

Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
(Direktor: Prof. Dr. Claus Zimmer)

Quantitative Magnetresonanztomographie zur Evaluierung der physiologischen Muskelkomposition und deren Veränderung bei neuromuskulären Erkrankungen

Agnes Maria Zoffl

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Thomas Baum
2. Prof. Dr. Paul Lingor

Die Dissertation wurde am 10.11.2020 an der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.04.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 6 |
| 2. Zielsetzung | 7 |
| 3. Hintergrund | 9 |
| 3.1. Neuromuskuläre Erkrankungen | 9 |
| 3.1.1. Morbus Pompe | 9 |
| 3.1.2. Myotone Dystrophie Typ 2 (DM 2) | 10 |
| 3.1.3. Gliedergürteldystrophie Typ 2A (LGMD2A)..... | 10 |
| 3.2. Magnetresonanztomografie zur Bildgebung von Skelettmuskulatur | 11 |
| 3.2.1. Quantitative MR-basierte Bildgebung zur Evaluierung der Muskelkomposition... 12 | |
| 3.2.1.1. Magnetresonanzspektroskopie (MRS)..... | 13 |
| 3.2.1.2. „Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat MRI“ (CSE-MRI, Fett-Wasser-MRT)..... | 13 |
| 3.2.2. Prozessierung von PDFF-Karten | 14 |
| 4. Material und Methoden | 15 |
| 4.1. Teilprojekt 1: Regionale Variation der Paraspinalen Muskelkomposition | 15 |
| 4.1.1. Studienkohorte | 15 |
| 4.1.2. MR-Bildgebung..... | 15 |
| 4.1.3. Fett-Quantifizierung..... | 16 |
| 4.1.4. Extraktion von PDFF und CSA..... | 16 |
| 4.1.5. Statistische Auswertung | 17 |
| 4.2. Teilprojekt 2: Regionale Variation der Muskelkomposition im Oberschenkel bei Gesunden und bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 2, Gliedergürteldystrophie Typ 2A und M. Pompe | 18 |
| 4.2.1. Studienkohorte | 18 |
| 4.2.2. MR-Bildgebung..... | 19 |
| 4.2.3. Fett-Quantifizierung..... | 19 |
| 4.2.4. Bild-Segmentierung..... | 20 |
| 4.2.5. Statistische Auswertung | 21 |
| 5. Ergebnisse | 22 |
| 5.1. Teilprojekt 1 | 22 |
| 5.1.1. Kohorten-Charakteristika..... | 22 |
| 5.1.2. Messungen von PDFF und CSA | 22 |
| 5.1.3. Korrelationen von PDFF und CSA zwischen Muskeln und Segmenten..... | 23 |
| 5.1.4. Reproduzierbarkeits-Messungen | 24 |
| 5.2. Teilprojekt 2 | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 5.2.1. Patientenkohorte | 29 |
| 5.2.2. Kontroll-Probanden | 31 |
| 5.2.3. Reproduzierbarkeits-Messungen | 32 |
| 6. Diskussion..... | 34 |
| 6.1. Teilprojekt 1 | 34 |
| 6.2. Teilprojekt 2 | 37 |
| 6.3. Ausblick | 41 |
| 7. Schlussfolgerungen | 41 |
| 7.1. Teilprojekt 1 | 41 |
| 7.2. Teilprojekt 2 | 42 |
| 8. Zusammenfassung/ Abstracts | 42 |
| 8.1. Deutsch | 42 |
| 8.2. English | 45 |
| 9. Literaturverzeichnis..... | 47 |
| 10. Anhang | 57 |
| 10.1. Abbildungsverzeichnis | 57 |
| 10.2. Tabellenverzeichnis | 57 |
| 10.3. Publikationen..... | 58 |
| 10.4. Danksagung..... | 58 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| 3D | dreidimensional |
| ANOVA(s) | engl., analysis(-es) of variance/Varianzanalyse(n) |
| BMI | engl., body mass index/Körpermasseindex |
| CSA(s) | engl., cross sectional area(s)/Querschnittsfläche(n) |
| CSE-MRI | engl., chemical shift encoding-based water-fat magnetic resonance imaging |
| CSI | engl., chemical shift imaging |
| CT | Computertomografie |
| DM 1 | lat., dystrophia myotonica/Myotone Dystrophie Typ 1 |
| DM 2 | lat., dystrophia myotonica/Myotone Dystrophie Typ 2 |
| DTI | engl., diffusion tensor imaging |
| DWI | engl., diffusion weighted imaging |
| DXA | engl., dual energy X-ray absorptiometry/Dual-Röntgen-Absorptiometrie |
| LGMD2A | engl., limb-girdle muscular dystrophy type 2A/Gliedergürteldystrophie Typ 2A |
| LOPD | late-onset Pompe disease/späte Verlaufsform des Morbus Pompe |
| MRI | engl., magnetic resonance imaging |
| MRS | Magnetresonanztomografie |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MVS | Multivoxel-Spektroskopie |
| NMD(s) | engl., neuromuscular disease(s)/neuromuskuläre Erkrankung(en) |
| PDFF | engl. proton density fat fraction/Protonendichte-Fett-Fraktion |
| STIR | engl., short tau inversion recovery-Sequenz |
| SVS | Single-Voxel-Spektroskopie |
| TR | engl., repetition time/Repetitionszeit |
| VOI(s) | engl., volume(s) of interest |
| VL | M. vastus lateralis |
| VM | M. vastus medialis |
| VI | M. vastus intermedius |
| REC | M. rectus femoris |

| | |
|--------|---|
| RMSE | engl., root mean square error/Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme |
| ROI(s) | engl., region(s) of interest |
| SAR | M. sartorius |
| GRA | M. gracilis |
| BIC | M. biceps femoris |
| SET | M. semitendinosus |
| SEM | M. semimembranosus |
| SENSE | engl., sensitivity encoding/Sensitivitätskodierung |

1. Einleitung

Die Skelettmuskulatur des Menschen ist ein komplexes System und macht ca. 40% der Gesamtkörpermasse aus. Zum einen unentbehrlich für die aufrechte Haltung und Fortbewegung, dient die Muskulatur darüber hinaus als Speicherorgan von multiplen Lebensbausteinen wie Proteinen, Kohlenhydraten und Wasser. Sie ist somit essentiell für die Regulation des Energiehaushalts und steht dadurch in Wechselwirkung mit allen anderen Organsystemen im menschlichen Körper. Die Muskelmasse wird im Wesentlichen durch das Verhältnis von Proteinsynthese und Proteinabbau bedingt und unterliegt Einflüssen wie Lebensstil, Ernährung und Trainingszustand, aber auch hormonellem Status, Geschlecht und Alter. (Frontera and Ochala 2015)

Übersteigt der Proteinabbau die Proteinsynthese, kommt es zu einem Abbau von Muskelmasse, man spricht dann von Muskelatrophie oder Muskeldegeneration. Diese entsteht zum Beispiel durch mangelnde körperliche Aktivität oder reduzierte Nahrungsaufnahme und ist im höheren Lebensalter physiologisch. (Hill et al. 2012, Schiaffino et al. 2013, Popkin and Hawkes 2016, Romieu et al. 2017)

Die Muskeldegeneration kann jedoch auch Symptom einer neuromuskulären Erkrankung darstellen (Rocha and Hoffman 2010).

Unter dem Begriff „Neuromuskuläre Erkrankungen“ wird eine heterogene Gruppe an Syndromen subsummiert, die zum Beispiel verursacht durch Enzymdefekte, Entzündungen oder Verletzungen zum Verlust von Muskelmasse, zur Ödembildung sowie zur Verfettung der Skelettmuskulatur führt. Hierbei kann entweder das Muskelgewebe selbst, oder aber der die Muskulatur versorgende Nerv betroffen sein. Klinisch äußert sich dies in zunehmender Muskelschwäche und im Abbau von Muskulatur. (Emery 2002, Morrison 2016, Mary et al. 2018)

In der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen haben neben laborchemischen, elektrophysiologischen und molekulargenetischen Untersuchungen auch bildgebende Verfahren einen hohen Stellenwert (Greer 2018). Da der Verlust von Muskelmasse das Hauptsymptom der Erkrankung darstellt, erscheint es plausibel, dass die Bildgebung der betroffenen Muskulatur nicht nur in der Primärdiagnostik und Biopsieplanung, sondern auch als Verlaufskontrolle und Therapiemonitoring eine entscheidende Rolle spielen kann.

Wie Heymsfield et al. in einer historischen Aufarbeitung berichten, entstanden ab den 1970er Jahren mit der Computertomografie (CT), der Dualröntgen-Absorptiometrie (DXA für engl. „dual-energy X-ray absorptiometry“) und der Magnetresonanztomographie (MRT) nicht-invasive Methoden zur Erfassung der Muskelmasse des gesamten Körpers oder auch nur von bestimmten Körperregionen. Während die CT und die DXA aufgrund der Anwendung von ionisierender Strahlung als Diagnostikum einer strengen Indikationsstellung unterliegen, wird die MRT, unter Berücksichtigung der individuellen Kontraindikationen, bis heute als für den Menschen risiko- und nebenwirkungsarm erachtet. (Heymsfield et al. 2014)

Mit breiter Verfügbarkeit und sinkenden Untersuchungskosten kommt die MRT daher zunehmend als Untersuchungsmethode im klinischen Alltag zum Einsatz. Darüber hinaus wurde in den vergangenen Jahren vermehrt an der Weiterentwicklung von MRT-Methoden geforscht. So wurde zum Beispiel mittels quantitativer MRT, in Ergänzung zu konventionellen MRT-Verfahren, eine präzise Bestimmung der Zusammensetzung von unterschiedlichen Körpergeweben ermöglicht (Poliachik et al. 2012, Greer 2018). Durch die Fähigkeit, inter- von intramuskulärem Fettgewebe zu unterscheiden, haben sich in Bezug auf neuromuskuläre Erkrankungen insbesondere die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) und die Fett-Wasser-Bildgebung zum Goldstandard entwickelt (Boesch 2007). Letztere bildet die Grundlage der im Rahmen meiner Doktorarbeit durchgeführten Studien. Ein Beitrag zur Erforschung der Muskelphysiologie sowie die Weiterentwicklung potenzieller Anwendungsgebiete der quantitativen MRT ist Motivation dieser Arbeit.

2. Zielsetzung

Diese Dissertation basiert auf zwei in vivo Studien, die sich beide der MRT-Technik „Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat MRI“ (CSE-MRI), also der Fett-Wasser-Bildgebung bedienen. Hierbei nutzt man die chemische Verschiebung von Wasser und Fett, um eine effiziente und akkurate Quantifizierung des Fettanteils in Muskelgewebe durchzuführen (Karampinos et al. 2011). Dies gelingt durch die Bestimmung der Protonendichte-Fett-Fraktion (PDFF; aus dem Englischen: proton density fat fraction). Die PDFF wird definiert als Verhältnis vom Anteil der mobilen

Triglycerid-Protonen zur gesamten Menge der mobilen Triglycerid- und Wasser-Protonen und gibt den Grad der Verfettung von Muskelgewebe wieder. (Reeder et al. 2012)

Im ersten Teilprojekt wurde die PDFF in den Mm. erector spinae sowie in den Mm. psoas von gesunden Probanden gemessen. Hierzu wurden die Mm. erector spinae in drei Teilabschnitte in Bezug auf die knöchernen Wirbelsäule, nämlich L3 bis L5, Th12 bis L2 und Th9 bis Th11 gegliedert. Die Mm. psoas wurden im Ganzen betrachtet. Darüber hinaus wurde die Muskelmasse anhand der Messung der Querschnittsflächen (CSAs für engl. „cross-sectional-areas“) innerhalb der einzelnen Schichten bestimmt und mit den PDFF-Werten korreliert. Dies sollte Aufschluss über die physiologische Muskel-Morphologie sowie regionale Unterschiede des intramuskulären Fettgehaltes beim Gesunden geben und ihre Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Körpermasseindex (BMI für engl. „body mass index“) eruiert werden.

Im zweiten Teilprojekt wurde mithilfe der CSE-MRI die PDFF der Oberschenkelmuskulatur von Patienten mit den neuromuskulären Erkrankungen Morbus Pompe (genauer: die späte Verlaufsform des M. Pompe, im Weiteren auch bezeichnet als LOPD für engl. „late-onset Pompe disease“), Myotone Dystrophie Typ 2 (DM 2) und Gliedergürteldystrophie Typ 2A (LGMD2A für engl. limb-girdle muscular dystrophy 2A) sowie an einer gesunden Kontrollgruppe bestimmt. Bereits in früheren Studien hat sich gezeigt, dass unterschiedliche Myopathien spezifische Muskeln oder Muskelgruppen betreffen und auch innerhalb eines Muskels einen charakteristischen Befall aufweisen können (Ten Dam et al. 2016).

Ziel der Studie war es, regionale Unterschiede des Fettgehalts in der Oberschenkelmuskulatur zu detektieren. Hierdurch könnte eine nichtinvasive Methode geschaffen werden, um die Diagnose einer neuromuskulären Erkrankung bereits in einem sehr frühen, klinisch noch unauffälligen Krankheitsstadium zu ermöglichen. Ferner könnte die Bestimmung der PDFF als Biomarker hinsichtlich der Beurteilung des Krankheitsverlaufs sowie zur Überprüfung des Therapieerfolgs von neuromuskulären Erkrankungen dienen.

3. Hintergrund

3.1. Neuromuskuläre Erkrankungen

Hinter dem Begriff „Neuromuskuläre Erkrankungen“ (NMD(s) für engl. „neuromuscular disease(s)“) verbergen sich multiple Krankheitsbilder, die durch eine Läsion im peripheren Nervensystem (z. B. Verlust von Nervenzellen, Demyelinisierung, axonale Schädigung oder Dysfunktion an der neuromuskulären Synapse) oder direkt in der Muskulatur gekennzeichnet sind. Einige NMDs basieren auf Enzymdefekten und werden vererbt, andere können im Laufe des Lebens erworben werden. Gemeinsame Symptome der NMDs sind intramuskuläre Ödembildung im Stadium der Entzündung und spätere fettige Degeneration mit konsekutiver Muskelschwäche. Unterschiedliche, teils äußerst diffizile Pathomechanismen und Krankheitsverläufe machen sie zu einem komplexen Feld der Medizin, in dem es oft zu Schwierigkeiten bei der Diagnosefindung und Behandlung kommt. (Morrison 2016, Carter et al. 2018)

Die Bandbreite an neuromuskulären Erkrankungen ist groß, zu den bekanntesten zählen die Muskeldystrophien Typ Duchenne und Typ Becker oder der Morbus Curschmann-Steinert (Domingos et al. 2017). Im Rahmen dieser Dissertation wurden Patienten mit LOPD, DM 2 und LGMD2A untersucht.

3.1.1. Morbus Pompe

Morbus Pompe ist eine Glykogenspeicherkrankheit, bei der aufgrund einer Genmutation ein Defekt des Enzyms α -1,4-Glucosidase, auch saure Maltase genannt, entsteht. Die saure Maltase wird benötigt, um in einer Zelle Glykogen in Glukose zu spalten. Ist sie defekt oder nur unzureichend vorhanden, kommt es zu einer Akkumulation von Glykogen in Lysosomen und führt letztendlich zu einer Zerstörung der Zelle. Dies geschieht prinzipiell in jedem Gewebe, am stärksten sind jedoch die Herzmuskulatur und die Skelettmuskulatur betroffen. Neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass der Erkrankung eine multifaktorielle Pathogenese zugrunde liegt. (van der Ploeg and Reuser 2008, Kohler et al. 2018)

Mit einer weltweiten Inzidenz von 1:40000 – 1: 200000 gilt der Morbus Pompe als seltene Erkrankung (Schooser et al. 2015). Beim Morbus Pompe unterscheidet man die frühe Verlaufsform, die meist im zweiten Lebensmonat auftritt und in der Regel innerhalb des ersten Lebensjahres tödlich endet, von der späten Verlaufsform (auch LOPD, für engl. late-onset Pompe disease), die sich im späteren Kindes- oder auch

Erwachsenenalter manifestiert und meist mildere Verläufe zeigt (Teener 2012). Klinische Symptome sind in erster Linie eine stammnahe Muskelschwäche, oft begleitet von Atembeschwerden. Bei der infantilen Form treten zudem Hypotonie, Makroglossie, Hepatomegalie und hypertrophe Kardiomyopathie auf. (Dasouki et al. 2014)

3.1.2. Myotone Dystrophie Typ 2 (DM 2)

Die Myotone Dystrophie Typ 2 ist eine Erbkrankheit auf dem Boden eines Defekts im sogenannten „Zinkfinger-Gen 9“, der durch die Bildung von Tetranukleotid-Wiederholungssequenzen (CCTG) verursacht wird (Cho and Tapscott 2007, Udd and Krahe 2012). Klinisch äußert sich die Krankheit in proximal betonter Muskelschwäche, frühzeitiger Katarakt, endokrinologischen Beschwerden, Herzrhythmusstörungen und Myalgien. (Finsterer 2002, Ulane et al. 2014)

Anders als die Myotone Dystrophie Typ 1 (DM 1, Morbus Curschmann-Steinert), die für gewöhnlich bereits im Kleinkindalter beginnt, im Verlauf invalidisierend ist und mit einer reduzierten Lebenserwartung einhergeht, wird der DM 2 ein eher milder Verlauf zugeschrieben. So setzen Symptome häufig erst in der 4. - 5. Lebensdekade ein. Die Patienten verlieren ihre Gehfähigkeit meist nicht und die Lebenserwartung gilt als normal. Es existieren keine eindeutigen Angaben über die Prävalenz der DM 2 in Europa, epidemiologische Studien lassen eine ähnliche Prävalenz wie die der DM 1 vermuten. Diese rangiert zwischen ca. 1:1000 und 1:10000. (Meola and Cardani 2017)

3.1.3. Gliedergürteldystrophie Typ 2A (LGMD2A)

Die LGMD2A ist eine von vielen Unterformen der Gliedergürteldystrophien, die durch verschiedene autosomal vererbte Gendefekte verursacht werden. Allen gemeinsam ist, wie der Name bereits sagt, eine Muskelschwäche des Gliedergürtels, also der Schulter- und Beckenmuskulatur (Wicklund 2019). Bei der LGMD2A wird aufgrund eines Defektes des CAPN3-Gens die Protease Calpain 3 fehlerhaft codiert, die eine wesentliche Rolle beim Sarkomer-Umbau spielt. Man spricht auch von Calpainopathie (Liewluck and Milone 2018). Die LGMD2A gilt als die häufigste rezessiv-vererbte Form der Gliedergürteldystrophie. Klinisch zeigen sich neben einer proximal betonten Muskelatrophie häufig eine Skoliose sowie frühe Muskelkontraktionen. Besonders betroffen scheinen die periskapuläre Muskulatur sowie an der unteren Extremität die Adduktoren und Hamstring-Muskulatur zu sein.

(Angelini and Fanin 1993, Rocha and Hoffman 2010)

3.2. Magnetresonanztomografie zur Bildgebung von Skelettmuskulatur

Wie bereits erwähnt, spielen bildgebende Verfahren eine entscheidende Rolle für die Diagnostik und das Monitoring von muskulären Erkrankungen (Del Grande et al. 2011, Ten Dam et al. 2016). Der hohe Wasseranteil im Skelettmuskel bietet exzellente Voraussetzungen für die MRT, sodass sie sich zur Untersuchung der Skelettmuskulatur gegenüber anderen Verfahren durchgesetzt hat. Bedingt durch ihr hohes Auflösungsvermögen und einen hohen Weichteilkontrast stellt sie eine akkurate und sensitive 3D-Untersuchungsmethode dar. Ihre Überlegenheit gegenüber der CT ergibt sich neben dem hohen Weichteilkontrast auch aus der fehlenden Anwendung von ionisierender Strahlung. Gegenüber der Weichteilsonografie, die als ebenfalls non-invasives, strahlungsunabhängiges Verfahren in der Untersuchung von Muskelgewebe zunehmend an Bedeutung gewinnt, bietet die MRT den Vorteil, dass sie auch zur Untersuchung von tief liegenden Muskelkompartimenten geeignet ist und größere Körperregionen abbilden kann. (Ten Dam et al. 2016)

Bei der MRT erlaubt die Anwendung unterschiedlicher Sequenzen eine differenziertere Bestimmung von Muskelvolumen und Struktur, sodass z. B. zwischen inflammatorischen Prozessen, fettiger Degeneration oder dystrophischen Veränderungen unterschieden werden kann. (Wattjes et al. 2010)

In Zeiten, in denen die Prävalenz von Übergewicht und den damit verbundenen Gesundheitsschäden kontinuierlich zunimmt, steigt auch die Nachfrage nach Methoden, um den Körperfettanteil und die Fettverteilung in den menschlichen Organen zu messen. Die hierfür entwickelten Verfahren eignen sich wiederum auch für die Diagnostik bei krankhaften Veränderungen, welche z. B. im Rahmen von neuromuskulären Erkrankungen auftreten. (Hu and Kan 2013)

In der konventionellen MRT stellt sich je nach verwendeter Sequenz intramuskuläres Fett hyperintens (z. B. T2-Wichtung) oder hypointens (z. B. STIR; short-tau-inversion-recovery-Sequenz) dar. Aufgrund der hohen Ortsauflösung und des hohen Weichteilkontrasts werden T1- und T2-Wichtung regelhaft herangezogen, um die fettige Infiltration der Skelettmuskulatur bei neuromuskulären Erkrankungen zu

erfassen. Nachteile dieser Sequenzen sind jedoch die Anfälligkeit für B1-Inhomogenitäten und Partialvolumen-Effekte. (Baum et al. 2016) Ein entscheidender Nachteil ist darüber hinaus, dass konventionelle Sequenzen nur eine semi-quantitative Beurteilung der untersuchten Muskulatur zulassen, wie es zum Beispiel bei der Goutallier-Einteilung der Fall ist (Somerson et al. 2016). In diversen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass quantitative Sequenzen sich hierfür deutlich besser eignen (Horiuchi et al. 2017, Davis et al. 2019).

3.2.1. Quantitative MR-basierte Bildgebung zur Evaluierung der Muskelkomposition

Angesichts der oben genannten Vorteile der MRT gegenüber anderen Bildgebungsverfahren ist nicht verwunderlich, dass in den letzten Jahrzehnten viel Forschungsarbeit in die Entwicklung moderner MRT-Techniken investiert wurde. So entstanden zum Beispiel „diffusion-weighted imaging“ (DWI) und „diffusion tensor imaging“ (DTI), die insbesondere bei der Untersuchung neurologischer Erkrankungen zum Einsatz kommen (Hespel and Cole 2018).

Zur Untersuchung von Muskelgewebe haben sich die MRS und die Fett-Wasser-MRT etabliert (Seabolt et al. 2015, Schlaeger et al. 2019). Beide Verfahren basieren auf denselben physikalischen MRT-Prinzipien. Sie machen sich die Eigenschaft zunutze, dass Protonen von Wasser und Fett eine unterschiedliche chemische Verschiebung aufweisen. Die gemessenen Signale werden dann in das Verhältnis „Protonendichte von mobilen Triglyceriden / Protonendichte von mobilen Triglyceriden + mobiles Wasser“ gesetzt, aus dem sich die Protonendichtefettfraktion (PDFF) errechnen lässt. Die PDFF unterliegt multiplen biologischen, physikalischen und technischen Einflüssen. Moderne MRT-Techniken stehen vor der Herausforderung, diese zu minimieren. Nur wenn sämtliche Störfaktoren eliminiert würden, entspräche der errechnete PDFF-Wert am Ende dem wahren Fettanteil. Bisher gelang es zumindest, eine so große Annäherung der PDFF an den tatsächlichen Fettanteil zu schaffen, dass die PDFF aktuell als bestmöglicher Parameter gilt, um diesen mittels MRT-Technologie zu bestimmen. Die PDFF dient somit hinlänglich als MR-basierter Biomarker zur Evaluation des Fettanteils in Organen und verschiedenen Körperregionen. (Reeder et al. 2012, Zhao et al. 2019)

3.2.1.1. Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

Bei der MRS lassen sich relative Konzentrationen von unterschiedlichen Metaboliten im Gewebe anhand ihrer chemischen Verschiebung bestimmen. Diese werden dann entlang einer Spektrallinie grafisch dargestellt und erlauben die Differenzierung von biologischem Gewebe in seine Bestandteile. (Manias and Peet 2018)

Prinzipiell ist es möglich, die Messung an unterschiedlichen Ionen, wie Phosphor (^{31}P) oder Kohlenstoff (^{13}C) durchzuführen, die gängigste Methode bleibt jedoch die Messung an Wasserstoffkernen (^1H). Geschieht dies in nur einem festgelegten Volumen (VOI für engl. „volume of interest“), spricht man von Single-Voxel-Spektroskopie (SVS), bzw. Single-Voxel- ^1H -basierte MRS. (Frahm et al. 1989)

Die Single-Voxel- ^1H -MRS erfährt breiten Einsatz bei der Fettmessung in Leber, Herz, Bauchspeicheldrüse, Knochenmark und Skelettmuskel. Zerlegt man die Graphikanteile weiter in ihre Bestandteile, ist sogar eine detaillierte Bestimmung von Fettsäuren, so z. B. dem Anteil an ungesättigten Fettsäuren, möglich. (Hu and Kan 2013)

Werden mehrere Volumina gleichzeitig untersucht, spricht man von Multivoxel-Spektroskopie (MVS) oder „chemical shift imaging“ (CSI) (Gonen et al. 1998).

3.2.1.2. „Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat MRI“ (CSE-MRI, Fett-Wasser-MRT)

Im Wesentlichen grenzt sich die CSE-MRI von der MRS dadurch ab, dass die Gewebedifferenzierung nicht im Rahmen der Datenakquise, sondern im Rahmen der Datenrekonstruktion stattfindet. So wird während der Akquise keine selektive Suppression oder Exzitation herbeigeführt, um Wasser und Fett primär voneinander zu unterscheiden. Vielmehr wird nach der Erstellung von sogenannten PDFF-Karten das Signal mit verschiedenen Echozeiten betrachtet und so kodiert, dass sich die einzelnen Bestandteile dann durch Anwendung mathematischer Algorithmen im Rahmen der Rekonstruktion bestimmen lassen. Die zugrunde liegende Theorie wird nach einem der Urheber auch „Dixon-Methode“ genannt (Ma 2008). Ein wesentlicher Vorteil der CSE-MRI gegenüber der SVS ist die Möglichkeit, Fettanteile auch bei einer heterogenen Verteilung in größeren Körperregionen regional zu differenzieren (Eggers and Bornert 2014). Zur Reduktion von Störfaktoren haben sich folgende Maßnahmen als vorteilhaft erwiesen: die Verwendung eines kleinen Flipwinkels, um die T1-Relaxations-Bias zu reduzieren, die Akquise von multiplen Echos zur

Korrektur des T2*-Zerfalls und die Anwendung eines vorbekannten Fettspektrums um die Komplexität des Fettsignals zu modellieren. (Johnson et al. 2014)

3.2.2. Prozessierung von PDFF-Karten

Es ist offensichtlich, dass die akkurate Erstellung und Prozessierung der PDFF-Karten für die Qualität der Messergebnisse ausschlaggebend ist. Der Entwicklung von automatischen oder semiautomatischen Algorithmen zur Erstellung von PDFF-Karten kommt dabei eine große Bedeutung zu, um einen breiten Einsatz der CSE-MRI zu ermöglichen. Diesen sind jedoch vor allem dann Grenzen gesetzt, wenn sich die einzelnen Muskeln aufgrund von fettiger Degeneration oder Atrophie nicht mehr eindeutig voneinander oder von umgebendem Gewebe abgrenzen lassen. Das ist ein Umstand, der trotz vielversprechender Ansätze bis dato nicht behoben werden konnte. (Brunner et al. 2011)

Nach wie vor wird die Segmentation daher in den meisten Studien weitgehend manuell durchgeführt, wie es auch im Rahmen dieser Arbeit der Fall war. In einzelnen Studien konnte eine hohe Reproduzierbarkeit eines Auswerters und zwischen zwei Auswertern nachgewiesen werden (Azzabou et al. 2015, Kiefer et al. 2018). Dennoch bleibt die CSE-MRI insgesamt eine zeitaufwendige Untersuchung, die aufgrund der Abhängigkeit vom segmentierenden Untersucher fehleranfällig ist und daher bisher keinen breiten klinischen Einsatz erfährt. (Barnouin et al. 2014)

4. Material und Methoden

4.1. Teilprojekt 1: Regionale Variation der Paraspinalen Muskelkomposition

4.1.1. Studienkohorte

Die Untersuchungsteilnehmer dieser Studie wurden im Institut für Ernährungsmedizin im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München akquiriert. Sie waren Teilnehmer einer großen Studie zur Untersuchung des Grundumsatzes im menschlichen Körper. Von allen dafür durchgeführten Untersuchungen fokussierte sich unsere Studie auf die Parameter, die mittels CSE-MRI erhoben wurden, um die regionalen Unterschiede hinsichtlich Komposition und regionalen Verteilung des paraspinalen Muskelfetts in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und BMI zu evaluieren. Untersucht wurden gesunde freiwillige Teilnehmer mit einem Mindestalter von 18 Jahren und einem BMI von mindestens 18,5 kg/m². In diesem Zusammenhang wurde der BMI als der Quotient aus Gewicht (in kg) und Größe (in m) zum Quadrat berechnet (kg/m²).

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle, die innerhalb der vorangegangenen drei Monate eine schwere Krankheit erlitten oder sich einer Operation unterzogen hatten, Menschen mit akuter körperlicher Beeinträchtigung sowie schwangere und stillende Frauen.

Von initial insgesamt 111 rekrutierten Teilnehmern der Ernährungsstudie wurden 76 in unsere Studie eingeschlossen. 32 Teilnehmer verweigerten ihr Einverständnis für den Bildgebungs-Anteil der Studie oder hatten Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, sodass bei ihnen keine CSE-MRI-Messung durchgeführt wurde. Drei weitere Probanden mussten aufgrund von Artefakten bei der Bildgebung oder einem zu kleinen „field of view“ (FOV) ebenfalls ausgeschlossen werden. Somit ergab sich für unsere Studie eine Kohortengröße von 76 Probanden (Mittleres Alter: 40,0 ± 13,7 Jahre; Altersspanne: 21,2 - 77,3 Jahre; medianes Alter: 38,0 Jahre).

4.1.2. MR-Bildgebung

Die Probanden wurden mit einem 3 Tesla MRT (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Niederlande) untersucht, wobei eine 6-Echo-Sequenz zur „chemical shift encoding-based“ Wasser-Fett-Separation durchgeführt wurde. Die Messungen wurden in Rückenlage mit anteriorer und posteriorer Spulenanordnung durchgeführt. Das

gesamte Abdomen wurde mit zwei axialen Stapeln abgedeckt, wobei jeweils folgende Sequenzparameter verwendet wurden: TR / TE1 / Δ TE = 7,8 / 1,35 / 1,1 ms, FOV = 300 x 400 x 150 mm³, Foldover- Unterdrückung in links / rechts - Richtung mit 50 mm, Matrixgröße = 152 x 133, Voxelgröße = 2 x 3 x 6 mm³, Sensitivitätskodierung (SENSE) mit Reduktionsfaktor = 2,2 x 1,2, Empfängerbandbreite = 1678 Hertz/ Pixel, Frequenzrichtung = anterior / posterior (um Atmungsartefakte zu reduzieren), Akquisition während einer Atempause von 15 s. Die Sequenz akquirierte sechs Echos in einer Repetitionszeit unter Nutzung eines bipolaren Auslesegradienten. Ein Flipwinkel von 3° wurde verwendet, um T1-Bias-Effekte zu reduzieren.

4.1.3. Fett-Quantifizierung

Zur Fett-Quantifizierung wurden die MRT-Daten online durch die Fettquantifizierungsroutine des MRT-Herstellers prozessiert. Hierbei wurden angewendet: Phasenfehlerkorrektur, Komplex-basierte Wasser-Fett-Dekomposition auf dem Boden eines präkalibrierten, 7-peak-Fettspektrums und einer einzelnen T2* (mDIXON, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Die PDFF-Karten wurden durch den Quotienten aus dem Fett-Signal und der Summe aus Wasser- und Fettsignal erstellt.

4.1.4. Extraktion von PDFF und CSA

Zunächst wurden manuell „regions of interest“ (ROIs) in die PDFF-Karten der einzelnen Probanden gezeichnet. Hierfür wurde die online frei zugängliche Software MITK (Medical Imaging Interaction Toolkit, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland) verwendet (Wolf et al. 2005). Dabei wurden in jeder axialen Schicht jeweils der rechte und linke M. erector spinae und M. psoas identifiziert und sorgfältig umrandet (Abbildung 1). Es wurde darauf geachtet, dass alle ROIs nur im Muskelgewebe platziert wurden und subkutanes oder intermuskuläres Fettgewebe ausgespart wurde. So konnten die Muskeln am Ende dreidimensional dargestellt werden. Anschließend wurden PDFF (in %) und CSA (in cm²) für jeden Probanden und jeden Muskel extrahiert, indem die entsprechenden Werte aus den Muskel-spezifischen ROIs in den aufeinanderfolgenden axialen Schichten gemittelt wurden. Für den rechten und linken M. erector spinae wurden drei Segmente definiert, die getrennt voneinander untersucht wurden. Diese wurden anhand der anatomischen Lokalisation im Verhältnis zur thorakolumbalen Wirbelsäulen-anatomie festgelegt: Deckplatte L3 bis Grundplatte L5 (L3-L5),

Deckplatte Th12 bis Grundplatte L2 (Th12-L2) sowie Deckplatte von Th9 bis Grundplatte Th11 (Th9-Th11). Die Unterteilung in diese drei Segmente basierte nicht auf physiologischen Erwägungen, sondern sollte die untere Brustwirbelsäule und die Lendenwirbelsäule in gleiche Teile gliedern. Aus den ermittelten Werten von beiden Seiten wurde der Durchschnitt errechnet, sodass wir am Ende pro Proband je einen PDFF- und CSA-Wert für den M. psoas und je drei segmentassoziierte PDFF- und CSA-Werte für den M. erector spinae erhielten. Die Platzierung der ROIs wurde für alle Probanden von mir durchgeführt. Um die Reproduzierbarkeit zu überprüfen, wurden fünf zufällig gewählte Probanden von einem zweiten Auswerter erneut segmentiert, wobei er die ROIs des ersten Auswerters nicht einsehen konnte.

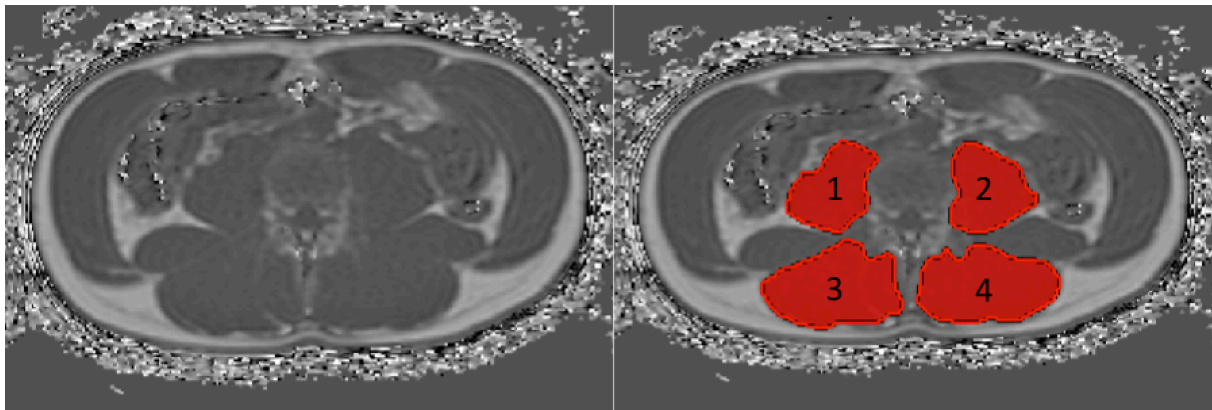


Abbildung 1: Segmentierung der paraspinalen Muskulatur

Repräsentative Illustration der Platzierung der „regions of interest“ (ROIs) in axialen Protonendichtefettfraktion (PDFF)-Karten auf Höhe L3. Die ROIs umfassen den rechten (1) und linken (2) M. psoas sowie den rechten (3) und linken (4) M. erector spinae.

4.1.5. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden SPSS (Version 20.0; IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA) und GraphPad Prism (Version 6.04; GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) verwendet. Für alle statistischen Tests wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau $p < 0,05$ festgelegt. Es wurden deskriptive Statistikberechnungen durchgeführt, die absoluten Frequenzen für kategoriale Variablen und Mittelwert sowie Standardabweichung für stetige Variablen beinhalten. Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte eine nicht normale Verteilung der Daten für die

meisten Parameter auf. Deshalb wurden Mann-Whitney U-Tests durchgeführt, um Alter, BMI, PDFF, CSA und CSA/BMI der Mm. psoas und der drei Segmente der Mm. erector spinae bei männlichen und weiblichen Probanden sowie bei Probanden jünger und älter als 38 Jahre (medianes Alter der Kohorte: 38,0 Jahre) zu vergleichen. Außerdem wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt, um die PDFF zwischen den Mm. psoas und den drei Segmenten der Mm. erector spinae gegeneinander zu vergleichen. Für die Reproduzierbarkeitsanalyse wurde die Wurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Variationskoeffizienten („root mean square“) in Prozent (relative Einheit) basierend auf den Daten der PDFF-Messungen berechnet, die von den zwei Untersuchern durchgeführt wurden (Gluer, Blake et al. 1995).

Korrelationsanalysen mittels Spearman'schem Rangkorrelationskoeffizient (Spearman'sches Rho) wurden hinsichtlich Alter, BMI, PDFF und CSA des M. psoas und der drei Segmente des M. erector spinae durchgeführt, gefolgt von Partialkorrelationsanalysen, wobei Geschlecht und BMI als Kontrollvariablen verwendet wurden. Bei allen Korrelationsanalysen wurde die Bonferroni-Korrektur für Mehrfachtestungen angewandt.

4.2. Teilprojekt 2: Regionale Variation der Muskelkomposition im Oberschenkel bei Gesunden und bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 2, Gliedergürteldystrophie Typ 2A und M. Pompe

4.2.1. Studienkohorte

Es wurden sieben (drei männliche, vier weibliche) Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen aus der Ambulanz des Friedrich-Baur-Instituts der LMU München akquiriert: zwei Patienten mit der Diagnose DM 2 (Patienten-IDs: DM2_1 und DM2_2), zwei Patienten mit LGMD2A (Patienten-IDs: LGMD2A_1 und LGMD2A_2) und drei Patienten mit LOPD (Patienten-IDs: LOPD_1, LOPD_2 und LOPD_3) (Tabelle 6).

Als Kontrollgruppe wurden 20 (10 männliche, 10 weibliche) gesunde Probanden untersucht.

4.2.2. MR-Bildgebung

Die Oberschenkelmuskulatur wurde beidseits in einem 3 Tesla-MRT (Ingenia, Philips Healthcare, Niederlande) gemessen. Es wurde eine anteriore 16-Kanal-Spule benutzt, die in der Hüft- und Oberschenkelregion auf dem Probanden platziert wurde. Als posteriore Spule wurde die in den Untersuchungstisch eingebaute 12-Kanal-Spule verwendet.

Bei der gesunden Kontrollgruppe wurde eine 6-Echo 3D-gespoilte Gradientenechosequenz für die „chemical shift encoding-based“ Wasser-Fett-Separation durchgeführt. Alle sechs Echos wurden in einer Repetitionszeit akquiriert unter Nutzung bipolarer („non-flyback“) Auslesegradienten und folgenden Bildgebungsparametern: TR / TE_{min} / ΔTE = 6,4 / 1,1 / 0,8 ms, FOV = 220 x 400 mm², Matrix = 68 x 150, akquirierte Schicht-Dicke = 4mm, rekonstruierte Matrixgröße = 432 x 432, Voxelgröße = 3,2 x 2,2 x 4 mm³, Anzahl der Schichten = 63, Empfängerbandbreite = 2484 Hertz/ Pixel, Frequenzkodierung = anterior / posterior (um Atemartefakte zu minimieren), N_{avg} = 1, Akquisitionszeit = 1 Minute und 25 Sekunden. Ein Flip-Winkel von 3° wurde verwendet, um T1-Bias-Effekte zu minimieren. Zwei lückenlose Stapel wurden akquiriert um den Abstand zwischen Hüfte und Patella abzudecken.

Bei den Patienten mit NMDs wurde eine 6-Echo 3D-gespoilte Gradientenechosequenz für die „chemical shift encoding-based“ Wasser-Fett-Separation durchgeführt. Die Messung erfolgte lückenlos in drei aufeinanderfolgenden axialen Stapeln (proximal, zentral, distal), sodass der Abstand zwischen Hüfte und Patella beidseits abgedeckt wurde. Alle sechs Echos wurden in einer Repetitionszeit akquiriert unter Nutzung bipolarer („non-flyback“) Auslesegradienten und folgenden Bildgebungsparametern: TR / TE_{min} / ΔTE = 10 / 1,04 / 0,8 ms, FOV = 262 x 424 mm², Matrix = 84 x 211, akquirierte Schichtdicke = 8mm, rekonstruierte Matrixgröße = 512 x 512, Voxelgröße = 3,2 x 2 x 4 mm³, Anzahl der Schichten = 30, Empfängerbandbreite = 2325 Hertz / Pixel, Frequenzkodierung = anterior / posterior (um Atemartefakte zu minimieren), SENSE in links / rechts-Ausrichtung mit Reduktionsfaktor R = 2, N_{avg} = 1, Akquisitionszeit = 20 Sekunden. Ein Flip-Winkel von 3° wurde verwendet, um T1-Bias-Effekte zu minimieren.

4.2.3. Fett-Quantifizierung

Zur Fett-Quantifizierung wurden die Gradientenechobilddaten online durch die Fettquantifizierungsroutine des MR-Herstellers prozessiert. Hierbei wurden

angewendet: Phasenfehlerkorrektur, Komplex-basierte Wasser-Fett-Dekomposition auf dem Boden eines präkalibrierten, 7-peak-Fettspektrums und einer einzelnen T2* (mDIXON, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Die PDFF-Karten wurden durch den Quotienten aus dem Fett-Signal und der Summe aus Wasser- und Fettsignal erstellt.

4.2.4. Bild-Segmentierung

Zur Muskelsegmentierung wurden manuell ROIs in die PDFF-Karten der einzelnen Probanden gezeichnet. Hierfür wurde die online frei zugängliche Software MITK (Medical Imaging Interaction Toolkit, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland) verwendet. Die ROIs wurden anhand der Umrandung folgender Muskeln festgelegt: Alle Kompartimente des M. quadriceps femoris, also M. vastus lateralis (VL), M. vastus medialis (VM), M. vastus intermedius (VI) und M. rectus femoris (REC); M. sartorius (SAR), M. gracilis (GRA) und jedes Kompartiment der Hamstring-Muskulatur, also M. biceps femoris (BIC), M. semitendinosus (SET) und M. semimembranosus (SEM) (Abbildung 2). In der NMD-Patientengruppe reichten die ROIs vom kranialen Muskelursprung bis zum Sehnenansatz am Kniegelenk der jeweiligen Muskelgruppe und wurden in einen proximalen, zentralen und distalen Abschnitt des Oberschenkels unterteilt. Die durchschnittliche Segmentierungsdauer betrug etwa 60 Minuten pro Stapel und Seite. Aufgrund der zeitaufwendigen Segmentierung wurden bei der gesunden Kontrollgruppe nur die drei zentralsten Scheiben im proximalen, zentralen und distalen Abschnitt segmentiert.

Die Segmentierung wurde durch mich (Auswerter 1) und einen weiteren Auswerter (Auswerter 2) durchgeführt und durch einen Facharzt für Radiologie mit zehn Jahren Berufserfahrung überprüft. Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit wurde die Segmentierung bei drei Patienten (LGMDA_1, LOPD_2, LOPD_3) am proximalen Stapel des rechten Oberschenkels durch Auswerter 1 (Reproduzierbarkeit eines Auswerters) und Auswerter 2 (Reproduzierbarkeit zwischen zwei Auswertern) wiederholt. SEM und BIC waren im proximalen Stapel aufgrund ihrer relativ tiefen proximalen Sehneninsertion hoch variabel und wurden daher im proximalen Stapel von der Analyse ausgeschlossen. Selbiges galt für den REC im distalen Stapel, der aufgrund seines relativ hohen distalen Sehnenansatzes eine hohe Variabilität aufwies und daher aus der Analyse des distalen Stapels ausgeschlossen wurde.

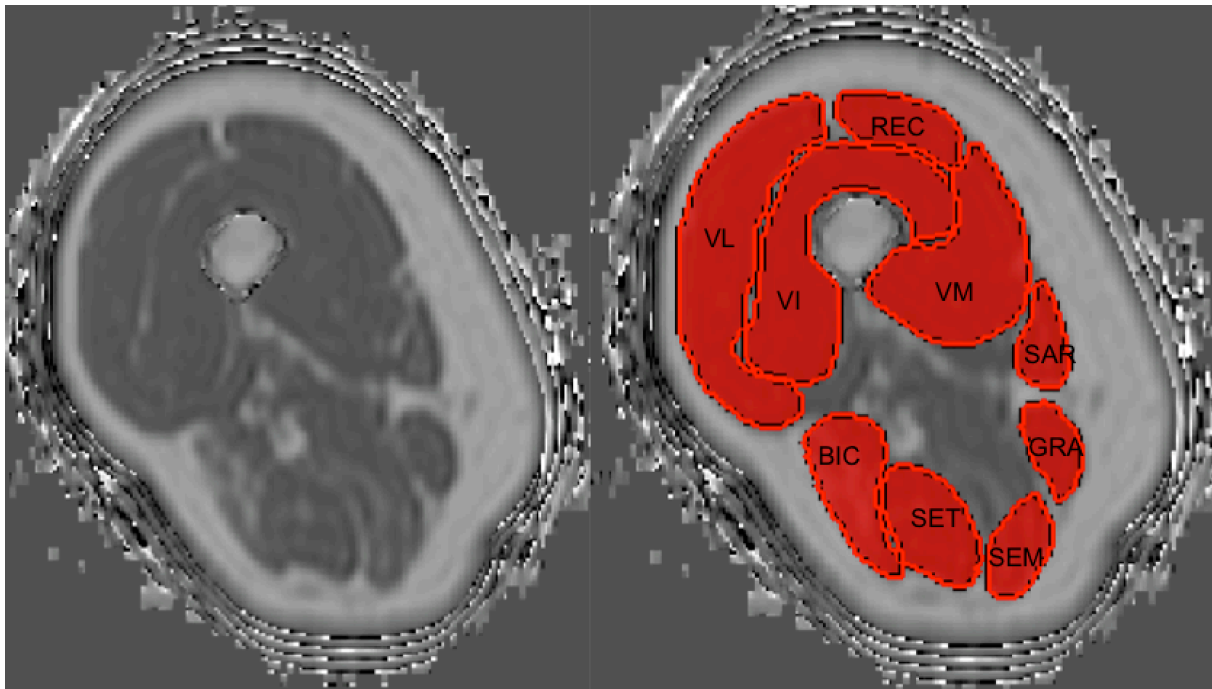


Abbildung 2: Segmentation der Oberschenkelmuskulatur

Repräsentative Illustration der Platzierung von „regions of interest“ (ROIs) am rechten Oberschenkel bei einem Patienten mit Morbus Pompe im mittleren Oberschenkelabschnitt. Die ROIs umfassen M. vastus lateralis (VL), M. rectus femoris (REC), M. vastus medialis (VM), M. vastus intermedius (VI), M. sartorius (SAR), M. gracilis (GRA), M. biceps femoris (BIC), M. semitendinosus (SET) und M. semimembranosus (SEM).

4.2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Version 26.0; IBM SPSS Statistics for Windows) durchgeführt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte eine normale Verteilung der PDFF in allen Muskeln, Stapeln und Seiten. Anhand parametrisch gepaarter Zweistichproben-T-Tests konnte nachgewiesen werden, dass zwischen der PDFF der rechten und linken Seite kein signifikanter Unterschied bestand. Daher wurden die PDFF-Werte der linken und rechten Seite gemittelt. Die durchschnittliche PDFF wurde bei sämtlichen Muskeln mittels deskriptiver Statistik berechnet. Das Alter zwischen männlichen und weiblichen Kontroll-Probanden war normalverteilt und wurde mittels Zweistichproben-T-Tests verglichen.

Um die PDFF-Werte jedes einzelnen Muskels zwischen Gesunden und Patienten mit den jeweiligen NMDs zu vergleichen, wurden Einweg-Varianzanalysen (ANOVAs für engl. „analyses of variance“) und die Bonferroni-Korrektur angewandt. Um innerhalb eines Muskels die PDFF-Werte von proximalem, zentralem und distalem

Oberschenkel zu vergleichen, wurden wiederholt ANOVAs durchgeführt und Vergleiche der Subgruppen wurden anhand der Bonferroni-Methode korrigiert. Um die Reproduzierbarkeit innerhalb eines Auswerters und zwischen zwei Auswertern zu beurteilen, wurde die Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme (RMSE für engl. „root mean square error“) in Prozent bestimmt (Gluer, Blake et al. 1995).

5. Ergebnisse

5.1. Teilprojekt 1

5.1.1. Kohorten-Charakteristika

In unsere Studie waren 76 (24 männliche und 52 weibliche) Probanden eingeschlossen, wobei von allen Probanden PDFF- und CSA-Werte der Mm. psoas und der drei Segmente der Mm. erector spinae verfügbar waren. Zwischen den Geschlechtern bestanden keine signifikanten ($p > 0,05$) Unterschiede hinsichtlich Alter (mittleres Alter der männlichen Probanden: $39,5 \pm 10,8$ Jahre, Altersspanne: 26,9 - 61,3 Jahre; mittleres Alter der weiblichen Probanden: $40,3 \pm 15,0$ Jahre; Altersspanne: 21,2 - 77,2 Jahre; $p = 0,733$) oder BMI (mittlerer BMI der männlichen Probanden: $27,0 \pm 6,0$ kg/m², BMI-Spanne: 20,1 - 41,3 kg/m²; mittlerer BMI der weiblichen Probanden: $24,6 \pm 5,4$ kg/m², BMI-Spanne: 17,2 - 43,5 kg/m²; $p = 0,067$).

5.1.2. Messungen von PDFF und CSA

Bei Betrachtung der PDFF-Messungen der drei Segmente der Mm. erector spinae zeigten sich regionale Unterschiede je nach anatomischer Lokalisation. Im Vergleich zu den entsprechenden Messungen in den Segmenten Th9-Th11 und Th12-L2 wurden die höchsten PDFF-Werte der Mm. erector spinae für beide Geschlechter im Segment L3-L5 gemessen (Tabelle 1). Dementsprechend zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den PDFF-Werten des Segments L3-L5 und den PDFF-Werten der Segmente Th9-Th11 ($p < 0,001$) und Th12-L2 ($p < 0,001$), wohingegen sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Segmenten Th9-Th11 und Th12-L2 fand ($p = 0,959$). Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Mm. psoas und den Werten der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5 ($p < 0,001$) und Th12-L2 ($p < 0,022$), nicht jedoch für das Segment Th9-Th11 ($p = 0,073$).

Im Vergleich zu weiblichen Probanden wurden bei männlichen Probanden signifikant höhere PDFF-Werte für die Mm. psoas ($p = 0,006$) und die Mm. erector spinae im Segment L3-L5 ($p < 0,001$) gemessen, im Gegensatz zu den Segmenten Th9-Th11 ($p = 0,947$) oder Th12-L2 ($p = 0,269$; Tabelle 1). Die CSA-Werte der Mm. psoas und aller Segmente der Mm. erector spinae waren bei männlichen Probanden signifikant höher als bei weiblichen Probanden ($p < 0,001$; Tabelle 1).

Im Vergleich zu Probanden, die älter als 38 Jahre alt waren (medianes Alter der Probanden: 38 Jahre), wiesen Patienten unter 38 Jahren signifikant niedrigere PDFF-Werte für die Mm. psoas und die Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5, Th12-L2 und Th9-Th11 auf ($p < 0,001$ für jeden Vergleich; Tabelle 2). Hinsichtlich der CSA-Werte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden, die älter und jünger als 38 Jahre waren ($p > 0,05$ für jeden Vergleich; Tabelle 2).

5.1.3. Korrelationen von PDFF und CSA zwischen Muskeln und Segmenten

Es ergaben sich folglich signifikante Korrelationen zwischen der PDFF der Mm. psoas und der PDFF von allen drei Segmenten der Mm. erector spinae ($p < 0,001$ für jede Korrelation; Tabelle 3). Hinsichtlich des Alters zeigten sich signifikante Korrelationen mit der PDFF der Mm. psoas und der drei Segmente der Mm. erector spinae ($p < 0,001$ für jede Korrelation, Tabelle 3). Den BMI betreffend konnten signifikante Assoziationen mit der PDFF der Mm. psoas ($p = 0,003$) und der Segmente Th9-Th11 ($p < 0,001$) und Th12-L2 ($p < 0,001$) der Mm. erector spinae beobachtet werden, jedoch zeigte die Assoziation mit der PDFF des Segments L3-L5 keine Signifikanz ($p = 0,495$; Tabelle 3). Bei der Durchführung von Partialkorrelationsanalysen bei männlichen Probanden, wobei Alter und BMI als Kontrollvariablen verwendet wurden, blieben die Assoziationen zwischen der PDFF der verschiedenen Muskeln oder Segmenten signifikant, mit Ausnahme der PDFF-Werte der Mm. psoas und der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5 und Th9-Th11 (Tabelle 4). Bei den weiblichen Probanden wurden signifikante Assoziationen zwischen der PDFF der verschiedenen Muskeln und Segmenten in der Partialkorrelationsanalyse ebenfalls bestätigt, mit Ausnahme der PDFF-Werte der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5 und Th9-Th11 (Tabelle 5).

5.1.4. Reproduzierbarkeits-Messungen

Der Reproduzierbarkeitsfehler, ausgedrückt als Wurzel aus dem Mittelwert des quadrierten Variationskoeffizienten („root mean square“) in Prozent (relative Einheit), erreichte Werte bis 5,6% bei der PDFF der Mm. erector spinae für das Segment L3-L5, 6,2% für das Segment Th12-L2, 5,9% für das Segment Th9-Th11 und 6,0% für die Mm. psoas.

Tabelle 1: Mittelwerte \pm Standardabweichung von PDFF (in %) und CSA (in cm²) der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5, Th12-L2, Th9-Th11 und der Mm. psoas für männliche und weibliche Probanden sowie der Quotient aus CSA und BMI.

| Variable | Wert | Männliche Probanden (n=24) | Weibliche Probanden (n= 52) | P |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------|
| Mm. erector spinae L3-L5 | PDFF (in %) | 10,7 \pm 7,7 | 18,2 \pm 6,9 | <0,001 |
| | CSA (in cm ²) | 229,5 \pm 42,4 | 179,1 \pm 27,9 | <0,001 |
| | CSA/BMI | 8,6 \pm 1,3 | 7,4 \pm 1,3 | <0,001 |
| Mm. erector spinae Th12-L2 | PDFF (in %) | 6,1 \pm 5,0 | 7,1 \pm 4,5 | >0,05 |
| | CSA (in cm ²) | 206,0 \pm 46,4 | 142,0 \pm 26,8 | <0,001 |
| | CSA/ BMI | 7,9 \pm 2,5 | 5,9 \pm 1,1 | >0,05 |
| Mm. erector spinae Th9-Th11 | PDFF (in %) | 7,1 \pm 6,3 | 6,8 \pm 5,1 | >0,05 |
| | CSA (in cm ²) | 115,7 \pm 26,1 | 79,7 \pm 14,5 | <0,001 |
| | CSA/BMI | 4,4 \pm 1,4 | 3,4 \pm 0,8 | 0,002 |
| Mm. psoas | PDFF (in %) | 5,1 \pm 3,4 | 6,0 \pm 2,2 | 0,006 |
| | CSA (in cm ²) | 140,7 \pm 33,3 | 94,5 \pm 17,0 | <0,001 |
| | CSA/BMI | 5,5 \pm 1,9 | 4,0 \pm 1,0 | <0,001 |

Tabelle 2: Mittelwerte \pm Standardabweichung der PDFF (in%) und CSA (in cm²) der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5, Th12-L2, Th9-Th11 und der Mm. psoas für Patienten jünger und älter als 38 Jahre sowie der Quotient aus CSA und BMI

| Variable | Wert | Alter < 38 Jahre (n=38) | Alter > 38 Jahre (n=38) | P |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| Mm. erector spinae L3-L5 | PDFF (in %) | 12,3 \pm 5,6 | 19,4 \pm 8,2 | <0,001 |
| | CSA (in cm ²) | 191,6 \pm 41,3 | 198,3 \pm 38,9 | >0,05 |
| | CSA/BMI | 8,2 \pm 1,4 | 7,4 \pm 1,4 | 0,015 |
| Mm. erector spinae Th12-L2 | PDFF (in %) | 4,2 \pm 2,5 | 9,2 \pm 5,0 | >0,05 |
| | CSA (in cm ²) | 159,9 \pm 52,5 | 164,6 \pm 35,5 | >0,05 |
| | CSA/BMI | 6,8 \pm 2,3 | 6,2 \pm 1,5 | <0,001 |
| Mm. erector spinae Th9-Th11 | PDFF (in %) | 4,1 \pm 2,7 | 9,6 \pm 6,0 | <0,001 |
| | CSA (in cm ²) | 94,5 \pm 27,8 | 87,6 \pm 21,4 | >0,05 |
| | CSA/BMI | 4,0 \pm 1,1 | 3,4 \pm 1,1 | 0,008 |
| Mm. psoas | PDFF (in %) | 4,5 \pm 1,5 | 6,9 \pm 2,9 | <0,001 |
| | CSA (in cm ²) | 115,1 \pm 34,7 | 103,1 \pm 26,6 | >0,05 |
| | CSA/BMI | 4,9 \pm 1,6 | 3,9 \pm 1,2 | 0,002 |

Tabelle 3: Gruppen-Korrelationsanalyse mittels Spearman'schem Rho und unter Berücksichtigung der Variablen Alter, BMI und PDFF der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5, Th12-L2 und Th9-Th11 sowie der Mm. psoas.

| Variable | Wert | Alter | BMI | PDFF Mm. erector spinae L3-L5 | PDFF Mm. erector spinae Th12-L2 | PDFF Mm. erector spinae Th9-Th11 | PDFF Mm. psoas |
|---|------|--------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Alter | r | 1,000 | 0,299 | 0,516 | 0,665 | 0,556 | 0,549 |
| | P | - | 0,009 [#] | <0,001* | <0,001* | <0,001* | <0,001* |
| BMI | r | 0,299 | 1,000 | 0,080 | 0,460 | 0,491 | 0,337 |
| | P | 0,009 [#] | - | >0,05 | <0,001* | <0,001* | 0,003* |
| PDFF Mm. erector spinae L3-L5 | r | 0,516 | 0,080 | 1,000 | 0,694 | 0,495 | 0,746 |
| | P | <0,001* | >0,05 | - | <0,001* | <0,001* | <0,001* |
| PDFF Mm. erector spinae Th12-L2 | r | 0,665 | 0,460 | 0,694 | 1,000 | 0,808 | 0,784 |
| | P | <0,001* | <0,001* | <0,001* | - | <0,001* | <0,001* |
| PDFF Mm. erector spinae Th9-Th11 | r | 0,556 | 0,491 | 0,495 | 0,808 | 1,000 | 0,643 |
| | P | <0,001* | <0,001* | <0,001* | <0,001* | - | <0,001* |
| PDFF Mm. psoas | r | 0,549 | 0,337 | 0,746 | 0,784 | 0,643 | 1,000 |
| | P | <0,001* | 0,003* | <0,001* | <0,001* | <0,001* | - |

* statistisch signifikante P-Werte nach Bonferroni-Korrektur für Mehrfachtestung (P < 0,004).

[#] P-Werte < 0,05

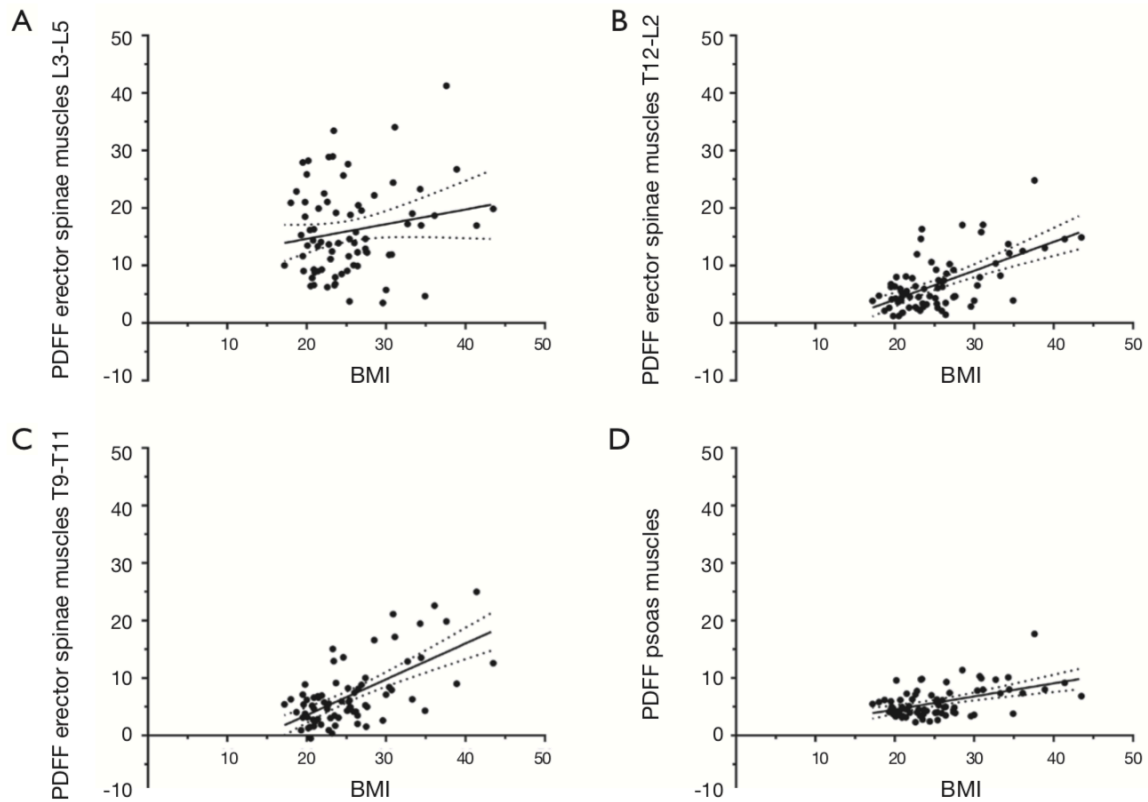


Abbildung 3: Body Mass Index (BMI) vs. Protonendichtefettfraktion (PDFF)

Die Graphen stellen den BMI (in kg/m², X-Achse) gegen die PDFF (in %, Y-Achse) der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5 (A), Th12-L2 (B), und Th9-Th11 (C) sowie der Mm. psoas (D) dar. Die Punkte repräsentieren die entsprechenden Werte der einzelnen Probanden, die zusammen anhand der Ausgleichsgeraden mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt werden. Abbildung aus Sollmann et al. Quant Imaging Med Surg. 2020 Feb;10(2):496-507. doi: 10.21037/ qims.2020.01.1

Tabelle 4: Partielle Korrelationsanalyse bei männlichen Probanden zwischen der PDFF der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5, Th12-L2 und Th9-Th11 sowie der PDFF der Mm. psoas

Alter und BMI wurden als Kontrollvariablen eingeschlossen.

| Variable | Wert | PDFF Mm. erector spinae L3-L5 | PDFF Mm. erector spinae Th12-L2 | PDFF Mm. erector spinae Th9-Th11 | PDFF Mm. psoas |
|----------------------------------|------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------|
| PDFF Mm. erector spinae L3-L5 | r | 1,000 | 0,923 | 0,502 | 0,819 |
| | P | - | <0,001* | 0,020 [#] | <0,001* |
| PDFF Mm. erector spinae Th12-L2 | r | 0,923 | 1,000 | 0,673 | 0,847 |
| | P | <0,001* | - | 0,001* | <0,001* |
| PDFF Mm. erector spinae Th9-Th11 | r | 0,502 | 0,673 | 1,000 | 0,373 |
| | P | 0,020 [#] | 0,001* | - | >0,05 |
| PDFF Mm. psoas | r | 0,819 | 0,847 | 0,373 | 1,000 |
| | P | <0,001* | <0,001* | >0,05 | - |

* statistisch signifikante P-Werte nach Bonferroni-Korrektur für Mehrfachtestung (P < 0,008).

P- Werte < 0,05

Tabelle 5: Partielle Korrelationsanalyse bei weiblichen Probanden zwischen der PDFF der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5, Th12-L2 und Th9-Th11 sowie der PDFF der Mm. psoas

Alter und BMI wurden als Kontrollvariablen eingeschlossen.

| Variable | Wert | PDFF Mm. erector spinae L3-L5 | PDFF Mm. erector spinae Th12-L2 | PDFF Mm. erector spinae Th9-Th11 | PDFF Mm. psoas |
|----------------------------------|------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------|
| PDFF Mm. erector spinae L3-L5 | r | 1,000 | 0,547 | 0,316 | 0,386 |
| | P | - | <0,001* | 0,026 [#] | 0,006* |
| PDFF Mm. erector spinae Th12-L2 | r | 0,547 | 1,000 | 0,727 | 0,575 |
| | P | <0,001* | - | <0,001* | <0,001* |
| PDFF Mm. erector spinae Th9-Th11 | r | 0,316 | 0,727 | 1,000 | 0,495 |
| | P | 0,026 [#] | <0,001* | - | <0,001* |
| PDFF Mm. psoas | r | 0,386 | 0,575 | 0,495 | 1,000 |
| | P | 0,006* | <0,001* | <0,001* | - |

* statistisch signifikante P-Werte nach Bonferroni-Korrektur für Mehrfachtestung (P < 0,008).

[#] P- Werte < 0,05

5.2. Teilprojekt 2

5.2.1. Patientenkohorte

Die grundlegenden demographischen Daten und Genmutationen der sieben an der Studie teilnehmenden Patienten sind in Tabelle 6 gelistet. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $61,0 \pm 14,1$ Jahre (Altersspanne: 42 - 84 Jahre). Zum Zeitpunkt der CSE-MRI-Akquise bestanden bei den Patienten große Differenzen hinsichtlich der Erkrankungsdauer: Bei DM2_1 hatten die Symptome seit einem Jahr, bei DM2_2 seit elf Jahren bestanden. LGMDA2_1 hatte seit fünf Jahren über Symptome geklagt, während sich LGMDA2_2 bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befand und bereits seit 32 Jahren unter Symptomen gelitten hatte. LOPD_1 hatte die

ersten Symptome 26 Jahre zuvor gezeigt und vor Jahren mit einer Enzymersatztherapie mit Myozym 10 begonnen. Bei LOPD_2 hatten acht Jahre zuvor die ersten Symptome begonnen, jedoch war aufgrund einer Allergie keine Enzymersatztherapie durchgeführt worden. LOPD_3 hatte seit sieben Jahren Symptome und war sechs Jahre mittels Enzymersatztherapie behandelt worden.

Beim Vergleich von DM2-Patienten mit Kontrollprobanden zeigte sich eine geringe, aber signifikante Erhöhung der PDFF in SET (12,7% vs. 1,8% in der Kontrollgruppe, $p \leq 0,05$), SEM (14,1% vs. 2,3% in der Kontrollgruppe, $p < 0,001$) und SAR (15,4% vs. 5,8% in der Kontrollgruppe, $p < 0,01$) (Tabelle 7). DM2_1 zeigte am gesamten Oberschenkel eine niedrigere PDFF als DM2_2 ($12,9\% \pm 5,8\%$ vs. $15,0\% \pm 2,7\%$, $p = 0,115$). Bei der individuellen Analyse jedes einzelnen Muskels fanden sich bei DM2_2 signifikant höhere PDFF-Werte im proximalen ($p = 0,026$) und zentralen ($p = 0,018$) Abschnitt des VM, während im distalen Abschnitt sehr viel höhere PDFF-Werte bei DM2_1 gemessen wurden ($p < 0,001$). Des Weiteren zeigte DM2_2 höhere PDFF-Werte im SEM ($p < 0,01$), im proximalen und distalen GRA (proximal: $p = 0,028$, distal: $p < 0,001$) und im proximalen SAR ($p < 0,001$) (Tabelle 7).

Patienten mit LGMD2A hatten eine signifikant höhere PDFF in allen Muskeln im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Jedoch wies LGMDA2_1 ein frühes Stadium mit gemeinhin leichten PDFF-Erhöhungen auf ($10,9 \pm 7,1\%$, Spanne: 5,1% - 38,4%); stärkere PDFF-Erhöhungen zeigten sich lediglich in SEM (74,8% vs. 2,3% in der Kontrollgruppe, $p < 0,001$) und SET (71,5% vs. 1,8% in der Kontrollgruppe, $p < 0,001$) (Tabelle 7). Bei LGMD2A_2 manifestierte sich aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums eine starke fettige Infiltration der gesamten Oberschenkelmuskulatur ($70,1\% \pm 10,6\%$, Spanne: 48,2% - 87%), wobei SAR relativ gesehen eine Ausnahme bildet (22,5% vs. 5,8% in der Kontrollgruppe, $p < 0,001$). Die höchste Signifikanz hinsichtlich absoluter Unterschiede zwischen LGMD2A_1 und LGMD2A_2 zeigte sich in der Quadrizeps-Muskulatur (REC, VL, VM, VI) sowie in GRA und BIC ($p < 0,001$).

Bei den LOPD-Patienten wurden verschiedenartige PDFF-Erhöhungen ersichtlich. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe konnten signifikante PDFF-Erhöhungen in VM (30,8% vs. 2,3% in der Kontrollgruppe, $p < 0,01$), VI (26,3% vs. 1,7% in der Kontrollgruppe, $p \leq 0,05$), SEM (25,8% vs. 2,3% in der Kontrollgruppe, $p < 0,01$), proximalem und distalem SET (11,5% vs. 1,4%, $p < 0,001$) und im zentralen BIC

(20,2% vs. 2,1% in der Kontrollgruppe, $p < 0,001$) beobachtet werden, was den Haupt-Hüftflexoren und -extensoren entspricht.

Es bestand ein genereller Trend zu höheren Werten von LOPD_1 zu LOPD_2 und von LOPD_2 zu LOPD_3 ($10,9 \pm 6,2\%$, $19,3 \pm 10,3\%$, $23,5 \pm 16,3\%$, $p = 0,002$) mit ersichtlichen Unterschieden innerhalb der gleichen Erkrankung, wobei diese nicht mit der Erkrankungsdauer korrelierten: LOPD_3 zeigte die höchsten PDFF-Werte in den Quadrizeps-Muskeln ($39,7 \pm 15,6\%$, Spanne: 12,7 - 70,2%) im Vergleich zu LOPD_1 und LOPD_2 ($p < 0,001$), mit Ausnahme des REC, wo sich eine variable fettige Infiltration zeigte. Die PDFF der Hamstring-Muskulatur (SEM, SET und BIC) war am höchsten in LOPD_2 ($24,3 \pm 11,0\%$, Spanne: 10,0 - 42,4%), wobei dies sehr variabel war und nur im SEM (im Vergleich zu LOPD_1 und LOPD_2, $p < 0,01$) und BIC (im Vergleich zu LOPD_1 und LOPD_2, $p < 0,01$) statistische Signifikanz erreichte.

Beim Vergleich von proximalen, zentralen und distalen ektopischen Fettablagerungsmustern (Tabelle 7) bestand eine hohe Variation jeweils innerhalb der einzelnen Krankheiten und auch zwischen den drei NMDs. Nur selten ließ sich bei signifikanten lokalen Variationen derselbe Trend innerhalb einer Patientengruppe derselben Krankheit erkennen: Bei LGMD2A_2 ($p \leq 0,05$) und allen LOPD- Patienten ($p \leq 0,05$) fand sich eine höhere PDFF im distalen VL im Vergleich zum proximalen und zentralen Abschnitt; dies fand sich etwas schwächer ausgeprägt auch in der Quadrizeps-Muskulatur der gesunden Kontrollgruppe. Die selbe Beobachtung konnte im VM in DM2_1 ($p < 0,001$), LGMD2A_1 ($p \leq 0,05$) und LOPD_1 ($p < 0,001$) gemacht werden. Eine höhere PDFF im zentralen Abschnitt des BIC wurde in beiden LGMD2A-Patienten und in LOPD_2 gefunden, was sich etwas schwächer auch bei der gesunden Kontrollgruppe zeigte. Andere signifikante lokale Variationen sind in Tabelle 7 beschrieben, lassen jedoch keinen generellen Trend innerhalb einer Krankheit oder krankheitsübergreifend erkennen.

5.2.2. Kontroll-Probanden

Das Durchschnittsalter in der Kontrollgruppe war $30,8 \pm 6,1$ Jahre (Spanne: 21 - 41 Jahre). Es bestand kein signifikanter Altersunterschied zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern ($p > 0,05$). Der durchschnittliche PDFF-Wert ergab $3,0 \pm 2,4\%$ (Spanne: 0 - 16,4%) ohne signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden ($p > 0,05$). Beim Vergleich der PDFF zwischen je proximalem, zentralem und distalem Abschnitt fanden sich signifikante Unterschiede in allen Oberschenkelmuskeln ($p \leq 0,05$), außer REC und SEM ($p > 0,05$, (Tabelle 7)). Die

anteriore Oberschenkelmuskulatur wies generell eine höhere PDFF im distalen Abschnitt auf (für VL: $p < 0,01$; für VM: $p < 0,001$; für VI: $p < 0,001$), während die Hamstring-Muskulatur (für SET und BIC: $p < 0,01$) sowie SAR und GRA ($p < 0,001$) im zentralen Abschnitt höhere PDFF-Werte zeigten (Tabelle 7)

Beim Vergleich von Subgruppen im proximalen Abschnitt zeigte sich eine höhere PDFF in SAR (5,2%, Tabelle 7) im Vergleich zu VI, VM, REC, SET und GRA ($p < 0,01$). Eine signifikant niedrigere PDFF bestand in VI und SET im Vergleich zu REC ($p \leq 0,05$), GRA ($p \leq 0,05$) und VL ($p < 0,01$).

Der Vergleich von Subgruppen im zentralen Abschnitt zeigte ebenso höhere PDFF-Werte im SAR im Vergleich zu allen anderen Muskeln ($p < 0,01$), mit Ausnahme des GRA ($p > 0,05$). Zudem wies VM eine niedrigere PDFF (1,2%, Tabelle 7) im Vergleich zu BIC, SET und REC ($p \leq 0,05$) sowie zu VL und GRA ($p < 0,01$) auf. VI zeigte ebenfalls eine niedrigere PDFF als REC, VL ($p \leq 0,05$) und GRA ($p < 0,001$).

Beim Vergleich der Subgruppen im distalen Abschnitt bestand abermals eine höhere PDFF im SAR (5,6%, Tabelle 7) im Vergleich zu VI, VM, REC, SET, GRA, BIC und SEM ($p < 0,001$). Ebenso zeigte VL höhere PDFF-Werte als BIC und SET ($p < 0,001$).

5.2.3. Reproduzierbarkeits-Messungen

Die Reproduzierbarkeit eines Auswerters hinsichtlich der PDFF-Messungen, berechnet als Wurzel aus dem Mittelwert des quadrierten Präzisionsfehlers, erreichte folgende Werte: 0,4% bei LGMD2A_1, 4,6% für LOPD_2 und 4,2% für LOPD_3. Für die Reproduzierbarkeit zwischen den Auswertern wurden durch Auswerter 2 dieselben Muskeln wie durch Auswerter 1 segmentiert, wobei dessen Ergebnisse bezüglich Segmentierung und PDFF-Werten nicht einsehbar waren. Die Reliabilität der zwei Auswerter hinsichtlich der PDFF-Messungen, berechnet als Wurzel aus dem Mittelwert des quadrierten Präzisionsfehlers, betrug 1,5% in LGMD2A_1, 3,9% in LOPD_2 und 1,9% in LOPD_3.

Tabelle 6: Patientencharakteristika

| Patienten- ID | Krankheit | Krankheitsdauer (in Jahren) | Geschlecht | Alter (in Jahren) |
|---------------|-----------|-----------------------------|------------|-------------------|
| DM2_1 | DM2 | 1 | Männlich | 52,6 |
| DM2_2 | DM2 | 11 | Weiblich | 66,9 |
| LGMD2A_1 | LGMD2A | 5 | Weiblich | 52,6 |
| LGMD2A_2 | LGMD2A | 32 | Weiblich | 45,6 |
| LOPD_1 | LOPD | 26 | Weiblich | 76,9 |
| LOPD_2 | LOPD | 8 | Männlich | 84,4 |
| LOPD_3 | LOPD | 7 | Männlich | 84,4 |

Tabelle 7: PDFF von Kontroll-Probanden und Patienten

Die PDFF-Werte (in %) der Kontrollgruppe werden als Median ± Interquartilsabstand von allen 20 Kontroll-Probanden vermerkt, nachdem der Durchschnittswert aus der rechten und linken Seite gebildet wurde. Die PDFF-Werte für jeden Muskel der sieben Patienten (DM2_1, DM2_2, LGMD2A_1, LGMD2A_2, LOPD_1, LOPD_2, LOPD_3) entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung aus allen 30 Schichten jedes Stapels (proximal (P), zentral (C) und distal (D), nachdem der Durchschnittswert aus der rechten und linken Seite gebildet wurde). Für die einzelnen Krankheiten wurden die PDFF-Werte (zeilenweise) mit einer gepoolten Kontrollgruppe verglichen.

| | | Kontrolle | DM2_1 | DM2_2 | p | LGMD2A_1 | LGMD2A_2 | p | LOPD_1 | LOPD_2 | LOPD_3 | p |
|------------|----------|------------|-------------|-------------|---------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| VL | P | 2,4 ± 1,2 | 16,0 ± 9,3 | 17,8 ± 8,6 | | 8,2 ± 7,0 | 67,2 ± 18,3 | *** ++ | 5,9 ± 7,3 | 16,6 ± 12,5 | 22,5 ± 22,2 | ++ |
| | C | 2,8 ± 1,6 | 14,0 ± 10,6 | 19,2 ± 14,1 | | 9,3 ± 9,6 | 72,2 ± 16,4 | *** ++ | 7,8 ± 9,1 | 8,2 ± 9,5 | 12,7 ± 14,2 | ++ |
| | D | 3,7 ± 1,0 | 16,7 ± 6,1 | 18,3 ± 9,7 | | 7,7 ± 4,9 | 74,6 ± 12,5 | *** ++ | 9,9 ± 8,9 | 17,2 ± 17,6 | 31,5 ± 24,3 | ++ |
| p | | ** | | | | | | | | | | |
| VM | P | 2,0 ± 1,0 | 9,3 ± 7,9 | 14,4 ± 9,3 | ++ | 9,5 ± 7,1 | 57,2 ± 20 | *** ++ | 5,6 ± 7,2 | 34,8 ± 14,2 | 39,1 ± 24,9 | *** ++ |
| | C | 1,2 ± 0,8 | 9,5 ± 8,6 | 16,2 ± 12,4 | ++ | 6,4 ± 7,1 | 63,2 ± 18,1 | ** ++ | 5,2 ± 7,8 | 31,1 ± 29,1 | 70,2 ± 24,6 | ** ++ |
| | D | 2,7 ± 1,0 | 37,8 ± 26,7 | 16,4 ± 10,6 | * ++ | 8,6 ± 5,6 | 64,4 ± 15,4 | ** ++ | 10,8 ± 12,6 | 29 ± 17,5 | 51 ± 30,5 | ** ++ |
| p | | *** | *** | | * | | | ** | | | *** | |
| VI | P | 1,3 ± 1,4 | 12,6 ± 7,8 | 16,4 ± 8,9 | | 9,7 ± 9,2 | 72,8 ± 15,1 | *** ++ | 13 ± 14,7 | 29,7 ± 24 | 42,2 ± 26 | ** ++ |
| | C | 1,6 ± 1,3 | 10,7 ± 8,9 | 13,3 ± 12,2 | | 7,7 ± 7,4 | 67,6 ± 14,5 | *** ++ | 5,5 ± 7,5 | 20,8 ± 25,1 | 42,7 ± 32,5 | * ++ |
| | D | 2,2, ± 0,7 | 13,0 ± 4,8 | 12,6 ± 7,7 | | 7,7 ± 6,3 | 67,1 ± 14,3 | *** ++ | 7,6 ± 6,1 | 30,5 ± 24,1 | 45,5 ± 19 | ** ++ |
| p | | *** | | | | | | *** | | | | |
| REC | P | 2,9 ± 1,5 | 9,0 ± 6,6 | 10,3 ± 8,2 | | 5,1 ± 4,5 | 67,8 ± 15,1 | *** ++ | 20,9 ± 18,7 | 9,8 ± 13,7 | 17,3 ± 18,5 | ++ |
| | C | 3,4 ± 1,8 | 8,3 ± 7,6 | 13,5 ± 15,2 | | 8,5 ± 10,2 | 58,6 ± 21,4 | *** ++ | 8,8 ± 10,9 | 10,3 ± 15,7 | 23,4 ± 26,1 | ++ |
| | p | | | | | * | * | | *** | | | |
| GRA | P | 2,6 ± 1,6 | 8,0 ± 7,4 | 12,4 ± 7,7 | ++ | 10,5 ± 12,2 | 71,1 ± 11,8 | *** ++ | 9,9 ± 13,0 | 9,6 ± 10,4 | 8,1 ± 12,3 | |
| | C | 4,3 ± 1,2 | 11,0 ± 10,3 | 14,7 ± 12,0 | | 8,9 ± 10,3 | 48,2 ± 18,4 | *** ++ | 7,3 ± 11,9 | 8,6 ± 9,9 | 10,4 ± 12,4 | |
| | D | 2,5 ± 1,3 | 6,5 ± 1,7 | 12,5 ± 8,3 | ++ | 6,2 ± 8,5 | 51,5 ± 17,7 | *** ++ | 8,2 ± 12,6 | 8,9 ± 9,5 | 9,0 ± 13,9 | |
| p | | *** | *** | | * | *** | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|------------|----------|-----------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| SEM | C | 2,5 ± 1,7 | 10,0 ± 9,4 | 16,7 ± 10,0 | *** ++ | 77,6 ± 11,1 | 79,1 ± 8,7 | *** ++ | 15,5 ± 16,8 | 29,9 ± 22,2 | 21,4 ± 17,3 | *** ++ |
| | D | 2,1 ± 2,5 | 11,4 ± 6,0 | 18,1 ± 10,8 | *** ++ | 72 ± 17,1 | 87,0 ± 6,6 | *** ++ | 34,7 ± 19,5 | 33,7 ± 22,6 | 19,4 ± 17,3 | *** ++ |
| p | | | | | | * | *** | | *** | | | |
| SET | P | 1,3 ± 1,7 | 16,5 ± 10,2 | 12,8 ± 11,8 | *** | 73,6 ± 16,9 | 82,4 ± 7,6 | *** ++ | 9,8 ± 13,2 | 16,2 ± 14,7 | 11,3 ± 13,3 | *** |
| | C | 2,7 ± 2,0 | 12,1 ± 12,2 | 11,2 ± 11,4 | * | 64,5 ± 26,3 | 87,0 ± 5,6 | *** ++ | 5,5 ± 8,8 | 12,9 ± 15,7 | 8,8 ± 14,2 | |
| | D | 1,4 ± 1,7 | 12,8 ± 6,6 | 10,7 ± 8,2 | *** | 76,3 ± 15,1 | 83,6 ± 7,0 | *** ++ | 11,0 ± 12,6 | 12,8 ± 13,8 | 7,9 ± 12,1 | *** |
| p | | ** | * | | | ** | | | * | | | |
| BIC | C | 2,6 ± 2 | 13,3 ± 9,7 | 13,4 ± 10,0 | | 38,4 ± 20 | 80 ± 8,4 | *** ++ | 17,0 ± 13,8 | 42,4 ± 27,9 | 16,0 ± 14,6 | *** ++ |
| | D | 1,5 ± 1,9 | 12,5 ± 5,1 | 13,6 ± 8,8 | | 14,8 ± 10,2 | 70,9 ± 11,8 | *** ++ | 12,6 ± 13,7 | 22,2 ± 14,1 | 11,3 ± 13,6 | *** ++ |
| p | | ** | | | | *** | *** | | *** | | | |
| SAR | P | 5,2 ± 2,4 | 10,8 ± 6,6 | 18,4 ± 10,3 | ** ++ | 12,1 ± 9,1 | 28,3 ± 19,4 | *** ++ | 9,8 ± 12,9 | 10,0 ± 12,5 | 12,8 ± 14,0 | |
| | C | 6,5 ± 2,8 | 13,6 ± 11,9 | 19,2 ± 12,7 | *** | 18,1 ± 13,7 | 19 ± 13,8 | *** ++ | 10,1 ± 12 | 9,1 ± 10,6 | 14,5 ± 14,2 | * |
| | D | 5,6 ± 2,3 | 13,3 ± 15,6 | 17,2 ± 10,0 | *** | 10,9 ± 8,8 | 20,1 ± 16,7 | *** ++ | 9,9 ± 12,2 | 9,3 ± 10,7 | 11,3 ± 12,7 | |
| p | | *** | | | | *** | ** | | *** | | | |

*** für $p < 0,001$, ** für $p < 0,01$, * für $p \leq 0,05$; kein Stern bedeutet, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der NMD- und der Kontrollgruppe besteht.

Muskeln, die mit ++ versehen sind, zeigen eine signifikante ($p \leq 0,05$) Variation innerhalb einer Krankheitsentität auf. Der Vergleich zwischen PDFF-Werten im proximalen, zentralen und distalen Drittel (spaltenweise) wird unterhalb jedes Muskels anhand des oben genannten Sternchen-Codes vermerkt.

6. Diskussion

6.1. Teilprojekt 1

In dieser Doktorarbeit wurde CSE-MRI verwendet, um die PDFF und CSA der Mm. psoas und Mm. erector spinae zu extrahieren. Die PDFF im Segment L3-L5 der Mm. erector spinae war unabhängig vom BMI und wies höhere Werte im Vergleich zu anderen Segmenten auf. Es zeigten sich signifikante geschlechterspezifische Unterschiede der PDFF-Werte im Segment L3-L5 der Mm. erector spinae sowie der Mm. psoas. Auch unter Verwendung von BMI und Alter als Kontrollvariablen blieben hinsichtlich der PDFF in beiden Geschlechtern die signifikanten Korrelationen zwischen den Segmenten der Mm. erector spinae erhalten.

Bei Messungen der CSA sowohl in den Mm. psoas als auch in den drei Segmenten der Mm. erector spinae zeigten Männer signifikant höhere Werte im Vergleich zu Frauen. Dies stimmt auch mit früheren Studien überein, die Geschlechterunterschiede hinsichtlich CSAs in der paraspinalen Muskulatur mit deutlich höheren Werten bei Männern nachwiesen. Dementsprechend konnte gezeigt werden, dass das Volumen der paraspinalen Muskulatur geschlechtsspezifisch ausgeprägt ist, wobei Männern über ein größeres

Muskelvolumen als Frauen verfügen (Burian et al. 2018, Schlaeger et al. 2019). Wir fanden eine inverse Korrelation für die PDFF der Mm. psoas und den Mm. erector spinae im Segment L3-L5, wo Männer signifikant niedrigere Werte aufwiesen. Diese Beobachtung stimmt abermals mit früheren Studien zur Untersuchung der Fettfraktionen in der paraspinalen Muskulatur mittels PDFF oder anderen Methoden überein (Crawford et al. 2016). In absoluten Werten gesprochen, ergab eine frühere Studie mit 26 gesunden Probanden beider Geschlechter (Alter: 30 ± 6 Jahre, BMI $27,0 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$), in der CSE-MRI verwendet und eine Segmentierung der paraspinalen Muskulatur zwischen der Deckplatte von L2 und der Grundplatte von L5 durchgeführt wurde, PDFF-Werte von $8,9 \pm 2,1 \%$ bei Männern und $11,6 \pm 2,9\%$ bei Frauen in den Mm. erector spinae sowie $4,9 \pm 1,1\%$ bei Männern und $5,3 \pm 1,8\%$ bei Frauen in den Mm. psoas (Crawford, Filli et al. 2016, Burian, Syvari et al. 2018, Schlaeger, Inhuber et al. 2019). Eine weitere, mit Frauen durchgeführte Studie ergab PDFF-Werte der Mm. erector spinae von $11,6 \pm 2,9\%$ bei prämenopausalen Frauen (Alter $29,9 \pm 7,1$ Jahre, BMI: $26,0 \pm 1,6 \text{ kg/m}^2$) und $24,6 \pm 7,1\%$ bei postmenopausalen Frauen (Alter: $63,2 \pm 6,3$ Jahre, BMI: $25,7 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$), wobei ebenfalls CSE-MRI mit derselben Segmentierungsmethode im selben Untersuchungsbereich angewandt wurde (Schlaeger et al. 2019). Die PDFF-Werte, die in dieser Studie gemessen wurden, scheinen prinzipiell mit den bisher veröffentlichten Daten übereinzustimmen, wobei sich Diskrepanzen mutmaßlich am ehesten aus Unterschieden hinsichtlich der Probanden-Charakteristika wie Alter, BMI, hormonellem Status oder Geschlechterverteilung ergeben. In diesem Kontext konnte in MR-basierten Untersuchungen bereits gezeigt werden, dass Fettfraktionen auch ohne dem Vorhandensein einer Erkrankung beträchtlichen Variationen unterliegen, von demografischen Faktoren abhängig sind und dem Einfluss des Alters unterliegen (Sollmann et al. 2018). Darüber hinaus können Fettfraktionen im Verlauf von Erkrankungen (z. B. metabolische, neuromuskuläre, degenerative, u.a. Erkrankungen) frühzeitig und signifikant zunehmen (Kugel et al. 2001, Roldan-Valadez et al. 2013, Crawford et al. 2016, Baum et al. 2018). Bezüglich potenzieller regionaler Variationen von Fettfraktionen in der paraspinalen Muskulatur gibt es nur wenige Daten.

In einer früheren Studie mit 40 gesunden Männern (Alter: $40,0 \pm 11,2$ Jahre, BMI: $23,0 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$) und 40 gesunden Frauen (Alter: $39,0 \pm 11,6$ Jahre, BMI: $21,6 \pm 2,1 \text{ kg/m}^2$) wurde die Fettfraktion in den Mm. multifidus und Mm. erector spinae in den

Segmenten L1-L5 anhand einer Zwei-Echo DIXON-Bildgebung evaluiert. Die Studie zeigte eine Zunahme der Fettfraktionen von L1 zu L5, wobei in L5 bei beiden Geschlechtern (Männer: $25,7 \pm 8,0\%$, Frauen: $31,9 \pm 9,3\%$) die höchsten PDFF-Werte erreicht wurden. (Karampinos et al. 2012, Kim et al. 2013, Dahlqvist et al. 2014, Janssen et al. 2014, Kumar et al. 2014, Elliott et al. 2015, Teichtahl et al. 2015, Shahidi et al. 2017, Sun et al. 2017, Urrutia et al. 2018)

In dieser Doktorarbeit ergaben sich die höchsten PDFF-Werte für das Segment L3-L5 der Mm. erector spinae (männliche Probanden: $10,7 \pm 7,6\%$, weibliche Probanden: $18,2 \pm 6,8\%$), wohingegen die Segmente Th12-L2 und Th9-Th11 deutlich geringere PDFF-Werte aufwiesen. Obwohl beide Studien berichten, dass sich die höchsten Fettfraktionen in der unteren LWS, nicht in der oberen oder mittleren LWS, finden, scheinen sich beträchtliche Differenzen hinsichtlich der absoluten Werte abzuzeichnen. In diesem Kontext sei gesagt, dass die Studie von Crawford et al. nur zwei Echos bei der Bildgebung verwendete, was potenziell zu einer abweichenden Fettquantifizierung im Vergleich zu höheren Echo-Anzahlen, wie z.B. sechs oder acht Echos geführt haben könnte. Darüber hinaus können T1-Bias und T2*-Effekte eine Über- oder Unterschätzung von Fettfraktionen bewirken (Crawford et al. 2016).

Vor diesem Hintergrund könnte die Doktorarbeit eine akkuratere Methode zur Einschätzung der Fettfraktionen darstellen, da diese anhand der PDFF, unter Verwendung von CSE-MRI mit sechs Echos und mit einem reduzierten Flip-Winkel zur Reduktion von T1-Bias-Effekten gemessen wurden. Darüber hinaus erweitert sie die wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich regionaler Variationen von Fettfraktionen der paraspinalen Muskulatur, da nicht nur die lumbale, sondern auch die untere thorakale paraspinale Muskulatur (ab Th9) untersucht wurde. Noch wichtiger erscheint die Tatsache, dass die PDFF des Segments L3-L5 der Mm. erector spinae unabhängig vom BMI war. Dies könnte Anlass dazu geben, dass das Segment L3-L5 in Zukunft den Segmenten Th9-Th11 und Th12-L2 für die Segmentierung vorgezogen wird, falls diese auf einen kleineren Bereich beschränkt werden soll. Diese Anregung könnte zumindest für Gesunde zutreffen, wie wir es in unserer Studie untersucht haben. Patienten mit lokalen oder fokalen Pathologien hinsichtlich Muskelmasse oder Fettfraktionen, könnten andere Muster aufweisen. Dies könnte zum Beispiel bei Patienten mit Wirbelkörperfrakturen der Fall sein, bei denen sich Veränderungen der paraspinalen Muskulatur gezeigt haben (Yu et al.

2008, Karampinos et al. 2011, Loughran et al. 2015). Weitere Forschungsergebnisse sind jedoch nötig, um diesbezüglich klare Empfehlungen aussprechen zu können. Die Notwendigkeit, repräsentative und unabhängige Abschnitte zur Segmentierung der paraspinalen Muskulatur zu identifizieren, hängt mit den gängigen semi-automatischen oder manuellen Segmentierungsmethoden zusammen, die sich besonders dann als sehr zeitaufwendig herausgestellt haben, wenn sie an mehreren aufeinanderfolgenden MRT-Schichten statt in nur einer Schicht angewandt wurden (Kim et al. 2013, Huang et al. 2019). So ist es durchaus erstrebenswert, sich auf die passendsten oder repräsentativsten Regionen zu beschränken. Wenn die PDFF des Segments L3-L5 in den Mm. erector spinae vom BMI unabhängig ist, bietet sich daher an, die Segmentierung auf diesen Abschnitt zu beschränken, sofern eine Restriktion notwendig ist. Darüber hinaus könnte die PDFF der Mm. erector spinae im Segment L3-L5 als Biomarker hinsichtlich muskulärer Veränderungen dienen, da sie keine signifikanten Assoziationen mit dem BMI aufweist, welcher wiederum häufig als Störfaktor hinsichtlich der absoluten Fettmenge in Erscheinung tritt.

Dennoch müssen auch gewisse Einschränkungen berücksichtigt werden.

Zunächst wurden mehr Frauen als Männer in die Kohorte eingeschlossen, was zu einer unausgewogenen Geschlechterverteilung führte. Zweitens wurden explizit keine Probanden mit metabolischen, neuromuskulären, degenerativen oder anderweitigen Erkrankungen, die einen Einfluss auf muskuläre Fettfraktionen haben, eingeschlossen. Drittens wurde als Methode zur PDFF-Messung ausschließlich CSE-MRI verwendet, die zwar als moderne „Field-Map“-unempfindliche Technik eine Fettquantifizierung mit hoher Ortsauflösung erlaubt, jedoch nicht wie die MRS intramyozellulären und extramyozellulären Fettgehalt bestimmen kann (Wang et al. 2016, Crawford et al. 2017).

6.2. Teilprojekt 2

Mittels CSE-MRI wurde eine quantitative Messung der Oberschenkelmuskulatur auf verschiedenen Höhen in Patienten mit DM2, LGMD2A und LOPD durchgeführt und diese mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Patienten mit DM2 und LGMD2A zeigten spezifische Muster einer Muskelinfiltration. Die PDFF-Verteilung von proximal nach distal war in der Kontrollgruppe, innerhalb und zwischen den NMDs sehr variabel. Sogar in fortgeschrittenen Krankheitsstadien konnten

verlässliche PDFFF-Messungen durchgeführt werden (Wurzel aus dem Mittelwert des quadrierten absoluten Präzisionsfehlers bis 4,6%).

Bei DM2 ergaben sich geringe, aber signifikante PDFFF-Erhöhungen in SEM, SET und SAR im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Eine Studie über die T2-Hyperintensität bei Myotoner Dystrophie (DM1 und DM2) arbeitete heraus, dass sich im frühen Krankheitsstadium eine Signalalteration im VI fand, während sich bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine generelle Atrophie der Oberschenkelmuskulatur, vornehmlich von VI und VM zeigte (Hu and Kan 2013, Seabolt et al. 2015, Baum et al. 2016, Lemos and Gallagher 2017). Eine weitere Studie fand vornehmlich eine Atrophie von VI und der Hamstring-Muskulatur (Castillo et al. 1993). In einer anderen Studie mit einem semiquantitativen Einstufungsschema wiesen Patienten mit DM2 eine Beteiligung nur im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf, wobei REC und GRA ausgespart blieben (Schedel et al. 1992). Der Grund für die Diskrepanzen zwischen diesen Studien und unserer Studie liegt höchstwahrscheinlich darin, dass bei den ersten beiden Studien auch Patienten mit DM1 eingeschlossen wurden und dass bei allen drei Studien eine semiquantitative Messung mittels T2-Bildgebung statt einer quantitativen Messung durchgeführt wurde. Subtile Veränderungen der Fettinfiltration im Muskel können durch semiquantitative Methoden mutmaßlich nicht akkurat erfasst werden.

Bei den Patienten mit LGMD2A zeigte ein Patient im frühen Krankheitsstadium deutlich erhöhte PDFFF-Werte in den Hamstring-Muskeln SEM und SET. Der zweite LGMD2A-Patient mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium zeigte eine diffuse, schwerwiegende Atrophie aller Oberschenkelmuskeln, wobei der SAR ausgespart blieb. Als Bestätigung hierfür konnte bereits gezeigt werden, dass bei LGMD2A der SEM primär affiziert ist und VL, GRA und SAR erst in späteren Stadien in Mitleidenschaft gezogen werden (Kornblum et al. 2006).

Bei den Patienten mit LOPD fand sich eine erhöhte PDFFF in der Hamstring-Muskulatur sowie in der Quadrizeps-Muskulatur (VM- und VI-Anteile), wobei REC und SAR ausgespart wurden. In der Literatur wurde bei dieser Erkrankung eine primäre Beteiligung der posterioren Oberschenkelmuskulatur sowie VL und VM zugeschrieben (Fischer et al. 2005, Mercuri et al. 2005).

Die Erkenntnis hinsichtlich der Variabilität innerhalb einer Erkrankung erlaubt theoretisch, dass einzelne Muskeln für ein Monitoring des Krankheitsverlaufs und der Therapie in Frage kommen, falls Muskeln gefunden werden, die mit zunehmender

Krankheitsdauer oder klinischer Krankheitsprogression auch steigende PDFF-Werte aufweisen. Dieses Kriterium wurde bei DM2-Patienten im VM (proximal und zentral), GRA (proximal und distal), SEM (zentral und distal) und SAR (proximal) erfüllt. Bei den LGMD2A-Patienten galten der Quadrizeps, GRA und BIC als potenzielle Muskeln dafür, da sie ähnliche Eigenschaften beim Vergleich innerhalb der Erkrankung aufwiesen. Bei den LOPD-Patienten konnte, anders als bei DM2- und LGMD2A-Patienten, kein eindeutiger Trend beobachtet werden, sodass sich aufgrund der großen Heterogenität nur schwer geeignete Muskeln identifizieren ließen.

Obwohl es multiple Berichte über spezifische Atrophie-Muster zwischen den drei Erkrankungen gibt (Pichiecchio et al. 2004, Ravaglia et al. 2010, Carlier et al. 2015), existiert unseres Wissens nach bisher keine vergleichbare Analyse von unidirektionalen Trends mit allmählicher Erhöhung einer quantitativ vermehrten Fettinfiltration innerhalb einer Erkrankung. Auf der proximal-nach-distal-Achse konnte eine hohe Variabilität bei NMD-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe mit nur wenigen Trends beobachtet werden. Einer davon war eine höher PDFF im distalen VL bei LOPD-Patienten und bei einem LGMD2A-Patient im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (LGMD2A_2). Dieser konnte ebenso in der Quadrizeps-Muskulatur bei der gesunden Kontrollgruppe beobachtet werden, wenngleich er schwächer ausgeprägt war. Teilweise konnten dies auch im VM von drei Patienten unterschiedlicher Erkrankungen ausgemacht werden (DM2_1, LGMD2A_1 und LOPD_1), was mutmaßlich dafür spricht, dass er keine Erkrankungsgruppe umfasst, sondern eher Einzeldaten repräsentiert. Ein Trend zu höheren PDFF-Werten im Muskelbauch der Hamstring-Muskulatur sowie SAR und GRA in der Kontrollgruppe konnte auch bei beiden LGMD2A-Patienten und bei einem LOPD-Patienten dargestellt werden, wobei wiederum keine gesamte Krankheitsentität eingeschlossen wurde.

Es existiert nur wenig Literatur bezüglich Veränderungen der ektopen Fettablagerungen von proximal nach distal innerhalb einzelnen Muskeln. Zwei Studien über die Facioscapulohumerale Dystrophie zeigten an allen untersuchten Muskeln eine Zunahme der PDFF vom proximalen zum distalen Oberschenkel (Leung 2017), wobei der relative Zuwachs mit 3,9% moderat war (Janssen et al. 2014, Mul et al. 2017). Eine Studie über die Muskeldystrophie Typ Duchenne zeigte

höhere Fettfraktionen in den proximalen und distalen Anteilen von VL und BIC im Vergleich zum Muskelbauch auf (Mul et al. 2017).

Unser Erkenntnis nach folgen regionale, proximal-nach-distal-Variationen der muskulären PDFF bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nicht generell demselben Muster wie bei Gesunden. Intra-individuelle proximal-nach-distal PDFF-Variationen sowie PDFF-Variationen innerhalb einer Erkrankung sollten sorgfältig bedacht werden, wenn man Patienten klinischen oder studienbezogenen longitudinalen MRT-Untersuchungen unterzieht oder wenn man Studien entwirft, die eine Muskelatrophie mit Kraftmessungen korreliert. Bezüglich Letzterem wurde in früheren Studien die gesamte Quadrizeps-Muskulatur untersucht und positiv mit der Muskelkraft korreliert (Hooijmans et al. 2017). Andere Studien befassten sich hauptsächlich mit der Muskelatrophie auf Höhe des zentralen Oberschenkelsegments und untersuchten insofern vorwiegend die Muskelbäuche (Baum et al. 2016).

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse gilt es, einige Einschränkungen zu erwähnen. Die Wichtigste ist die geringe Probandenzahl innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen. Es gibt eine hohe Variabilität zwischen Patienten der gleichen NMD beim Vergleich von proximalem, zentralem und distalem Drittel und sogar Patienten mit der gleichen Erkrankung zeigten eine Atrophie in verschiedenen Muskeln und in verschiedenen Höhen. Jedoch sind DM2, LGMD2A und LOPD seltene Erkrankungen, sodass die Anzahl an Patienten, die man in die Studie einschließen kann, gering ist (Castillo et al. 1993, Willis et al. 2013, Willis, et al. 2014, Carlier et al. 2015). Ein weiterer Punkt ist, dass die Muskelsegmentation mit zunehmender Atrophie deutlich erschwert ist, was gegebenenfalls zu einer erhöhten Variabilität zwischen den Auswertern führt, im Gegensatz zu den gesunden Kontrollprobanden, wo sich zunehmend automatische und semiautomatische Algorithmen zur Muskelsegmentation etabliert haben (Ravaglia et al. 2010, Thornton 2014, Carlier et al. 2015). Ein weiterer limitierender Faktor ist das Studiendesign als Querschnittstudie, bei der Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien untersucht wurden, anstatt individuelle Krankheitsverläufe der einzelnen Patienten longitudinal zu beobachten.

6.3. Ausblick

Die quantitative MRT wird wohl auch in Zukunft als non-invasive Methode dienen, um die Muskelkomposition im menschlichen Körper zu messen und differenzieren.

Zukünftige Studien könnten Patienten mit definierten Erkrankungen wie degenerativen Wirbelsäulenveränderungen einschließen und sollten auch CSE-MRI von Muskeln und Knochenmark kombinieren, um zusätzlich Einblick in die Muskel-Knochen-Interaktion zu erlangen.

Hinsichtlich neuromuskulärer Erkrankungen sollten zukünftig Longitudinalstudien mit größeren Kollektiven durchgeführt werden, um zu evaluieren, ob die PDFF als Biomarker zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes und zum Therapiemonitoring haltbar ist.

Darüber hinaus sollte weiterhin die potenzielle Rolle der PDFF im Segment L3-L5 der Mm. erector spinae als Biomarker für Muskelveränderungen untersucht werden.

7. Schlussfolgerungen

7.1. Teilprojekt 1

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse aus dieser Doktorarbeit neue Perspektiven für ein besseres Verständnis von grundlegender Muskelphysiologie eröffnen. Besondere Bedeutung kommt der PDFF der Mm. erector spinae im Segment L3-L5 zu, da sie sich als unabhängig vom BMI erwies, sodass dieses Segment sich für die Segmentierung der paraspinalen Muskulatur eignen könnte, wenn der Zeitaufwand für die Segmentierung größerer Areale eingeschränkt ist. Zukünftige Studien, die Patienten mit Krankheiten einschließen, die die Fettkomposition und -verteilung beeinflussen, sollten die Rolle der PDFF in diesem Segment als potenziellen Biomarker weiter untersuchen. Darüber hinaus sollten weitere Gründe dafür gesucht werden, warum sich im Segment L3-L5 der paraspinalen Muskulatur höhere PDFF-Werte finden, als in den Segmenten darüber.

7.2. Teilprojekt 2

Durch die Messung der Fettinfiltration der Oberschenkelmuskulatur mittels CSE-MRI konnten mögliche Kennmuskeln zur Diagnose und zum Monitoring von DM2 (VM und SEM) und LGMD2A (Quadrizeps- Muskulatur und GRA) bestimmt werden, da sich eine signifikante, unidirektionale PDFF-Erhöhung bei Patienten mit längerem Krankheitsverlauf zeigte. Es bestanden ausgeprägte regionale Variationen der PDFF zwischen proximalem, zentralem und distalem Drittel innerhalb der einzelnen Muskeln, selbst im Rahmen derselben Erkrankung. Es konnten nur wenige Trends innerhalb einer Erkrankung und zwischen den Erkrankungen beobachtet werden, was in zukünftigen Studien und beim Krankheitsmonitoring mittels MRT sorgfältig berücksichtigt werden sollte.

8. Zusammenfassung/ Abstracts

8.1. Deutsch

Quantitative Magnetresonanztomografie zur Evaluierung der physiologischen Muskelkomposition und deren Veränderung bei neuromuskulären Erkrankungen

Hintergrund und Zielsetzung

Teilprojekt 1: Die paraspinale Muskulatur bildet eines der größten Muskelkompartimente des Körpers. Bisher gibt es jedoch nur wenige Studien hinsichtlich regionaler Variationen der Muskelkomposition und ihrer Abhängigkeit von Geschlecht oder BMI. Ziel dieser Studie war die systematische Untersuchung potenzieller regionaler Variationen der paraspinalen Muskelfettkomposition und -verteilung in Abhängigkeit von Alter und BMI durch die Erfassung von PDFF und CSA mittels CSE-MRI.

Teilprojekt 2: Patienten mit DM2, LGMD2A und LOPD zeigen eine charakteristische Beteiligung der Oberschenkelmuskulatur. Mittels CSE-MRI ist es möglich, einen quantitativen Biomarker, die muskuläre PDFF, zu ermitteln. Ziel dieser Studie war es,

regionale PDFF-Variationen bei Patienten der o. g. Erkrankungen und in einer gesunden Kontrollgruppe zu erfassen und zu vergleichen.

Material und Methoden

Teilprojekt 1: Mittels CSE-MRI wurden Messungen an 76 Probanden (24 Männer, 52 Frauen, Alter: $40,0 \pm 13,7$ Jahre, BMI: $25,4 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$) durchgeführt, um die PDFF der Mm. psoas und Mm. erector spinae zu ermitteln, wobei die Mm. erector spinae in drei Segmente in Bezug auf die Wirbelsäulen-anatomie unterteilt wurden (L3-L5, Th12-L2, Th9-Th11).

Teilprojekt 2: Es wurden sieben Patienten ($n = 2$ für DM2, $n = 2$ für LGMD2A, $n = 3$ für LOPD; Alter: $61,0 \pm 14,1$ Jahre) und 20 Kontrollprobanden (Alter: $30,8 \pm 6,1$ Jahre) rekrutiert. Es erfolgten CSE-MRI-Messungen beider Oberschenkel. Die Muskeln wurden manuell in den proximalen, zentralen und distalen Oberschenkelabschnitten segmentiert, um PDFF-Werte zu ermitteln.

Ergebnisse

Teilprojekt 1: Es fanden sich geschlechtsspezifische Unterschiede der PDFF in den Mm. psoas und Mm. erector spinae im Segment L3-L5 (PDFF der Mm. psoas: Männer $5,1 \pm 3,4\%$ vs. Frauen $6,0 \pm 2,2\%$, $p = 0,006$; PDFF Mm. erector spinae L3-L5: Männer $10,7\% \pm 7,6\%$ vs. Frauen $18,2 \pm 6,8\%$, $p < 0,001$). Darüberhinaus waren die PDFF-Werte des Segments L3-L5 der Mm. erector spinae höher als die der anderen Segmente (PDFF der Mm. erector spinae L3-L5 vs. Th12-L2: $p < 0,001$; PDFF der Mm. erector spinae L3-L5 vs. Th9-Th11: $p < 0,001$) und unabhängig vom BMI, was für die anderen Segmente (Th12-L2 und Th9-Th11) und die Mm. psoas nicht signifikant war. Mit Alter und BMI als Kontrollvariablen blieben die Korrelationen der PDFF zwischen den Segmenten der Mm. erector spinae bei beiden Geschlechtern signifikant.

Teilprojekt 2: Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium fand sich eine signifikante, unidirektionale Zunahme der PDFF bei VM und SEM ($p \leq 0,05$) für Patienten mit DM2 sowie bei der Quadrizeps-Muskulatur und GRA ($p < 0,001$) für Patienten mit LGMD2A. Bei LOPD ließ sich kein unidirektionaler Trend der PDFF feststellen. Die Verteilung der PDFF von proximal nach distal bei der gesunden Kontrollgruppe, innerhalb einer Erkrankung und zwischen den Erkrankungen hochgradig variabel ($p > 0,05$).

Schlussfolgerungen

Teilprojekt 1: Durch die Analyse regionaler Variationen der paraspinalen Muskelkomposition und ihre Abhängigkeit von Geschlecht und BMI eröffnete diese Studie uns neue Einblicke in die Muskelphysiologie. Die PDFF der Mm. erector spinae im Segment L3-L5 war unabhängig vom BMI, was bedeuten könnte, dass dieser Bereich für eine repräsentative Segmentierung der paraspinalen Muskulatur und PDFF-Extraktion geeignet wäre und zukünftig als Biomarker für Veränderungen der Muskulatur dienen könnte.

Teilprojekt 2: Die PDFF ist ein wertvoller Biomarker, um die Muskelatrophie auch im fortgeschrittenen Stadium quantifizieren zu können. Eine hohe Variabilität der PDFF von proximal nach distal muss in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

8.2. English

Quantitative Magnetic resonance imaging for the evaluation of physiological muscle composition and its changes in neuromuscular diseases

Background/ Purpose

Study 1: Paraspinal musculature forms one of the largest muscle compartments of the human body, but evidence for regional variation of its composition and dependency on gender or body mass index (BMI) is scarce. The purpose of this study was to systematically investigate potential regional variation in paraspinal muscle fat composition and distribution, depending on gender and BMI, using proton density fat fraction (PDFF) and cross-sectional area (CSA) as derived from chemical shift encoding-based water-fat MRI (CSE-MRI).

Study 2: Patients with myotonic dystrophy type 2 (DM2), limb-girdle muscular dystrophy type 2A (LGMD2A), and late-onset Pompe disease (LOPD) show characteristic involvement of thigh muscles. The aim was to assess regional CSE-MRI based PDFF variations in patients and controls.

Methods

Study 1: This study applied CSE-MRI at 3 Tesla in 76 subjects (24 males, 52 females, age: 40.0 ± 13.7 years, BMI $25.4 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$) to evaluate the PDFF of psoas muscles and erector spinae muscles, with the latter being divided into three segments in relation to levels of spine anatomy (L3-L5, T12-L2, T9-T11).

Study 2: Seven patients ($n = 2$ DM2, $n = 2$ LGMD2A, $n = 3$ LOPD; age: 61.0 ± 14.1 years) and 20 controls (age: 30.8 ± 6.1 years) were recruited. CSE-MRI of both thighs was performed at 3 Tesla. Muscles were manually segmented at the proximal, central and distal thigh levels to generate PDFF values.

Results

Study 1: For the psoas muscles and the erector spinae muscles (L3-L5), gender differences in PDFF values were observed (PDFF psoas muscles: males: $5.1 \pm 3.4\%$ vs. females: $6.0 \pm 2.2\%$, $p = 0.006$; PDFF erector spinae muscles L3-L5: males: $10.7\% \pm 7.6\%$ vs. females: $18.2 \pm 6.8\%$, $p < 0.001$). Furthermore, the PDFF of the erector spinae muscles (L3-L5) showed higher PDFF values when compared to the

other segments (PDFF erector spinae muscles L3-L5 vs. T12-L2: $p < 0.001$; PDFF erector spinae muscles L3-L5 vs. T9-T11: $p < 0.001$) and showed to be independent of BMI, which was not significant for the other segments (T12-L2 or T9-T11) or the psoas muscles. When considering age and BMI as control variables, correlations of PDFF between segments of the erector spinae muscles remained significant for both genders.

Study 2: Significant unidirectional PDFF increases in advanced disease were observed for vastus medialis and semimembranosus muscles ($p \leq 0.05$) in DM2 and for quadriceps and gracilis muscles ($p < 0.001$) in LGMD2A, while PDFF in LOPD patients did not follow a unidirectional trend. Proximal-to-distal PDFF distribution was highly variable in controls, within and between diseases ($p > 0.05$). Even in severe muscle atrophy, high inter- and intra-reader reliability was observed (root-mean-square absolute precision error up to 4.6%).

Conclusions

Study 1: This study explored regional variation of paraspinal muscle composition and dependency on gender and BMI, thus offering new insights into muscle physiology. The PDFF of the erector spinae muscles (L3-L5) was independent of BMI, suggesting that this level may be suited for representative paraspinal muscle segmentation and PDFF extraction as biomarker for muscle alterations in the future.

Study 2: PDFF is a valuable biomarker, allowing quantification of muscle atrophy even in advanced neuromuscular disease. High proximal-to-distal variability in PDFF has to be carefully considered in future studies and disease monitoring.

9. Literaturverzeichnis

1. Angelini, C. and M. Fanin (1993). Calpainopathy. GeneReviews((R)). M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon et al. Seattle (WA).
2. Azzabou, N., J. Y. Hogrel and P. G. Carlier (2015). "NMR based biomarkers to study age-related changes in the human quadriceps." Exp Gerontol **70**: 54-60.
3. Barnouin, Y., G. Butler-Browne, T. Voit, D. Reversat, N. Azzabou, G. Leroux, A. Behin, J. S. McPhee, P. G. Carlier and J. Y. Hogrel (2014). "Manual segmentation of individual muscles of the quadriceps femoris using MRI: a reappraisal." J Magn Reson Imaging **40**(1): 239-247.
4. Baum, T., C. Cordes, M. Dieckmeyer, S. Ruschke, D. Franz, H. Hauner, J. S. Kirschke and D. C. Karampinos (2016). "MR-based assessment of body fat distribution and characteristics." Eur J Radiol **85**(8): 1512-1518.
5. Baum, T., S. Inhuber, M. Dieckmeyer, C. Cordes, S. Ruschke, E. Klupp, P. M. Jungmann, R. Farlock, H. Eggers, H. Kooijman, E. J. Rummeny, A. Schwirtz, J. S. Kirschke and D. C. Karampinos (2016). "Association of Quadriceps Muscle Fat With Isometric Strength Measurements in Healthy Males Using Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat Magnetic Resonance Imaging." J Comput Assist Tomogr **40**(3): 447-451.
6. Baum, T., A. Rohrmeier, J. Syvari, M. N. Diefenbach, D. Franz, M. Dieckmeyer, A. Scharr, H. Hauner, S. Ruschke, J. S. Kirschke and D. C. Karampinos (2018). "Anatomical Variation of Age-Related Changes in Vertebral Bone Marrow Composition Using Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat Magnetic Resonance Imaging." Front Endocrinol (Lausanne) **9**: 141.
7. Boesch, C. (2007). "Musculoskeletal spectroscopy." J Magn Reson Imaging **25**(2): 321-338.
8. Brunner, G., V. Nambi, E. Yang, A. Kumar, S. S. Virani, P. Kougias, D. Shah, A. Lumsden, C. M. Ballantyne and J. D. Morrisett (2011). "Automatic quantification of muscle volumes in magnetic resonance imaging scans of the lower extremities." Magn Reson Imaging **29**(8): 1065-1075.
9. Burian, E., J. Syvari, C. Holzapfel, T. Drabsch, J. S. Kirschke, E. J. Rummeny, C. Zimmer, H. Hauner, D. C. Karampinos, T. Baum and D. Franz (2018). "Gender- and Age-Related Changes in Trunk Muscle Composition Using Chemical Shift Encoding-Based Water(-)Fat MRI." Nutrients **10**(12).

10. Carlier, P. G., N. Azzabou, P. L. de Sousa, A. Hicks, J. M. Boisserie, A. Amadon, R. Y. Carlier, C. Wary, D. Orlikowski and P. Laforet (2015). "Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients." J Inherit Metab Dis **38**(3): 565-572.
11. Carter, J. C., D. W. Sheehan, A. Prochoroff and D. J. Birnkrant (2018). "Muscular Dystrophies." Clin Chest Med **39**(2): 377-389.
12. Castillo, J., J. M. Pumar, J. R. Rodriguez, J. M. Prieto, L. Arrojo, F. Martinez and M. Noya (1993). "Magnetic resonance imaging of muscles in myotonic dystrophy." Eur J Radiol **17**(3): 141-144.
13. Cho, D. H. and S. J. Tapscott (2007). "Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2." Biochim Biophys Acta **1772**(2): 195-204.
14. Crawford, R. J., J. Cornwall, R. Abbott and J. M. Elliott (2017). "Manually defining regions of interest when quantifying paravertebral muscles fatty infiltration from axial magnetic resonance imaging: a proposed method for the lumbar spine with anatomical cross-reference." BMC Musculoskelet Disord **18**(1): 25.
15. Crawford, R. J., L. Filli, J. M. Elliott, D. Nanz, M. A. Fischer, M. Marcon and E. J. Ulbrich (2016). "Age- and Level-Dependence of Fatty Infiltration in Lumbar Paravertebral Muscles of Healthy Volunteers." AJNR Am J Neuroradiol **37**(4): 742-748.
16. Dahlqvist, J. R., C. R. Vissing, C. Thomsen and J. Vissing (2014). "Severe paraspinal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy." Neurology **83**(13): 1178-1183.
17. Dasouki, M., O. Jawdat, O. Almadhoun, M. Pasnoor, A. L. McVey, A. Abuzinadah, L. Herbelin, R. J. Barohn and M. M. Dimachkie (2014). "Pompe disease: literature review and case series." Neurol Clin **32**(3): 751-776, ix.
18. Davis, D. L., T. Kesler, M. N. Gilotra, R. Almardawi, S. A. Hasan, R. P. Gullapalli and J. Zhuo (2019). "Quantification of shoulder muscle intramuscular fatty infiltration on T1-weighted MRI: a viable alternative to the Goutallier classification system." Skeletal Radiol **48**(4): 535-541.
19. Del Grande, F., J. A. Carrino, M. Del Grande, A. L. Mammen and L. Christopher Stine (2011). "Magnetic resonance imaging of inflammatory myopathies." Top Magn Reson Imaging **22**(2): 39-43.

20. Domingos, J., A. Sarkozy, M. Scoto and F. Muntoni (2017). "Dystrophinopathies and Limb-Girdle Muscular Dystrophies." Neuropediatrics **48**(4): 262-272.
21. Eggers, H. and P. Bornert (2014). "Chemical shift encoding-based water-fat separation methods." J Magn Reson Imaging **40**(2): 251-268.
22. Elliott, J. M., D. M. Courtney, A. Rademaker, D. Pinto, M. M. Sterling and T. B. Parrish (2015). "The Rapid and Progressive Degeneration of the Cervical Multifidus in Whiplash: An MRI Study of Fatty Infiltration." Spine (Phila Pa 1976) **40**(12): E694-700.
23. Emery, A. E. (2002). "The muscular dystrophies." Lancet **359**(9307): 687-695.
24. Finsterer, J. (2002). "Myotonic dystrophy type 2." Eur J Neurol **9**(5): 441-447.
25. Fischer, D., M. C. Walter, K. Kesper, J. A. Petersen, S. Aurino, V. Nigro, C. Kubisch, T. Meindl, H. Lochmuller, K. Wilhelm, H. Urbach and R. Schroder (2005). "Diagnostic value of muscle MRI in differentiating LGMD2I from other LGMDs." J Neurol **252**(5): 538-547.
26. Frahm, J., H. Bruhn, M. L. Gyngell, K. D. Merboldt, W. Hanicke and R. Sauter (1989). "Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo." Magn Reson Med **9**(1): 79-93.
27. Frontera, W. R. and J. Ochala (2015). "Skeletal muscle: a brief review of structure and function." Calcif Tissue Int **96**(3): 183-195.
28. Gluer, C. C., G. Blake, Y. Lu, B. A. Blunt, M. Jergas and H. K. Genant (1995). "Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques." Osteoporos Int **5**(4): 262-270.
29. Gonen, O., J. B. Murdoch, R. Stoyanova and G. Goelman (1998). "3D multivoxel proton spectroscopy of human brain using a hybrid of 8th-order Hadamard encoding with 2D chemical shift imaging." Magn Reson Med **39**(1): 34-40.
30. Greer, M. C. (2018). "Whole-body magnetic resonance imaging: techniques and non-oncologic indications." Pediatr Radiol **48**(9): 1348-1363.
31. Hespel, A. M. and R. C. Cole (2018). "Advances in High-Field MRI." Vet Clin North Am Small Anim Pract **48**(1): 11-29.

32. Heymsfield, S. B., M. Adamek, M. C. Gonzalez, G. Jia and D. M. Thomas (2014). "Assessing skeletal muscle mass: historical overview and state of the art." J Cachexia Sarcopenia Muscle **5**(1): 9-18.
33. Hill, J. O., H. R. Wyatt and J. C. Peters (2012). "Energy balance and obesity." Circulation **126**(1): 126-132.
34. Hooijmans, M. T., E. H. Niks, J. Burakiewicz, C. Anastasopoulos, S. I. van den Berg, E. van Zwet, A. G. Webb, J. Verschuuren and H. E. Kan (2017). "Non-uniform muscle fat replacement along the proximodistal axis in Duchenne muscular dystrophy." Neuromuscul Disord **27**(5): 458-464.
35. Horiuchi, S., T. Nozaki, A. Tasaki, A. Yamakawa, Y. Kaneko, T. Hara and H. Yoshioka (2017). "Reliability of MR Quantification of Rotator Cuff Muscle Fatty Degeneration Using a 2-point Dixon Technique in Comparison with the Goutallier Classification: Validation Study by Multiple Readers." Acad Radiol **24**(11): 1343-1351.
36. Hu, H. H. and H. E. Kan (2013). "Quantitative proton MR techniques for measuring fat." NMR Biomed **26**(12): 1609-1629.
37. Huang, C. W. C., I. J. Tseng, S. W. Yang, Y. K. Lin and W. P. Chan (2019). "Lumbar muscle volume in postmenopausal women with osteoporotic compression fractures: quantitative measurement using MRI." Eur Radiol **29**(9): 4999-5006.
38. Janssen, B. H., N. B. Voet, C. I. Nabuurs, H. E. Kan, J. W. de Rooy, A. C. Geurts, G. W. Padberg, B. G. van Engelen and A. Heerschap (2014). "Distinct disease phases in muscles of facioscapulohumeral dystrophy patients identified by MR detected fat infiltration." PLoS One **9**(1): e85416.
39. Johnson, B. L., M. E. Schroeder, T. Wolfson, A. C. Gamst, G. Hamilton, M. Shiehorteza, R. Loomba, J. B. Schwimmer, S. Reeder, M. S. Middleton and C. B. Sirlin (2014). "Effect of flip angle on the accuracy and repeatability of hepatic proton density fat fraction estimation by complex data-based, T1-independent, T2*-corrected, spectrum-modeled MRI." J Magn Reson Imaging **39**(2): 440-447.
40. Karampinos, D. C., T. Baum, L. Nardo, H. Alizai, H. Yu, J. Carballido-Gamio, S. P. Yap, A. Shimakawa, T. M. Link and S. Majumdar (2012). "Characterization of the regional distribution of skeletal muscle adipose tissue

- in type 2 diabetes using chemical shift-based water/fat separation." J Magn Reson Imaging **35**(4): 899-907.
41. Karampinos, D. C., H. Yu, A. Shimakawa, T. M. Link and S. Majumdar (2011). "T(1)-corrected fat quantification using chemical shift-based water/fat separation: application to skeletal muscle." Magn Reson Med **66**(5): 1312-1326.
 42. Kiefer, L. S., J. Fabian, R. Lorbeer, J. Machann, C. Storz, M. S. Kraus, E. Wintermeyer, C. Schlett, F. Roemer, K. Nikolaou, A. Peters and F. Bamberg (2018). "Inter- and intra-observer variability of an anatomical landmark-based, manual segmentation method by MRI for the assessment of skeletal muscle fat content and area in subjects from the general population." Br J Radiol **91**(1089): 20180019.
 43. Kim, J. Y., S. U. Chae, G. D. Kim and M. S. Cha (2013). "Changes of paraspinal muscles in postmenopausal osteoporotic spinal compression fractures: magnetic resonance imaging study." J Bone Metab **20**(2): 75-81.
 44. Kohler, L., R. Puertollano and N. Raben (2018). "Pompe Disease: From Basic Science to Therapy." Neurotherapeutics **15**(4): 928-942.
 45. Kornblum, C., G. Lutterbey, M. Bogdanow, K. Kesper, H. Schild, R. Schroder and M. P. Wattjes (2006). "Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2 : a whole body highfield MRI study." J Neurol **253**(6): 753-761.
 46. Kugel, H., C. Jung, O. Schulte and W. Heindel (2001). "Age- and sex-specific differences in the 1H-spectrum of vertebral bone marrow." J Magn Reson Imaging **13**(2): 263-268.
 47. Kumar, D., D. C. Karampinos, T. D. MacLeod, W. Lin, L. Nardo, X. Li, T. M. Link, S. Majumdar and R. B. Souza (2014). "Quadriceps intramuscular fat fraction rather than muscle size is associated with knee osteoarthritis." Osteoarthritis Cartilage **22**(2): 226-234.
 48. Lemos, T. and D. Gallagher (2017). "Current body composition measurement techniques." Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes **24**(5): 310-314.
 49. Leung, D. G. (2017). "Magnetic resonance imaging patterns of muscle involvement in genetic muscle diseases: a systematic review." J Neurol **264**(7): 1320-1333.

50. Liewluck, T. and M. Milone (2018). "Untangling the complexity of limb-girdle muscular dystrophies." Muscle Nerve **58**(2): 167-177.
51. Loughran, T., D. M. Higgins, M. McCallum, A. Coombs, V. Straub and K. G. Hollingsworth (2015). "Improving highly accelerated fat fraction measurements for clinical trials in muscular dystrophy: origin and quantitative effect of R2* changes." Radiology **275**(2): 570-578.
52. Ma, J. (2008). "Dixon techniques for water and fat imaging." J Magn Reson Imaging **28**(3): 543-558.
53. Manias, K. A. and A. Peet (2018). "What is MR spectroscopy?" Arch Dis Child Educ Pract Ed **103**(4): 213-216.
54. Mary, P., L. Servais and R. Vialle (2018). "Neuromuscular diseases: Diagnosis and management." Orthop Traumatol Surg Res **104**(1S): S89-S95.
55. Meola, G. and R. Cardani (2017). "Myotonic dystrophy type 2 and modifier genes: an update on clinical and pathomolecular aspects." Neurol Sci **38**(4): 535-546.
56. Mercuri, E., K. Bushby, E. Ricci, D. Birchall, M. Pane, M. Kinali, J. Allsop, V. Nigro, A. Saenz, A. Nascimbeni, L. Fulizio, C. Angelini and F. Muntoni (2005). "Muscle MRI findings in patients with limb girdle muscular dystrophy with calpain 3 deficiency (LGMD2A) and early contractures." Neuromuscul Disord **15**(2): 164-171.
57. Morrison, B. M. (2016). "Neuromuscular Diseases." Semin Neurol **36**(5): 409-418.
58. Mul, K., S. C. C. Vincenten, N. C. Voermans, R. Lemmers, P. J. van der Vliet, S. M. van der Maarel, G. W. Padberg, C. G. C. Horlings and B. G. M. van Engelen (2017). "Adding quantitative muscle MRI to the FSHD clinical trial toolbox." Neurology **89**(20): 2057-2065.
59. Pichiecchio, A., C. Uggetti, S. Ravaglia, M. G. Egitto, M. Rossi, G. Sandrini and C. Danesino (2004). "Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency." Neuromuscul Disord **14**(1): 51-55.
60. Poliachik, S. L., S. D. Friedman, G. T. Carter, S. E. Parnell and D. W. Shaw (2012). "Skeletal muscle edema in muscular dystrophy: clinical and diagnostic implications." Phys Med Rehabil Clin N Am **23**(1): 107-122, xi.

61. Popkin, B. M. and C. Hawkes (2016). "Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses." Lancet Diabetes Endocrinol **4**(2): 174-186.
62. Ravaglia, S., A. Pichiecchio, M. Ponzio, C. Danesino, K. Saeidi Garaghani, G. U. Poloni, A. Toscano, A. Moglia, A. Carlucci, P. Bini, M. Ceroni and S. Bastianello (2010). "Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: temporal and spatial pattern of mass vs. strength response." J Inherit Metab Dis **33**(6): 737-745.
63. Reeder, S. B., H. H. Hu and C. B. Sirlin (2012). "Proton density fat-fraction: a standardized MR-based biomarker of tissue fat concentration." J Magn Reson Imaging **36**(5): 1011-1014.
64. Rocha, C. T. and E. P. Hoffman (2010). "Limb-girdle and congenital muscular dystrophies: current diagnostics, management, and emerging technologies." Curr Neurol Neurosci Rep **10**(4): 267-276.
65. Roldan-Valadez, E., C. Pina-Jimenez, R. Favila and C. Rios (2013). "Gender and age groups interactions in the quantification of bone marrow fat content in lumbar spine using 3T MR spectroscopy: a multivariate analysis of covariance (Mancova)." Eur J Radiol **82**(11): e697-702.
66. Romieu, I., L. Dossus, S. Barquera, H. M. Blottiere, P. W. Franks, M. Gunter, N. Hwalla, S. D. Hursting, M. Leitzmann, B. Margetts, C. Nishida, N. Potischman, J. Seidell, M. Stepien, Y. Wang, K. Westerterp, P. Winichagoon, M. Wiseman, W. C. Willett, I. w. g. o. E. Balance and Obesity (2017). "Energy balance and obesity: what are the main drivers?" Cancer Causes Control **28**(3): 247-258.
67. Schedel, H., C. D. Reimers, M. Nagele, T. N. Witt, D. E. Pongratz and T. Vogl (1992). "Imaging techniques in myotonic dystrophy. A comparative study of ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging of skeletal muscles." Eur J Radiol **15**(3): 230-238.
68. Schiaffino, S., K. A. Dyar, S. Ciciliot, B. Blaauw and M. Sandri (2013). "Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy." FEBS J **280**(17): 4294-4314.
69. Schlaeger, S., S. Inhuber, A. Rohrmeier, M. Dieckmeyer, F. Freitag, E. Klupp, D. Weidlich, G. Feuerriegel, F. Kreuzpointner, A. Schwirtz, E. J. Rummeny, C. Zimmer, J. S. Kirschke, D. C. Karampinos and T. Baum (2019). "Association

- of paraspinal muscle water-fat MRI-based measurements with isometric strength measurements." Eur Radiol **29**(2): 599-608.
70. Schoser, B., P. Laforet, M. E. Kruijshaar, A. Toscano, P. A. van Doorn, A. T. van der Ploeg and C. European Pompe (2015). "208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26-28 September 2014." Neuromuscul Disord **25**(8): 674-678.
71. Seabolt, L. A., E. B. Welch and H. J. Silver (2015). "Imaging methods for analyzing body composition in human obesity and cardiometabolic disease." Ann N Y Acad Sci **1353**: 41-59.
72. Shahidi, B., C. L. Parra, D. B. Berry, J. C. Hubbard, S. Gombatto, V. Zlomislic, R. T. Allen, J. Hughes-Austin, S. Garfin and S. R. Ward (2017). "Contribution of Lumbar Spine Pathology and Age to Paraspinal Muscle Size and Fatty Infiltration." Spine (Phila Pa 1976) **42**(8): 616-623.
73. Sollmann, N., M. Dieckmeyer, S. Schlaeger, A. Rohrmeier, J. Syvaeri, M. N. Diefenbach, D. Weidlich, S. Ruschke, E. Klupp, D. Franz, E. J. Rummeny, C. Zimmer, J. S. Kirschke, D. C. Karampinos and T. Baum (2018). "Associations Between Lumbar Vertebral Bone Marrow and Paraspinal Muscle Fat Compositions-An Investigation by Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat MRI." Front Endocrinol (Lausanne) **9**: 563.
74. Sollmann, N., A. Zoffl, D. Franz, J. Syvari, M. Dieckmeyer, E. Burian, E. Klupp, D. M. Hedderich, C. Holzapfel, T. Drabsch, J. S. Kirschke, E. J. Rummeny, C. Zimmer, H. Hauner, D. C. Karampinos and T. Baum (2020). "Regional variation in paraspinal muscle composition using chemical shift encoding-based water-fat MRI." Quant Imaging Med Surg **10**(2): 496-507.
75. Somerson, J. S., J. E. Hsu, J. D. Gorbaty and A. O. Gee (2016). "Classifications in Brief: Goutallier Classification of Fatty Infiltration of the Rotator Cuff Musculature." Clin Orthop Relat Res **474**(5): 1328-1332.
76. Sun, D., P. Liu, J. Cheng, Z. Ma, J. Liu and T. Qin (2017). "Correlation between intervertebral disc degeneration, paraspinal muscle atrophy, and lumbar facet joints degeneration in patients with lumbar disc herniation." BMC Musculoskelet Disord **18**(1): 167.
77. Teener, J. W. (2012). "Late-onset Pompe's disease." Semin Neurol **32**(5): 506-511.

78. Teichtahl, A. J., D. M. Urquhart, Y. Wang, A. E. Wluka, P. Wijethilake, R. O'Sullivan and F. M. Cicuttini (2015). "Fat infiltration of paraspinal muscles is associated with low back pain, disability, and structural abnormalities in community-based adults." Spine J **15**(7): 1593-1601.
79. Ten Dam, L., A. J. van der Kooi, C. Verhamme, M. P. Wattjes and M. de Visser (2016). "Muscle imaging in inherited and acquired muscle diseases." Eur J Neurol **23**(4): 688-703.
80. Thornton, C. A. (2014). "Myotonic dystrophy." Neurol Clin **32**(3): 705-719, viii.
81. Udd, B. and R. Krahe (2012). "The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges." Lancet Neurol **11**(10): 891-905.
82. Ulane, C. M., S. Teed and J. Sampson (2014). "Recent advances in myotonic dystrophy type 2." Curr Neurol Neurosci Rep **14**(2): 429.
83. Urrutia, J., P. Besa, D. Lobos, M. Campos, C. Arrieta, M. Andia and S. Uribe (2018). "Lumbar paraspinal muscle fat infiltration is independently associated with sex, age, and inter-vertebral disc degeneration in symptomatic patients." Skeletal Radiol **47**(7): 955-961.
84. van der Ploeg, A. T. and A. J. Reuser (2008). "Pompe's disease." Lancet **372**(9646): 1342-1353.
85. Wang, L., T. Chitiboi, H. Meine, M. Gunther and H. K. Hahn (2016). "Principles and methods for automatic and semi-automatic tissue segmentation in MRI data." MAGMA **29**(2): 95-110.
86. Wattjes, M. P., R. A. Kley and D. Fischer (2010). "Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases." Eur Radiol **20**(10): 2447-2460.
87. Wicklund, M. P. (2019). "The Limb-Girdle Muscular Dystrophies." Continuum (Minneapolis Minn) **25**(6): 1599-1618.
88. Willis, T. A., K. G. Hollingsworth, A. Coombs, M. L. Sveen, S. Andersen, T. Stojkovic, M. Eagle, A. Mayhew, P. L. de Sousa, L. Dewar, J. M. Morrow, C. D. Sinclair, J. S. Thornton, K. Bushby, H. Lochmuller, M. G. Hanna, J. Y. Hogrel, P. G. Carlier, J. Vissing and V. Straub (2013). "Quantitative muscle MRI as an assessment tool for monitoring disease progression in LGMD2I: a multicentre longitudinal study." PLoS One **8**(8): e70993.
89. Willis, T. A., K. G. Hollingsworth, A. Coombs, M. L. Sveen, S. Andersen, T. Stojkovic, M. Eagle, A. Mayhew, P. L. de Sousa, L. Dewar, J. M. Morrow, C. D. Sinclair, J. S. Thornton, K. Bushby, H. Lochmuller, M. G. Hanna, J. Y.

- Hogrel, P. G. Carlier, J. Vissing and V. Straub (2014). "Quantitative magnetic resonance imaging in limb-girdle muscular dystrophy 2I: a multinational cross-sectional study." PLoS One **9**(2): e90377.
90. Wolf, I., M. Vetter, I. Wegner, T. Bottger, M. Nolden, M. Schobinger, M. Hastenteufel, T. Kunert and H. P. Meinzer (2005). "The medical imaging interaction toolkit." Med Image Anal **9**(6): 594-604.
91. Yu, H., A. Shimakawa, C. A. McKenzie, E. Brodsky, J. H. Brittain and S. B. Reeder (2008). "Multiecho water-fat separation and simultaneous R2* estimation with multifrequency fat spectrum modeling." Magn Reson Med **60**(5): 1122-1134.
92. Zhao, Y., M. Huang, M. Serrano Sosa, R. Cattell, W. Fan, M. Li, J. Chen, M. Gao, Q. Zhou, S. Li, X. Zhang and C. Huang (2019). "Fatty infiltration of paraspinal muscles is associated with bone mineral density of the lumbar spine." Arch Osteoporos **14**(1): 99.

10. Anhang

10.1. Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Segmentation der paraspinalen Muskulatur | 17 |
| Abbildung 2: Segmentation der Oberschenkelmuskulatur | 21 |
| Abbildung 3: Body Mass Index (BMI) vs. Protonendichtefettfraktion (PDFF)..... | 27 |

10.2. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Mittelwerte \pm Standardabweichung von PDFF (in %) und CSA (in cm ²) der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5, Th12-L2, Th9-Th11 und der Mm. psoas für männliche und weibliche Probanden sowie der Quotient aus CSA und BMI..... | 24 |
| Tabelle 2: Mittelwerte \pm Standardabweichung der PDFF (in%) und CSA (in cm ²) der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5, Th12-L2, Th9-Th11 und der Mm. psoas für Patienten jünger und älter als 38 Jahre sowie der Quotient aus CSA und BMI..... | 25 |
| Tabelle 3: Gruppen-Korrelationsanalyse mittels Spearman'schem Rho und unter Berücksichtigung der Variablen Alter, BMI und PDFF der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5, Th12-L2 und Th9-Th11 sowie der Mm. psoas..... | 26 |
| Tabelle 4: Partielle Korrelationsanalyse bei männlichen Probanden zwischen der PDFF der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5, Th12-L2 und Th9-Th11 sowie der PDFF der Mm. psoas | 28 |
| Tabelle 5: Partielle Korrelationsanalyse bei weiblichen Probanden zwischen der PDFF der Mm. erector spinae in den Segmenten L3-L5, Th12-L2 und Th9-Th11 sowie der PDFF der Mm. psoas | 29 |
| Tabelle 6: Patientencharakteristika..... | 33 |
| Tabelle 7: PDFF von Kontroll-Probanden und Patienten..... | 33 |

10.3. Publikationen

Im Rahmen dieser Doktorarbeit war ich an der Erstellung folgender wissenschaftlicher Arbeiten/ Publikationen beteiligt:

1. Regional Variation in Paraspinal Muscle Composition Using Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat MRI

Sollmann, N., Zoffl, A., Franz, D., Syvari, J., Dieckmeyer, M., Burian, E., . . . Baum, T. (2020). Regional variation in paraspinal muscle composition using chemical shift encoding-based water-fat MRI. *Quant Imaging Med Surg*, 10(2), 496-507. doi: 10.21037/qims.2020.01.10

2. Regional Variation of Thigh Muscle Composition in Patients with Myotonic Dystrophy Type 2, Limb- Girdle Muscular Dystrophy Type 2A, and Late-Onset Pompe Disease Compared to Healthy Controls
(under review)

3. Quantitative MRI in patients with neuromuscular diseases – associations of muscle PDFF and water T2 with muscle strenght and semi-quantitative grading at the thigh
(under review)

10.4. Danksagung

Ohne die Unterstützung verschiedener Personen wäre die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Hervorheben möchte ich meinen Doktorvater PD Dr. med. Thomas Baum und meinen Mentor Prof. Dr. med. Jan Kirschke, die mir bei wissenschaftlichen und organisatorischen Fragestellungen jederzeit sehr hilfsbereit zur Seite standen. Mein Dank gilt auch der gemeinsamen Arbeitsgruppe und der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie im Klinikum rechts der Isar, insbesondere dem Chefarzt Prof. Dr. med. Klaus Zimmer. Dass ich überhaupt mit den genannten Personen in Kontakt kam, wurde durch Prof. Dr. med. Konstantin Holzapfel ermöglicht, dem ich dafür ebenfalls meinen innigsten Dank aussprechen

möchte. Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken die mir eine so große Stütze war.