

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Charakterisierung von Knochenmark
mittels Dixon-MR-Methode und FDG-PET
in Korrelation mit anthropometrischen
und metabolischen Parametern.
Eine retrospektive Studie
an onkologischen Patienten.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Schmid, Marinus

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Schraml

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Balletshofer

Tag der Disputation: 14.12.2018

*Man sieht nur mit dem PET/MR gut.
Das Wesentliche ist für die Augen unsichtbar.*

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	6
1.1. Knochenmark	6
1.1.1. Physiologische Grundlagen	6
1.1.1.1. Rotes Knochenmark	7
1.1.1.2. Gelbes Knochenmark	7
1.1.2. Konversion und Rekonversion	8
1.1.3. Knochenmarkveränderungen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht	10
1.1.4. Einfluss von Stoffwechseleränderungen auf das Knochenmark	11
1.1.4.1. Diabetes mellitus und Adipositas	11
1.1.4.2. Osteoporose	12
1.1.4.3. Anorexia nervosa	13
1.1.5. Erkrankungen des Knochenmarks	13
1.2. Magnetresonanz	16
1.2.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie	16
1.2.2. MR-Methoden zur Fettquantifizierung	18
1.2.2.1. MRT zur Darstellung von Knochenmark	18
1.2.2.2. Magnetresonanzspektroskopie	19
1.2.2.3. Bestimmung von Fett- und Wassersignal mittels Dixon-Methode	20
1.3. ¹⁸F-FDG-PET	21
1.3.1. Grundlagen der Positronen-Emissionstomographie	21
1.3.2. PET zur Darstellung von Knochenmark	23
1.3.3. Stoffwechselaktivität in rotem und gelbem Mark	23
1.4. PET/MR	24
1.4.1. Grundlagen der PET/MR	24
1.4.2. Schwächungskorrektur in der PET/MR	25
1.4.3. PET/MR zur Darstellung von Knochenmark	27
2. Wissenschaftliche Zielsetzung	28
3. Material und Methoden	30
3.1. Patientenkollektiv	30
3.1.1. Patientendaten	30
3.1.2. Untersuchtetes Patientenkollektiv	31
3.1.3. Klinische Daten	32
3.2. PET/MR-Untersuchung	32
3.2.1. ¹⁸ F-FDG-PET Untersuchungsprotokoll	33
3.2.2. MR-Protokoll	33
3.3. Auswertung der Bilddaten	33
3.4. Datenanalyse	38
3.4.1. Statistische Auswertung mit JMP	38
3.4.1.1. Mehrfach untersuchte Patienten	39
4. Ergebnisse	40
4.1. Qualität der Daten	40
4.1.1. Ausschluss von Datensätzen	40
4.1.2. Vollständigkeit der Daten	40

4.1.3.	Volumes of Interest	40
4.2.	Fettanteil der untersuchten Regionen	41
4.3.	¹⁸ FDG-Aufnahme der untersuchten Regionen	41
4.4.	Korrelation von Fettsignal und FDG-Aufnahme.....	43
4.5.	Regionsbasierte Korrelation von Fettanteil mit FDG-Aufnahme.....	44
4.6.	Zusammenhang von Alter und Fettanteil bzw. FDG-Aufnahme	46
4.7.	Korrelation von Blutglukosespiegel mit Fettanteil und FDG-Aufnahme	47
4.8.	Vergleich von Patientengruppen mit unterschiedlichem Nüchternblutzucker ..	48
4.9.	Zusammenhang zwischen BMI und Fettanteil bzw. FDG-Aufnahme	50
4.10.	Korrelation von TSH-Spiegel mit Fettanteil bzw. FDG-Aufnahme.....	51
4.11.	Unterschiede zwischen den Geschlechtern.....	52
4.12.	Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Chemotherapie.....	53
4.13.	Vergleich unterschiedlicher zeitlicher Abstände zur Chemotherapie	55
4.14.	Korrelation von Abstand zu Chemotherapie mit Fettanteil und FDG- Aufnahme	56
4.15.	Mehrfach untersuchte Patienten	57
5.	Diskussion	58
5.1.	Qualität und Vollständigkeit der Daten	58
5.2.	Korrelationen der Skelettregionen untereinander.....	59
5.3.	Fettanteil und SUV der einzelnen Regionen	59
5.4.	Negative Korrelation zwischen Fettanteil und SUV _{mean}	60
5.5.	Zusammenhang von Fettanteil und SUV mit Alter	61
5.6.	Zusammenhang von Fettanteil und SUV mit dem Blutzuckerstoffwechsel....	62
5.7.	Zusammenhang von Fettanteil und SUV mit dem Body-Mass-Index	64
5.8.	Zusammenhang von Fettanteil und SUV mit TSH.....	65
5.9.	Unterschiede zwischen den Geschlechtern.....	66
5.10.	Unterschiede in Bezug auf Chemotherapie	67
5.11.	Limitationen der Studie	68
5.12.	Ausblick.....	70
6.	Zusammenfassung	71
7.	Tabellenverzeichnis	84
8.	Abkürzungsverzeichnis	85
9.	Abbildungsverzeichnis	87
10.	Veröffentlichung.....	88
10.1.	Erklärungen zum Eigenanteil in der Publikation.....	88
11.	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertation:.....	89
12.	Danksagung	90

1. Einführung

1.1. Knochenmark

Das Knochenmark füllt die Hohlräume der Knochen aus. Die funktionelle Hauptaufgabe des Knochenmarks ist die Blutbildung, also die Bildung von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Retikulumzellen und von diesen gebildete retikuläre Fasern dienen als Gerüst für die Blutzellen und deren Vorstufen im roten Mark und Fettzellen im gelben Mark (Lüllmann-Rauch 2003, Ulfig 2015). Die Blutbildung wird vorgeburtlich auch in Milz und Leber vollzogen, schon kurz nach der Geburt ausschließlich im Knochenmark(Lüllmann-Rauch 2003). Man unterscheidet zwischen rotem, blutbildendem, und gelbem, fettreichem Mark. Nach der klassischen Lehrmeinung dienen die Fettzellen im gelben Mark lediglich als „Platzhalter“ (Ulfig 2015), wobei es sich nicht um Adipozyten wie im restlichen Körperfett handelt, sondern um fettbeladene Retikulumzellen(Lüllmann-Rauch 2003). Dieses Fett kann bei erhöhtem Blutbildungsbedarf rasch abgegeben und der frei gewordene Platz der Hämatopoese zur Verfügung gestellt werden. Je höher die blutbildende Aktivität im Knochenmark, umso niedriger der Anteil an gelbem Fettmark (Lüllmann-Rauch 2003).

Neuere Erkenntnisse legen jedoch nahe, dass auch gelbes Knochenmark nicht nur als Platzhalter fungiert, sondern über die Produktion autokriner, parakriner und endokriner Hormone und Zytokine bzw. Adipokine mit anderen Zellen interagiert. So beeinflussen die Fettzellen im Knochenmark die Hämatopoese der benachbarten Zellen, und stehen mit der Stoffwechsellage des gesamten Körpers in Zusammenhang (Rosen 2009). Auch wurde beschrieben, dass die Bildung von Knochenmatrix durch die parakrine Wirkung von Fettsäuren und durch von Adipozyten sezernierte Adipokine gehemmt werden kann (Bermeo 2014).

1.1.1. Physiologische Grundlagen

Rotes und gelbes Mark unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung. Rotes Mark besteht aus überwiegend hämatopoetischen Zellen (Lüllmann-Rauch 2003). Der

Fettanteil ist veränderlich, abhängig von Alter und Lokalisation, und beträgt etwa 30 % (Lüllmann-Rauch 2003) bis 40 % (Snyder 1975). In der chemischen Zusammensetzung bedeutet das, dass rotes Mark in etwa zu 40 % aus Wasser, zu 40 % aus Fett und zu 20 % aus Proteinen besteht. Gelbes Mark hingegen besteht aus 95 % Fettzellen, resultierend in einer chemischen Zusammensetzung von etwa 80 % Fett, 15 % Wasser und 5 % Proteinen (Snyder 1975). Insgesamt besteht das Knochenmark eines Erwachsenen zu rund 75 % aus Fett (Vogler 1988). Das Gesamtgewicht des Knochenmarks wird dabei mit etwa 3000 g für Männer und 2600 g für Frauen angegeben (Blebea 2007).

1.1.1.1. Rotes Knochenmark

Rotes Knochenmark besteht neben den hämatopoetischen Zellen aus Stromazellen, zu dem neben Fettzellen auch Endothelzellen, Osteoblasten, Osteoklasten und Retikulumzellen gezählt werden (Kvasnicka 2012). Die pluripotenten Stammzellen des blutbildenden Systems können sich zu myeloischen oder lymphatischen Progenitorzellen entwickeln. Aus den myeloischen Progenitorzellen entstehen im Knochenmark sogenannte Colony-Forming Units (CFU), die spezifisch für die einzelnen, reifen Zellen sind (Erythrozyten, Thrombozyten, neutrophile Granulozyten und Monozyten, Eosinophile und Basophile). Über mehrere Zwischenstufen entstehen aus den Zellen der CFU schließlich reife Zellen und werden ins Blut abgegeben. Gesteuert wird die Proliferation unter anderem durch Hormone wie Erythropoietin (für Erythrozyten) oder Thrombopoietin (für Thrombozyten), aber auch über lokal sezernierte Zytokine. Zu diesen Colony-Stimulating Factors (CSF) zählen beispielsweise G-CSF (Granulozyten-CSF) und GM-CSF (Granulozyten-Monozyten-CSF), die auch therapeutisch eingesetzt werden können (Lüllmann-Rauch 2003).

1.1.1.2. Gelbes Knochenmark

Beim Menschen sind verschiedene Arten von Fettgewebe bekannt. Dominant ist das sogenannte weiße Fett, das als subkutanes und viszerales Fett beim Menschen vorkommt, und arm an Mitochondrien ist. Daneben existiert braunes Fett, das reich an

Mitochondrien und stoffwechselaktiver ist, und beispielsweise in der Nackenregion vorkommt (Virtanen 2009, Lidell 2014). Bislang galt Knochenmarkfett als weißes, inaktives Fett (Lüllmann-Rauch 2003). Das Fettgewebe im Knochenmark stammt aus mesenchymalen Knochenstammzellen, die sich auch zu Osteoblasten, Chondrozyten, oder Retikulozyten differenzieren können (Bianco 2001).

Neure Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass es zwei verschiedene „braune“ Fettarten gibt, nämlich die schon seit einigen Jahren auch beim Erwachsenen beobachteten braunen Adipozyten im braunen Fett beispielsweise der Nackenregion, und die sogenannten „beigen“ Adipozyten, die sich innerhalb von weißem Fettgewebe finden (Wu 2012, Lidell 2014). Folglich könnten auch Fettdepots mit gemischten Eigenschaften vorkommen.

In Tierstudien an Mäusen konnte festgestellt werden, dass Knochenmarkfett sowohl weißem als auch braunem Fettgewebe ähnelt. Dabei ist bislang unklar, ob es sich um Gewebe handelt, das aus weißen und braunen Adipozyten besteht, oder ob die Adipozyten des Fettmarks eigenständige Zellen mit gemischten Charakteristika darstellen. Im Knochenmarkfett werden Gene aus weißem Fettgewebe exprimiert, aber auch Gene auch aus braunem Fettgewebe, wenn auch in geringerem Umfang. Die Anzahl der Mitochondrien in Knochenmarkfettzellen liegt zwischen der in braunem und in weißem Fett. Die Ähnlichkeit zum braunen Fettgewebe nimmt im Knochenmarkfett mit dem Alter ab, ebenso bei diabetischer Stoffwechsellage. Dabei ist nicht nur die aktuelle Stoffwechsellage alleine entscheidend, sondern vielmehr ändert sich durch Diabetes und Alter die Genexpression in der Zelle, was zur Folge hat dass die Knochenmarksfettzellen phänotypisch eher denen in weißem Fett ähneln (Krings 2012).

1.1.2. Konversion und Rekonversion

Physiologischerweise ändert sich die Zusammensetzung des Knochenmarks im Laufe des Lebens. Beim Kind besteht das Knochenmark praktisch ausschließlich aus rotem Mark (Lüllmann-Rauch 2003). Die „Konversion“ genannte Umwandlung von rotem zu gelbem Mark verläuft für den Körper gesehen dabei von distal nach proximal, innerhalb des Markraumes von Diaphyse zu Metaphyse und hier von außen nach innen (Blebea 2007). Etwa ab dem 20. bis 25. Lebensjahr ist die Konversion größtenteils

abgeschlossen. Beim gesunden Erwachsenen dient nur mehr etwa die Hälfte des Marks zur Blutbildung: in den Schädelknochen, den Wirbelkörpern, den Rippen, dem Sternum, den Beckenknochen, im Kalkaneus, sowie im proximalen Humerus und Femur (Vahlensieck 2000, Lüllmann-Rauch 2003, Bohndorf 2006, Blebea 2007). Jedoch bestehen auch bei gesunden Erwachsenen Abweichungen von diesem Muster. Es lassen sich mitunter kleine Inseln roten Marks im sonst konvertierten Knochenmark finden, und auch ein größerer Anteil des Marks im Femur kann aus hämatopoetischem Mark bestehen (Vogler 1988).

Eine Konversion über das physiologische Maß hinaus kann in verschiedenen Situationen auftreten. Hierbei scheint die Gefäßversorgung des Knochenmarks eine wichtige Rolle zu spielen. So ist beispielsweise die Hüftkopfnekrose (im Kindesalter: Morbus Perthes) mit einem verminderten Anteil hämatopoetischen Marks im Femurhals assoziiert (Mitchell 1986). Medikamentöse Therapien scheinen ebenso einen Einfluss auf die Zusammensetzung des Knochenmarks auszuüben: Vande Berg et al. konnten zeigen, dass eine Therapie mit Glukokortikoiden eine vermehrte Konversion zu Fettmark zur Folge hat (Vande Berg 1999). Auch das orale Antidiabetikum Pioglitazon begünstigt möglicherweise eine Erhöhung des Fettanteils, wobei die Studienlage für die Auswirkungen von Glitazonen auf den Fettanteil des Knochenmarks nicht eindeutig ist (Grey 2012). Darüberhinaus können Chemo- oder Strahlentherapien zu Veränderungen der Knochenmarkzusammensetzung führen (Vogler 1988, Bolan 2013). Hierauf soll noch gesondert eingegangen werden (siehe Kapitel 1.1.5).

Das Knochenmark kann sich aber auch wieder in umgekehrter Weise wandeln, was als „Rekonversion“ bezeichnet wird. Bei der Rekonversion werden Knochenmarkareale, die von gelbem Mark belegt waren, wieder zu blutbildendem Mark. Zu einer Rekonversion kann es durch verschiedene Einflüsse kommen. Allgemein lässt sich sagen, dass durch erhöhten Bedarf an Hämatopoese der Anteil an rotem Mark gesteigert wird (Vogler 1988). Die Rekonversion wird unter anderem durch starkes Rauchen ausgelöst (Poulton 1993), ebenso durch Leistungssport (Althoefer 2002). Krankheiten wie chronische und hämolytische Anämien, Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz können ebenso zu einer Rekonversion führen (Kricun 1985).

Durch medizinische Therapien kann eine Rekonversion ebenfalls ausgelöst oder beschleunigt werden. So tritt sie nach Chemotherapie bei Leukämien auf, insbesondere wenn anschließend eine Behandlung mit G-CSF erfolgt (Daldrup-Link 2007). Die Rekonversion ist aber auch bei gesunden Knochenmarkspendern zu beobachten, nachdem diese mit G-CSF behandelt wurden (Altehoefer 2001). Eine Behandlung mit Erythropoetin führt ebenso zum Anstieg des Anteils von rotem Mark, der im Zusammenhang mit dem Anstieg des Hämoglobinwertes steht (Jensen 1990b, Ghanem 2007).

Darüber hinaus kann eine Rekonversion die Folge von Infektionen, Fibrose, Nekrose oder Trauma des Knochenmarks sein (Shah 2014). Zu den bösartigen Erkrankungen, die eine Rekonversion in vorher fettreichen Knochenmarkarealen auslösen können, gehören Lymphome und Leukämien, myelodysplastische Syndrome, und Multiple Myelome (Kricun 1985, Altehoefer 2001).

1.1.3. Knochenmarkveränderungen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Mit höherem Alter nimmt in der Regel der Anteil von gelbem Mark zu. In histologischen Studien konnte schon vor vielen Jahren ein altersabhängiger Verlust von rotem Knochenmark zugunsten des gelben Fettmarks gezeigt werden. Eine Studie von Dunnill et al. aus dem Jahr 1967 durchgeführt am Mark des Wirbelkörpers L2 zeigte eine Abnahme des Anteils hämatopoetischen Marks von 57,9 % im ersten Lebensjahrzehnt auf 29,2 % im achten Lebensjahrzehnt. Die Autoren vermuten, dass das Fettmark nicht nur das hämatopoetische Mark ersetzt, sondern auch den knöchernen Anteil des Skeletts (Dunnill 1967). Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass insbesondere in den Wirbelkörpern nicht nur eine diffuse Einlagerung von Fettzellen in das rote Mark vorkommt, sondern auch eine Bildung von Inseln gelben Marks. Es wird angenommen, dass Veränderungen der Vaskularisierung hierfür die Ursache sind (Vogler 1988).

Einen höheren Fettanteil des Knochenmarks im Alter zeigten auch zahlreiche Magnetresonanz (MR)-basierte Studien, welche die Knochenmarkzusammensetzung analysierten. Dabei kamen sowohl qualitative (Vahlensieck 1995), semiquantitative (Shen 2012) und quantitative Analysemethoden der Magnetresonanztomographie

(MRT) (Ishijima 1996) sowie der Magnetresonanztomographie (MRS) (Kugel 2001, Griffith 2012) zum Einsatz.

In der Zusammensetzung des Knochenmarks gibt es Geschlechterunterschiede. Frauen im prämenopausalen Alter haben einen niedrigeren Anteil von Fett im Knochenmark als Männer in derselben Altersgruppe. Dieser Unterschied kehrt sich im Alter um, und Frauen haben ab einem Alter von etwa 65 Jahren einen höheren Knochenmarkfettanteil. Diese Unterschiede werden als differente Anteile an hämatopoetischem Mark interpretiert und damit erklärt, dass einerseits die Regelblutung einen erhöhten Blutbildungsbedarf bedeutet, und andererseits der zunehmende Knochenmarkfettanteil bei älteren Frauen mit einem Verlust an mineralischer Knochenmatrix beziehungsweise Osteoporose einhergeht (Duda 1995, Ishijima 1996, Vande Berg 1997, Griffith 2012).

1.1.4. Einfluss von Stoffwechselveränderungen auf das Knochenmark

1.1.4.1. Diabetes mellitus und Adipositas

Diabetes mellitus hat einen Einfluss auf den Stoffwechsel des Knochenmarks. In einer Studie von Baum et al. korrelierte der Fettgehalt des Knochenmarks in den Wirbelkörpern mit dem viszeralen Fett und dem HbA_{1c}-Wert bei postmenopausalen Typ 2-Diabetikerinnen. Ein Unterschied im Fettgehalt der Wirbelkörper zwischen den Diabetikerinnen und einer gesunden Kontrollgruppe wurde nicht festgestellt, wohl aber im Anteil der ungesättigten Fettsäuren im Knochenmark. Der Nüchtern-Blutzuckerspiegel zeigte in dieser Studie keine signifikante Korrelation mit dem Fettanteil im Knochenmark, was sich laut den Autoren damit erklären lässt, dass der Nüchternblutzuckerspiegel nur einen kurzfristigen Messwert darstellt und nicht wie der HbA_{1c} eine Aussage über die längerfristige Stoffwechsellage erlaubt. Die Autoren schließen aus ihrer Studie, dass der Fettgehalt des Knochenmarks ein Biomarker für die Einstellung des Diabetes mellitus Typ 2 sein könnte (Baum 2012).

Für Typ 1-Diabetiker konnte gezeigt werden, dass nicht die Erkrankung per se, jedoch erhöhte Lipidspiegel im Serum von Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und

Lipoproteinen, sowie ein niedriger HDL-Anteil des Cholesterins, mit erhöhten Fettwerten im Knochenmark korrelieren (Slade 2012).

Der Einfluss von Adipositas auf den Fettgehalt und Stoffwechsel des Knochenmarks ist nicht eindeutig geklärt. Bei Kindern gibt es einen positiven Zusammenhang zwischen dem Gesamtkörperfett und dem Fettmark der Knochen (Newton 2013). Bei Frauen scheint auch ein Zusammenhang zwischen Fettgehalt und Body-Mass-Index (BMI) zu bestehen, nicht jedoch bei Männern (Pansini 2014). Die Ergebnisse in der Literatur sind jedoch insgesamt widersprüchlich: Bredella et al. fanden bei prämenopausalen Frauen keinen Zusammenhang zwischen BMI und Fettgehalt des Knochenmarks, aber eine positive Korrelation von viszeralem Fett und Fettgehalt im Knochenmark (Bredella 2011). Roldan-Valadez et al., die eine Gruppe von erwachsenen Probanden untersuchte (20 Männer, 24 Frauen), stellten hingegen keinen Zusammenhang zwischen BMI und Knochenmarkfettgehalt fest (Roldan-Valadez 2013). Auch in einer histologischen Studie von Justesen et al. wurde kein Zusammenhang gefunden (Justesen 2001).

1.1.4.2. Osteoporose

Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass durch fettreiche Ernährung induziertes Übergewicht sowohl mit einem höheren Fettanteil des Knochenmarks als auch einem Verlust an Knochenmatrix einhergeht (Halade 2010). Ein erhöhter Fettanteil im Knochenmark ist auch beim Menschen mit Osteoporose vergesellschaftet. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass Frauen mit Osteoporose beziehungsweise verringerter Knochendichte mehr Adipozyten und einen höheren Fettanteil im Knochenmark besitzen (Justesen 2001, Baum 2012, Cohen 2012, Shen 2012). Das Volumen der Knochenmatrix ist negativ mit dem Volumen des Knochenmarkfetts korreliert. Dies kann als Hinweis gesehen werden, dass es eine gemeinsame Vorläuferzelle für Knochengewebe und Knochenmarkfettgewebe gibt, die sich in die eine oder die andere Richtung differenzieren kann (Di Iorgi 2008).

Dabei scheint dem Östrogenmangel eine Schlüsselrolle zuzukommen. Syed et al. zeigten, dass sich bei Frauen durch Östrogentherapie nicht nur die Knochendichte gegenüber der Kontrollgruppe verbesserte, sondern dass sich der Fettanteil im

Knochenmark, die Anzahl der Fettzellen im Knochenmark, und auch die Größe der Fettzellen verringerte (Syed 2008).

1.1.4.3. Anorexia nervosa

Die körperlichen Veränderungen bei Anorexia nervosa umfassen auch einen Umbau der Knochen. So nimmt bei Betroffenen die Knochendichte ab, und das Frakturrisiko steigt und bleibt auch nach einer Heilung erhöht. Bredella et al. zeigten, dass im Gegensatz zu den verschiedenen Fettdepots des Körpers, die bei Anorexia nervosa verbraucht werden, der Fettanteil im Knochenmark von Betroffenen in Lendenwirbelsäule und Femurschaft höher ist als bei vergleichbaren Gesunden. Mit der Schwere der Erkrankung nimmt auch der Fettanteil zu. Es wird hierbei ein Zusammenhang mit einem niedrigen Östrogenspiegel, wie er bei Anorexie vorkommt, diskutiert (Bredella 2009). Ecklund et al. zeigten in einer Studie mit jugendlichen Anorexie-Patientinnen, dass in den Metaphysen von distalem Femur und proximaler Tibia die Konversion zu Fettmark schneller vonstatten geht als bei Gesunden derselben Altersgruppe (Ecklund 2010). Schreitet die Erkrankung noch weiter fort, so verändert sich das Mark im Sinne einer Gallert-Atrophie, beginnend in den peripheren Skelettanteilen. Diese ist durch Hypozellularität, einen sehr hohen Wasseranteil, und durch ein hohes Signal auf T1- wie auf T2-gewichteten Bildern in der MRT charakterisiert (Vande Berg 1994).

1.1.5. Erkrankungen des Knochenmarks

Neben der Rekonversion existieren laut Vogler und Murphy noch vier weitere Veränderungsmuster des Knochenmarks, die oft in Zusammenhang mit pathologischen Prozessen stehen. Diese sind erstens die Verdrängung des Knochenmarks, zweitens die Myelosuppression, drittens das Knochenmarködem und viertens die Ischämie des Knochenmarks (Vogler 1988).

Eine Verdrängung oder Infiltration des Knochenmarks geschieht durch bösartige Erkrankungen, entweder durch primäre Knochentumoren wie Osteosarkome oder Ewing-Sarkome, durch Leukämien und Lymphome wie das Multiple Myelom, oder durch Metastasen. Multiple Myelome finden sich fast ausschließlich in den beim

Erwachsenen verbliebenen Anteilen hämatopoetischen Marks, wobei sie, wie in Kapitel 1.1.2 erwähnt, mit Fortschreiten der Krankheit auch Regionen zuvor fetthaltigen Marks befallen können. Das Befallsmuster des Ewing-Sarkoms entspricht in etwa dem des hämatopoetischen Marks, wenn bedacht wird, dass der Tumor schon vor der Diagnosestellung mit dem Wachstum begonnen hat. Bei jüngeren Kindern sind öfter die peripheren Skelettregionen betroffen (Kricun 1985, Vogler 1988, Kvasnicka 2012). Bei myeloproliferativen Neoplasien, wie Chronisch Myeloischer Leukämie (CML), primärer Myelofibrose (PMF), Polycythämia vera (PV) und Essentieller Thrombozythämie (ET), ist das Knochenmark zunächst hyperzellulär. Die Knochenmarkfibrose als Spätfolge von PMF und PV zeichnet sich durch ein hypozelluläres und fibrotisches Knochenmark mit einem erhöhten Anteil von Kollagenfasern aus (Diamond 2002, Thiele 2006, Kvasnicka 2012).

Knochenmetastasen stammen bei Erwachsenen am häufigsten von Mamma-, Prostata-, Lungen-, Nieren- und Schilddrüsen-Karzinomen, wobei in 10-15 % der Fälle der streuende Tumor zunächst nicht bekannt ist. Bei Kindern sind die Primärtumoren häufig Neuroblastome, Rhabdomyosarkome und Medulloblastome. Man unterscheidet zwischen osteolytischen, osteosklerotischen (häufig bei Prostatakarzinom) und Mischformen des Knochenbefalls (Jundt 2012). Über 90 % der Metastasen finden sich in Knochenmarkregionen, die hämatopoetisches Mark beinhalten, davon vor allem in Wirbelsäule und Becken (50 % der KM-Metastasen), sowie Rippen und Schädel (Jundt 2012). Bei Erwachsenen sind Metastasen daher vor allem im Achsenskelett zu finden (Basu 2007).

Die Unterdrückung der Blutbildung im Knochenmark, die sogenannte Myelosuppression, kann durch aplastische Anämie, Bestrahlung und Chemotherapie verursacht werden (Vogler 1988, Takagi 1995, Moulopoulos 1997). Während man bei der aplastischen Anämie zunächst einen Umbau in gelbes Mark und nach erfolgreicher Therapie wieder eine Rekonversion zu rotem Mark beobachten kann, stehen zu Beginn der Knochenmarkveränderung bei Radio- und Chemotherapie venöse Stauung und Knochenmarködeme. Nach Radio- und Chemotherapie folgt auf die Akutphase eine Konversion in fettreiches Mark, wobei die Knochenmarkveränderungen nach Strahlentherapie scharf auf das Bestrahlungsfeld begrenzt und dosisabhängig sind (Vogler 1988, Bolan 2013). Im Bestrahlungsfeld findet sich auch noch Jahre nach der

Strahlentherapie kein rotes Mark mehr, wenn mit Dosen über 50 Gy therapiert wurde (Casamassima 1989).

Ursachen eines Knochenmarködems können unter anderen Traumata, das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS, Morbus Sudeck) und erhöhte Belastung sein. Auch Tumore, Infektionen und Infarkte können zu einem Ödem im Knochenmark führen (Vogler 1988). Dabei muss zwischen dem Ödem des Knochenmarks, das eine Flüssigkeitsansammlung im Interstitium bezeichnet, und dem ödemartigen Erscheinungsbild in der MRT (bone marrow edema pattern), das auch auf Fibrose, Nekrose und andere Ursachen zurück gehen kann, unterschieden werden (Zanetti 2000, Freyschmidt 2012). Auch bei dem Krankheitsbild der Osteomyelitis findet sich eine Verdrängung des Knochenmarks, die hier von Entzündungszellen verursacht wird. Als Folge entstehen hierbei ebenfalls eine Hyperzellularität und ein höherer Wassergehalt im Knochenmark (Vogler 1988).

Von einem ischämischen Insult im Knochenmark sind zuerst die blutbildenden Zellen betroffen, anschließend die Osteozyten, Osteoklasten und Osteoblasten, wohingegen die Fettzellen am widerstandsfähigsten bleiben. Folge der Ischämie ist die Nekrose der betroffenen Areale und ihrer Zellen. Während die ischämischen Areale absterben, setzt in den angrenzenden Gewebeteilen eine Entzündungsreaktion mit vermehrter Durchblutung ein. Mit der Ischämie ist eine Verfettung des Knochenmarks assoziiert, insbesondere bei der Hüftkopfnekrose (Vogler 1988).

1.2. Magnetresonanz

Die Magnetresonanz als physikalisches Phänomen bildet die Grundlage von Magnetresonanzspektroskopie und Magnetresonanztomographie. Es handelt sich hierbei um einen physikalischen Effekt, der sich auf den Kernspin, also den Drehimpuls des Atomkerns, und seine Veränderbarkeit von außen, bezieht. Für die klinische MRT spielen dabei vor allem der Kernspin und die Kernspinresonanz der Wasserstoffkerne eine Rolle (Weishaupt 2014).

1.2.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Technik der Magnetresonanztomographie (MRT) oder Kernspintomographie hat sich sowohl im klinischen Alltag wie auch in der medizinischen Forschung einen unersetzbaren Stellenwert erworben. Für eine detaillierte Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie sei auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen (Schild 1990, Weishaupt 2014). Im Kontext dieser Arbeit sollen lediglich grundlegende Prinzipien dieses Verfahrens erörtert werden.

Durch den Kernspin, das heißt die Präzessionsbewegung der elektrisch geladenen Kerne um eine Achse, entsteht in jedem Kern ein magnetisches Moment. Die Frequenz des Spins, die sogenannte Larmorfrequenz, ist dabei abhängig von der magnetischen Feldstärke und dem gyromagnetischen Verhältnis, das eine Teilchenkonstante darstellt (Schild 1990, Weishaupt 2014).

Im starken Magnetfeld des Tomographen werden die Kernspins der Wasserstoffkerne ausgerichtet. Die Spinachsen der einzelnen Kerne richten sich parallel oder antiparallel zum Magnetfeld aus. Da die parallele Richtung, wenn auch in sehr geringem Maß, bevorzugt wird, entsteht eine Magnetisierung mit Summenvektor in Längsachse. Da die Vektoren der einzelnen magnetischen Dipole in einem Winkel um die Z-Achse rotieren, erzeugt jeder Wasserstoffkern auch eine Magnetisierung in transversaler Richtung. Im Ruhezustand des Körpers im Magnetfeld sind die Vektoren auf unterschiedlichen Positionen ihrer Präzessionsbewegung und nicht synchronisiert, sie sind „out of phase“. Somit resultiert in der Summe keine Magnetisierung in der Transversalebene (Schild 1990, Weishaupt 2014).

Durch Einstrahlen eines elektromagnetischen Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls) mit der Resonanzfrequenz des Protonenspins (Lamorffrequenz) lassen sich die Spins auslenken. Ein 90° -Impuls führt einerseits dazu, dass sich einige der Präzessionsachsen antiparallel zur Längsmagnetisierung ausrichten und die Längsmagnetisierung in Summe kleiner wird. Andererseits führt die Anregung dazu, dass sich die Vektoren in ihrer Drehbewegung um die Z-Achse synchronisieren und „in-phase“ präzessieren, wodurch die transversale Magnetisierung entsteht. Dies wird mit Phasenkohärenz bezeichnet. Der Summenvektor der Transversalmagnetisierung rotiert mit der Präzessionsfrequenz in der X-Y-Ebene um die Z-Achse. Diese Bewegung der Magnetisierung erzeugt ein MR-Signal in der Empfangsspule (Schild 1990, Weishaupt 2014).

Im zeitlichen Verlauf stellt sich wieder der Zustand der Längsmagnetisierung ein, während die Phasenkohärenz der Transversalebene langsam verloren geht. Dies wird als Relaxation bezeichnet. Die Relaxation in Längsrichtung beruht auf Wechselwirkungen mit der umgebenden Materie und wird Spin-Gitter-Relaxation genannt. Sie ist abhängig von einer molekülspezifischen und feldstärkenabhängigen Zeitkonstante T1. Der Verlust der Phasenkohärenz beruht auf der Wechselwirkung der Spins untereinander und wird als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. Ihre Zeitkonstante ist T2 (Weishaupt 2014).

In der MRT wie sie in der medizinischen Diagnostik eingesetzt wird, können durch die jeweils unterschiedlichen Relaxationszeiten der im untersuchten Gewebe enthaltenen Wasserstoffprotonen sowie durch den jeweils unterschiedlichen Gehalt an Wasserstoffprotonen verschiedene Flüssigkeiten und Gewebe im menschlichen Körper unterschieden und gegeneinander abgegrenzt werden (Weishaupt 2014). Die mineralische Knochenmatrix gibt aufgrund der sehr kurzen T2-Zeit in den routinemäßig verwendeten Sequenzen kein Signal (Reichert 2005).

1.2.2. MR-Methoden zur Fettquantifizierung

1.2.2.1. MRT zur Darstellung von Knochenmark

Die Basis für die Beurteilung von Knochenmark in der Magnetresonanztomographie bilden die unterschiedlichen T1- und T2-Relaxationszeiten der Bestandteile des Knochenmarks. Die in der MRT aufgenommenen Signalintensitäten des Knochenmarks hängen vorrangig vom Anteil an Fett und Wasser ab, wobei auch die mineralische Knochenmatrix die Signalintensität beeinflussen kann, da die Knochen trabekel im Markraum zu Feldinhomogenitäten und damit einer Abschwächung des MR-Signals führen können (Vogler 1988, Vanel 2004).

Der Nachweis von Fett im Knochenmark mittels MRT ist sensitiver als die makroskopische Beurteilung. In der makroskopischen Beurteilung kann Knochenmark erst ab einem Fettanteil von 80 % als Fettmark klassifiziert werden. Kernspintomographisch ist dies auch bei niedrigeren Fettanteilen möglich (Vahlensieck 2000). Das gelbe Mark besteht fast ausschließlich aus Fett, das folglich auch dessen Signalcharakteristik bestimmt. Diese ist vergleichbar mit der von subkutanem Fett und wird durch die kurze T1-Relaxationzeit der Protonen im Fettmolekül beeinflusst. Im Vergleich mit Skelettmuskel ist gelbes Mark daher auf T1-gewichteten Bildern hyperintens. (Vogler 1988).

Im roten Mark stammt das MR-Signal sowohl von Fett- als auch von Wasserprotonen (Schick 1996). Die T1-Relaxationszeit des roten Marks ist länger als die des gelben Marks, die T2-Relaxationszeit verändert sich nach den jeweiligen Anteilen von Proteinen, Wasser und Fett. Hämatopoetisches Knochenmark ist auf T1-gewichteten Aufnahmen hypointens im Vergleich zu Skelettmuskel. Im Laufe der Konversion des Marks wird es auf T1-gewichteten Aufnahmen entsprechend des zunehmenden Fettanteils signalreicher (Vogler 1988, Vahlensieck 2000).

Die MRT ist eine hochempfindliche Methode um das Knochenmark und seine Veränderungen bildgebend zu erfassen (Blebea 2007). Als nicht-invasive, strahlungsfreie und mittlerweile breit verfügbare Methode wird sie in der klinischen Diagnostik, aber auch in zahlreichen Studien verwendet, die sich auf die Charakterisierung und Quantifizierung des Knochenmarks konzentrieren. Dabei können

große Teile oder gar das gesamte Knochenmark einer Person auf einmal erfasst werden (Moulopoulos 1997). So gilt die MRT beispielsweise für die Diagnose der aseptischen Hüftkopfnekrose als hochsensitiver Goldstandard, weil schon in frühen Stadien ein Ödem im Knochenmark nachweisbar ist (Manenti 2015). Die MRT wird auch für die Diagnosesicherung bei Stressfrakturen empfohlen, da sie hier eine mindestens gleich hohe Sensitivität wie die Szintigraphie erreicht, bei höherer Spezifität, ohne Strahlenexposition und kürzerer Latenzzeit (Astur 2016). Ein weiteres Beispiel für die hohe Sensitivität der Methode im Hinblick auf eine frühe Detektion von Knochenmarkveränderungen liefern auch von Jensen et al. Sie fanden, dass eine Rekonversion von gelbem zu rotem Knochenmark bei Patienten, die mit EPO behandelt wurden, in der MRT schon vor dem Anstieg des Hämoglobins im Blut nachgewiesen werden konnte (Jensen 1990a). Die Magnetresonanztomographie kann als Bildgebungsmethode der Wahl zur Evaluation von Knochenmark angesehen werden (Schmidt 2007).

1.2.2.2. Magnetresonanzspektroskopie

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) erlaubt eine Quantifizierung von Lipiden und Wasser in menschlichen Geweben (Machann 2008). Mittels Protonen-MR-Spektroskopie (^1H -MRS) kann hierbei nicht nur der Anteil von Fett am Knochenmark angegeben, sondern auch der Anteil der verschiedenen vorhandenen Lipide quantifiziert werden. Die Anteile von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren haben dabei klinische Relevanz. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass ein höherer Gehalt an gesättigten Fettsäuren mit verringerter Knochendichte und mit einer Erhöhung des Gesamtfettanteils im Knochenmark korreliert (Yeung 2005), und dass er mit einer höheren Prävalenz an pathologischen Frakturen und Diabetes Typ 2 einhergeht (Patsch 2013). Für die nicht-invasive Quantifizierung von Knochenmarkfett gilt die ^1H -MRS als Goldstandard. Ein entscheidender Nachteil der Spektroskopie gegenüber der MR-Tomographie ist jedoch die mangelnde räumliche Auflösung (Baum 2016, Cordes 2016) sowie die relativ langen Messzeiten für einen lokalisierten Bereich, so dass in klinischer Realität mit der MR-Spektroskopie-Methode keine Information über eine regionale Verteilung im gesamten Skelett erfasst werden kann.

1.2.2.3. Bestimmung von Fett- und Wassersignal mittels Dixon-Methode

Für die Unterscheidung zwischen Fett und Wasser, die eine wesentliche Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet, kann man sich den sogenannten „chemical shift“ („chemische Verschiebung“) zu Nutze machen: Protonen in unterschiedlichen Molekülen, hier in Fettsäuren und in Wasser, haben eine leicht unterschiedliche Resonanzfrequenz. Werden Fett- und Wasserprotonen durch einen Hochfrequenzpuls angeregt, so werden über die Zeit Überlagerungen der Resonanzfrequenz-Phasen auftreten. Entspricht die Echozeit dem Zeitintervall, nach welchem die Vektoren der Transversalmagnetisierung von Fett- und Wasserprotonen in dieselbe Richtung zeigen, so spricht man von „in-phase“, in der sich die Signalstärke addiert. In der „opposed-phase“ oder „out of phase“, also zu einer Echozeit, zu der die Vektoren der Magnetisierung der Fett- und Wasserprotonen genau entgegengesetzt zeigen, subtrahieren sich die Signale. Durch Aufnahme von Bildern „in-phase“ und „opposed-phase“ lassen sich Fett- und Wassersignale selektiv trennen oder unterdrücken. Diese Methode ist als Dixon-Methode bekannt, nach Walter T. Dixon (Dixon 1984, Vogler 1988, Weishaupt 2014). Mithilfe der Dixon-Methode kann durch die Aussage über Fett- und Wassergehalt gelbes von rotem Mark genauer unterschieden werden. Andererseits kann sie aber auch über pathologische Abweichungen innerhalb des Knochenmarks Aufschluss geben (Vogler 1988). Die Ergebnisse der Quantifizierung von Knochenmarkfett mittels MRT sind mit denen aus der MRS vergleichbar (Shen 2013, Ojanen 2014). Gee et al. validierten die Chemical-Shift-MRT im Knochenmark mittels 10 Phantomen aus menschlicher Knochenspongiosa, welche mit Fett-Wasser-Gelatine-Mischungen unterschiedlichen Fettanteils gefüllt waren. In spongiösem Knochen wurde der tatsächliche Fettanteil um durchschnittlich 3,2 % unterschätzt, mit einer Standardabweichung von $\pm 3,8$ % (Gee 2015).

1.3. ¹⁸F-FDG-PET

1.3.1. Grundlagen der Positronen-Emissionstomographie

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Bildgebungsverfahren. Die PET beruht auf der Erfassung von Gamma-Strahlung, die bei dem Zerfall Positronen-emittierender Radionuklide entsteht. Beim Aufeinandertreffen des emittierten Positrons mit einem Elektron kommt es zur Annihilation. Dabei entstehen zwei Photonen, die in einem Winkel von 180 Grad zueinander emittiert werden und eine Energie von je 511keV besitzen (Vandenberghe 2016).

Die räumliche Zuteilung der Zerfallsereignisse basiert auf Koinzidenzen. Die Detektoren im Positronen-Emissions-Tomographen sind ringförmig um das Untersuchungsgebiet angeordnet. Sie registrieren nicht nur das Eintreffen eines Photons, sondern auch den Zeitpunkt des Eintreffens. Wenn zwei Photonen beinahe gleichzeitig (koinzident) von zwei gegenüberliegenden Detektoren registriert werden, kann von einem gemeinsamen Ursprung im Gewebe ausgegangen werden, der auf einer Geraden zwischen den beiden Detektoren liegt. Die Gerade wird als line of response (LOR) bezeichnet. Anhand der LOR kann eine räumliche Zuteilung vorgenommen werden (Fahey 2007).

Durch Konjugation von unterschiedlichen Radionukliden an unterschiedliche Substanzen gibt es mittlerweile eine Vielzahl sogenannter Radiotracer, die sich hinsichtlich ihrer Halbwertszeit, aber auch hinsichtlich der Verteilung im Organismus unterscheiden. Als Tracer kommen Aminosäuren, Kohlenhydrate und Fette in Betracht, aber auch größere Proteine und Nucleinsäuren, sowie Medikamente, Stoffwechselprodukte, Enzyme und Antikörper. Die Besonderheit der PET gegenüber anderen bildgebenden Verfahren liegt darin, dass die Verteilung, Anreicherung und Verstoffwechselung der Tracermoleküle sichtbar gemacht werden kann, und somit physiologische Vorgänge im Körper abgebildet werden können. In den vergangenen Jahren ist die PET vor allem in der onkologischen und neurowissenschaftlichen Bildgebung eingesetzt worden (Chua 2014).

Die Auswertung von PET-Daten kann grundsätzlich qualitativ und quantitativ erfolgen. Die qualitative Auswertung ist eine rein visuelle Analyse der Bilder, wobei

Areale mit erhöhter Anreicherung und damit erhöhtem PET-Signal auffällig erscheinen. Es ist aber möglich und zunehmend üblich, die Aktivität zu quantifizieren. Dafür dient der Standardized Uptake Value (SUV), der keine Einheit trägt. Hierfür wird die Aktivität in einem bestimmten ausgewählten Areal in Bezug zu einer theoretischen Gesamtaktivität im Körper bei angenommener gleichmäßiger Verteilung des Tracers gesetzt (Chua 2014).

Eine wichtige Weiterentwicklung ist die Kombination der PET mit der Computertomographie. Dadurch wurde es ermöglicht, die in der PET erkennbaren Anreicherungen von Radiotracern mit der hohen räumlichen Auflösung der CT präziser anatomisch zu lokalisieren. Zudem erlaubt die CT eine Schwächungskorrektur der PET-Daten. Die PET/CT ist hinsichtlich Sensitivität und Spezifität der Diagnose bösartiger Erkrankungen der alleinigen PET überlegen (Chua 2014).

Der am weitesten verbreitete PET-Tracer ist mit radioaktivem Fluor ^{18}F markierte 2-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose (^{18}F -FDG oder FDG), ein Glukoseanalogon, das über GLUT-Transporter in die Zelle aufgenommen wird. Die markierte Glukose wird dort phosphoryliert, nimmt aber anschließend nicht an der Glykolyse teil, sondern verbleibt in der Zelle, bis langsam die Rückreaktion erfolgt. Die Aufnahme von ^{18}F -FDG erfolgt in Abhängigkeit des Glukosestoffwechsels, so dass sich mittels FDG-PET die metabolische Aktivität des Gewebes abbilden lässt. Die PET erlaubt so eine Darstellung von besonders stoffwechselaktiven Arealen und eignet sich zur Darstellung gutartiger und bösartiger Prozesse, die durch einen erhöhten Glukosestoffwechsel gekennzeichnet sind. FDG wird physiologisch in hohem Ausmaß in die Zellen des Gehirns und Myokards aufgenommen, während Leber, Milz und Dickdarm eine moderate Aufnahme zeigen. Da ^{18}F -FDG renal ausgeschieden wird, zeigen Nieren, Harnleiter und Harnblase eine intensive Tracer-Akkumulation. Die Aufnahme in die Skelettmuskulatur ist abhängig von der Muskelaktivität. (Kumar 2005, Belhocine 2006, Fan 2007, Agool 2011, Chua 2014). Auch für die Bewertung der Stoffwechselaktivität des Knochenmarks kann die FDG-PET verwendet werden (Fan 2007).

Neben ^{18}F -FDG existieren weitere Tracer, die radioaktives Fluor verwenden, wie beispielsweise ^{18}F -Cholin für die Diagnostik des Prostatakarzinoms, oder ^{18}F -Fluorthymidin (FLT) für die Darstellung von Gliomen. Zudem wird Kohlenstoff-11 (^{11}C) als Radionuklid verwendet, beispielsweise in ^{11}C -Methionin für die Diagnostik

von Gehirntumoren oder ^{11}C -Acetat für die Darstellung des Sauerstoffverbrauchs im Myokard. Die Gallium-68-Tracer wie ^{68}Ga -DOTATATE und ^{68}Ga -DOTATOC binden an Somatostatin-Rezeptoren, und sind daher für die Darstellung neuroendokriner Tumoren (NET) geeignet (Kumar 2008, Li 2014). Für die Diagnostik des Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren ein neuer Tracer etabliert, bei dem das prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) an ^{68}Ga gekoppelt wird (Schwenck 2016).

1.3.2. PET zur Darstellung von Knochenmark

Der ideale Tracer für rotes Mark wäre ^{52}Fe , da es als Bestandteil des Hämoglobins direkt in die erythropoetischen Zellen aufgenommen wird. Es ist jedoch aufwändig und teuer in der Herstellung und nur begrenzt verfügbar (Blebea 2007).

^{18}F -Fluorthymidin kann verwendet werden, um bösartige Veränderungen des Knochenmarks zu beurteilen. Der Tracer ist ein Vorläufer der DNA und wird analog zur DNA-Syntheserate aufgenommen. Beim Myelodysplastischen Syndrom (MDS) und bei myeloproliferativen Erkrankungen ist der ^{18}F -FLT-Uptake gegenüber gesundem Knochenmark erhöht, bei Myelofibrose erniedrigt (Agool 2006).

Zur Erfassung der metabolischen Aktivität des Knochenmarks in Forschung und klinischer Bildgebung ist die ^{18}F -FDG-PET von großer Bedeutung. Mit ihr lassen sich sowohl das gesamte stoffwechselaktive Mark darstellen als auch pathologische Läsionen, wie beispielsweise Metastasen, abgrenzen (Blebea 2007).

1.3.3. Stoffwechselaktivität in rotem und gelbem Mark

In der Literatur wird davon ausgegangen, dass die Glukoseaufnahme im Knochenmark zum überwiegenden Anteil im hämatopoetischen Knochenmark geschieht, und dass das fettreiche Mark weitgehend stoffwechselinaktiv ist (Blebea 2007, Fan 2007). Dabei wird angenommen, dass Fettmark im Knochen eine vergleichbare Stoffwechselaktivität wie subkutanes Fett hat (Basu 2007, Blebea 2007). Da im Knocheninneren jedoch hämatopoetisches Mark und Fettmark auch gemischt auftreten, lässt sich keine eindeutige Grenze zwischen Fettmark und rotem Mark ziehen (Duda 1995), und somit auch nicht zwischen stoffwechselaktivem und -inaktivem Mark. Die

Stoffwechselaktivität in einem bestimmten Knochenabschnitt müsste folglich in einer physiologischen Situation von den Anteilen von rotem zu gelbem Mark abhängig sein.

Sie unterliegt jedoch zahlreichen weiteren Einflüssen. Eine Therapie mit Zytokinen kann die FDG-Aufnahme des Knochenmarks verändern. So stellen Shreve et al. fest, dass unter der Therapie mit G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) der SUV im Knochenmark auf über 6,5 ansteigen kann, während sich sonst nur mäßige Werte unter 3 feststellen lassen (Shreve 1999). Sugawara et al. konnten zeigen, dass bei Patientinnen unter Chemotherapie kein Anstieg des SUV zu vermerken war, eine zusätzliche Therapie mit G-CSF jedoch die FDG-Aufnahme ansteigen ließ. Dabei korrelierten Dauer und Dosis der G-CSF-Therapie mit der FDG-Aufnahme im Knochenmark (Sugawara 1998). Auch bösartige Erkrankungen des Knochenmarks, wie Lymphome, können zu stark erhöhter FDG-Aufnahme führen (Chiang 2003).

1.4. PET/MR

Die Kombination von PET und MRT als hybride simultane Bildgebung wird seit einigen Jahren zunehmend in der Forschung und für gezielte Fragestellungen auch in der klinischen Diagnostik eingesetzt. Die ersten Ganzkörper-PET/MR-Systeme wurden im Jahr 2010 eingeführt, nachdem in den 1990er Jahren erste Versuche und Prototypen mit Kleintieren getestet wurden (Catana 2006, Judenhofer 2007). Während sich die PET/MR noch nicht im breiten klinischen Alltag durchgesetzt hat, gilt sie als vorteilhaft für bestimmte Fragestellungen wie beispielsweise pädiatrische Onkologie (Bailey 2015).

1.4.1. Grundlagen der PET/MR

Sowohl CT als auch MRT bieten vor allem morphologische Informationen über die untersuchten Organe. Für die Kombination PET/CT konnte gezeigt werden, dass sie genauer ist als die beiden Modalitäten PET und CT alleine, und auch genauer als die Zusammenschau von PET- und CT-Daten (Antoch 2009).

Im Weichteilkontrast übertrifft die MRT die CT, so dass sie in vielen onkologischen Fragestellungen überlegen ist. PET/MR-Hybridssysteme erlauben aber

nicht nur die Vereinigung von morphologischen Daten mit der molekularen Bildgebung der PET, sondern durch die verschiedenen Möglichkeiten der MR auch die Integration weiterer Informationen, wie z.B. Magnetresonanztomographie (MRS), funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), diffusionsgewichtete und perfusionsgewichtete Bildgebung, MR-Angiographie oder Kontrastmittel-angehobene MRT. Ferner ist eine MRT-basierte Bewegungskorrektur der PET-Daten möglich. Die MRT kommt darüberhinaus im Gegensatz zur CT ohne zusätzliche Strahlenexposition aus (Pichler 2008, Quick 2013, Disselhorst 2014, Yoo 2015).

Für die klinische Forschung wurden zum ersten Mal im Jahr 2006 simultan aufzeichnende PET/MR-Hybridgeräte für den Kopf verwendet. Kommerzielle Ganzkörper-PET/MR-Systeme sind seit dem Jahr 2010 verfügbar (Quick 2013). Eine Möglichkeit ist, analog zu den üblichen PET/CT-Geräten, die beiden Modalitäten direkt hintereinander aufzunehmen. Der Patient ruht auf derselben Liege, die hintereinander in beiden Scannern verwendet wird (z.B. Ingenuity TF PET/MR, Philips Healthcare, Niederlande). Daneben existieren vollintegrierte PET/MR-Scanner, die beide Modalitäten gleichzeitig aufzeichnen (Biograph mMR, Siemens Healthcare). Der PET-Detektor ist hier zwischen der Hochfrequenz-Sendespule („body coil“) und der Gradientenspule montiert (Yoo 2015).

Basierend auf den praktischen Erfahrungen der letzten Jahre kann die Kombination PET/MR als ein äußerst vielversprechendes Instrument in der molekularen Diagnostik angesehen werden, insbesondere wenn erhöhter Weichteilkontrast von Vorteil ist, wie beispielsweise bei neurodegenerativen Erkrankungen, bestimmten Tumorentitäten (Gehirn-, Leber-, Knochen- und Weichteiltumoren), oder wenn die Strahlendosis möglichst gering gehalten werden soll, wie in der pädiatrischen Onkologie (Buchbender 2012, Schwenger 2012, Hirsch 2013, Bailey 2014, Partovi 2014).

1.4.2. Schwächungskorrektur in der PET/MR

Bei der PET/CT können die Daten der Computertomographie, die auf Schwächung von Gammastrahlung beruhen, zur Berechnung der Schwächung der 511-keV-Photonen der PET verwendet werden. Im Gegensatz dazu steht bei der Kombination von PET und

MRT ein derartiger Datensatz nicht zu Verfügung. Die Schwächungskorrektur (Attenuation Correction, AC) ist daher ein grundsätzliches Problem der PET/MR-Technik (Zaidi 2007, Brendle 2015).

Grundsätzlich bestehen bei der PET/MR verschiedene Möglichkeiten der Schwächungskorrektur. Bei der sogenannten Atlas-basierten Schwächungskorrektur werden die Datensätze aus der MRT mit vorhandenen Schwächungskorrekturkarten aus einer Bibliothek abgeglichen. Die auf die Anatomie des untersuchten Patienten am besten passende Karte wird dann zur Korrektur der Schwächung des PET-Signals verwendet (Seith 2016).

Die zweite und bei kommerziellen PET/MR-Systemen weit verbreitete Möglichkeit, die Schwächung des PET-Signals abzuschätzen, ist die segmentierungsbasierte Schwächungskorrektur. Auf der Basis von Dixon-MR-Bildern werden hierfür vier verschiedene Gewebeklassen, nämlich Luft, Lungengewebe, Weichteilgewebe und Fett, automatisch erkannt. Bekannte Schwächungskoeffizienten werden anschließend den entsprechend erkannten Anteilen zugewiesen. Da Knochen jedoch in diesen Gewebeklassen nicht vertreten ist, wird dieser meist als Weichteil klassifiziert (Boellaard 2014). Somit gibt es insbesondere für die Abschwächung des PET-Signals des Knochenmarks eine systematische Abweichung (Lyons 2015). Die Nachteile der nur indirekt möglichen und mit systematischen Fehlern behafteten Schwächungskorrektur der PET/MR scheinen jedoch ihren klinischen Nutzen nicht relevant zu beeinträchtigen (Brendle 2015, Yoo 2015).

Eine Schwächungskorrektur lässt sich auch aus den PET-Daten selbst errechnen, wenn eine Time-Of-Flight-PET (TOF-PET) aufgezeichnet wird. Während aus der konventionellen PET nur der Verlauf der Geraden im Raum, auf der beide emittierte Photonen sich befanden, ermittelt werden kann, wird bei der TOF-PET über die Berechnung der unterschiedlichen Flugzeiten (Time-Of-Flight) näherungsweise bestimmt, wo auf der Geraden (LOR) die Annihilation von Positron und Elektron stattgefunden hat. Durch die Informationen darüber, wo eine Emission stattgefunden hat, und wie sie den Körper durchdrungen hat, können Informationen über die Durchlässigkeit der Strukturen gewonnen und somit Schwächungskarten errechnet werden. Allerdings sind in den meisten klinisch eingesetzten PET/MR-Scannern keine TOF-PET-Systeme verbaut (Vandenberghe 2016).

Eiber et al. verglichen PET/MR und PET/CT unter anderem hinsichtlich des Einflusses der Dixon-MR-basierten Schwächungskorrektur der PET/MR auf die PET-Messwerte. Bezüglich der Schwächungskorrektur waren die mittleren SUV-Werte (SUV_{mean}) der PET mit Schwächungskorrekturdaten aus der Dixon-Sequenz signifikant niedriger (im Mittel -30 %) als die SUV_{mean} der PET nach CT-basierter Schwächungskorrektur; die SUV-Werte korrelierten jedoch signifikant miteinander (Eiber 2014). Heusch et al. verglichen SUV_{mean} - und SUV_{max} -Werte von PET/CT mit CT-basierter Schwächungskorrektur und anschließend akquirierter PET/MR mit segmentbasierter MR-Schwächungskorrektur auf der Grundlage von einer Dixon-Sequenz mit 4 Gewebeklassen. Bei den 25 untersuchten Patienten wurde eine gute Korrelation in Leber, Myokard, Knochenmark und dem Psoasmuskel, und schwächere Korrelationen für Lunge, subkutanes Fettgewebe und Blut beobachtet (Heusch 2013). Beide Studien kamen zu dem Schluss, dass die segmentierungsbasierte Schwächungskorrektur aus der PET/MR für den klinischen Gebrauch hinreichend gut sei (Heusch 2013, Eiber 2014).

1.4.3. PET/MR zur Darstellung von Knochenmark

Hybride Bildgebung aus PET und MRT erlaubt eine quantitative Erfassung der Zusammensetzung des Knochenmarks mittels chemical shift-Bildgebung, und gleichzeitig eine quantitative Aussage über die Stoffwechselaktivität an jedem Ort im Knochenmark zum Zeitpunkt der Untersuchung. Zusätzlich kann das Knochenmark über beide Modalitäten auch qualitativ beurteilt werden. Neuere Techniken wie Diffusionsbildgebung in der MRT erweitern dabei die diagnostischen Möglichkeiten (Buchbender 2012). Aufgrund des besseren Weichteilkontrasts könnte die PET/MR der PET/CT insbesondere bei der Darstellung von Knochenmark überlegen sein (Basu 2007, Buchbender 2012, Eiber 2014).

2. Wissenschaftliche Zielsetzung

Im Markraum der Knochen finden sich gelbes sowie rotes Mark. Im roten Mark findet die Blutbildung statt. Der Anteil von rotem Mark nimmt im Rahmen der Konversion physiologischerweise mit zunehmendem Alter in einem typischen Muster ab (Duda 1995, Blebea 2007). Eine Knochenmarkkonversion wird auch bei krankhaften Veränderungen des Stoffwechsels wie z.B. bei Diabetes mellitus beobachtet (Baum 2012) oder als Reaktion auf bestimmte therapeutische Interventionen wie Bestrahlung oder Chemotherapie. Das gelbe Fettmark dient als Energiespeicher, besitzt jedoch auch endokrine Funktionen. Bislang wurde es im Gegensatz zu rotem Mark als weitgehend stoffwechsellinaktiv angesehen. In den letzten Jahren wurde jedoch die Rolle des gelben Knochenmarks Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Analysen und erste Studien deuten darauf hin, dass das gelbe Fettmark möglicherweise auch Eigenschaften von braunem, stoffwechselaktivem Fettgewebe besitzen könnte (Klings 2012). Braunes Fettgewebe ist als hochstoffwechselaktiv beschrieben worden (van Marken Lichtenbelt 2009, Virtanen 2009). Die Stoffwechselaktivität des Knochenmarkfetts hingegen ist bislang nicht ausreichend untersucht worden, wobei die Aktivität bisweilen mit der von subkutanem Fett gleichgesetzt wurde (Basu 2007). Dies könnte jedoch möglicherweise der Rolle des gelben Fettmarks im Knochen nicht ausreichend Rechnung tragen.

Die Anteile von rotem und gelbem Mark, und insbesondere die Stoffwechselaktivität des Knochenmarks, sind Gegenstand der vorliegenden Studie. Zum einen soll eine regionale Charakterisierung des Knochenmarks hinsichtlich Fettanteil und Stoffwechselaktivität durchgeführt werden, also untersucht werden, welchen Anteil rotes und gelbes Mark bestimmte Skelettregionen aufweisen und wie stoffwechselaktiv diese Regionen sind. Zum anderen soll dargestellt werden, wie Fettanteil und Stoffwechselaktivität des Knochenmarks mit anthropometrischen Parametern wie Alter, Geschlecht, BMI, und mit metabolischen und endokrinologischen Einflussfaktoren (z.B. Diabetes mellitus) zusammenhängen. Die Bestimmung der Stoffwechselaktivität von Knochenmark *in vivo* stellt dabei eine methodische Herausforderung dar, ebenso die Charakterisierung der Zusammensetzung größerer Knochenmarksvolumina.

Die in den letzten Jahren in der Forschung und zunehmend auch in der klinische Routine etablierte Technik der Hybridbildgebung mittels PET/MR erlaubt die simultane Bestimmung relevanter Parameter zur Charakterisierung der Zusammensetzung und der Stoffwechselaktivität des Knochenmarks und stellt für die Evaluation des Knochenmarks in dieser Studie die Methode der Wahl dar. Mittels ^{18}F -FDG-PET kann die Stoffwechselaktivität in jeder definierten Region des Skelettsystems exakt quantifiziert werden. Die Ganzkörper-Dixon-MRT-Methode ermöglicht es, in den korrelierenden Regionen den Fett- und Wasser-Anteil des Knochenmarks nicht-invasiv exakt zu quantifizieren (Shen 2013, Ojanen 2014). Die simultane PET/MR bietet die Möglichkeit, die Informationen beider Modalitäten (PET und MRT) exakt anatomisch zur Deckung zu bringen (Zaidi 2007). Die vorliegende Studie ist eine der ersten, die diese technischen Möglichkeiten zur Charakterisierung des Knochenmarks hinsichtlich seiner Verteilung, seiner Stoffwechselaktivität und von Einflussfaktoren auf diese Parameter nutzt. Sie soll dazu beitragen, ein tieferes Verständnis der metabolischen Aktivität des Knochenmarks, insbesondere des gelben Fettmarks, zu gewinnen und Einflussfaktoren auf die regionale Zusammensetzung und Stoffwechselaktivität des Knochenmarks zu identifizieren.

Das Ziel der vorgelegten Arbeit war die Analyse der Zusammensetzung des Knochenmarks mittels PET/MR in Korrelation mit anthropometrischen und metabolischen Parametern. Hierbei wurden im Detail folgende Fragestellungen untersucht

- wie sich das Knochenmark in definierten Regionen zusammensetzt, basierend auf dem Signalverhalten in der Dixon-Sequenz und dem daraus errechneten Fettanteils des Knochenmarks;
- wie groß die Stoffwechselaktivität des Knochenmarks in diesen definierten Regionen ist, gemessen in der ^{18}F -FDG-PET;
- wie Stoffwechselaktivität und Fett/Wasser-Verteilung anatomisch korreliert zusammenhängen;
- und inwiefern metabolische, anthropometrische und klinische Daten mit der Zusammensetzung des Knochenmarks in der Dixon-MRT und seinem Glukosestoffwechsel in der ^{18}F -FDG-PET verbunden sind.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Patientendaten

Anzahl der eingeschlossenen Patienten	n=102
weibliche Patienten	n=51
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	n=10
Patienten mit Z.n. Chemotherapie	n=48
Alter [a]	56 ± 14 (56; 20–80)
BMI [kg/m ²]	25,5 ± 4,7 (24,9; 14,8–38,1)
Abstand nach Chemotherapie [Monate]	14 ± 35 (7; 0–228)
Glucose im Serum [mg/dl]	121 ± 21 (118; 85–198)
TSH im Serum [mU/l]	2,1 ± 5,0 (1,32; <0,01–49,9)
Injizierte Tracerdosis [mBq]	350 ± 23 (355; 290–386)
Uptake-Zeit [min]	122 ± 13 (120; 101–187)

Tabelle 1: Patientendaten. Werte angegeben in Mittelwert ± SD (Median, Spannweite).

In der vorliegenden Arbeit wurden 113 Datensätze von Patienten der Universitätsklinik Tübingen retrospektiv ausgewertet. Es handelt sich um Datensätze aus Ganzkörper ¹⁸F-FDG-PET/MR-Untersuchungen, die von Februar 2012 bis Januar 2014 in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen im Rahmen der klinischen Diagnostik erhoben wurden. Nach umfassender Aufklärung wurde die schriftliche Einverständniserklärung aller Patienten zur wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten eingeholt. Die zuständige Ethikkommission (Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Tübingen) erteilte ihre Zustimmung für die retrospektive Analyse der Daten im Rahmen dieser Arbeit (194/2014R „Retrospektive Auswertung von Daten zur Charakterisierung des Fettgehaltes und der Stoffwechselaktivität des Knochenmarks mittels MR/PET-Untersuchungen“). Die Daten zum klinischen Verlauf der Patienten stammen aus den lokal am Universitätsklinikum Tübingen verfügbaren Krankenakten sowie den Protokollen der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, welche zu

den Untersuchungen angelegt wurden. Einschlusskriterien waren: PET/MR mit dem Tracer ^{18}F -FDG nach dem nachfolgend aufgeführten Protokoll; Alter über 17 Jahre.

3.1.2. Untersuchtes Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden die Bilddaten von 51 Männern und 51 Frauen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 56 Jahren (Standardabweichung ± 14 Jahre; Spannweite 20–80 Jahre), das mediane Alter war 56 Jahre (Abbildung 1). Der Body-Mass-Index (BMI) der Patienten lag im Mittel bei $25,5 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ (Median $24,9 \text{ kg/m}^2$; Spannweite $14,8$ – $38,1 \text{ kg/m}^2$). Bei 10 Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Diabetes Mellitus Typ 2 bekannt; bei einem Patienten ein Diabetes mellitus Typ 1. 48 der 102 der in die Analyse eingeschlossenen Patienten hatten eine Chemotherapie erhalten (19 der männlichen und 29 der weiblichen Patienten). Im Mittel betrug der Abstand zwischen letzter Chemotherapie und Untersuchung 14 Monate (Standardabweichung ± 35 Monate; Median 7 Monate; Spannweite 0–228 Monate). Bei 24 Patienten war der Abstand weniger als 6 Monate, 10 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in Chemotherapie (Abstand kleiner als 1 Monat).

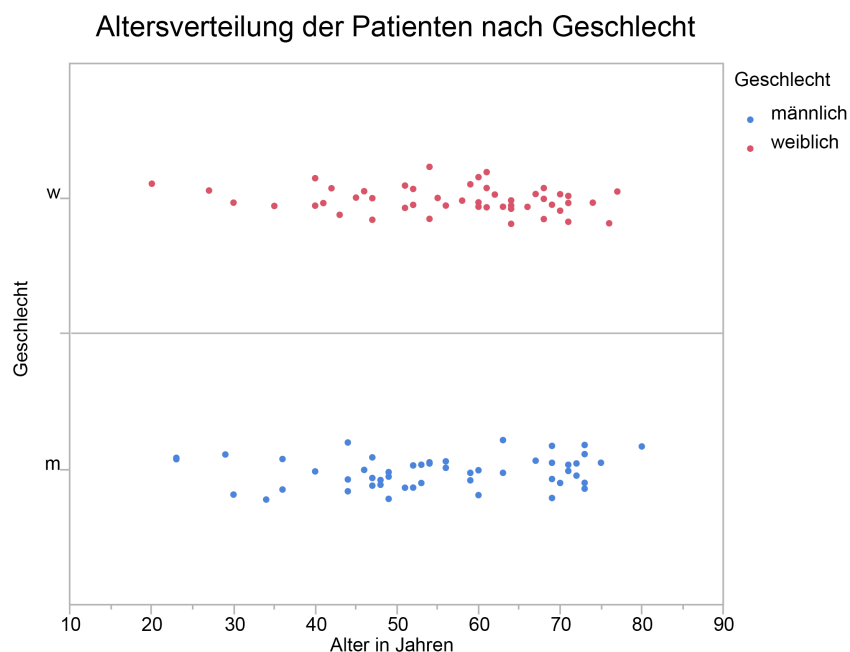


Abbildung 1: Scatterplot der Altersverteilung der Patienten getrennt nach Geschlecht.

3.1.3. Klinische Daten

Alle Patienten erhielten im Anschluss an eine klinisch indizierte PET/CT eine PET/MR. Die klinischen Indikationen für die PET/CT-Untersuchung dabei waren Staging- oder Follow-Up-Untersuchungen aufgrund folgender Diagnosen: Aggressive Fibromatose (n=1), Anal-Karzinom (n=9), Appendix-Karzinom (n=1), Bronchial-Karzinom (n=5), Cholangiozelluläres Karzinom (n=1), Kolorektales Karzinom (n=15), CUP-Syndrom (n=8), Dünndarm-Karzinom (n=1), Endometrium-Karzinom (n=2), Fieber unklarer Genese (n=3), Hypopharynx- und Oropharynx-Karzinom (n=2), Lymphom (n=8), Magenkarzinom (n=3), Mamma-Karzinom (n=5), Melanom (n=7), Mesotheliom (n=2), Neuroendokriner Tumor (n=1), Ovarial-Karzinom (n=12), Pankreas-Karzinom (n=1), Parotis-Karzinom (n=1), Primitiver neuroektodermaler Tumor (n=1), Sarkom (n=2), Schilddrüsen-Karzinom (n=7), Seminom (n=2), Zervix-Karzinom (n=2).

Bei allen Patienten wurde der aktuelle Nüchtern-Blutzuckerspiegel vor der PET/CT erfasst (Mittelwert 121 ± 21 mg/dl; Median 118 mg/dl; Spannweite 85–198 mg/dl). Darüberhinaus wurde noch Blut für die Bestimmung von Thyreotropin (TSH) und Kreatinin im Serum abgenommen, da die Patienten in der PET/CT mit intravenösem Kontrastmittel untersucht wurden. Im Mittel lag der TSH-Wert bei $2,1 \pm 5,0$ mU/l (Median 1,32 mU/l; Spannweite <0,01 bis 49,9 mU/l). Der Kreatininspiegel lag im Mittel bei 0,9 mg/dl (Median 0,8 mg/dl; Spannweite 0,3–1,9 mg/dl). Bei 24 der Patienten lag ein Serumwert für C-reaktives-Protein (CRP) aus einem Zeitraum von 14 Tagen um die PET/MR-Untersuchung vor (Mittelwert $1,70 \pm 2,62$ mg/dl; Median 0,60 mg/dl; Spannweite 0,01–9,72 mg/dl).

3.2. PET/MR-Untersuchung

Die Patienten wurden gebeten, morgens nüchtern zur Untersuchung zu erscheinen. Vor der Injektion des Radiotracers wurde der Blutglukosegehalt der Patienten gemessen. Den Patienten wurde für die PET/CT-Untersuchung ^{18}F -FDG-Tracer intravenös injiziert. Die mittlere Dosis lag bei 350 ± 23 MBq (Median 355 MBq, Spannweite 290–386 MBq). Die mittlere Uptake-Zeit der PET/MR-Untersuchung lag bei 122 ± 13 min

(Median 120 min, Spannweite 101–187 min). Die PET/MR-Untersuchung erfolgte an einem 3 Tesla-Ganzkörper-PET/MR-Hybridgerät (Biograph mMR, Siemens Healthcare, Erlangen), das MRT und PET simultan aufzeichnet.

3.2.1. ^{18}F -FDG-PET Untersuchungsprotokoll

Für die Positronen-Emissions-Tomographie wurden je nach klinischer Fragestellung und Körpergröße des Patienten bis zu 6 Bettpositionen aufgenommen. Die Aufnahmedauer betrug 6 Minuten pro Bettposition. Die PET-Dateien wurden mithilfe eines iterativen Algorithmus berechnet (OSEM, ordered-subset expectation maximization; 3 Iterationen, 21 Subsets, Gauss-Filter 3 mm Matrixgröße $256 \times 256 \times 127$, Voxelgröße $2,8 \text{ mm} \times 2,8 \text{ mm} \times 2,0 \text{ mm}$). Die Schwächungskorrektur erfolgte nach einem segmentierungsbasierten Verfahren des Herstellers nach Fett-Wasser-Trennung (Martinez-Moller 2009), durchgeführt mit einer koronaren 3D T1-Sequenz mit der in Kapitel 1.2.2 beschriebenen Dixon-basierten Fett-Wasser-Trennung.

3.2.2. MR-Protokoll

Die Sequenzparameter waren wie folgt: Repetitionszeit (Time of Repetition, TR) 3,6 ms, Echozeit (Time of Echo, TE): TE_1 1,23 ms, TE_2 2,46 ms; Flipwinkel 10° ; Bandbreite 965 Hz/Pixel; Matrixgröße 79×192 ; Voxelgröße $2,6 \times 2,6 \times 2,0 \text{ mm}^3$; 128 Schichten; Beschleunigungsfaktor: 2; Aufnahmezeit (Time of Acquisition, TA) 19 s. Diese Sequenz wurde sowohl für die Dixon-basierte Fett-Wasser-Separation als auch für die MR-basierte Schwächungskorrektur verwendet.

3.3. Auswertung der Bilddaten

Die Auswertung der Bilddaten erfolgte an einem Computerarbeitsplatz der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Die Datensätze aus PET und MRT wurden hierfür in dieselbe räumliche Orientierung und Auflösung gebracht und miteinander verknüpft. Die Bilder der verschiedenen Modalitäten (Dixon-Fett-MR, Dixon-Wasser-MR, ^{18}F -FDG-PET) wurden unter Verwendung eines für die

Bildauswertung konfigurierter Matlab-Programms (Imagine 1.2, Matlab Central File Exchange, The MathWorks Inc., Matwick, USA) ko-registriert und synchron nebeneinander auf dem Bildschirm dargestellt (siehe Abbildung 2).

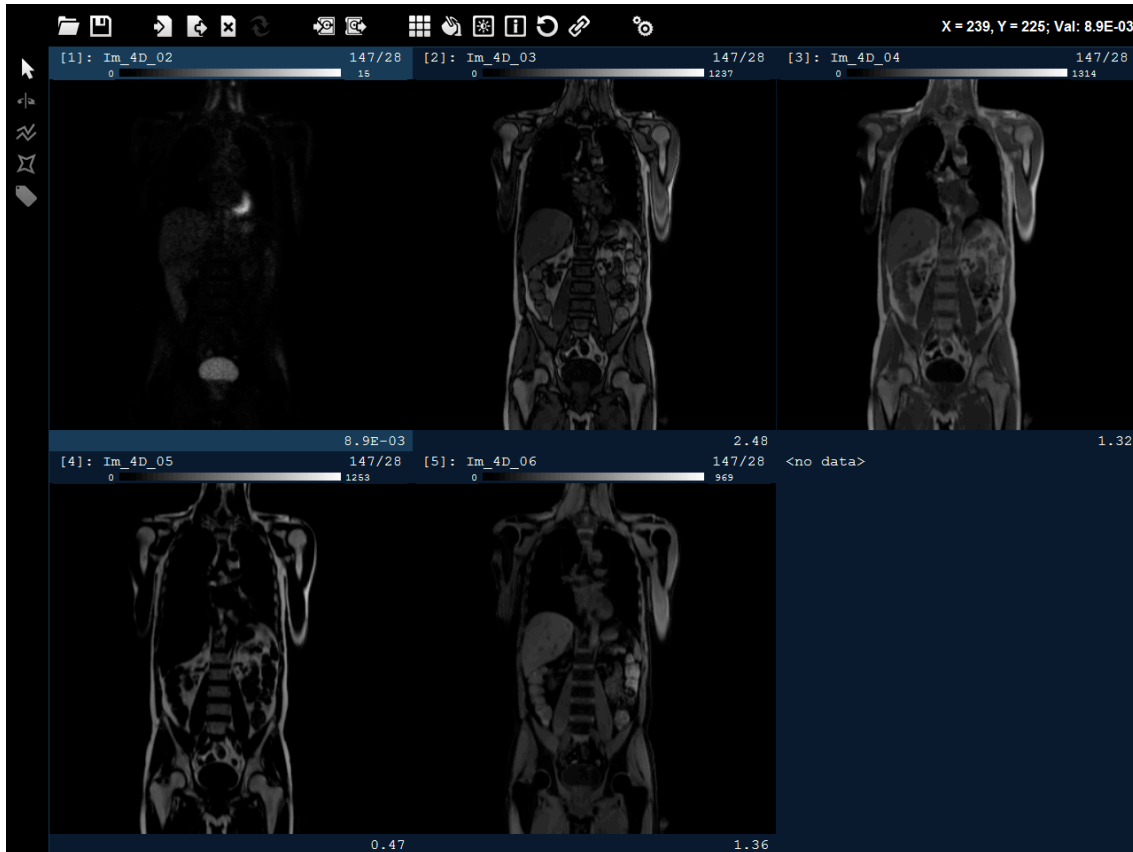


Abbildung 2: Imagine-Benutzeroberfläche. Koronare Darstellung eines Beispielpatienten. Im Uhrzeigersinn von links oben: PET, opp-Phase der Dixon-Sequenz, in-Phase der Dixon-Sequenz, berechnetes Fettbild, berechnetes Wasserbild.

Zunächst erfolgte eine erste qualitative Sichtung aller Patientendatensätze, um Datensätze mit Artefakten auszuschließen (siehe Abbildung 3).

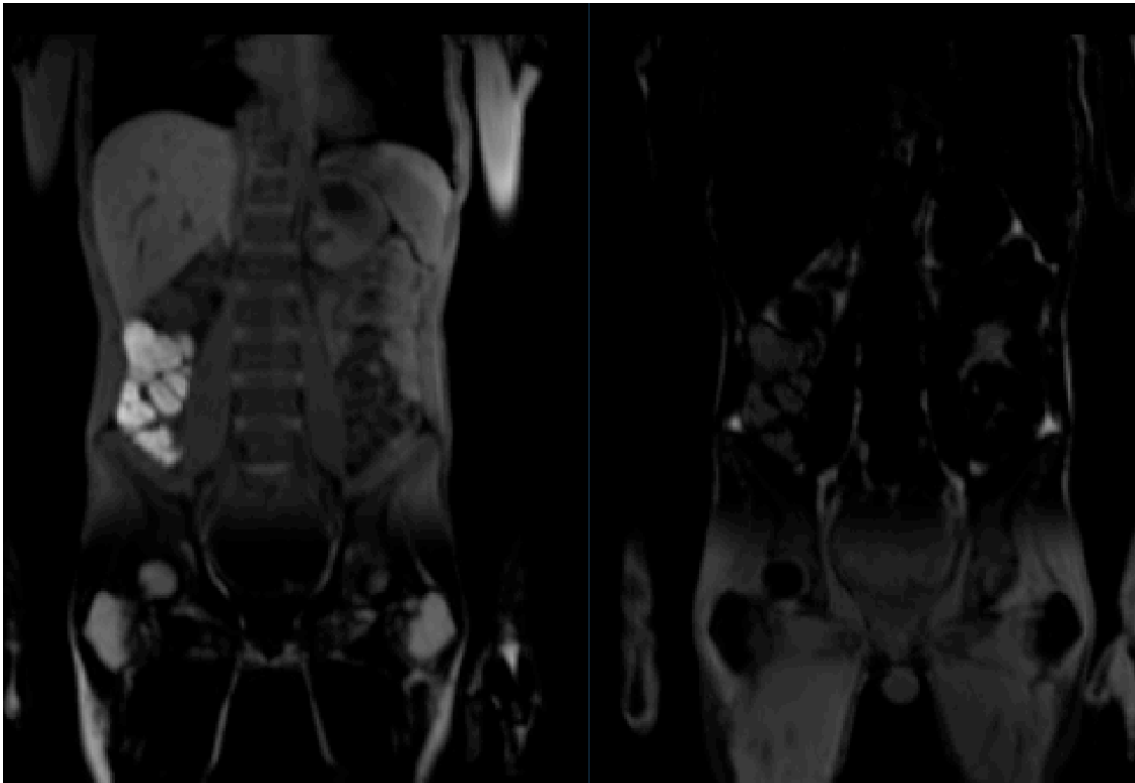


Abbildung 3: Beispiel für ein Fett-Wasser-Flip-Artefakt. Fehlkodierung von Fett- und Wassersignal mit Umschlag in etwa auf Höhe des Sakrums

In den übrigen Datensätzen erfolgte die quantitative Auswertung. Hierfür wurden manuell in fünf definierten Skelettregionen insgesamt zehn Volumes of Interest (VOIs) freihändig eingezeichnet: Humerus (jeweils eine VOI in beiden Humerusköpfen), Brustwirbelsäule (jeweils eine VOI in zwei Brustwirbelkörper), Lendenwirbelsäule (jeweils eine VOI in zwei Lendenwirbelkörper), Sakrum (je eine VOI in beide Massae laterales), und Femur (je eine VOI in beide Femurköpfe). Für die Erstellung der VOI wurden in den aufeinanderfolgenden Einzelschichten jeweils planare Regions of Interest (ROIs) in der koronaren Ansicht in die jeweilige Skelettregion eingezeichnet. Durch Kombination der aneinandergrenzenden zweidimensionalen ROIs ergaben sich die für die Auswertung verwendeten dreidimensionalen Volumes of Interest (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5). Die Einzeichnung der ROI erfolgte jeweils in den koronaren opposed-Phase Dixon-Sequenz. Die ROI wurde dann durch das Auswerteprogramm automatisch auf den PET-Datensatz übertragen.

Um eine repräsentative Stichprobe zu gewährleisten, wurden die VOIs innerhalb des Knochens so groß wie möglich eingezeichnet. Dabei wurde darauf geachtet, dass

keine Kortikalis mit in der VOI enthalten war. Zwei Datensätze wurden ausgeschlossen, weil makroskopisch Knochenmetastasen in den für die ROI-Einzeichnung definierten Regionen erkennbar waren.

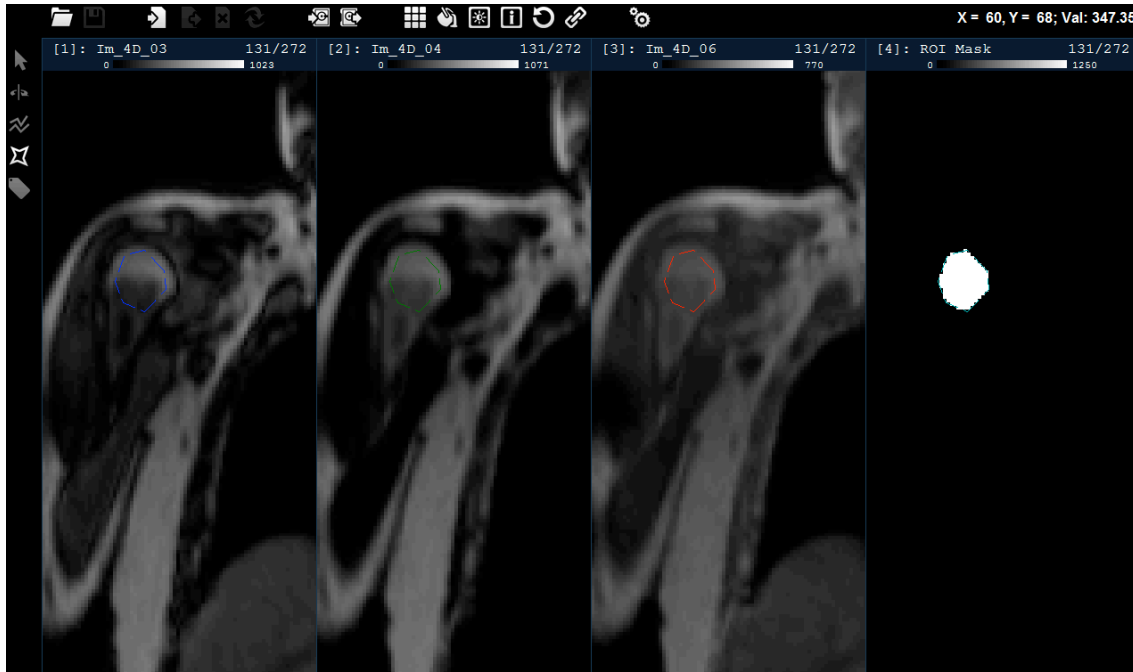


Abbildung 4: ROI-Platzierung im Humeruskopf rechts.

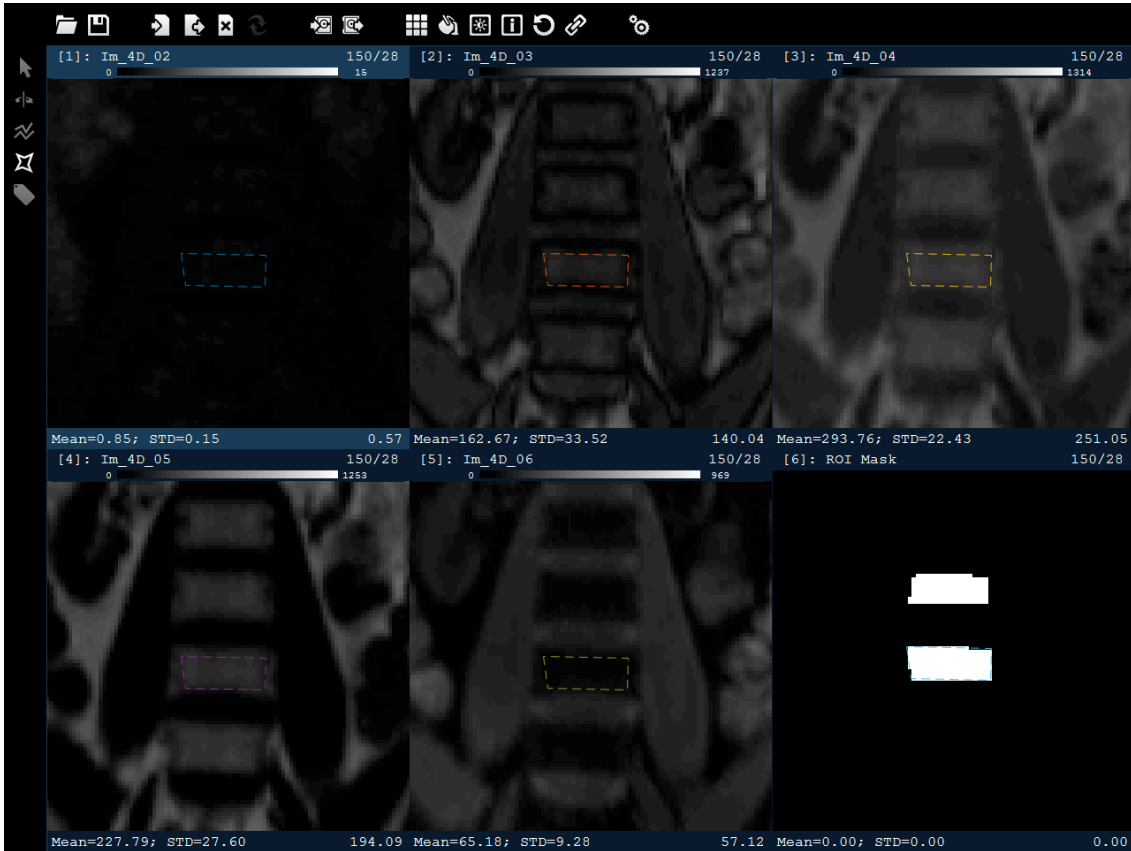


Abbildung 5: ROI-Platzierung in der LWS. Das zuvor eingezeichnete VOI ist mit abgebildet (untere Reihe, ganz rechts).

3.4. Datenanalyse

Die synchrone Aufnahme von MRT und PET liefert simultan akquirierte, zusammengehörige Messwerte korrespondierender Voxel. Die Berechnung des Fettanteils der Voxel erfolgte dabei durch die oben beschriebene Methode nach Dixon. Aus den in jedem Datensatz markierten VOIs wurden automatisiert durch das Matlab-Programm Mittelwerte für den Fettanteil und den standardized uptake-value (SUV) sowie das Volumen jeder einzelnen VOI ausgelesen und in eine Microsoft Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2003, Microsoft Corporation, Redmond, USA) übertragen.

3.4.1. Statistische Auswertung mit JMP

Die statistische Analyse wurde mithilfe der Statistik-Software JMP (Version 11.2; SAS Institute, Cary, USA) durchgeführt. Die Daten von mittlerem Fettanteil und mittlerem SUV (SUV_{mean}) wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Ein niedriger p-Wert des Tests führt zur Ablehnung der Hypothese, dass die Daten normalverteilt sind (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$).

Als zentrale Fragestellung wurde untersucht, ob und wie der Fettanteil mit der Stoffwechselaktivität des Knochenmarks der definierten Skelettregionen korreliert. Es wurde zudem untersucht, ob Zusammenhänge zwischen Fettanteil beziehungsweise SUV_{mean} der einzelnen Skelettregionen zu Patientenalter, BMI, TSH-Spiegel, sowie, falls stattgehabt, dem Abstand der Chemotherapie zur Untersuchung (in Monaten), bestehen. Darüber hinaus wurde analysiert, ob geschlechtsspezifische Unterschiede von Fettanteil und SUV_{mean} in den vordefinierten Regionen vorlagen. Basierend auf den Nüchtern-Blutglukosewerten wurde eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen vorgenommen. Erstens: Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus und mit einem Nüchtern-Blutzuckerspiegel bis 125mg/dl (Gruppe BZ1, n=64). Zweitens: Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus oder einem Nüchtern-Blutzuckerspiegel über 125 mg/dl (Gruppe BZ2, n=38). Es wurde untersucht, ob sich diese beiden Gruppen hinsichtlich des Fettanteils beziehungsweise des SUV_{mean} in den Skelettregionen unterscheiden.

Die Patienten wurden in die Gruppen mit (n=48) und ohne (n=54) je stattgehabter Chemotherapie eingeteilt und es wurde untersucht, ob sich die beiden Gruppen hinsichtlich Fettanteil und SUV_{mean} in den definierten Skelettregionen unterscheiden. Die Patienten mit stattgehabter Chemotherapie wurden nochmals in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem ob der Abstand zwischen der letzten Chemotherapie zur Untersuchung weniger als sechs Monate („Chemo<6“, n=23) oder mehr als sechs Monate („Chemo>6“, n=25) betragen hatte und entsprechend miteinander verglichen. Für die Analyse von Korrelationen wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet (Spearman's ρ). Als statistischer Test zur Erfassung möglicher Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test verwendet.

Beim mehrfachen Testen, wie es hier vorgenommen wurde, wird die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler erster Art erhöht, das heißt, dass eine Hypothese als statistisch signifikant angenommen wird, obwohl das Ergebnis zufällig zustande kommt. Deshalb muss das Signifikanzniveau α angepasst werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die eher konservative Korrektur nach Bonferroni verwendet, bei der das Signifikanzniveau α durch die Anzahl der Tests geteilt wird (Curtin 1998, Shi 2012).

3.4.1.1. Mehrfach untersuchte Patienten

Zwei Patienten wurden im Studienzeitraum mehrfach untersucht. Eine Patientin mit Ovarial-Karzinom, E.K., wurde dreimal untersucht; die zweite und dritte Untersuchung folgte drei bzw. sieben Monate nach der ersten Untersuchung. Während der ersten beiden Untersuchungen erhielt die Patientin Chemotherapie; beim dritten Untersuchungstermin lag die letzte Chemotherapie drei Monate zurück. Ein Patient mit Dünndarm-Karzinom, U.D., wurde zweimal innerhalb von 4 Monaten untersucht. Beim ersten Untersuchungstermin bekam der Patient keine Therapie; zum zweiten Termin erhielt der Patient Chemotherapie. Bei diesen Patienten wurden die zeitliche Änderung des Fettgehalts und der Stoffwechselaktivität zwischen den Untersuchungsterminen gesondert untersucht.

4. Ergebnisse

4.1. Qualität der Daten

4.1.1. Ausschluss von Datensätzen

Aus der statistischen Auswertung mussten insgesamt elf Datensätze ausgenommen werden. Dabei mussten fünf Datensätze aufgrund von Fett-Wasser-Flip-Artefakten ausgeschlossen werden (siehe Abbildung 3), die eine exakte quantitative Erfassung des Fett- respektive Wassersignal-Anteils nicht erlauben. Drei Datensätze von zwei Patienten, die im Studienzeitraum mehrmals untersucht worden waren, wurden nicht in die allgemeine Statistik mit einbezogen, aber hinsichtlich der zeitlichen Veränderungen getrennt analysiert. Drei weitere Datensätze wurden aufgrund maligner Veränderungen ausgeschlossen (Ossäre Metastasen, n=2, Morbus Waldenström, n=1).

4.1.2. Vollständigkeit der Daten

Aufgrund der klinisch fokussierten Untersuchungsprotokolle, die unterschiedlich große Scanbereiche beinhalteten, waren nicht für alle Patienten Bilddaten für die fünf vordefinierten Skelettregionen verfügbar. Für die einzelnen Regionen ergibt sich folgende Anzahl an Datensätzen: Humerus: 45; Brustwirbelsäule: 101; Lendenwirbelsäule: 88; Sakrum: 82; Femur: 80.

4.1.3. Volumes of Interest

Die manuell definierten Voxel hatten im Mittel ein Volumen von $13,52 \text{ mm}^3$. Die ausgewählten VOIs im Humerus hatten im Mittel ein Volumen von $21,89 \pm 5,65 \text{ cm}^3$ Standardabweichung (Median $21,34 \text{ cm}^3$ Spannweite $12,78\text{--}37,60 \text{ cm}^3$). In der Brustwirbelsäule waren die VOIs im Mittel $6,56 \pm 2,12 \text{ cm}^3$ (Median $6,23 \text{ cm}^3$, Spannweite $3,38\text{--}13,91 \text{ cm}^3$). Die VOIs der Lendenwirbelsäule maßen im Mittel $13,50 \pm 3,42 \text{ cm}^3$ (Median $12,50 \text{ cm}^3$, Spannweite $8,54\text{--}24,28 \text{ cm}^3$). Im Sakrum waren die VOIs im Mittel $15,32 \pm 3,20 \text{ cm}^3$ (Median $15,18 \text{ cm}^3$, Spannweite $8,17\text{--}23,00 \text{ cm}^3$). Die

VOIs im Femur hatten ein mittleres Volumen von $28,45 \pm 9,58 \text{ cm}^3$ (Median $27,79 \text{ cm}^3$, Spannweite $10,09\text{--}60,76 \text{ cm}^3$).

4.2. Fettanteil der untersuchten Regionen

Beim Testen auf Normalverteilung ergab sich, dass der Fettanteil in den Skelettregionen Humerus, Brustwirbelsäule und Femur nicht normalverteilt war (Shapiro-Wilk-p-Wert = $<0,0001$; $0,0013$ bzw. $0,0005$); die entsprechenden Daten für die Regionen Lendenwirbelsäule und Sakrum waren normalverteilt ($p=0,1528$ bzw. $0,1943$).

Der Fettanteil aller untersuchten Regionen war am höchsten im Humerus, (Mittelwert \pm Standardabweichung: $93 \pm 8 \%$; Median 96% ; Spannweite $55\text{--}99 \%$), gefolgt von der Region des Femurs ($90 \pm 5 \%$; Median 90% ; Spannweite $69\text{--}98 \%$). Danach folgten die Regionen Sakrum ($76 \pm 10 \%$; Median $76,5 \%$; Spannweite $42\text{--}96 \%$) und LWS ($65 \pm 14 \%$; Median 66% ; Spannweite $28\text{--}96 \%$). Am niedrigsten war der Fettanteil in der BWS ($53 \pm 13 \%$; Median 55% ; Spannweite $8\text{--}76 \%$). Ein Boxplot für die Verteilung des Fettanteils findet sich in Abbildung 6.

4.3. ^{18}F FDG-Aufnahme der untersuchten Regionen

Der SUV_{mean} in Humerus und Brustwirbelsäule war nicht normalverteilt (Shapiro-Wilk-p-Wert = $<0,0001$ bzw. $0,0041$), der SUV_{mean} in den Regionen Lendenwirbelsäule, Sakrum und Femur hingegen schon (p-Werte $0,1138$; $0,6604$ bzw. $0,3319$).

Die FDG-Aufnahme repräsentiert durch den SUV_{mean} war mit $1,77 \pm 0,56$ am höchsten in der Brustwirbelsäule (Median $1,74$; Spannweite $0,19\text{--}4,08$; $n=101$). Am zweithöchsten war sie in der Lendenwirbelsäule ($1,45 \pm 0,48$; Median $1,45$, Spannweite $0,20\text{--}2,83$; $n=88$). Niedriger war der SUV_{mean} im Sakrum ($0,97 \pm 0,33$; Median $0,98$; Spannweite $0,09\text{--}1,86$; $n=82$). Die geringste FDG-Anreicherung wurde in Femur ($0,55 \pm 0,20$; Median $0,57$; Spannweite $0,05\text{--}1,03$; $n=80$) und Humerus gemessen ($0,49 \pm 0,27$; Median $0,44$; Spannweite $0,23\text{--}1,90$; $n=45$). Abbildung 6 veranschaulicht die Verteilung der Messwerte für die Tracer-Aufnahme anhand von Boxplots.

Fettanteil und SUV_{mean} nach Regionen

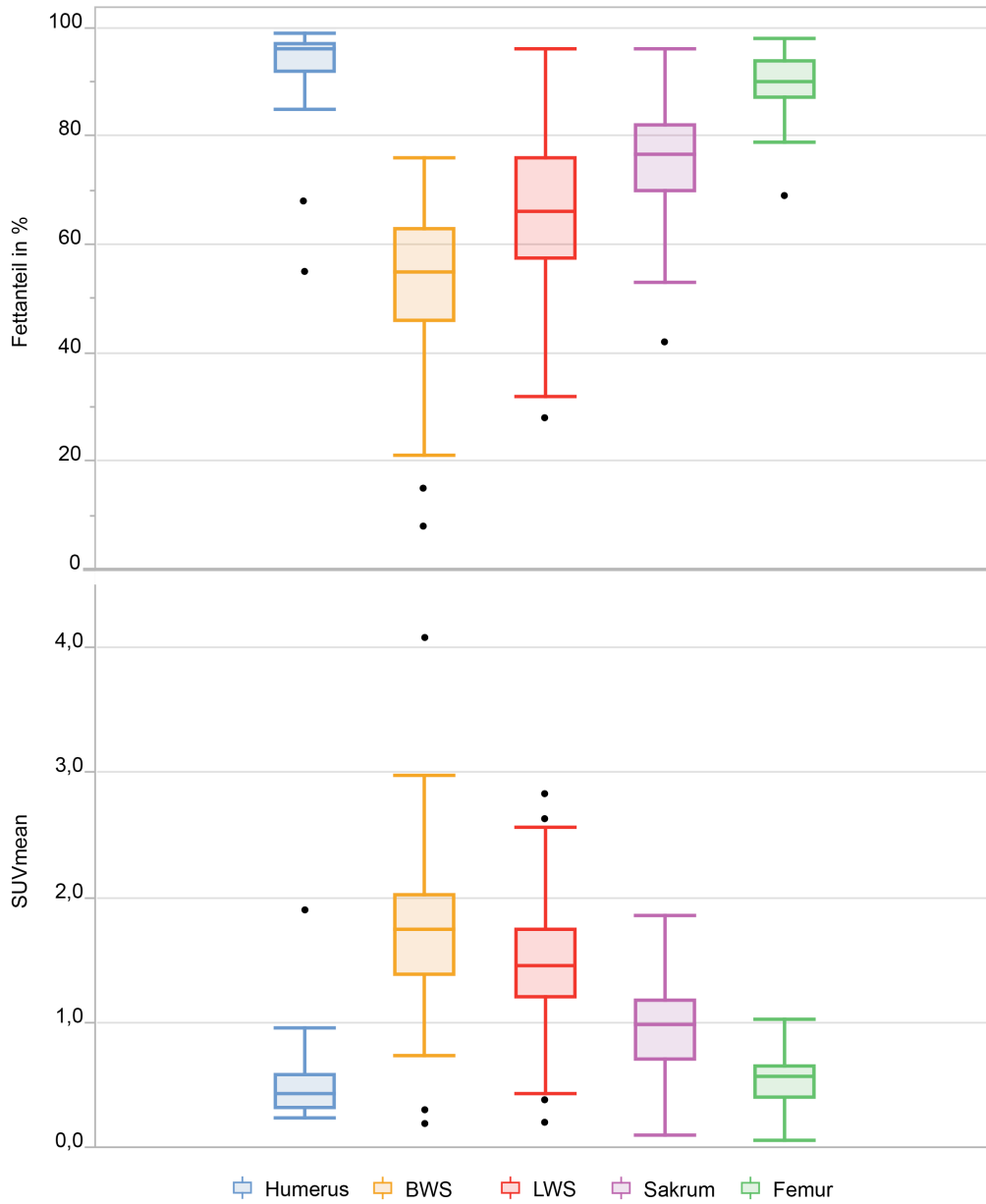


Abbildung 6: Boxplots für die Verteilung der Messwerte zu Fettanteil sowie zum SUV_{mean} für die fünf untersuchten Regionen. Whisker für die 25. Perzentile. Punkte für Ausreißer.

4.4. Korrelation von Fettsignal und FDG-Aufnahme

Bei der Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den Fettanteilen der Einzelregionen untereinander sowie der SUV der Einzelregionen untereinander fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen den Regionen BWS, LWS und Sakrum. Ebenso fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen den Fettanteilen von Femur und Lendenwirbelsäule sowie Sakrum. Der Fettanteil in Femur und Brustwirbelsäule sowie Femur und Humerus waren tendenziell positiv miteinander korreliert, hierfür ergab sich jedoch keine statistische Signifikanz. Tabelle 2 zeigt die Korrelationen der Fettanteile der Skelettregionen untereinander (Spearmans ρ).

Regionen	BWS mit Humerus	LWS mit Humerus	LWS mit BWS	Sakrum mit Humerus	Sakrum mit BWS	Sakrum mit LWS	Femur mit Humerus	Femur mit BWS	Femur mit LWS	Femur mit Sakrum
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans ρ	0,29	0,12	0,65	0,06	0,45	0,64	0,42	0,24	0,32	0,52
p-Wert (signifikant wenn $<0,005$)	0,0527	0,5090	$<,0001^*$	0,7694	$<,0001^*$	$<,0001^*$	0,0372	0,0343	0,0039*	$<,0001^*$

Tabelle 2: Korrelation des Fettanteils der Einzelregionen untereinander. * signifikant

Bei der Analyse des Zusammenhangs der SUV_{mean} -Werte der untersuchten Regionen untereinander zeigte sich, dass – ausgenommen die Region Humerus – die SUV_{mean} -Werte aller Regionen zueinander in einer signifikanten, positiven Korrelation stehen (Tabelle 3).

Regionen	BWS mit Humerus	LWS mit Humerus	LWS mit BWS	Sakrum mit Humerus	Sakrum mit BWS	Sakrum mit LWS	Femur mit Humerus	Femur mit BWS	Femur mit LWS	Femur mit Sakrum
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans ρ	0,21	-0,05	0,64	0,12	0,46	0,66	0,33	0,39	0,46	0,49
p-Wert (signifikant wenn $<0,005$)	0,1690	0,7655	$<,0001^*$	0,5816	$<,0001^*$	$<,0001^*$	0,1114	0,0004*	$<,0001^*$	$<,0001^*$

Tabelle 3: Korrelation des SUV_{mean} der Einzelregionen untereinander. * signifikant

4.5. Regionsbasierte Korrelation von Fettanteil mit FDG-Aufnahme

In allen Regionen bestand eine mittlere bis starke negative, statistisch signifikante Korrelation zwischen Fettanteil und SUV_{mean} (siehe Abbildung 7). Tabelle 4 fasst die Korrelationen zwischen Fettanteil (in %) und SUV_{mean} in den untersuchten Regionen zusammen.

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans	-0,77	-0,45	-0,59	-0,71	-0,69
p-Wert (signifikant wenn <0,01)	<,0001*	<,0001*	<,0001*	<,0001*	<,0001*

Tabelle 4: Korrelation zwischen Fettanteil und SUV_{mean} in den untersuchten Regionen. * signifikant.

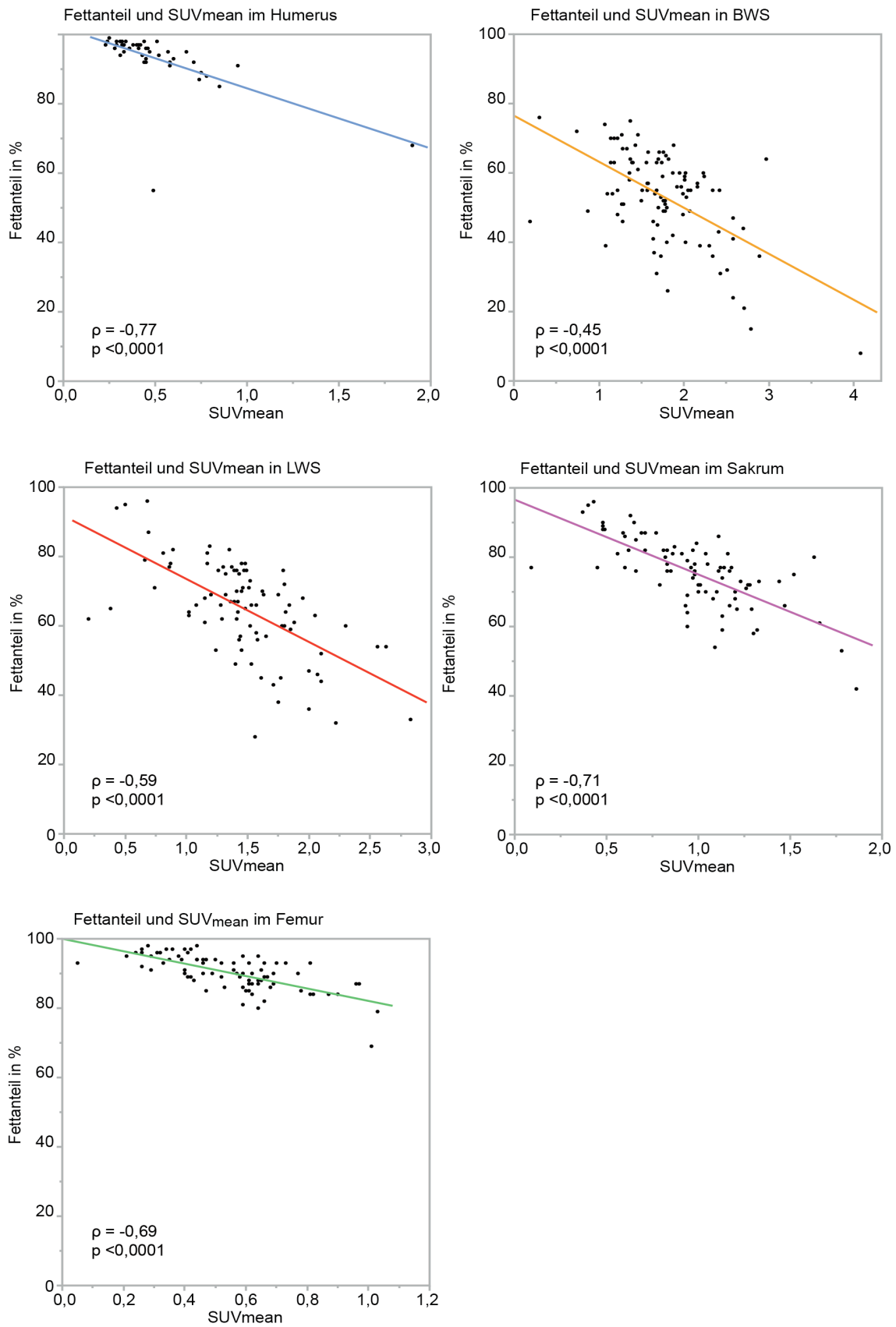


Abbildung 7: Regionsbasierte Korrelation zwischen Fettanteil und FDG-Aufnahme

4.6. Zusammenhang von Alter und Fettanteil bzw. FDG-Aufnahme

Abbildung 8 zeigt die Verteilung des Knochenmarkfettanteils in Abhängigkeit vom Patientenalter getrennt nach Skelettregion. Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Korrelationsanalyse zwischen Alter und Fettanteil. Das Alter korrelierte signifikant mit dem Fettanteil in Lendenwirbelsäule ($\rho = 0,33$; p-Wert = 0,0019) und Sakrum ($\rho = 0,40$; p-Wert = 0,0002). Während für das Knochenmark in Femur- und Humerusköpfen keine Korrelation ersichtlich ist, erkennt man in der BWS die Tendenz, dass höherer Fettanteil und höheres Alter miteinander in Beziehung stehen. Diese Korrelation ist jedoch unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur statistisch nicht signifikant.

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans ρ	0,02	0,25	0,33	0,40	0,13
p-Wert (signifikant wenn $<0,01$)	0,8850	0,0108	0,0019*	0,0002*	0,2588

Tabelle 5: Korrelation von Patientenalter mit Fettanteil nach Region. * signifikant.

Abbildung 8 zeigt die Verteilung der Stoffwechselaktivitäten in Abhängigkeit vom Patientenalter getrennt nach Skelettregion. Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Korrelationsanalyse zwischen Alter und Stoffwechselaktivität in den Einzelregionen. Es konnte in keiner Skelettregion eine signifikante Korrelation von Alter mit dem SUV_{mean} festgestellt werden.

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans ρ	0,15	-0,06	0,00	-0,15	0,22
p-Wert (signifikant wenn $<0,01$)	0,3395	0,5108	0,9950	0,1827	0,0546

Tabelle 6: Korrelation von Patientenalter mit SUV_{mean} nach Region. * signifikant.

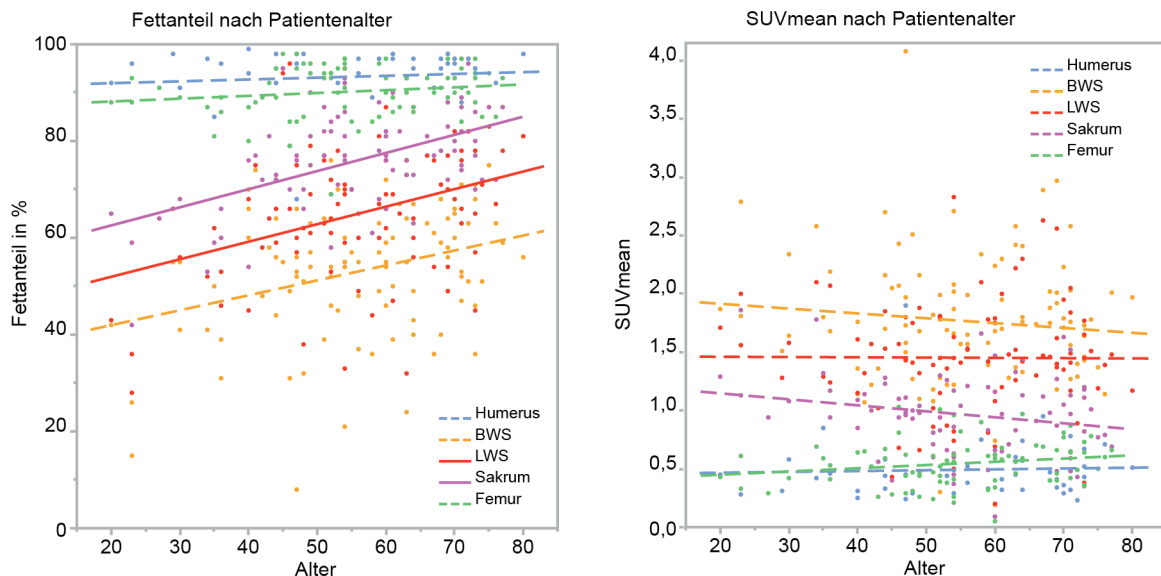


Abbildung 8: Korrelation von Patientenalter mit Fettanteil und SUV_{mean} in den einzelnen Regionen

4.7. Korrelation von Blutglukosespiegel mit Fettanteil und FDG-Aufnahme

In allen definierten Regionen fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Blutglukosespiegel und dem Fettanteil (Tabelle 7).

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans ρ	-0,19	-0,06	-0,08	-0,03	-0,21
p-Wert (signifikant wenn <0,01)	0,2257	0,5531	0,4347	0,7644	0,0598

Tabelle 7: Korrelation von Blutglukosespiegel mit Fettanteil nach Region. * signifikant

In den Regionen Humerus, LWS und Femur zeigte sich eine Tendenz zu höherem SUV bei höheren Blutzuckerspiegeln. Die Korrelation war jedoch in keiner der Regionen statistisch signifikant (Tabelle 8).

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans ρ	0,34	0,12	0,23	0,17	0,28
p-Wert (signifikant wenn <0,01)	0,0236	0,2199	0,0309	0,1402	0,0117

Tabelle 8: Korrelation von Blutglukosespiegeln mit SUV_{mean} nach Region. * signifikant.

4.8. Vergleich von Patientengruppen mit unterschiedlichem Nüchternblutzucker

Knochenmarkfettgehalt und -stoffwechselaktivität aufgeteilt nach den Patientengruppen mit einem Serumglukosespiegel <125mg/dl und ohne bekannten Diabetes mellitus (BZ1) bzw. mit einem Serumglukosespiegel >125 mg/dl oder bekanntem Diabetes mellitus (BZ2) sind in Abbildung 9 dargestellt. Die beiden Gruppen BZ1 und BZ2 unterschieden sich nicht hinsichtlich des Fettgehalts im Knochenmark (Tabelle 9). Es ergaben sich jedoch Unterschiede hinsichtlich der FDG-Aufnahme im Knochenmark mit signifikant erhöhten SUV_{mean} in LWS und Sakrum bei Patienten der Gruppe BZ 2 (Tabelle 10).

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
BZ1 (Kein DM und BZ ≤ 125 mg/dl)	0,93 [0,90–0,97]	0,54 [0,51–0,57]	0,66 [0,63–0,70]	0,77 [0,74–0,80]	0,91 [0,89–0,92]
BZ2 (DM oder BZ > 125 mg/dl)	0,93 [0,90–0,96]	0,52 [0,47–0,57]	0,62 [0,58–0,67]	0,73 [0,7–0,77]	0,89 [0,86–0,92]
p-Wert (signifikant wenn <0,01)	0,3015	0,6509	0,1240	0,1346	0,2425

Tabelle 9: Vergleich von Fettanteil nach Region zwischen Patienten Gruppe BZ1 und Patientengruppe BZ2 [95%-Konfidenzintervalle]. * signifikant.

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
BZ1 (Kein DM und BZ ≤ 125 mg/dl)	0,43 [0,36–0,49]	1,70 [1,58–1,82]	1,34 [1,22–1,45]	0,89 [0,80–0,98]	0,51 [0,46–0,56]
BZ2 (DM oder BZ > 125 mg/dl)	0,57 [0,41–0,73]	1,87 [1,65–2,09]	1,66 [1,49–1,84]	1,14 [1,02–1,25]	0,62 [0,54–0,70]
p-Wert (signifikant wenn <0,01)	0,0758	0,2199	0,0006*	0,0012*	0,0236

Tabelle 10: Vergleich von SUV_{mean} nach Region zwischen Patienten Gruppe BZ1 und Patientengruppe BZ2 [95%-Konfidenzintervalle]. * signifikant.

Fettanteil und SUVmean BZ1 vs. BZ2

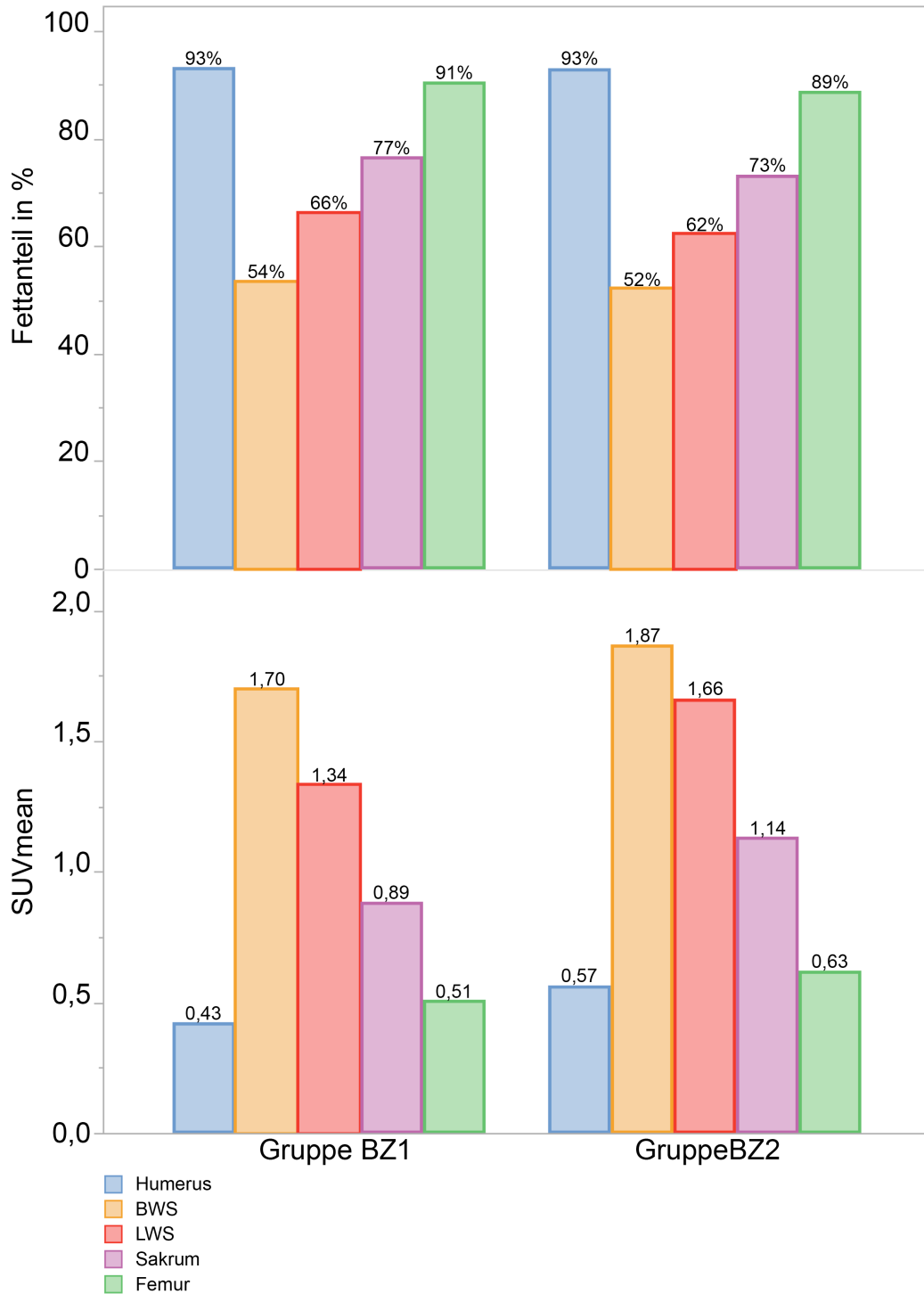


Abbildung 9: Balkendiagramme zur Veranschaulichung der Unterschiede hinsichtlich Fettanteil und SUV_{mean} zwischen Patientengruppen BZ1 (kein Diabetes mellitus und Serumglukose < 125 mg/dl) und BZ2 (mit bekanntem Diabetes mellitus oder Serumglukose > 125 mg/dl).

4.9. Zusammenhang zwischen BMI und Fettanteil bzw. FDG-Aufnahme

Der Body-Mass-Index zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Fettanteil der Knochenmarkregionen (Tabelle 11). Es fand sich jedoch eine mittelstarke, positive und statistisch signifikante Korrelation mit dem SUV_{mean} der Regionen BWS, Sakrum und Femur (siehe Tabelle 12). Fettanteil und SUV in Abhängigkeit des BMI sind in Abbildung 10 dargestellt.

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans ρ	-0,02	-0,11	0,08	-0,15	-0,15
p-Wert (signifikant wenn $<0,01$)	0,8845	0,2701	0,4321	0,1813	0,1973

Tabelle 11: Korrelation von BMI mit Fettanteil nach Region. *signifikant.

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans ρ	0,29	0,37	0,17	0,34	0,50
p-Wert (signifikant wenn $<0,01$)	0,0530	0,0001*	0,1074	0,0015*	$<0,0001^*$

Tabelle 12: Korrelation von BMI mit SUV_{mean} nach Region. *signifikant.

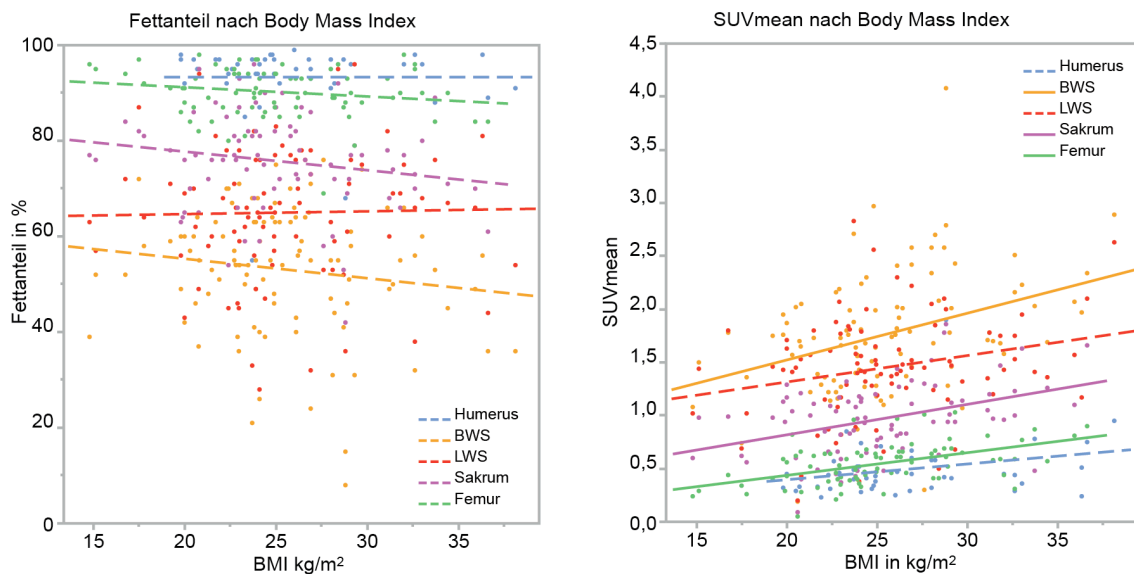


Abbildung 10: Fettanteil und SUV_{mean} in Korrelation zum BMI der Patienten. Der SUV_{mean} in BWS, Sakrum und Femur korreliert signifikant mit dem BMI (durchgezogene Linien).

4.10. Korrelation von TSH-Spiegel mit Fettanteil bzw. FDG-Aufnahme

Für die Korrelation mit dem TSH-Spiegel wurde ein Patient mit Schilddrüsen-Karzinom und einem TSH-Wert von 49,9 mU/l ausgeschlossen. Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation von TSH-Spiegeln und Fettanteil gezeigt werden, obgleich eine Tendenz zum inversen Zusammenhang in Sakrum und Femur bestand.

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans ρ	-0,09	-0,09	-0,14	-0,19	-0,24
p-Wert (signifikant wenn $<0,01$)	0,5412	0,3959	0,1837	0,0902	0,0358

Tabelle 13: Korrelation von TSH mit Fettanteil nach Region. *signifikant.

Bei der Analyse der Korrelation von TSH-Spiegeln mit SUV_{mean} nach Region zeigte sich für LWS, Sakrum und Femur eine Tendenz zu höheren FDG-Aufnahmen bei höheren TSH-Werten mit statistischer Signifikanz im Sakrum (siehe Abbildung 11).

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans ρ	0,17	0,01	0,23	0,37	0,24
p-Wert (signifikant wenn $<0,01$)	0,2822	0,9219	0,0292	0,0008*	0,0357

Tabelle 14: Korrelation von TSH mit SUV_{mean} nach Region. *signifikant.

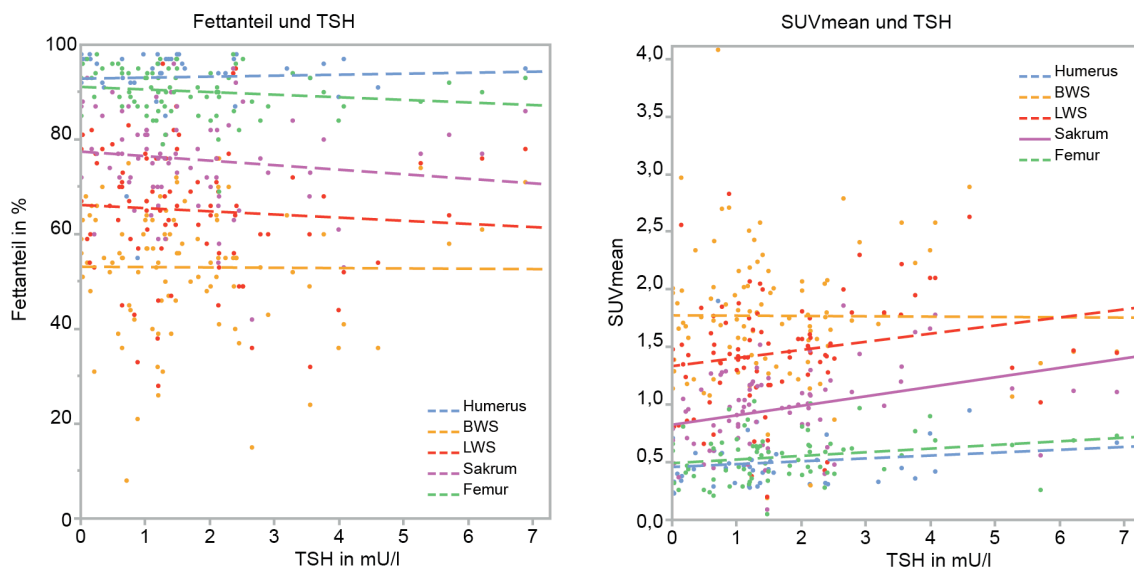


Abbildung 11: Korrelation von TSH mit Fettanteil und SUV_{mean} der einzelnen Regionen. Signifikante positive Korrelation zwischen TSH und SUV_{mean} im Sakrum (durchgezogene Linie).

4.11. Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Zwischen Männern und Frauen des Kollektivs bestand kein signifikanter Unterschied in den Fettanteilen der Regionen Humerus, Brustwirbelsäule, Lendenwirbelsäule und Sakrum. Es fand sich jedoch ein statistisch signifikanter Geschlechtsunterschied im Fettanteil des Femurkopfes mit signifikant höherem Fettanteil bei Männern (im Mittel 92% bei den Männern gegenüber 89 % bei den Frauen, siehe Tabelle 15).

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Männer	95 [94–96]	52 [48–55]	64 [59–69]	75 [72–79]	92 [91–94]
Frauen	90 [83–96]	55 [51–58]	66 [62–69]	76 [73–79]	89 [87–90]
p-Wert (signifikant wenn <0,01)	0,0654	0,1942	0,5930	0,8338	0,0006*

Tabelle 15: Vergleich von Fettanteil in % nach Region zwischen männlichen und weiblichen Patienten [95%-Konfidenzintervalle]. *signifikant.

Im Vergleich von SUV_{mean} zwischen den beiden Geschlechtergruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in allen Regionen. Im Knochenmark des Femur wurden bei Männern tendenziell niedrigere SUV-Werte gemessen als bei Frauen. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Männer	0,44 [0,38–0,50]	1,83 [1,68–1,98]	1,44 [1,28–1,60]	0,98 [0,86–1,10]	0,49 [0,43–0,55]
Frauen	0,58 [0,37–0,79]	1,70 [1,53–1,86]	1,46 [1,39–1,59]	0,95 [0,86–1,04]	0,59 [0,53–0,65]
p-Wert (signifikant wenn <0,01)	0,2499	0,2426	0,9335	0,7620	0,0116

Tabelle 16: : Vergleich von SUV_{mean} nach Region zwischen männlichen und weiblichen Patienten [95%-Konfidenzintervalle]. *signifikant.

Die beiden Gruppen waren hinsichtlich des Alters nicht signifikant verschieden. Das mittlere Alter der in die Datenanalyse eingeschlossenen Männer betrug $55,0 \pm 14,4$ Jahre, das der Frauen $56,6 \pm 12,9$ Jahre ($p = 0,2846$).

4.12. Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Chemotherapie

Beim Vergleich zwischen Patientengruppen mit und ohne Chemotherapie in der Anamnese zeigte sich ein signifikant höherer Anteil von Fett in der Lendenwirbelsäule und im Sakrum bei der Gruppe der Patienten mit stattgehabter Chemotherapie. Diese Gruppe zeigte einen tendenziell niedrigeren Fettanteil im Humerus; der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 12 und Tabelle 17).

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Ohne Chemotherapie	95 [94–96]	52 [48–55]	61 [56–65]	72 [69–76]	90 [88–92]
Mit Chemotherapie	89 [81–96]	55 [51–59]	69 [66–73]	79 [76–82]	91 [89–92]
p-Wert (signifikant wenn <0,01)	0,0279	0,1960	0,0023*	0,0025*	0,5293

Tabelle 17: Vergleich von Fettanteil in % nach Region zwischen Patienten mit und ohne Chemotherapie [95%-Konfidenzintervalle]. *signifikant.

Im Vergleich der SUV_{mean} -Werte bei Patienten mit und ohne je stattgehabter Chemotherapie zeigte sich ebenso in den Regionen Lendenwirbelsäule und Sakrum ein signifikanter Unterschied: Patienten mit Chemotherapie in der Anamnese hatten im Mittel einen niedrigeren SUV_{mean} -Wert. Der tendenziell höhere SUV_{mean} -Wert dieser Patientengruppe im Humerus und der niedrigere SUV_{mean} -Wert in der Brustwirbelsäule waren nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 12 und Tabelle 18).

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Ohne Chemotherapie	0,43 [0,37–0,49]	1,86 [1,72–2,00]	1,60 [1,46–1,75]	1,11 [1,00–1,22]	0,56 [0,50–0,62]
Mit Chemotherapie	0,65 [0,40–0,89]	1,66 [1,49–1,83]	1,31 [1,17–1,44]	0,84 [0,76–0,93]	0,53 [0,47–0,60]
p-Wert (signifikant wenn <0,01)	0,0127	0,0285	0,0025*	0,0005*	0,7355

Tabelle 18: Vergleich von SUV_{mean} nach Region zwischen Patienten mit und ohne Chemotherapie [95%-Konfidenzintervalle]. *signifikant.

Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Alters nicht signifikant voneinander. Das mittlere Alter der 54 Patienten ohne Chemotherapie betrug 55,3 Jahre (Standardabweichung \pm 15,5 Jahre), das der 48 Patienten mit Chemotherapie 56,3 Jahre (\pm 11,3 Jahre), p-Wert 0,3470.

Fettanteil und SUV_{mean} Chemo 0 vs. Chemo 1

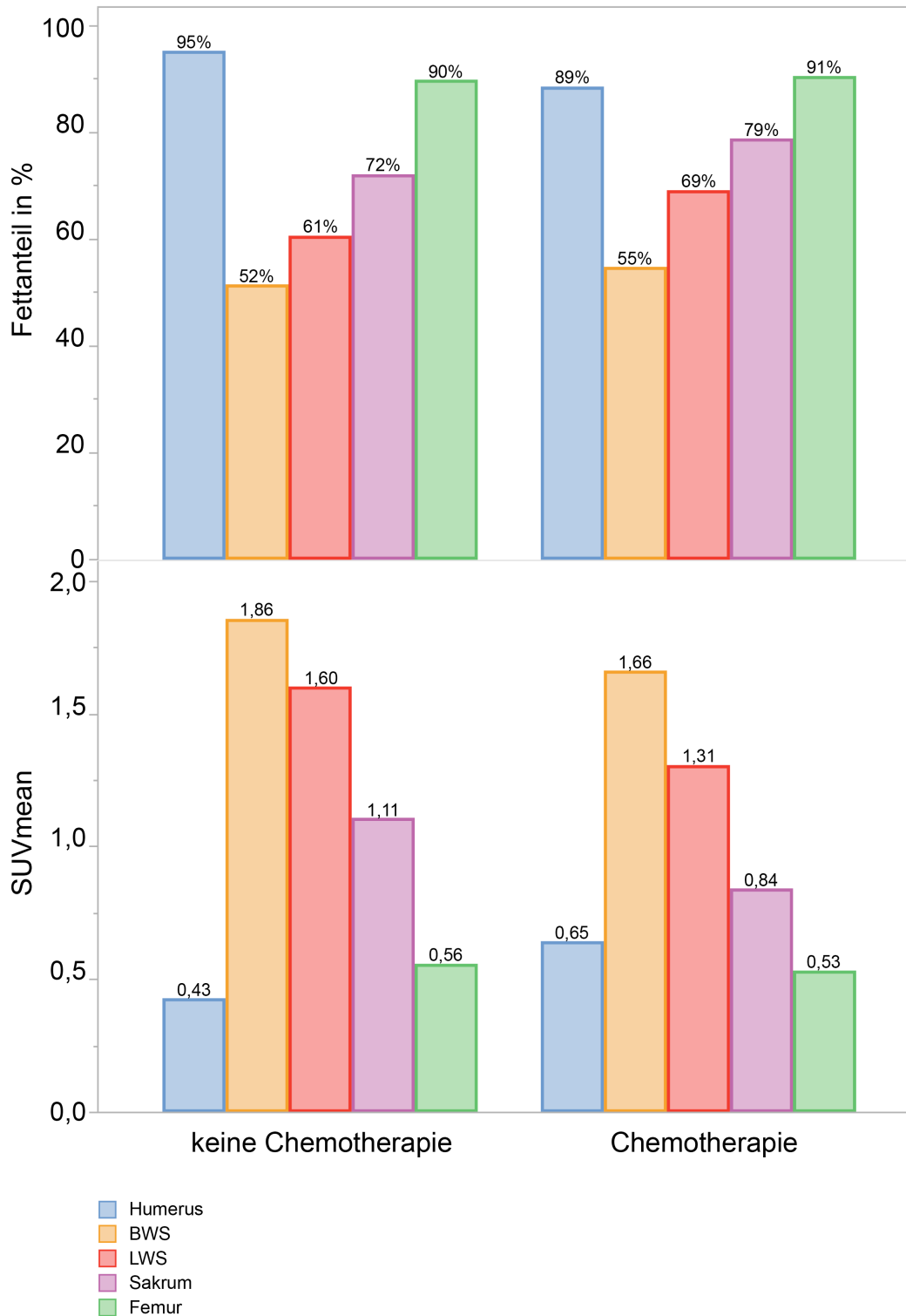


Abbildung 12: Balkendiagramm zur Veranschaulichung des Vergleichs vom Fettanteil und SUV_{mean} zwischen Patienten mit und ohne Chemotherapie.

4.13. Vergleich unterschiedlicher zeitlicher Abstände zur Chemotherapie

Zwischen den beiden Gruppen mit Abstand zur letzten Chemotherapie von weniger bzw. mehr als sechs Monaten (Chemo<6 bzw. Chemo>6) ergab sich hinsichtlich des Fettanteils im Knochenmark der definierten Regionen kein signifikanter Unterschied.

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Abstand Chemo <6 Monate	87 [75–98]	53 [46–60]	70 [65–76]	79 [76–83]	90 [88–93]
Abstand Chemo >6 Monate	93 [87–98]	56 [52–60]	68 [63–73]	79 [74–83]	91 [88–93]
p-Wert (signifikant wenn <0,01)	0,9382	0,8122	0,2284	0,8414	0,7979

Tabelle 19: Vergleich von Fettanteil in % nach Region zwischen Patienten mit Abstand zur Chemotherapie <6 Monate bzw. >6 Monate [95%-Konfidenzintervalle]. *signifikant.

Auch in der Aufnahme von ¹⁸F-FDG gemessen mit dem SUV_{mean} wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt (Tabelle 20).

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Abstand Chemo <6 Monate	0,69 [0,33–1,06]	1,78 [1,46–2,11]	1,31 [1,08–1, 45]	0,86 [0,74–0,99]	0,57 [0,47–0,68]
Abstand Chemo >6 Monate	0,53 [0,22–0,85]	1,55 [1,40–1,71]	1,30 [1,14–1,47]	0,83 [0,70–0,95]	0,50 [0,42–0,58]
p-Wert (signifikant wenn <0,01)	0,8167	0,2156	0,7248	0,5568	0,2959

Tabelle 20: Vergleich von SUV_{mean} nach Region zwischen Patienten mit Abstand zur Chemotherapie <6 Monate bzw. >6 Monate [95%-Konfidenzintervalle]. *signifikant

4.14. Korrelation von Abstand zu Chemotherapie mit Fettanteil und FDG-Aufnahme

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand zwischen PET/MR-Untersuchung und Zeitpunkt der letzten Chemotherapie (in Monaten) und dem Fettanteil in den vordefinierten Regionen nachgewiesen werden (Tabelle 21).

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans ρ	0,27	0,06	-0,04	0,05	0,10
p-Wert (signifikant wenn $<0,01$)	0,3765	0,6914	0,7867	0,7743	0,5101

Tabelle 21: Korrelation des Abstands zur Chemotherapie mit Fettanteil nach Region. *signifikant.

Tendenziell fanden sich in allen Regionen bei längerem Abstand zu Chemotherapie niedrigere SUV-Werte im Knochenmark. Es ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Tabelle 22).

Region	Humerus	BWS	LWS	Sakrum	Femur
Rangkorrelations-Koeffizient Spearmans ρ	-0,39	-0,23	-0,10	-0,25	-0,27
p-Wert (signifikant wenn $<0,01$)	0,1844	0,1274	0,5327	0,1137	0,0871

Tabelle 22: Korrelation des Abstands zur Chemotherapie mit SUV_{mean} nach Region. *signifikant.

4.15. Mehrfach untersuchte Patienten

Bei beiden mehrfach untersuchten Patienten lagen keine Aufnahmen der Humeri vor. Fettanteil und Stoffwechselaktivität des Knochenmarks beider Patienten sind in Abbildung 13 grafisch dargestellt. Die 61-jährige Patientin E.K. mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms erhielt während der ersten Untersuchung Chemotherapie; beim dritten Termin lag die letzte Chemotherapie drei Monate zurück. Der zweimal untersuchte 49-jährige Patient U.D. mit der Diagnose Dünndarm-Karzinom befand sich während des zweiten Termins unter Chemotherapie. Bei beiden Patienten erkennt man eine Tendenz hin zu niedrigeren SUV_{mean} -Werten im Knochenmark unmittelbar unter Chemotherapie (siehe Abbildung 13).

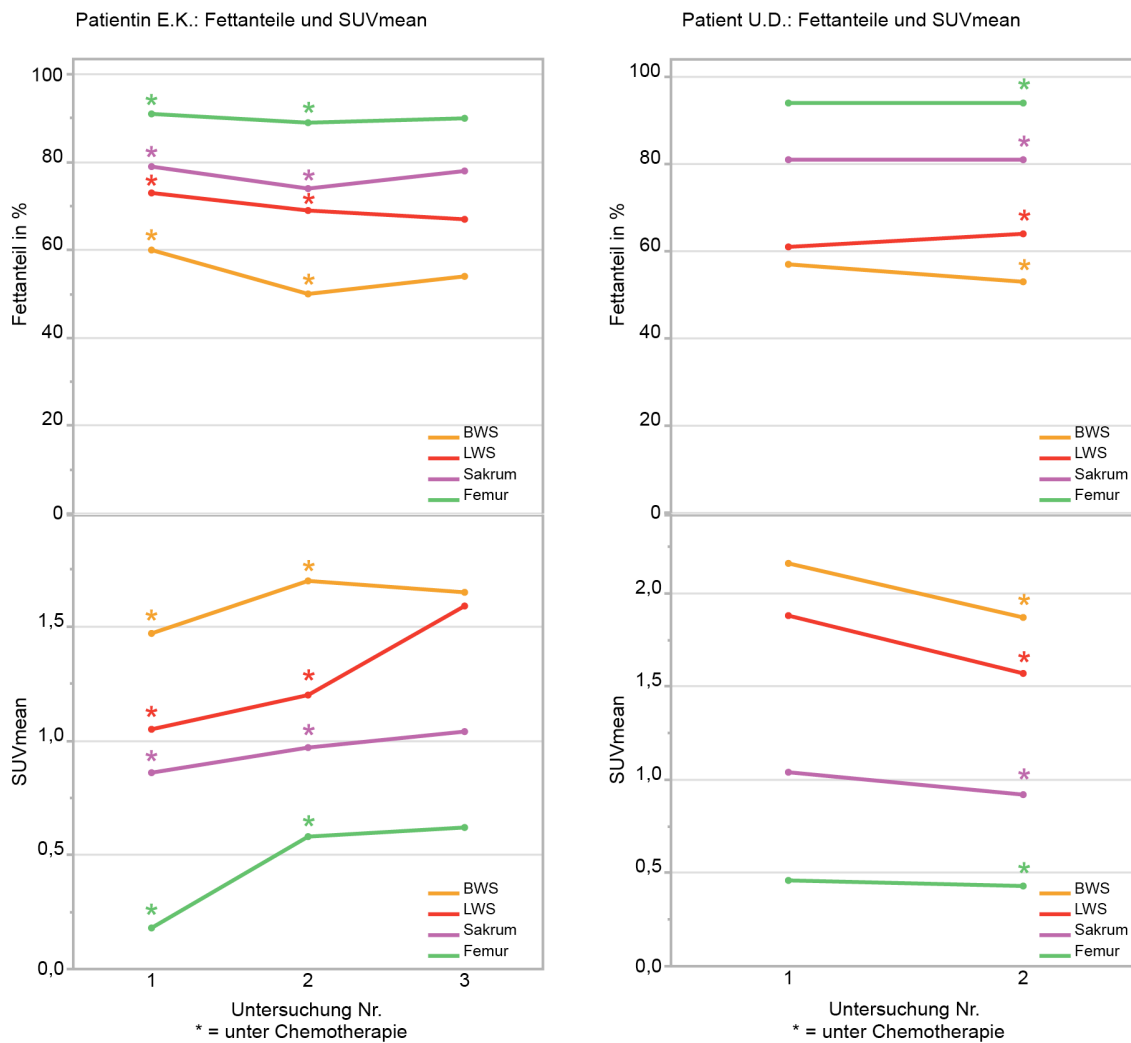


Abbildung 13: Fettanteil und SUV_{mean} in den untersuchten Regionen für die beiden Patienten E.K. und U.D. zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

5. Diskussion

In dieser Studie konnte anhand der Ganzkörper-PET/MR-Aufnahmen von 102 Patienten gezeigt werden, dass die Analyse des Knochenmarks mittels PET/MR eine zuverlässige Beurteilung der Knochenmarkszusammensetzung und eine quantitative Erfassung der Stoffwechselaktivität erlaubt. Durch die Kombination von PET und MRT in einer Hybridmodalität konnten Korrelationen von Stoffwechselaktivität und Knochenmarkszusammensetzung in den identischen Lokalisationen zeitlich simultan erfasst werden. Es fand sich ein typisches Verteilungsmuster des Knochenmarks, mit besonders hohen Fettanteilen in Femur- und Humerusköpfen, und vergleichsweise niedrigen Fettanteilen in den Wirbelkörpern. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten vgl. Bolan et al., Bredella et al., Carmona et al., Vahlensieck et al. (Vahlensieck 2000, Bredella 2009, Bolan 2013, Carmona 2014). Die Analyse zeigt, dass die Stoffwechselaktivität des Knochenmarks innerhalb der fünf definierten Regionen negativ mit dem Fettanteil korreliert. Der Fettanteil im Knochenmark korrelierte positiv mit dem Alter der Patienten. Patienten mit stattgehabter Chemotherapie hatten tendenziell höhere Fettanteile im Knochenmark.

5.1. Qualität und Vollständigkeit der Daten

Die untersuchten Volumes of Interest sind von ihrer Größe vergleichbar mit denen von massenspektroskopischen Studien anderer Autoren, selbst bei den kleinsten VOIs in der Brustwirbelsäule (Basu 2007, Baum 2012). Im Gegensatz zu Biopsien sind mit der hier verwendeten Ganzkörper-PET/MR aussagekräftige Stichproben möglich. Lediglich eine PET/CT könnte durch die bessere Kontrastierung zwischen Knochenkortikalis und Knochenmark eine noch exaktere Markierung der VOIs erlauben (Sambuceti 2012). Mittels PET/CT könnte jedoch im Gegensatz zur MRT keine absolute Quantifizierung des Fettgehalts des Knochenmarks durchgeführt werden.

5.2. Korrelationen der Skelettregionen untereinander

Es konnte gezeigt werden, dass die Fettanteile der Regionen BWS, LWS, Sakrum und Femur miteinander korrelieren. Dies ließ sich für den Humerus nicht feststellen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass in Regionen mit sehr hohen Fettanteilen Unterschiede in der Knochenmarkszusammensetzung schwieriger auszumachen sind (Bredella 2009).

Die SUV-Werte der einzelnen Regionen standen in ähnlicher Weise wie die Fettanteile miteinander in Zusammenhang: die Glukoseaufnahme des Knochenmarks von BWS, LWS, Sakrum und Femur ist miteinander korreliert. Im Humerus könnten die niedrigen absoluten SUV-Werte dazu führen, dass sich eine statistisch signifikante Korrelation mit den anderen Regionen nicht erfassen ließ.

Die Korrelation der Fettanteile bzw. der SUV_{mean} -Werte der einzelnen Regionen untereinander zeigt, dass das Knochenmark eines Patienten in seiner Gesamtheit als Organ verschiedenen Einflüssen ausgesetzt ist, und deutet darauf hin, dass Veränderungen sich auf das gesamte Knochenmark auswirken.

5.3. Fettanteil und SUV der einzelnen Regionen

Die höchsten Fettanteile wurden in Humerus und Femur gemessen, niedrigere Fettanteile im Achsenskelett, insbesondere in der BWS. Dies entspricht dem bekannten Muster der zentripetalen Konversion des Knochenmarks und den Studienergebnissen aus der Literatur, die zeigen, dass sich beim Erwachsenen in peripheren Markräumen fettreiches und im Achsenskelett rotes, blutbildendes Mark befindet (Kricun 1985, Ricci 1990, Blebea 2007). Die in der vorliegenden Studie beobachteten Werte für den Fettanteil des Knochenmarks liegen in einer zur Literatur vergleichbaren Größenordnung (Basu 2007, Bredella 2011, Griffith 2012, Pansini 2014).

Es konnte darüberhinaus die Stoffwechselaktivität des Knochenmarks quantitativ erfasst werden. Hierbei wurde festgestellt, dass diese am höchsten in den untersuchten Regionen ist, welche den niedrigsten Fettgehalt aufweisen, also vordringlich in Brust- und Lendenwirbelsäule sowie im Sakrum. Die Ergebnisse in der LWS ($1,45 \pm 0,48$) stimmen gut mit der Literatur überein. So maß die Arbeitsgruppe

von Blebea et al. in den Lendenwirbelkörpern 1, 3 und 5 von fünf Patienten einen SUV_{mean} von $1,5 \pm 0,3$ (Blebea 2007).

Basu et al. und Blebea et al. verwendeten in ihren Studien zur Analyse der Stoffwechselaktivität des Knochenmarks kein hybrides PET/MR-Gerät, sondern werteten Daten von Patienten aus, die sowohl mittels MRT als auch PET untersucht wurden. Für die getrennte Bestimmung der Aktivität roten und gelben Marks verwendeten sie eine Segmentierungstechnik und gingen davon aus, dass das Fett im Knochenmark dieselbe metabolische Aktivität hat wie subkutanes Fett. Sie bestimmten im Lendenwirbelmark von jeweils 5 Patienten (2 Männer, 3 Frauen) einen volumetrischen Fettmarkanteil und multiplizierten diesen mit dem SUV von Unterhautfett, um eine Gesamtaktivität des gelben Marks im Wirbelkörper zu berechnen. Dieser Wert wurde von der Gesamtaktivität im Wirbelkörper subtrahiert, um auf die Stoffwechselaktivität des roten Marks zu schließen (Basu 2007, Blebea 2007). Dabei wurde ignoriert, dass auch im als rot eingestuften Mark der Anteil an Fettzellen variabel sein kann und vice versa.

Die SUV_{mean} der vorliegenden Studie sind deutlich niedriger als in einer ^{18}F -FDG-PET/CT-Studie von Zincirkeser et al, durchgeführt an 38 gesunden Männern mit einem mittleren Alter von 55,5 Jahren und 32 gesunden Frauen (mittleres Alter 49 Jahre). Von ihnen wird ein SUV_{mean} von 2,4 (Männer) und 2,2 (Frauen) für die BWS sowie 3,0 (Männer) und 2,9 (Frauen) für die LWS angegeben (Zincirkeser 2007). Als wahrscheinlichste Ursache für diese Diskrepanz sind die unterschiedlichen Methoden der Schwächungskorrektur anzusehen, siehe Kapitel 5.11.

5.4. Negative Korrelation zwischen Fettanteil und SUV_{mean}

Die Boxplots der Abbildung 6 illustrieren, dass negative Korrelationen zwischen dem Fettanteil im Knochenmark und der ^{18}F -FDG-Aufnahme bestehen. Die Ergebnisse zeigen für alle Regionen, dass zwischen regionalem Fettanteil und Glukoseaufnahme im Knochenmark eine mittlere bis starke inverse Korrelation besteht, die statistisch signifikant ist.

Dies deutet darauf hin, dass die gemessene Stoffwechselaktivität nicht vom Fettmark, sondern von den Anteilen roten Marks her stammt. Eine Stoffwechselaktivität des Knochenmarkfetts, die höher als die von subkutanem Fett ist, konnte nicht nachgewiesen werden. Dass Knochenmarkfett ähnlich wie braunes Fettgewebe eine erhöhte Stoffwechselaktivität besitzt, wie von Krings et al. vorgeschlagen (Krings 2012), lässt sich basierend auf den vorliegenden Ergebnissen somit nicht bestätigen. Jedoch ist bekannt, dass die Aktivität von braunem Fett deutlichen intraindividuellen, endo- wie exogenen Schwankungen unterliegen kann. Franz et al. konnten in einer retrospektiven Studie zeigen, dass die SUV-Werte in supraklavikulärem, braunem Fett stark intraindividuell schwanken, mit einer medianen Differenz von 91 %, bei einer Spannweite von 10 % bis über 5000 % (Franz 2015). Virtanen et al. beschrieben eine Steigerung der Glukoseaufnahme in braunem Fett bis auf das 15-fache unter Kältestimulation (Virtanen 2009). Orava et al. stellten durch Kältestimulation bei supraklavikulärem braunem Fett eine Steigerung der Glukoseaufnahme um das 12-fache, bei Insulinstimulation eine Steigerung um das 5-fache fest. Dabei war nur die Kältestimulation auch mit einer gesteigerten Perfusion der Fettdepots verbunden, während nur Insulin und nicht Kältestimulation auch die FDG-Aufnahme in viszeralem und subkutanem weißem Fett steigerte (Orava 2011). In der vorliegenden Studie fehlten solche Faktoren zur Stoffwechselanregung, und ob Kältestimulation, Insulingabe oder andere Faktoren auch die Stoffwechselaktivität des Knochenmarkfetts stimulieren können, müsste in einer getrennten Studie untersucht werden. Die Evaluation dieser Einflussfaktoren lag jedoch nicht im Focus der Studie.

5.5. Zusammenhang von Fettanteil und SUV mit Alter

Der Fettanteil im Knochenmark der untersuchten Patienten nahm in den Regionen BWS, LWS und Sakrum mit dem Alter zu. Dies ist im Einklang mit der Literatur (Blebea 2007, Shen 2012). Dass diese Tendenz für das Knochenmark in Humerus- und Femurköpfen nicht festgestellt werden konnte, könnte darauf zurückgeführt werden, dass hier ohnehin auch schon in jungen Jahren sehr hohe Fettanteile zu beobachten sind – ein Zuwachs im Alter wäre dann in absoluten Werten nur schwer statistisch zu

erfassen. Pansini et al. konnten eine Zunahme des Fettgehalts mit dem Alter auch im Femurkopf feststellen. Hierfür wurde eine MR-Spektroskopie der Femurköpfe bei insgesamt 80 gesunden Probanden beider Geschlechter der Altersgruppen 20–30, 30–40, 40–50 und 50–60 Jahre durchgeführt. Die VOIs waren in Femurkopf, Femurhals, Trochanter major und im proximalen Femurschaft lokalisiert (Pansini 2014). Möglicherweise ist hier das noch exaktere Verfahren der MR-Spektroskopie der Dixon-basierten Fett-Wasser-Separation überlegen; auch die etwas andere Lokalisation der VOIs kommt als mögliche Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse in Betracht. Eine Miteinbeziehung von Kindern in den Vergleich mit höheren Altersgruppen könnte entsprechende Veränderungen ebenso hervorheben.

Im Gegensatz zu den altersabhängigen Veränderungen im Fettanteil fand sich kein signifikanter Zusammenhang des Alters mit der Glukoseaufnahme im Knochenmark der untersuchten Regionen. Dies entspricht den Ergebnissen von Sambuceti et al., die keine Abnahme der Aktivität des roten Knochenmarks nachwiesen, sondern eine Abnahme des Gesamtvolumens des roten Marks mit steigendem Lebensalter (Sambuceti 2012). Fan et al. hingegen fanden eine Abnahme der Aktivität des Knochenmarks mit zunehmendem Lebensalter für Femur und Humerus und eine schwache Korrelation des SUV mit höherem Alter im Achsenskelett. Dabei nutzten sie im Gegensatz zur vorgelegten Studie nicht den SUV_{mean} eines bestimmten Abschnitts im Knochenmark, sondern mittelten den SUV_{max} in Regions of Interest, die in PET-Aufnahmen markiert wurden (Fan 2007).

5.6. Zusammenhang von Fettanteil und SUV mit dem Blutzuckerstoffwechsel

Es wurde kein Zusammenhang zwischen Fettanteil und Blutglukosespiegel gefunden, was mit den Ergebnissen der Studie von Baum et al. übereinstimmt, die 13 Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 und 13 gesunde Probandinnen untersuchten, die nach BMI und Alter gematcht waren. Der Fettanteil der Wirbelkörper LWK1–LWK3 wurde spektroskopisch bestimmt. Die Studie konnte keinen Zusammenhang von Knochenmarkfettanteil und Blutglukosespiegel nachweisen, jedoch für die

Diabetikerinnen einen signifikanten Zusammenhang von Knochenmarkfett mit HbA_{1c}-Spiegeln (Baum 2012).

Es ist möglich, den SUV als abhängig vom Blutzuckerspiegel zu betrachten, und eine Korrektur des SUV-Wertes nach Blutzuckerspiegeln vorzunehmen. Die derzeitige Datenlage zur Durchführung einer solchen Korrektur ist nicht einheitlich, so wird sie von einigen Autoren empfohlen (Lindholm 1993, Boellaard 2011, Keramida 2015), von anderen jedoch nicht (Hallett 2001, Paquet 2004). Paquet et al. zeigten, dass die Normalisierung auf die Blutglukose die intrapersonelle Variabilität zwischen zwei Messzeitpunkten erhöht (Paquet 2004). Eine Korrelationsanalyse zwischen Blutglukose und SUV_{mean} wäre nach Korrektur obsolet.

In der vorliegenden Studie wurde eine Tendenz zu höheren SUV_{mean}-Werten bei höheren Blutglukosespiegeln festgestellt, und zwar für die Regionen Humerus, LWS und Femur. Auf einen statistischen Vergleich der Gruppen „bekannter Diabetes mellitus“ (n=11) und „kein bekannter Diabetes mellitus“ wurde aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet. Eine aussagekräftigere Fallzahl ergab sich bei der Bildung zweier folgender Gruppen von Patienten. BZ1: Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus und mit einem Blutglukosespiegel bis 125 mg/dl und BZ2: Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus oder einem BZ über 125 mg/dl. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im SUV_{mean} von LWS und Sakrum: Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus Typ II oder mit einem Nüchtern-Blutzuckerspiegel von >125 mg/dl – der alleine die Diagnose von DM Typ II rechtfertigen kann (American Diabetes Association 2011, Bundesärztekammer (BÄK) 2013) – hatten hierbei eine signifikant höhere Aufnahme von ¹⁸F-FDG im Knochenmark dieser Regionen.

Büsing et al. konnten feststellen, dass höhere Blutglukosespiegel zu signifikant erhöhter Aufnahme von ¹⁸F-FDG in Gehirn und Skelettmuskel führt; sie bemerkten auch einen Trend zu höherer Aufnahme in Leber, Fettgewebe, Lunge, und Milz. Einen Zusammenhang von Blutglukose und Stoffwechselaktivität im Knochenmark konnten sie nicht feststellen (Busing 2013). Durch ein Überangebot an Glukose kann die ¹⁸F-FDG-Aufnahme am Glukosetransporter kompetitiv inhibiert werden (Crippa 1997). Dies trifft jedoch vor allem für die akute Hyperglykämie zu, während Zellen die chronisch hohen Glukoseangeboten ausgesetzt waren, keine stark verringerte

Glukoseaufnahme zeigten (Torizuka 1997). Ein höheres Angebot an Insulin führt zu einer Translokation von GLUT-4 Rezeptoren in die Zellmembranen (Guma 1995). Kubota et al. zufolge steigt die FDG-Aufnahme in den Herz- und Skelettmuskel von Ratten bei Hyperglykämien bis 200 mg/dl, und sinkt erst bei schwerer Hyperglykämie über 200 mg/dl (Kubota 1996). Eine schwere Hyperglykämie über 200 mg/dl (11,1mmol/l) lag bei keinem der Patienten vor. Da die Patienten vor der PET/MR-Untersuchung über Nacht gefastet hatten, ist davon auszugehen, dass es sich bei den erhöhten Werten um chronische Veränderungen des Glukosestoffwechsels handelt. Die Veränderungen von Glukosetransportern könnten die Ursache für die erhöhte Aufnahme in die Zellen des Knochenmarks der beschriebenen Regionen bei Patienten mit erhöhtem Nüchtern-Blutzuckerspiegel darstellen.

5.7. Zusammenhang von Fettanteil und SUV mit dem Body-Mass-Index

Es konnte in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und dem Fettanteil des Knochenmarks in den vorher festgelegten Regionen festgestellt werden. Dies entspricht den Ergebnissen von Bredella et al., die den MR-spektroskopisch bestimmten Fettgehalt in der Lendenwirbelsäule von 47 gesunden Frauen mit dem BMI korrelierten (Bredella 2011). Zum selben Ergebnis kommen auch Roldan-Valadez et al., die MR-Spektroskopisch den Fettanteil der LWS von 44 Probanden (20 Männer, 24 Frauen) bestimmten und keine signifikante Korrelation mit dem BMI fanden (Roldan-Valadez 2013). Shen et al. hingegen fand eine leichte inverse Korrelation von Fettgehalt im Knochenmark des Beckens und BMI bei 455 gesunden Probanden (130 Männer, 325 Frauen), deren Fettanteil im Knochenmark mittels einer MRT-basierten Segmentierungstechnik bestimmt wurde (Shen 2012).

Zwischen BMI und FDG-Aufnahme zeigte sich in den Regionen BWS, Sakrum und Femur eine statistisch signifikante Korrelation, während in den Regionen LWS und Humerus lediglich eine entsprechende Tendenz ohne statistischer Signifikanz zu beobachten war. Dies widerspricht zum Teil den Ergebnissen von Büsing et. al., deren PET/CT-Studie ergab, dass bei Fettleibigkeit (BMI >25) die FDG-Aufnahme in Knochen erniedrigt ist, ebenso in der Leber, der Lunge, der Milz und in den Skelettmuskel. Die übergewichtigen Patienten hatten signifikant höhere

Blutglukosespiegel (Busing 2013). Oliveira et al. verglichen die ^{18}F -FDG Aufnahme in viszeralem und subkutanem Fett zwischen Normalgewichtigen, Fettleibigen ohne metabolischem Syndrom und Fettleibigen mit metabolischem Syndrom. Die FDG-Aufnahme im viszeralem Fett war bei den Übergewichtigen (mit und ohne metabolischem Syndrom) signifikant geringer als bei den Normalgewichtigen. Die Aufnahme im subkutanem Fett unterschied sich nicht zwischen den drei Gruppen, während sie in allen Gruppen niedriger war als die des viszeralen Fetts. Gegenüber gesunden Normalgewichtigen wurde bei beiden Gruppen der Übergewichtigen eine höhere FDG-Aufnahme der Psoasmuskulatur festgestellt (Oliveira 2015).

5.8. Zusammenhang von Fettanteil und SUV mit TSH

In der vorliegenden Studie wurde bei Patienten mit höheren TSH-Spiegeln eine Tendenz zu höheren SUV_{mean} -Werten in LWS und Femur beobachtet, die für das Sakrum signifikant war. Es ist bekannt, dass erhöhte Serum-TSH-Spiegel die Glukoseaufnahme von Schilddrüsen-Karzinomen erhöhen können. Dies kann man sich bei Nachsorgeuntersuchungen für Schilddrüsenkarzinome mittels ^{18}F -FDG-PET zunutze machen: Wird dem Patienten rekombinantes humanes TSH verabreicht (rhTSH), so steigt die Glukoseaufnahme in den Tumorzellen, und Tumorgewebe oder Metastasen lassen sich durch ein stärkeres Signal besser abgrenzen (Petrich 2002, Al-Nahas 2008).

Sowohl weiße als auch braune Fettzellen exprimieren, wie Skelettmuskelzellen auch, zum überwiegenden Anteil insulinabhängige Glukoserezeptoren vom Typ GLUT4 (Pilch 1993, Mueckler 2013). In Knochenmarkstammzellen wird der insulinunabhängige Glukosetransporter GLUT1 exprimiert, wenn auch in sehr geringem Umfang (Koike 2005). Welche Rezeptorausstattung in den Zellen des gelben und roten Knochenmarks vorliegt, ließ sich auch trotz ausgiebiger Literaturrecherche nicht sicher klären. Es ist jedoch bekannt, dass Schilddrüsenhormone die Glukoseaufnahme in Zellen beeinflusse. So wurde in verschiedenen Studien der Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf die Glukoseaufnahme beziehungsweise den Rezeptorstatus von Fettzellen, Herz- und Skelettmuskelzellen von Ratten untersucht. Periphere Schilddrüsenhormone (T3, T4) scheinen dabei die insulinabhängige Glukoseaufnahme

zu steigern, während die Gabe von TSH die insulinunabhängige Glukoseaufnahme zu steigern vermag (Castello 1994, Weinstein 1994, Matthaei 1995, Petrich 2002).

Das beschriebene Teilergebnis dieser Arbeit zeigt lokalisationsabhängig zum einen Teil eine Tendenz, zum anderen Teil eine signifikante Korrelation von SUV_{mean} mit der Höhe des TSH-Serumspiegels. Da der SUV die Glukoseaufnahme in die Zelle widerspiegelt, ist davon auszugehen, dass TSH und die peripheren Schilddrüsenhormone auch für den Glukosestoffwechsel des Knochenmarks eine Rolle spielen. Um genauere Aussagen treffen zu können, inwiefern diese Hormone die Glukoseaufnahme des Knochenmarks beeinflussen, müssten gezielte Stimulationen von Knochenmark mit Schilddrüsenhormonen vorgenommen werden und neben TSH auch T3 und T4 bestimmt werden. Eine detaillierte Erörterung des Einflusses der Schilddrüsenhormone war nicht Gegenstand der vorliegenden Studie und könnte ein Ansatz für weitere, experimentelle Studien sein.

5.9. Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Im Achsenskelett war in der vorliegenden Studie kein Unterschied zwischen Männern und Frauen im Fettanteil des Knochenmarks zu sehen, was in Zusammenschau mit der Literatur an der Altersverteilung liegen mag (medianes Alter 56 Jahre, Männer 54 Jahre, Frauen 60 Jahre). Es konnte jedoch bei weiblichen Patienten ein tendenziell niedrigerer Fettanteil im Humerus festgestellt werden. Der von uns festgestellte, signifikant niedrigere Fettanteil im Femurkopf bei Frauen wurde auch von Pansini et al. beschrieben (Pansini 2014).

Ausschließlich im Femur gab es eine Tendenz hin zu niedrigeren SUV-Werten bei Männern, ansonsten gab es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Dies scheint zu den höheren Fettanteilen im Femur der männlichen Patienten zu passen. Dass kein signifikanter Unterschied in der Aktivität im Knochenmark zwischen den Geschlechtern festgestellt wurde, entspricht den Ergebnissen anderer Autoren (Blebea 2007, Fan 2007).

Eine von Kugel et al. vorgenommene, MR-spektroskopische Untersuchung des Fettgehalts des Lendenwirbelmarks zeigte, dass Männer einen höheren Fettgehalt aufwiesen – allerdings war der Unterschied nur für die Altersgruppen 31–40 und 41–50

signifikant (Kugel 2001). Griffith et al. konnten für dieselbe Region zeigen, dass sich dieser Geschlechterunterschied im Alter ab etwa 65 Jahren umkehrt (Griffith 2012). In der Studie von Duda et al., in der sich ein höherer Fettanteil im Sakrum bei Männern fand, wurden nur Probanden von 17–42 Jahren untersucht (Duda 1995). Shen et al. konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern im Fettgehalt des Knochenmarks im Becken feststellen (Shen 2012).

5.10. Unterschiede in Bezug auf Chemotherapie

Patienten mit stattgehabter Chemotherapie hatten in dieser Studie einen signifikant höheren Fettanteil im Knochenmark von LWS und Sakrum. Dies steht im Einklang mit bereits existierenden Studienergebnissen. Einen Anstieg des Fettanteils im gesamten Mark konnten auch Bolan et al. bei Leukämie-Patientinnen nach Chemotherapie feststellen (Bolan 2013). Während der Chemotherapie entsteht in der ersten Woche ein Ödem in Knochenmark, was bereits den Fettanteil des Signals sinken lassen würde. In der Regel führt Chemotherapie zusätzlich ab der zweiten Woche zu einer Konversion in fettreiches Mark. Nach Ende der Chemotherapie ist dann eine Rekonversion zu beobachten (Moulopoulos 1997, Daldrup-Link 2007), welche laut anderen Autoren aber zum Teil auch bereits während der Chemotherapie beginnen kann (Hwang 2007).

Laut Sugawara et al. wurde bei Brustkrebspatientinnen die FDG-Aufnahme durch die Chemotherapie nicht beeinflusst, im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe, die zusätzlich mit G-CSF behandelt wurde (Sugawara 1998). Es handelte sich dabei um elf Patientinnen, die in engem zeitlichen Abstand zur Chemotherapie mittels FDG-PET untersucht wurden. Aus einer Studie von Goethals et al. mit über 100 Patienten im Kindes- und Jugendalter dagegen geht hervor, dass die FDG-Aufnahme nach Beenden der Chemotherapie stark sinkt, insbesondere im ersten Jahr; und dass auch noch nach mehreren Jahren die SUV-Werte niedriger sind als direkt am Ende der Chemotherapie (Goethals 2010). In der vorliegenden Studie konnte eine signifikant niedrigere FDG-Aufnahme im Knochenmark in den Regionen Lendenwirbelsäule und Sakrum bei Patienten mit stattgehabter Chemotherapie gezeigt werden, und ebenso, dass bei längerem Abstand zur Chemotherapie tendenziell niedrigere SUV_{mean} -Werte vorliegen.

Die erhöhten Fettsignalwerte sowie die erniedrigte FDG-Aufnahme im Knochenmark bei Patienten mit stattgehabter Chemotherapie sprechen dafür, dass Chemotherapie zu einer langfristigen Beeinträchtigung der Stoffwechselaktivität führt. Auch andere Studien weisen darauf hin, dass Chemotherapie das Knochenmark und seine Stammzellen dauerhaft verändert (Gardner 1993, Mauch 1995, Georgiou 2010).

Dass kein Unterschied zwischen den beiden Subgruppen mit stattgehabter Chemotherapie in einem zeitlichen Abstand von mehr beziehungsweise weniger als 6 Monaten festgestellt werden konnte, kann verschiedene Ursachen haben: Wie erwähnt sinkt die SUV-Aufnahme schon innerhalb der ersten Monate nach Beenden der Chemotherapie stark (Goethals 2010). Dabei ist anzunehmen, dass es bezüglich der Schädigung und der Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks Unterschiede von Patient zu Patient und zwischen den verschiedenen Chemotherapeutika und den Therapieschemata gibt (Georgiou 2010). Für genauere Aussagen zum zeitlichen Verlauf müssten exakte Informationen zu Therapieschemata, mehrere Aufnahmen pro Patient während und nach der Chemotherapie, und nicht zuletzt höhere Patientenzahlen für eine Studie vorliegen.

Auch bei den beiden mehrfach untersuchten Patienten lässt sich ein Trend feststellen: zu den Untersuchungen, die vor bzw. nach Chemotherapie stattfanden (Untersuchungen 2 und 3 bei E.K., Untersuchung 1 bei U.D.), lassen sich eher niedrigere Fettanteile und eine eher höhere FDG-Aufnahme beobachten. Dies veranschaulicht den oben beschriebenen Einfluss von Chemotherapeutika auf das Knochenmark.

5.11. Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie wurde an einem überwiegend onkologisch erkrankten Patientenkollektiv durchgeführt. Dabei ist anzunehmen, dass onkologische Patienten, vor, während und nach einer eventuellen Chemotherapie einen Knochenstoffwechsel aufweisen, der sich von dem Gesunder unterscheidet. Zudem sind im vorliegenden Kollektiv Patienten mit verschiedenen malignen Neoplasien in unterschiedlichen Stadien untersucht worden, was die Vergleichbarkeit der Messwerte weiter einschränkt. Die ionisierende Strahlung der PET schränkt jedoch die Anwendung der Methode an gesunden Probanden ein, auch wenn dies für die Studienqualität vorteilhaft wäre.

Die Studie ist in ihrer Aussagekraft durch die Fallzahl begrenzt. Es wurden insgesamt Daten von 102 Patienten ausgewertet. Einige Aspekte der statistischen Auswertung wiesen eine Tendenz auf, die bei einer größeren Grundgesamtheit möglicherweise zu statistisch signifikanten Zusammenhängen hätte führen können. Die zunehmende Verwendung der PET/MR-Hybridbildgebung in der klinischen Routine wird für künftige Studien eine größere Fallzahl bieten und so die Aussagekraft der statistischen Analysen erhöhen.

Aufgrund der Datenerhebung im klinischen Kontext waren nicht bei allen Datensätzen alle definierten Körperregionen im Scanfeld erfasst. Insgesamt lagen bei 45 Datensätzen Aufnahmen der Humerusköpfe vor, 101 für die Brustwirbelsäule, 88 für die Lendenwirbelsäule, 82 für das Sakrum und 80 Aufnahmen der Femurköpfe. Für diese Studie bedeutet es eine niedrigere Power der Tests. Es gilt daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken, dass sich durch die geringere Anzahl an Messwerten tatsächliche Korrelationen oder Unterschiede in verschiedenen Gruppen, möglicherweise statistisch nicht als signifikant darstellen.

Eine grundlegende Problematik der PET/MR ist die Schwächungskorrektur für die PET, die aus den MR-Daten nur indirekt abgeschätzt werden kann (siehe Kapitel 1.4.2). Auch in der vorliegenden Studie muss daher davon ausgegangen werden, dass die segmentierungsbasierte Schwächungskorrektur fehlerbehaftet ist, da diese für Knochen keine eigene Gewebeklasse verwendet. Lyons et al. verglichen an einem pädiatrischen Kollektiv mit 35 Patienten die SUV-Werte zwischen PET/CT und PET/MR. Dabei wurden für die PET/MR eine segmentbasierte Schwächungskorrektur mit drei Segmenten (Luft, Lunge, Gewebe) verwendet und an neun Regionen die SUV-Werte bestimmt, darunter auch im Knochenmark des LWK 4. Im Knochenmark wurde der SUV_{mean} im PET/MR gegenüber der PET/CT im Mittel um 32 % unterschätzt. In der Lunge wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt, in den anderen Geweben war die Unterschätzung in der PET/MR zwischen 13 % und 42 % gegenüber der PET/CT (Lyons 2015).

In einer Studie von Seith et al., die an demselben PET/MR-System wie die vorliegende Studie durchgeführt wurde, wurden die PET-Daten aus dem PET/MR-Scanner sowohl mit der Schwächungskarte aus der MRT als auch mit einer Schwächungskarte aus einer CT-Untersuchung korrigiert und miteinander verglichen.

Dabei wurde bei ^{18}F -FDG-PET für die MR-basierte Schwächungskorrektur eine relative Unterschätzung des SUV_{mean} um im Mittel 33,2 % für alle verglichenen Knochenmarkregionen gegenüber der CT-basierten Korrektur festgestellt, wobei die Unterschätzung in den rechten bzw. linken Femurköpfen mit 45,0 % bzw. 47,4 % deutlich größer ausfiel als für den Wirbelkörper LWK 1 mit 12,7 % (Seith 2016).

Es ist davon auszugehen, dass es sich bei der Unterschätzung durch die MR-basierten Schwächungskorrektur um einen systematischen Fehler handelt (Lyons 2015), der somit die absoluten SUV-Werte beeinflusst, aber nicht ihre Relation untereinander. Neuere Methoden wie die Time Of Flight-basierte Schwächungskorrektur könnten hier von Vorteil sein.

5.12. Ausblick

Die vorliegende Arbeit bietet eine Grundlage für künftige Studien. Diese werden von den technischen Weiterentwicklungen der immer noch recht neuen PET/MR-Bildgebung profitieren, ebenso von steigenden Untersuchungszahlen, insbesondere für retrospektive Auswertungen. Eine höhere Stoffwechselaktivität von Knochenmarkfett konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Möglicherweise könnte ein intraindividueller Vergleich mit und ohne Kältestimulation hinsichtlich der Analyse der Stoffwechselaktivität des Knochenfetts noch weitere interessante Aspekte offenlegen. Inwiefern Schilddrüsenhormone den Stoffwechsel des Knochenmarks im Allgemeinen und des Knochenmarkfetts im Speziellen beeinflussen, könnte durch eine eigens hierfür konzipierten experimentellen Studien weiter erörtert werden.

6. Zusammenfassung

Das Knochenmark lässt sich in rotes und gelbes Mark gliedern. Eine Konversion von rotem zu gelbem Mark findet mit dem Altern statt, aber auch bei Krankheit, bestimmten Stoffwechsellagen sowie durch medizinische Therapien. Während im roten Mark die Blutbildung stattfindet, sind die Funktionen des Fettmarks noch Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen. Ihm wurden Speicher-, aber auch endokrine Funktionen zugesprochen, und es wurde bisher im Gegensatz zu rotem Mark als weitgehend stoffwechsellinaktiv angesehen. Aktuelle Studien deuten jedoch darauf hin, dass das gelbe Fettmark möglicherweise auch Eigenschaften von braunem, stoffwechselaktivem Fettgewebe besitzen könnte (Krings 2012). Die Stoffwechselaktivität des Knochenmarkfetts ist bislang nicht ausreichend untersucht. Die noch vergleichsweise neue Technik der PET/MR-Hybrid-Bildgebung erlaubt durch die molekulare Bildgebung der PET und die Fett-Wasser-Informationen aus der MRT die zeitlich und örtlich parallele Bestimmung wichtiger Informationen über Zusammensetzung und Stoffwechsel des Knochenmarks. Dies bietet einen hervorragenden Ansatz für deren topographische Analyse.

In der vorliegenden Studie wurden PET/MR Datensätze von 102 Patienten (51 Frauen, 51 Männer, Alter 20 – 80 Jahre) mit überwiegend onkologischen Erkrankungen in Hinblick auf regionalen Fettanteil und FDG-Aufnahme des Knochenmarks sowie deren Einflussfaktoren retrospektiv ausgewertet. Das mittlere Patientenalter betrug 56 ± 14 Jahre; 48 Patienten hatten im Laufe ihres Lebens eine Chemotherapie erhalten. Alle Untersuchungen erfolgten an einem 3 Tesla-Ganzkörper-PET/MR-Hybridgerät nach i.v.-Injektion von ^{18}F -FDG. Die Bilddatenauswertung erfolgte mit einem hierfür speziell ausgelegten MatLab Programm. Hierin wurde eine automatische Co-Registrierung der MRT- und PET-Daten sowie eine manuelle volumes-of-interest (VOI)-Analyse in fünf definierten Skelettregionen (Humerusköpfe, BWS, LWS, Sakrum und proximale Femora) durchgeführt. In diesen VOIs wurden Fettgehalt und Stoffwechselaktivität der Skelettregionen bestimmt und einer automatisierten Auswertung unterzogen. Der Fettanteil des Knochenmarks wurde dabei aus den Dixon-MRT-Daten errechnet. Als Maß für die Stoffwechselaktivität wurde die Traceraktivität bestimmt, gemessen in Standardized Uptake Value (SUVmean). Die Ergebnisse wurden

zusammen mit den anthropometrischen Daten der Patienten, wie Alter, Geschlecht und BMI, metabolischen Daten wie Serum-TSH- und Blutglukosespiegel, sowie den klinischen Daten einer statistischen Analyse unterzogen. Hierbei wurden im Detail folgende Aspekte systematisch untersucht:

- die Fett-/Wasser-Zusammensetzung des Knochenmarks in definierten Regionen
- die Stoffwechselaktivität des Knochenmarks in denselben definierten Regionen
- die regionsbasierte Korrelation der Knochenmarkszusammensetzung mit ihrer Stoffwechselaktivität
- die Korrelation metabolischer, anthropometrischer und klinischer Daten mit der Zusammensetzung und der Stoffwechselaktivität des Knochenmarks

Der Fettanteil der Knochenmarkregionen war mit im Mittel $93 \pm 8\%$ am höchsten im Humerus (Femur $90 \pm 5\%$, Sakrum $76 \pm 10\%$, LWS $65 \pm 14\%$, BWS $53 \pm 13\%$). Die Stoffwechselaktivität, ausgedrückt im SUVmean, war mit im Mittel $1,77 \pm 0,56$ am höchsten in der BWS (LWS $1,45 \pm 0,48$, Sakrum $0,97 \pm 0,33$, Femur $0,55 \pm 0,20$, Humerus $0,49 \pm 0,27$). Dabei wurde gezeigt, dass der Fettanteil in allen Regionen statistisch signifikant invers mit den SUV-Werten korreliert.

Fettanteil bzw. SUVmean des Knochenmarks waren in den meisten Skelettregionen untereinander signifikant positiv korreliert, was bedeutet, dass das im Individuum das Knochenmark als Gesamtes eher fettreich bzw. fettarm sowie stoffwechselaktiv bzw. -inaktiv ist. Ausschließlich in LWS und Sakrum ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Fettanteil feststellen. Überraschenderweise korrelierte das Alter in keiner Region mit der Stoffwechselaktivität. Männer wiesen einen signifikant höheren Fettanteil in den Femora auf, bei tendenziell niedrigerer Stoffwechselaktivität ebendort. Hinsichtlich des Zusammenhanges von BMI und Knochenmark-Fettanteil konnte keine Korrelation festgestellt werden. Der BMI korrelierte jedoch signifikant mit der Stoffwechselaktivität in BWS, Sakrum und Femur.

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Fettanteil oder SUV und Blutglukosespiegel gefunden. Patienten mit Nüchtern-BZ >125 mg/dl oder bekanntem Diabetes mellitus unterschieden sich von diesbezüglich gesunden Patienten nicht hinsichtlich des Fettgehalts im Knochenmark, hatten jedoch signifikant höhere Stoffwechselaktivität im Knochenmark von LWS und Sakrum. Erhöhte TSH-Spiegel im

Blut korrelierten tendenziell mit niedrigen Fettanteilen in Sakrum und Femur sowie höherer Stoffwechselaktivität in LWS, Sakrum und Femur, mit statistischer Signifikanz im Sakrum.

Patienten mit Chemotherapie in der Anamnese wiesen signifikant höhere Fettanteile sowie niedrigere Stoffwechselaktivität in LWS und Sakrum auf, unabhängig vom Zeitpunkt der Therapie. Dies deutet darauf hin, dass Chemotherapie einen nachhaltigen Effekt auf die Stoffwechselaktivität und die Zusammensetzung des Knochenmarks hat. Bei zwei mehrfach untersuchten Patienten war das Knochenmark während der Chemotherapie durch höhere Fettanteile und eine niedrigere Stoffwechselaktivität gekennzeichnet.

Die Tendenz zu höheren SUVmean-Werten bei höheren TSH-Spiegeln weist auf einen Einfluss der Schilddrüsenhormone auf die Glukoseaufnahme in die Zellen des Knochenmarks hin. Dies bietet einen interessanten Anknüpfungspunkt für künftige Studien, da über den Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf den Fettstoffwechsel des Knochenmarks bisher nur wenig bekannt ist.

Hohe Fettanteile des Knochenmarks waren stark mit niedriger Stoffwechselaktivität korreliert. Somit konnte eine erhöhte Stoffwechselaktivität im Knochenmarksfett als Eigenschaft ähnlich der von braunem Fett nicht bestätigt werden. Möglicherweise könnte ein intraindividueller Vergleich mit und ohne Kältestimulation hinsichtlich der Analyse der Stoffwechselaktivität des Knochenfetts noch weitere interessante Aspekte offenlegen. Hierfür bietet die vorliegende Studie eine Grundlage.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser repräsentativen Studie, dass sich bei Erwachsenen fettärmeres, blutbildendes Knochenmark vor allem im Achsenskelett befindet, während die proximalen Humeri und Femora fast ausschließlich von gelbem Mark ausgefüllt sind. Eine erhöhte Stoffwechselaktivität findet sich dabei vor allem in den Regionen roten Marks bzw. mit niedrigem Fettanteil, wie hier erstmals nicht-invasiv für größere Knochenmarksanteile gezeigt werden konnte.

Die vorliegende Studie trägt zur genaueren Kenntnis des Stoffwechsels und der Fett/Wasserverteilung des Knochenmarks bei. Sie unterstreicht die Brauchbarkeit der PET/MR-Bildgebung für die Beurteilung des Knochenmarks zu wissenschaftlichen wie zu klinischen Zwecken. Dabei wurde gezeigt, dass das Knochenmark als Organ eng mit dem Stoffwechsel des Gesamtorganismus verbunden ist. Künftige bildgebende

Analysen des Knochenmarks mittels PET/MRT werden von den technischen Weiterentwicklungen profitieren, insbesondere in Bezug auf die Schwächungskorrektur. Die hier vorgestellten Ergebnisse können künftig einerseits dazu verwendet werden, Veränderungen des Knochenmarks in der PET/MR-Bildgebung besser zu verstehen. Andererseits bieten die Ergebnisse der Studie interessante Anknüpfungspunkte für weitere Untersuchungen. Durch das Verständnis von natürlichen wie nicht-natürlichen Faktoren und deren Einfluss auf das Knochenmark sollen die hier gewonnen Erkenntnisse langfristig auch im klinischen Alltag hilfreich sein, um pathologische von physiologischen Veränderungen des Knochenmarks zu unterscheiden.

Literaturverzeichnis

- Agool, A., Glaudemans, A. W., Boersma, H. H., Dierckx, R. A., Vellenga, E. & Slart, R. H. 2011. Radionuclide imaging of bone marrow disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38, 166-78.
- Agool, Ali, Schot, Bart W., Jager, Pieter L. & Vellenga, Edo 2006. 18F-FLT PET in Hematologic Disorders: A Novel Technique to Analyze the Bone Marrow Compartment. *Journal of Nuclear Medicine*, 47, 1592-1598.
- Al-Nahhas, A., Khan, S., Gogbashian, A., Banti, E., Rampin, L. & Rubello, D. 2008. Review. 18F-FDG PET in the diagnosis and follow-up of thyroid malignancy. *In Vivo*, 22, 109-14.
- Althoefer, C., Schmid, A., Buchert, M., Ghanem, N. A., Heinrich, L. & Langer, M. 2002. Characterization of hematopoietic bone marrow in male professional cyclists by magnetic resonance imaging of the lumbar spine. *J Magn Reson Imaging*, 16, 284-8.
- Althoefer, Carsten, Bertz, Hartmut, Ghanem, Nadir A. & Langer, Mathias 2001. Extent and time course of morphological changes of bone marrow induced by granulocyte-colony stimulating factor as assessed by magnetic resonance imaging of healthy blood stem cell donors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 14, 141-146.
- American Diabetes Association 2011. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 34, S62-S69.
- Antoch, G. & Bockisch, A. 2009. Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36 Suppl 1, S113-20.
- Astur, Diego Costa, Zanatta, Fernando, Arliani, Gustavo Gonçalves, Moraes, Eduardo Ramalho, Pochini, Alberto de Castro & Ejnisman, Benno 2016. Stress fractures: definition, diagnosis and treatment(). *Revista Brasileira de Ortopedia*, 51, 3-10.
- Bailey, D. L., Antoch, G., Bartenstein, P., Barthel, H., Beer, A. J., Bisdas, S., Bluemke, D. A., Boellaard, R., Claussen, C. D., Franzius, C., Hacker, M., Hricak, H., la Fougère, C., Gückel, B., Nekolla, S. G., Pichler, B. J., Purz, S., Quick, H. H., Sabri, O., Sattler, B., Schäfer, J., Schmidt, H., van den Hoff, J., Voss, S., Weber, W., Wehrl, H. F. & Beyer, T. 2015. Combined PET/MR: The Real Work Has Just Started. Summary Report of the Third International Workshop on PET/MR Imaging; February 17–21, 2014, Tübingen, Germany. *Molecular Imaging and Biology*, 17, 297-312.
- Bailey, Dale L, Barthel, Henryk, Beuthin-Baumann, Bettina, Beyer, Thomas, Bisdas, Sotirios, Boellaard, Ronald, Czernin, Johannes, Drzezga, Alexander, Ernemann, Ulrike & Franzius, Christiane 2014. Combined PET/MR: where are we now? Summary report of the second international workshop on PET/MR imaging April 8–12, 2013, Tübingen, Germany. *Molecular Imaging and Biology*, 16, 295-310.
- Basu, S., Houseni, M., Bural, G., Chamroonrat, W., Udupa, J., Mishra, S. & Alavi, A. 2007. Magnetic resonance imaging based bone marrow segmentation for quantitative calculation of pure red marrow metabolism using 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography: a novel application with significant implications for combined structure-function approach. *Mol Imaging Biol*, 9, 361-5.
- Baum, T., Yap, S. P., Karampinos, D. C., Nardo, L., Kuo, D., Burghardt, A. J., Masharani, U. B., Schwartz, A. V., Li, X. & Link, T. M. 2012. Does vertebral bone marrow fat content correlate with abdominal adipose tissue, lumbar spine bone mineral density, and blood biomarkers in women with type 2 diabetes mellitus? *J Magn Reson Imaging*, 35, 117-24.
- Baum, Thomas, Cordes, Christian, Dieckmeyer, Michael, Ruschke, Stefan, Franz, Daniela, Hauner, Hans, Kirschke, Jan S. & Karampinos, Dimitrios C. 2016. MR-based assessment of body fat distribution and characteristics. *European Journal of Radiology*, 85, 1512-1518.
- Belhocine, T., Spaepen, K., Dusart, M., Castaigne, C., Muylle, K., Bourgeois, P., Bourgeois, D., Dierckx, L. & Flamen, P. 2006. 18FDG PET in oncology: the best and the worst (Review). *Int J Oncol*, 28, 1249-61.
- Bermeo, Sandra, Gunaratnam, Krishanthi & Duque, Gustavo 2014. Fat and Bone Interactions. *Current Osteoporosis Reports*, 12, 235-242.

- Bianco, Paolo, Riminucci, Mara, Gronthos, Stan & Robey, Pamela Gehron 2001. Bone Marrow Stromal Stem Cells: Nature, Biology, and Potential Applications. *STEM CELLS*, 19, 180-192.
- Blebea, Judy S., Houseni, Mohamed, Torigian, Drew A., Fan, Chengzhong, Mavi, Ayse, Zhuge, Ying, Iwanaga, Tad, Mishra, Shipra, Udupa, Jay, Zhuang, Jiyuan, Gopal, Rohit & Alavi, Abass 2007. Structural and Functional Imaging of Normal Bone Marrow and Evaluation of Its Age-Related Changes. *Seminars in nuclear medicine*, 37, 185-194.
- Boellaard, R., Hofman, M. B., Hoekstra, O. S. & Lammertsma, A. A. 2014. Accurate PET/MR quantification using time of flight MLAA image reconstruction. *Mol Imaging Biol*, 16, 469-77.
- Boellaard, Ronald 2011. Need for Standardization of 18F-FDG PET/CT for Treatment Response Assessments. *Journal of Nuclear Medicine*, 52, 93S-100S.
- Bohndorf, Klaus, Imhof, Herwig & Fischer, Wolfgang 2006. *Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke*, Stuttgart [u.a.], Thieme.
- Bolan, P. J., Arentsen, L., Sueblinvong, T., Zhang, Y., Moeller, S., Carter, J. S., Downs, L. S., Ghebre, R., Yee, D., Froelich, J. & Hui, S. 2013. Water-fat MRI for assessing changes in bone marrow composition due to radiation and chemotherapy in gynecologic cancer patients. *J Magn Reson Imaging*, 38, 1578-84.
- Bredella, M. A., Fazeli, P. K., Miller, K. K., Misra, M., Torriani, M., Thomas, B. J., Ghomi, R. H., Rosen, C. J. & Klibanski, A. 2009. Increased bone marrow fat in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 2129-36.
- Bredella, M. A., Torriani, M., Ghomi, R. H., Thomas, B. J., Brick, D. J., Gerweck, A. V., Rosen, C. J., Klibanski, A. & Miller, K. K. 2011. Vertebral bone marrow fat is positively associated with visceral fat and inversely associated with IGF-1 in obese women. *Obesity (Silver Spring)*, 19, 49-53.
- Brendle, Cornelia, Schmidt, Holger, Oergel, Anja, Bezrukov, Ilja, Mueller, Mark, Schraml, Christina, Pfannenberger, Christina, la Fougère, Christian, Nikolaou, Konstantin & Schwenzler, Nina 2015. Segmentation-Based Attenuation Correction in Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance: Erroneous Tissue Identification and Its Impact on Positron Emission Tomography Interpretation. *Investigative Radiology*, 50, 339-346.
- Buchbender, C., Heusner, T. A., Lauenstein, T. C., Bockisch, A. & Antoch, G. 2012. Oncologic PET/MRI, part 2: bone tumors, soft-tissue tumors, melanoma, and lymphoma. *J Nucl Med*, 53, 1244-52.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2013. Nationale VersorgungsLeitlinie der Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung. Available from: <http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de>.
- Busing, K. A., Schonberg, S. O., Brade, J. & Wasser, K. 2013. Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on 18F-FDG PET/CT. *Nucl Med Biol*, 40, 206-13.
- Carmona, R., Pritz, J., Bydder, M., Gulaya, S., Zhu, H., Williamson, C. W., Welch, C. S., Vaida, F., Bydder, G. & Mell, L. K. 2014. Fat composition changes in bone marrow during chemotherapy and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90, 155-63.
- Casamassima, F, Ruggiero, C, Caramella, D, Tinacci, E, Villari, N & Ruggiero, M 1989. *Hematopoietic bone marrow recovery after radiation therapy: MRI evaluation*.
- Castello, A., Rodriguez-Manzaneque, J. C., Camps, M., Perez-Castillo, A., Testar, X., Palacin, M., Santos, A. & Zorzano, A. 1994. Perinatal hypothyroidism impairs the normal transition of GLUT4 and GLUT1 glucose transporters from fetal to neonatal levels in heart and brown adipose tissue. Evidence for tissue-specific regulation of GLUT4 expression by thyroid hormone. *J Biol Chem*, 269, 5905-12.
- Catana, Ciprian, Wu, Yibao, Judenhofer, Martin S., Qi, Jinyi, Pichler, Bernd J. & Cherry, Simon R. 2006. Simultaneous Acquisition of Multislice PET and MR Images: Initial Results with a MR-Compatible PET Scanner. *Journal of Nuclear Medicine*, 47, 1968-1976.
- Chiang, S. B., Rebenstock, A., Guan, L., Alavi, A. & Zhuang, H. 2003. Diffuse bone marrow involvement of Hodgkin lymphoma mimics hematopoietic cytokine-mediated FDG uptake on FDG PET imaging. *Clin Nucl Med*, 28, 674-6.

- Chua, S. & Groves, A. 2014. 1 - Biomedical Positron Emission Tomography (PET) imaging. In: Morris, P. (ed.) *Biomedical Imaging*. Woodhead Publishing.
- Cohen, A., Dempster, D. W., Stein, E. M., Nickolas, T. L., Zhou, H., McMahon, D. J., Muller, R., Kohler, T., Zwahlen, A., Lappe, J. M., Young, P., Recker, R. R. & Shane, E. 2012. Increased marrow adiposity in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 2782-91.
- Cordes, C., Baum, T., Dieckmeyer, M., Ruschke, S., Diefenbach, M. N., Hauner, H., Kirschke, J. S. & Karampinos, D. C. 2016. MR-Based Assessment of Bone Marrow Fat in Osteoporosis, Diabetes, and Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 7, 74.
- Crippa, F., Gavazzi, C., Bozzetti, F., Chiesa, C., Pascali, C., Bogni, A., De Sanctis, V., Decise, D., Schiavini, M., Cucchetti, G. & Bombardieri, E. 1997. The influence of blood glucose levels on [18F]fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in cancer: a PET study in liver metastases from colorectal carcinomas. *Tumori*, 83, 748-52.
- Curtin, François & Schulz, Pierre 1998. Multiple correlations and bonferroni's correction. *Biological Psychiatry*, 44, 775-777.
- Daldrup-Link, H. E., Henning, T. & Link, T. M. 2007. MR imaging of therapy-induced changes of bone marrow. *Eur Radiol*, 17, 743-61.
- Di Iorgi, N., Rosol, M., Mittelman, S. D. & Gilsanz, V. 2008. Reciprocal Relation between Marrow Adiposity and the Amount of Bone in the Axial and Appendicular Skeleton of Young Adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 2281-6.
- Diamond, T., Smith, A., Schnier, R. & Manoharan, A. 2002. Syndrome of myelofibrosis and osteosclerosis: a series of case reports and review of the literature. *Bone*, 30, 498-501.
- Disselhorst, J. A., Bezrukov, I., Kolb, A., Parl, C. & Pichler, B. J. 2014. Principles of PET/MR Imaging. *J Nucl Med*, 55, 2S-10S.
- Dixon, Walter T. 1984. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*, 153, 189-194.
- Duda, S. H., Laniado, M., Schick, F., Strayle, M. & Claussen, C. D. 1995. Normal bone marrow in the sacrum of young adults: differences between the sexes seen on chemical-shift MR imaging. *American Journal of Roentgenology*, 164, 935-940.
- Dunnill, M. S., Anderson, J. A. & Whitehead, R. 1967. Quantitative histological studies on age changes in bone. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 94, 275-291.
- Ecklund, K., Vajapeyam, S., Feldman, H. A., Buzney, C. D., Mulkern, R. V., Kleinman, P. K., Rosen, C. J. & Gordon, C. M. 2010. Bone marrow changes in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res*, 25, 298-304.
- Eiber, M., Takei, T., Souvatzoglou, M., Mayerhoefer, M. E., Furst, S., Gaertner, F. C., Loeffelbein, D. J., Rummeny, E. J., Ziegler, S. I., Schwaiger, M. & Beer, A. J. 2014. Performance of whole-body integrated 18F-FDG PET/MR in comparison to PET/CT for evaluation of malignant bone lesions. *J Nucl Med*, 55, 191-7.
- Fahey, Frederic H & Badawi, Ramsey D 2007. Positron Emission Tomography. *Pediatric Nuclear Medicine/PET*. Springer.
- Fan, C., Hernandez-Pampaloni, M., Houseni, M., Chamroonrat, W., Basu, S., Kumar, R., Dadparvar, S., Torigian, D. A. & Alavi, A. 2007. Age-related changes in the metabolic activity and distribution of the red marrow as demonstrated by 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *Mol Imaging Biol*, 9, 300-7.
- Franz, Daniela, Karampinos, Dimitrios C, Rummeny, Ernst J, Souvatzoglou, Michael, Beer, Ambros J, Nekolla, Stephan G, Schwaiger, Markus & Eiber, Matthias 2015. Discrimination Between Brown and White Adipose Tissue Using a 2-Point Dixon Water-Fat Separation Method in Simultaneous PET/MRI. *Journal of Nuclear Medicine*, 56, 1742-1747.
- Freyschmidt, J. 2012. Knochen(mark)ödem in der MRT – Befund oder nur Signal? *Zeitschrift für Rheumatologie*, 71, 8-11.
- Gardner, ReneeV, Lerner, Charles, Astle, ClintonM & Harrison, DavidE 1993. Assessing permanent damage to primitive hematopoietic stem cells after chemotherapy using the competitive repopulation assay. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 32, 450-454.
- Gee, C. S., Nguyen, J. T., Marquez, C. J., Heunis, J., Lai, A., Wyatt, C., Han, M., Kazakia, G., Burghardt, A. J., Karampinos, D. C., Carballido-

- Gamio, J. & Krug, R. 2015. Validation of bone marrow fat quantification in the presence of trabecular bone using MRI. *J Magn Reson Imaging*, 42, 539-44.
- Georgiou, K. R., Foster, B. K. & Xian, C. J. 2010. Damage and recovery of the bone marrow microenvironment induced by cancer chemotherapy - potential regulatory role of chemokine CXCL12/receptor CXCR4 signalling. *Curr Mol Med*, 10, 440-53.
- Ghanem, N., Lerche, A., Lohrmann, C., Althoefer, C., Henke, M. & Langer, M. 2007. Quantitative and Semiquantitative Evaluation of Erythropoietin-Induced Bone Marrow Signal Changes in Lumbar Spine MRI in Patients with Tumor Anemia. *Oncology Research and Treatment*, 30, 303-308.
- Goethals, I., Hoste, P., De Vriendt, C., Smeets, P., Verlooy, J. & Ham, H. 2010. Time-dependent changes in 18F-FDG activity in the thymus and bone marrow following combination chemotherapy in paediatric patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37, 462-7.
- Grey, A., Beckley, V., Doyle, A., Fenwick, S., Horne, A., Gamble, G. & Bolland, M. 2012. Pioglitazone increases bone marrow fat in type 2 diabetes: results from a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol*, 166, 1087-91.
- Griffith, J. F., Yeung, D. K., Ma, H. T., Leung, J. C., Kwok, T. C. & Leung, P. C. 2012. Bone marrow fat content in the elderly: a reversal of sex difference seen in younger subjects. *J Magn Reson Imaging*, 36, 225-30.
- Guma, A., Zierath, J. R., Wallberg-Henriksson, H. & Klip, A. 1995. Insulin induces translocation of GLUT-4 glucose transporters in human skeletal muscle. *Am J Physiol*, 268, E613-22.
- Halade, G. V., Rahman, M. M., Williams, P. J. & Fernandes, G. 2010. High Fat Diet-Induced Animal Model of Age-associated Obesity and Osteoporosis. *J Nutr Biochem*, 21, 1162-9.
- Hallett, William A, Marsden, Paul K, Cronin, Bernadette F & O'doherty, Michael J 2001. Effect of corrections for blood glucose and body size on [18F] FDG PET standardised uptake values in lung cancer. *European journal of nuclear medicine*, 28, 919-922.
- Heusch, Philipp, Buchbender, Christian, Beiderwellen, Karsten, Nensa, Felix, Hartung-Knemeyer, Verena, Lauenstein, Thomas C., Bockisch, Andreas, Forsting, Michael, Antoch, Gerald & Heusner, Till A. 2013. Standardized uptake values for [18F] FDG in normal organ tissues: Comparison of whole-body PET/CT and PET/MRI. *European Journal of Radiology*, 82, 870-876.
- Hirsch, F. W., Sattler, B., Sorge, I., Kurch, L., Viehweger, A., Ritter, L., Werner, P., Jochimsen, T., Barthel, H., Bierbach, U., Till, H., Sabri, O. & Kluge, R. 2013. PET/MR in children. Initial clinical experience in paediatric oncology using an integrated PET/MR scanner. *Pediatr Radiol*, 43, 860-75.
- Hwang, S. & Panicek, D. M. 2007. Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology, Part 2. *Skeletal Radiol*, 36, 1017-27.
- Ishijima, H., Ishizaka, H., Horikoshi, H. & Sakurai, M. 1996. Water fraction of lumbar vertebral bone marrow estimated from chemical shift misregistration on MR imaging: normal variations with age and sex. *American Journal of Roentgenology*, 167, 355-358.
- Jensen, K. E., Stenver, D., Jensen, M., Sorensen, P. G., Karle, H., Thomsen, C., Henriksen, O. & Nielsen, B. 1990a. Magnetic resonance imaging of the bone marrow following treatment with recombinant human erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *Int J Artif Organs*, 13, 477-81.
- Jensen, Karl Erik, Stenver, Doris, Jensen, Mikael, Grundtvig, Peter, Thomsen, Carsten, Karle, Hans, Henriksen, Ole & Nielsen, Bent 1990b. Effects of recombinant human erythropoietin on the haemopoietic bone marrow monitored by magnetic resonance spectroscopy in patients with end-stage renal disease. *Magnetic Resonance Imaging*, 8, 237-243.
- Judenhofer, Martin S., Catana, Ciprian, Swann, B. K., Siegel, Stefan B., Jung, Wulf-Ingo, Nutt, Robert E., Cherry, Simon R., Claussen, Claus D. & Pichler, Bernd J. 2007. PET/MR Images Acquired with a Compact MR-compatible PET Detector in a 7-T Magnet. *Radiology*, 244, 807-814.
- Jundt, G. 2012. Knochen. In: Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Höfler, G., Kreipe, H. & Moch, H. (eds.) *Pathologie*. München: Elsevier, Urban & Fischer.

- Justesen, J., Stenderup, K., Ebbesen, E. N., Mosekilde, L., Steiniche, T. & Kassem, M. 2001. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. *Biogerontology*, 2, 165-71.
- Keramida, Georgia, Dizdarevic, Sabina, Bush, Janice & Peters, A. Michael 2015. Quantification of tumour 18F-FDG uptake: Normalise to blood glucose or scale to liver uptake? *European Radiology*, 25, 2701-2708.
- Koike, Hirofumi, Uzawa, Katsuhiko, Grzesik, Wojciech J., Seki, Naohiko, Endo, Yosuke, Kasamatsu, Atsushi, Yamauchi, Mitsuo & Tanzawa, Hideki 2005. GLUT1 is Highly Expressed in Cementoblasts but not in Osteoblasts. *Connective Tissue Research*, 46, 117-124.
- Kricun, MorrieE 1985. Red-yellow marrow conversion: Its effect on the location of some solitary bone lesions. *Skeletal Radiology*, 14, 10-19.
- Krings, A., Rahman, S., Huang, S., Lu, Y., Czernik, P. J. & Lecka-Czernik, B. 2012. Bone marrow fat has brown adipose tissue characteristics, which are attenuated with aging and diabetes. *Bone*, 50, 546-52.
- Kubota, Kazuo, Kubota, Roko, Yamada, Susumu, Tada, Masao, Takahashi, Toshihiro & Iwata, Ren 1996. Re-Evaluation of Myocardial FDG Uptake in Hyperglycemia. *Journal of Nuclear Medicine*, 37, 1713-1717.
- Kugel, Harald, Jung, Christoph, Schulte, Oliver & Heindel, Walter 2001. Age- and sex-specific differences in the 1H-spectrum of vertebral bone marrow. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13, 263-268.
- Kumar, R., Dhanpathi, H., Basu, S., Rubello, D., Fanti, S. & Alavi, A. 2008. Oncologic PET tracers beyond [(18)F]FDG and the novel quantitative approaches in PET imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 52, 50-65.
- Kumar, R., Nadig, M. R. & Chauhan, A. 2005. Positron emission tomography: clinical applications in oncology. Part 1. *Expert Rev Anticancer Ther*, 5, 1079-94.
- Kvasnicka, H.M., Fendt, F., Rosenwald, A. & Hansmann, M.-L. 2012. Blut und Knochenmark. In: Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Höfler, G., Kreipe, H. & Moch, H. (eds.) *Pathologie*. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Li, Y., Zhang, W., Wu, H. & Liu, G. 2014. Advanced tracers in PET imaging of cardiovascular disease. *Biomed Res Int*, 2014, 504532.
- Lidell, M. E., Betz, M. J. & Enerback, S. 2014. Two types of brown adipose tissue in humans. *Adipocyte*, 3, 63-6.
- Lindholm, Paula, Minn, Heikki, Leskinen-Kallio, Sirkku, Bergman, Jörgen, Ruotsalainen, Ulla & Joensuu, Heikki 1993. Influence of the Blood Glucose Concentration on FDG Uptake in Cancer—A PET Study. *Journal of Nuclear Medicine*, 34, 1-6.
- Lüllmann-Rauch, Renate 2003. *Histologie : verstehen - lernen - nachschlagen; 10 Tabellen*, Stuttgart [u.a.], Thieme.
- Lyons, Karen, Seghers, Victor, Sorensen, James I. L., Zhang, Wei, Paldino, Michael J., Krishnamurthy, Rajesh & Rohren, Eric M. 2015. Comparison of Standardized Uptake Values in Normal Structures Between PET/CT and PET/MRI in a Tertiary Pediatric Hospital: A Prospective Study. *American Journal of Roentgenology*, 205, 1094-1101.
- Machann, Jürgen, Stefan, Norbert & Schick, Fritz 2008. 1H MR spectroscopy of skeletal muscle, liver and bone marrow. *European Journal of Radiology*, 67, 275-284.
- Manenti, G., Altobelli, S., Pugliese, L. & Tarantino, U. 2015. The role of imaging in diagnosis and management of femoral head avascular necrosis. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 12, 31-8.
- Martinez-Moller, A., Souvatzoglou, M., Delso, G., Bundschuh, R. A., Ched'hotel, C., Ziegler, S. I., Navab, N., Schwaiger, M. & Nekolla, S. G. 2009. Tissue classification as a potential approach for attenuation correction in whole-body PET/MRI: evaluation with PET/CT data. *J Nucl Med*, 50, 520-6.
- Matthaei, S., Trost, B., Hamann, A., Kausch, C., Benecke, H., Greten, H., Hoppner, W. & Klein, H. H. 1995. Effect of in vivo thyroid hormone status on insulin signalling and GLUT1 and GLUT4 glucose transport systems in rat adipocytes. *J Endocrinol*, 144, 347-57.

- Mauch, Peter, Constine, Louis, Greenberger, Joel, Knospe, William, Sullivan, Jessie, Liesveld, Jane L. & Deeg, H. Joachim 1995. Hematopoietic stem cell compartment: Acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 31, 1319-1339.
- Mitchell, D. G., Rao, V. M., Dalinka, M., Spritzer, C. E., Axel, L., Gefter, W., Kricun, M., Steinberg, M. E. & Kressel, H. Y. 1986. Hematopoietic and fatty bone marrow distribution in the normal and ischemic hip: new observations with 1.5-T MR imaging. *Radiology*, 161, 199-202.
- Moulopoulos, Lia A. & Dimopoulos, Meletios A. 1997. Magnetic Resonance Imaging of the Bone Marrow in Hematologic Malignancies. *Blood*, 90, 2127-2147.
- Mueckler, Mike & Thorens, Bernard 2013. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Molecular Aspects of Medicine*, 34, 121-138.
- Newton, Anna L., Hanks, Lynae J., Davis, M. & Casazza, K. 2013. The relationships among total body fat, bone mineral content and bone marrow adipose tissue in early-pubertal girls. *Bonekey Rep*, 2, 315.
- Ojanen, X., Borra, R. J., Havu, M., Cheng, S. M., Parkkola, R., Nuutila, P., Alen, M. & Cheng, S. 2014. Comparison of vertebral bone marrow fat assessed by 1H MRS and inphase and out-of-phase MRI among family members. *Osteoporos Int*, 25, 653-62.
- Oliveira, Adriana L., Azevedo, Debora C., Bredella, Miriam A., Stanley, Takara L. & Torriani, Martin 2015. Visceral and subcutaneous adipose tissue FDG uptake by PET/CT in metabolically healthy obese subjects. *Obesity*, 23, 286-289.
- Orava, Janne, Nuutila, Pirjo, Lidell, Martin E, Oikonen, Vesa, Noponen, Tommi, Viljanen, Tapio, Scheinin, Mika, Taittonen, Markku, Niemi, Tarja, Enerbäck, Sven & Virtanen, Kirsi A 2011. Different Metabolic Responses of Human Brown Adipose Tissue to Activation by Cold and Insulin. *Cell Metabolism*, 14, 272-279.
- Pansini, V., Monnet, A., Salleron, J., Hardouin, P., Cortet, B. & Cotten, A. 2014. 3 Tesla (1) H MR spectroscopy of hip bone marrow in a healthy population, assessment of normal fat content values and influence of age and sex. *J Magn Reson Imaging*, 39, 369-76.
- Paquet, N., Albert, A., Foidart, J. & Hustinx, R. 2004. Within-patient variability of (18)F-FDG: standardized uptake values in normal tissues. *J Nucl Med*, 45, 784-8.
- Partovi, Sasan, Kohan, Andres A., Zipp, Lisa, Faulhaber, Peter, Kosmas, Christos, Ros, Pablo R. & Robbin, Mark R. 2014. Hybrid PET/MR imaging in two sarcoma patients – clinical benefits and implications for future trials. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7, 640-648.
- Patsch, Janina M., Li, Xiaojuan, Baum, Thomas, Yap, Samuel P., Karampinos, Dimitrios C., Schwartz, Ann V. & Link, Thomas M. 2013. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28, 1721-1728.
- Petrich, T., Borner, A. R., Otto, D., Hofmann, M. & Knapp, W. H. 2002. Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29, 641-7.
- Pichler, B. J., Judenhofer, M. S. & Wehrl, H. F. 2008. PET/MRI hybrid imaging: devices and initial results. *Eur Radiol*, 18, 1077-86.
- Pilch, P. F., Wilkinson, W., Garvey, W. T., Ciaraldi, T. P., Hueckstaedt, T. P. & Olefsky, J. M. 1993. Insulin-responsive human adipocytes express two glucose transporter isoforms and target them to different vesicles. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 286-9.
- Poulton, T. B., Murphy, W. D., Duerk, J. L., Chapek, C. C. & Feiglin, D. H. 1993. Bone marrow reconversion in adults who are smokers: MR Imaging findings. *American Journal of Roentgenology*, 161, 1217-1221.
- Quick, Harald H., von Gall, Carl, Zeilinger, Martin, Wiesmüller, Marco, Braun, Harald, Ziegler, Susanne, Kuwert, Torsten, Uder, Michael, Dörfler, Arnd, Kalender, Willi A. & Lell, Michael 2013. Integrated Whole-Body PET/MR Hybrid Imaging: Clinical Experience. *Investigative Radiology*, 48, 280-289.
- Reichert, Ines L. H., Robson, Matthew D., Gatehouse, Peter D., He, Taigang, Chappell, Karyn E., Holmes, Joanne, Girgis, Samia & Bydder, Graeme M. 2005. Magnetic resonance imaging of cortical bone with ultrashort TE pulse

- sequences. *Magnetic Resonance Imaging*, 23, 611-618.
- Ricci, C., Cova, M., Kang, Y. S., Yang, A., Rahmouni, A., Scott, W. W., Jr. & Zerhouni, E. A. 1990. Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging study. *Radiology*, 177, 83-8.
- Roldan-Valadez, Ernesto, Piña-Jimenez, Carlos, Favila, Rafael & Rios, Camilo 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). *European Journal of Radiology*, 82, e697-e702.
- Rosen, Clifford J., Ackert-Bicknell, Cheryl, Rodriguez, Juan Pablo & Pino, Ana Maria 2009. Marrow Fat and the Bone Microenvironment: Developmental, Functional, and Pathological Implications. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, 19, 109-124.
- Sambuceti, G., Brignone, M., Marini, C., Massollo, M., Fiz, F., Morbelli, S., Buschiazzi, A., Campi, C., Piva, R., Massone, A. M., Piana, M. & Frassoni, F. 2012. Estimating the whole bone-marrow asset in humans by a computational approach to integrated PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39, 1326-38.
- Schick, Fritz 1996. Bone marrow NMR in vivo. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 29, 169-227.
- Schild, HH 1990. „MRI made easy.“Schering Aktiengesellschaft. ISBN 3-921817-41-2.
- Schmidt, G. P., Reiser, M. F. & Baur-Melnyk, A. 2007. Whole-body imaging of the musculoskeletal system: the value of MR imaging. *Skeletal Radiol*, 36, 1109-19.
- Schwenck, Johannes, Rempp, Hansjoerg, Reischl, Gerald, Kruck, Stephan, Stenzl, Arnulf, Nikolaou, Konstantin, Pfannenber, Christina & la Fougère, Christian 2016. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 1-10.
- Schwenzer, N. F., Stegger, L., Bisdas, S., Schraml, C., Kolb, A., Boss, A., Müller, M., Reimold, M., Ernemann, U., Claussen, C. D., Pfannenber, C. & Schmidt, H. 2012. Simultaneous PET/MR imaging in a human brain PET/MR system in 50 patients—Current state of image quality. *European Journal of Radiology*, 81, 3472-3478.
- Seith, F., Gatidis, S., Schmidt, H., Bezrukov, I., la Fougere, C., Nikolaou, K., Pfannenber, C. & Schwenzer, N. 2016. Comparison of Positron Emission Tomography Quantification Using Magnetic Resonance- and Computed Tomography-Based Attenuation Correction in Physiological Tissues and Lesions: A Whole-Body Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Study in 66 Patients. *Invest Radiol*, 51, 66-71.
- Shah, Gunjan L, Rosenberg, Aaron S, Jarboe, Jamie, Klein, Andreas & Cossor, Furha 2014. Incidence and Evaluation of Incidental Abnormal Bone Marrow Signal on Magnetic Resonance Imaging. *The Scientific World Journal*, 2014.
- Shen, W., Chen, J., Gantz, M., Punyanitya, M., Heymsfield, S. B., Gallagher, D., Albu, J., Engelson, E., Kotler, D., Pi-Sunyer, X. & Shapses, S. 2012. Ethnic and sex differences in bone marrow adipose tissue and bone mineral density relationship. *Osteoporos Int*, 23, 2293-301.
- Shen, W., Gong, X., Weiss, J. & Jin, Y. 2013. Comparison among T1-weighted magnetic resonance imaging, modified dixon method, and magnetic resonance spectroscopy in measuring bone marrow fat. *J Obes*, 2013, 298675.
- Shi, Q., Pavey, E. S. & Carter, R. E. 2012. Bonferroni-based correction factor for multiple, correlated endpoints. *Pharm Stat*, 11, 300-9.
- Shreve, Paul D., Anzai, Yoshimi & Wahl, Richard L. 1999. Pitfalls in Oncologic Diagnosis with FDG PET Imaging: Physiologic and Benign Variants. *RadioGraphics*, 19, 61-77.
- Slade, Jill M., Coe, Lindsay M., Meyer, Ron A. & McCabe, Laura R. 2012. Human bone marrow adiposity is linked with serum lipid levels not T1-diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 26, 1-9.
- Snyder, W. S., Cook, M. J. & Nasset, E. S. 1975. *Report of the Task Group on Reference Man*, Oxford [etc.], Pergamon.
- Sugawara, Y, Fisher, S J, Zasadny, K R, Kison, P V, Baker, L H & Wahl, R L 1998. Preclinical and clinical studies of bone marrow uptake of fluorine-1-fluorodeoxyglucose with or without granulocyte

- colony-stimulating factor during chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 16, 173-80.
- Syed, F. A., Oursler, M. J., Hefferanm, T. E., Peterson, J. M., Riggs, B. L. & Khosla, S. 2008. Effects of estrogen therapy on bone marrow adipocytes in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int*, 19, 1323-30.
- Takagi, S, Tanaka, O & Miura, Y 1995. *Magnetic resonance imaging of femoral marrow in patients with myelodysplastic syndromes or leukemia*.
- Thiele, J., Kvasnicka, H. M. & Vardiman, J. 2006. Bone marrow histopathology in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders: A forgotten pearl. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 19, 413-437.
- Torizuka, Tatsuo, Clavo, Anaira C. & Wahl, Richard L. 1997. Effect of Hyperglycemia on In Vitro Tumor Uptake of Tritiated FDG, Thymidine, L-Methionine and L-Leucine. *Journal of Nuclear Medicine*, 38, 382-386.
- Ulfig, Norbert 2015. Kurzlehrbuch Histologie. In: Ulfig, N. (ed.) 4., korrigierte Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Vahlensieck, M., Latka, R., Lang, Ph, Kreft, B., Schild, H. & Schmidt, H. M. 1995. Verteilung von hämatopoetischem und fettreichem Knochenmark im proximalen Humerus und in der Skapula: Magnetresonanztomographie und makroskopische Anatomie. *Fortschr Röntgenstr*, 163, 490-496.
- Vahlensieck, M. & Schmidt, H. M. 2000. Normales Knochenmark und seine Variationen in der MRT. *Der Radiologe*, 40, 688-693.
- van Marken Lichtenbelt, Wouter D., Vanhommerig, Joost W., Smulders, Nanda M., Drossaerts, Jamie M.A.F.L., Kemerink, Gerrit J., Bouvy, Nicole D., Schrauwen, Patrick & Teule, G.J. Jaap 2009. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *New England Journal of Medicine*, 360, 1500-1508.
- Vande Berg, B. C., Lecouvet, F. E., Moysan, P., Maldague, B., Jamart, J. & Malghem, J. 1997. MR assessment of red marrow distribution and composition in the proximal femur: correlation with clinical and laboratory parameters. *Skeletal Radiol*, 26, 589-96.
- Vande Berg, B. C., Malghem, J., Devuyt, O., Maldague, B. E. & Lambert, M. J. 1994. Anorexia nervosa: correlation between MR appearance of bone marrow and severity of disease. *Radiology*, 193, 859-64.
- Vande Berg, B. C., Malghem, J., Lecouvet, F. E., Devogelaer, J. P., Maldague, B. & Houssiau, F. A. 1999. Fat conversion of femoral marrow in glucocorticoid-treated patients: A cross-sectional and longitudinal study with magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism*, 42, 1405-1411.
- Vandenberghe, S., Mikhaylova, E., D'Hoe, E., Mollet, P. & Karp, J. S. 2016. Recent developments in time-of-flight PET. *EJNMMI Physics*, 3, 1-30.
- Vanel, Daniel 2004. MRI of bone metastases: the choice of the sequence. *Cancer Imaging*, 4, 30-35.
- Virtanen, Kirsi A., Lidell, Martin E., Orava, Janne, Heglind, Mikael, Westergren, Rickard, Niemi, Tarja, Taittonen, Markku, Laine, Jukka, Savisto, Nina-Johanna, Enerbäck, Sven & Nuutila, Pirjo 2009. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *New England Journal of Medicine*, 360, 1518-1525.
- Vogler, J B & Murphy, W A 1988. Bone marrow imaging. *Radiology*, 168, 679-693.
- Weinstein, S. P., O'Boyle, E. & Haber, R. S. 1994. Thyroid hormone increases basal and insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle. The role of GLUT4 glucose transporter expression. *Diabetes*, 43, 1185-9.
- Weishaupt, D. 2014. *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Springer Berlin Heidelberg.
- Wu, J., Bostrom, P., Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A. H., Khandekar, M., Virtanen, K. A., Nuutila, P., Schaart, G., Huang, K., Tu, H., van Marken Lichtenbelt, W. D., Hoeks, J., Enerback, S., Schrauwen, P. & Spiegelman, B. M. 2012. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 150, 366-76.
- Yeung, David K. W., Griffith, James F., Antonio, Gregory E., Lee, Francis K. H., Woo, Jean & Leung, Ping C. 2005. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: A proton MR spectroscopy study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 22, 279-285.

- Yoo, H. J., Lee, J. S. & Lee, J. M. 2015. Integrated whole body MR/PET: where are we? *Korean J Radiol*, 16, 32-49.
- Zaidi, Habib 2007. Is MR-guided Attenuation Correction a Viable Option for Dual-Modality PET/MR Imaging? *Radiology*, 244, 639-642.
- Zanetti, M., Bruder, E., Romero, J. & Hodler, J. 2000. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings. *Radiology*, 215, 835-40.
- Zincirkeser, S, Şahin, E, Halac, M & Sager, S 2007. Standardized Uptake Values of Normal Organs on 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography Imaging. *Journal of International Medical Research*, 35, 231-236.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientendaten.....	30
Tabelle 2: Korrelation des Fettanteils der Einzelregionen untereinander	43
Tabelle 3: Korrelation des SUV der Einzelregionen untereinander	43
Tabelle 4: Korrelation zwischen Fettanteil und SUV in den untersuchten Regionen. ...	44
Tabelle 5: Korrelation von Patientenalter mit Fettanteil nach Region.	46
Tabelle 6: Korrelation von Patientenalter mit SUV nach Region.....	46
Tabelle 7: Korrelation von Blutglukosespiegel mit Fettanteil nach Region	47
Tabelle 8: Korrelation von Blutglukosespiegeln mit SUV nach Region.....	47
Tabelle 9: Vergleich von Fettanteil nach Region zwischen Patienten Gruppe BZ1 und Patientengruppe BZ2 [95%-Konfidenzintervalle].	48
Tabelle 10: Vergleich von SUV nach Region zwischen Patienten Gruppe BZ1 und Patientengruppe BZ2 [95%-Konfidenzintervalle].....	48
Tabelle 11: Korrelation von BMI mit Fettanteil nach Region.....	50
Tabelle 12: Korrelation von BMI mit SUV nach Region	50
Tabelle 13: Korrelation von TSH mit Fettanteil nach Region.....	51
Tabelle 14: Korrelation von TSH mit SUV nach Region.....	51
Tabelle 15: Vergleich von Fettanteil in % nach Region zwischen männlichen und weiblichen Patienten [95%-Konfidenzintervalle]	52
Tabelle 16: : Vergleich von SUV nach Region zwischen männlichen und weiblichen Patienten [95%-Konfidenzintervalle].....	52
Tabelle 17: Vergleich von Fettanteil in % nach Region zwischen Patienten mit und ohne Chemotherapie [95%-Konfidenzintervalle]	53
Tabelle 18: Vergleich von SUV nach Region zwischen Patienten mit und ohne Chemotherapie [95%-Konfidenzintervalle]	53
Tabelle 19: Vergleich von Fettanteil in % nach Region zwischen Patienten mit Abstand zur Chemotherapie <6 Monate bzw. >6 Monate [95%-Konfidenzintervalle].....	55
Tabelle 20: Vergleich von SUV nach Region zwischen Patienten mit Abstand zur Chemotherapie <6 Monate bzw. >6 Monate [95%-Konfidenzintervalle].....	55
Tabelle 21: Korrelation des Abstands zur Chemotherapie mit Fettanteil nach Region .	56
Tabelle 22: Korrelation des Abstands zur Chemotherapie mit SUV nach Region	56

8. Abkürzungsverzeichnis

¹ H-MRS	Protonen-Magnetresonanztomographie
¹⁸ F	Fluor-18
AC	Attenuation Correction
BMI	Body-Mass-Index
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
BZ	Blutzucker
Ca.	Karzinom
cm	Zentimeter
CML	chronisch myeloische Leukämie
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
dl	Deziliter
EPO	Erythropoetin
FDG	Fluordesoxyglukose, 2-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose
ET	essentielle Thrombozythämie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GLUT	Glukosetransporter
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c} = glykiertes Hämoglobin A
HF-Impuls	Hochfrequenzimpuls
kg	Kilogramm
LOR	line of response
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
ms	Millisekunde
MR	Magnetresonanz
MRAC	Magnetic Resonance Attenuation Correction
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PMF	primäre Myelofibrose
PV	Polycythämia vera
rhTSH	rekombinantes humanes Thyroidea-stimulierendes Hormon
ROI	Region of Interest
RTX	Radiotherapie
SUV	Standardised Uptake Value
SUV _{mean}	mittlerer Standardised Uptake Value
SUV _{max}	maximaler Standardised Uptake Value
T	Tesla
TOF	Time of Flight
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
VOI	Volume of Interest

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Scatterplot der Altersverteilung der Patienten getrennt nach Geschlecht.	31
Abbildung 2: Imagine-Benutzeroberfläche. Koronare Darstellung eines Beispielpatienten	34
Abbildung 3: Beispiel für ein Fett-Wasser-Flip-Artefakt.....	35
Abbildung 4: ROI-Platzierung im Humeruskopf rechts.....	36
Abbildung 5: ROI-Platzierung in der LWS.....	37
Abbildung 6: Boxplots für die Verteilung der Messwerte zu Fettanteil sowie zum SUV für die fünf untersuchten Regionen	42
Abbildung 7: Regionsbasierte Korrelation zwischen Fettanteil und FDG-Aufnahme...	45
Abbildung 8: Korrelation von Patientenalter mit Fettanteil und SUV in den einzelnen Regionen.....	47
Abbildung 9: Balkendiagramme zur Veranschaulichung der Unterschiede hinsichtlich Fettanteil und SUV zwischen Patientengruppen BZ1 und BZ2	49
Abbildung 10: Fettanteil und SUV in Korrelation zum BMI der Patienten.....	50
Abbildung 11: Korrelation von TSH mit Fettanteil und SUV der einzelnen Regionen..	51
Abbildung 12: Balkendiagramm zur Veranschaulichung des Vergleichs vom Fettanteil und SUV zwischen Patienten mit und ohne Chemotherapie.	54
Abbildung 13: Fettanteil und SUV in den untersuchten Regionen für die beiden Patienten E.K. und U.D. zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.....	57

10. Veröffentlichung

Teilergebnisse der Dissertation wurden in der folgenden Publikation veröffentlicht:

SCHRAML, C., SCHMID, M., GATIDIS, S., SCHMIDT, H., LA FOUGÈRE, C., NIKOLAOU, K., SCHWENZER, N. F. (2015), Multiparametric analysis of bone marrow in cancer patients using simultaneous PET/MR imaging: Correlation of fat fraction, diffusivity, metabolic activity, and anthropometric data. *J. Magn. Reson. Imaging*, 42: 1048–1056.

10.1. Erklärungen zum Eigenanteil in der Publikation

Erklärung über den Eigenanteil an den veröffentlichten wissenschaftlichen Schriften innerhalb meiner Dissertationsschrift gemäß § 6 der Promotionsordnung:

Die Studie zur Analyse des Knochenmarks mittels PET/MR wurde von Frau Prof. Dr. Christina Schraml konzipiert. Zu Beginn und während des Verlaufes der Studie wurden von mir mehrmals Literaturrecherchen zum Thema durchgeführt und die Literatur kontextgebunden gesichtet und für intermittierende Studientreffen zusammengestellt und aufbereitet. Nach Einarbeitung in das Thema und die Bildauswertung durch Frau Prof. Dr. Christina Schraml und Dr. Sergios Gatidis habe ich eigenständig die PET/MR-Datenauswertung und Tabellarisierung der Ergebnisse durchgeführt. Darüberhinaus wurden von mir die klinischen Daten aller Patienten erfasst und strukturiert für die statistischen Analysen der Publikation aufbereitet. Die statistische Analyse der Daten für die Publikation wurde gemeinsam mit Frau Prof. Dr. Nina Schwenger und Frau Prof. Dr. Christina Schraml durchgeführt. Hierbei erarbeitete ich mir parallel eigenständig die Grundlagen der medizinischen Statistik und eignete mir die Benutzung der statistischen Software an.

11. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertation:

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Dissertation „Charakterisierung von Knochenmark mittels Dixon-MR-Methode und FDG-PET in Korrelation mit anthropometrischen und metabolischen Parametern. Eine retrospektive Studie an onkologischen Patienten.“ ohne unzulässige Hilfe Dritter erstellt zu haben.

Die Arbeit wurde in der Radiologischen Universitätsklinik unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Christina Schraml durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Nina Schwenzer und Frau Prof. Dr. Christina Schraml.

Der Ethikantrag für die retrospektive Datenauswertung innerhalb der Studie wurde von mir selbst verfasst. Hierbei wurde ich von Frau PD Dr. Brigitte Gückel in Detailfragen unterstützt.

Sämtliche Auswertungen wurden nach Einarbeitung durch Dr. Sergios Gatidis von mir mit Unterstützung durch Frau Prof. Dr. Christina Schraml und Dr. Sergios Gatidis durchgeführt. Die Programmierung des zur Auswertung nötigen MatLab-Programms erfolgte durch Dr. Sergios Gatidis.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich. Die Zusammenstellung der Ergebnisse in Text und Bild sowie deren Interpretation im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage erfolgte eigenständig von mir.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Garmisch-Partenkirchen, den 19.07.2018

12. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Konstantin Nikolau, dem Ärztlichen Direktor der radiologischen Abteilung, für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Abteilung fertigzustellen.

Bei Frau Prof. Dr. Nina Schwenzer möchte ich mich für die Unterstützung bei der Konzeption der Studie bedanken. Ebenso danke ich Herrn Dr. Holger Schmidt für die Beantwortung technischer Fragen zur PET- und MRT-Technik und bei Herrn Dipl.-Ing. Thomas Küstner für Hilfe bei kurzfristigen Computerproblemen.

Das Programm für die automatisierte Auswertung der Daten wurde von Dr. Sergios Gatidis erstellt. Hierfür und für seine Unterstützung bei Fragen der statistischen Auswertung danke ich ihm herzlich.

Mein allergrößter Dank gilt meiner „Doktormutter“ Frau Prof. Dr. Christina Schraml, die diese Arbeit vom ersten Konzept bis zum begleitenden Korrekturlesen der fertigen Arbeit eng betreut hat. Alle Fragen inhaltlicher und formaler Art wurden durch sie zu jeder Zeit schnell und umfassend beantwortet. Die Gespräche mit ihr waren stets äußerst gewinnbringend und motivierend. Ich bin sehr dankbar für ihre große Geduld, ihre herzliche Art, und für alles was ich von ihr lernen konnte. Eine bessere Betreuung dieser Arbeit kann ich mir nicht vorstellen.

Bei meinem guten Freund Christoph Engmann, selbst im Promotionsverfahren zum Dr. med., bedanke ich mich für das Korrekturlesen der schriftlichen Fassung dieser Arbeit.