gleichung 4.3). Für zukünftige Messungen ist hier jedoch eine ortsabhängige Korrektur der Flipwinkel-Karte nötig. Dennoch werden die FF-Daten FF_{7T} im Vergleich zu FF_{wahr} nur überschätzt, sodass auch hier eine Fehlinterpretation der evaluierten Regionen als pBAT ausgeschlossen werden kann.

5.5 Evaluierung der Registrierung

Um die Qualität des Registrierungsalgorithmus zu untersuchen, wurde der FSFDemons Algorithmus ([79], [80] und [81]) mittels der Positionierung von fünf Landmarken L_1 - L_5 evaluiert (Kapitel 3.3.8).

In der Studie wurde sich auf die interskapulären pBAT Depots beschränkt. Basierend auf der Literatur ([13], [16], [17] und [93]) würde mehr supraklavikuläres pBAT im Erwachsenen erwartet werden. Dennoch wurde diese Körperregion zunächst von der Datenanalyse ausgeschlossen. Grund ist folgender:

Durch Verwendung der 2PD-Sequenz (Kapitel 3.3.3), bei der die Probanden für 30s die Luft im eingeatmeten Zustand anhielten, folgen teilweise stark variierende Lungenvolumina in den einzelnen Datensätzen. Um dadurch bedingte Registrierungsfehler, welche letztlich zu einer fehlerhaften Bestimmung der pBAT Volumina führen könnten, auszuschließen, wurde entschieden nur die interskapulären pBAT Depots auszuwerten, da sich diese in einer anatomischen Region befinden, die während der Messung wenig bewegungsanfällig war.

Fehlerabschätzung des mittleren pBAT Volumens Die Registrierung der Datensätze auf einen Targetdatensatz zeigte keine systematische Verschiebung der Landmarken. Unter Berücksichtigung des mittleren evaluierten pBAT Volumens von 1,31 ml lässt sich ein relativer Fehler für die Volumenbestimmung abschätzen. Das mittlere Volumen lässt sich stark vereinfacht in eine Würfelform umrechnen. Daraus resultiert ein Würfel mit einer Seitenlänge von 10,94 mm, was 9,12 Pixeln entspricht. Anwenden der ermittelten mittleren Abweichungen $\Delta m_{x/y/z}$ auf dieses würfelförmige pBAT Volumen resultiert in einem Überlapp von 95,6% und damit einem relativen Fehler von 4%. Selbiges Vorgehen mit einer Verschiebung um die maximalen Abweichungen von $\Delta m_{x/y/z}$ resultiert in nahezu keinem Überlapp (2%) des mittleren pBAT Volumens.

Die Wahl einer Würfelform zur Darstellung des mittleren pBAT Volumens dient nur einer sehr groben Fehlerabschätzung. Diese Form wurde gewählt, da ein Goldstandard der BAT Depotform nicht existiert. Die Menge an braunem Fettgewebe im Erwachsenen ist nicht identisch und abhängig von diversen, noch unbestimmten, Korrelationen wie beispielsweise Alter, BMI, Geschlecht sowie auch körperlicher Aktivität und Jahreszeiten ([21], [24], [25], [27] und [102]). Zudem lässt sich durch den Vergleich der pBAT Volumina in Studie A und B erkennen, dass die Menge an kälteaktiviertem pBAT variiert. Es ist demnach nicht bekannt, welche exakte Form das braune Fettgewebe im Erwachsenen hat, sodass selbst mit Wahl einer anderen Form die Fehler der Registrierung nicht genauer abgeschätzt werden könnten. Aus diesem Grund wurde auf die Fehlerangabe aller evaluierten Volumina verzichtet und lediglich ein Vergleich zwischen den Probanden und zwischen den Studien A und B durchgeführt.

Bewertung des FSFDemons Algorithmus Die beiden Landmarken L_4 und L_5 zeigen den größten Betrag $|\Delta s|$ der mittleren Abweichungen (Abbildung 4.31, Tabelle 4.16). Von beiden liegt L_4 deutlich näher an der Region der interskapulären pBAT Depots (Abbildung 3.17). Eine Verschiebung um den Betrag $|\Delta s_4|$ wäre jedoch kleiner als eine Pixellänge. Damit lässt sich der FSFDemons Algorithmus als geeignet für die untersuchten interskapulären pBAT Depots befinden. Ein weiteres Indiz für die Eignung des FSFDemons Algorithmus sind die konstanten FF-Resultate und die entsprechenden kleinen relativen Fehler in den evaluierten Geweben SAT und Muskel.

Eine umfassende Segmentierung von Gewebe ohne Fettgehalt könnte die Qualität des Registrieralgorithmus zur Detektion von pBAT erleichtern. Unter Berücksichtigung, dass sowohl braunes als auch weißes Fettgewebe als heterogene Gewebemischung im Menschen auftreten, liegt die Schwierigkeit hierbei deutlich in der exakten Identifizierung der Gewebearten. Weiterhin muss die bereits angesprochene individuelle BAT Verteilung und Menge im Erwachsenen berücksichtigt werden, wodurch ein automatisierter Segmentierungsalgorithmus zur BAT Detektion im Erwachsenen sehr schwer umsetzbar ist. Da diese Aspekte eventuell zu noch größeren Fehlern in der BAT Detektion führen könnten, wurde auf zusätzliche Segmentierungen von übrigen Gewebearten verzichtet.

5.6 Auswirkungen der verschiedenen Temperaturphasen

Auswirkungen der Temperatur auf die Resonanzfrequenz der ^1H -Protonen Temperaturveränderungen im Gewebe können die FF-Bestimmung beeinflussen. Die Resonanzfrequenz der ^1H -Protonen zeigt eine leichte Verschiebung in Abhängigkeit der Temperatur, was zu einer fehlerhaften Bestimmung der FF-Werte in den evaluierten Geweben führen könnte [103]. Um zu prüfen, ob und wie die in dieser Studie entstehenden Temperaturänderungen die Resonanzfrequenz der ^1H -Protonen beeinflussen, wurde eine Abschätzung durchgeführt.

Nach Literaturangaben [104] verschiebt sich die Resonanzfrequenz der Wasserprotonen um $0,01 \text{ ppm}/^\circ\text{C}$. Angenommen die Temperatur im Gewebe würde sich um 10°C ändern, würde dies zu einer temperaturabhängigen Verschiebung der Resonanzfrequenz von $0,1 \text{ ppm}$ führen. Da die chemische Verschiebung der Wasser- und Fettprotonen mit $3,5 \text{ ppm}$ weitaus größer ist, wäre der resultierende Fehler mit $\sim 3\%$ sehr klein und ist an dieser Stelle demnach zu vernachlässigen.

Körpertemperatur Die konstante Körpertemperatur T_{Body} (Abbildung 4.2 (a)) in der Achselhöhle zeigt, dass die Variation der Wassertemperatur durch die drei Temperaturphasen keinen Einfluss auf die Kerntemperatur der Probanden nimmt und demnach die Messung als unkritisch für die Probanden eingestuft werden kann. Auch wenn die Messung der Kernkörpertemperatur unter der Achsel als ungenaueste Methode im Vergleich zur Oral- oder Rektalmessung [105] gilt, dienen die erhaltenen Resultate als ausreichende Abschätzung der Auswirkung der Kälteexposition auf den Körper. Weiterhin konnte durch den durchgehenden Probandenkontakt sichergestellt werden, dass diese während der Messung nicht zitterten. Ein Zittern hätte bedeutet, dass der Körper durch Muskelbewegungen versucht Wärme zu erzeugen, was zur Folge gehabt hätte, dass das braune Fettge-

webe nicht mehr aktiviert ist ([20] und [21]). Die Probanden konnten unter den gegebenen Temperaturwechseln ihre Körperkerntemperatur durch die körpereigenen Thermoregulationen aufrecht erhalten, wovon eine Regulation vermutlich die Stoffwechselaktivierung des braunen Fettgewebes war.

Rückentemperatur Die mittlere Raumtemperatur war, ebenso wie die Wassertemperatur während der Startphase, geringer als die Hauttemperatur am Rücken $T_{\text{Rücken}}$ der Probanden, wodurch die Probanden bereits einer leichten Kälteexposition ausgesetzt waren. Die Abnahme der Hauttemperatur am Rücken während der Kühlphase zeigt die andauernde Reaktion des Körpers auf die Kälteexposition. Befindet sich der Körper in einer kalten Umgebung wird weniger Blut in die Körperschale transportiert woraufhin die Hauttemperatur sinkt. Mit Eintritt der Wärmephase steigt die Rückentemperatur nicht sofort an, sondern nimmt zunächst noch weiterhin leicht ab, was zeigt, dass der Körper leicht verzögert auf den Temperaturwechsel reagiert. Um den Ausgangswert der Rückentemperatur zu erreichen war die Dauer der Wärmephase nicht lange genug, denn die Rückentemperatur erreichte bei keinem der Probanden den jeweiligen Startwert bei $T_{\text{start}} = 0 \text{ min}$ (Abbildung 4.2 (b)).

Der reproduzierbare Verlauf der Rückentemperatur zeigt eine vergleichbare Körperreaktion auf die Kälteexposition für alle Probanden. Bei drei Probanden (S01, S05 und S10) fällt auf, dass die Rückentemperatur in Studie B weniger stark abnimmt als in Studie A, obwohl Studie B in den Wintermonaten durchgeführt wurde. Da die Kleidung der Probanden dieselbe war, lässt sich hier vermuten, dass die Körperreaktion der Probanden in Studie B auf die Kälteexposition geringer war, da deren Körper bereits auf das Kälteempfinden vorbereitet war (Abbildung 4.17).

Wärmeübertrag zwischen Probanden und Kühlweste Der Wärmeübertrag zwischen den Probanden und der Kühlweste wurde basierend auf den Temperaturdifferenzen zwischen der mittleren Wassertemperatur am Westeneingang und -ausgang berechnet. Die Resultate der Temperaturdifferenzen $\Delta T_{\text{start/cool}}$ während der Start- und Kühlphase waren für die Probanden vergleichbar, was sich anhand der relativ kleinen Standardabweichungen ($< 15\%$ und $< 8\%$) zeigt (Abschnitt 4.2.1, Tabelle 4.4). In den beiden Phasen war der Wärmeübertrag $Q'_{\text{start/cool}}$ für alle Probanden positiv, woraus ersichtlich wird, dass alle Probanden Wärme in den Kreislauf abgegeben haben (Abbildung 4.3).

Unterschiedliche Körperreaktionen der Probanden auf die Temperaturwechsel werden erst in der Wärmephase durch die variierenden Vorzeichen der Temperaturdifferenzen ΔT_{warm} und des Wärmeübertrags Q'_{warm} sowie der relativ großen Standardabweichung ($\sim 60\%$) deutlich.

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass die Isolierung während der Phantommessung, welche der Ermittlung des Wärmeaustauschs von Kühlweste und Umgebung diente, nicht ideal war. Die Abnahme der Temperatur zwischen Isolation und Phantom² zeigt einen Wärmeübertrag durch die Isolierung. Demnach wäre, im Falle einer idealen Isolierung, der

²Übertragen auf die Probandenmessungen entspricht dies der Abnahme der Hauttemperatur am Rücken.

wahre Wert des Wärmeübertrags Q' zwischen den Probanden und der Kühlweste geringer als angegeben.

Abhängigkeit zwischen den FF-Änderungen und $T_{\text{Rücken}}$ Weitere statistische Untersuchungen zeigten, dass zwischen der FF-Abnahme in den pBAT ROIs und der Abnahme der Hauttemperatur $T_{\text{Rücken}}$ am Rücken der Probanden eine Korrelation besteht. Die Untersuchung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson [89] bestätigte einen linearen Zusammenhang mit $|r_{\text{FFRT}}| > 0,5$ (Tabelle 4.11) für alle Probanden. Die Korrelationsuntersuchungen wurden auf die Kühlphase beschränkt, da nur in dieser Phase die FF-Änderungen für die Probanden signifikant waren. Da der Korrelationskoeffizient nach Pearson nur lineare Zusammenhänge untersucht, kann an dieser Stelle nicht gesagt werden, ob nichtlineare Kausalitäten zwischen den FF-Änderungen während der Start- und Wärmephase und der Abnahme von $T_{\text{Rücken}}$ vorliegen. Auf weiterführende Korrelationsanalysen wurde aufgrund der geringen Datenlage (kleine Anzahl an Studienteilnehmern und wenige Datenpunkte) verzichtet.

Fazit der Evaluierung

Diese Arbeit ermöglichte die Charakterisierung der NMR-Eigenschaften von braunem Fettgewebe. Mittels einer 14 T MRS- und einer 7 T MR-Messung wurde *in vitro* BAT im thermoneutralen und im kälteaktivierten Zustand untersucht und mit weißem Fettgewebe verglichen. Dabei wurde eine Erhöhung des Wasseranteils in BAT und demnach eine Abnahme des Fettverhältnisses beobachtet, während keine Änderung des Fettverhältnisses in WAT auftrat. Basierend auf den Charakteristiken der beiden Fettgewebe konnte ein Messprotokoll zur Detektion von *in vivo* pBAT entwickelt werden. Damit wurden pBAT Regionen in einer Machbarkeitsstudie mit zehn gesunden Probanden detektiert, deren Volumina quantifiziert und deren NMR-Eigenschaften, während drei verschiedener Temperaturphasen, zeitaufgelöst auf signifikante Änderungen des Fettverhältnisses untersucht.

5.7 Ausblick

Um die NMR-Eigenschaften von braunem Fettgewebe in Zukunft detaillierter zu erforschen wird hinsichtlich des Studiendesigns die Entwicklung einer Langzeitstudie mit einer weitaus größeren Teilnehmerzahl und mehreren Wiederholungsmessungen empfohlen. Eine größere Studienkohorte hätte den Vorteil, dass die Probanden in Gruppen eingeteilt werden können um Korrelationen zwischen kälteaktiviertem pBAT und den Gruppeneigenschaften zu erforschen. Mögliche Einteilungen wären beispielsweise: Geschlechtertrennung, verschiedene Altersklassen, Gewicht/BMI, körperliche Aktivität, eventuelle Stoffwechselkrankheiten wie beispielsweise Diabetes oder Adipositas der Probanden. Ein zusätzlicher Vorteil einer Langzeitstudie wäre, dass die Messungen zu verschiedenen Jahreszeiten durchgeführt und wiederholt werden könnten um mögliche Korrelationen zur Außentemperatur zu untersuchen [25].

Eine weitere Möglichkeit zur Überprüfung, ob es sich bei den MR-Messungen um BAT handelt, wäre ein Vergleich mit bestehenden ^{18}F -FDG-PET/CT-Daten von Patienten, bei

denen sich während einer Untersuchung der Tracer im braunen Fettgewebe angereichert hat. Vorausgesetzt einer ausreichend stabilen körperlichen Verfassung der Patienten und der Bereitschaft der Teilnahme an der MR-Studie, könnte mit einer Registrierung der MR-Daten auf die PET/CT-Daten verglichen werden, ob die kälteaktivierten pBAT Regionen an vergleichbaren anatomischen Positionen auftreten. Hierbei müsste jedoch berücksichtigt werden, dass während einer Kälteexposition eventuell nicht immer das identische BAT Volumen aktiviert wird.

Hinsichtlich der technischen Durchführung zur Charakterisierung der NMR-Eigenschaften von BAT wird empfohlen, eine Bildgebungssequenz unter freier Atmung zu entwickeln. Dies wäre zum einen angenehmer für die Probanden, da diese nicht mehr die Luft anhalten müssten, und zum anderen würde die Datenanalyse vereinfacht werden. Potentielle Registrierungsfehler, bedingt durch variierende Atemhalte-Positionen, könnten verringert werden. Durch Verwendung von mehr als zwei Echos und durch Verlängern der TR-Zeit könnte zum einen die Anfälligkeit auf Magnetfeldinhomogenitäten und zum anderen die T_1 -Gewichtung minimiert werden.

Ein weiterer Vorschlag zur Erforschung der NMR-Eigenschaften von BAT ist eine zusätzliche Temperatur-Kartierung im Gewebe. Damit ließe sich beobachten, wie sich die Temperatur im pBAT Gewebe unter Kälteexposition ändern würde, womit potentielle weitere Korrelationen untersucht werden könnten.

Eine wiederholte Durchführung des Messprotokolls bei verschiedenen Magnetfeldstärken würde die NMR-Eigenschaften fortführend charakterisieren. Dabei sollte vor allem bei 7 T die B_1 -/ Flipwinkel-Kartierung optimiert werden, um die Auswirkungen der Magnetfeldinhomogenitäten auf den Flipwinkel ortskodiert korrigieren zu können.

Hinsichtlich der Detektion von pBAT wird empfohlen, eine suszeptibilitätsgewichtete MR-Bildgebung in Betracht zu ziehen, mit der sich der hohe Mitochondriengehalt und daraus folgende hohe Eisengehalt in braunem Fettgewebe ausgenutzt ließe.

Wiederholte Durchführungen der *in vitro* MR-Messungen zur Bestimmung der Relaxationszeiten in BAT und WAT werden mit einer größeren Menge an BAT Gewebe empfohlen. Mehr Gewebe würde neben einer besseren Statistik zu mehr Signal für die Messungen führen, sodass weitere Relaxationseigenschaften, wie beispielsweise die transversale Relaxationszeit, untersucht werden könnten.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der Arbeit war zum einen die Untersuchung der NMR-Eigenschaften von braunem Fettgewebe von *in vitro* Mäusefettgewebeproben und zum anderen die *in vivo* Detektion und Volumen-Quantifizierung von potentiell braunem Fettgewebe (pBAT) im Menschen. Neben der Bestimmung der NMR-Eigenschaften von thermoneutralem *in vitro* BAT und *in vivo* pBAT wurden die Auswirkungen einer Kälteexposition auf das Gewebe untersucht.

Zur Untersuchung der *in vitro* Fettgewebeproben wurden zunächst MRS-Messungen bei 14 T durchgeführt. Hierbei wurden jeweils für den thermoneutralen und den kälteaktivierten Zustand der Proben der Wasser- und der Fettanteil bestimmt. Die Auswirkungen der Kälteexposition auf die beiden Anteile wurden analysiert und mit denen von weißem Fettgewebe verglichen. Weiterhin wurde mit einer MR-Messung bei 7 T die T₁-Relaxationszeiten der Gewebe bestimmt und auf signifikante Änderungen unter Kälteexposition untersucht.

Für die *in vivo* Messungen wurde ein Messprotokoll entwickelt, welches die Quantifizierung des interskapulären *in vivo* pBAT Volumens und die Änderungen des Fettverhältnisses in pBAT mittels MR-Bildgebung ermöglicht. Dazu wurde eine erste Machbarkeitsstudie (Studie A) bei 3 T mit zehn Probanden, die eine mit Wasser durchflossene Weste trugen, durchgeführt. Durch Verändern der Wassertemperatur konnte der zu untersuchende klavikuläre Bereich sowohl kälte- als auch wärmeexponiert werden. Zur Bestimmung des Wasser- und Fettanteils im menschlichen Gewebe wurden über eine gesamte Messzeit von 140 min in 5-minütigen Intervallen Wasser- und Fettbilder mit einer 2-Punkt-Dixon-Bildgebungssequenz generiert. Das Erstellen von FF-Karten ermöglichte die Analyse von FF-Änderungen in potentiell menschlichen BAT, welches anhand aufgestellter pBAT Kriterien ermittelt wurde. Eine anfängliche Temperaturphase mit zirkulierendem Wasser mit Raumtemperatur (23°C) diente der MR-Datenaufnahme im thermoneutralen Zustand, bevor die Probanden eine milde Kälte zur Kälteaktivierung des pBAT erfuhren indem die Wassertemperatur auf 12°C verringert wurde. Am Ende der Messung wurde die Wassertemperatur auf Körpertemperatur (37°C) erhöht, um zu untersuchen, ob eventuelle FF-Änderungen in pBAT reversibel sind.

Während der gesamten Messzeit wurde die Wassertemperatur an Ein- und Ausgang der Weste sowie die Hauttemperatur am Rücken der Probanden und unter der Achsel gemessen. Dazu wurde eine faseroptische Messmethode verwendet, womit magnetfeldunabhängige Temperaturmessungen durchgeführt werden konnten. Zur Evaluierung der Reproduzierbarkeit wurde die Machbarkeitsstudie mit der Hälfte der Probanden (Studie B) wiederholt und die Resultate mit der jeweiligen Erstmessung verglichen. In einer ersten Vergleichsmessung wurde das entwickelte Messprotokoll bei 7 T durchgeführt.

Die Resultate der MRS-Messung zeigten, dass der Wasseranteil in *in vitro* BAT bereits im thermoneutralen Zustand höher war als in weißem Fettgewebe und unter Kälteexposition weiter anstieg, während der Fettanteil in BAT gleich blieb. Daraus resultierte eine Verringerung des Fettverhältnisses in BAT um 13%. In weißem Fettgewebe konnten dahingegen keine Veränderungen des Wasser- und Fettanteils unter Kälteexposition beobachtet werden. Signifikante Auswirkungen ($p < 0,05$) der Kälteexposition auf das *in vitro* BAT konnten bei der Bestimmung der T_1 -Relaxationszeiten im 7 T Magnetfeld durch eine Verlängerung der T_1 -Zeit von $T_{1,RT} = (373 \pm 45)$ ms auf $T_{1,4C} = (411 \pm 69)$ ms beobachtet werden. Bei weißem Fettgewebe wurden keine signifikanten Änderungen der longitudinalen Relaxationszeit unter Kälteexposition beobachtet.

Mit dem entwickelten Messprotokoll konnte *in vivo* ein mittleres pBAT Volumen von $(1,31 \pm 1,43)$ ml detektiert werden. In den evaluierten potentiellen BAT Regionen wurde eine mittlere signifikante ($p < 0,001$) Abnahme von $(-2,9 \pm 2,0)\%/h$ der FF-Resultate unter Kälteaktivierung beobachtet. Diese Abnahme war in der Wärmephase zunächst noch nicht reversibel. Im Vergleich dazu konnten in subkutanem Fett- und Muskelgewebe während der gesamten Messung keine signifikanten FF-Änderungen beobachtet werden. Weiterführende statistische Untersuchungen zeigten eine Korrelation ($r > 0,5$) der FF-Abnahme in pBAT mit der mittleren Abnahme der Hauttemperatur von $(3,8 \pm 1,0)^\circ\text{C}$ am Rücken der Probanden, während die Körpertemperatur durchgehend konstant blieb bei $(37,2 \pm 0,9)^\circ\text{C}$.

Die Messungen zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit zeigten, bezogen auf die Probanden, die zweimal an der Studie teilnahmen, pBAT Regionen an vergleichbaren anatomischen Positionen. In diesen Regionen konnte ebenso eine signifikante FF-Abnahme unter Kälteexposition beobachtet werden ($(-2,2 \pm 0,7)\%/h$), während in subkutanem Fett- und Muskelgewebe keine signifikanten FF-Änderungen auftraten. Die Temperaturresultate sowie die statistischen Untersuchungen zeigten ebenfalls vergleichbare Ergebnisse. Unterschiede zeigten sich in einem geringeren evaluierten pBAT Volumen von $V_{\text{pBAT,B}} = (0,94 \pm 0,75)$ ml verglichen zur ersten Messung mit $V_{\text{pBAT,A}} = (1,42 \pm 1,67)$ ml. In dem höheren 7 T Magnetfeld wurden ebenso kälteaktivierte pBAT Regionen detektiert, die eine signifikante FF-Abnahme während der Kühlphase zeigten. Zur konsistenten Vergleichbarkeit mit den 3 T Daten wurden die FF-Resultate der 7 T auf eine Magnetfeldstärke von 3 T transformiert und deren Ungenauigkeiten mit Hilfe einer B_1 -Karte abgeschätzt.

Mit der gegebenen Datenlage kann aktuell nicht eindeutig gesagt werden, ob die als braunes Fettgewebe evaluierten pBAT Regionen wirklich selbiges sind, da keine *ex vivo* Gewebeproben der Probanden vorlagen. Dennoch war es möglich bei allen Probanden durch die Anwendung der pBAT Kriterien kälteaktivierte Regionen zu detektieren, die ein von dem umliegenden Gewebe verschiedenes Verhalten unter Kälteexposition durch die signifikante FF-Abnahme zeigten. Gestärkt werden kann die Vermutung, dass es sich dabei um braunes Fettgewebe handeln könnte, durch die Wiederholungsmessungen, welche vergleichbare Resultate zeigten. Zudem liefern die vor der *in vivo* Machbarkeitsstudie durchgeführten MRS-Messungen eine verstärkende Grundlage zur Entwicklung der pBAT Kriterien, da bei den *in vitro* Fettgewebeproben eindeutig BAT vorhanden war.

Für die zukünftige Forschung zur nicht-invasiven und strahlungsfreien Detektion von pBAT wird im nächsten Schritt empfohlen, die Anzahl der Studienteilnehmer zu vergrößern.

ßern und eine Langzeitstudie mit Einteilung verschiedener Gruppen an Teilnehmern und mehreren Wiederholungsmessungen zu entwickeln. Darauf basierend wäre eine optionale Erweiterung des Studiendesigns ein Vergleich der pBAT Detektion mittels MR-Bildgebung zu bestehenden PET/CT-Daten.

Die technischen Weiterentwicklungen sollten sich dahingehend orientieren, die MR - Bildgebung unter freier Atmung durchzuführen und die Anfälligkeit auf Magnetfeldinhomogenitäten zu minimieren. Eine protonendichte-gewichtete Bildgebungssequenz wird empfohlen. Hinsichtlich MR-Kontrasten sollte die Möglichkeit einer suszeptibilitäts-gewichteten MR - Bildgebung und einer Temperatur-Kartierung im Gewebe in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich sowohl mit *in vitro* MRS-Messungen von Mäusefettgewebeproben als auch mit einer nicht-invasiven und strahlungsfreien *in vivo* MR-Machbarkeitsstudie die NMR-Eigenschaften von braunem Fettgewebe im thermoneutralen sowie im kälteaktivierten Zustand untersuchen ließen. Mit den MRS-Messungen konnte im ersten Schritt die Kälteaktivierung von BAT durch einen ansteigenden Wasseranteil im Fettgewebe beobachtet werden. Unter Verwendung dieser Eigenschaft konnten folglich bei allen Teilnehmern der MR-Machbarkeitsstudie sowie in den Wiederholungsmessungen pBAT Regionen detektiert werden. Dies zeigte sich durch ein abnehmendes Fettverhältnis in den evaluierten pBAT Regionen unter Kälteexposition. Statistische Untersuchungen bestätigten die Signifikanz der FF-Änderungen in den pBAT Regionen. Somit konnte mit dem entwickelten MR-Messprotokoll erstmals zeitaufgelöst die Auswirkung einer Kälteexposition auf braunes Fettgewebe beobachtet und damit erste NMR-Eigenschaften des Gewebes charakterisiert werden.

Anhang

A Temperaturmessungen

Temperaturresultate der Probanden Messung A

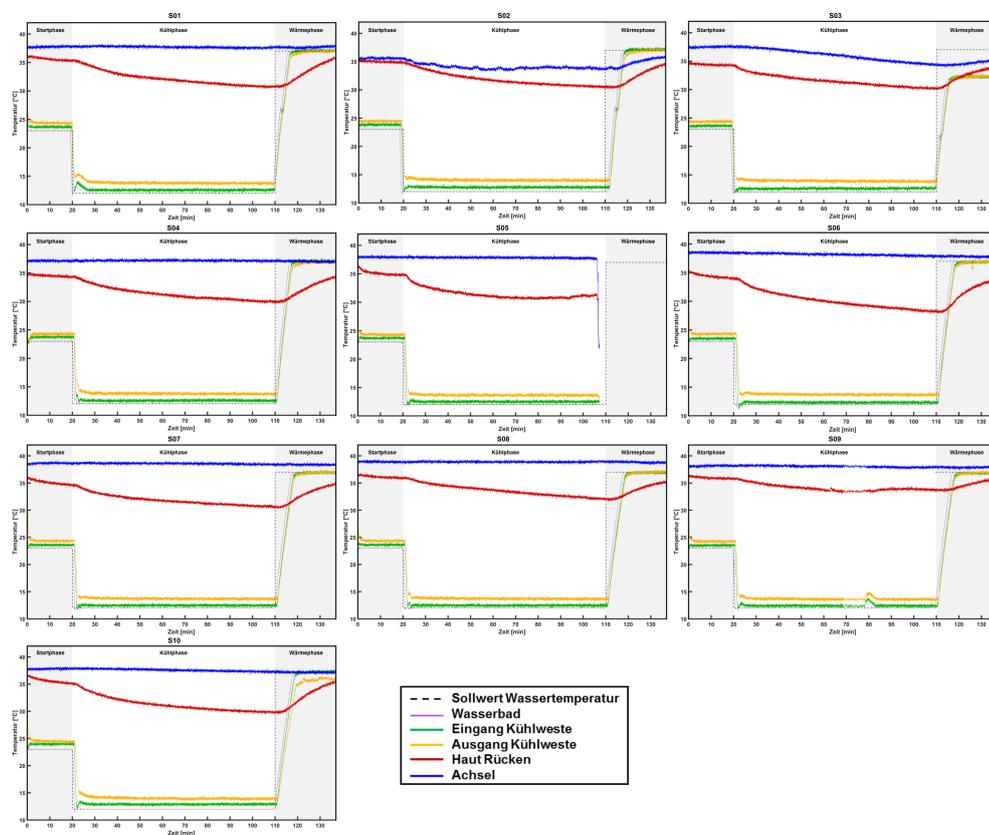


Abbildung A.1: Temperaturprofile aller Probanden der Messungen A. Im Ergebnisteil 4.2.1 ist exemplarisch das Profil für Proband S10 gezeigt.

Proband	$T_{\text{body}} [^{\circ}\text{C}]$	$\Delta T_{\text{Rücken},\Delta} [^{\circ}\text{C}]$	$\Delta t_{\text{Rücken},\Delta} [\text{min}]$
S01	$37,7 \pm 0,8$	$-5,4 \pm 0,2$	112,4
S02	$36,1 \pm 1,2$	—	—
S03	$34,4 \pm 0,7$	$-4,9 \pm 0,2$	115,7
S04	$37,1 \pm 0,2$	$-4,9 \pm 0,2$	111,6
S05	$37,9 \pm 0,2$	—	—
S06	$37,5 \pm 0,3$	$-7,0 \pm 0,2$	112,2
S07	$37,9 \pm 0,5$	$-5,6 \pm 0,2$	111,8
S08	$38,2 \pm 0,2$	$-4,6 \pm 0,2$	111,9
S09	$35,8 \pm 8,9$	$-2,6 \pm 0,2$	114,4
S10	$36,9 \pm 0,5$	$-6,8 \pm 0,2$	112,1
MW \pm std	$37,2 \pm 0,9$	$-5,2 \pm 1,4$	$112,8 \pm 1,5$

Tabelle A.1: Studie A: Detaillierte Temperaturresultate der Körpertemperatur T_{body} . Die maximale Abnahme $\Delta T_{\text{Rücken},\Delta}$ der Rückentemperatur ist ebenfalls für jeden Probanden aufgeführt. Diese Abnahme resultiert aus der Differenz des Temperaturwertes am Rücken der Probanden zum Messstartpunkt und dem Zeitpunkt der minimalen Rückentemperatur während der Messzeit. Der Zeitpunkt, an dem jeder Proband den minimalen Wert $\Delta T_{\text{Rücken},\Delta}$ erreicht hat, ist durch $\Delta t_{\text{Rücken},\Delta}$ gegeben. Der Fehler von $\Delta T_{\text{Rücken},\Delta}$ wurde aus der Standardabweichung in einen Datenintervall von je 50 Werten um $\Delta T_{\text{Rücken},\Delta}$ ermittelt. Da während der Messung von S02 die Temperatursonde verrutscht war und S05 die Messung vorzeitig beendet hatte, liegen für diese beiden Probanden keine Daten von $\Delta T_{\text{Rücken},\Delta}$ und $\Delta t_{\text{Rücken},\Delta}$ vor.

Phantommessung

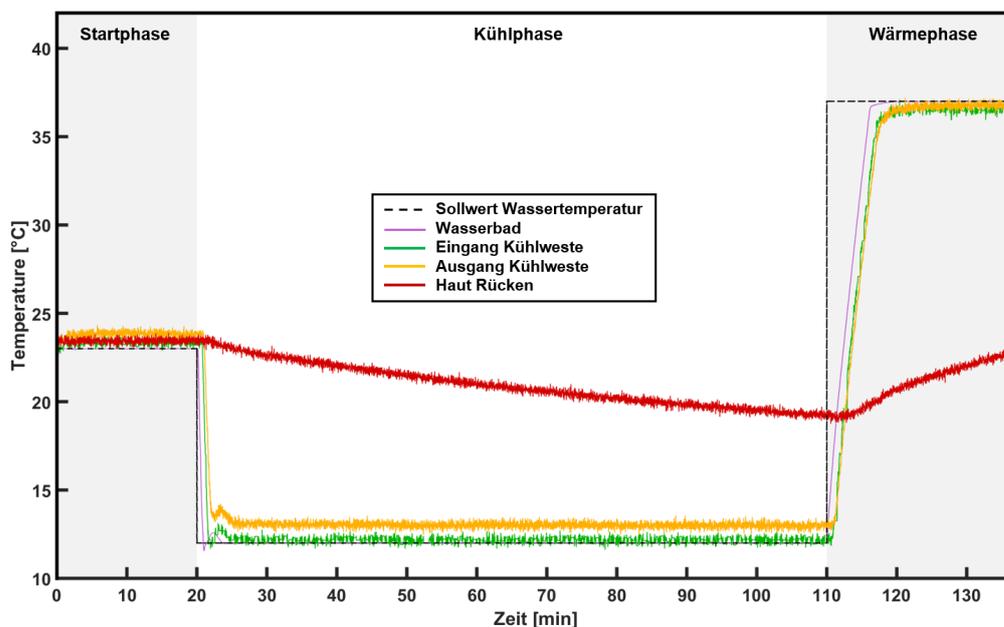


Abbildung A.2: Temperaturprofil der Phantommessung.

Temperaturprofile der Probanden Messung B

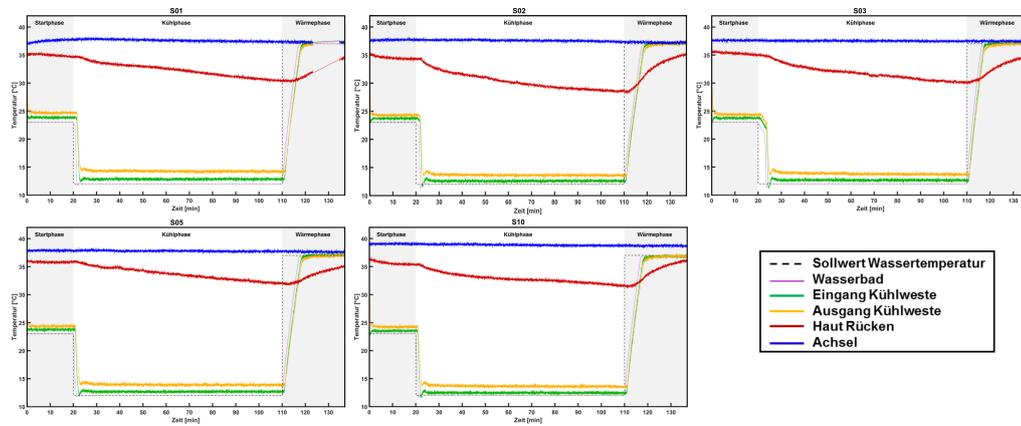


Abbildung A.3: Temperaturprofile aller Probanden der Messungen B.

Proband	T_{body} [°C]	$\Delta T_{\text{Rücken},\Delta}$ [°C]	$\Delta t_{\text{Rücken},\Delta}$ [min]
S01	$37,5 \pm 0,2$	$-4,6 \pm 0,2$	113,9
S02	$37,5 \pm 0,2$	$-7,1 \pm 0,2$	111,2
S03	$37,6 \pm 0,2$	$-5,3 \pm 0,2$	110,7
S05	$37,8 \pm 0,3$	$-4,1 \pm 0,2$	112,6
S10	$38,2 \pm 0,3$	$-4,6 \pm 0,2$	112,4
MW \pm std B	$37,7 \pm 0,2$	$-5,1 \pm 1,0$	$112,2 \pm 1,3$
MW \pm std A	$36,6 \pm 1,4$	$-5,7 \pm 0,9$	$113,2 \pm 2,2$

Tabelle A.2: Studie B: Analoge Angaben zu Tabelle A.1 der Temperaturresultate $\Delta T_{\text{Rücken},\Delta}$ und $\Delta t_{\text{Rücken},\Delta}$ der Probanden, die zum zweiten Mal an der Studie teilgenommen haben. Zum Vergleich sind die Mittelwerte, berechnet aus den Resultaten der fünf Probanden S01A, S02A, S03A, S05A und S10A, nochmals aufgeführt.

B FF-Resultate

FF-Resultate der Messungen A

Volumina der ROIs pBAT, SAT und Muskelgewebe

Proband	pBAT	
	V_{pBAT} [ml]	n_{pBAT}
S01	0,72	419
S02	0,39	223
S03	4,73	2736
S04	1,29	744
S05	0,55	321
S06	0,07	38
S07	2,78	1608
S08	0,80	461
S09	0,30	172
S10	1,50	869
MW \pm std	(1,31 \pm 1,43)	(759 \pm 829)

Tabelle B.3: Quantifizierte Volumenangaben der evaluierten ROIs in pBAT. Gegeben ist das Volumen in Milliliter und ebenso die entsprechende Anzahl an Voxeln (n_{pBAT}). Die grafischen Darstellungen sind als Balkendiagramm in Abbildung 4.8 dargestellt.

Proband	SAT		Muskel	
	V_{SAT} [ml]	n_{SAT}	V_{Muskel} [ml]	n_{Muskel}
S01	3,47	2006	2,69	2694
S02	1,76	1018	10,99	6360
S03	6,94	4014	7,73	4474
S04	1,74	1005	6,86	3972
S05	0,82	472	3,74	2167
S06	1,46	842	23,99	13879
S07	21,79	12610	29,89	17299
S08	6,68	3868	23,13	13385
S09	2,36	1363	10,55	6104
S10	10,58	6123	11,92	6901
MW \pm std	(5,76 \pm 6,45)	(3332 \pm 3733)	(13,15 \pm 9,29)	(7724 \pm 5245)

Tabelle B.4: Quantifizierte Volumenangaben der evaluierten ROIs in SAT und Muskelgewebe. Gegeben ist für beide Gewebe das Volumen in Milliliter und ebenso die entsprechende Anzahl an Voxeln (n_{SAT} , n_{Muskel}). Die grafischen Darstellungen sind als Balkendiagramm in Abbildung 4.12 gezeigt.

FF-Resultate der Messungen B

FF-Werte an den Phasenübergängen in den pBAT ROIs

Proband	FF _{start} [%]	FF _{base} [%]	FF _{cool} [%]	FF _{warm} [%]
S01A	74 ± 5	73 ± 6	68 ± 9	69 ± 10
S02A	69 ± 3	69 ± 3	67 ± 4	67 ± 4
S03A	74 ± 5	73 ± 5	71 ± 6	69 ± 6
S05A	69 ± 4	68 ± 6	60 ± 8	n.a.
S10A	71 ± 6	71 ± 6	69 ± 7	67 ± 7
MW ± std A	71 ± 3	71 ± 2	67 ± 4	69 ± 1
S01B	73 ± 5	72 ± 5	68 ± 6	68 ± 7
S02B	72 ± 3	71 ± 3	67 ± 6	68 ± 5
S03B	73 ± 5	72 ± 6	64 ± 10	67 ± 10
S05B	71 ± 5	69 ± 5	67 ± 7	67 ± 6
S10B	72 ± 5	71 ± 7	69 ± 8	70 ± 8
MW ± std B	72 ± 1	71 ± 1	67 ± 2	68 ± 1

Tabelle B.5: Die mittleren FF-Werte zu Messbeginn (FF_{start}), vor der Kühlphase (FF_{base}), am Ende der Kühlphase (FF_{cool}) und am Ende der Messung (FF_{warm}), verglichen für Studie A und Studie B. Die Resultate wurden aus der Schnittmenge der Slabs, aufgenommen in Studie A und Studie B, ermittelt.

Steigungswerte in den pBAT ROIs

Proband	m_{start} [%/h]	m_{cool} [%/h]	m_{warm} [%/h]
S01A	$-2,6 \pm 2,9$	$-2,8 \pm 1,2$	$-1,6 \pm 1,0$
S02A	$-0,9 \pm 4,9$	$-1,8 \pm 1,1$	$0,2 \pm 1,6$
S03A	$-3,5 \pm 2,2$	$-2,2 \pm 0,8$	$-2,2 \pm 3,6$
S05A	$-0,2 \pm 4,9$	$-6,1 \pm 1,4$	n.a.
S10A	$-1,9 \pm 2,5$	$-1,4 \pm 0,4$	$-2,8 \pm 3,3$
MW \pm std A	$-1,8 \pm 1,3$	$-2,8 \pm 1,8$	$-1,6 \pm 1,3$
S01B	$-0,3 \pm 2,2$	$-2,3 \pm 0,6$	$-2,6 \pm 6,9$
S02B	$-4,6 \pm 1,7$	$-2,0 \pm 0,4$	$-1,6 \pm 1,0$
S03B	$-5,6 \pm 2,5$	$-3,3 \pm 1,5$	$-1,4 \pm 7,7$
S05B	$-10,5 \pm 3,5$	$-1,4 \pm 0,4$	$1,7 \pm 3,2$
S10B	$-2,0 \pm 2,4$	$-1,8 \pm 0,5$	$1,2 \pm 2,4$
MW \pm std B	$-4,6 \pm 3,9$	$-2,2 \pm 0,7$	$-0,6 \pm 1,9$

Tabelle B.6: Resultierende Steigungswerte aus der linearen Regression durch die mittleren FF-Werte in den pBAT ROIs, verglichen für Studie A und Studie B. Die Steigungen sind für die Startphase (m_{start}), die Kühlphase (m_{cool}) und die Wärmephase (m_{warm}) gegeben. Evaluiert wurden hierfür die Daten aus der Schnittmenge der Slabs der Studie A und Studie B.

FF-Werte in den ROIs SAT und Muskelgewebe

Proband	FF_{SAT} [%]	$\text{FF}_{\text{Muskel}}$ [%]	m_{SAT} [%/h]	m_{Muskel} [%/h]
S01A	80 ± 1	6 ± 1	$0,3 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$
S02A	80 ± 1	7 ± 1	$0,2 \pm 0,1$	$-0,3 \pm 0,2$
S03A	81 ± 1	10 ± 1	$0,1 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,4$
S05A	64 ± 1	6 ± 1	$-0,1 \pm 0,1$	$-0,1 \pm 0,1$
S10A	83 ± 1	11 ± 1	$0,1 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$
MW \pm stdn A	78 ± 8	8 ± 2	$0,1 \pm 0,2$	$0,1 \pm 0,3$
S01B	82 ± 1	6 ± 1	$0,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$
S02B	81 ± 1	7 ± 1	$0,1 \pm 0,1$	$-0,3 \pm 0,2$
S03B	82 ± 1	9 ± 1	$0,1 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,2$
S05B	73 ± 1	6 ± 1	$-0,3 \pm 0,1$	$-0,3 \pm 0,1$
S10B	83 ± 1	10 ± 1	$0,1 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,2$
MW \pm std B	80 ± 4	8 ± 2	$0,1 \pm 0,2$	$0,1 \pm 0,3$

Tabelle B.7: Detaillierte quantifizierte Werte aus den ROIs in SAT und Muskelgewebe für Studie A und Studie B. Die mittleren FF-Werte (FF_{SAT} , $\text{FF}_{\text{Muskel}}$) und die Steigungen (m_{SAT} , m_{Muskel}), durch die mittleren FF-Werte über die Zeit in beiden Geweben sind gegeben. Evaluiert wurden nur die Schichten der Slabs der Schnittmenge beider Messungen.

C Registrierungsevaluierung

[mm]	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅
M _x	0,07	-0,21	0,51	0,38	0,13
M _y	-0,60	0,08	-0,14	0,08	-0,29
M _z	-0,48	0,15	-0,45	-0,41	-0,27

Tabelle C.8: Medianwerte für jede Landmarke (L₁-L₅) ermittelt für jede Raumrichtung.

D Erste *in vivo* 7 T Messung

Temperaturmessung

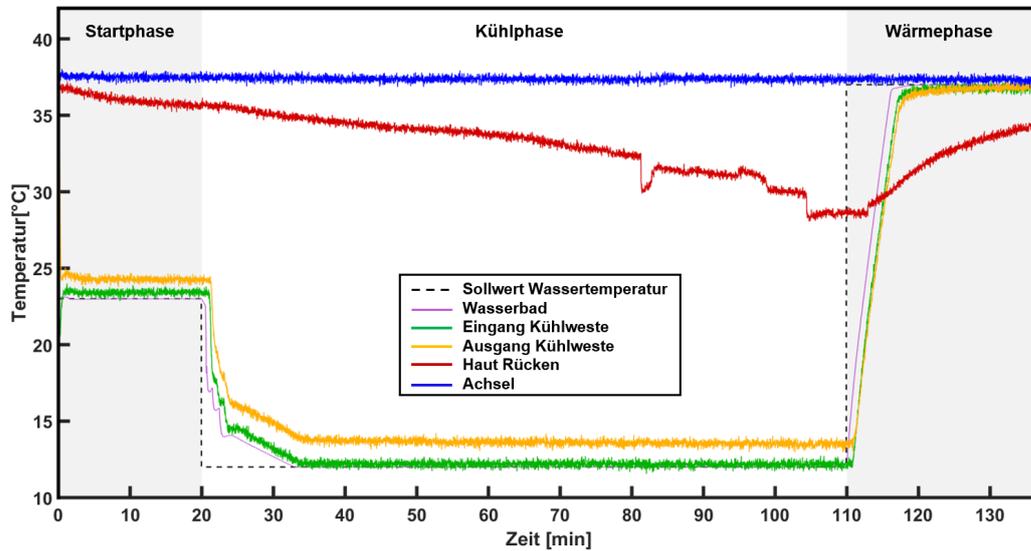


Abbildung D.4: Temperaturprofil der Probandenmessung bei 7 T. Im Vergleich zu der Studie bei 3 T erreichte das Wasser die gewünschten 12°C leicht verzögert.

Anpassungskurven zum Vergleich der 7 Tesla Daten mit den 3 Tesla Daten

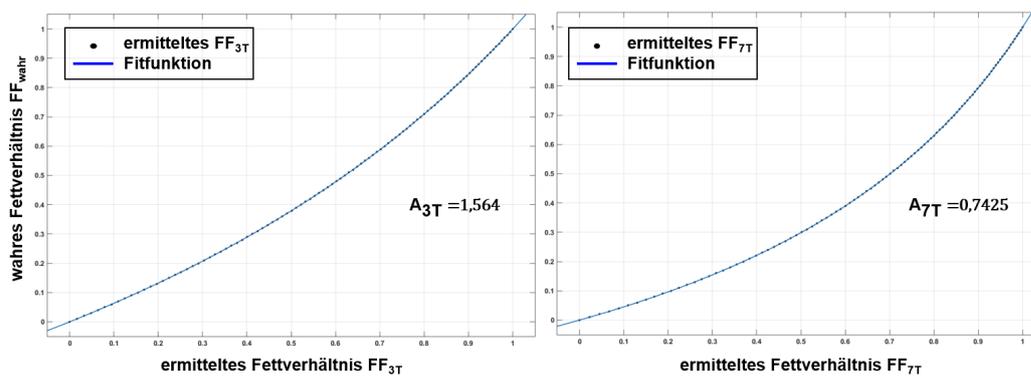


Abbildung D.5: Anpassungskurven zum Vergleich der FF-Daten der 7 T Messung mit den FF-Daten der 3 T Messung. Durch verschiedene T_1 -Zeiten der Wasser (Muskel)- und Fettprotonen in unterschiedlichen Magnetfeldstärken wurden die 7 T Daten auf eine Magnetfeldstärke von 3 T umgerechnet, damit die pBAT Kriterien identisch angewendet werden können.

Quantifizierte Resultate 7 Tesla Messung

7 T Messung		
$T_{\text{body}} [^{\circ}\text{C}]$	$37,4 \pm 0,3$	
$\Delta T_{\text{start}} [^{\circ}\text{C}]$	$1,0 \pm 0,2$	
$Q'_{\text{start}} [\text{W}]$	42 ± 4	
$\Delta T_{\text{cool}} [^{\circ}\text{C}]$	$1,5 \pm 0,1$	
$Q'_{\text{cool}} [\text{W}]$	49 ± 4	
$\Delta T_{\text{warm}} [^{\circ}\text{C}]$	$0,1 \pm 0,1$	
$Q'_{\text{warm}} [\text{W}]$	7 ± 4	
$FF_{\text{start}} [\%]$	74 ± 4	
$FF_{\text{base}} [\%]$	73 ± 5	
$FF_{\text{cool}} [\%]$	71 ± 6	
$FF_{\text{warm}} [\%]$	72 ± 5	
$m_{\text{start}} [\%/h]$	$-1,0 \pm 0,8$	$p_{\text{start}} < 0,01$
$m_{\text{cool}} [\%/h]$	$-3,5 \pm 0,7$	$p_{\text{cool}} < 0,001$
$m_{\text{warm}} [\%/h]$	$-2,1 \pm 3,5$	$p_{\text{warm}} \text{ n.s.}$
$V_{\text{pBAT}} [\text{ml}]$	$0,43$	
$FF_{\text{SAT}} [\%]$	80 ± 1	
$m_{\text{SAT}} [\%/h]$	$-0,8 \pm 0,1$	$p_{\text{SAT}} < 0,001$
$V_{\text{SAT}} [\text{ml}]$	$13,77$	
$FF_{\text{Muskel}} [\%]$	3 ± 1	
$m_{\text{Muskel}} [\%/h]$	$-0,3 \pm 0,1$	$p_{\text{Muskel}} < 0,001$
$V_{\text{Muskel}} [\text{ml}]$	$37,16$	
$m_{\text{FFRT}} [\%/^{\circ}\text{C}]$	$-0,87 \pm 0,16$	$ \Gamma_{\text{FFRT}} = 0,84$

Tabelle D.9: Auflistung der quantifizierten Resultate der Probandenmessung bei 7 T.

Korrelationsuntersuchung

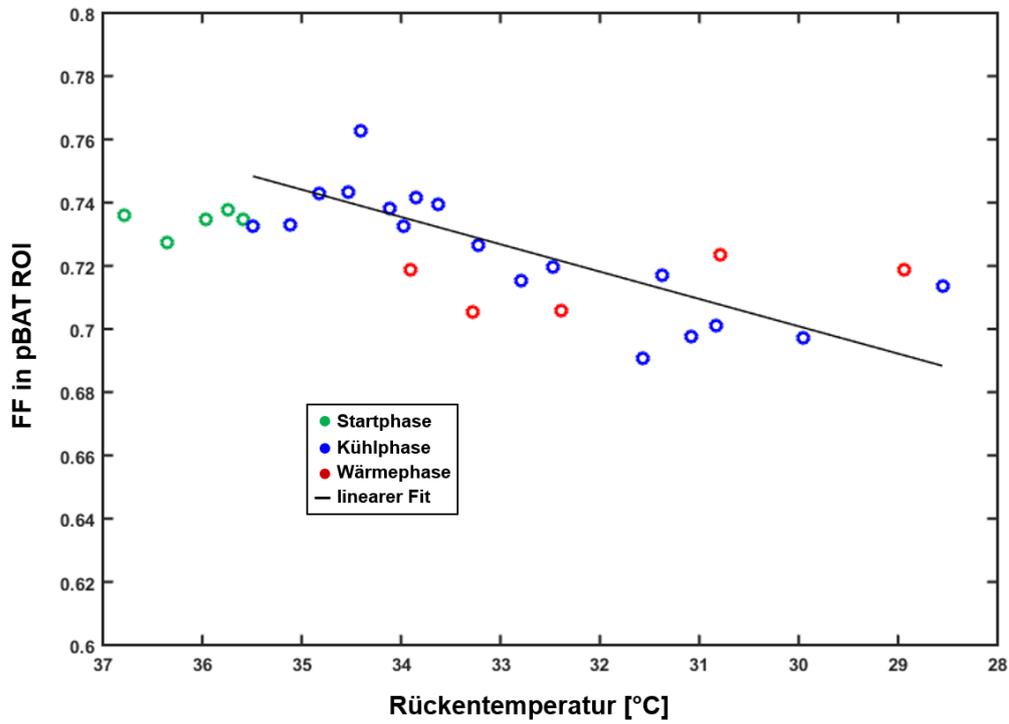


Abbildung D.6: Korrelationsplot der FF-Abnahme in den pBAT ROIs und der Rückentemperatur der 7 T Probandenmessung für jede Temperaturphase (Startphase: grün, Kühlphase: blau, Wärmephase: rot). Mit einer linearen Regression (schwarze Linie) wurde die korrelierte Steigung m_{FFRT} bestimmt.

E Veröffentlichungen

In dem folgendem Zeitschriftenartikel und den Konferenzbeiträgen sind Teile dieser Arbeit veröffentlicht:

Zeitschriftenartikel

Vanessa Stahl, Florian Maier, Martin T. Freitag, Ralf O. Floca, Moritz C. Berger, Reiner Umathum, Mauricio Berriel Diaz, Stephan Herzig, Marc-André Weber, Antonia Dimitrakopoulou-Strauss, Kristian Rink, Peter Bachert, Mark E. Ladd, and Armin M. Nagel (2016). *In Vivo* Assessment of Cold Stimulation Effects on the Fat Fraction of Brown Adipose Tissue Using DIXON MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. DOI: 10.1002/jmri.25364.

Konferenzbeiträge

Alexander Brunner, Daniela Strzoda, Karel D. Klika, Mathies Breithaupt, Vanessa Stahl, Stephan Herzig, and Armin M. Nagel (2014). 14 T NMR and 7 T MRI *in vitro* Investigation of Cold Stimulation of Abdominal WAT, Inguinal WAT and BAT. *Proceedings of the 22nd Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine*: abstract 1674.

Vanessa Stahl, Florian Maier, Ralf O. Floca, Moritz C. Berger, Mauricio Berriel Diaz, Martin T. Freitag, Marc-André Weber, Antonia Dimitrakopoulou-Strauss and Armin M. Nagel (2015). *In vivo* Assessment of Cold Stimulation Effects on the Fat Fraction of Brown Adipose Tissue using Dixon MRI. Angenommen für: *Proceedings of the 23rd Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine*: abstract 336.

Vanessa Stahl, Armin M. Nagel, Martin T. Freitag, Ralf O. Floca, Moritz C. Berger, Reiner Umathum, Mauricio Berriel Diaz, Stephan Herzig, Marc-André Weber, Antonia Dimitrakopoulou-Strauss, Peter Bachert, Mark E. Ladd, and Florian Maier (2016). Reproducibility of Brown Adipose Tissue Assessment in Healthy Volunteers based on Time-Resolved Dixon MRI. Angenommen für: *Proceedings of the 24th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine*: abstract 574.

Vanessa Stahl, Martin T. Freitag, Armin M. Nagel, Ralf O. Floca, Moritz C. Berger, Jan P. Karch, Peter Bachert, Mark E. Ladd, and Florian Maier (2016). Evaluation of Two Deformable Registration Algorithms for Assessment of Brown Adipose Tissue in Humans. Angenommen für: *Proceedings of the 24th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine*: abstract 1869.

Literaturverzeichnis

- [1] M. Purcell E., Torrey H.C., and Pound R.V. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review*, 69:37–38, 1946.
- [2] F. Bloch. Nuclear Induction. *Phys. Rev.*, 70:460–474, 1946.
- [3] W. G. Proctor and F. C. Yu. The Dependence of a Nuclear Magnetic Resonance Frequency upon Chemical Compound. *Physical Review*, 77:717, 1950.
- [4] Lauterbur P.C. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242:190–191, 1973.
- [5] A. M. Nagel, F. B. Laun, M. A. Weber, C. Matthies, W. Semmler, and L.R. Schad. Sodium MRI using a Density-Adapted 3D Radial Acquisition Technique. *Magn Reson Med*, 62:1565–1573, 2009.
- [6] A. M. Nagel, F. Lehmann-Horn, M. A. Weber, K. Jurkat-Rott, M. B. Wolf, A. Radbruch, R. Umathum, and W. Semmler. *In vivo* ^{35}Cl MR Imaging in Humans: A Feasibility Study. *Radiology*, 271:585–595, 2014.
- [7] K. Rink, M. C. Berger, A. Korzowski, M. Breithaupt, A. Biller, P. Bachert, and A. M. Nagel. Nuclear-Overhauser-Enhanced MR Imaging of ^{31}P -containing Metabolites: Multipoint-Dixon vs. Frequency-Selective Excitation. *Magn. Reson. Imaging*, August 2015.
- [8] M. A. Weber, A. M. Nagel, A. M. Marschar, P. Glemser, K. Jurkat-Rott, M.B. Wolf, M. E. Ladd, H. P. Schlemmer, H. U. Kauczor, and F. Lehmann-Horn. 7T ^{35}Cl and ^{23}Na MR-Imaging for Detection of Mutation-dependent Alterations in Muscular Edema and Fat Fraction with Sodium and Chloride Concentrations in Muscular Periodic Paralysis. *Radiology*, 280, 2016.
- [9] R. Umathum, M. B. Rösler, and A.M. Nagel. *In vivo* ^{39}K MR Imaging of Human Muscle and Brain. *Radiology*, 269:569–576, 2013.
- [10] J. M. Heaton. The Distribution of Brown Adipose Tissue in the Human. *Journal of Anatomy*, 112(Pt 1):35, 1972.
- [11] V. Gilsanz, H. H. Hu, and S. Kajimura. Relevance of Brown Adipose Tissue in Infancy and Adolescence. *Pediatric Research*, 73(1):3–9, January 2013.
- [12] T. F. Hany, E. Gharehpapagh, E. M. Kamel, A. Buck, J. Himms-Hagen, and G. K. von Schulthess. Brown Adipose Tissue: A Factor to consider in Symmetrical Tracer Uptake in the Neck and Upper Chest Region. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 29(10):1393–1398, 2002.

- [13] J. Nedergaard, T. Bengtsson, and B. Cannon. Unexpected Evidence for Active Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 293(2):E444–E452, May 2007.
- [14] A. M. Cypess, S. Lehman, G. Williams, I. Tal, D. Rodman, A. B. Goldfine, F. C. Kuo, E. L. Palmer, Y. Tseng, A. Doria, G. M. Kolodny, and C. R. Kahn. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *New England Journal of Medicine*, 360(15):1509–1517, April 2009.
- [15] W. Aherne and D. Hull. Brown adipose tissue and heat production in the newborn infant. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 91(1):223–234, 1966.
- [16] W. D. van Marken Lichtenbelt, J. W. Vanhomerig, N. M. Smulders, J. M. Drossaerts, G. J. Kemerink, N. D. Bouvy, P. Schrauwen, and G.J. Teule. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *New England Journal of Medicine*, 360(15):1500–1508, April 2009.
- [17] K. A. Virtanen, M. E. Lidell, J. Orava, M. Heglind, R. Westergren, T. Niemi, M. Taittonen, J. Laine, N.-J. Savisto, S. Enerbäck, and P. Nuutila. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *New England Journal of Medicine*, 360(15):1518–1525, April 2009.
- [18] O. Muzik, T. J. Mangner, and J. G. Granneman. Assessment of Oxidative Metabolism in Brown Fat Using PET Imaging. *Frontiers in Endocrinology*, 3, 2012.
- [19] T. Yoneshiro, S. Aita, M. Matsushita, T. Kayahara, T. Kameya, Y. Kawai, T. Iwanaga, and M. Saito. Recruited Brown Adipose Tissue as an Antiobesity Agent in Humans. *Journal of Clinical Investigation*, 123(8):3404–3408, August 2013.
- [20] M.B. Diaz, S. Herzig, and A. Vegiopoulos. Thermogenic Adipocytes: From Cells to Physiology and Medicine. *Metabolism*, 63(10):1238–1249, October 2014.
- [21] S. Kajimura and M. Saito. A New Era in Brown Adipose Tissue Biology: Molecular Control of Brown Fat Development and Energy Homeostasis. *Annual Review of Physiology*, 76(1):225–249, February 2014.
- [22] B. Cannon. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews*, 84(1):277–359, January 2004.
- [23] K.L. Townsend and Y.H. Tseng. Brown Fat Fuel Utilization and Thermogenesis. *Trends Endocrinol Metab*, 25(4):168–177, 2014. doi: 10.1016/j.tem.2013.12.004.
- [24] C. Cohade, K. A. Mourtzikos, and R. L. Wahl. “USA-Fat”: Prevalence is related to Ambient Outdoor Temperature—Evaluation with ^{18}F -FDG PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*, 44(8):1267–1270, 2003.
- [25] V. Ouellet, A. Routhier-Labadie, W. Bellemare, L. Lakhali-Chaieb, A. C. Turcotte, E. and Carpentier, and D. Richard. Outdoor Temperature, Age, Sex, Body Mass Index, and Diabetic Status Determine the Prevalence, Mass, and Glucose-Uptake Activity of ^{18}F -FDG-Detected BAT in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(1):192–199, January 2011.

- [26] A. Bartelt, O. T. Bruns, R. Reimer, H. Hohenberg, H. Ittrich, K. Peldschus, M. G. Kaul, U. I. Tromsdorf, H. Weller, C. Waurisch, A. Eychmüller, P. Gordts, F. Rinninger, K. Bruegelmann, B. Freund, P. Nielsen, M. Merkel, and J. Heeren. Brown Adipose Tissue Activity controls Triglyceride Clearance. *Nature Medicine*, 17(2):200–205, February 2011.
- [27] L. Pace, E. Nicolai, D. D’Amico, F. Ibello, A. M. Della Morte, B. Salvatore, L. Micol Pizzuti, M. Salvatore, and A. Soricelli. Determinants of Physiologic ^{18}F -FDG Uptake in Brown Adipose Tissue in Sequential PET/CT Examinations. *Molecular Imaging and Biology*, 13(5):1029–1035, October 2011.
- [28] H. H. Hu, D. L. Smith, K. S. Nayak, M. I. Goran, and T. R. Nagy. Identification of Brown Adipose Tissue in Mice with Fat $^{-}$ Water IDEAL-MRI. *J. Magn. Reson. Imaging*, 31(5):1195–1202, May 2010.
- [29] A. Brunner, D. Strzoda, K. D. Klika, M. Breithaupt, V. Stahl, S. Herzig, and A. M. Nagel. 14 T NMR and 7 T MRI in vitro Investigation of Cold Stimulation of Abdominal WAT, Inguinal WAT and BAT. In *In: Proceedings of the 22th Annual Meeting of ISMRM, Milan, Italy*, volume Abstract 1674, 2014.
- [30] Y.-C. Iris Chen, A. M. Cypess, Y.-C. Chen, M. Palmer, G. Kolodny, C. R. Kahn, and K. K. Kwong. Measurement of Human Brown Adipose Tissue Volume and Activity Using Anatomic MR Imaging and Functional MR Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(9):1584–1587, September 2013.
- [31] Bart D van Rooijen and A. A. van der Lans. Imaging Cold-Activated Brown Adipose Tissue Using Dynamic T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging and 2-Deoxy-2-[^{18}f]fluoro-D-glucose Positron Emission Tomography. *Investigative radiology*, 2013.
- [32] K. Scheffler, E. Seifritz, D. Bilecen, R. Venkatesan, J. Hennig, M. Deimling, and E. M. Haacke. Detection of BOLD Changes by Means of a Frequency-Sensitive true-FISP Technique: Preliminary Results. *NMR in Biomedicine*, 14(7-8):490–496, November 2001.
- [33] V. Stahl, F. Maier, M.T. Freitag, R.O. Floca, M. C. Berger, R. Umathum, M. Berriel Diaz, S. Herzig, M. A. Weber, A. Dimitrakopoulou-Strauss, K. Rink, P. Bachert, M. E. Ladd, and A. M. Nagel. *In vivo* Assessment of Cold Stimulation Effects on the Fat Fraction of Brown Adipose Tissue Using DIXON MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2016. Early View since July 2016.
- [34] W. T. Dixon. Simple Proton Spectroscopic Imaging. *Radiology*, 153(1):189–194, October 1984.
- [35] Gary H. Glover. Multipoint Dixon Technique for Water and Fat Proton and Susceptibility Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 1(5):521–530, 1991.
- [36] A. Abragam. *The Principles of Nuclear Magnetism*. Clarendon Press Oxford, 1961.
- [37] C. P. Slichter. *Principles of Magnetic Resonance*. Springer Heidelberg, 1978.

- [38] M. A. Bernstein, K. F. King, and X. J. Zhou. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier, 2004.
- [39] E. M. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, and R. Venkatesan. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons, 1999.
- [40] V. Stahl. Aufbau und Test eines kompakten und mobilen Polarisators für ^{129}Xe . Diplomarbeit, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Mainz, 2013.
- [41] R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow, and P. Granger. NMR Nomenclature: Nuclear Spin Properties and Conventions for Chemical Shifts. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 40(7):489–505, 2002. (IUPAC Recommendations 2001).
- [42] M. Soret, S. L. Bacharach, and I. Buvat. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(6):932–945, 2007.
- [43] O. Rousset, Y. Ma, and A. Evans. Correction for Partial Volume Effects in PET: Principle and Validation. *Journal of Nuclear Medicine*, 39(5):904–911, 1998.
- [44] S. H. Hoffmann, A. Radbruch, M. Bock, Semmler W., and A. M. Nagel. Direct ^{17}O MRI with Partial Volume Correction: First Experiences in a Glioblastoma Patient. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 27(6):579–587, 2014.
- [45] S. C. Niesporek, S. H. Hoffmann, M. C. Berger, N. Benkhedah, A. Kujawa, P. Bacher, and A. M. Nagel. Partial Volume Correction for *in vivo* ^{23}Na -MRI Data of the Human Brain. *NeuroImage*, 112:353–363, 2015.
- [46] D. Hoult and R. Richards. The Signal-to-Noise Ratio of the Nuclear Magnetic Resonance Experiment. *Journal of Magnetic Resonance*, 24 (1):71–85, 1976.
- [47] D. Hoult and P. C. Lauterbur. The Sensitivity of the Zeugmatographic Experiment Involving Human Samples. *Journal of Magnetic Resonance*, 34 (2):425–433, 1979.
- [48] G.M. Bydder and I.R. Young. MR Imaging: Clinical Use of the Inversion Recovery Sequence. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 9(4):659–675, 1985.
- [49] A. Haase, J. Frahm, D. Matthaei, W. Hänicke, and K.-D. Merboldt. FLASH Imaging. Rapid NMR Imaging Using Low Flip-Angle Pulses. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 67:258–266, 1986.
- [50] R. R. Ernst and W. A. Anderson. Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance. *Review of Scientific Instruments*, 37(1):93–102, 1966.
- [51] D. Weishaupt, V.D. Köchli, and B. Marincek. *Wie funktioniert MRI?* Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2009.
- [52] Bundesamt für Strahlenschutz. SAR-Grenzwerte, 2016. [http://www.bfs.de/DE/home/home\\$_\\$node.html](http://www.bfs.de/DE/home/home$_$node.html).

- [53] M. Blaimer, F. Breuer, M. Müller, R.M. Heidemann, M.A. Griswold, and P.M. Jakob. SMASH, SENSE, PILS, GRAPPA. How to Choose the Optimal Method. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 2004.
- [54] James D. Watson Alberts et. al. *Molecular Biology of the Cell*. Garland, 1994.
- [55] W.A. Müller. *Tier- und Humanphysiologie*. Springer, Heidelberg, 1998.
- [56] G. Löffler, P.E. Petrides, and P.C: Heinrich. *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer, Heidelberg, 2006.
- [57] J.P. Mazat, S. Ransac, M. Heiske, A. Devin, and M. Rigoulet. Mitochondrial Energetic Metabolism-Some General Principles. *IUBMB Life*, 65(3):171–179, 2013. doi: 10.1002/iub.1138.
- [58] Deutsche Apotheker Zeitung. Braunes Fettgewebe – Physiologische Funktion und Relevanz, 2011. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2011/daz-49-2011/braunes-fettgewebe-physiologische-funktion-und-relevanz>.
- [59] S. Görke. *Einfluss von Entfaltung und Aggregation auf den ^1H -Magnetisierungstransfer zwischen Proteinen und freiem Wasser*. PhD thesis, Fakultät für Physik und Astronomie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2015.
- [60] A.M. Nagel. *Natrium-Magnetresonanztomographie: Entwicklung einer 3D radialen Messtechnik mit optimierter k-Raum-Abtastdichte und hoher SNR-Effizienz*. PhD thesis, Fakultät für Physik und Astronomie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2009.
- [61] K. Rink. *Signal-verstärkte multispektrale in vivo ^{31}P -Magnetresonanztomographie*. PhD thesis, Fakultät für Physik und Astronomie Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2016.
- [62] C. E. Hayes, W. A. Edelstein, J. F. Schenck, O. M. Mueller, and Eash M. An Efficient, Highly Homogeneous Radiofrequency Coil for Whole-Body NMR Imaging at 1.5 T. *Journal of Magnetic Resonance*, 63:622–628, 1985.
- [63] M. Breithaupt. *On Simulations of Spin Interactions Applied for the Volumetric T_1 Quantification by in vivo Magnetic Resonance Imaging at Ultra High Field*. PhD thesis, Fakultät für Physik und Astronomie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2015.
- [64] S. Orzada, H.H. Quick, M. E. Ladd, A. Bahr, T. Bolz, Y. Pedram, K. Solbach, and A. K. Bitz. A flexible 8-Channel Transmit / Receive Body Coil for 7 T human Imaging. In *In: Proceedings of the 17th Annual Meeting of ISMRM, Honolulu (HI)*, volume Abstract 2999, 2009.
- [65] S. Schmidt. *Aufbau einer 8-Kanal Sende-/Empfangsspule zur ^1H -Bildgebung des koerperrumpfes bei 7 tesla*. Master's thesis, Fakultät für Physik und Astronomie Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2014.

- [66] Grissom W., Chun-yu Yip, Z. Zhang, Andrew Stenger V., J.A. Fessler, and D.C. Noll. Spatial Domain Method for the Design of RF Pulses in Multicoil Parallel Excitation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 56:620–629, 2006.
- [67] Washington State University. Office of Research - Center for NMR Spectroscopy, 2016. <http://nmr.chem.wsu.edu/tutorials/basics/lock/>.
- [68] Chemgaroo [®] ChemgaPedia. Vorbereitung der NMR Messung, 2016. http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/3/anc/nmr_spek/vorbereitung_messung.vlu/Page/vsc/de/ch/3/anc/nmr_spek/m_27/nmr_5_6/einstellgeraet_m27te0800.vscml.html.
- [69] World Health Organization. BMI Classification, 2016. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
- [70] LumaSenseTechnologies. Datasheet FOT LabKit, 2007. https://www.lumasenseinc.com/uploads/Products/Temperature_Measurement/LUXTRON_Fiber_Optic_Temperature/Instruments_and_Packages/pdf/EN-FOT-Lab-Kit_datasheet.pdf.
- [71] LumaSenseTechnologies. Datasheet Temperature Probes for FOT LabKit, 2007. https://www.lumasenseinc.com/uploads/Products/Temperature_Measurement/LUXTRON_Fiber_Optic_Temperature/FOT_and_GaAs_Probes/pdf/EN-FOT-probes_Datasheet.pdf.
- [72] W. B. Buchenberg, T. Dadakova, J. Groebner, M. Bock, and B. Jung. Comparison of two Fiber-Optical Temperature Measurement Systems in Magnetic Fields up to 9.4 Tesla: Temperature Measurements in High B_0 . *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(5):2047–2051, May 2015.
- [73] N.M. Rofsky, V.S. Lee, G. Laub, M.A. Pollack, G.A. Krinsky, D. Thomasson, M.M. Ambrosino, and J.C. Weinreb. Abdominal MR Imaging with a Volumetric Interpolated Breath-Hold Examination. *Radiology*, 212:876–884, 1999.
- [74] S.G. Wetzel, G. Johnson, A.G.S. Tan, S. Cha, E. A. Knopp, V. S.S. Lee, V. ThomLee, and N. M. Rofsky. Three-Dimensional, T_1 -Weighted Gradient-Echo Imaging of the Brain with a Volumetric Interpolated Examination. *Am J Neuroradiol*, 23(6):995–1002, January 2002.
- [75] Ren J., Dimitrov I., Sherry A.D., and Malloy C.R. Composition of Adipose Tissue and Marrow Fat in Humans by ^1H NMR at 7 Tesla. *Journal of Lipid Research*, 2016.
- [76] International Electrotechnical Commission. Medical Electrical Equipment – Part 2 – 33: Particular Requirements for the Basic Safety and Essential Performance of Magnetic Resonance Equipment for Medical Diagnosis (IEC 60601-2-33:2010). Publication 2647, 2010. www.iec.ch.
- [77] M. Nolden, S. Zelzer, A. Seitel, D. Wald, M. Müller, A. M. Franz, D. Maleike, M. Fangerau, M. Baumhauer, L. Maier-Hein, K. H. Maier-Hein, H. P. Meinzer, and I. Wolf. The Medical Imaging Interaction Toolkit: Challenges and Advances: 10 Years of Open-Source Development. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 8(4):607–620, July 2013.

- [78] D. Stein, K.H. Fritzsche, M. Nolden, H.P. Meinzer, and I. Wolf. The Extensible Open-Source Rigid and Affine Image Registration Module of the Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK). *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 100(1):79–86, October 2010.
- [79] T. Vercauteren, X. Pennec, A. Perchant, and N. Ayache. Diffeomorphic Demons: Efficient Non-Parametric Image Registration. *NeuroImage*, 45(1):S61–S72, March 2009.
- [80] J.-P. Thirion. Image Matching as a Diffusion Process: An Analogy with Maxwell’s Demons. *Medical Image Analysis*, Volume 2(Issue 3):243–260, September 1998.
- [81] X. Vercauteren, T. and Pennec, A. Perchant, and N. Ayache. Diffeomorphic Demons Using ITK’s Finite Difference Solver Hierarchy, Insight Journal , ISC/NA-MIC Workshop on Open Science at MICCAI, 2007.
- [82] Open Source. Insight Segmentation and Registration Toolkit, 1999. <https://itk.org/>.
- [83] Levenberg K. A Method for the Solution of Certain Problems in Least Squares. *Quart. Appl. Math*, 2:164–168, 1944.
- [84] D. Marquardt. An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *SIAM J. Appl. Math*, 11:431–441, 1963.
- [85] C. M. J. de Bazelaire, G. D. Duhamel, N. M. Rofsky, and D. C. Alsop. MR Imaging Relaxation Times of Abdominal and Pelvic Tissues Measured *in vivo* at 3.0 T: Preliminary Results. *Radiology*, 230(3):652–659, March 2004.
- [86] A.M. Marschar, M. Breithaupt, M.C. Berger, and A.M. Nagel. T₁ and T₂ relaxation times of the human calf at 7 Tesla. In *In: Proceedings of the 22th Annual Meeting of ISMRM, Milan;Italy*, volume Abstract 1842, 2014.
- [87] R. Leonhardt. *Lehrbuch Statistik: Einstieg und Vertiefung*. Hans Huber Verlag, 2008.
- [88] J. Bley Müller, G. Gehlert, and H. Gülicher. *Statistik für Wirtschaftswissenschaftler*. Vahlen, 2004.
- [89] Benesty J., Chen J., Huang Y., and Cohen I. *Noise Reduction in Speech Processing*. Springer Publishing Company, 2009.
- [90] G. Hamilton, D. L. Smith, M. Bydder, K. S. Nayak, and H. H. Hu. MR properties of brown and white adipose tissues. *J. Magn. Reson. Imaging*, 34(2):468–473, August 2011.
- [91] J.N. Michaely, H.J. and Morelli, J. Budjan, P. Riffel, D. Nickel, R. Kroeker, S.O. Schoenberg, and U.I. Attenberger. CAIPIRINHA-Dixon-TWIST (CDT)-Volume-Interpolated Breath-Hold Examination (VIBE): A New Technique for Fast Time-Resolved Dynamic 3-Dimensional Imaging of the Abdomen with High Spatial Resolution. *Invest Radiol*, 48(8):590–597, 2013.

- [92] H. Yu, A. Shimakawa, C.A. McKenzie, E. Brodsky, J. H. Brittain, and S. B. Reeder. Multiecho Water-Fat Separation and Simultaneous R2* Estimation with Multifrequency Fat Spectrum Modeling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60:1122–1134, 2008.
- [93] Yi. I. Chen, A. M. Cypess, Y. Chen, M. Palmer, G. Kolodny, C. R. Kahn, and K. K. Kwong. Measurement of Human Brown Adipose Tissue Volume and Activity Using Anatomic MR Imaging and Functional MR Imaging. *J Nucl Med*, 54(9):1584–1587, September 2013.
- [94] B. D. van Rooijen, A. AJJ van der Lans, B. Brans, J. E. Wildberger, F.M. Mottaghy, P. Schrauwen, W. H. Backes, and W. D. van Marken Lichtenbelt. Imaging Cold-Activated Brown Adipose Tissue Using Dynamic T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging and 2-Deoxy-2-¹⁸F-Fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography. *Investigative Radiology*, 48(10):708–714, 2013.
- [95] M. E. Lidell, M. J. Betz, O. D. Leinhard, M. Heglind, L. Elander, M. Slawik, T. Mus-sack, D. Nilsson, T. Romu, P. Nuutila, K. A. Virtanen, F. Beuschlein, A. Persson, M. Borga, and S. Enerbäck. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med*, 19(5):631–634, May 2013.
- [96] J. M. Rasmussen, S. Entringer, A. Nguyen, T. G. M. van Erp, A. Guijarro, F. Oveisi, J. M. Swanson, D. Piomelli, P. D. Wadhwa, C. Buss, and S. G. Potkin. Brown Adipose Tissue Quantification in Human Neonates Using Water-Fat Separated MRI. *PLoS ONE*, 8(10):e77907, October 2013.
- [97] H. H. Hu, T. Wu, L. Yin, M. S. Kim, J. M. Chia, T. G. Perkins, and V. Gilsanz. MRI Detection of Brown Adipose Tissue with Low Fat Content in Newborns with Hypothermia. *Magnetic Resonance Imaging*, 32(2):107–117, February 2014.
- [98] E. Lundström, L. Johansson, P. Bergsten, H. Ahlström, and J. Kullberg. Water Fat Separated MRI during Cooling-Reheating for the Estimation of Brown Fat Amount and Activity. In *Proceedings of the 22th Annual Meeting of ISMRM, Milan, Italy*, volume Abstract 3065, 2014.
- [99] J. A. Graham, Lamb J.F., and Linton A. L. Measurement of Body Water and Intracellular Electrolytes by Means of Muscle Biopsy. *The Lancet*, 7527(290):1172–1176, 1967.
- [100] J. Bergstroem, P. Fuerst, Noree L. O., and Vinnars E. Intracellular Free Amino Acid Concentration in Human Muscle Tissue. *Journal of Applied Physiology*, 36(6):693–697, 1974.
- [101] A. Flynn, Q. Li, M. Panagia, A. Abdelbaky, M. MacNabb, A. Samir, A. M. Cypess, A. E. Weyman, A. Tawakol, and M. Scherrer-Crosbie. Contrast-Enhanced Ultrasound: A Novel Noninvasive, Nonionizing Method for the Detection of Brown Adipose Tissue in Humans. *J Am Soc Echocardiogr*, 28(10):1247–1254, October 2015.

-
- [102] R. Ferraro, S. Lillioja, A. M. Fontvieille, R. Rising, C. Bogardus, and E. Ravussin. Lower Sedentary Metabolic Rate in Women Compared with Men. *J. Clin. Invest.*, 90(3):780–784, September 1992.
- [103] D. Hernando, S. D. Sharma, H. Kramer, and S. B. Reeder. On the Confounding Effect of Temperature on Chemical Shift-Encoded Fat Quantification: Effect of Temperature on CSE Fat Quantification. *Magnetic Resonance in Medicine*, 72(2):464–470, August 2014.
- [104] V. Rieke and K. Butts Pauly. MR Thermometry. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 27(2):376–390, February 2008.
- [105] Dr. N. Grumpert. Fieber messen, 2016. https://www.dr-gumpert.de/html/fieber_messen.html.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Die makroskopische Magnetisierung	8
2.2	Der freie Induktionszerfall	12
2.3	Sequenzdiagramm Gradientenecho-Sequenz	21
2.4	Sequenzdiagramm Spin-Echo-Sequenz	22
2.5	Histologie von weißem und braunem Fettgewebe	24
2.6	Anatomische Positionen des braunen Fettgewebes	25
2.7	Chemische Prozesse in einer braunen Fettzelle	26
3.1	14,1 T NMR-Spektrometer	27
3.2	7 T Magnetresonanz-Tomograph	28
3.3	Verwendete Spulen am 3T Magnetresonanz-Tomograph	29
3.4	24-Kanal-Kopfspule der <i>in vitro</i> Messung bei 7 T	30
3.5	8-Kanal-Körperspule der <i>in vivo</i> Messung bei 7 T	31
3.6	Mäusefettgewebeproben zur <i>in vitro</i> MRS- und MRT-Messung	32
3.7	Aufbau der Probandenmessung	36
3.8	Kühlweste und Verbindungen zum Wasserkreislauf	37
3.9	Wasserbad	38
3.10	Das faseroptische Temperaturmessgerät	39
3.11	Sondenposition im Wasserkreislauf	41
3.12	Temperaturprofil	42
3.13	Prinzip der Dixon-Methode	44
3.14	Phantom zur Wärmeübertragungsmessung	46
3.15	Flussdiagramm zur Analyseübersicht der FF-Resultate	48
3.16	Kalibrierkurve zur Transformation der FF-Resultate bei 7 T	53
3.17	Anatomische Landmarken zur Evaluierung des FSFDemons Algorithmus	59
4.1	Resultate der MRS-Messung	62
4.2	Temperaturprofil	64
4.3	Balkendiagramm Wärmeübertrag zwischen Proband und Wasserkreislauf	66
4.4	3D Datensatz des Thorax	68
4.5	Binärmaske zur Thoraxsegmentierung	69
4.6	FF-Karten nach der Thoraxsegmentierung	70
4.7	Fettverhältnis Karte mit evaluierten ROIs von pBAT, SAT und Muskelgewebe	71
4.8	Balkendiagramm der Volumina der evaluierten pBAT ROIs	71
4.9	Verteilung der evaluierten pBAT ROIs entlang z-Achse	73
4.10	Resultate der Steigungen und FF-Werte in den evaluierten pBAT ROIs	77
4.11	ROIs in SAT und Muskelgewebe	78
4.12	Volumina der evaluierten SAT und Muskel ROIs	80
4.13	Vergleich der FF-Werte in den ROIs von SAT und Muskel	80

4.14	Vergleich der Steigungswerte in den ROIs von SAT und Muskel	81
4.15	Fettverhältnis Plots zum Vergleich der ROIs in pBAT, SAT und Muskelgewebe	83
4.16	Schnittmengenermittlung zum Vergleich der Messresultate aus A und B . .	84
4.17	Vergleich der Abnahme von $T_{\text{Rücken}}$ der Messungen A und B	85
4.18	Balkendiagramm zum Vergleich des Wärmeübertrags der Studien A und B .	86
4.19	Vergleich der anatomischen Positionen der pBAT ROIs aus Studie A und Studie B	87
4.20	Balkendiagramm der evaluierten pBAT Volumina in Studie B	88
4.21	Histogrammvergleich der pBAT Volumina Studie A und B	89
4.22	Steigungsergebnisse und FF-Übersicht in pBAT im Vergleich für Studie A und B	90
4.23	Histogrammvergleich der FF-Resultate in pBAT vor und nach der Kühl- phase für Studie A und B	90
4.24	Resultate der FF-Werte und Steigungen in SAT und Muskelgewebe in Stu- die B	91
4.25	FF-Plots für die Probanden aus Studie B	92
4.26	Korrelationsplots der FF-Werte in pBAT ROIs und der Rückentemperatur .	94
4.27	Korrelierte Steigung zwischen FF_{cool} in pBAT ROIs und der Rückentempe- ratur	94
4.28	Grafische Darstellung weiterer Korrelationsuntersuchungen	96
4.29	Grafische Darstellung der Korrelationsuntersuchung in Studie B	98
4.30	Boxplots der Landmarken $L_1 - L_5$	100
4.31	Würfelplots der Landmarken $L_1 - L_5$	101
4.32	FF-Plot für die 7 T Messung	102
4.33	Flipwinkel-Karte und -Verteilung der 7 T Messung	104
4.34	Abschätzung der FF-Ungenauigkeit durch $\Delta\alpha_{2PD}$ bei 7 T	105
A.1	Temperaturprofile aller Probanden der Messungen A	123
A.2	Temperaturprofil Phantommessung	124
A.3	Temperaturprofile aller Probanden der Messungen B	125
D.4	Temperaturprofil der 7 T Messung	130
D.5	Fit zur Korrektur der 7 T Daten auf die 3 T Daten	130
D.6	Korrelierte Steigung m_{FFRT} der 7 T Messung	132

Tabellenverzeichnis

3.1	Sequenzparameter der IRSE-Sequenz der <i>in vitro</i> Messung bei 7 T	33
3.2	Studienteilnehmer	34
3.3	Probandendaten der 7 T Messung	35
3.4	Sequenzparameter der 2PD-Sequenz bei 3 T und 7 T	45
3.5	Sequenzparameter der B ₁ -Karte für 7 T	54
4.1	Fettverhältnisse der MRS-Messung	62
4.2	T ₁ -Relaxationszeiten des <i>in vitro</i> Mäusefettgewebes	63
4.3	Temperaturabnahme T _{Rücken}	65
4.4	Quantifizierte Wärmeübertragungswerte	67
4.5	FF-Resultate pBAT ROIs während der Startphase	74
4.6	FF-Resultate der pBAT ROIs während der Kühlphase	75
4.7	FF-Resultate der pBAT ROIs während der Wärmephase	76
4.8	FF-Resultate und Steigungsresultate der ROIs in SAT und Muskelgewebe .	81
4.9	Korrigierte Wärmeübertragungswerte der Studie B	86
4.10	Volumina der ausgewerteten ROIs in pBAT, SAT und Muskelgewebe in Studie B	88
4.11	Resultate der statistischen Untersuchungen	95
4.12	Weitere Korrelationsuntersuchungen	95
4.13	Vergleich der Mittelwerte FF _{SAT} und FF _{Muskel} für Frauen und Männer . . .	97
4.14	Weitere Vergleiche der Mittelwerte für Frauen und Männer	97
4.15	Resultate der statistischen Untersuchungen für Studie B	98
4.16	Evaluierung der Registrierung	100
4.17	Steigungsresultate der 7 T Messung	103
4.18	Übersicht der FF-Fehlerabschätzung	104
A.1	Körpertemperaturwerte und maximale Abnahme der Rückentemperatur der Probanden der Messung A	124
A.2	Körpertemperaturwerte und maximale Abnahme der Rückentemperatur der Probanden der Messung B	125
B.3	Volumina der ausgewerteten ROIs in pBAT	126
B.4	Volumina der ausgewerteten ROIs in SAT und Muskelgewebe	126
B.5	Übersicht der FF-Resultate in den pBAT ROIs für Studie A und B	127
B.6	Steigungsresultate der pBAT ROIs für Studie A und Studie B	128
B.7	Resultate der ROIs in SAT und Muskelgewebe für Studie A und Studie B .	128
C.8	Evaluierung der Registrierung	129
D.9	Resultate der ROIs in pBAT, SAT und Muskelgewebe der 7 T Messung . .	131

Danke

An dieser Stelle möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken:

- Armin, für die Betreuung meiner Arbeit, die einzigartige Unterstützung, guten Diskussionen und den Glauben in mein Können. Dieser hat mich nur halb so viel zweifeln lassen, dass ich die Herausforderung einer Promotion meistern kann.
- Prof. Peter Bachert für die Vertretung meiner Arbeit vor der Physik Fakultät und die großartige Unterstützung.
- Prof. Lothar Schad für das Erstellen meines Zweitgutachtens.
- Prof. Semmler und Prof. Ladd für meine Beschäftigung in der Abteilung Medizinische Physik in der Radiologie und gleichzeitig dem Projekt ICEMED für die Finanzierung meiner Stelle.
- Sabine Fritz für die tolle Hilfe bei organisatorischen Angelegenheiten.
- Barbara und Christian für jegliche Unterstützung in technischen und organisatorischen Angelegenheiten. Ohne eure Hilfe wäre mein Aufbau nicht so super wie er jetzt ist - und ich nur halb so glücklich! Vielen, vielen Dank!
- Meinen Koautoren für die Unterstützung meines Projekts und das Vertrauen in meine Arbeit. Danke für die Hilfe, Zeit und die angenehme Zusammenarbeit.
- Der 7 Tesla Gruppe, dass sie mich so gut aufgenommen hat und in der ich eine sehr angenehme Arbeitsatmosphäre erfahren durfte. Besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle an Anja und Tanja richten - die beiden wissen für was! :)
- Meinen Bürokollegen, für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die schönen Pausen zwischendurch mit netten Gesprächen.
- Sebastian Schmitter, für die Bereitschaft mich bei der pTX Messung zu unterstützen, die Geduld am Scanner und die netten Unterhaltungen.
- Meinen Probanden für die Bereitschaft die Studie mitzumachen, für die Geduld im Scanner, das Durchstehen der Kälte und das tapfere Luft anhalten!
- Meinen fleißigen Korrekturlesern. 1000 Dank für Eure Zeit und Hilfe!
- Meinen Freunden außerhalb des DKFZ', die mich während der gesamten Zeit unterstützt haben und auch mal über arbeitsbedingte, spontane Absagen hinweggesehen und Verständnis gezeigt haben. Besonders danken möchte ich hier Eva und Christian, Christine und Tanja, Chrissi und Mirko für die tolle Hilfe, Unterstützung und die schönen, abwechslungsreichen Stunden.

- Meinen Großeltern für die Unterstützung und das Verständnis, dass ich nicht immer viel Zeit mitgebracht habe.
- Meinen Eltern für die andauernde und nie endende Unterstützung. Sei es in finanzieller Hinsicht, ohne die ich es nicht geschafft hätte in meinem geliebten Mainz wohnen zu bleiben, oder das Verständnis, dass meine Besuche arbeitsbedingt nicht häufig waren. Für das, den Glauben an mich, und alles Andere - vielen, vielen Dank! :-)
- Jan, der mich seit Beginn meines Studiums konstant unterstützt hat und auch in den letzten Monaten trotz aller Schwierigkeiten weiterhin für mich da war und mir gezeigt hat, was wirklich wichtig ist. Diese Verbundenheit hat (nicht nur) meine Arbeit mit zu dem gemacht, was sie jetzt ist.