

Quantitative MR-Bildgebung von Fettgewebe bei Stoffwechselstörungen

Daniela Franz, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München



Agenda

- Fettgewebe
 - Funktionen und Bedeutung
 - Bedeutung bei Stoffwechselerkrankungen
 - Typen von Fettgewebe
- Bildgebung von Fettgewebe/ MRT-Techniken
 - T1w-basierte Techniken
 - Chemical-Shift-basierte Techniken
 - PDFF
 - Spektroskopie
 - Aktivierung von braunem Fett
- Adipositas/ metabolisches Syndrom
- Kachexie
- Anorexie

Fettgewebe

Funktionen und Bedeutung

- Energiehaushalt
 - Speicherung und Freisetzung von Lipiden als Substrat zur Energiegewinnung
- Endokrines Organ
 - Expression/Sekretion endokriner Mediatoren (z.B. Leptin, Adiponektin, Komplementfaktoren, Proteine des Renin-Angiotensin Systems)
 - Beeinflusst neben Energiehaushalt auch neuroendokrines- und Immunsystem (Kershaw and Flier 2004)

Fettgewebe

Bedeutung bei Stoffwechselerkrankungen

Adipositas/ metabolisches Syndrom

Eine der Hauptursachen für Multimorbidität und Mortalität weltweit

Notwendigkeit für
„metabolische Phänotypisierung“ und Risikostratifizierung

Kachexie/ Anorexie

Tumorkachexie als Todesursache bei bis zu 30% der Krebserkrankungen (von Haehling and Anker 2010)

Fettgewebe

Typen von Fettgewebe

Weißes Fettgewebe

inaktiv

- Große Adipozyten, große Lipidtropfen, wenig intrazelluläres Wasser
- Subkutan, viszeral...
- Fettspeicher, metabolisch inaktiv

Braunes (/beiges) Fettgewebe

aktiv

- Kleine Adipozyten, viel intrazelluläres Wasser, kleine Lipidtröpfchen, reich an Mitochondrien (Eisen!)
- Supraklavikulär, (mediastinal, suprarenal, paravertebral)
- Verstoffwechselt Lipide (und Glukose) zur Wärmeproduktion bei Stimulation (z.B. Kälte)
- inverse Korrelation zwischen BMI und dem Vorkommen von braunem Fett

→ Therapieansatz für Adipositas?

Bildgebung

Modalitäten und Limitationen

MRT / MRS gelten derzeit als Goldstandard für Charakterisierung und Quantifizierung von Fettgewebe

DXA

- ✓ Erlaubt die Quantifizierung von Fettgewebe
- Keine präzise Aussage über die Verteilung des Fettgewebes
- Keine Charakterisierung des Gewebes möglich

CT

- ✓ Erlaubt Quantifizierung und Segmentierung
- Durch Strahlenbelastung nicht für größere gesunde Kohorten/ als Screening geeignet
- Charakterisierung nur eingeschränkt möglich

MRT-Techniken

T1w-basierte Techniken

T1w Sequenzen für Segmentierungsalgorithmen basierend auf Signalintensität



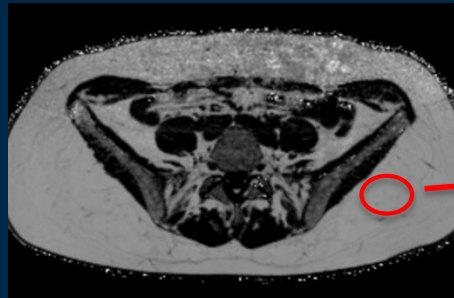
(Ross, Rissanen et al. 1996)

- + Guter Kontrast des Fettgewebes vs. andere Gewebsarten
- + Gute Auflösung
- + Breite Verfügbarkeit
- Sensitivität gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten
- Partialvolumeneffekte erschweren Grenzwert-basierte Segmentierung

MRT-Techniken

Chemical-Shift-basierte Techniken

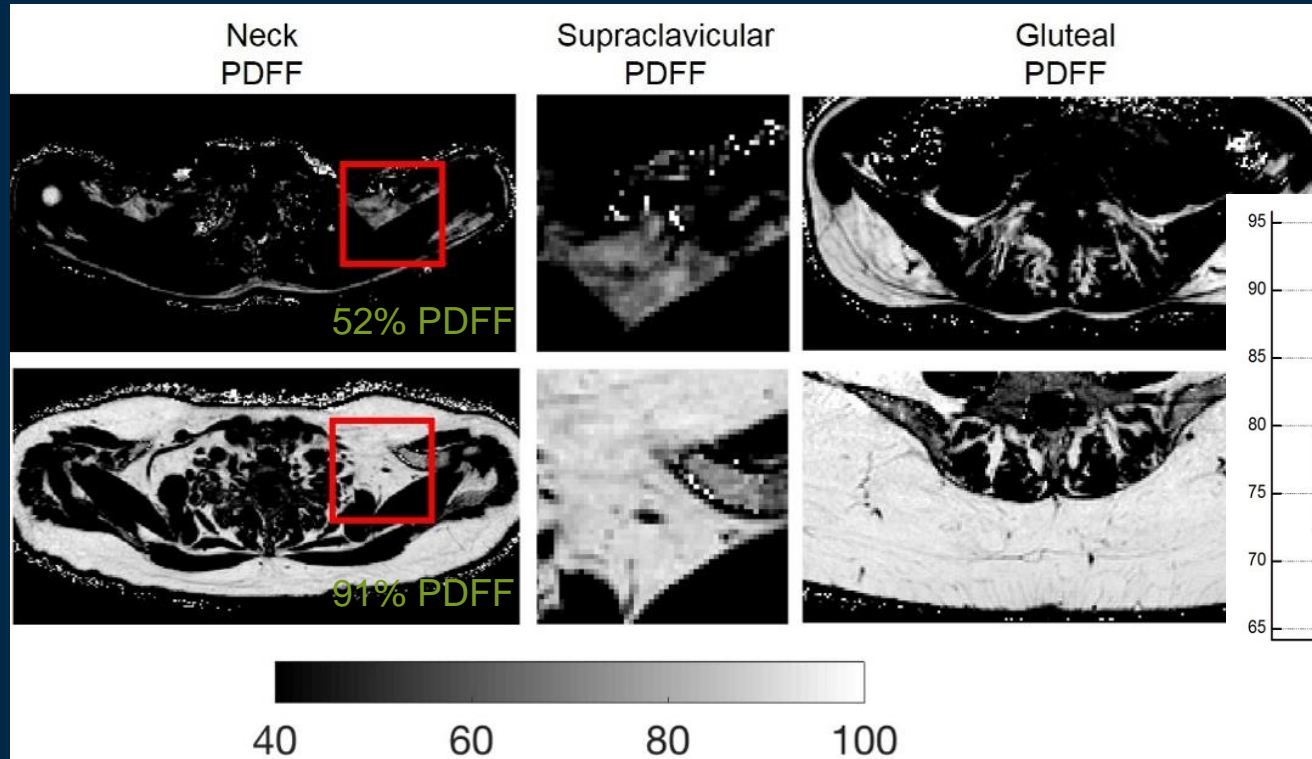
- Nutzen unterschiedliche Eigenschaften von Fett und Wasser für Segmentierung und Charakterisierung
- Zur Bestimmung einer “proton density fat fraction” (**PDFF**) → Robuster MR-basierter Biomarker für Fettgewebscharakterisierung
 - Definiert als der Quotient aus der Dichte der mobilen Protonen aus Fett (Triglyceriden) und der Gesamtprotonendichte aus Triglyceriden und Wasser.
 - Korrektur für Störfaktoren, automatische Erstellung einer “PDFF-Map”



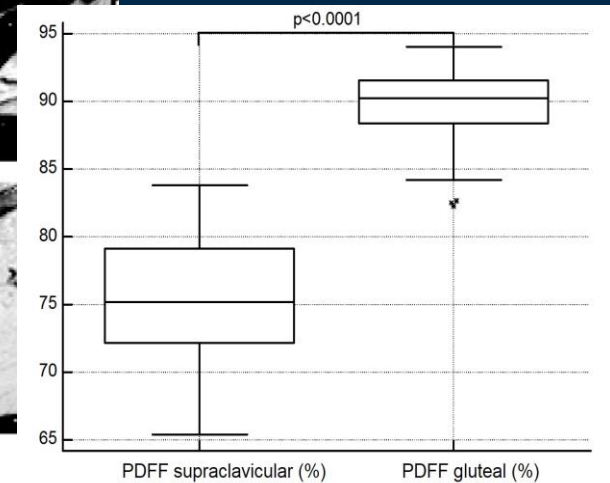
93%

MRT-Techniken

Proton-Density-Fat-Fraction

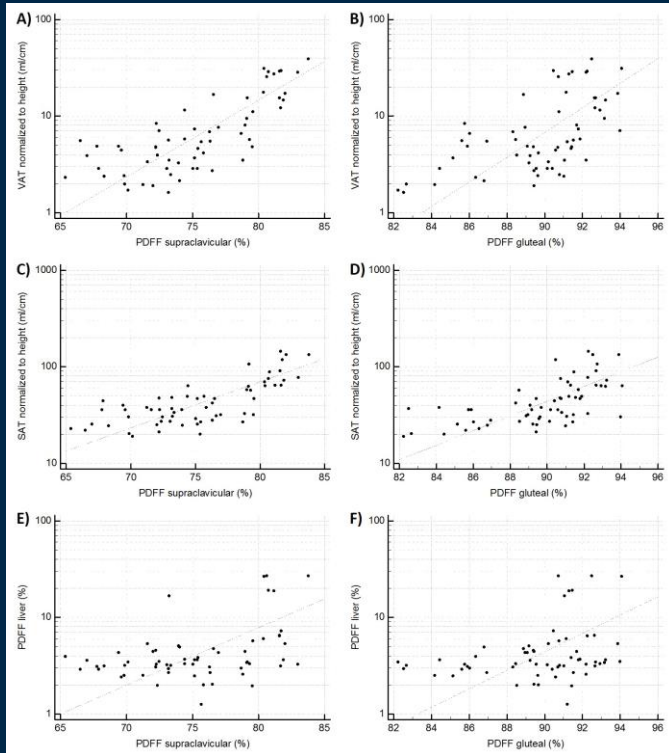


Zur Differenzierung zwischen weißem und braunem Fett



MRT-Techniken

Proton-Density-Fat-Fraction



- PDFF im supraclavikulären und glutealen Fett korreliert mit Menge an viszeralem Fett, subkutanem Fett und Leberfett

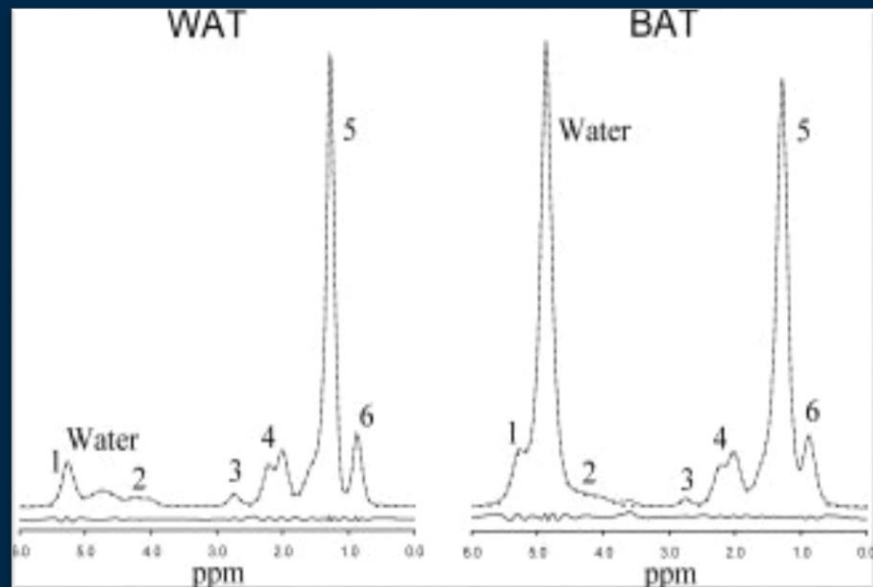
→ Möglicher Biomarker für WAT zur Charakterisierung des adipösen Phänotyps, zur Risikostratifizierung und Auswahl der Therapiemöglichkeiten

MRT-Techniken

Spektroskopie

Charakterisierung von Fettgewebe basierend auf

- Unterschieden in Fat Fraction
- Lipidprofil
- T1-Relaxationsrate der Wasserkomponente

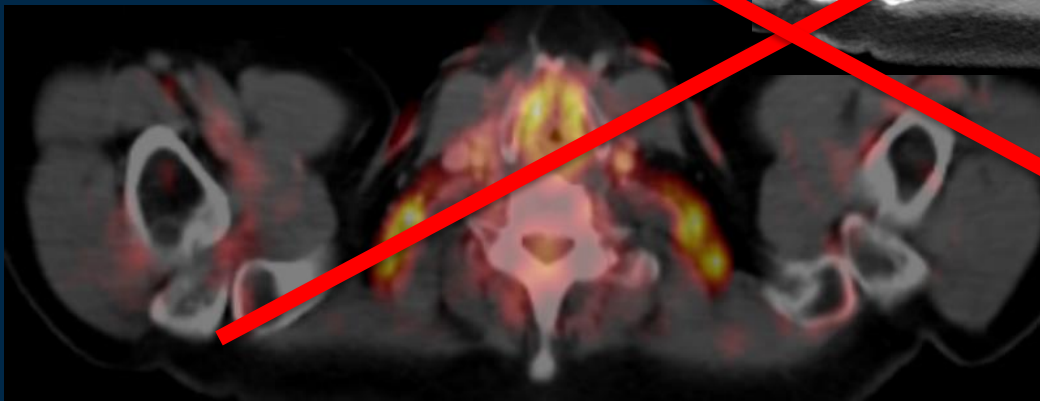
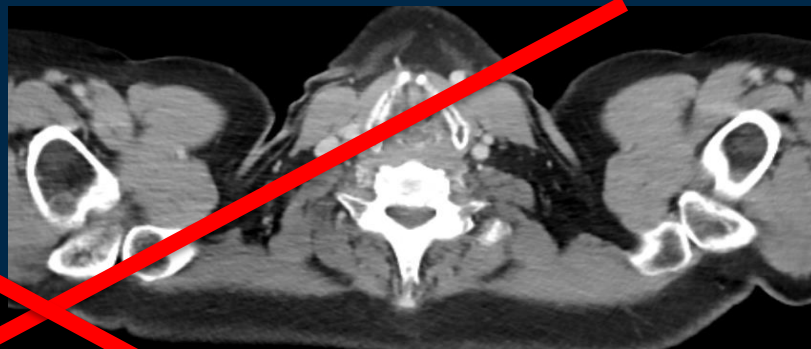


(Hamilton, Smith et al. 2011)

MRT-Techniken

Aktivierung von braunem Fettgewebe

Bisher: Visualisierung der Aktivierung von braunem Fett mittels ^{18}F -FDG PET/CT oder PET/MRT



MRT-Techniken

Aktivierung von braunem Fettgewebe

Ausblick: MRT-Techniken für Aktivierungsstudien

- Quantifizierung von Stoffwechselprodukten
 - Hyperpolarisiertes ^{13}C -MRS
 - Dynamische ^1H -MRS
- Quantifizierung von Blutfluss/Perfusion
 - Dynamische kontrastverstärkte MRT
 - Arterial Spin Labelling MRT
 - BOLD-MRT
 - Hyperpolarisiertes ^{129}Xe -MRS

Adipositas

Wozu MRT?

1. MRT ermöglicht absolute **Quantifizierung** des Körperfetts
 - Körperwaagen sind fehleranfällig, DXA und CT gehen mit Strahlenbelastung einher
2. Untersuchung der **Fettverteilung**
 - Adipositas Typen: metabolically obese but normal-weight syndrome (MONW) → **Abdominal obesity!** (klinisch über Taillenumfang)

VAT als Risikofaktor

1. Verursacht systemische Entzündung - sezerniert Mediatoren wie IL-6
2. Risikofaktor für Insulinresistenz - erhöht Level freier Fettsäuren in der Zirkulation & vermindert Level ungesättigter Fettsäuren, Korrelation mit HOMA-IR, negativer Prädiktor für Outcome nach Lifestyle-Interventionen (u.a. Machann, Stefan et al. 2013; Zhang, Hu et al. 2015; Machann, Thamer et al. 2010)
3. Risikofaktor für metabolisches Syndrom – Assoziation mit hohem VAT/SAT Quotient (thin-on-the-outside fat-on-the-inside) (Thomas, Parkinson et al. 2012)

**MRT für Risikoassessment hinsichtlich der Entwicklung
übergewichtsbedingter Komplikationen**

Kachexie

Tumorkachexie für bis zu 30% der Krebstode verantwortlich
(von Haehling and Anker 2010)

Warum MRT?

1. MR-basierte Segmentierung/ Quantifizierung von Fett für Erkennung und Monitoring
 - BMI/ Gewicht unzuverlässige Parameter (Aszites/ Anasarka!)
2. Risikoassessment im Rahmen von Tumorerkrankungen
 - Kachektische Tumorpatienten zeigen selektiven Schwund des VAT (Agustsson, Wikrantz et al. 2012)
 - “Browning” (BAT → WAT) im Mausmodell bei Tumorkachexie (systemische Entzündung, IL-6 vermittelt)
 - Inhibition des Prozesses milderte Kachexie (Petruzzelli, Schweiger et al. 2014)
 - Retrospektive Daten beim Menschen: keine Assoziation zwischen BAT und Kachexie (CAVE: PET-Datensätze!) (Beijer, Schoenmakers et al. 2012)

Anorexie

Warum MRT?

1. Bestimmung der Fettmasse

- Rezidivraten von 30-50%
- Assoziation: niedriger Körperfettanteil nach kurzfristiger Gewichtsnormalisierung → schlechtes Outcome (Mayer, Klein et al. 2009)

3. Bei erwachsenen Frauen mit Anorexie führt Gewichtsnormalisierung kurzfristig zum “Central Adiposity Phenotype”

4. Wenig kälteaktivierbares braunes Fett bei jungen Frauen mit Anorexie (evt. aufgrund gestörter Thermogenese) (Bredella, Fazeli et al. 2012)

Zusammenfassung

- Die MRT bietet sehr gute Methoden zur
 - Evaluation der Fettgewebsverteilung
 - Typisierung und Charakterisierung des Fettgewebes.
- Anwendung der MRT zur Risikostratifizierung hinsichtlich der Entwicklung von Stoffwechselstörungen und deren Komplikationen
- MRT ermöglicht Monitoring der Erkrankungen ohne den Einsatz von ionisierender Strahlung oder Kontrastmittel
- Geeignet für wissenschaftliche Fragestellungen

Referenzen

- Kershaw, E. E. and J. S. Flier (2004). "Adipose tissue as an endocrine organ." *J Clin Endocrinol Metab* **89**(6): 2548-2556.
- von Haehling, S. and S. D. Anker (2010). "Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers." *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **1**(1): 1-5.
- Tam, C. S., V. Lecoultre and E. Ravussin (2012). "Brown adipose tissue: mechanisms and potential therapeutic targets." *Circulation* **125**(22): 2782-2791.
- Ross, R., J. Rissanen, H. Pedwell, J. Clifford and P. Shragge (1996). "Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men." *J Appl Physiol* (1985) **81**(6): 2445-2455.
- Franz, D., D. Weidlich, F. Freitag, C. Holzapfel, T. Drabsch, T. Baum, H. Eggers, A. Witte, E. J. Rummeny, H. Hauner and D. C. Karampinos (2017). "Association of proton density fat fraction in adipose tissue with imaging-based and anthropometric obesity markers in adults." *Int J Obes (Lond)*.
- Machann, J., N. Stefan, C. Schabel, E. Schleicher, A. Fritsche, C. Wurslin, H. U. Haring, C. D. Claussen and F. Schick (2013). "Fraction of unsaturated fatty acids in visceral adipose tissue (VAT) is lower in subjects with high total VAT volume - a combined 1 H MRS and volumetric MRI study in male subjects." *NMR Biomed* **26**(2): 232-236.
- Thomas, E. L., J. R. Parkinson, G. S. Frost, A. P. Goldstone, C. J. Dore, J. P. McCarthy, A. L. Collins, J. A. Fitzpatrick, G. Durighel, S. D. Taylor-Robinson and J. D. Bell (2012). "The missing risk: MRI and MRS phenotyping of abdominal adiposity and ectopic fat." *Obesity (Silver Spring)* **20**(1): 76-87.
- Machann, J., C. Thamer, N. Stefan, N. F. Schwenzer, K. Kantartzis, H. U. Haring, C. D. Claussen, A. Fritsche and F. Schick (2010). "Follow-up whole-body assessment of adipose tissue compartments during a lifestyle intervention in a large cohort at increased risk for type 2 diabetes." *Radiology* **257**(2): 353-363.
- Zhang, M., T. Hu, S. Zhang and L. Zhou (2015). "Associations of Different Adipose Tissue Depots with Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies." *Sci Rep* **5**: 18495.
- Bachmann, J., K. Ketterer, C. Marsch, K. Fechtner, H. Krakowski-Roosen, M. W. Buchler, H. Friess and M. E. Martignoni (2009). "Pancreatic cancer related cachexia: influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function." *BMC Cancer* **9**: 255.
- Agustsson, T., P. Wikrantz, M. Ryden, T. Brismar and B. Isaksson (2012). "Adipose tissue volume is decreased in recently diagnosed cancer patients with cachexia." *Nutrition* **28**(9): 851-855.
- Petruzzelli, M., M. Schweiger, R. Schreiber, R. Campos-Olivas, M. Tsoli, J. Allen, M. Swarbrick, S. Rose-John, M. Rincon, G. Robertson, R. Zechner and E. F. Wagner (2014). "A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia." *Cell Metab* **20**(3): 433-447.
- Beijer, E., J. Schoenmakers, G. Vijgen, F. Kessels, A. M. Dingemans, P. Schrauwen, M. Wouters, W. van Marken Lichtenbelt, J. Teule and B. Brans (2012). "A role of active brown adipose tissue in cancer cachexia?" *Oncol Rev* **6**(1): e11.
- Bodell, L. P. and L. E. Mayer (2011). "Percent body fat is a risk factor for relapse in anorexia nervosa: a replication study." *Int J Eat Disord* **44**(2): 118-123.
- Mayer, L. E., D. A. Klein, E. Black, E. Attia, W. Shen, X. Mao, D. C. Shungu, M. Punyanita, D. Gallagher, J. Wang, S. B. Heymsfield, J. Hirsch, H. N. Ginsberg and B. T. Walsh (2009). "Adipose tissue distribution after weight restoration and weight maintenance in women with anorexia nervosa." *Am J Clin Nutr* **90**(5): 1132-1137.
- Bredella, M. A., P. K. Fazeli, L. M. Freedman, G. Calder, H. Lee, C. J. Rosen and A. Klibanski (2012). "Young women with cold-activated brown adipose tissue have higher bone mineral density and lower Pref-1 than women without brown adipose tissue: a study in women with anorexia nervosa, women recovered from anorexia nervosa, and normal-weight women." *J Clin Endocrinol Metab* **97**(4): E584-590.