

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Intramuskuläres Fett und Muskelmasse mittels
Magnetresonanztomogramm als Biomarker für Metabolische
Erkrankungen: Ergebnisse aus einer bevölkerungsbasierten
Kohortenstudie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Fabian, Jana Martina

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Bamberg
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. Gani

Tag der Disputation: 25.01.2021

Für meine Eltern Martina und Matthias
und meine Schwester Friederike

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
1.1 Diabetes mellitus.....	10
1.1.1 Klinik, Pathophysiologie und Diagnostik	11
1.2. Skelettmuskulatur	12
1.3. Muskuläre Veränderungen und der Zusammenhang mit DM	12
1.3.1 Myosteatose.....	12
1.3.2 Sarkopenie.....	14
1.4. Möglichkeiten der Quantifizierung von Myosteatose und Sarkopenie.....	15
1.4.1 Myosteatose.....	15
1.4.2 Sarkopenie.....	16
1.5 KORA - Eine Kohortenstudie	17
1.6 Zielsetzung und Fragestellung	19
2. Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign	21
2.2 MRT Protokoll	22
2.3 Segmentierung und Quantifizierung der abdominellen Skelettmuskulatur.....	23
2.4 Bestimmung des intra- und extramyozellulären Fettgehalts	28
2.5 Bestimmung von gesamter und fettfreier Muskelmasse	29
2.6 Berechnung des Skelettmuskelmasse-Index mittels BIA.....	30
2.7 Kovariablen.....	31
2.8 Statistische Analyse.....	33
3. Ergebnisse	35
3.1 Charakteristika der Studienteilnehmer	35
3.2 Reproduzierbarkeit der PDFF- und CSA-Quantifizierung	38
3.2.1 PDFF	38
3.2.2 CSA	42
3.3. Abdomineller Skelettmuskelfettgehalt - PDFF.....	45
3.3.1 Einflussfaktoren	47
3.4 Quantifizierung des intra- und extramyozellulären Fettanteils	51

3.4.1 Einflussfaktoren	56
3.5 Muskelmasse mittels MRT vs. BIA.....	59
3.5.1 Körperzusammensetzung und abdominelle Muskelmasse	59
3.5.2 Einflussfaktoren	64
4. Diskussion	66
4.1 Reproduzierbarkeit der PDFF- und CSA-Quantifizierung mittels MRT	66
4.2 Abdomineller Skelettmuskelfettgehalt	68
4.3 Intra- und extramyozelluläres Fett.....	71
4.4 Gesamte und fettfreie abdominelle Muskelmasse	72
4.5 Limitationen und Ausblick	75
5. Zusammenfassung.....	79
6. Literaturverzeichnis	81
7. Erklärungen zum Eigenanteil	89
8. Veröffentlichungen.....	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Darstellung der intramuskulären Fettverteilung .	13
Abbildung 2	KORA Studienübersicht	18
Abbildung 3	Ausschlusskriterien der KORA MRT-Studie	21
Abbildung 4	Festlegung von LWK 3	24
Abbildung 5	Übersicht über die abdominelle Skelettmuskulatur	26
Abbildung 6	PDFF-Quantifizierung.....	27
Abbildung 7	CSA-Quantifizierung.....	27
Abbildung 8	Automatische Nachbearbeitung und Quantifizierung von IMCL und EMCL	28
Abbildung 9	Interobserver Korrelation der PDFF-Segmentierung	39
Abbildung 10	Intraobserver Korrelation der PDFF-Segmentierung	40
Abbildung 11	Interobserver Korrelation der CSA-Segmentierung	43
Abbildung 12	Intraobserver Korrelation der CSA-Segmentierung	44
Abbildung 13	Ausmaß der abdominellen Myosteatose	46
Abbildung 14	Korrelation zwischen PDFF und SAT, VAT, Alter und BMI.....	47
Abbildung 15	IMCL/EMCL-Anteil in den Untergruppen	53
Abbildung 16	Korrelation von IMCL/EMCL mit Alter, BMI und VAT.....	56
Abbildung 17	AMMI bei verschiedenen Probanden.....	61
Abbildung 18	Korrelationen zwischen MRT- und BIA-basierenden Muskelmassen-Parametern	62
Abbildung 19	Korrelation zwischen AMMIGesamt und VAT sowie BMI	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Diagnostische Klassifikation von DM nach WHO-Kriterien	11
Tabelle 2	KORA-MRT Studienprotokolle	22
Tabelle 3	Anatomische Referenzpunkte zur Bestimmung der Muskelgrenzen	25
Tabelle 4	Eigenschaften der Studienkohorte	37
Tabelle 5	Reproduzierbarkeit der PDFF-Segmentierung	38
Tabelle 6	Einflussfaktoren auf die PDFF-Reproduzierbarkeit.....	41
Tabelle 7	Reproduzierbarkeit der CSA-Segmentierung	42
Tabelle 8	Einflussfaktoren auf die CSA-Reproduzierbarkeit.....	44
Tabelle 9	Durchschnittlicher PDFF-Wert der abdominellen Muskulatur	45
Tabelle 10	Assoziation zwischen demografischen Einflussfaktoren, kardio- metabolischen Risikofaktoren und PDFF	48
Tabelle 11	Multivariate Assoziation zwischen Einflussfaktoren und PDFF.....	50
Tabelle 12	Fettverteilung in der abdominellen Skelettmuskulatur	52
Tabelle 13	Fettverteilung im M. psoas major und M. quadratus lumborum	54
Tabelle 14	Fettverteilung in der autochthonen Rückenmuskulatur und im M. rectus abdominis	55
Tabelle 15	Assoziation zwischen demografischen Einflussfaktoren, kardio- metabolischen Risikofaktoren und IMCL & EMCL.....	57
Tabelle 16	Multivariate Assoziation zwischen diabetischen Status und IMCL, EMCL	58
Tabelle 17	Messergebnisse der Anthropometrie, BIA und MRT Analyse	60
Tabelle 18	Zusammenhang zwischen $AMMI_{\text{Gesamt}}$, $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ und Anthropometrie sowie BIA Messungen	63
Tabelle 19	Assoziation zwischen demografischen, kardiometabolischen Einflussfaktoren und $AMMI_{\text{Gesamt}}$, $AMMI_{\text{Fettfrei}}$	65

Abkürzungsverzeichnis

AMMI	abdomineller Muskelmassen-Index
ANOVA	Varianzanalyse, engl.: Analysis of variance
ARM	autochthonen Rückenmuskulatur
ASS	Acetylsalicylsäure
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CSA	Muskelquerschnittsfläche, engl.: Cross-sectional area
CT	Computertomographie
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie, engl.: dual energy X-ray absorptiometry
DICOM	Digitale Bildgebung und –Kommunikation in der Medizin, engl.: Digital Imaging and Communication in Medicine
DM	Diabetes mellitus
EMCL	extramyozelluläres Fett, engl.: extramyocellular lipids
GRE	Gradienten-Echo
HDL	High-Density Lipoprotein
ICC	Intra-Klassen-Korrelation, engl.: Intra-Class-Correlation
IDF	International Diabetes Federation
IFT	abnormer Nüchternblutzucker, engl.: impaired fasting glucose
IGT	pathologische Glukosetoleranz, engl.: impaired glucose tolerance
IMCL	intramyozelluläres Fett, engl.: intramyocellular lipids
IQR	Interquartilsabstand, engl.: interquartile range
KI	Konfidenzintervall
<i>KORA</i>	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
L	links
LDL	Low-Density Lipoprotein
LWK	Lendenwirbelkörper
M.	Musculus
<i>MONICA</i>	engl.: Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease
MPM	M. psoas major

MQL	M. quadratus lumborum
MRA	M. rectus abdominis
MRT	Magnetresonanztomogramm
MW	Mittelwert
NAKO	ehemals Nationale Kohorte, heute <i>NAKO</i> Gesundheitsstudie
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
PDFF	Proton-density fat-fraction
R	rechts
r	Korrelationskoeffizienten nach Pearson
ROI	engl. Region of interest
s	Standardabweichung
SAT	subkutanes Fettgewebe, engl.: subcutaneous adipose tissue
SMI	Skelettmuskelmasse-Index
T2DM	Diabetes Mellitus Typ 2
TE	Echozeit, engl.: Time to echo
TPV	Totales Psoasvolumen
TR	Relaxationszeit, engl.: Time to repetition
USD	United States Dollar
VAT	viszerales Fettgewebe, engl.: visceral adipose tissue
WHO	Weltgesundheitsorganisation, engl.: World Health Organization

1. Einleitung

Die Skelettmuskulatur ist eines der größten Kompartimente im Körper eines Erwachsenen und hat einen grundlegenden Einfluss auf die Gesundheit. Neue Erkenntnisse zeigen, dass muskuläre Veränderungen wie beispielsweise intramuskuläre Fettinfiltration und Verlust von Muskelmasse, im Zusammenhang mit metabolischen Erkrankungen stehen¹⁻⁴. Eigenschaften von Skelettmuskulatur könnten sich daher als Biomarker für Gesundheit und verschiedenste Erkrankungen wie z.B. dem Diabetes mellitus (DM) und Prädiabetes eignen. Das Magnetresonanztomogramm (MRT) ermöglicht die Erforschung solcher Eigenschaften und die Etablierung dieser als bildgebende Biomarker.

Die vorliegende Arbeit untersucht bildmorphologische Eigenschaften der Skelettmuskulatur als Biomarker für Prädiabetes und DM im Rahmen einer großen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie.

1.1 Diabetes mellitus

Weltweit steigt die Prävalenz von DM kontinuierlich⁵. Bei den 20 bis 79-Jährigen litten im Jahr 2017 bereits 8,8% (425 Mio.) an DM und 7,3% (352 Mio.) an einer pathologischen Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance –IGT), einer Vorstufe des DM⁵. Dieser kann sich mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) manifestieren⁵. Für das Jahr 2045 wird ein Prävalenzanstieg des DM auf 9,9% (629 Mio.) und des IGT auf 8,3% (532 Mio.) erwartet⁵.

DM kann zu vielen Komplikationen in allen Organsystemen⁵ führen, wie zum Beispiel einem erhöhtem Risiko für kardiovaskulären Erkrankungen^{6,7}. Daraus resultiert ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko (für das Jahr 2017 4 Mio. Tote)^{5,8}. Studien haben gezeigt, dass eine frühzeitige Diagnostik und Behandlung diese Mortalität senken kann⁹.

Aufgrund von Komorbiditäten, Langzeitkomplikationen sowie der DM-assoziierten Mortalität⁵ stellt die Erkrankung eine enorme gesellschaftliche und ökonomische Herausforderung dar¹⁰. Laut der International Diabetes Federation

(IDF) liegen für das Jahr 2017 die DM-assoziierten Gesundheitskosten weltweit bei 727 Milliarden USD⁵.

Vor diesem Hintergrund ist die Erforschung der Erkrankung in ihren pathophysiologischen Veränderungen vor allem hinsichtlich möglicher Risikofaktoren für eine Prävention, frühe Diagnostik und Behandlung von immenser Bedeutung. Um Prädiabetes und DM bereits frühzeitig zu erkennen, könnten daher auch bildgebende Biomarker in Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

1.1.1 Klinik, Pathophysiologie und Diagnostik

Bei DM handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung unterschiedlicher Genese, in deren Folge es zu einer chronische Hyperglykämie kommt^{11,12}. Je nach Ätiologie werden verschiedene Subtypen unterschieden¹¹. Die häufigste Form ist der T2DM^{13,14}. Daneben gibt es noch den DM Typ 1, den Gestationsdiabetes und weitere, spezifische Diabetes-Formen¹¹.

Die Pathophysiologie des T2DM beruht auf einem Zusammenspiel von verschiedenen Störungen¹²: Hierzu zählt unter anderem die periphere Insulinresistenz, die gestörte Insulin- und Glukagonsekretion sowie die Apoptose von insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas¹². Diesbezüglich gilt das metabolische Syndrom als eines der wichtigsten Risikofaktoren¹⁵.

Für die Diagnostik ist die nüchtern bestimmte Plasmaglukose, der Hb1Ac (DM: $\geq 6,5\%$) und der orale Glukosetoleranztest entscheidend^{11,12}. *Tabelle 1* zeigt die diagnostischen Kriterien des DM und des Prädiabetes.

Tabelle 1 Diagnostische Klassifikation von DM nach WHO-Kriterien¹⁶

	DM	IGT	IFG
Plasmaglukose (nüchtern)	$\geq 126\text{mg/dl}$	$< 126\text{mg/dl}$	110-125mg/dl
2-h Wert nach OGTT*	$\geq 200\text{mg/dl}$	140-199mg/dl	$< 140\text{mg/dl}$

*OGTT: Oraler Glukosetoleranztest, DM: Diabetes mellitus, IGT: pathologische Glukosetoleranz, IFG: abnormer Nüchternblutzucker

1.2. Skelettmuskulatur

Wie oben bereits erwähnt, ist die Skelettmuskulatur eines der größten Kompartimente im menschlichen Körper. Sie bestimmt die körperliche Statur, ermöglicht Atmung sowie Mobilität und hat einen großen Einfluss auf den Metabolismus. Daher ist die Skelettmuskulatur ein ideales Ziel für gesundheitliche Prävention. Des Weiteren sind Muskeleigenschaften wichtige Prädiktoren für die Entwicklung von Krankheiten sowie körperliche Mobilität insbesondere bei älteren Menschen¹⁷⁻²⁰. Darüber hinaus ist die Skelettmuskulatur eines der wichtigsten, peripheren Zielorgane von Insulin^{21,22}. Diesbezüglich haben Studien bereits Zusammenhänge zwischen Veränderungen im Fettgehalt der Muskulatur und einer gestörten Glukosehomöostasis untersucht^{1-3,23,24}.

Der demografische Wandel mit immer mehr älteren Menschen, einer stetigen Gewichtszunahme in der Bevölkerung und einer steigenden Prävalenz von DM machen hierdurch bedingte, muskuläre Veränderungen zu einem wichtigen Gesundheitsthema^{1,25}. Aufgrund dessen haben Eigenschaften von Skelettmuskulatur ein großes Potential als objektiv messbare Biomarker für physiologische oder pathologische Prozesse²⁶. Diese könnten sowohl im Screening als auch für Diagnostik und Forschungszwecke eingesetzt werden.

1.3. Muskuläre Veränderungen und der Zusammenhang mit DM

1.3.1 Myosteatose

Intramuskuläres Fett kann in zwei unterschiedlichen Kompartimenten innerhalb der Muskulatur vorliegen: als intramyozelluläres Fett (IMCL) und extramyozelluläres-intrafasziales Fett (EMCL) (siehe *Abbildung 1*).

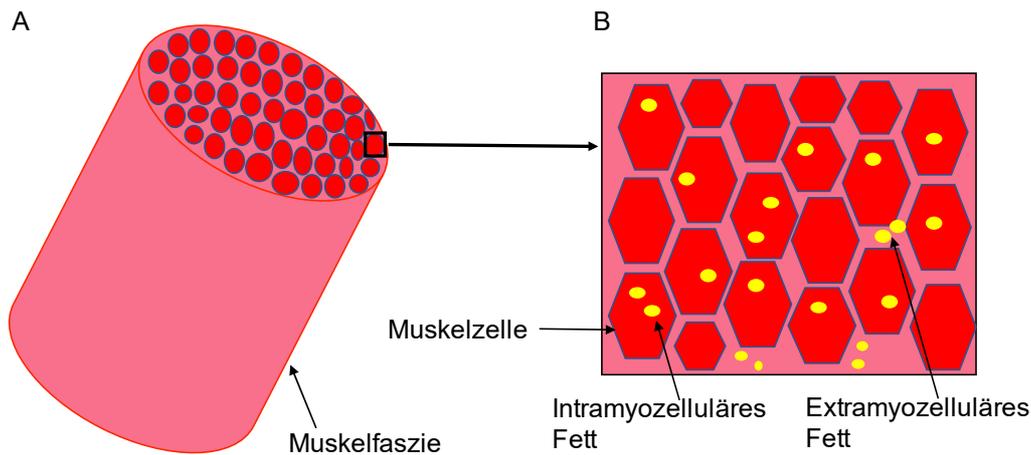


Abbildung 1 Vereinfachte schematische Darstellung der intramuskulären Fettverteilung (gelbe Kreise):

(A) Skelettmuskelquerschnitt mit Muskelfaszie

(B) Ausschnittsvergrößerung aus A eines Primärbündels mit Muskelzellen. Beispielfhaft dargestellt intramyozelluläres Fett (innerhalb einer Muskelzelle) und extramyozelluläres Fett (zwischen den Muskelzellen).

IMCLs sind dabei definiert als Lipidablagerungen innerhalb der Muskelzelle²⁷. Diese intrazelluläre Lipidakkumulation ist assoziiert mit reduzierter Insulinsensitivität, entzündlichen Prozessen und funktionellen Muskeldefiziten²⁸. Ein weiterer Prozess ist die Anreicherung von Adipozyten außerhalb der Muskelzelle, jedoch innerhalb der Muskelfazien²⁸. Dieses Fett wird als extramyozelluläres (intermyozelluläres) Fett definiert²⁸. Dabei geht man davon aus, dass sich sogenannte fibro-adipogene Vorläuferzellen unter bestimmten Umständen (Muskelverletzungen, DM²⁹, Adipositas³⁰) zu reifen Adipozyten differenzieren können³¹. Die abnorme Differenzierung von fibro-adipogenen Vorläuferzellen spielt womöglich auch eine Rolle bei erhöhter Anreicherung von IMCL³⁰.

Eine Zunahme vom gesamten intramuskulären Fett wird als Myosteatose beschrieben. Sie kann durch erhöhtes IMCL und/oder durch Erhöhung von EMCL bedingt sein. Ursächlich für eine Myosteatose werden neben DM auch ein veränderter Leptinsignalweg³² sowie ein gestörter Hormonhaushalt mit erhöhtem IMCL und EMCL diskutiert²⁸.

Intra- und extrazelluläre Veränderungen des muskulären Lipidhaushalts, hierbei insbesondere die Zunahme im Sinne einer Myosteatose, könnten eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Entwicklung von peripherer Insulinresistenz, kardiovaskulären Risikofaktoren und anderen DM-assoziierten Erkrankungen spielen^{1,10,33}. Bisher bleibt jedoch unklar, ob die Myosteatose dabei eine Ursache oder vielmehr eine zufällige und gleichzeitige Entwicklung darstellt.

1.3.2 Sarkopenie

Die Skelettmuskulatur unterliegt mit zunehmenden Alter und im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen einem ständigen Wandel von Masse, Zusammensetzung und Funktionalität³⁴. Die Kombination von Muskelmasseverlust und einer erniedrigte Muskelfunktion (durch Verlust von Kraft oder Leistung) wird definiert als Sarkopenie³⁴.

Diese morphologischen Veränderungen der Muskulatur beruhen auf verschiedenen Faktoren²⁵. Beispielsweise führen hormonelle Dysregulation und Entzündungsfaktoren zu einem Proteinabbau in der Muskulatur²⁵. Eine Denervierung von Muskelfasern resultiert im adaptiven Umbau der verbliebenen Muskelfasern (Konversion von Faser Typ II zu Faser Typ I) und im allgemeinen zu einem zunehmenden Faserverlust²⁵. Hinzu kommt noch die Infiltration von Fett in die Muskulatur²⁵. Beeinträchtigte Reparaturmechanismen nach Muskelverletzungen tragen bei der Pathogenese von Sarkopenie zusätzlich bei²⁹.

Dieser Verlust an Muskelmasse führt zu Einschränkungen der Mobilität, Kraft und Leistung der Muskulatur²⁵. Vermehrte Stürze, Verletzungen und Krankenhausaufenthalte mit konsekutiv erhöhter Mortalität können die Folge sein^{18,35}.

Neueste Studien legen dar, dass Patienten mit DM, vor allem mit T2DM, eher dazu neigen, Muskelmasse zu verlieren und damit auch die Muskelleistung abnimmt⁴. Eine Studie von Mogi et al. wies darauf hin, dass Diabetes eine sarkopenische Adipositas verstärken könnte²⁹. Dies geschehe durch eine beeinträchtigte Muskelregeneration in dessen Folge es zu vermehrten

intramuskulären Fettablagerung komme²⁹. Hierbei spiele auch die abnormale Differenzierung von fibro-adipogenen Vorläuferzellen eine Rolle²⁹.

Obwohl die höhere Prävalenz an Sarkopenie bei T2DM bekannt ist^{36,37}, bleibt es weiterhin unklar, auf welche Art und Weise sie mit dem fortlaufenden Verlust von Skelettmuskulatur, Funktion und Kraft assoziiert ist.

1.4. Möglichkeiten der Quantifizierung von Myosteatose und Sarkopenie

1.4.1 Myosteatose

Um den muskulären Fettgehalt zu quantifizieren, gibt es unterschiedliche Methoden, wie zum Beispiel die Histopathologie³⁸ als Goldstandard und das MRT³⁹. Ein etabliertes nichtinvasives Verfahren zur Quantifizierung des intramuskulären Fettgehalts stellt die MR Spektroskopie dar³⁹. Neueste Studien haben gezeigt, dass die Messergebnisse der spektroskopischen Fettsignalbestimmung gut mit denen einer MRT Multi-Echo Dixon Sequenz übereinstimmen. Damit stellt die Dixon Sequenz eine vergleichbare Methode zur Bestimmung des Fettgehalts in der Skelettmuskulatur dar⁴⁰.

Die Multi-Echo Dixon Sequenz wurde ursprünglich als Standardsequenz für die Quantifizierung von Fett in der Leber⁴¹ verwendet. Sie ist eine Hybridtechnik mit einer komplexen und umfangreichen Datenberechnung⁴². Sie beruht auf der physikalischen Eigenschaft im MRT, dass Wasser- und Fettprotonen unterschiedliche Resonanzfrequenz haben. Dieser Prozess wird "chemical shift" genannt⁴³. Die Signale werden darauf jeweils Fett und Wasser zugeordnet. Daraus wird das Signalintensitätsverhältnis von Fett zum summiertem Signal von Wasser und Fett berechnet ("signal fat fraction"). Durch weitere Berechnung und Bestimmung der "signal fat fraction" für jedes Pixel erhält man die sogenannten "fat signal-fraction maps". Anschließend werden alle Störfaktoren (wie beispielsweise die Relaxationseffekte des T1-Wiederaufbaus und T2*-Zerfalls) korrigiert und rausberechnet. Die "fat signal-fraction maps" entsprechen schließlich den "Proton-density fat-fraction maps" (PDFF-Karten). Diese sind definiert als das Verhältnis von Protonendichte von Fett (Triglyceride) zu der Gesamtprotonendichte von Fett und Wasser⁴⁴. Damit spiegelt der PDFF-Wert die

Fettkonzentration in einer bestimmten Region ("Region of interest"=ROI) wieder⁴⁴.

Verschiedene Autoren haben bereits gezeigt, dass man mit der Dixon Sequenz und den daraus entstehenden PDFF-Karten auch den Fettanteil in der Skelettmuskulatur bestimmen kann⁴⁴⁻⁴⁶. Da diese Sequenz häufig bei Untersuchung der Leber Anwendung findet, kann sie bei solchen Untersuchungen als "kostenloses" Nebenprodukt auch für die Analyse der Skelettmuskulatur verwendet werden. Die Multi-Echo Dixon Sequenz ist daher eine gute Alternative zu den herkömmlichen Methoden zur Bestimmung des muskulären Fettgehalts⁴⁰. Daraus erhobene Werte könnten sich als Biomarker eignen und sollten in große Studien untersucht werden.

Um die PDFF als möglichen bildgebenden Biomarker für Muskelfett zu etablieren, ist es wichtig, dass die Bestimmung auf einer zuverlässigen und gut reproduzierbaren Methode basiert. Die methodische Herangehensweise zur Bestimmung des intramuskulären Fettgehalts sollte anatomische Referenzpunkte berücksichtigen. Darüber hinaus schließt sie das extramyozelluläre-intrafasziale Fettgewebe mit ein, denn wie bereits erwähnt übt muskuläre Fettinfiltration metabolische und strukturelle Funktionen aus und damit eventuell die funktionale Kapazität von Myozyten und Muskelgewebe einschränken könnte⁴⁷. Da die intra- und extramyozelluläre Fettinfiltration auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen, macht dies eine Unterscheidung der intramuskulären Fettkompartimente notwendig. Das MRT ermöglicht hierbei im Gegensatz zur Histologie eine nichtinvasive Differenzierung dieser.

1.4.2 Sarkopenie

Es gibt verschiedene Verfahren, um Muskelmasse zu quantifizieren. Hierzu zählt beispielsweise die Computertomographie (CT), die "Dual-energy X-ray Absorptiometry" (DEXA), die BIA, die Anthropometrie und das MRT⁴⁸. Nachteil von CT und DEXA ist, dass beide Methoden auf Röntgenstrahlen basieren. Die Anthropometrie, eine indirekte Messmethode, und die BIA sind zwar relativ einfach und kostengünstig⁴⁸, tendieren jedoch zu einem signifikanten

Vorhersagefehler insbesondere bei adipösen Probanden^{49,50,51}. Darüber hinaus lässt sich mit keiner der genannten Methoden zuverlässig das intramuskuläre Fett quantifizieren. Das MRT bietet die Vorteile, dass es nicht invasiv ist, keine Strahlenbelastung hat und sich durch seinen hohen Weichteilkontrast^{40,44,45,52} besonders zur weiterführenden Analyse der Skelettmuskulatur anbietet. Daher eignet es sich für sowohl qualitative als auch quantitative Analysen der Skelettmuskulatur. Darüber hinaus ist es sehr sensitiv gegenüber kleinen Veränderungen in der Zusammensetzung der Muskulatur (z.B. intramuskuläre Fettinfiltration)⁵⁰. Des Weiteren kann es zusätzliche Informationen über angrenzende Strukturen (Knochen, Bänder, Gelenke) liefern, die die Muskelleistung beeinflussen könnten.

Die Quantifizierung von Muskeleigenschaften im MRT kann mittels Volumen- oder Flächenberechnung erfolgen. Vorherige Studien haben gezeigt, dass eine einzelne Schichtmessung zur Bestimmung der Muskelquerschnittsfläche (CSA) auf Höhe Lendenwirbelkörper 3 (LWK 3)⁵³ und zur PDFF-Quantifizierung in der abdominellen Skelettmuskulatur auf Höhe LWK 3 und 4 gut mit der tatsächlichen Gesamtmuskelmasse bzw. Gesamtmuskelfettgehalt korreliert und damit als zuverlässige Methode verwendet werden kann⁵⁴. Um die Muskelmasse zu quantifizieren, kann man zwischen gesamter Muskelmasse und fettfreier Muskelmasse unterscheiden. Die Dixon Sequenz ermöglicht diese Differenzierung durch Erfassung des intramuskulären Fetts. Dieses kann zur Bestimmung der fettfreien Muskelmasse herausgerechnet werden kann.

1.5 KORA - Eine Kohortenstudie

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Daten einer prospektiven, longitudinalen Kohortenstudie gearbeitet. Die *KORA*-Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) ist eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit insgesamt ca. 18.000 zufällig ausgewählten Teilnehmern aus der Region Augsburg⁵⁵. Das *KORA*-Projekt wurde 1996 begonnen und gilt als Fortsetzung und Erweiterung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) *MONICA*-Studie (engl.: monitoring trends and determinants in cardiovascular disease)⁵⁵.

Die Studie ist in "Survey" S1 - S4 und den darauffolgenden Follow-Up Studien unterteilt⁵⁵. Dabei werden unter anderem Daten zum Gesundheitsstatus, demografische Merkmale und Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Alkohol) der Einwohner erhoben⁵⁵. Darüber hinaus erhielten die Studienteilnehmer verschiedene medizinische Untersuchungen⁵⁵, wie z.B. eine Analyse der Körperzusammensetzung mittels BIA und Anthropometrie.

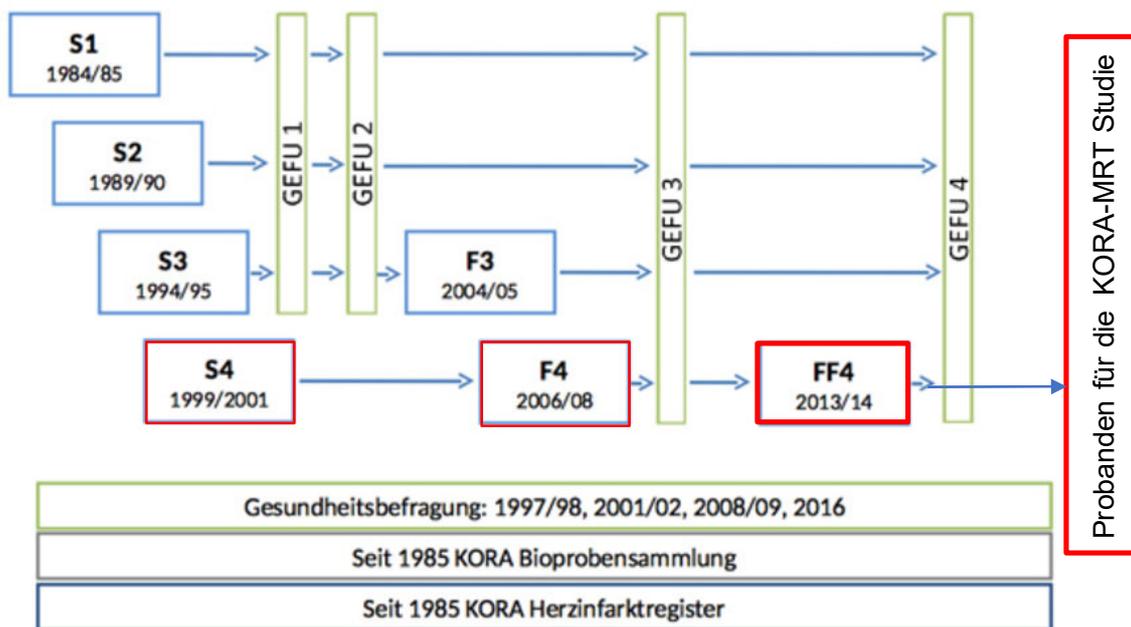


Abbildung 2 KORA Studienübersicht: Rekrutierung der Probanden aus der FF4-Kohorte, modifiziert aus⁵⁶ KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg, S: "Survey", GEFU: Gesundheitsbefragung, F: erste Follow-up Studie, FF: zweite Follow-up Studie

Die Rekrutierung der KORA-MRT Studienteilnehmer erfolgte aus der KORA-FF4-Kohorte (Abbildung 2), der zweiten Follow-up Studie (2013/2014 n=2279) der KORA-S4 Studie (1999/2001 n=4261)^{24,55}.

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation von Muskelfettgehalt und Muskelmasse im MRT als mögliche diagnostische und/oder prognostische, bildmorphologische Biomarker für T2DM und Prädiabetes. Hierbei ist die Fragestellung, ob es in der Entwicklung des T2DM signifikante Veränderungen des muskulären Fettgehalts sowie der Muskelmasse gibt, welche zuverlässig und reproduzierbar im MRT gemessen werden können und sich somit als Biomarker im Rahmen der gestörten Glukosetoleranz eignen. Hierfür wurden *KORA-MRT*-Daten von normoglykämien Probanden und Studienteilnehmern mit Prädiabetes sowie mit T2DM verwendet. Die abdominelle Skelettmuskulatur wurde zunächst mittels anatomischen Referenzpunkten segmentiert und im Anschluss Fettgehalt und Muskelfläche quantifiziert. Darauf basierend wurde mittels eines Algorithmus die Fettverteilung sowie die gesamte und fettfreie abdominelle Muskelmasse bestimmt.

Die vorliegende Arbeit soll nun im Einzelnen folgende Fragen beantworten:

1. Ist die Segmentierung von abdomineller Skelettmuskulatur sowie die Messung von PDFF und CSA im MRT reproduzierbar und könnte daher als Grundlage für andere Studien dienen?
2. Gibt es signifikante Unterschiede in Muskelfett sowie Fettverteilung im Muskel zwischen Probanden mit T2DM, Prädiabetes und normoglykämien Teilnehmern? Sind diese auch unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren mit Diabetes assoziiert? Könnte das intramuskuläre Fett sowie die Fettverteilung als bildgebende Biomarker in der Risikostratifizierung von kardiometabolischen Erkrankungen dienen?
3. Gibt es signifikante Unterschiede der gesamten und fettfreien abdominellen Muskelmasse zwischen adipösen und normalgewichtigen Probanden? Sind diese Parameter mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert? Ist das MRT zur Bestimmung der Muskelmasse eine bessere Alternative zur BIA sowie Anthropometrie insbesondere bei adipösen Studienteilnehmern?

4. Kann Myosteatose und der Verlust von Muskelmasse in der MRT-Bildgebung als diagnostischer und prognostischer Biomarker für T2DM und Prädiabetes dienen?

Hierfür wurde die Arbeit in folgende Teile gegliedert:

1. Untersuchung der Reproduzierbarkeit von PDFF- und CSA-Quantifizierung mittels MRT
2. Quantifizierung von Gesamtmuskelfettgehalt sowie Verteilung von intra- und extramyozellulärem Fett
3. Quantifizierung von Gesamtmuskelmasse sowie fettfreier Muskelmasse und deren Korrelation mit BIA und Anthropometrie
4. Untersuchung des Zusammenhangs mit DM und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die KORA-MRT Studie ist als eine Fall-Kontroll-Studie konzipiert²⁴. Insgesamt 400 Studienteilnehmer erhielten bei vorliegender Einverständniserklärung und fehlenden Ausschlusskriterien eine Ganzkörper-MRT Untersuchung²⁴. Folgende Kriterien führten zum Ausschluss aus der MRT-Studie (siehe *Abbildung 3*): Alter >72 Jahre, Schwangere oder stillende Frauen, implantierter Herzschrittmacher oder Defibrillator, große Tattoos, Klaustrophobie, Allergie gegen Gadolinium, Serumkreatinin $\geq 1,3$ mg/dl; Studienteilnehmer mit Schlaganfall, Herzinfarkt oder Z. n. Revaskularisation; Probanden mit zerebralen Aneurysma-Clip, Nervenstimulator, Ohrimplantaten, okularen Fremdkörpern oder jeglichem anderen implantierten Fremdmaterial²⁴. Die Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität München²⁴.

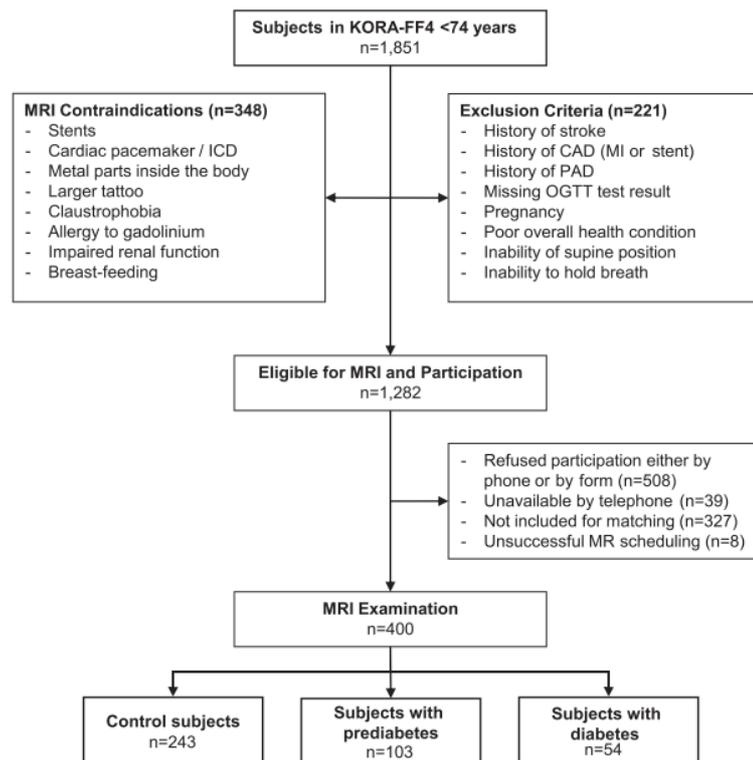


Abbildung 3 Ausschlusskriterien der KORA MRT-Studie: Teilnehmer Flussdiagramm mit Ausschlusskriterien und Kontraindikationen²⁴ KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg, ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, CAD: koronare Herzkrankheit, MI: Myokardinfarkt, PAD: periphere arterielle Verschlusskrankheit, OGTT: oraler Glukosetoleranztest

Hinsichtlich des glykämischen Status wurden die Studienteilnehmer in drei Gruppen aufgeteilt (siehe *Abbildung 3*): Eine Kontrollgruppe mit normoglykämischen Studienteilnehmern (243/400), Probanden mit T2DM (54/400) sowie mit Prädiabetes (103/400)²⁴. Prädiabetiker wiesen entweder eine pathologische Glukosetoleranz oder einen abnormen Nüchternblutzucker¹¹ (impaired fasting glucose- IFG) auf.

2.2 MRT Protokoll

Die Ganzkörper-MRT-Untersuchung erfolgte an einem 3-Tesla Magnetom Skyra (Siemens Healthineers, Gesundheitssektor, Erlangen, Deutschland) in Rückenlage. Hierfür wurde eine 18-Kanal Body Spule mit einer tischintegrierten Spine Matrix Spule verwendet²⁴. Die Multi-Echo Dixon Sequenz des Abdomens erfolgte unter einer 15s langen Atemanhaltephase⁵⁷.

Das vollständige MRT-Protokoll beinhaltet kardiovaskuläre, neurodegenerative, abdominelle und muskuloskeletale Bildgebung²⁴ (siehe *Tabelle 2*).

Tabelle 2 KORA-MRT Studienprotokolle, modifiziert aus²⁴ (Zusatzdaten)

MR-Sequence	Weighting / Sequence Type	ST (mm)	Voxel size, In-plane (mm2)	FOV (mm)	Matrix	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	Flip angle (°)
Brain									
TOF	TOF	1	0.6 x 0.6	181 x 200	320 x 275	20	3.43	N/A	18
SWI	SWI	2.5	0.9 x 0.9	208 x 230	256 x 223	27	20	N/A	15
FLAIR	T2, SPACE	0.9	0.5 x 0.5	245 x 245	256 x 256	5000	389	1800	120
Plaque									
T1w carotid plaque	T1w fs	3	0.3 x 0.3	165 x 220	320 x 240	800	13	N/A	180
Cardiac Function / Myocardium									
Cine SAX	SSFP	8	1.5 x 1.5	297 x 360	240 x 160	29.97	1.46, 10sl	N/A	62
Cine LAX	SSFP	8	1.5 x 1.5	297 x 360	240 x 160	29.97	1.46	N/A	63
MOLLI	T1w	8	1.5 x 1.5	323 x 380	256 x 144	250 - 400	1.1	100 - 3500	35
LGE	FLASH	8	1.4 x 1.4	300 x 360	256 x 140	700 - 1000	1.55	280 - 345	20 - 55
Hepatic Adipose Content									
Dual-echo Dixon	VIBE	3	1.2 x 1.2	308 x 380	320 x 195	4.10	1.23; 2.46	N/A	9
Multi-echo Dixon	VIBE	4	1.8 x 1.8	393 x 450	256 x 179	8.90	1.23; 2.46; 3.69; 4.92; 6.15; 7.38	N/A	4
Spectroscopy	STEAM	N/A	30 x 30 x 30*	N/A	N/A	3000	12.00; 24.00; 36.00; 48.00; 72.00	N/A	N/A
Body Adipose Content / Anatomy									
Dual-echo Dixon	VIBE	1.7	1.7 x 1.7	488 x 716	256 x 256	4.06	1.26; 2.49	N/A	9
HASTE	T2	5	1.2 x 1.2	296 x 380	320 x 200	1000	91	N/A	131

TOF: "time of flight", SWI: "susceptibility weighted imaging", FLAIR: "fluid inversion recovery", T2: T2 gewichtet, SPACE: "sampling perfection with application optimized contrasts using different flip angle evolution", T1w: T1 gewichtet, T1w fs: fettsupprimierte T1w, SAX: Kurzachse, LAX: Langachse, SSFP: "steady state with free precession", MOLLI: modifizierte Look-Locker Inversion-Recovery Sequenz, LGE: "late gadolinium enhancement", FLASH: "fast low-angle shot", VIBE: "volume interpolated breath-hold

examination“, STEAM: “stimulated echo acquisition method“, HASTE: “half Fourier-acquisition single-shot turbo spin echo“, ST: Schichtdicke, FOV: “field of view“, TR: Repetitionszeit, TE: Echozeit, TI: Inversionszeit, N/A: nicht verfügbar

Die Quantifizierung des abdominellen Muskelfettgehalts sowie der Muskelquerschnittsfläche erfolgte in T2*-korrigierten multi-echo 3D Gradientenecho Dixon Sequenzen mit den folgenden Parametern: Relaxationszeit (TR): 8,9ms, Echozeit (TE) opposed-phase: 1,23ms, 3,69ms, 6,15ms, TEs in-phased: 2,46ms, 4,92ms, 7,38ms, Flipwinkel: 4°, Ausleseebandweite: 1080Hz/Pixel, Matrix: 256x256, Schichtdicke: 4mm⁵⁷ (roter Kasten, siehe *Tabelle 2*).

Die Bestimmung der axialen Referenzebene auf LWK 3 erfolgte mit Hilfe eines “Localizers“ (siehe *Abbildung 4*) auf der coronaren two-point Dixon gradient-echo (GRE) Sequenz (Parameter siehe *Tabelle 2* vorletzte Zeile)⁵⁷.

PDFF-Karten

Mit dem Nachbearbeitungsprogramm der Software LiverLab (Version VD13, Siemens Healthineers, Cary, USA) wurden die PDFF-Karten errechnet⁵⁷. Es kalkuliert automatisch für die sechs Echozeiten die Wasser- und Fett-Bilder als “Digital Imaging and Communication in Medicine“ (DICOM) Format aus den Originaldaten. Der durchschnittliche PDFF-Wert wird dabei quantitativ in Graustufen für jedes Voxel (1 Graustufe = 0,1% Fettgehalt) angegeben^{40,45}.

2.3 Segmentierung und Quantifizierung der abdominellen Skelettmuskulatur

Die Segmentierung der Muskelgruppen sowie die weiteren Analysen erfolgten verblindet.

Zur Verifizierung der korrekten axialen Referenzschicht auf Höhe LKW 3 wurde LWK 4 in einer coronaren Schicht mittels einer Tangente an den höchsten Punkten der Crista iliaca bestimmt⁵⁸. Die Segmentierung der abdominellen Skelettmuskulatur erfolgte in einer axialen Schicht auf Höhe der Grundplatte von LWK 3 (siehe *Abbildung 4*). Wenn diese Schicht nicht miterfasst war, wurde die

kaudalste Schicht verwendet (LWK 2/ LWK 3). Untersuchungen mit störenden Artefakten führten zum Ausschluss aus der Auswertung. Bei Artefakten, die sich ausschließlich auf Ebene LWK 3 begrenzten, wurde die nächste mögliche kranial angrenzende Schicht ohne Artefakte gewählt⁵⁷.

Wie bereits erwähnt, haben verschiedene Autoren schon die Validität dieser Methode aufgewiesen^{45,40,53,59}.

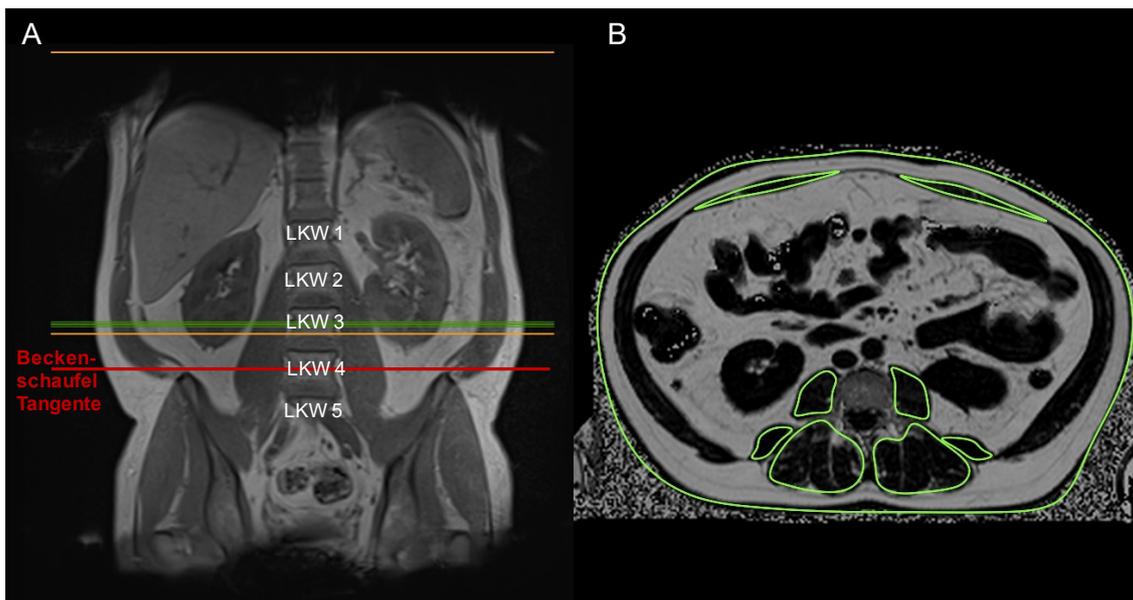


Abbildung 4 Festlegung von LWK 3: Legen einer Tangente an der Crista iliaca in der coronaren Schicht (rote Linie) und damit Identifizierung von LWK 4 (A). Festlegung von LWK 3 mit Hilfe eines “Localizers“ (grüne Linie) (A). Auf dem axialen Referenzbild (B) (Schnittbild der grünen Linie aus der coronaren Schicht) wurden die ROIs zur Bestimmung des PDFF-Werts eingezeichnet. LWK: Lendenwirbelkörper, ROI: “Region of interest“, PDFF: “Proton-density fat-fraction“⁶⁰

Für den optimalen Kontrast zwischen Skelettmuskulatur und umliegendem Gewebe wurde eine Standard-Bildschirmeinstellung verwendet. Falls nötig konnte diese für einen optimalen Bildkontrast während der Segmentierung manuell verändert werden⁵⁷.

Die Segmentierung jedes Muskelkompartiments erfolgte standardisiert und manuell auf der ausgewählten axialen Schicht. Für die Quantifizierung der Muskelquerschnittsfläche wurde die ROI exakt an der Muskelgrenze gewählt, wohingegen die ROIs für die Fettquantifizierung im Muskel ein paar Voxel

konzentrisch kleiner gezeichnet wurden. Damit werden Partialvolumeneffekte von umliegendem Fettgewebe vermieden und lediglich das intra- und extramyozelluläre Fett innerhalb des Muskels gemessen. Standardisierte anatomische Referenzpunkte dienen zur Definition der Muskelgrenzen (siehe *Tabelle 3*)⁵⁷.

In dieser Studie wurden der rechte (R) und linke (L) Musculus (M.) psoas major (MPM), M. quadratus lumborum (MQL), M. rectus abdominis (MRA) und die autochthonen Rückenmuskulatur (ARM) analysiert (siehe *Abbildung 5*)⁵⁷.

Tabelle 3 Anatomische Referenzpunkte zur Bestimmung der Muskelgrenzen⁵⁷

<p>Musculus psoas major (MPM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anterolateral: Fascia transversalis • Medial: Lendenwirbelkörper 3 • Medioposterior: Pediculus arcus vertebrae und Processus transversus • Posterolateral: Fascia thoracolumbalis (Lamina profunda) (1)
<p>Musculus quadratus lumborum (MQL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anterior: Fascia transversalis • Anteromedial: Fascia thoracolumbalis (Lamina profunda) (1) • Lateral: Fascia thoracolumbalis (Lamina profunda) (1) • Posterior: Processus transversus
<p>Autochthone Rückenmuskulatur (medialer und lateraler Trakt) (ARM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anterior: Processus transversus & Fascia thoracolumbalis (Lamina profunda) (2) • Medial: Processus mamillaris, Articulatio zygapophysialis und Processus spinosus (3) • Lateral: Fasziengrenze des M. iliocostalis • Posterior: Fascia thoracolumbalis (Lamina superficialis) (4)
<p>Musculus rectus abdominis (MRA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anterior: Vagina musculi recti abdominis (Lamina anterior) • Medial: Linea alba • Lateral: Aponeurose des M. transversus abdominis, M. obliquus externus und internus abdominis (5) • Posterior: Vagina musculi recti abdominis (Lamina anterior) und Fascia transversalis

(1) Um MPM von MQL zu differenzieren, wurde das Fettgewebe zwischen den Muskelfasziën aufgrund seiner extramyofaszialen Lage von der ROI ausgeschlossen.

(2) Um ARM von MQL zu trennen, wurde das Fettgewebe zwischen den Muskelfasziën wegen der extramyofaszialen Lage nicht in der ROI berücksichtigt. (3) Fettgewebe, das angrenzend zum Processus spinosus und mamillaris lag, wurde wegen seiner intramyofaszialen Lokalisation in die ROI des ARM mit einbezogen. (4) Bei Vorhandensein eines fettgefüllten Dreiecks innerhalb der Fascia thoracolumbalis (Lamina profunda) zwischen dem medialen und lateralen Teil der ARM, wurde dies

aufgrund seiner intramyofaszialen Lage in die ROI miteingeschlossen. (5) Fettgewebe, das zwischen den Aponeurosen des M. transversus abdominis, M. obliquus externus und internus abdominis lag und damit extramyofaszialen, wurde nicht in der ROI berücksichtigt. ROI: "Region of interest"

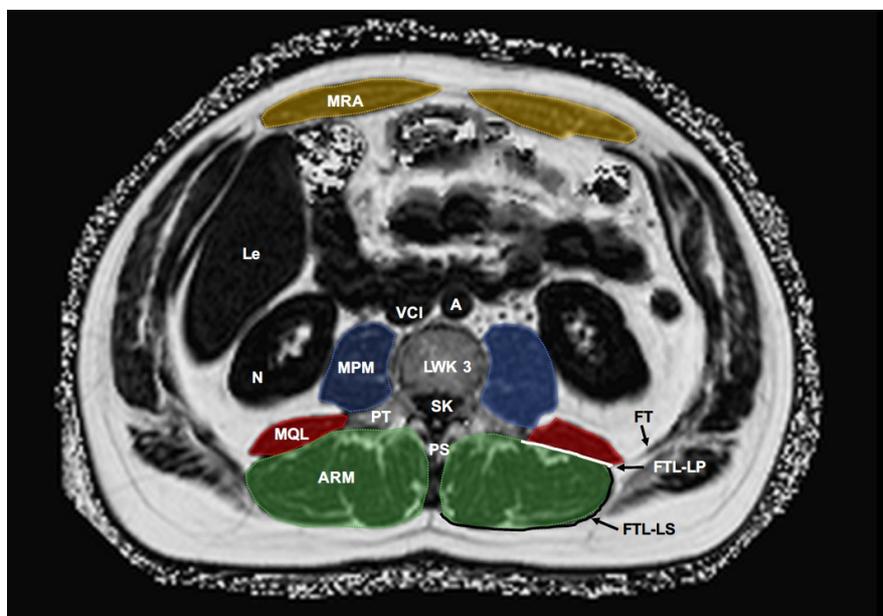


Abbildung 5 Übersicht über die abdominelle Skelettmuskulatur: MRA: M. rectus abdominis, MPM: M. psoas major, MQL: M. quadratus lumborum, ARM: autochthone Rückenmuskulatur, Le: Leber, N: Niere, A: Aorta, VCI: Vene cava inferior, LWK 3: Lendenwirbelkörper 3, PT: Processus transversus, PS: Processus spinosus, SP: Spinalkanal, FTL-LS: Fascia thoracolumbalis -Lamina superficialis, FTL-LP: Fascia thoracolumbalis -Lamina profunda, FT: Fascia transversalis

PDFF-Quantifizierung

Die DICOM-Daten der "fat signal-fraction maps" wurden mittels der kommerziell erhältlichen Software OsiriX (V8.5.1, Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz) an einem offline Arbeitsplatz weiterverarbeitet. Mit dieser Software konnte der PDFF-Wert in der abdominellen Skelettmuskulatur quantifiziert werden (siehe *Abbildung 6*)⁵⁷. Der Muskelfettgehalt wurde als durchschnittlicher PDFF-Wert in Prozent (%) gemessen. Die Segmentierung der Muskeln und Quantifizierung von PDFF dauerte im Durchschnitt 5min.

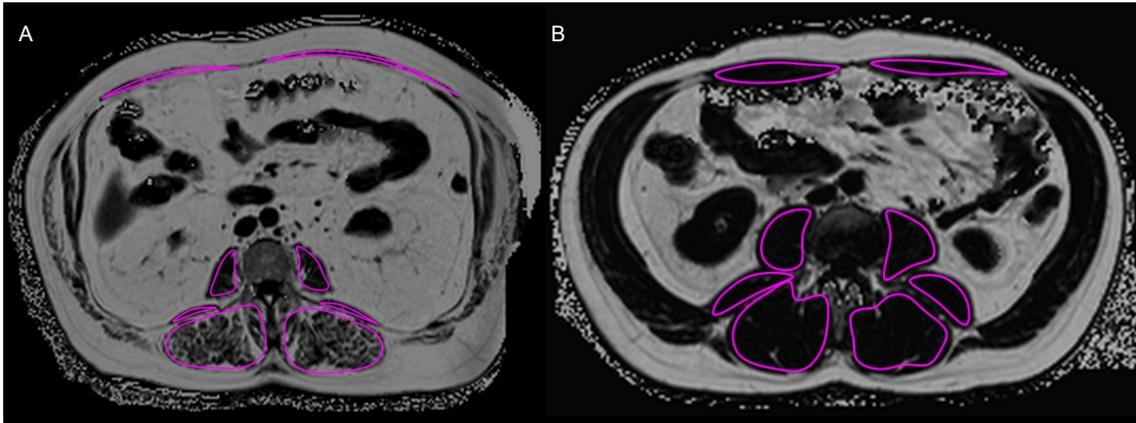


Abbildung 6 PDFF-Quantifizierung: Manuelle Segmentierung bei hoher (A) und niedriger (B) abdomineller Myosteatose mittels anatomischen Referenzpunkte auf Höhe LWK 3. PDFF: "Proton-density fat-fraction", LWK: Lendenwirbelkörper⁵⁷

CSA-Quantifizierung

Für die Quantifizierung der CSA in mm² diente die kommerziell erhältliche Software MITK (V2015.5.2, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland), siehe *Abbildung 7*⁶⁰. Die Messung von CSA dauerte im Durchschnitt 5min.

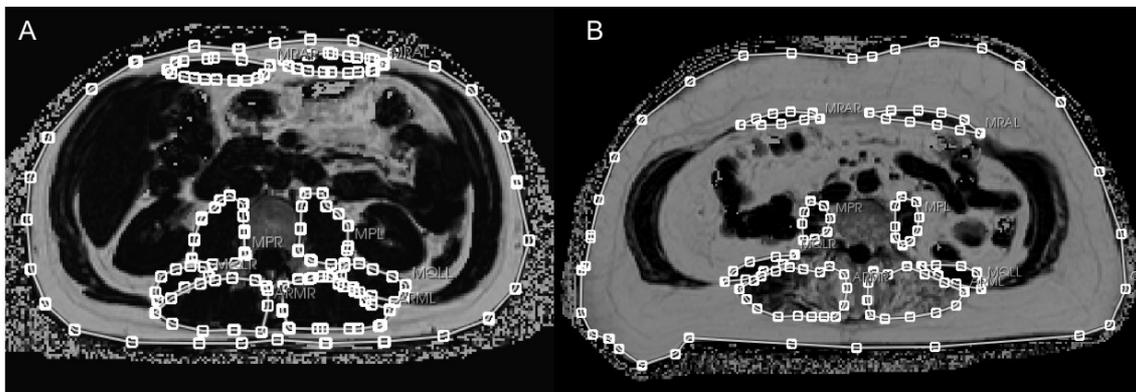


Abbildung 7 CSA-Quantifizierung: Manuelle Segmentierung bei einem Probanden mit einer größeren (A) und kleineren (B) Muskelquerschnittfläche mittels anatomischen Referenzpunkte auf Höhe LWK 3. CSA: Muskelquerschnittsfläche, LWK: Lendenwirbelkörper

2.4 Bestimmung des intra- und extramyozellulären Fettgehalts

Zur Quantifizierung von intra- und extramyozellulären Fett wurden die MITK-Dateien mit der Software Matlab (R2017b Version 9.3, The MathWorks, Natick, USA) und einer hausinternen Applikation nachbearbeitet (siehe *Abbildung 8*)⁶¹. Hierbei erfolgte zunächst die automatische Verkleinerung der ROIs zum Ausschluss von Partialvolumeneffekten durch umliegendes extramyofasiales Fettgewebe.

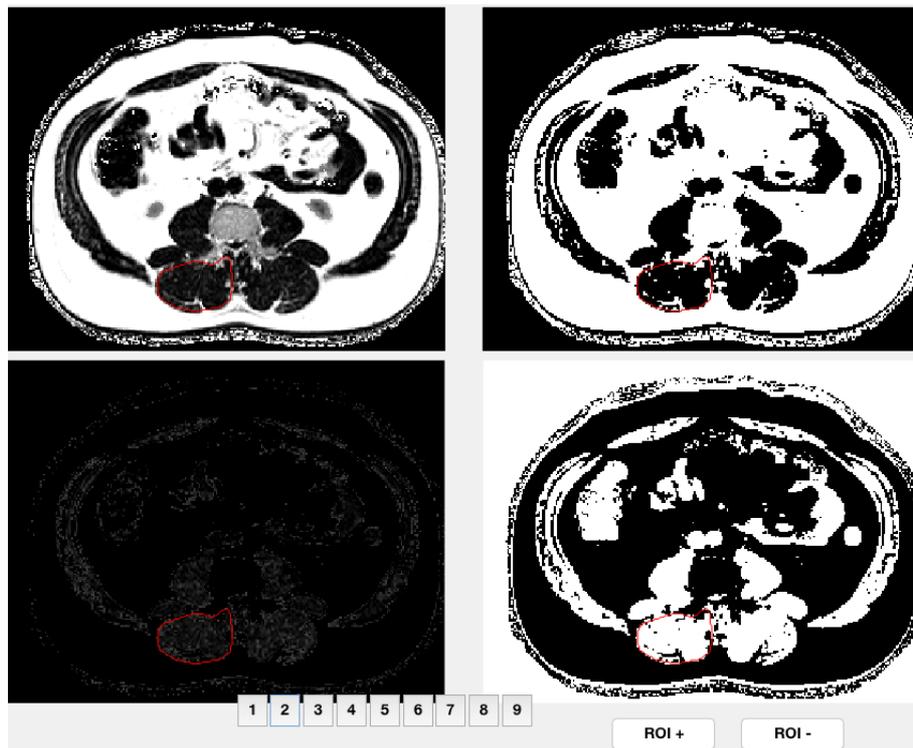


Abbildung 8 Automatische Nachbearbeitung und Quantifizierung von IMCL und EMCL: Dies erfolgte in der rechten autochthonen Rückenmuskulatur (rote ROI) mittels einer In-House-Applikation in Matlab. IMCL: Intramyozellulärem Fett, EMCL: extramyozellulärem Fett, ROI: Region of interest

Der dieser Applikation zugrunde liegende Ansatz beruht auf der Annahme, dass Myozyten mit einem sehr hohen intrazellulären Fettgehalt keine höhere Signalintensität als ca. 200 (entspricht einem Fettgehalt von 20%) in den PDFKarten aufweisen⁶¹. Daraus kann man folgen, dass Signalintensitätswerte über 200 dem extramyozellulären Fettgeweben im Muskel entsprechen⁶¹. Demzufolge wurde der etablierte Grenzwert von 200 festgelegt²³. Als IMCLs werden demnach

Voxel mit einer Signalintensität ≤ 200 definiert. Signalintensitätswerte >200 ergeben die EMCLs.

Gesamtes Muskelfett: IMCL+EMCL

IMCL: ≤ 200 Signalintensitätswerte (entspricht 20% Fettgehalt in der Muskelzelle)

EMCL: >200 Signalintensitätswerte

Angaben erfolgen alle in Prozent. IMCL: intramyozelluläres Fett, EMCL: extramyozelluläres Fett

2.5 Bestimmung von gesamter und fettfreier Muskelmasse

Die Berechnung der gesamten und fettfreien Muskelmasse erfolgte mit den Daten der CSA-Segmentierung und mittels der im vorherigen Kapitel quantifizierten IMCL- und EMCL-Werte.

Die gesamte Muskelfläche (CSA_{Gesamt}) ergab sich aus der Gesamtfläche aller segmentierten Muskeln und beinhaltete sowohl die Muskelfaszie als auch die makroskopisch sichtbaren intermyozellulären-intrafaszialen Fettsepten.

Die fettfreie Muskelfläche wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$CSA_{\text{Fettfrei}} (mm^2) = CSA_{\text{Gesamt}} \times \left(\frac{\text{Signalintensität}_{\text{Grenzwert}200}}{\text{Signalintensität}_{\text{Grenzwert}1000}} \right)$$

CSA in mm^2 . CSA: Muskelquerschnittsfläche

Als Grundlage für die Berechnung der fettfreien Muskelfläche wurde die oben beschriebene Applikation Matlab verwendet. Auf diese Weise konnte das intramyozelluläre Fett bei der fettfreien Muskelfläche berücksichtigt und herausgerechnet werden, um so die fettfreie Muskelfläche zu bestimmen. Hierfür wurde das automatisch segmentierte und quantifizierte IMCL ($=\text{Signalintensität}_{\text{Grenzwert}200}$) und das gesamte abdominelle Muskelfett ($\text{IMCL}+\text{EMCL}=\text{Signalintensität}_{\text{Grenzwert}1000}$) genutzt. Nach Multiplikation mit CSA_{Gesamt} erhält man CSA_{Fettfrei} .

Die gesamte und fettfreie Muskelfläche wurde anschließend auf die Körpergröße im Quadrat (in m²) normiert. Daraus ergab sich der jeweilige Index, bezeichnet als gesamte und fettfreie abdominelle Muskelmassen-Index (AMMI_{Gesamt} und AMMI_{Fettfrei}) in mm²/m² ⁶². Der Begriff Masse wird in dieser Arbeit stellvertretend für die Fläche verwendet.

$$AMMI_{Gesamt}: CSA_{Gesamt} / Körpergröße^2 [mm^2 / m^2]$$

$$AMMI_{Fettfrei}: CSA_{Fettfrei} / Körpergröße^2 [mm^2 / m^2]$$

AMMI: abdomineller Muskelmassen-Index, CSA: Muskelquerschnittsfläche

2.6 Berechnung des Skelettmuskelmasse-Index mittels BIA

Im Rahmen der KORA FF4-Studie wurde prospektiv eine BIA zur Messung der Körperzusammensetzung durchgeführt. Die Ganzkörper Impedanzanalyse erfolgte mit einem BIA 2000-S Data-Input (Pöcking, Deutschland) Impedanzanalyse-Gerät. Hierfür wurde mit mittels vier Elektroden (je 2 an dominanter Hand und Fuß) ein schwaches Stromfeld mit 0,8mA bei 50kHz erzeugt. Aus diesem kann der elektrische Widerstand des menschlichen Körpers ermittelt werden. Da der Körper aus unterschiedlich leitfähigen Kompartimenten (2-Kompartiment-Modell: Magermasse, Ganzkörperfett) besteht, können so Rückschlüsse auf die Körperzusammensetzung gezogen werden. Es erfolgte die Messung von Ganzkörperfett, Magermasse und Muskelmasse der Extremitäten in kg ebenso wie die entsprechenden Indizes in kg normiert auf die quadrierte Körpergröße der Probanden in m².

Die Berechnung der Skelettmuskelmasse in kg erfolgte durch die folgende Formel von Janssen et al. ⁶³:

$$\begin{aligned} & \text{Skelettmuskelmasse (kg)} = \\ & \left(\frac{\text{Körpergröße}^2}{\text{Widerstand} \times 0,401} \right) + (\text{Geschlecht} \times 3,825) + (\text{Alter} \times -0,071) + 5,102 \end{aligned}$$

Körpergröße in cm, Widerstand in Ω, für das Geschlecht galt: Frau=0, Mann=1, Alter in Jahren ⁶³

Um den Skelettmuskelmasse-Index (SMI_{BIA}) zu ermitteln, wurde (entsprechend den Messungen im MRT) in einem weiteren Schritt die Skelettmuskelmasse normiert auf die Körpergröße im Quadrat (m^2)⁶²:

$$SMI_{BIA}: \text{Skelettmuskelmasse} / \text{Körpergröße}^2 \text{ [kg/m}^2\text{]}$$

2.7 Kovariablen

Wie oben bereits beschrieben wurden im Rahmen der KORA-Studie⁵⁵ neben demographischen Eigenschaften auch verschiedene Daten zum Gesundheitsstatus und Risikofaktoren/-verhalten erhoben. Die Untersuchungen im KORA-Studienzentrum waren von den MRT-Aufnahmen maximal drei Monate getrennt²⁴.

Dazu gehören unter anderem das Geschlecht, das Alter (in Jahren), die Körpergröße (in cm) und das Körpergewicht (in kg) sowie der daraus errechnete Body-Mass-Index (BMI) (kg/m^2). Entsprechend der WHO-Kriterien wurde ein Cut-off von $30kg/m^2$ zur Unterscheidung zwischen Normalgewicht und Adipositas gewählt⁶⁴. Die Messung des Taillenumfangs erfolgte an der schmalsten Stelle des Abdomens bzw. bei adipösen Studienteilnehmern am Mittelpunkt zwischen der untersten Rippe und dem oberen Rand des Beckenkamms. Der Hüftumfang wurde an der breitesten Stelle der Hüfte ermittelt.

Bei allen Studienteilnehmern, bei denen bisher noch kein diagnostizierter T2DM vorlag, wurde ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) mit 75g Glukose durchgeführt. Die Klassifikation als T2DM, Prädiabetes oder Probanden mit physiologischer Glukosetoleranz erfolgte entsprechend der WHO Definition³³ siehe Kapitel 1.1.1.

Die Blutdruckmessung erfolgte nach standardisiertem Ablauf, eine arterielle Hypertonie wird gemäß der WHO bei mehreren Messungen $\geq 140/90$ mmHg Blutdruck definiert⁶⁵.

Der Alkohol- und Tabakkonsum wurden mittels einer gezielten Anamnese klassifiziert als kein Alkoholkonsum (0g/Tag), moderater Alkoholkonsum (Frauen: 0,1-19,9g/Tag, Männer: 0,1-39,9g/Tag), schwerer Alkoholkonsum

(Frauen: >20g/Tag, Männer >40g/Tag) sowie Nicht-Raucher, Ex-Raucher und Raucher (gelegentlich oder regelmäßig).⁵⁷

Die Einteilung der körperlichen Aktivität erfolgte anamnestisch mittels Fragebogen in zwei Unterkategorien in körperlich aktiv (regelmäßig körperlich aktiv ≥ 1 h/Woche) oder inaktiv (unregelmäßig körperlich aktiv <1h/Woche, fast keine und keine körperliche Aktivität)⁵⁷.

Die tägliche Nährstoffaufnahme konnte durch eine 24h-Ernährungsliste und durch einen „Food-Frequency-Fragebogen“ ermittelt werden⁶⁶. Hierbei wurden unter anderem die tägliche Aufnahme von Fett (mg/Tag), Kohlenhydrate (mg/Tag), Proteine (mg/Tag) und der Energiegehalt der Nährstoffe (kcal/Tag) erhoben.

Die regelmäßige Einnahme von Medikamenten wurde in übergeordneten Gruppen nach den neuesten Leitlinien erfragt. Für diese Studie relevant war die Abfrage nach Lipidsenkern, systemische Corticosteroide und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Zu den Lipidsenkern wurden Fibrate, Statine und andere lipidsenkende Medikamente zusammengefasst. Die Kategorie systemische Corticosteroide umfasste die Einnahme von Glucocorticoide und Mineralocorticoide. Die dritte Gruppe bildeten NSARs wie zum Beispiel ASS100 und Ibuprofen. Darüber hinaus wurde in dieser Studie die Einnahme von oralen Antidiabetika (z.B. Metformin) berücksichtigt.⁵⁷

Anamnestisch erfolgte zudem die Erfragung von muskuloskelettalen Symptomen, wie zum Beispiel Rücken-, Arm-, Bein- und Gelenksschmerzen.

Viszerales und subkutanes Fettgewebe (VAT= engl.: visceral adipose tissue; SAT= engl.: subcutaneous adipose tissue) wurde auf einer axialen Schicht auf Höhe des Bauchnabels im MRT segmentiert und bestimmt. Die Quantifizierung erfolgte dabei mittels eines semi-automatischen Algorithmus basierend auf Fuzzy-Clustering⁵⁷. Hierfür erstellte man eine koronare 3D VIBE-Dixon Sequenz mit axialer Rekonstruktion in 5mm Schichtdicke^{67,68}.

2.8 Statistische Analyse

Reproduzierbarkeit von PDFF- und CSA-Segmentierung

Zur Bestimmung der Variabilität segmentierten zwei verblindete *Reader* (*Reader A* und *Reader B*) unabhängig voneinander und in zufälliger Reihenfolge die Skelettmuskulatur von 50 Studienteilnehmern (Interobserver Variabilität). *Reader A* wiederholte in zufälliger Reihenfolge die Segmentierung der 50 Datensätze zur Bewertung der Intraobserver Variabilität. Dies erfolgte erst vier Wochen nach der ersten Auswertung, um den "Recall Bias" zu reduzieren⁶⁰.

Die Beurteilung der Inter- und Intraobserver Variabilität erfolgte anhand von Streudiagrammen mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) und einem Intra-Klassen-Korrelation Koeffizienten (ICC), ermittelt durch eine "Two-way random ANOVA"⁶⁹ (ANOVA= engl.: Analysis of variance). Ein ICC-Wert nahe 1 bedeutet eine hohe Reproduzierbarkeit. Zusätzlich wurde ein Bland-Altman-Diagramm zur Ermittlung der durchschnittlichen absoluten Abweichung \pm Standardabweichung zwischen den Auswertungen einschließlich der 95% Übereinstimmungsgrenze (engl.: limit of agreement) erstellt. Des Weiteren wurde die relative Abweichung zwischen den *Readern* ermittelt und als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Es folgten Analysen für die Untergruppen (im Median geteilt) Alter, Geschlecht, BMI, Körpergröße, VAT und CSA. Für die statistische Analyse diente hier das Programm Stata (V14.1, StataCorp LLC, College Station, USA)⁶⁰.

PDFF, IMCL/EMCL und AMMI

Charakteristika und Messergebnisse der Studienteilnehmer werden für kontinuierliche Variablen als Median mit 1. und 3. Quartil (Interquartilsabstand= IQR) und für kategoriale Variablen als absolute Zahlen in Prozent dargestellt.

Um die Abweichung vom Median zwischen den Gruppen zu beurteilen, erfolgte die Auswertung mittels Kruskal-Wallis Rangtests (für quantitative Daten) beziehungsweise dem Chi-Quadrat-Test (für qualitative Daten). Als statistisch signifikant gilt ein p-Wert von $<0,05$.

Mithilfe von Streudiagrammen und der Berechnung von Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten wurden Korrelationen untersucht. Die Effektstärke

wurde nach Cohen eingeteilt ($r=0,1$ entspricht schwachem Effekt, $r=0,3$ mittlerer Effekt, $r=0,5$ starker Effekt)⁷⁰.

Zusammenhänge zwischen dem diabetischen Status und dem PDFF-Wert bzw. IMCL/EMCL bezüglich weiterer kardiometabolischer Risikofaktoren wurden durch eine Median-Regression beurteilt.

Ein Zusammenhang zwischen $AMMI_{MRT}$ und den kardiometabolischen Risikofaktoren, Adipositas und Fettgewebe, adjustiert auf Alter und Geschlecht, konnte durch eine lineare Regression untersucht werden.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm R V3.4.1 (R Core Team, www.r-project.org, 2017).

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Studienteilnehmer

Von insgesamt 400 Studienteilnehmern konnten die MRT-Bilddateien von 25 (6,3%) aufgrund von mangelhafter Bildqualität oder fehlender Bilddateien nicht verwendet werden. Fehlende Kovariablen führten zum Ausschluss von 26 weiteren Studienteilnehmer (6,5%). Die Studienkohorte beinhaltet somit 349 Probanden.

Der größte Teil der Muskelanalysen erfolgte auf Höhe von LWK 3 (89,4%)⁵⁷.

Detaillierte Charakteristika der Studienteilnehmer zeigt *Tabelle 4*. Sie gilt auch für die Auswertung von intra- und extramyozellulären Fett und der gesamten und fettfreien Muskelmasse. Hierbei änderte sich die Anzahl der Kohortengröße nur geringfügig. Ausgeschlossene Studienteilnehmer unterschieden sich dabei hinsichtlich wichtiger Charakteristika nicht von eingeschlossenen Probanden.

Bei insgesamt 349 eingeschlossenen Studienteilnehmern lag das mittlere Alter bei 56 Jahren (IQR 48,0-64,0 Jahre) und 56,7% waren männlich⁵⁷. Hinsichtlich ihres Diabetes-Status wurden 45 (12,9%) mit T2DM, 84 (24,1%) mit Prädiabetes und 220 (63,0%) als normoglykämie Kontrollen klassifiziert⁵⁷.

Studienteilnehmer mit Prädiabetes und T2DM haben eine höhere Prävalenz kardiometabolischer Risikofaktoren: Sie waren im Durchschnitt älter (Prädiabetes: 58 Jahre, T2DM: 64 Jahre) und überwiegend männlich (Prädiabetes: 64,3%, T2DM: 73,3%), hatten einen signifikant höheren BMI sowie eine höhere Prävalenz einer arteriellen Hypertonie (Median für Prädiabetes: 42,9%, T2DM: 66,7%; für alle $p < 0,001$). Im Vergleich zur normoglykämien Kontrollgruppe waren Teilnehmer mit T2DM signifikant weniger körperlich aktiv (T2DM: 35,6% körperliche Aktivität vs. normoglykämie Kontrollgruppe: 65%, $p < 0,001$). Außerdem wiesen sie mehr VAT und SAT ($p < 0,001$) sowie eine höhere Prävalenz einer Dyslipidämie (erhöhter Triglycerid- und Cholesterinspiegel) auf. Der Triglyceridspiegel war bei Probanden mit T2DM (175mg/dl; $p < 0,001$) über dem Normwert ($\leq 150\text{mg/dl}^{71}$). Das Gesamtcholesterin lag in allen Gruppen über dem Normwert ($\leq 200\text{mg/dl}^{71}$) insbesondere in der Prädiabetes Gruppe (225mg/dl; $p = 0,049$). Probanden mit Prädiabetes und insbesondere mit T2DM

nehmen häufiger Medikamente ein, wie NSAR und Lipidsenker (insgesamt $p < 0,005$)⁵⁷.

Sowohl beim Tabakkonsum als auch beim Alkoholkonsum zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

Tabelle 4 Eigenschaften der Studienkohorte⁵⁷

Charakteristika	Gesamt	normoglykämie Kontrollgruppe	Prädiabetes	T2DM	p-Wert
Anzahl (N)	N = 349	N = 220 (63,0%)	N = 84 (24,1%)	N = 45 (12,9%)	
Alter (Jahre)	56,0 [48,0; 64,0]	52,5 [47,0; 61,0]	58,0 [51,0; 65,2]	64,0 [58,0; 69,0]	0,005
Geschlecht (männlich)	198 (56,7%)	111 (50,5%)	54 (64,3%)	33 (73,3%)	<0,001
BMI (kg/m²)	27,2 [24,4; 30,6]	26,1 [23,7; 28,7]	29,4 [27,2; 32,0]	29,7 [26,8; 32,4]	<0,001
Hypertonie	112 (32,1%)	46 (20,9%)	36 (42,9%)	30 (66,7%)	<0,001
Tabakkonsum					
Nichtraucher	131 (37,5%)	87 (39,5%)	29 (34,5%)	15 (33,3%)	0,35
Ex-Raucher	146 (41,8%)	84 (38,2%)	38 (45,2%)	24 (53,3%)	
Raucher	72 (20,6%)	49 (22,3%)	17 (20,2%)	6 (13,3%)	
Alkoholkonsum (g/Tag)					
kein	85 (24,4%)	54 (24,5%)	17 (20,2%)	14 (31,1%)	0,33
moderat	198 (56,7%)	130 (59,1%)	46 (54,8%)	22 (48,9%)	
schwer	66 (18,9%)	36 (16,4%)	21 (25,0%)	9 (20,0%)	
Körperliche Aktivität	212 (60,7%)	143 (65,0%)	53 (63,1%)	16 (35,6%)	<0,001
HbA_{1c} (%)	5,4 [5,3; 5,7]	5,4 [5,2; 5,5]	5,6 [5,4; 5,7]	6,5 [5,8; 6,9]	<0,001
Plasmaglukose (mg/dl)	99,0 [92,0; 109,0]	95,0 [89,0; 100,0]	111,0 [101,0; 114,0]	139,0 [122,0; 152,0]	<0,001
Triglyceridspiegel (mg/dl)	105,0 [77,0; 152,0]	95,0 [70,0; 124,5]	131,6 [95,9; 182,2]	175,0 [108,4; 229,0]	<0,001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	217,0 [192,0; 240,0]	214,5 [190,0; 242,0]	225,0 [201,8; 242,5]	205,0 [182,0; 232,0]	0,049
HDL (mg/dl)	60,0 [49,0; 73,0]	62,0 [51,0; 77,0]	59,5 [49,9; 69,6]	49,0 [42,0; 62,0]	<0,001
LDL (mg/dl)	138,0 [117,0; 161,0]	137,0 [116,0; 162,0]	145,0 [127,2; 161,2]	133,0 [109,0; 150,0]	0,09
Medikamente					
Lipidsenker	36 (10,3%)	14 (6,4%)	7 (8,3%)	15 (33,3%)	<0,001
NSAR	10 (2,9%)	3 (1,4%)	2 (2,4%)	5 (11,1%)	0,005
Corticosteroide	2 (0,6%)	1 (0,5%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0,60
VAT (cm²)	141,1 [79,7; 206,2]	100,4 [57,8; 154,3]	183,8 [138,0; 237,9]	217,4 [192,8; 289,9]	<0,001
SAT (cm²)	256,3 [199,2; 334,9]	241,8 [184,5; 309,4]	292,6 [236,7; 391,3]	284,9 [211,4; 366,2]	<0,001

Kontinuierliche Variablen werden als Median [1. Quartil; 3. Quartil] dargestellt und kategoriale Variablen in Zahlen und Prozent. Die P-Werte wurden mittels des Kruskal-Wallis Tests oder Chi-Quadrat-Test erstellt. T2DM: Diabetes mellitus Typ 2, BMI: Body-Mass-Index, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, VAT: viszerales Fettgewebe, SAT: subkutanes Fettgewebe

3.2 Reproduzierbarkeit der PDFF- und CSA-Quantifizierung

Bei 50 zufällig ausgewählten Studienteilnehmern wurde die Reproduzierbarkeit überprüft. Im Durchschnitt waren die Studienteilnehmer 56,1 Jahre alt, überwiegend männlich (60%) und hatten ein BMI von 28,3kg⁶⁰.

3.2.1 PDFF

Die PDFF-Quantifizierung war für alle Muskelkompartimente sehr gut reproduzierbar, mit einer niedrigen Interobserver Variabilität (ICC 0,94 bis 1,0) und einer niedrigen Intraobserver Variabilität (ICC 0,96 bis 1,0)⁶⁰. Detaillierte Analysen einzelner Muskelgruppen sind in *Tabelle 5* dargestellt.

Tabelle 5 Reproduzierbarkeit der PDFF-Segmentierung⁶⁰

	Interobserver Variabilität PDFF			Intraobserver Variabilität PDFF		
	ICC [95%-KI]	Abweichung (MW±s)		ICC [95%-KI]	Abweichung (MW±s)	
		Absolut (%)	Relativ (%)		Absolut (%)	Relativ (%)
M. psoas major (rechts)	0,94 [0,89-0,97]	-0,3±0,9	-3,7±13,6	0,96 [0,93-0,98]	0,1±0,8	1,4±12,0
M. psoas major (links)	0,98 [0,97-0,99]	-0,2±0,6	-2,1±9,3	0,98 [0,97-0,99]	-0,1±0,5	0,2±9,3
M. quadratus lumborum (rechts)	0,97 [0,96-0,99]	0,1±0,7	2,6±16,7	0,98 [0,96-0,99]	0,1±0,7	1,8±14,7
M. quadratus lumborum (links)	0,94 [0,9-0,97]	-0,1±0,8	0,4±17,6	0,98 [0,96-0,99]	0,1±0,5	1,4±10,7
Autochthone Rückenmuskulatur (rechts)	0,98 [0,96-0,99]	-0,6±1,5	-3,4±10,9	0,99 [0,98-0,99]	-0,2±1,2	-1,1±7,2
Autochthone Rückenmuskulatur (links)	0,99 [0,98-0,99]	-0,3±1,3	-2,4±8,7	0,99 [0,99-1,0]	0,3±1,0	1,9±7,1
M. rectus abdominis (rechts)	1,0 [0,99-1,0]	-0,4±1,4	-5,9±17,3	1,0 [0,99-1,0]	0,1±1,5	-1,3±10,8
M. rectus abdominis (links)	0,99 [0,98-0,99]	-0,2±1,4	-2,8±14,4	0,99 [0,97-0,99]	-0,2±1,5	-0,1±13,2
Ø Muskulatur (beidseits)	0,99 [0,98-1,0]	-0,2±0,5	-2,6±6,4	1,0 [0,99-1,0]	0,0±0,4	0,4±3,8

Intra-Klassen-Korrelation (ICC) ermittelt durch "Two-way random ANOVA". PDFF: "Proton-density fat-fraction", KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, s: Standardabweichung

Interobserver Variabilität

Für alle Muskelkompartimente war die Interobserver Variabilität sehr niedrig mit einem ICC von 0,99, einer absoluten Abweichung von -0,2% und einer relativen Abweichung von -2,6%, siehe *Tabelle 5*⁶⁰.

Die Ergebnisse der PDFF-Quantifizierung zeigten zwischen *Reader A* und *Reader B* eine hohe Korrelation (Korrelationskoeffizient $r=0,99$, $ICC=0,99$), siehe *Abbildung 9*⁶⁰.

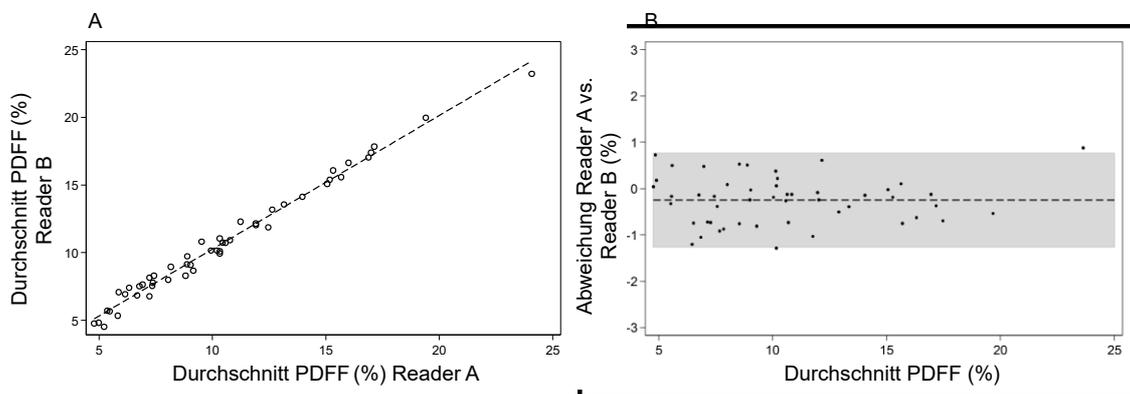


Abbildung 9 Interobserver Korrelation der PDFF-Segmentierung: **(A)** Das Streudiagramm zeigt eine lineare Korrelation der PDFF-Segmentierung zwischen *Reader A* und *Reader B* ($r=0,99$, $ICC=0,99$). **(B)** Das Bland-Altman-Diagramm verdeutlicht die kleine durchschnittliche Abweichung -0,249 (KI -0,396 bis -0,102)⁶⁰. PDFF: Proton-density fat-fraction, r : Korrelationskoeffizient nach Pearson, ICC : Intra-Klassen-Korrelation, KI: Konfidenzintervall

Intraobserver Variabilität

Die Intraobserver Variabilität war sehr gering mit durchschnittliche ICC Werten von 1,0 und einer sehr geringen absoluten (0,0%) und relativen Abweichung (0,4%) für alle Muskelkompartimente, siehe *Tabelle 5*⁶⁰.

Auch die wiederholten Messergebnisse von *Reader A* zeigten eine starke Korrelation ($r=1,00$ $ICC=1,00$) siehe *Abbildung 10*⁶⁰.

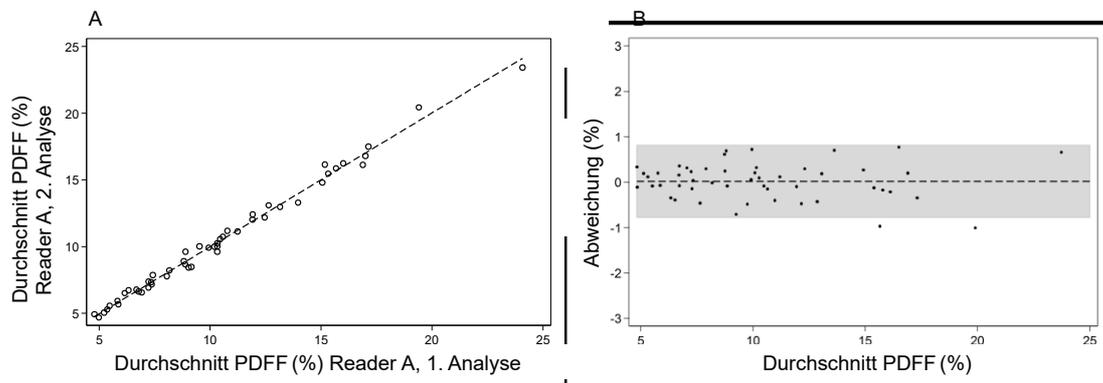


Abbildung 10 Intraobserver Korrelation der PDFFF-Segmentierung: **(A)** Das Streudiagramm weist eine lineare Korrelation der PDFFF-Segmentierung zwischen der 1. und 2. Analyse von *Reader A* auf ($r = 1,00$, ICC 1,00). **(B)** Das Bland-Altman-Diagramm stellt die kleine durchschnittliche Abweichung 0,018 (KI $-0,097$ bis $0,132$) dar⁶⁰. PDFFF: Proton-density fat-fraction, r : Korrelationskoeffizient nach Pearson, ICC: Intra-Klassen-Korrelation, KI: Konfidenzintervall

Einflussfaktoren auf die PDFFF- Reproduzierbarkeit

Die im Median geteilten Untergruppen zeigten ähnliche durchschnittliche Abweichungen, siehe *Tabelle 6*.

Die Messungen erwiesen sich daher als unabhängig hinsichtlich potentieller Störfaktoren wie Alter (ICC 0,98 bis 0,99), Geschlecht (ICC 0,99 bis 1,0), BMI (ICC 0,98 bis 1,0), Körpergröße (ICC 0,97 bis 1,0) und dem VAT (ICC 0,99 bis 1,0). Des Weiteren zeigte sich die PDFFF-Segmentierung unabhängig von CSA (ICC 0,93 bis 0,99)⁶⁰.

Tabelle 6 Einflussfaktoren auf die PDFF-Reproduzierbarkeit⁶⁰

Einflussfaktoren	Interobserver Variabilität PDFF			Intraobserver Variabilität PDFF		
	ICC [95%-KI]	Abweichung (MW±s)		ICC [95%-KI]	Abweichung (MW±s)	
		Absolut (%)	Relativ (%)		Absolut (%)	Relativ (%)
Alter <55 Jahren	0,98 [0,92-0,99]	-0,3±0,5	-3,5±6,9	0,99 [0,98-1,0]	0,1±0,3	1,4±3,5
Alter ≥55 Jahren	0,99 [0,98-1]	-0,2±0,5	-1,8±5,9	0,99 [0,99-1,0]	0±0,5	-0,6±3,9
Geschlecht: männlich	0,99 [0,98-1,0]	-0,2±0,5	-1,6±6,6	0,99 [0,99-1,0]	0±0,4	0,4±4
Geschlecht: weiblich	0,99 [0,97-1,0]	-0,3±0,5	-4,1±5,9	1,0 [0,99-1,0]	0±0,4	0,2±3,7
BMI < 28.0	0,98 [0,92-0,99]	-0,3±0,5	-3,9±7,1	0,99 [0,98-1,0]	0±0,3	0±4,1
BMI ≥ 28.0	0,99 [0,99-1,0]	-0,2±0,5	-1,5±5,6	1,0 [0,99-1,0]	0±0,5	0,7±3,7
Größe < 171,0cm	1,0 [0,99-1,0]	-0,2±0,4	-2,4±5,1	1,0 [0,99-1,0]	0±0,5	-0,1±3,5
Größe ≥ 171,0cm	0,97 [0,92-0,99]	-0,3±0,6	-2,7±7,5	0,99 [0,98-1,0]	0±0,4	0,8±4,2
VAT < 148,4cm²	0,99 [0,96-0,99]	-0,2±0,5	-2,5±7,2	1,0 [0,99-1,0]	0,1±0,3	1,0±3,8
VAT ≥ 148,4cm²	0,99 [0,98-1,0]	-0,2±0,5	-2,1±5,6	1,0 [0,99-1,0]	0 (±0,4)	0,2±3,6
CSA_{MPMR} < 910,8925mm²	0,95 [0,88-0,98]	-0,3±0,9	-4,5±14,3	0,95 [0,89-0,98]	0,1±0,9	1,1±13,4
CSA_{MPMR} ≥ 910,8925mm²	0,93 [0,84-0,97]	-0,2±0,9	-2,8±13	0,97 [0,93-0,99]	0,1±0,6	1,6±10,6
CSA_{ARMR} < 2465,335mm²	0,96 [0,89-0,99]	-1,0±1,7	-6,3±10,7	0,98 [0,96-0,99]	-0,3±1,4	-2,1±7,9
CSA_{ARMR} ≥ 2465,335mm²	0,99 [0,97-0,99]	-0,3±1,2	-0,5±10,5	0,99 [0,98-1,0]	-0,2±0,9	-0,1±6,5

Untergruppen im Median geteilt. Intra-Klassen-Korrelation (ICC) ermittelt durch "Two-way random ANOVA". PDFF: "Proton-density fat-fraction", KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, s: Standardabweichung, BMI: Body-Mass-Index, VAT: viszerales Fettgewebe, CSA: Muskelquerschnittsfläche, MPMR: Musculus psoas major rechts, ARMR: autochthone Rückenmuskulatur rechts

3.2.2 CSA

Die Methodik zur CSA-Quantifizierung erwies sich mit einer niedrigen Interobserver (ICC 0,93 bis 0,97) und Intraobserver (ICC 0,96 bis 0,98) Variabilität als exzellent (siehe *Tabelle 7*)⁶⁰.

Tabelle 7 Reproduzierbarkeit der CSA-Segmentierung ⁶⁰

	Interobserver Variabilität CSA			Intraobserver Variabilität CSA		
	ICC [95%-KI]	Abweichung (MW±s)		ICC [95%-KI]	Abweichung (MW±s)	
		Absolut (mm ²)	Relativ (%)		Absolut (mm ²)	Relativ (%)
M. psoas major (rechts)	0,93 [0,88-0,96]	19,5±105,0	2,5±8,6	0,98 [0,97-0,99]	2,4±47,8	-0,1±6,0
M. psoas major (links)	0,97 [0,94-0,98]	7,0±66,8	0,6±8,1	0,97 [0,95-0,98]	10,5±60,9	0,6±7,0
M. quadratus lumborum (rechts)	0,95 [0,92-0,97]	13,0±59,2	2,6±18,5	0,97 [0,96-0,99]	4,2±44,9	1,0±10,7
M. quadratus lumborum (links)	0,96 [0,93-0,98]	2,5±49,4	1,7±14,0	0,97 [0,94-0,98]	-15,7±40,8	-4,6±11,1
Autochthone Rückenmuskulatur (rechts)	0,97 [0,94-0,99]	58,3±118	2,2±5,1	0,98 [0,97-0,99]	2,8±108,8	0,2±4,4
Autochthone Rückenmuskulatur (links)	0,97 [0,94-0,98]	33,3±132,1	1,2±5,4	0,98 [0,97-0,99]	22±95,4	1,0±3,5
M. rectus abdominis (rechts)	0,93 [0,89-0,98]	72,2±70,0	10,7±11,6	0,96 [0,94-0,98]	15,9±74,8	3,2±11,7
M. rectus abdominis (links)	0,95 [0,89-0,97]	41,9±93,0	5,2±12,3	0,98 [0,97-0,99]	1,8±59,1	0,5±9,3
Ø Muskulatur (beidseits)	0,98 [0,93-0,99]	31±44,7	2,7±3,9	1,0 [0,99-1,0]	5,5±25,3	0,5±2,3

Intra-Klassen-Korrelation (ICC) ermittelt durch "Two-way random ANOVA". CSA: Muskelquerschnittsfläche, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, s: Standardabweichung

Interobserver Variabilität

Für die Interobserver Variabilität lag die absolute Abweichung im Mittel bei $31\text{mm}^2 \pm 44,7\text{mm}^2$ und die relative Abweichung bei $2,7\% \pm 3,9\%$, siehe *Tabelle 7*. Die Messergebnisse der CSA-Quantifizierung wiesen auch hier eine starke Korrelation zwischen *Reader A* und *B* ($r=0,99$, $\text{ICC}=0,98$) auf, siehe *Abbildung 11*⁶⁰.

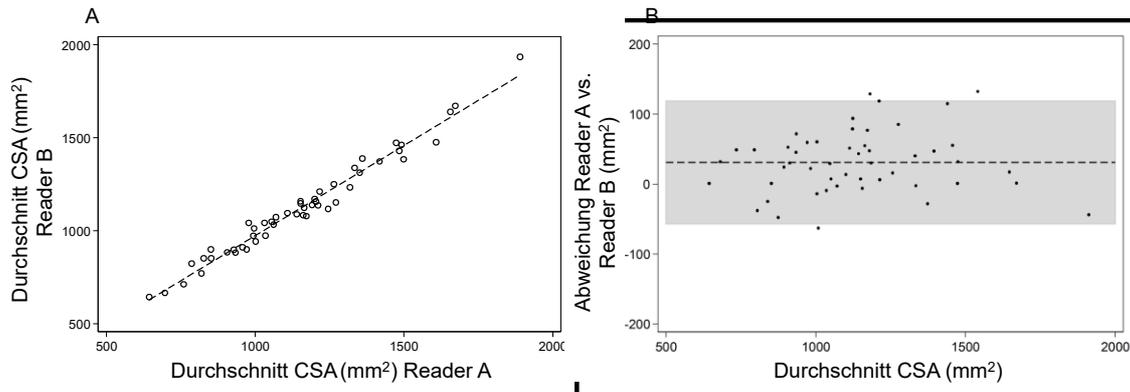


Abbildung 11 Interobserver Korrelation der CSA-Segmentierung: **(A)** Das Streudiagramm zeigt eine lineare Korrelation der CSA-Segmentierung zwischen *Reader A* und *Reader B* ($r=0,99$, $\text{ICC}=0,98$). **(B)** Das Bland-Altman-Diagramm weist eine kleine durchschnittliche Abweichung von $30,96$ (KI $18,24$ bis $43,67$) auf⁶⁰. CSA: Muskelquerschnittsfläche, r : Korrelationskoeffizient nach Pearson, ICC: Intra-Klassen-Korrelation, KI: Konfidenzintervall

Intraobserver Variabilität

Bei der Intraobserver Variabilität belief sich die absolute Abweichung im Mittel auf $5,5\text{mm}^2 \pm 25,3\text{mm}^2$ und die relative Abweichung auf $0,5\% \pm 2,3\%$, siehe *Tabelle 7*⁶⁰.

Ebenso zeigten die wiederholten Messergebnisse von *Reader A* ($r=1,00$, $\text{ICC}=1,00$) eine hohe Korrelation, siehe *Abbildung 12*⁶⁰.

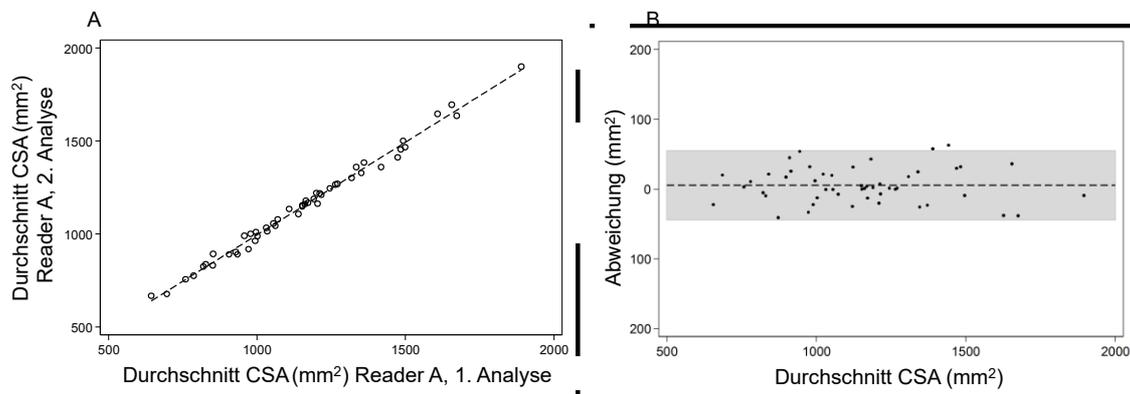


Abbildung 12 Intraobserver Korrelation der CSA-Segmentierung: **(A)** Das Streudiagramm stellt eine lineare Korrelation der 1. und 2. CSA-Segmentierung von *Reader A* dar ($r=1,00$ $ICC=1,00$). **(B)** Das Bland-Altman-Diagramm zeigt eine kleine durchschnittliche Abweichung von 5,49 (KI $-1,70$ bis $-12,68$)⁶⁰.

CSA: Muskelquerschnittsfläche, r : Korrelationskoeffizient nach Pearson, ICC: Intra-Klassen-Korrelation, KI: Konfidenzintervall

Einflussfaktoren auf die CSA-Reproduzierbarkeit

Die durchschnittlichen Abweichungen zwischen den im Median geteilten Subgruppen waren sehr ähnlich, siehe *Tabelle 8*. Die Reproduzierbarkeit von CSA war somit unabhängig vom Alter (ICC 0,97 bis 1,0), Geschlecht (ICC 0,96 bis 0,99), BMI (ICC 0,97 bis 1,0), Körpergröße (ICC 0,97 bis 0,99) als auch vom VAT (ICC 0,96 bis 1,0)⁶⁰.

Tabelle 8 Einflussfaktoren auf die CSA-Reproduzierbarkeit⁶⁰

Einflussfaktoren	Interobserver Variabilität CSA			Intraobserver Variabilität CSA		
	ICC [95%-KI]	Abweichung (MW±s)		ICC [95%-KI]	Abweichung (MW±s)	
		Absolut (mm ²)	Relativ (%)		Absolut (mm ²)	Relativ (%)
Alter < 55 Jahren	0,99 [0,94-1]	28,1±39,6	2,6±3,2	1,0 [0,99-1,0]	0,9±27,3	0,1±2,2
Alter ≥ 55 Jahren	0,97 [0,88-0,99]	33,4±49,4	2,9±4,5	0,99 [0,99 1,0]	9,4±23,2	0,8±2,3
Geschlecht: männlich	0,97 [0,87-0,99]	35,6±47,5	2,8±3,7	0,99 [0,99-1,0]	5,2±26,1	0,4±1,9
Geschlecht: weiblich	0,96 [0,86-0,98]	24,0±40,4	2,5±4,3	0,99 [0,97-1,0]	5,9±24,7	0,6±2,7

BMI < 28.0	0,98 [0,94-0,99]	22,5±33,9	2,1±3,3	1,0 [0,99-1,0]	4,9±21,1	0,4±2,1
BMI ≥ 28.0	0,97 [0,89-0,99]	38,1±51,8	3,3±4,4	0,99 [0,99-1,0]	6,0±28,8	0,6±2,4
Größe < 171,0cm	0,98 [0,93-0,99]	23,6±38,6	2,2±4,0	0,99 [0,98-1,0]	4,8±26,4	0,4±2,7
Größe ≥ 171,0cm	0,97 [0,86-0,99]	37,8±49,5	3,2±3,9	0,99 [0,98-1,0]	6,1±24,8	0,6±1,8
VAT < 148,4cm²	0,98 [0,83-1,0]	31,0±28,7	3,0±3,0	0,99 [0,98-1]	13,7±27,1	1,2±2,6
VAT ≥ 148,4cm²	0,96 [0,89-0,99]	34,1±57,6	2,7±4,7	1,0 [0,99-1,0]	-0,4±21,4	-0,1±1,7

Untergruppen im Median geteilt. Intra-Klassen-Korrelation (ICC) ermittelt durch "Two-way random ANOVA". CSA: Muskelquerschnittsfläche, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, s: Standardabweichung, BMI: Body-Mass-Index, VAT: viszerales Fettgewebe

Die Ergebnisse dieses Abschnittes wurden in Teilen bereits publiziert⁶⁰.

3.3. Abdomineller Skelettmuskelfettgehalt - PDFF

Detaillierte Ergebnisse der PDFF-Quantifizierung sind in *Tabelle 9* dargestellt.

Tabelle 9 Durchschnittlicher PDFF-Wert der abdominalen Muskulatur⁵⁷

	Gesamt	Normoglykämie Kontrollgruppe	Prädiabetes	T2DM	p-Wert
Anzahl (N)	N = 349	N = 220 (63,0%)	N = 84 (24,1%)	N = 45 (12,9%)	
M. psoas major	6,5 [5,1-8,9]	6,0 [4,9-8,2]	7,0 [5,5-9,3]	8,7 [7,3-10,7]	<0,001
M. quadratus lumborum	6,0 [4,0-8,4]	5,6 [3,9-7,6]	6,2 [4,1-8,7]	6,7 [4,2-10,5]	0,07
Autochthone Rückenmuskulatur	16,2 [11,4-21,5]	14,6 [10,5-20,4]	16,5 [12,4-22,8]	19,8 [14,3-27,6]	<0,001
M. rectus abdominis	12,2 [7,8-19,0]	11,7 [7,4-18,4]	13,8 [8,2-19,7]	15,9 [9,5-22,1]	0,09
Ø abdominalen Skelettmuskulatur	10,7 [8,2-14,0]	10,1 [7,5-13,3]	11,1 [8,9-15,0]	13,1 [10,5-16,6]	<0,001

Variablen werden als Median [1. Quartil; 3. Quartil] dargestellt in Prozent. PDFF: Proton-density fat-fraction, T2DM: Diabetes mellitus Typ 2

Insgesamt liegt der mediane PDFF-Wert in allen Muskelkompartimenten bei 10,7% (IQR 8,2-14%). Mit Blick auf die einzelnen Muskelkompartimente zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede im Fettgehalt. Am höchsten war er in der

autochthonen Rückenmuskulatur mit 16,2% (IQR 11,4-21,5%) und am niedrigsten im M. quadratus lumborum mit 6,0% (IQR 4,0-8,4%).

Bei Probanden mit T2DM war der mittlere PDFF-Wert aller Muskelkompartimente (13,1%; IQR 10,5-16,6%) signifikant höher als bei der normoglykämischen Kontrollgruppe (10,1%; IQR 7,5-13,3%; insgesamt $p < 0,001$) und bei Probanden mit Prädiabetes (11,1%; IQR 8,9-15,0%), siehe *Abbildung 13*⁵⁷. Auch die Studienteilnehmer mit Prädiabetes hatten in der Tendenz höhere PDFF-Werte in allen abdominalen Muskelkompartimenten als die normoglykämische Kontrollgruppe, jedoch zeigte sich dies als nicht signifikant ($p = 0,15$).

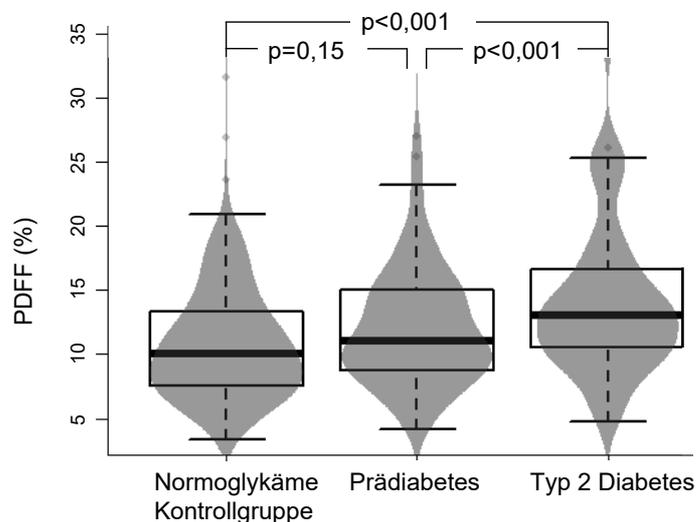


Abbildung 13 Ausmaß der abdominalen Myosteatose: Unterschiedliches Ausmaß der abdominalen Myosteatose (PDFF_{Gesamt}) zwischen Kontroll-, Prädiabetes- und Diabetes mellitus Typ 2 Gruppe⁵⁷. PDFF: Proton-density fat-fraction

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen gab es in der autochthonen Rückenmuskulatur ($p < 0,001$) und im M. psoas major ($p < 0,001$). Im M. quadratus lumborum und im M. rectus abdominis sind die Unterschiede nicht signifikant (MQL: $p = 0,07$, MRA: $p = 0,09$)⁵⁷.

3.3.1 Einflussfaktoren

Sowohl die Korrelationsanalyse (siehe *Abbildung 14*) als auch eine einfache Regression (siehe *Tabelle 10*) zeigen, dass die PDFFF in der abdominellen Skelettmuskulatur signifikant und positiv im Zusammenhang steht mit dem Alter, BMI, VAT und SAT (insgesamt $p < 0,001$). Hierbei handelt es sich vor allem beim Alter um einen starken Effekt. Darüber hinaus wird der PDFFF-Wert signifikant und positiv beeinflusst von T2DM, erhöhtem Plasmaglukose-Spiegel, Geschlecht (weiblich) und arterieller Hypertonie (insgesamt $p < 0,01$).

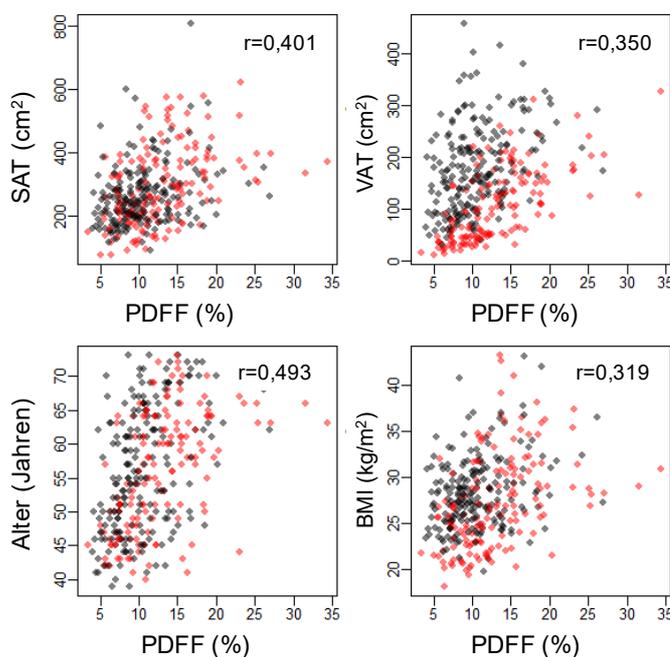


Abbildung 14 Korrelation zwischen PDFFF und SAT, VAT, Alter und BMI: Der mittlere PDFFF-Wert aller abdominellen Muskelkompartimente korreliert mit SAT ($r=0,40$), VAT ($r=0,35$), Alter ($r=0,49$) und BMI ($r=0,32$)⁵⁷. Grau: männlich, Rot: weiblich, PDFFF: Proton-density fat-fraction, BMI: Body-Mass-Index, SAT: subkutanes Fettgewebe, VAT: viszerales Fettgewebe, r: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

Demgegenüber hatte Prädiabetes, Alkohol- und Tabakkonsum, körperliche Aktivität und Dyslipidämie keinen signifikanten Einfluss auf den PDFFF-Wert. Die reguläre Einnahme von Medikamenten wie NSAR und Lipidsenker zeigte einen signifikanten und negativen Effekt auf die PDFFF ($p < 0,005$)⁵⁷.

Tabelle 10 Assoziation zwischen demografischen Einflussfaktoren, kardiometabolischen Risikofaktoren und PDFF mittels univariater Analyse⁵⁷

Einflussfaktoren	Beta-Koeffizient	95%-KI	p-Wert
Alter (Jahren)	0,24	[0,20; 0,28]	<0,001
Geschlecht (weiblich)	2,16	[0,78; 3,54]	0,002
BMI (kg/m²)	0,29	[0,19; 0,40]	<0,001
Diabetischer Status			
Normoglykämie Kontrollgruppe	Referenz		
Prädiabetes	0,99	[-0,37; 2,35]	0,15
T2DM	2,99	[1,40; 4,58]	<0,001
Hypertonie	3,32	[1,87; 4,77]	<0,001
Tabakkonsum			
Nichtraucher	Referenz		
Ex-Raucher	0,34	[-0,82; 1,50]	0,57
Raucher	-0,47	[-1,62; 0,68]	0,42
Alkoholkonsum (g/Tag)			
keinen	Referenz		
moderat	0,04	[-1,22; 1,29]	0,95
schwer	0,96	[-0,87; 2,79]	0,30
Körperliche Aktivität	-0,75	[-1,96; 0,46]	0,22
HbA_{1c} (%)	1,30	[-0,12; 2,72]	0,07
Plasmaglukose (mg/dl)	0,05	[0,01; 0,08]	0,01
Triglyceridspiegel (mg/dl)	0,01	[-0,00; 0,01]	0,12
Gesamtcholesterin (mg/dl)	0,01	[-0,01; 0,03]	0,35
HDL (mg/dl)	0,01	[-0,01; 0,03]	0,40
LDL (mg/dl)	0,00	[-0,01; 0,02]	0,90
Medikamente			
Lipidsenker	-3,67	[-6,14; -1,19]	0,004
Nichtsteroidale Antirheumatika	-5,95	[-10,08; -1,83]	0,005
VAT (cm²)	0,02	[0,01; 0,03]	<0,001
SAT (cm²)	0,02	[0,01; 0,02]	<0,001

Beta-Koeffizient abgeleitet aus einer Median-Regression. PDFF: Proton-density fat-fraction, KI: Konfidenzintervall, BMI: Body-Mass-Index, T2DM: Diabetes mellitus Typ 2 VAT: viszerales Fettgewebe, SAT: subkutanes Fettgewebe

Tabelle 11 zeigt den Zusammenhang zwischen allgemeinen und Adipositas-assoziierten Einflussgrößen auf die PDFF. In 4 Modellen wurden schrittweise Einflussfaktoren auf die PDFF-Assoziationen mittels Median-Regression miteinbezogen. Dadurch erhielt man adjustierte Ergebnisse (Ergebnisse mit herausgerechneten Effekten der Einflussgrößen). Modell 1 beinhaltet nur die Einflussfaktoren Alter, Geschlecht und etabliertem T2DM. Diese sind signifikant und positiv mit PDFF assoziiert (insgesamt $p < 0,006$). Für Prädiabetes zeigte sich hier jedoch keine signifikante Assoziation mehr ($p = 0,13$). Modell 2 mit BMI als zusätzliche Einflussgröße zeigt, dass die Assoziation mit dem PDFF-Wert vor

allem beim T2DM ($p=0,51$) abgeschwächt wird. Ähnlich Auswirkungen hat der zusätzliche Einflussfaktor VAT ($p<0,001$), wenn man diesen in Modell 3 (Modell 1+VAT) mitberücksichtigt. Auch mit diesem wird die Assoziation zwischen T2DM und PDFF abgeschwächt ($p=0,94$). Nach kompletter Adjustierung, zeigten sich nur noch das Alter ($\beta: 0,09$ (95% KI: 0,04-0,03), $p<0,001$) und das VAT ($\beta: 0,01$ (95% KI: 0,01-0,02), $p=0,002$) als signifikant und unabhängig assoziiert mit dem PDFF⁵⁷.

Die Ergebnisse dieses Abschnittes wurden in Teilen schon publiziert⁵⁷.

Tabelle 11 Multivariate Assoziation zwischen Einflussfaktoren und PDFF⁵⁷

Einflussfaktoren	Modell 1 (Alter, Geschlecht, Diabetes)			Modell 2 (Model 1 + BMI)			Modell 3 (Model 1 + VAT)			Modell 4 (vollständig adjustiert)		
	Schätz- wert (Beta)	95%-KI	p-Wert	Schätz- wert (Beta)	95%-KI	p-Wert	Schätz- wert (Beta)	95%-KI	p-Wert	Schätz- wert (Beta)	95%-KI	p-Wert
Alter (Jahren)	0,20	[0,15-0,26]	<0,001	0,21	[0,14-0,28]	<0,001	0,17	[0,12-0,23]	<0,001	0,09	[0,04-0,13]	<0,001
Geschlecht (weiblich)	2,71	[1,64-3,78]	<0,001	2,65	[1,69-3,62]	<0,001	3,64	[2,81-4,47]	<0,001	0,44	[-0,48-1,36]	0,35
Diabetes												
Prädiabetes	1,01	[0,30-2,33]	0,13	-0,02	[-1,49-1,44]	0,97	-0,34	[-1,57-0,90]	0,60	-0,35	[-1,40-0,70]	0,51
T2DM	1,95	[0,57-3,33]	0,006	0,47	[-0,91-1,86]	0,51	-0,05	[-1,28-1,19]	0,94	0,48	[-1,43-2,39]	0,62
BMI (kg/m²)	-	-	-	0,31	[0,17-0,45]	<0,001	-	-	-	-0,09	[-0,26-0,07]	0,27
VAT (cm²)	-	-	-	-	-	-	0,02	[0,01-0,03]	<0,001	0,01	[0,01-0,02]	0,002
SAT (cm²)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00	[-0,00-0,01]	0,14
Hypertonie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,70	[-0,25-1,65]	0,15
Tabakkonsum												
Ex-Raucher	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,41	[-0,39-1,21]	0,31
Raucher	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,32	[-0,66-1,29]	0,53
Alkoholkonsum (g/Tag)												
moderat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,03	[-0,90-0,96]	0,95
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,22	[-1,32-1,76]	0,78
HbA_{1c} (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,09	[-1,21-1,03]	0,88
Plasmaglukose (mg/dl)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01	[-0,04-0,05]	0,72
Triglyceridspiegel (mg/dl)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00	[-0,01-0,01]	0,75
Gesamtcholesterin (mg/dl)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	[-0,02-0,07]	0,34
HDL (mg/dl)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,02	[-0,07-0,03]	0,49
LDL (mg/dl)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,03	[-0,07-0,02]	0,28

Die Tabelle stellt eine Median-Regression Analyse einschließlich aller Variablen dar. PDFF: Proton-density fat-fraction, KI: Konfidenzintervall, BMI: Body-Mass-Index, T2DM: Diabetes mellitus Typ 2, VAT: viszerales Fettgewebe, SAT: subkutanes Fettgewebe

3.4 Quantifizierung des intra- und extramyozellulären Fettanteils

Für diesen Teil der Studie wurden 63 Studienteilnehmer aufgrund von fehlenden Kovariablen und mangelnder Bildqualität, bzw. fehlender Bilddateien ausgeschlossen⁶¹. Die Kohorte besteht somit aus 337 Probanden mit einem medianen Alter von 56 Jahren (IQR 49,0-64,0 Jahre) und einem männlichen Anteil von 56.4%⁶¹. Entsprechend der WHO-Definition wurden 28.5% als adipös klassifiziert. Von den Probanden mit Adipositas hatten 43,8% Prädiabetes und 49,0% T2DM, für alle $p < 0,001$.

Die Ergebnisse des intra- und extramyozellulären Fettverteilung sind in *Tabelle 12, 13, 14* ausführlich dargestellt. Die Probanden mit Prädiabetes, T2DM und Normoglykämie wurden entsprechend ihres BMI zusätzlich noch in die beiden Untergruppen Normalgewicht und Adipositas unterteilt.

Für alle segmentierten Muskelkompartimente war der mediane Wert des IMCL signifikant höher bei adipösen Studienteilnehmern (6,7% (IQR 5,8-8,2%)) als bei Normalgewichtigen (5,7% (IQR 4,8-7,0%)); $p < 0,001$. Der EMCL betrug bei Studienteilnehmern mit normalen Gewicht 4,1% (IQR 2,7-5,8%) und war damit signifikant geringer als bei Probanden mit Adipositas 6,7% (IQR 4,1-8,5%), ($p < 0,001$). In allen abdominellen Muskelkompartimenten konnte man eine progrediente Zunahme von IMCL und EMCL erkennen von der normoglykämien Kontrollgruppe über Probanden mit Prädiabetes zu Studienteilnehmern mit etabliertem T2DM sowohl bei den Normalgewichtigen als auch bei den Adipösen (insgesamt $p < 0,002$), siehe *Abbildung 15*. Die geringsten Werte für IMCLs und EMCLs wies die normoglykämie Kontrollgruppe der Normalgewichtigen (IMCL: 5,5% IQR 4,6-6,5%; EMCL: 3,6% IQR 2,4-5,3%) auf, wohingegen man die höchsten signifikanten IMCL- und EMCL-Werte bei Probanden mit T2DM kombiniert mit Adipositas fand (IMCL: 7,7% IQR 6,4-8,9%; EMCL: 7,1% IQR 5,4-9,2%; für alle $p < 0,001$). In Bezug auf die einzelnen Muskelkompartimente war IMCL und EMCL in der autochthonen Rückenmuskulatur am höchsten (Gesamt Normalgewicht: IMCL: 7,0% IQR 5,7-8,7%; EMCL: 6,4% IQR 3,9-9,3%; Gesamt Adipositas: IMCL: 8,6% IQR 6,5-10,2%; EMCL: 9,4% IQR 5,5-12,4%)⁶¹. Die geringsten Werte für IMCLs und EMCLs fand man im Musculus quadratus

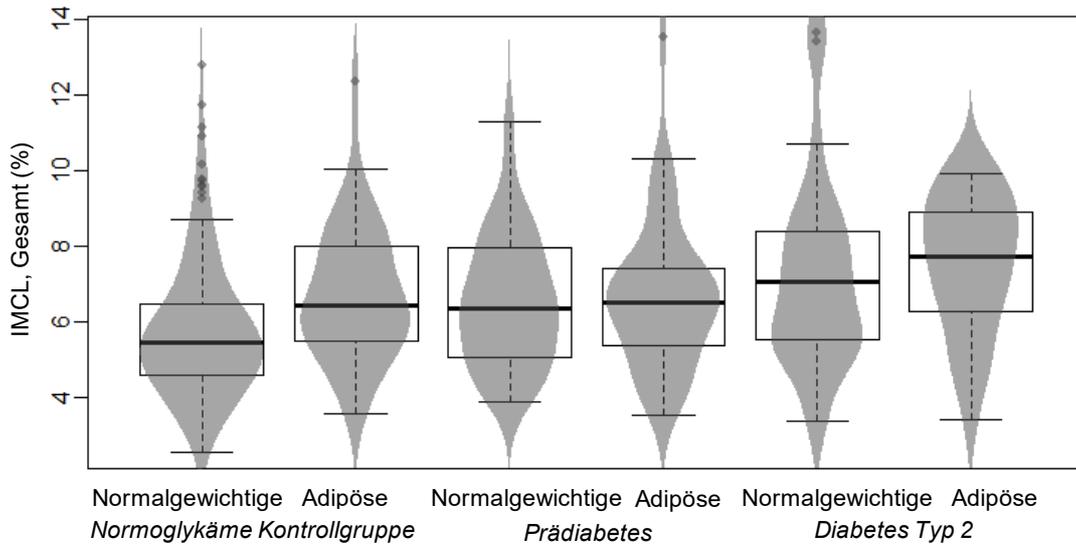
lumborum (Gesamt Normalgewicht: IMCL: 3,8% IQR 2,9-4,9%; EMCL: 1,4% IQR 0,4-2,7%; Gesamt Adipositas: IMCL: 4,2% IQR 3,3-5,2%; EMCL: 2,4% IQR 1,0-3,9%)⁶¹.

Tabelle 12 Fettverteilung in der abdominellen Skelettmuskulatur⁶¹

			Ø abdominelle Skelettmuskulatur		
			Gesamt (IMCL+EMCL)	IMCL	EMCL
Gesamt	Normalgewicht*	N = 241	9,6 [7,7; 12,7]	5,7 [4,8; 7,0]	4,1 [2,7; 5,8]
	Adipositas*	N = 96	13,4 [10,4; 16,1]	6,7 [5,8; 8,2]	6,7 [4,1; 8,5]
Normoglykämie Kontrollgruppe	Normalgewicht*	N = 171	9,0 [7,2; 11,7]	5,5 [4,6; 6,5]	3,6 [2,4; 5,3]
	Adipositas*	N = 37	12,5 [8,6; 15,5]	6,4 [5,5; 8,0]	5,2 [3,5; 8,3]
Prädiabetes	Normalgewicht*	N = 45	10,6 [8,7; 13,7]	6,3 [5,1; 8,0]	4,5 [3,3; 5,9]
	Adipositas*	N = 35	13,0 [11,3; 15,2]	6,5 [5,4; 7,4]	6,8 [4,6; 7,9]
T2DM	Normalgewicht*	N = 25	11,6 [10,3; 14,2]	7,0 [5,5; 8,4]	5,5 [4,4; 6,5]
	Adipositas*	N = 24	15,8 [11,9; 17,0]	7,7 [6,4; 8,9]	7,1 [5,4; 9,2]
p-Wert			<0,001	<0,001	<0,001

Variablen werden als Median [1. Quartil; 3. Quartil] dargestellt in Prozent. T2DM: Diabetes mellitus Typ 2, IMCL: intramyozelluläres Fett, EMCL: extramyozelluläres Fett. * Adipositas nach WHO-Definition: BMI $\geq 30 \text{kg/m}^2$

A



B

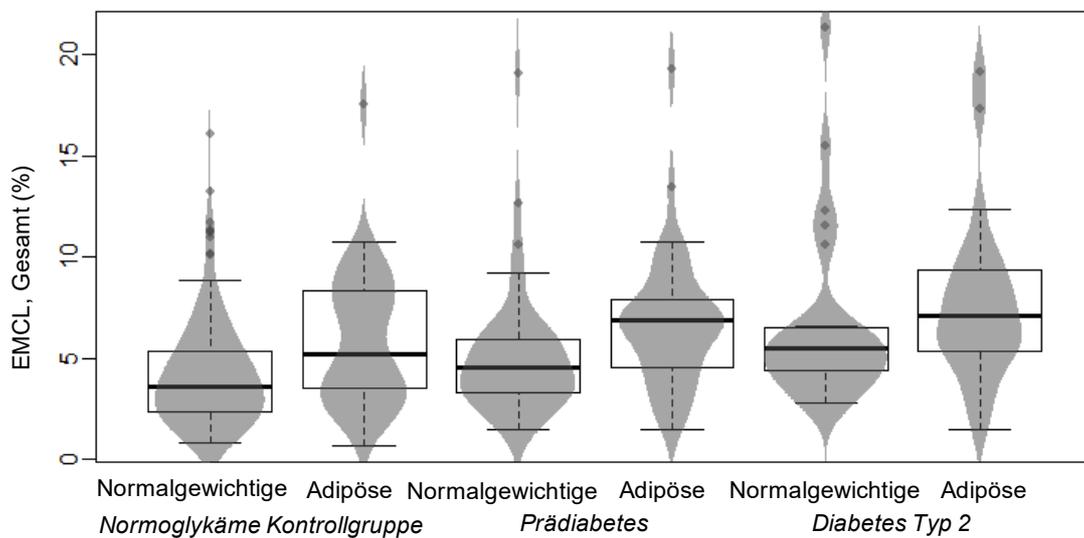


Abbildung 15 IMCL/EMCL-Anteil in den Untergruppen: Vergleich von IMCL (A) und EMCL (B) zwischen der normoglykämischen Kontrollgruppe, Probanden mit Prädiabetes und T2DM bei normalgewichtigen und adipösen Studienteilnehmern⁶¹. IMCL: intramyozelluläres Fett, EMCL: extramyozelluläres Fett. Adipositas nach WHO-Definition: BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$

Tabelle 13 Fettverteilung im M. psoas major und M. quadratus lumborum⁶¹

			M. psoas major bds.			M. quadratus lumborum bds.		
			Gesamt (IMCL+EMCL)	IMCL	EMCL	Gesamt (IMCL+EMCL)	IMCL	EMCL
Gesamt	Normalgewicht*	N = 241	6,5 [4,9; 8,3]	4,7 [3,9; 6,5]	1,4 [0,8; 2,5]	5,4 [3,7; 7,5]	3,8 [2,9; 4,9]	1,4 [0,4; 2,7]
	Adipositas*	N = 96	8,1 [6,4; 10,2]	5,5 [4,7; 6,9]	2,2 [1,3; 3,3]	6,6 [5,1; 9,2]	4,2 [3,3; 5,2]	2,4 [1,0; 3,9]
Normoglykämie Kontrollgruppe	Normalgewicht*	N = 171	5,9 [4,8; 8,0]	4,5 [3,8; 5,8]	1,3 [0,7; 2,3]	4,8 [3,4; 7,0]	3,6 [2,9; 4,7]	1,2 [0,3; 2,3]
	Adipositas*	N = 37	7,1 [6,5; 9,9]	5,4 [4,3; 6,5]	1,9 [1,3; 3,4]	6,3 [5,5; 7,4]	4,2 [3,6; 5,0]	2,3 [1,2; 2,9]
Prädiabetes	Normalgewicht*	N = 45	7,5 [5,9; 9,5]	6,0 [4,2; 7,0]	1,4 [0,9; 2,5]	6,2 [5,0; 9,0]	4,3 [3,4; 5,6]	1,8 [0,7; 3,0]
	Adipositas*	N = 35	6,8 [5,8; 9,5]	5,1 [4,3; 6,3]	2,1 [1,2; 2,9]	7,1 [4,6; 9,7]	3,8 [3,1; 4,9]	2,3 [1,0; 4,5]
T2DM	Normalgewicht*	N = 25	8,5 [6,4; 10,4]	6,7 [4,8; 7,4]	1,8 [1,0; 3,2]	6,4 [5,4; 8,9]	4,4 [3,2; 6,2]	2,5 [0,8; 4,9]
	Adipositas*	N = 24	9,5 [8,2; 10,9]	6,8 [5,8; 7,6]	2,6 [1,3; 3,4]	7,3 [4,9; 12,7]	5,0 [3,7; 6,7]	2,8 [1,0; 4,9]
p-Wert			<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,002	<0,001

Variablen werden als Median [1. Quartil; 3. Quartil] dargestellt in Prozent. bds.: beidseits, T2DM: Diabetes mellitus Typ 2, IMCL: intramyozelluläres Fett, EMCL: extramyozelluläres Fett. * Adipositas nach WHO-Definition: BMI $\geq 30 \text{kg/m}^2$

Tabelle 14 Fettverteilung in der autochthonen Rückenmuskulatur und im M. rectus abdominis⁶¹

			Autochthone Rückenmuskulatur			M. rectus abdominis bds.		
			Gesamt (IMCL+EMCL)	IMCL	EMCL	Gesamt (IMCL+EMCL)	IMCL	EMCL
Gesamt	Normalgewicht*	N = 241	14,0 [9,7; 18,0]	7,0 [5,7; 8,7]	6,4 [3,9; 9,3]	12,0 [7,9; 18,5]	6,8 [4,9; 8,9]	5,1 [2,5; 9,9]
	Adipositas*	N = 96	17,7 [13,0; 22,5]	8,6 [6,5; 10,2]	9,4 [5,5; 12,4]	16,9 [12,1; 24,1]	8,3 [6,1; 10,5]	7,4 [5,0; 15,0]
Normoglykämie Kontrollgruppe	Normalgewicht*	N = 171	13,0 [9,4; 17,3]	6,8 [5,4; 8,2]	6,0 [3,7; 9,1]	11,3 [7,7; 16,9]	6,7 [4,9; 8,4]	4,6 [2,1; 8,7]
	Adipositas*	N = 37	15,9 [11,7; 20,0]	8,2 [6,5; 9,6]	6,8 [4,8; 10,5]	16,2 [10,9; 23,0]	8,3 [5,9; 10,5]	7,2 [4,3; 13,3]
Prädiabetes	Normalgewicht*	N = 45	14,2 [11,1; 17,4]	7,6 [6,2; 8,7]	6,3 [4,6; 8,7]	14,0 [9,2; 18,2]	6,8 [5,6; 9,6]	6,0 [2,7; 10,7]
	Adipositas*	N = 35	18,2 [13,0; 22,9]	8,4 [6,2; 10,2]	10,4 [6,1; 12,4]	16,9 [12,6; 22,8]	7,5 [6,5; 9,9]	8,3 [5,2; 14,9]
T2DM	Normalgewicht*	N = 25	16,6 [12,9; 25,4]	8,8 [7,1; 9,8]	8,5 [5,3; 16,2]	14,7 [9,8; 20,6]	7,6 [5,0; 9,9]	7,8 [3,1; 11,1]
	Adipositas*	N = 24	20,3 [15,8; 26,5]	9,1 [7,9; 10,7]	10,6 [7,1; 14,7]	18,2 [14,1; 27,7]	8,7 [6,3; 10,9]	9,4 [5,8; 18,4]
p-Wert			<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,015	<0,001

Variablen werden als Median [1. Quartil; 3. Quartil] dargestellt in Prozent. bds.: beidseits, T2DM: Diabetes mellitus Typ 2, IMCL: intramyozelluläres Fett, EMCL: extramyozelluläres Fett. * Adipositas nach WHO-Definition: BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

3.4.1 Einflussfaktoren

Detaillierte Ergebnisse von Einflussfaktoren auf die intramuskuläre Fettverteilung zeigt *Tabelle 15*.

Sowohl eine Korrelationsanalyse (*Abbildung 16*) als auch die Regression zeigen signifikante und positive Zusammenhänge zwischen IMCL, EMCL und Alter, BMI sowie VAT (insgesamt $p < 0,001$)⁶¹. Darüber hinaus zeigt sich, dass die Fettverteilung auch signifikant beeinflusst wurde von anderen kardiometabolischen Risikofaktoren wie unter anderem Adipositas (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), arterieller Hypertonie und dem diabetischen Status (insgesamt $p < 0,002$)⁶¹.

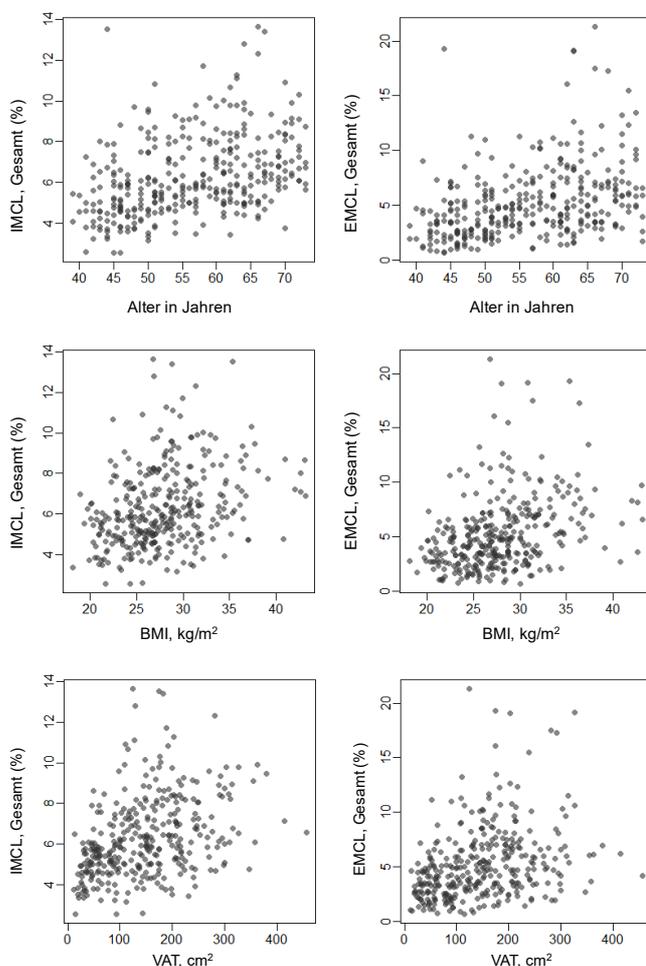


Abbildung 16 Korrelation von IMCL/EMCL mit Alter, BMI und VAT: Gesamtes IMCL und EMCL für alle Muskelkompartimente korreliert mit Alter (IMCL: $r=0,434$, EMCL: $r=0,427$), BMI (IMCL: $r=0,347$, EMCL: $r=0,39$) und VAT (IMCL: $r=0,425$, EMCL: $r=0,379$)⁶¹. IMCL: intramyozellulärer Fett, EMCL: extramyozellulärer Fett, BMI: Body-Mass-Index, VAT: viszerales Fettgewebe, r: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

Triglyceride und das Gesamtcholesterin hatten einen signifikant positiven Einfluss auf den IMCL ($p < 0,018$)⁶¹. Des Weiteren zeigte die Einnahme von NSAR und oralen Antidiabetika einen signifikanten und positiven Einfluss auf IMCL und EMCL (gesamt $p < 0,025$)⁶¹. Die Einnahme von Lipidsenkern beeinflusste nur den EMCL⁶¹. Ein negativer, signifikanter Effekt hatte sowohl Geschlecht auf EMCL ($p = 0,007$) als auch die körperliche Aktivität auf IMCL sowie EMCL ($p < 0,04$)⁶¹.

Tabelle 15 Assoziation zwischen demografischen Einflussfaktoren, kardiometabolischen Risikofaktoren und IMCL & EMCL mittels univariater Analyse⁶¹

Einflussfaktoren	Beta-Koeffizient		95%-KI		p-Wert	
	IMCL	EMCL	IMCL	EMCL	IMCL	EMCL
Alter (Jahre)	0,74	1,14	[0,54; 0,94]	[0,78; 1,50]	<0,001	<0,001
Geschlecht (männlich)	-0,26	-1,23	[-0,74; 0,21]	[-2,12; -0,34]	0,282	0,00705
BMI (kg/m²)	0,63	1,08	[0,40; 0,87]	[0,78; 1,38]	<0,001	<0,001
Adipositas (BMI ≥ 30kg/m²)	1,02	2,59	[0,52; 1,53]	[1,61; 3,58]	<0,001	<0,001
Taillenumfang (cm)	0,60	0,95	[0,40; 0,80]	[0,70; 1,20]	<0,001	<0,001
Hüftumfang (cm)	0,47	0,97	[0,27; 0,66]	[0,60; 1,34]	<0,001	<0,001
Hypertonie	1,05	1,80	[0,50; 1,59]	[1,00; 2,59]	<0,001	<0,001
Diabetischer Status						
Normoglykämie Kontrollgruppe	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Prädiabetes	0,76	1,54	[0,28; 1,24]	[0,56; 2,51]	0,002	0,002
T2DM	1,56	2,15	[0,66; 2,47]	[1,33; 2,96]	<0,001	<0,001
Körperliche Aktivität	-0,71	-0,82	[-1,34; -0,08]	[-1,61; -0,03]	0,027	0,043
Nährstoffversorgung*						
Energie (kcal/Tag)	-0,32	-0,70	[-0,56; -0,08]	[-1,17; -0,22]	0,008	0,004
Fett (mg/Tag)	-0,23	-0,36	[-0,52; 0,05]	[-0,73; 0,00]	0,110	0,053
Kohlenhydrate (mg/Tag)	-0,39	-0,72	[-0,65; -0,12]	[-1,12; -0,31]	0,005	<0,001
HbA_{1c} (%)	0,57	0,77	[0,07; 1,08]	[0,07; 1,47]	0,027	0,032
Plasmaglukose (mg/dl)	0,53	0,68	[0,18; 0,88]	[0,30; 1,06]	0,003	<0,001
Triglyceridspiegel (mg/dl)	0,39	0,27	[0,14; 0,63]	[-0,00; 0,54]	0,002	0,055
Gesamtcholesterin (mg/dl)	0,22	0,22	[0,04; 0,40]	[-0,08; 0,51]	0,018	0,147
HDL (mg/dl)	-0,02	-0,07	[-0,24; 0,19]	[-0,46; 0,33]	0,821	0,735
LDL (mg/dl)	0,13	0,03	[-0,05; 0,30]	[-0,35; 0,41]	0,154	0,876
Medikamente						
Lipidsenker	0,91	2,04	[-0,06; 1,88]	[0,76; 3,31]	0,066	0,002
NSAR	2,15	2,47	[1,63; 2,67]	[0,32; 4,62]	<0,001	0,025
Orale Antidiabetika	1,98	2,14	[1,16; 2,80]	[0,88; 3,40]	<0,001	<0,001
VAT (cm²)	0,75	0,92	[0,43; 1,06]	[0,57; 1,27]	<0,001	<0,001
SAT (cm²)	0,56	1,22	[0,38; 0,73]	[0,84; 1,60]	<0,001	<0,001
PDFF (%)	1,81	3,14	[1,65; 1,96]	[2,98; 3,29]	<0,001	<0,001

Beta-Koeffizient abgeleitet aus einer Median-Regression. * basierend auf N=261. IMCL: intramyozelluläres Fett, EMCL: extramyozelluläres Fett, KI: Konfidenzintervall, BMI: Body-Mass-

Index, T2DM: Diabetes mellitus Typ 2, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, VAT: viszerales Fettgewebe, SAT: subkutanes Fettgewebe, PDFF: Proton-density fat-fraction

In *Tabelle 16* wurden schrittweise Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, BMI) in einer multivariaten Analyse mittels Median-Regression berücksichtigt. Sie zeigt, inwiefern ein Zusammenhang zwischen dem diabetischen Status und IMCL sowie EMCL von diesen Faktoren beeinflusst wird. Die univariate Analyse wies einen signifikanten und positiven Zusammenhang zwischen Prädiabetes, T2DM und IMCL/EMCL auf. Nach Berücksichtigung der Einflussfaktoren Alter und Geschlecht bestand weiterhin eine positive und signifikante Assoziation zwischen T2DM und dem IMCL sowie EMCL ($p < 0,025$)⁶¹. Bei Probanden mit Prädiabetes wies jedoch nur noch der EMCL eine signifikante Assoziation auf. Nachdem der Einflussfaktor BMI zusätzlich berücksichtigt wurde, zeigte sich, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diabetischen Status und IMCL sowie EMCL gab. Dementsprechend ist die Assoziation zwischen diabetischen Status und IMCL und EMCL abhängig vom BMI.

Tabelle 16 Multivariate Assoziation zwischen diabetischen Status und IMCL, EMCL⁶¹

Einflussfaktoren	Beta-Koeffizient		95%-KI		p-Wert	
	IMCL	EMCL	IMCL	EMCL	IMCL	EMCL
Univariate/ nicht adjustiert						
Normoglykämie Kontrollgruppe	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Prädiabetes	0,76	1,54	[0,28; 1,24]	[0,56; 2,51]	0,002	0,002
T2DM	1,56	2,15	[0,66; 2,47]	[1,33; 2,96]	<0,001	<0,001
Adjustiert für Alter & Geschlecht						
Normoglykämie Kontrollgruppe	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Prädiabetes	0,49	1,02	[-0,01; 0,99]	[0,42; 1,63]	0,055	0,001
T2DM	1,31	1,71	[0,25; 2,38]	[0,92; 2,50]	0,016	<0,001
Adjustiert für Alter & Geschlecht, BMI						
Normoglykämie Kontrollgruppe	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Prädiabetes	0,11	0,30	[-0,50; 0,72]	[-0,59; 1,19]	0,729	0,507
T2DM	0,76	0,85	[-0,25; 1,76]	[-0,28; 1,99]	0,140	0,142

Beta-Koeffizient abgeleitet aus einer Median-Regression. KI: Konfidenzintervall, IMCL: intramyozelluläres Fett, EMCL: extramyozelluläres Fett, T2DM: Diabetes mellitus Typ 2, BMI: Body-Mass-Index

Die Ergebnisse dieses Abschnittes wurden in Teilen schon publiziert⁶¹.

3.5 Muskelmasse mittels MRT vs. BIA

In der Auswertung der Muskelmasse wurden 335 Studienteilnehmern (83,7%) eingeschlossen und 8 Probanden (10%) wegen fehlender Kovariablen sowie 57 weitere (14,3%) aufgrund von mangelnder Bildqualität oder nicht-vollständigem MRT-Protokoll ausgeschlossen.

Einbezogene Studienteilnehmer waren im Durchschnitt normalgewichtig, im mittleren Alter und wiesen eine normale Glukosetoleranz auf (medianes Alter: 56,0 Jahre (IQR 49,0-64 Jahre), männlicher Anteil: 56,1%, BMI <30kg/m²: 71,6%, Normoglykämie: 62,1%).

3.5.1 Körperzusammensetzung und abdominelle Muskelmasse

Tabelle 17 zeigt detaillierte Ergebnisse der Analyse zur Körperzusammensetzung mittels Anthropometrie, BIA und MRT. Normalgewichtige Probanden zeigten in der Anthropometrie signifikant kleinere Taillen- und Hüftumfänge sowie in der BIA signifikant kleinere Indizes von Ganzkörperfett, Magermasse, Muskelmasse der Extremitäten und einem kleineren errechneten SMI_{BIA} (gesamt $p < 0,001$).

Im MRT lag die mediane Gesamtmuskelfläche bei 8543,3mm² (IQR 7137,9-10222,1mm²) und die fettfreie Muskelfläche bei 4785,4mm² (IQR 3714,0-6152,1mm²) für alle Probanden. Des Weiteren zeigte sich in den mit MRT untersuchten Fettkompartimenten VAT, SAT und PDFF, dass adipöse Studienteilnehmer einen signifikant höheren Fettgehalt aufwiesen als in der normalgewichtigen Vergleichsgruppe ($p < 0,001$).

Tabelle 17 Messergebnisse der Anthropometrie, BIA und MRT Analyse

Messwerte der Körperzusammensetzung		Gesamt	Normalgewichtige** (BMI ≤30kg/m ²)	Adipositas** (BMI ≥30kg/m ²)	p-Wert
		N = 335	N = 240 (71,6%)	N = 95 (28,4%)	
Anthropometrie	Körpergröße (m)	172,1 [164,1; 178,4]	172,6 [165,8; 179,6]	169,3 [162,4; 177,0]	0,01
	Körpergewicht (kg)	81,2 [71,5; 92,8]	76,4 [66,7; 85,7]	95,8 [88,5; 102,8]	<0,001
	BMI (kg/m ²)	27,2 [24,4; 30,6]	25,7 [23,5; 27,6]	32,4 [31,0; 35,3]	<0,001
	Taillenumfang (cm)	98,7 [88,8; 106,9]	93,3 [83,8; 100,4]	110,0 [105,3; 117,2]	<0,001
	Hüftumfang (cm)	105,8 [100,5; 111,2]	103,2 [98,7; 106,9]	113,6 [111,0; 119,3]	<0,001
BIA	Ganzkörperfett-Index (kg/m ²)	8,5 [6,8; 10,7]	7,4 [6,4; 8,9]	12,9 [10,4; 14,5]	<0,001
	Magermasse-Index (kg/m ²)	18,7 [17,0; 20,4]	17,8 [16,4; 19,5]	21,0 [19,4; 22,4]	<0,001
	Extremitäten Muskelmassen-Index (kg/m ²)	7,8 [7,0; 8,7]	7,4 [6,6; 8,3]	8,9 [7,9; 9,4]	<0,001
	Skelettmuskelmasse-Index (SMI _{BIA} in kg/m ²)***	9,2 [7,9; 10,5]	9,0 [7,7; 10,2]	10,3 [8,5; 11,0]	<0,001
MRT	Muskelfläche (CSA _{Gesamt} in mm ²)	8543,3 [7137,9; 10222,1]	8267,6 [6943,3; 9946,0]	9404,2 [7717,1; 10908,8]	0,001
	AMMI _{Gesamt} (mm ² /m ²)	2923,5 [2557,7; 3293,8]	2791,9 [2498,7; 3195,4]	3211,5 [2864,0; 3524,2]	<0,001
	Weiblich	2610,6 [2235,2; 2902,6]	2507,5 [2178,0; 2790,6]	2877,0 [2625,8; 3237,4]	<0,001*
	Männlich	3189,4 [2835,0; 3499,3]	3079,6 [2732,8; 3411,4]	3359,8 [3170,9; 3773,3]	<0,001*
	Fettfreie Muskelfläche (CSA _{Fettfrei} in mm ²)	4785,4 [3714,0; 6152,1]	4877,3 [3741,4; 6139,0]	4639,3 [3668,5; 6212,1]	0,54
	AMMI _{Fettfrei} (mm ² /m ²)	1626,7 [1382,3; 2031,4]	1632,3 [1379,0; 2029,3]	1605,1 [1407,2; 2028,3]	0,71
	Weiblich	1401,2 [1170,2; 1622,6]	1376,0 [1150,8; 1621,8]	1472,2 [1262,4; 1615,9]	0,77*
	Männlich	1827,1 [1592,7; 2238,0]	1822,7 [1603,2; 2210,3]	1869,7 [1542,2; 2333,2]	1*
	Verhältnis AMMI _{Fettfrei} /AMMI _{Gesamt} (%)	57,0 [50,8; 64,7]	58,4 [52,7; 66,3]	52,2 [46,5; 60,7]	<0,001
	Weiblich	53,6 [47,9; 60,7]	55,9 [50,9; 62,6]	49,1 [44,4; 53,5]	<0,001*
	Männlich	59,1 [52,9; 67,4]	59,9 [55,0; 68,2]	57,0 [47,6; 65,5]	0,03*
VAT (cm ²)	143,0 [79,7; 204,2]	106,9 [58,4; 170,6]	196,8 [159,9; 244,0]	<0,001	
SAT (cm ²)	255,7 [196,3; 336,1]	216,8 [179,4; 277,3]	372,9 [310,8; 465,3]	<0,001	
PDFF (%)	10,6 [8,2; 13,9]	9,9 [7,6; 13,0]	13,3 [10,2; 16,6]	<0,001	

Variablen werden als Median [1. Quartil; 3. Quartil] dargestellt. BMI: Body-Mass-Index, SMI: Skelettmuskelmasse-Index, CSA: Muskelquerschnittsfläche, AMMI: abdomineller Muskelmasse-Index, VAT: viszerales Fettgewebe, SAT: subkutanes Fettgewebe, PDFF: Proton-density fat-fraction. * Bonferroni-justiert für drei unabhängige Test ** Adipositas nach WHO-Definition: BMI ≥30kg/m² *** Der Skelettmuskelmasse-Index wurde mit folgender Gleichung berechnet und normiert auf die quadrierte Körpergröße: Skelettmuskelmasse (kg) = (Körpergröße²/Widerstand x 0,401) + (Geschlecht x 3,825) + (Alter x -0,071) + 5,102 (Körpergröße in cm, Widerstand in Ω, Geschlecht: Mann=1 und Frau=0, Alter in Jahren)

Der $AMMI_{\text{Gesamt}}$ war bei weiblichen, normalgewichtigen Studienteilnehmern am geringsten mit $2507,5\text{mm}^2$ (IQR: $2178,0\text{-}2790,6\text{mm}^2/\text{m}^2$) und bei männlichen, übergewichtigen Probanden mit $3359,8\text{mm}^2/\text{m}^2$ am höchsten (IQR: $3170,9\text{-}3773,3\text{mm}^2/\text{m}^2$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ zwischen normalgewichtigen und adipösen Studienteilnehmern (Normalgewichtige: $1632,3\text{mm}^2/\text{m}^2$ (IQR $1379,0\text{-}2029,3\text{mm}^2/\text{m}^2$), Adipöse: $1605,1\text{mm}^2/\text{m}^2$ (IQR $1407,2\text{-}2028,3\text{mm}^2/\text{m}^2$) mit $p = 0,71$). Im Gegensatz dazu zeigte jedoch das Verhältnis $AMMI_{\text{Fettfrei}} / AMMI_{\text{Gesamt}}$, dass sowohl weibliche wie männliche Normalgewichtige einen signifikant höheren Verhältnisindex im Vergleich zu den adipösen weiblichen und männlichen Teilnehmern hatten (Frauen: Normalgewichtige: $55,9\%$ (IQR $50,9\text{-}62,6\%$) und Adipöse: $49,1\%$ (IQR $44,4\text{-}53,5\%$), $p < 0,001$; Männer: Normalgewichtige: $59,9\%$ (IQR $55,0\text{-}68,2\%$) und Adipöse: $57,0\%$ (IQR $47,6\text{-}65,5\%$), $p = 0,03$) (Abbildung 17).

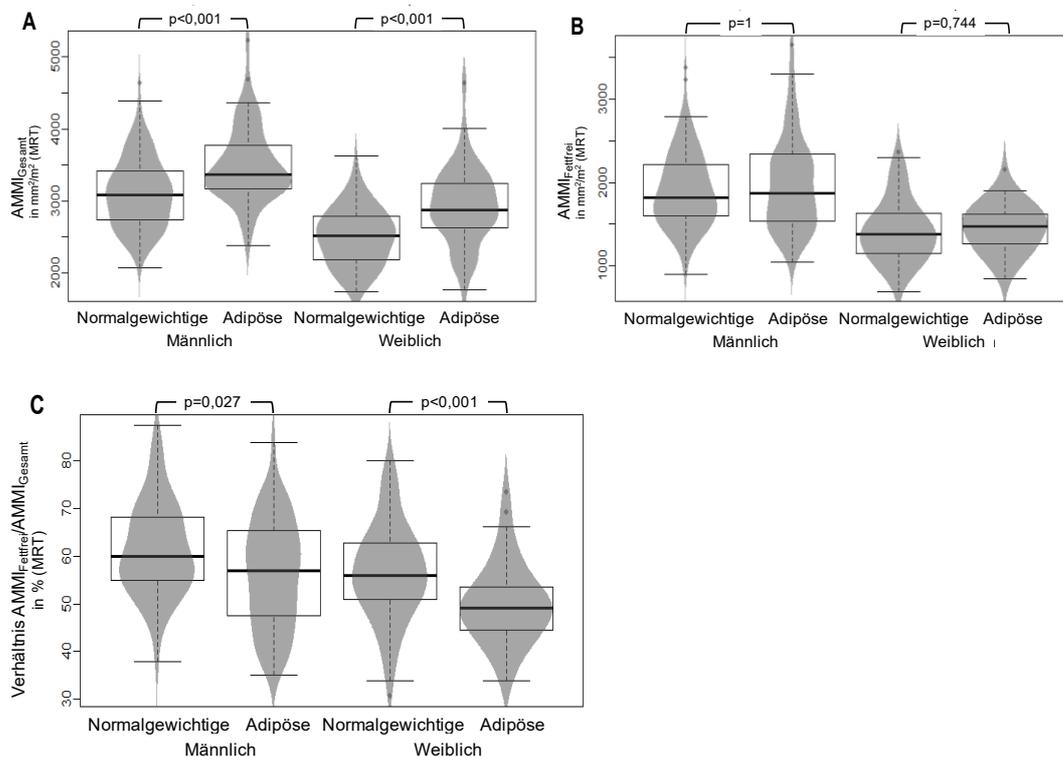


Abbildung 17 AMMI bei verschiedenen Probanden: Unterschiede bei **(A)** $AMMI_{\text{Gesamt}}$, **(B)** $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ und **(C)** Verhältnis $AMMI_{\text{Fettfrei}} / AMMI_{\text{Gesamt}}$ zwischen normalgewichtigen und adipösen Probanden. Adipositas nach WHO-Definition bei einem $BMI > 30\text{kg}/\text{m}^2$. AMMI: abdominelle Muskelmassen-Index, BMI: Body-Mass-Index

Abbildung 18 und Tabelle 18 zeigen die Zusammenhänge zwischen $AMMI_{\text{Fettfrei}}$, $AMMI_{\text{Gesamt}}$ sowie Ergebnisse der Anthropometrie und BIA. Eine sehr starke, positive Korrelation wies $AMMI_{\text{Gesamt}}$ und der Magermassen Index aus BIA auf ($r=0,70$). Dies gilt insbesondere in Bezug auf die normalgewichtigen Studienteilnehmer ($r=0,74$). Demgegenüber wies $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ mit einem moderaten, positiven Zusammenhang die beste Korrelation mit SMI_{BIA} ($r=0,58$) auf. Insgesamt zeigte sich eine stärkere Korrelation bei normalgewichtigen Studienteilnehmern ($r=0,59-0,74$) als bei adipösen Studienteilnehmern ($r=0,47-0,56$) bei den Messergebnissen der Muskelmasse zwischen MRT und BIA.

In einem weiteren Schritt wurden die Einflussgrößen Alter und Geschlecht herausgerechnet. $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ und $AMMI_{\text{Gesamt}}$ zeigte nun eine signifikante und positive Assoziation mit dem berechneten SMI_{BIA} ($\beta:0,80$ (95% KI:0,66-0,94), $p<0,001$ und $\beta:0,42$ (95% KI:0,27-0,57), $p<0,001$).

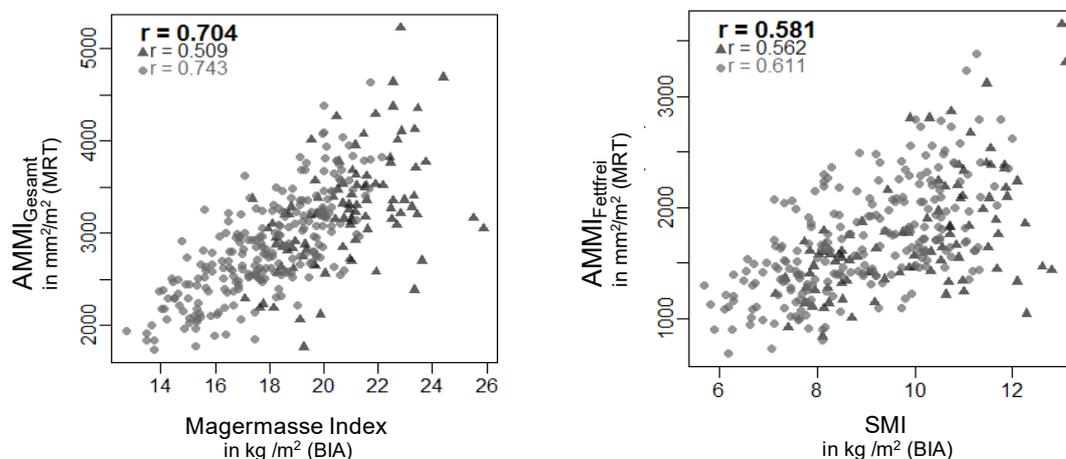


Abbildung 18 Korrelationen zwischen MRT- und BIA-basierenden Muskelmassen-Parametern: $AMMI_{\text{Gesamt}}$ und $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ korrelieren mit den entsprechenden BIA- Indizes Magermasse und Skelettmuskelmasse bei Normalgewichtigen (heller Kreis) und Adipösen (dunkles Dreieck). Adipositas nach WHO-Definition bei einem BMI $>30\text{kg}/\text{m}^2$. AMMI: abdominelle Muskelmassen-Index, SMI: Skelettmuskelmasse-Index, BMI: Body-Mass-Index

Tabelle 18 Zusammenhang zwischen $AMMI_{Gesamt}$, $AMMI_{Fettfrei}$ und Anthropometrie sowie BIA Messungen

Messwerte der Körperzusammensetzung		Unjustiert			Adjustiert für Alter & Geschlecht		
MRT	BIA & Anthropometrie	Beta-Koeffizient	95%-KI	p-Wert	Beta-Koeffizient	95%-KI	p-Wert
Gesamter abdomineller Muskelmassen-Index ($AMMI_{Gesamt}$)	Magermasse-Index (kg/m^2)	0,70	[0,63; 0,78]	<0,001	0,64	[0,54; 0,73]	<0,001
	Extremitäten Muskelmassen-Index (kg/m^2)	0,70	[0,62; 0,78]	<0,001	0,67	[0,56; 0,77]	<0,001
	Skelettmuskelmasse-Index (SMI_{BIA} in kg/m^2)**	0,67	[0,59; 0,75]	<0,001	0,80	[0,66; 0,94]	<0,001
	BMI (kg/m^2)	0,47	[0,38; 0,57]	<0,001	0,44	[0,36; 0,52]	<0,001
	Hüftumfang (cm)	0,28	[0,18; 0,38]	<0,001	0,28	[0,19; 0,37]	<0,001
	Tailenumfang (cm)	0,53	[0,43; 0,62]	<0,001	0,40	[0,31; 0,50]	<0,001
Fettfreier abdomineller Muskelmassen-Index ($AMMI_{Fettfrei}$)	Magermasse-Index (kg/m^2)	0,48	[0,39; 0,58]	<0,001	0,28	[0,17; 0,38]	<0,001
	Extremitäten Muskelmassen-Index (kg/m^2)	0,52	[0,42; 0,61]	<0,001	0,29	[0,18; 0,41]	<0,001
	Skelettmuskelmasse-Index (SMI_{BIA} in kg/m^2)**	0,58	[0,49; 0,67]	<0,001	0,42	[0,27; 0,57]	<0,001
	BMI (kg/m^2)	0,13	[0,02; 0,23]	0,02	0,11	[0,02; 0,20]	0,02
	Hüftumfang (cm)	0,03	[-0,08; 0,14]	0,58	0,03	[-0,06; 0,12]	0,55
	Tailenumfang (cm)	0,19	[0,09; 0,30]	<0,001	0,02	[-0,08; 0,12]	0,71

Beta-Koeffizient abgeleitet aus einer linearen Regression mit standardisiertem Ergebnis und Kovariablen. Die Standardisierung erfolgte, indem der Mittelwert subtrahiert und durch die Standardabweichung dividiert wurde. $AMMI$: abdomineller Muskelmassen-Index, SMI : Skelettmuskelmasse-Index, BMI : Body-Mass-Index, KI : Konfidenzintervall

**Der Skelettmuskelmasse-Index wurde berechnet mit folgender Gleichung und normiert auf die quadrierte Körperhöhe: $Skelettmuskelmasse (kg) = (Körperhöhe^2/Widerstand \times 0,401) + (Geschlecht \times 3,825) + (Alter \times -0,071) + 5,102$ (Körpergröße in cm, Widerstand in Ω , Geschlecht: Mann=1 und Frau=0, Alter in Jahren).

3.5.2 Einflussfaktoren

Tabelle 19 und Abbildung 19 zeigen den Zusammenhang zwischen der Muskelmasse und den demografischen Einflussfaktoren sowie kardiometabolischen Risikofaktoren.

In Hinblick auf die Muskelzusammensetzung wird deutlich, dass ein höherer Grad an PDFF signifikant assoziiert ist mit einem niedrigen Level von $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ und dem Verhältnis von $AMMI_{\text{Fettfrei}}/AMMI_{\text{Gesamt}}$ ($p < 0,001$).

Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht zeigte sich, dass $AMMI_{\text{Gesamt}}$ signifikant beeinflusst wird von sowohl einer gestörten Glukosetoleranz, Hypertonie, Dyslipidämien als auch von Adipositas und Fettgewebe (erhöhter Triglyceridspiegel, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, größerer Taillen- und Hüftumfang, VAT und SAT), gesamt $p < 0,01$. Abbildung 19 verdeutlicht die gute Korrelation zwischen $AMMI_{\text{Gesamt}}$ und dem BMI ($r = 0,47$) sowie VAT ($r = 0,42$)

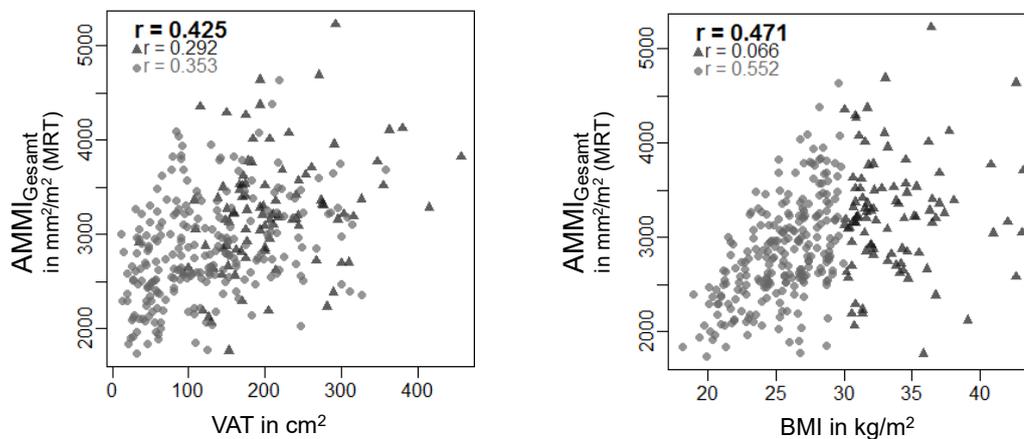


Abbildung 19 Korrelation zwischen $AMMI_{\text{Gesamt}}$ und VAT sowie BMI: $AMMI_{\text{Gesamt}}$ korreliert gut mit BMI ($r = 0,47$) und VAT ($r = 0,42$) bei Normalgewichtigen (heller Kreis) und Adipösen (dunkles Dreieck). AMMI: abdomineller Muskelmasse-Index, BMI: Body-Mass-Index, VAT: viszerales Fettgewebe, r: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

Des Weiteren wurde $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ nur von Gesamtcholesterin, LDL und Kreatinin signifikant beeinflusst ($p < 0,03$).

Kein signifikanten Einfluss zeigten die körperlichen Aktivität, Nährstoffversorgung, Alkohol- und Tabakkonsum ($p > 0,05$) auf die abdominellen Muskelmassen-Indizes.

Tabelle 19 Assoziation zwischen demografischen, kardiometabolischen Einflussfaktoren und AMMI_{Gesamt}, AMMI_{Fettfrei}

Einflussfaktoren	Beta-Koeffizient		95%-KI		p-Wert	
	AMMI _{Gesamt}	AMMI _{Fettfrei}	AMMI _{Gesamt}	AMMI _{Fettfrei}	AMMI _{Gesamt}	AMMI _{Fettfrei}
Diabetischer Status (Prädiabetes & T2DM)	205,61	-34,81	[87,46; 323,75]	[-130,96; 61,34]	<0,001	0,48
BMI (kg/m²)	258,31	53,64	[210,83; 305,80]	[9,92; 97,35]	<0,001	0,02
Taillenumfang (cm)	235,31	9,14	[179,85; 290,78]	[-39,69; 57,98]	<0,001	0,71
Hüftumfang (cm)	163,47	13,35	[111,65; 215,30]	[-30,46; 57,15]	<0,001	0,55
Adipositas (BMI ≥30kg/m²)	429,47	83,77	[316,88; 542,07]	[-13,30; 180,83]	<0,001	0,09
Alkoholkonsum	-97,94	-85,24	[-226,46; 30,57]	[-188,05; 17,56]	0,14	0,10
Tabakkonsum (regelmäßig oder gelegentlich)	112,58	82,04	[-38,37; 263,53]	[-38,86; 202,95]	0,14	0,18
Hypertonie	155,39	-7,37	[31,20; 279,58]	[-107,68; 92,93]	0,01	0,89
HbA_{1c} (%)	19,60	-17,00	[-36,40; 75,60]	[-61,82; 27,81]	0,49	0,46
Plasmaglukose (mg/dl)	43,82	-23,42	[-13,08; 100,72]	[-69,06; 22,21]	0,13	0,31
Triglyceridspiegel (mg/dl)	89,55	17,62	[33,29; 145,81]	[-28,03; 63,27]	0,002	0,45
Gesamtcholesterin (mg/dl)	23,99	47,67	[-31,37; 79,36]	[3,60; 91,73]	0,40	0,03
HDL (mg/dl)	-136,78	-52,33	[-195,12; -78,44]	[-100,17; -4,49]	<0,001	0,03
LDL (mg/dl)	34,87	54,49	[-20,11; 89,86]	[10,77; 98,21]	0,21	0,02
Kreatinin (mg/dl)	57,75	78,24	[-9,36; 124,86]	[24,96; 131,52]	0,09	0,004
Nährstoffversorgung						
Energie (kcal/Tag)	-36,80	-33,56	[-112,60; 39,00]	[-94,05; 26,94]	0,34	0,28
Proteine (mg/Tag)	30,63	-5,67	[-39,30; 100,56]	[-61,59; 50,25]	0,39	0,84
Körperliche Aktivität	-34,47	40,57	[-146,98; 78,04]	[-49,42; 130,57]	0,55	0,38
Medikamente						
Lipidsenker	90,99	-102,40	[-92,04; 274,02]	[-248,69; 43,89]	0,33	0,17
NSAR	60,76	-158,18	[-266,25; 387,77]	[-419,42; 103,05]	0,72	0,23
Orale Antidiabetika	-88,09	-171,47	[-289,26; 113,09]	[-331,61; -11,34]	0,39	0,04
Muskuloskeletale Symptome (Rücken-, Gelenk-, Arm-, Beinschmerzen)	173,22	96,58	[61,87; 284,56]	[6,81; 186,35]	0,002	0,04
VAT (cm²)	193,30	10,85	[131,24; 255,36]	[-41,56; 63,25]	<0,001	0,69
SAT (cm²)	126,43	-31,20	[72,58; 180,28]	[-75,54; 13,14]	<0,001	0,17
PDFF (%)	58,14	-189,55	[-6,36; 122,64]	[-237,21; -141,90]	0,08	<0,001

Beta-Koeffizient berechnet durch lineare Regression und adjustiert für Alter und Geschlecht. Kontinuierliche Kovariablen wurden standardisiert. KI: Konfidenzintervall, AMMI: abdomineller Muskelmassen-Index, T2DM: Diabetes mellitus Typ 2, BMI: Body-Mass-Index, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika VAT: viszerales Fettgewebe, SAT: subkutanes Fettgewebe, PDFF: Proton-density fat-fraction

4. Diskussion

Verschiedene Studien deuten auf den Zusammenhang zwischen muskulären Veränderungen und DM sowie Prädiabetes hin¹⁻⁴. Darüber hinaus werden neue Erkenntnisse über muskuläre Krankheitsbilder, wie Myosteatose und Sarkopenie gewonnen. Diese sind oft mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierung aufgrund von Stürzen sowie einer höheren Mortalität verbunden^{18,35}. Eine steigende Prävalenz von DM und Prädiabetes⁵ sowie die DM-assoziierte muskulären Veränderungen machen daher eine frühzeitige Diagnostik erforderlich. Dafür können zuverlässige und einfache bildmorphologische Biomarker dienen. In der vorliegenden Arbeit wurden bildgebende Biomarker der Skelettmuskulatur analysiert.

4.1 Reproduzierbarkeit der PDFF- und CSA-Quantifizierung mittels MRT

Zur Quantifizierung und Analyse der Skelettmuskulatur werden derzeit unterschiedliche Methoden benutzt. Hierzu gehören CT, Ultraschall, Histopathologie und DEXA^{39,72}. Jedoch haben diese Methoden im Gegensatz zum MRT Nachteile. Röntgen-basierende Methoden wirken ionisierend und Biopsien sind invasiv.

Neueste Studien haben gezeigt, dass die Multi-Echo Dixon Sequenz gut übereinstimmt mit der spektroskopischen Fettsignalbestimmung und damit eine mögliche Alternative bietet zur Bestimmung des Fettgehalts in der Skelettmuskulatur⁴⁰. Für diese Arbeit wurde ein „Chemical-shift“ basierendes MRT-Verfahren verwendet. Dieses gilt als heutiger Standard für zuverlässige Messungen zur Analyse von Zusammensetzung und Struktur von Skelettmuskulatur und kann auch kleine Veränderungen berücksichtigen^{40,44,45,52}. Bisher war jedoch die Reproduzierbarkeit einer MRT-basierenden Bewertung von Skelettmuskelparametern im LWS Bereich im Rahmen einer großen Kohortenstudien noch unbekannt.

Daher wurde in dieser Arbeit zunächst die Reproduzierbarkeit der PDFF- und CSA-Quantifizierung im Rahmen einer großen Kohortenstudie untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die standardisierte manuelle Segmentierung von PDFF

und CSA unter Verwendung einer Multi-Echo Dixon MRT-Bildgebung sehr gut reproduzierbar sind. Die PDFF- und CSA-Reproduzierbarkeit ist von möglichen Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, BMI und VAT, wie auch voneinander selbst unabhängig.

Agten et al. hatten sich in ihrer Studie mit der Quantifizierung von Fettgehalt im M. supraspinatus mittels der Multi-Echo Dixon beschäftigt⁴⁵. Mit einer auf „Chemical-shift“ basierenden MRT-Methodik wurde mit Hilfe von kleinen ROIs PDFF-Messungen auf einer Muskelschicht angefertigt und zusätzlich mit der MR-Spektroskopie verglichen⁴⁵. Deren Inter- und Intraobserver Reliabilitätsergebnisse waren beachtlich bis fast perfekt (ICC 0,76 bis 0,89)⁴⁵. Dabei erwies sich diese als eine sehr zuverlässige Methode, die vergleichbar zur MR-Spektroskopie ist⁴⁵. Die vorliegende Arbeit bestätigt die gute Reproduzierbarkeit der PDFF-Quantifizierung.

Jones et al. hatten in ihrer Studie die CSA-Quantifizierung mittels einer CT-basierenden Methode bei Probanden nach kolorektaler Karzinomresektion untersucht⁵³. Hierbei wurde die Querschnittsfläche des M. psoas zum einen durch anterior-posterior und transversale Durchmesser und zum anderen durch ROIs bestimmt⁵³. Die Studie zeigte gute Ergebnisse in der CSA-Interobserver-Reproduzierbarkeit und erwies sich als zuverlässiger Marker für Sarkopenie ($r^2=0,97$, 95%-KI: 0,89-0,98, $p=0,001$)⁵³. Die Reliabilitätsergebnisse dieser Arbeit stimmen folglich auch gut mit den Ergebnissen einer CT-basierenden Methode überein.

Die Übereinstimmung zu anderen Studien und die sehr guten Reliabilitätsergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass sich mit dieser Methode muskuläre Veränderungen auf ihre Wertigkeit als Biomarker in großen Kohortenstudien überprüfen lassen.

4.2 Abdomineller Skelettmuskelfettgehalt

Die Skelettmuskulatur spielt als großes Zielorgan des Insulins eine bedeutende Rolle bei DM⁷³. Daher ist die Skelettmuskulatur ein wichtiges Thema in der Erforschung über den Zusammenhang zwischen dem Glukosestoffwechsel und ihrem Bezug zur Insulinresistenz^{1,74}.

Neueste Studien weisen übereinstimmend auf die signifikante Korrelation zwischen den intramyozellulären und extramyozellulären-intrafaszialen Fetteinlagerungen in den unteren Extremitäten und der gestörten Glukosetoleranz und Insulinhomöostasis bei DM hin. Sowohl Goodpaster et al. als auch Brehm et al. zeigten bei Diabetikern eine positive Korrelation von intramyozellulärem Fettspeicher und Insulinresistenz^{75,76}. In einer anderen Studie von Goodpaster et al.² und einer Arbeit von Boettcher et al.²³ konnte die positive Assoziation von DM und Insulinresistenz mit intermyozellulärer Fettgewebsinfiltration dargelegt werden. Jedoch zeigte eine Studie von Kuk et al. nur eine moderate Assoziation von Myosteatose in der Muskulatur der unteren Extremitäten und des Abdomens⁷⁷.

Bisher ist der pathophysiologische Zusammenhang von Myosteatose und Insulinresistenz nur teilweise bekannt. Ob Myosteatose dabei eine zufällige Mitentwicklung ist oder als kausaler Prozess eine Rolle bei der Entwicklung von Insulinresistenz und DM spielt, blieb bisher unklar. Daher wurden in dieser Arbeit PDFF als bildgebender Biomarker für Myosteatose quantifiziert und in Assoziation zu DM, Prädiabetes und einer normoglykämien Kontrollgruppe gestellt. Diese Arbeit gibt im Rahmen einer großen Kohortenstudie neue Einblicke.

Die Ergebnisse der vorliegende Arbeit wiesen signifikante Unterschiede des PDFFs zwischen den verschiedenen Gruppen (Prädiabetes, T2DM und der normoglykämien Kontrollgruppe) auf. Darüber hinaus zeigten sich signifikante Unterschiede innerhalb der verschiedenen Muskelgruppen. Myosteatose war am deutlichsten ausgeprägt bei Probanden mit T2DM und am schwächsten in der normoglykämien Kontrollgruppe. Diese Assoziation ist jedoch abhängig von anderen kardiometabolischen Risikofaktoren, wie Geschlecht und BMI und könnte durch andere Faktoren wie Alter und VAT beeinflusst sein.

Die vorliegende Arbeit konnte, wie bei Miljkovic et al., einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem diabetischen Status und der Myosteatose in der gesamten abdominellen Skelettmuskulatur demonstrieren⁷⁸. Hinsichtlich der unterschiedlichen Muskelgruppen im Abdomen konnte vor allem die positive Assoziation für den M. psoas major bestätigt werden. Es zeigte sich jedoch im Gegensatz zu Miljkovic et al.⁷⁸ auch eine signifikante Assoziation zwischen DM und Myosteatose für die autochthone Rückenmuskulatur. Kaibori et al. bestätigten diese Beobachtung bei onkologischen Patienten nach HCC-Resektion (hepatozelluläres Karzinom)⁷⁹. Darüber hinaus zeigte sich, übereinstimmend zu Lee et al., ein signifikant höherer Fettgehalt in der autochthonen Rückenmuskulatur im Vergleich zum M. psoas major⁸⁰.

Der Zusammenhang von Fettinfiltration in den unterschiedlichen Organen wie Leber, Pankreas und Herz in Bezug auf T2DM widersprüchlich beschrieben^{81,82}. Daher könnte man daraus schließen, dass die Pathophysiologie davon abhängt, welches Organ Fettgewebe speichert und dies folglich zu unterschiedlichen metabolischen Konsequenzen führt. Dies könnte eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der Assoziation zwischen den verschiedenen Muskelkompartimenten und dem diabetischen Status hinsichtlich der Myosteatose sein.

Anders als bei Miljkovic et al.^{78,86} beschrieben zeigte sich, dass der Zusammenhang zwischen dem diabetischen Status und Myosteatose im Abdomen nicht unabhängig ist und stattdessen beeinflusst wird von Alter und VAT. Dies könnte darauf hinweisen, dass Myosteatose kein ursächlicher Mechanismus ist, sondern viel mehr eine zufällige Mitentwicklung in der Entstehung und im Fortschreiten von T2DM. Hier sind jedoch weitere longitudinale Studien notwendig, um diese Hypothese zu stützen.

Darüber hinaus könnte das VAT eine besondere Rolle in der Pathophysiologie des T2DM spielen, da die Assoziation zwischen abdomineller Myosteatose und dem diabetischen Status vom VAT abhängig ist. Fox et al. bestätigen in ihrer Studie, dass das VAT hierbei ein großer Risikofaktor für kardiometabolische Erkrankungen darstellt⁸³.

Des Weiteren konnten diese Ergebnisse die Altersabhängigkeit von Fettinfiltration und -speicherung in der abdominellen Skelettmuskulatur bestätigen⁵⁴. Diese Arbeit zeigte in einer multivariaten Analyse zudem auf, dass das Ausmaß der abdominellen Myosteatose unabhängig und positiv mit dem Alter korreliert. Dies bedeutet, dass das Alter ein unabhängiger Prädiktor bei der Ausprägung der Myosteatose ist. Diese Beobachtungen stimmen mit einer longitudinalen Studie über die Skelettmuskulatur der unteren Extremitäten von Delmonico et al. überein⁸⁴. Sie zeigen, dass mit zunehmenden Alter der intramuskuläre Fettgehalt zunimmt, ohne dass es zu Gewichtsveränderung oder Veränderungen des subkutanen Fettgewebes kommt⁸⁴.

In einer univariaten Analyse zeigte sich, dass die reguläre Einnahme von Lipidsenkern und nichtsteroidalen Antirheumatika einen signifikanten und negativen Effekt auf die abdominelle Myosteatose haben. In Hinblick auf deren Wirkung auf Blutlipide konnte jedoch kein Einfluss von Triglyceriden, Gesamtcholesterin, LDL und HDL auf die abdominelle Myosteatose nachgewiesen werden. Es lässt sich daher vermuten, dass der protektive Effekt der Medikamente nicht nur auf der Beeinflussung der Blutlipide liegt, sondern auch auf der bereits bekannten antiinflammatorischen Wirkung dieser und dabei möglicherweise auch den Stoffwechsel in der Skelettmuskulatur beeinflusst⁸⁵. Der ausgeprägtere protektive Effekt von nichtsteroidalen Antirheumatika im Vergleich zu Lipidsenker unterstützt diese Hypothese.

In dieser Arbeit wurden zwar keine Cut-off-Werte bestimmt um Myosteatose genau zu definieren. Dennoch konnte die zunehmende Ausprägung des intramuskulären Fetts von der normoglykämischen Kontrollgruppe über Probanden mit Prädiabetes zu Studienteilnehmern mit T2DM gezeigt werden. Somit kann Myosteatose mittels MRT, wie in dieser Studie, als ein zuverlässiger und einfach realisierbarer Biomarker in der Bildgebung zur kardiometabolischen Risikostratifizierung vor allem bei Prädiabetikern und Diabetikern Typ 2 gelten.

4.3 Intra- und extramyozelluläres Fett

Es ist bereits bekannt, dass es signifikant unterschiedliche Eigenschaften von intramyozellulären sowie intermuskulären Fettgewebe gibt⁸⁶. Zudem berichten verschiedene Studien über die unterschiedlichen Mechanismen der intramuskulären Fettverteilung^{27,28}. Darüber hinaus beschreiben neueste Studien einen Zusammenhang von funktionalen Eigenschaften der Skelettmuskulatur und dem muskulären Fettgewebe als Zielorgan des Insulins^{3,87}. Daher war ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit das intra- und extramyozelluläre-intrafaszialen Fettgewebe zu differenzieren, Verteilungsmuster zu analysieren sowie diese in Assoziation zu metabolischen Erkrankungen wie DM zu stellen. Eine Möglichkeit zur Darstellung von intra- und extramyozellulären Fett ist die MR-Spektroskopie⁸⁸. Nachteil dieser Methode ist jedoch der dafür notwendige erhöhte technische Aufwand, auf den nicht jede Radiologie zugreifen kann⁸⁹. Agten et al. zeigten in ihrer Studie die gute Vergleichbarkeit von MR-Spektroskopie und Multi-Echo Dixon MRT-Bildgebung bei Fettinfiltration in die Muskulatur⁴⁵. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Nacharbeitung mit einem automatischen Segmentierungsalgorithmus von MRT-Bildern könnte daher eine zuverlässige, einfache und robuste Möglichkeit darstellen. Jedoch sollte in weiteren Studien auch der Vergleich zur MR-Spektroskopie bei der Betrachtung der Fettverteilung (IMCL, EMCL) untersucht werden.

Die Ergebnisse zeigen signifikant höhere Werte bei adipösen Studienteilnehmern sowohl beim IMCL als auch beim EMCL gegenüber Normalgewichtigen. In allen segmentierten Muskelkompartimenten wiesen Probanden mit T2DM und Adipositas den höchsten IMCL sowie EMCL auf. Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter und positiver Zusammenhang zwischen T2DM und dem IMCL und EMCL. Diese Assoziation war zwar unabhängig von Alter und Geschlecht, muss allerdings abhängig vom BMI betrachtet werden. Darüber hinaus hatten kardiometabolischen Risikofaktoren, wie unter anderem Alter, BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ und arterielle Hypertonie, einen signifikanten Einfluss auf die intramuskuläre Fettverteilung.

Wie bereits erläutert, spielt die Insulinresistenz bei intramuskulären

Veränderungen eine wichtige Rolle. Diese Ergebnisse bestätigen, wie bei Virkamäki et al., eine hohe Korrelation zwischen Insulinresistenz und dem IMCL⁹⁰. Darüber hinaus konnte auch ein Zusammenhang mit dem EMCL gezeigt werden.

Ein weiterer zu beachtender Aspekt ist, dass schon kleine Fettveränderungen innerhalb des Muskelgewebes eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von T2DM spielen können⁷³. Diese Studie zeigte signifikante Unterschiede im gesamten Muskelfettgehalt und im IMCL sowie EMCL zwischen Normalgewichtigen und Adipositas mit T2DM, Prädiabetes und einer normoglykämischen Kontrollgruppe auf. Diese Beobachtung kann als Ergänzung zu dem im vorherigen Kapitel diskutierten Zusammenhang zwischen Myosteatose und DM gesehen werden. Diese Methode ermöglicht somit die genaue Differenzierung der intramuskulären Fettkompartimente und eine genauere Analyse von Einflussfaktoren darauf. So könnte dieser Biomarker beispielsweise auch bei der Risikostratifizierung von DM oder Prädiabetes eingesetzt werden. Des Weiteren ist bereits bekannt, dass durch körperliche Aktivität⁹¹ und Diäten das intramyozelluläre Fett deutlich gesenkt und damit bei T2DM Patienten die Insulinsensitivität wieder gesteigert werden kann⁹². Daher könnte die genaue Bestimmung des IMCL auch therapeutische Relevanz haben und hier als bildgebender Biomarker ein wichtiger Parameter in der Verlaufsdagnostik sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bestimmung des Fettverteilungsmusters innerhalb der Skelettmuskulatur mittels MRT daher ein vielversprechender bildgebender Biomarker zu sein scheint.

4.4 Gesamte und fettfreie abdominelle Muskelmasse

Zurzeit gibt es unterschiedliche Möglichkeiten, um die Körperzusammensetzung und die Muskelmasse zu analysieren und zu quantifizieren. Dazu gehören neben dem MRT, die Anthropometrie, DEXA und die BIA Messmethodik. Diese beruhen auf verschiedenen Technologien mit unterschiedlicher Zielsetzung bei der Untersuchung der Skelettmuskulatur. Allerdings haben die gebräuchlichen Methoden auch wesentliche Grenzen und Nachteile. Die Anthropometrie, als

indirekte Messmethodik zur Bestimmung der Muskelmasse, zeigt eine starke Empfindlichkeit bei adipösen Studienteilnehmern und damit einen signifikanten Vorhersagefehler, der zu falsch hohen Muskelmassenparametern führt^{49,93}. Daher konnte kein oder auch nur ein schwacher Zusammenhang zwischen Anthropometrie und MRT-Messungen in dieser Studie nachgewiesen werden. DEXA gilt nach einigen Autoren als Referenzstandard zur Quantifizierung der Muskelmasse⁵⁰. Die Methodik hat allerdings neben der Röntgenstrahlung den weiteren Nachteil, dass sie weniger sensitiv gegenüber kleinen Veränderungen in der Muskelmasse ist als das MRT^{94,95}. Die BIA hat zwar den Vorteil, dass sie kostengünstig ist und relativ einfach in der Handhabung⁹⁶, jedoch mangelt es ihr an einem standardisierten Verfahren aufgrund der Vielzahl an Geräten mit unterschiedlichen Einflussfaktoren⁵⁰. Des Weiteren ist die BIA unter anderem abhängig von der Flüssigkeitszufuhr, der momentanen körperlichen Aktivität und der Körpertemperatur⁹⁷. Außerdem weist diese Methodik einen relativ großen Vorhersagefehler auf, da sie auf einer Vorhersagegleichung beruht, bei der die Skelettmuskelmasse geschätzt und nicht gemessen wird⁵⁰.

Aufgrund der Grenzen und Nachteile dieser gebräuchlichen Methoden wurde in diesem Teil der Studie die Zuverlässigkeit zur Bestimmung der gesamten und fettfreien abdominellen Skelettmuskulatur mittels MRT untersucht und im Vergleich zu BIA gestellt. Hierbei wurden Korrelation zwischen MRT und BIA basierenden Muskelmassenparametern analysiert. Darüber hinaus zeigte die vorliegende Arbeit Assoziationen zwischen demografischen Einflussfaktoren, kardiometabolischen Risikofaktoren und $AMMI_{\text{Gesamt}}$ sowie $AMMI_{\text{Fettfrei}}$.

Die hohe Korrelation zwischen MRT- und BIA-basierende Muskelmassenparametern bei Normalgewichtigen bestärken die Validität der Segmentierung auf Höhe LWK 3 im MRT stellvertretend für den lumbalen Wirbelsäulenbereich⁵⁴. Damit werden die Ergebnisse von Crawford et al.⁵⁹ und Jones et al.⁵³ bestätigt, dass es sich um eine einfache und sehr gut reproduzierbare Messung handelt. Folglich ist diese Segmentierungsmethode eine gute Möglichkeit, um Muskelmassenparameter als bildgebender Biomarker für Diabetes zu untersuchen.

Ling et al. wiesen in ihrer Studie, bei der sie die BIA Methode mit DEXA verglichen, darauf hin, dass die BIA dazu tendiert die Magermasse zu unterschätzen und die Fettmasse zu überschätzen, welches umso mehr bei steigendem BMI zum Ausdruck kommt⁹⁸. Newton et al. kamen jedoch bei der Untersuchung von verschiedenen BIA Vorhersagegleichungen bei jungen Mädchen zu dem Schluss, dass viele Gleichungen die prozentuale Fettmasse bei steigendem BMI unterschätzen⁵¹. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien machen ersichtlich, dass die Bestimmung der gesamten und fettfreien Skelettmuskulatur mittels BIA vor allem bei Adipositas an ihre Grenzen kommt und ein anderes Verfahren, beispielsweise das MRT, notwendig ist. In der vorliegenden Arbeit zeigten die BIA Messergebnisse bei adipösen Studienteilnehmern signifikant höhere Werte beim Magermassen-Index, der Extremitäten- Muskelmassen-Index und dem berechneten Skelettmuskelmasse-Index im Vergleich zu den Normalgewichtigen. Demgegenüber konnte beim $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ kein signifikanter Unterschied zwischen normalgewichtigen und adipösen Studienteilnehmern festgestellt werden.

Diese Ergebnisse bestätigen den signifikanten Vorhersagefehler von BIA gegenüber Muskelmassenparametern, der sich vor allem verstärkt bei einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ auswirkt. Daraus könnte man schließen, dass in Bezug auf Messung der Muskelmassenparameter das MRT der BIA überlegen ist insbesondere bei Menschen mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Relevant könnte dies zum Beispiel bei der Diagnostik der sarkopenischen Adipositas sein, ein Zustand bei dem Adipositas gleichzeitig mit Muskelmassenverlust auftritt und damit ein erhebliches Gesundheitsrisiko darstellt⁹⁹.

Ein wichtiger Aspekt in der Funktionalität des Muskels ist nicht nur die Muskelmasse, sondern auch deren Zusammensetzung. Wade und Gorgey zeigten in ihrer Arbeit, dass CSA wesentlich überschätzt werden kann, wenn das intramuskuläre Fett nicht in der Quantifizierung separiert wird¹⁰⁰. Ein weiterer Nachteil der BIA ist die fehlende Möglichkeit intramyozelluläres Fett zu bestimmen, welches allerdings neben den Muskelzellen einen großen Anteil darstellen könnte. Die fehlende Möglichkeit von BIA intramyozelluläres Fett zu

quantifizieren und in der Bestimmung der Muskelmasse zu berücksichtigen, erklärt auch warum ein signifikanter Unterschied zwischen Normalgewichtigen und Adipösen bei den BIA Muskelmassenparametern vorlag. Dagegen bietet das MRT den Vorteil, dass zusätzlich noch weitere morphologische und qualitative Analysen der Skelettmuskulatur gemacht werden können. Hierzu zählen unter anderem die Erfassung der intramuskulären Fettverteilung sowie weitere strukturelle Analysen. Der Algorithmus, der in dieser Studie verwendet wurde, ermöglicht diese Muskelfettkompartimente (IMCL, EMCL) zu analysieren. Durch Berücksichtigung des intramyozellulären Fetts bei der Berechnung der Muskelmasse lag kein signifikanter Unterschied von $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ zwischen Normalgewichtigen und Adipösen vor. Daher eignet sich diese Methode vor allem auch bei adipösen Patienten sehr gut.

Des Weiteren konnten diese Arbeit signifikante Zusammenhänge zwischen $AMMI_{\text{Gesamt}}$ sowie $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ und Risikofaktoren für kardiometabolischen Erkrankungen zeigen. So können unterschiedliche Eigenschaften der Muskelmasse mittels bildgebender Biomarker beispielsweise zur Risikostratifizierung von kardiometabolischen Erkrankungen herangezogen werden.

Die Diagnose Sarkopenie hängt jedoch nicht nur von der Muskelmasse ab, sondern auch von der Muskelkraft und Mobilität. Daher sollte diese Methode eher als Ergänzung (zum Beispiel zu Funktionstests) verstanden und weiter in ihrer diagnostischen und prognostischen Relevanz evaluiert werden. Nichtsdestotrotz kann diese Arbeit $AMMI_{\text{Gesamt}}$ und $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ als zuverlässige Biomarker mittels MRT bestätigen, die unabhängig vom Gewicht sind und sich damit besonders bei Adipösen eignen, wo andere Methoden an ihre Grenzen stoßen.

4.5 Limitationen und Ausblick

Folgende Limitationen dieser Arbeit sollten bedacht werden: Erstens beruht der zugrunde liegende Ansatz auf manueller Segmentierung zur Bestimmung von PDFF und CSA. In Bezug auf sehr große Kohortenstudien könnte dies die Anwendungsmöglichkeiten limitieren. Daher müssen weiterentwickelte

Nachbearbeitungstechniken in die Bildanalyse integriert werden. Hierfür könnten automatische oder halbautomatische Segmentationswerkzeuge dienen, die durch qualitätskontrollierte manuelle Segmentierung als Referenzstandard trainiert werden. Die segmentierten Daten dieser Arbeit könnten für diesen Zweck als Trainingsdateien verwendet werden, um so einen Referenzstandard zu etablieren.

Zweitens gilt es zu beachten, dass bei dieser Methode nur eine einzelne ROI Messung auf einer axialen Schicht im Muskel in Höhe LWK 3 erfolgte und damit eventuell eine heterogene Fettverteilung und Fläche des Muskels nicht berücksichtigt werden konnte. Verschiedene Autoren haben beispielsweise das totale Psoasvolumen (TPV) mittels CT bestimmt^{101,102}. Diese Methode ist jedoch wesentlich aufwendiger. Außerdem verwiesen Paternostro et al. bei der Untersuchung von Patienten mit Leberzirrhose in Bezug auf Sarkopenie auf die fehlende prognostische Relevanz von TPV¹⁰². Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass LWK 3 und 4 als repräsentative Stichprobe für die ganze Lendenwirbelsäule gelten können^{53,54}. Daher scheint dieser Ansatz mit einschichtigen PDFF- und CSA-Messungen als eine ausreichend valide Methode zur Quantifizierung und Beurteilung von Fettgehalt und Fläche in der Skelettmuskulatur.

Darüber hinaus untersucht dieser Teil der Arbeit die Inter- und Intraobserver Beurteilung der Skelettmuskelparameter und gibt dabei die Unterschiede zwischen den *Readern* und die Reproduzierbarkeit desselben *Readers* wieder. Hierbei werden die Ergebnisse nicht mit einem Goldstandard, wie beispielsweise mit einem histopathologischen Verfahren für die Quantifizierung des intramuskulären Fettgehalts oder die DEXA zur Bestimmung der Muskelquerschnittsfläche, verglichen. Dennoch haben frühere Studien die Validität der in dieser Arbeit benutzen Methode zur Bestimmung von PDFF und der CSA gezeigt^{40,53}.

Des Weiteren gilt auch zu berücksichtigen, dass aufgrund des Designs der Studie keine Studienteilnehmer mit diagnostizierter Myosteatose und/oder Sarkopenie untersucht wurden. Dies könnte zu einem signifikanten Selektionsfehler geführt haben. Die Probanden der vorliegenden Arbeit stammen allerdings aus einer

bevölkerungsbasierten Kohortenstudie und stellen damit die mögliche Prävalenz für Myosteatose und Sarkopenie dar. Darüber hinaus ist in dieser Arbeit die Reproduzierbarkeit dieser Methode besonders relevant für Probanden aus der Allgemeinbevölkerung mit mildereren Formen von Myosteatose oder Sarkopenie. Zuletzt sollte auch bedacht werden, dass keine Cut-off Werte für Sarkopenie und Myosteatose in dieser Studienpopulation bestimmt wurden. Allerdings gilt für Sarkopenie als eine allgemein akzeptierte Definition über zwei Standardabweichungen weniger Muskelmasse gegenüber einem gesunden Erwachsenen^{49,99}. Darüber hinaus konnte diese Studie die unterschiedliche signifikante Ausprägung von Myosteatose zwischen der normoglykämischen Kontrollgruppe und Probanden mit T2DM zeigen. Der einfache, aber zuverlässige methodische Ansatz dieser Arbeit müsste jedoch mit diesen diagnostizierten Krankheitsbildern weiter untersucht werden.

PDFF und CSA als Skelettmuskelparameter können als zuverlässige bildgebende Biomarker für Fettgehalt und Fläche der Skelettmuskulatur eine wichtige Rolle spielen. Eine Überprüfung dessen sollte daher auch in sehr großen bevölkerungsbasierten Kohortenstudien geschehen. Zwei aktuelle Beispiele sind hierfür die „NAKO Gesundheitsstudie“ (NAKO= Nationale Kohorte)¹⁰³ und das „UK Biobank Imaging enhancement“¹⁰⁴ Programm. Als Teil dieser und anderer laufender Studien ist es wichtig, den Wert dieser bildgebender Biomarker im sozioökonomischen und klinischen Kontext festzulegen. Diese Parameter können in der Risikostratifizierung von gesunden und asymptomatischen Patienten wichtig sein. Darüber hinaus können sie auch bei der symptomatischen Patientengruppe eine Rolle spielen. Ein Beispiel bildet hier die Bewertung des perioperativen Risikos. Auch wenn die Methode selbst als zuverlässig gilt, bleibt die klinische Bedeutung noch offen. Aufgrund der hohen Prävalenz an DM und Sarkopenie sollten zukünftige Studien Komplikationen, eventuelle Korrelationen und Komorbiditäten beider Krankheiten, mit einer standardisierten Herangehensweise, wie sie in dieser Studie evaluiert wurde, weiter untersuchen. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete einfache und zuverlässige Segmentierungsalgorithmus weist hierfür auf eine vielversprechende Methode

hin.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die untersuchten bildgebenden Biomarker zur Bestimmung des intramuskulären Fetts und der Muskelmasse reproduzierbar und geeignete Methoden sind. Darüber hinaus weist die vorliegende Arbeit auf die Assoziation der Biomarker mit T2DM, Prädiabetes und kardiometabolischen Risikofaktoren.

Die PDFF- und CSA-Quantifizierung mit einer standardisierten Methode mittels einer Multi-Echo Dixon Sequenz und die daraus erfolgten Berechnungen von IMCL/EMCL und $AMMI_{\text{Gesami}}/AMMI_{\text{Fettfrei}}$ scheinen daher vielversprechende Ansätze zu sein, um Myosteatose und Sarkopenie zu bestimmen. So ergibt sich zum Beispiel im Rahmen von perioperativ durchgeführten hepatischen und abdominalen MRTs eine zusätzliche Möglichkeit weitere Analysen durchzuführen, die keinen Mehraufwand für den Patienten bedeuten. Diese Biomarker können somit beispielsweise eine Rolle in der Risikostratifizierung von gesunden Patienten oder bei der Bewertung des perioperativen Risikos bei symptomatischen Patienten spielen. Auch wenn der Wert dieser Biomarker noch weiter im klinischen Kontext untersucht werden muss, geben sie die Möglichkeit Veränderungen in der Skelettmuskulatur frühzeitig zu erkennen und diese in Bezug zu Diabetes zu stellen.

5. Zusammenfassung

Die Skelettmuskulatur, eines der größten Kompartimente im menschlichen Körper, hat einen großen Einfluss auf die Gesundheit und den Metabolismus. Darüber hinaus gibt es neue Erkenntnisse über den Zusammenhang von Diabetes und muskulären Veränderungen, wie Myosteatose und Sarkopenie¹⁻⁴. Eine steigende Prävalenz von Diabetes und dessen assoziierte Komorbiditäten sowie Mortalität⁵ machen eine frühzeitige Diagnostik erforderlich⁹. Muskeleigenschaften könnten sich daher als verlässliche bildmorphologische Biomarker eignen.

Diese Arbeit sollte die Frage klären, ob die PDFF- und CSA- Segmentierung und Quantifizierung mittels MRT eine verlässliche Methode ist. Darüber hinaus war ein weiteres Ziel das intramuskuläre Fett und die Muskelmasse im MRT als diagnostische und prognostische Biomarker für T2DM und Prädiabetes zu evaluieren. Hierbei sollten muskuläre Veränderungen sowie Assoziationen zu DM und kardiometabolischen Risikofaktoren analysiert werden.

Hierfür wurden im Rahmen einer großen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie anhand von anatomischen Referenzpunkten mittels einer Multi-Echo Dixon MRT Sequenz die abdominelle Skelettmuskulatur segmentiert und quantifiziert. Die Bestimmung des Fettgehalts erfolgt mittels PDFF-Karten. Auf deren Grundlage konnte mittels eines Algorithmus das intra- und extramyozelluläre intrafasziale Fettgewebe differenziert werden. Die Berechnung von $AMMI_{\text{Gesamt}}$ und $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ beruhte zusätzlich auf der Quantifizierung der Muskelquerschnittsfläche. $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ wurde unter Herausrechnen von intramyozellulärem Fett ermittelt.

Diese Arbeit bestätigte durch eine niedrige Inter- und Intraobserver Variabilität in der PDFF- und CSA-Quantifizierung die exzellente Reproduzierbarkeit dieser Methodik.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Ausmaß des PDFFs sowohl in den einzelnen abdominellen Muskelgruppen als auch in den verschiedenen Gruppen (Kontrollgruppe, Prädiabetes und T2DM Gruppe). Insbesondere konnte der signifikante Zusammenhang zwischen dem diabetischen Status und der Myosteatose bestätigt werden. Diese Assoziation wird beeinflusst von Alter und VAT, welche sich für die Ausdehnung der abdominellen Myosteatose als

unabhängige Prädiktoren erwiesen. Dies könnte darauf hinweisen, dass Myosteatose eine zufällige Mitentwicklung im Entstehen und Fortschreiten von T2DM ist. Das intramuskuläre Fett kann daher als zuverlässiger und einfach realisierbarer MRT-basierender Biomarker zur kardiometabolischen Risikostratifizierung bei Prädiabetikern und Diabetikern Typ 2 verwendet werden. Darüber hinaus konnte mit einem automatischen Segmentierungsalgorithmus das intra- und extramyozelluläre Fettverteilungsmuster bestimmt werden. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen normalgewichtigen und adipösen Studienteilnehmern mit T2DM, Prädiabetes und einer normoglykämischen Kontrollgruppe. Zudem konnte auch hier ein signifikanter Zusammenhang mit kardiometabolischen Risikofaktoren nachgewiesen werden.

Des Weiteren bestätigte diese Arbeit den signifikanten Vorhersagefehler von BIA gegenüber Muskelmassenparametern bei Adipösen. Das MRT bietet zur Bestimmung von Muskelmassenparametern ($AMMI_{\text{Fettfrei}}$, $AMMI_{\text{Gesamt}}$) bei Normalgewichtigen und Adipösen eine einfache und zuverlässige Möglichkeit, die unabhängig vom Gewicht und damit der BIA Messung überlegen ist. $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ und $AMMI_{\text{Gesamt}}$ gelten daher als vielversprechende bildgebende Biomarker bei der Muskelmassenanalyse. Insbesondere $AMMI_{\text{Fettfrei}}$ ist unabhängig von Adipositas und bietet sich daher als Biomarker sehr gut an.

Diese Arbeit zeigt, dass das intramuskuläre Fett und die Muskelmasse als bildgebende Biomarker für metabolische Erkrankungen, wie T2DM und Prädiabetes, etabliert werden könnten. Jedoch muss die klinische Relevanz dieser bildgebenden Biomarker noch weiter untersucht werden. Die durch diese Arbeit entstandenen segmentierten Daten könnten in Zukunft für die Etablierung von automatischen Segmentierungsalgorithmen als Trainingsdaten dienen.

6. Literaturverzeichnis

1. Bianchi L, Volpato S. Muscle dysfunction in type 2 diabetes : a major threat to patient ' s mobility and independence. *Acta Diabetol.* 2016;53(6):879-889. doi:10.1007/s00592-016-0880-y
2. Goodpaster B, Krishnaswami S, Resnick H, Newman AB. Association Between Regional Adipose Tissue Distribution and Both Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Elderly Men and Women. *Diabetes Care.* 2003;26(2):372-379.
3. Machann J, Hans H, Schick F, Stumvoll M. Intramyocellular lipids and insulin resistance. *Diabetes, Obes Metab.* 2004;6(4):239-248.
4. Seok WP, Goodpaster BH, Jung SL, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):1993-1997. doi:10.2337/dc09-0264
5. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas, IDF Diabetes Atlas 8th Ed 2017.Pdf.*; 2017.
6. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases : a cohort study in 1 · 9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015:105-113. doi:10.1016/S2213-8587(14)70219-0
7. Emerging T, Factors R. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease : a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-2222. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9
8. Morrish NJ, Wang S, Stevens LK, Fuller JH, Keen H, Study M. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia.* 2001:14-21.
9. Herman WH, Ye W, Grif SJ, et al. Early Detection and Treatment of Type 2 Diabetes Reduce Cardiovascular Morbidity and Mortality : A Simulation of the Results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care. *Diabetes Care.* 2015;38(August):1449-1455. doi:10.2337/dc14-2459
10. S. Volpato, C. Blaum, H. Resnick et al. Comorbidities and Impairments Explaining the Association Between Diabetes and Lower Extremity Disability The Women ' s Health and Aging Study. *Diabetes Care.* 2002;25(4):678-683.
11. Nauck M, Petermann A, Müller-wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R. Definition , Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie.* 2017;12(Suppl 2):94-100.
12. Herold Gerd, Mitarbeiter. Diabetes Mellitus. In: Verlag H, ed. *Innere Medizin.* ; 2017:718-745.
13. Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *DiabeticMedicine.* 2015;32:1119-1120. doi:10.1111/dme.12791
14. Evans JMM, Ruta DA, Macdonald TM, Morris AD. Socio-economic status , obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med.* 2000;17:478-480.
15. Wilson PWF, Agostino RBD, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic

- Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ* 112. 2005:3066-3072. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528
16. World Health Organization. *Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia.*; 2006.
 17. Joglekar S, Nau PN, Mezhir JJ. The impact of sarcopenia on survival and complications in surgical oncology: A review of the current literature. *J Surg Oncol.* 2015;112(5):503-509. doi:10.1002/jso.24025
 18. Filippin LI, Teixeira VN de O, da Silva MPM, Miraglia F, da Silva FS. Sarcopenia: a predictor of mortality and the need for early diagnosis and intervention. *Aging Clin Exp Res.* 2015;27(3):249-254. doi:10.1007/s40520-014-0281-4
 19. Ding D, Lawson KD, Kolbe-alexander TL, et al. The economic burden of physical inactivity : a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet.* 2016;388(10051):1311-1324. doi:10.1016/S0140-6736(16)30383-X
 20. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Review Health benefits of physical activity : the evidence. 2006.
 21. Thamer C, Machann J, Haap, Michael et al. Intrahepatic Lipids Are Predicted by Visceral Adipose Tissue Mass in Healthy Subjects. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2726-2729.
 22. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen A-M, et al. Fat Accumulation in the Liver Is Associated with Defects in Insulin Suppression of Glucose Production and Serum Free Fatty Acids Independent of Obesity in Normal Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3023-3028.
 23. Boettcher M, Machann J, Stefan N, et al. Intermuscular adipose tissue (IMAT): Association with other adipose tissue compartments and insulin sensitivity. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29(6):1340-1345. doi:10.1002/jmri.21754
 24. Bamberg F, Hetterich H, Rospleszcz S, et al. Subclinical disease burden as assessed by whole-body MRI in subjects with prediabetes, subjects with diabetes, and normal control subjects from the general population: The KORA-MRI study. *Diabetes.* 2017;66(1):158-169. doi:10.2337/db16-0630
 25. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: Etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int.* 2010;21(4):543-559. doi:10.1007/s00198-009-1059-y
 26. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
 27. Rivas DA, McDonald DJ, Rice NP, Haran PH, Dolnikowski GG, Fielding RA. Diminished anabolic signaling response to insulin induced by intramuscular lipid accumulation is associated with inflammation in aging but not obesity. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(7):R561-R569. doi:10.1152/ajpregu.00198.2015
 28. Hamrick MW, McGee-Lawrence ME, Frechette DM. Fatty Infiltration of Skeletal Muscle: Mechanisms and Comparisons with Bone Marrow Adiposity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7(June):1-7.

- doi:10.3389/fendo.2016.00069
29. Mogi M, Kohara K, Nakaoka H, et al. Diabetic mice exhibited a peculiar alteration in body composition with exaggerated ectopic fat deposition after muscle injury due to anomalous cell differentiation. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(2):213-223. doi:10.1002/jcsm.12044
 30. Jia G, Sowers JR. Increased fibro-adipogenic progenitors and intramyocellular lipid accumulation in obesity-related skeletal muscle dysfunction. *Diabetes*. 2019;68(1):18-20. doi:10.2337/dbi18-0047
 31. Dong Y, Silva KAS, Dong Y, Zhang L. Glucocorticoids increase adipocytes in muscle by affecting IL-4 regulated FAP activity. *FASEB J*. 2014;28(9):4123-4132. doi:10.1096/fj.14-254011
 32. Arounleut P, Bowser M, Upadhyay S, et al. Absence of Functional Leptin Receptor Isoforms in the POUND (Leprdb/lb) Mouse Is Associated with Muscle Atrophy and Altered Myoblast Proliferation and Differentiation. *PLoS One*. 2013;8(8):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0072330
 33. World Health Organization, International Diabetes Federation. *Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation*.
 34. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Zamboni M. *Sarcopenia: European Consensus on Definition and Diagnosis, Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. Vol 39.; 2010. doi:10.1093/ageing/afq034
 35. Vetrano DL, Landi F, Volpato S, et al. Association of sarcopenia with short- and long-term mortality in older adults admitted to acute care wards: Results from the CRIME study. *Journals Gerontol*. 2014;69(9):1154-1161. doi:10.1093/gerona/glu034
 36. Wang T, Feng X, Zhou J, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. *Sci Rep*. 2016;6(November):1-7. doi:10.1038/srep38937
 37. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, et al. Association of sarcopenia with both latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Diabetes Complications*. 2017;31(6):992-996. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.02.021
 38. Boesch C, Kreis R, Howald H, et al. Validation of intra-myocellular lipid (IMCL) levels determined by 1H-MRS, using morphometry and chemical analysis in human biopsy samples. *Proc Int Soc Magn Reson Med*. 1998;6(3):1785. not in ISI%5Cnot listed in PubMed.
 39. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(5):310-314. doi:10.1097/MED.0000000000000360
 40. Fischer MA, Nanz D, Shimakawa A, et al. Quantification of Muscle Fat in Patients with Low Back Pain: Comparison of Multi-Echo MR Imaging with Single-Voxel MR Spectroscopy. *Radiology*. 2013;266(2):555-563. doi:10.1148/radiol.12120399
 41. Bashir MR, Zhong X, Nickel MD, et al. Quantification of hepatic steatosis with a multistep adaptive fitting MRI approach: Prospective validation against MR spectroscopy. *Am J Roentgenol*. 2015;204(2):297-306. doi:10.2214/AJR.14.12457

42. Zhong X, Nickel MD, Kannengiesser SAR, Dale BM, Kiefer B, Bashir MR. Liver fat quantification using a multi-step adaptive fitting approach with multi-echo GRE imaging. *Magn Reson Med*. 2014;72(5):1353-1365. doi:10.1002/mrm.25054
43. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(4):729-749. doi:10.1002/jmri.22580
44. Reeder SB, Hu HH, Sirlin CB. Proton density fat-fraction: A standardized mr-based biomarker of tissue fat concentration. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(5):1011-1014. doi:10.1002/jmri.23741
45. Agten CA, Roskopf AB, Gerber C, Pfirrmann CWA. Quantification of early fatty infiltration of the rotator cuff muscles: comparison of multi-echo Dixon with single-voxel MR spectroscopy. *Eur Radiol*. 2016;26(10):3719-3727. doi:10.1007/s00330-015-4144-y
46. Fischer MA, Pfirrmann CWA, Espinosa N, Raptis DA, Buck FM. Dixon-based MRI for assessment of muscle-fat content in phantoms, healthy volunteers and patients with achillodynia: Comparison to visual assessment of calf muscle quality. *Eur Radiol*. 2014;24(6):1366-1375. doi:10.1007/s00330-014-3121-1
47. Shahidi B, Parra CL, Berry DB, et al. Contribution of Lumbar Spine Pathology and Age. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(8):616-623. doi:10.1097/BRS.0000000000001848
48. Rubbieri G, Mossello E, Di Bari M. Techniques for the diagnosis of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(3):181-184. doi:10.11138/ccmbm/2014.11.3.181
49. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-763.
50. Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):269-278. doi:10.1002/jcsm.12268
51. Newton Jr RL, Alfonso A, White MA, et al. Percent body fat measured by BIA and DEXA in obese , African-American adolescent girls. *Int J Obes*. 2005;29:594-602. doi:10.1038/sj.ijo.0802968
52. Elliott JM, Courtney DM, Rademaker A, Pinto D, Sterling MM, Parrish TB. The Rapid and Progressive Degeneration of the. 2015;40(12). doi:10.1097/BRS.0000000000000891
53. Jones KI, Doleman B, Scott S, Lund JN, Williams JP. Simple psoas cross-sectional area measurement is a quick and easy method to assess sarcopenia and predicts major surgical complications. *Color Dis*. 2014;17(1):O20-O26. doi:10.1111/codi.12805
54. Crawford RJ, Filli L, Elliott JM, et al. Age- and level-dependence of fatty infiltration in lumbar paravertebral muscles of healthy volunteers. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(4):742-748. doi:10.3174/ajnr.A4596
55. Holle R, Happich M, Löwel H, Wichmann H. KORA - A Research Platform for Population Based Health Research. *Das Gesundheitswes*. 2005;67(S 01):19-25. doi:10.1055/s-2005-858235
56. Überblick über die KORA-Studien. <https://www.helmholtz->

- muenchen.de/kora/fuer-wissenschaftler/ueberblick-kora-studien/index.html. Accessed May 19, 2018.
57. Kiefer LS, Fabian J, Rospleszcz S, et al. Assessment of the degree of abdominal myosteatosis by magnetic resonance imaging in subjects with diabetes, prediabetes and healthy controls from the general population. *Eur J Radiol.* 2018;105(June):261-268. doi:10.1016/j.ejrad.2018.06.023
 58. Farshad-Amacker NA, Aichmair A, Herzog RJ, Farshad M. Merits of different anatomical landmarks for correct numbering of the lumbar vertebrae in lumbosacral transitional anomalies. *Eur Spine J.* 2015;24(3):600-608. doi:10.1007/s00586-014-3573-7
 59. Crawford RJ, Cornwall J, Abbott R, Elliott JM. Manually defining regions of interest when quantifying paravertebral muscles fatty infiltration from axial magnetic resonance imaging: a proposed method for the lumbar spine with anatomical cross-reference. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):25. doi:10.1186/s12891-016-1378-z
 60. Kiefer LS, Fabian J, Lorbeer R, et al. Inter- and intra-observer variability of an anatomical landmark-based, manual segmentation method by MRI for the assessment of skeletal muscle fat content and area in subjects from the general population. *Br J Radiol.* 2018;91:1-9.
 61. Kiefer LS, Fabian J, Rospleszcz S, et al. Distribution patterns of intramyocellular and extramyocellular fat by magnetic resonance imaging in subjects with diabetes, prediabetes and normoglycaemic controls. *Diabetes, Obes Metab.* 2021;23(8):1868-1878. doi:10.1111/dom.14413
 62. Han D, Chang K, Li C, Lin Y, Kao T. Skeletal muscle mass adjusted by height correlated better with muscular functions than that adjusted by body weight in defining sarcopenia. *Sci Rep.* 2016;6(January):1-8. doi:10.1038/srep19457
 63. Janssen IAN, Heymsfield SB, Baumgartner RN, et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol.* 2000;89:465-471.
 64. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic.*; 2000.
 65. World Health Organization. Hypertonie. <http://www.euro.who.int/de/about-us/whd/past-themes-of-world-health-day/world-health-day-2013-focus-on-high-blood-pressure/about-hypertension>. Published 21 May 2018. Accessed May 21, 2018.
 66. Mitry P, Wawro N, Sharma S, et al. Associations between usual food intake and fecal sterols and bile acids: Results from the KORA FF4 study. *Br J Nutr.* 2019;122:309-321. doi:10.1017/S000711451900103X
 67. Schwenzer NF, MacHann J, Schraml C, et al. Quantitative analysis of adipose tissue in single transverse slices for estimation of volumes of relevant fat tissue compartments: A study in a large cohort of subjects at risk for type 2 diabetes by MRI with comparison to anthropometric data. *Invest Radiol.* 2010;45(12):788-794. doi:10.1097/RLI.0b013e3181f10fe1
 68. Würslin C, Machann J, Rempp H, Claussen C, Yang B, Schick F. Topography mapping of whole body adipose tissue using a fully automated and standardized procedure. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(2):430-439. doi:10.1002/jmri.22036

69. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass Correlations : Uses in Assessing Rater Reliability. 1979;86(2):420-428.
70. Cohen J. A power Primer. *Psychol Bull.* 1992;112(1):155-159. doi:10.1038/141613a0
71. Levine GN. *Chapter 41 - Hypercholesterolemia.* Fourth Edi. Elsevier Inc.; 2008. doi:10.1016/B978-1-4557-4815-0.00041-6
72. Wagner DR. Ultrasound as a Tool to Assess Body Fat. *J Obes.* 2013;2013.
73. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(2):S157-S163. doi:10.2337/dc09-S302
74. Miljkovic-Gacic I, Wang X, Kammerer CM, et al. Fat infiltration in muscle: New evidence for familial clustering and associations with diabetes. *Obesity.* 2008;16(8):1854-1860. doi:10.1038/oby.2008.280
75. Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal Muscle Lipid Content and Insulin Resistance: Evidence for a Paradox in Endurance-Trained Athletes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5755-5761.
76. Brehm A, Krssak M, Schmid AI, Nowotny P, Waldha W, Roden M. Increased Lipid Availability Impairs Insulin-Stimulated ATP Synthesis in Human Skeletal Muscle. *Diabetes.* 2006;55(1):136-140.
77. Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R. Associations between Changes in Abdominal and Thigh Muscle Quantity and Quality. *Med Sci Sport Exerc.* 2008;40(7):1277-1281. doi:10.1249/MSS.0b013e31816a2463
78. Miljkovic I, Cauley JA, Wang PY, et al. Abdominal Myosteatosis Is Independently Associated with Hyperinsulinemia and Insulin Resistance Among Older Men Without Diabetes. *Obesity.* 2013;21(10):2118-2125. doi:10.1002/oby.20346
79. Kaibori M, Ishizaki M, Iida H, Matsui K, Sakaguchi T, Kon M. Effect of Intramuscular Adipose Tissue Content on Prognosis in Patients Undergoing Hepatocellular Carcinoma Resection. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(7):1315-1323. doi:10.1007/s11605-015-2838-8
80. Lee SH, Park SW, Kim YB, Nam TK, Lee YS. The fatty degeneration of lumbar paraspinal muscles on computed tomography scan according to age and disc level. *Spine J.* 2017;17(1):81-87. doi:10.1016/j.spinee.2016.08.001
81. Heni M, Staiger H, Schwenzer NF, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/ or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26:200-205. doi:10.1002/dmrr
82. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, et al. Cardiac Steatosis in Diabetes Mellitus A 1 H-Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Circulation.* 2007;116(10):1170-1175. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645614
83. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments: Association With Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(1):39-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355
84. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(6):1579-1585. doi:10.3945/ajcn.2009.28047.INTRODUCTION

85. Quade-lyssy P, Kanarek AM, Baiersdörfer M, Postina R, Kojro E. Statins stimulate the production of a soluble form of the receptor for advanced glycation end products. *J Lipid Res.* 2013;54(11):3052-3061. doi:10.1194/jlr.M038968
86. Hausman GJ, Basu U, Du M, Fernyhough-Culver M, Dodson M V. Intermuscular and intramuscular adipose tissues: Bad vs. good adipose tissues. *Adipocyte.* 2014;3(4):242-255. doi:10.4161/adip.28546
87. Volpato, Stefano, Lara Bianchi, Fulvio Lauretani et al. Role of Muscle Mass and Muscle Quality in the Association between Diabetes and Gait Speed. *Diabetes Care.* 2012;35:1672-1679. doi:10.2337/dc11-2202
88. Takashima H, Takebayashi T, Ogon I, et al. Analysis of intra and extramyocellular lipids in the multifidus muscle in patients with chronic low back pain using MR spectroscopy. *Br J Radiol.* 2018;91(1083):1-6. doi:10.1259/bjr.20170536
89. Boesch C. Musculoskeletal spectroscopy. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(2):321-338. doi:10.1002/jmri.20806
90. Virkamäki A, Korshennikova E, Seppälä-Lindroos A, et al. Intramyocellular Lipid Is Associated with Resistance to in Vivo Insulin Actions on Glucose Uptake, Antilipolysis, and Early Insulin Signaling Pathways in Human Skeletal Muscle. *Diabetes.* 2001;50(10):2337-2343. doi:10.2337/diabetes.50.10.2337
91. Krssak M, Petersen KF, Bergeron R, et al. Intramuscular glycogen and intramyocellular lipid utilization during prolonged exercise and recovery in man: A ¹³C and ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):748-754. doi:10.1210/jc.85.2.748
92. Otten J, Stomby A, Waling M, et al. A heterogeneous response of liver and skeletal muscle fat to the combination of a Paleolithic diet and exercise in obese individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2018;61(7):1548-1559. doi:10.1007/s00125-018-4618-y
93. Tonson A, Ratel B, Fur YLE, Cozzone P, Bendahan D. Effect of Maturation on the Relationship between Muscle Size and Force Production. *Med Sci Sport Exerc.* 2008;40(5):918-925. doi:10.1249/MSS.0b013e3181641bed
94. Chen Z, Wang Z, Lohman T, et al. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Is a Valid Tool for Assessing Skeletal Muscle Mass. *J Nutr.* 2007;137(June):2775-2780.
95. Delmonico MJ, Kostek MC, Johns J, Hurley BF, Conway JM. Can dual energy X-ray absorptiometry provide a valid assessment of changes in thigh muscle mass with strength training in older adults? *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:1372-1378. doi:10.1038/sj.ejcn.1602880
96. Conference NA. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(3):524S-532S. doi:https://doi.org/10.1093/ajcn/64.3.524S
97. Conference NA. NIH Consensus statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Nutrition.* 1996;12(11-12):749-762.
98. Ling CHY, de Craen AJM, Slagboom PE, et al. Accuracy of direct

- segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clin Nutr.* 2011;30(5):610-615. doi:10.1016/j.clnu.2011.04.001
99. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):629-635. doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0
 100. Wade RC, Gorgey AS. Anthropometric prediction of skeletal muscle cross-sectional area in persons with spinal cord injury. *J Appl Physiol.* 2017;122(5):1255-1261. doi:10.1152/jappphysiol.01042.2016
 101. Amini N, Spolverato G, Gupta R, et al. Impact Total Psoas Volume on Short- and Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: a New Tool to Assess Sarcopenia. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(9):1593-1602. doi:10.1007/s11605-015-2835-y
 102. Paternostro R, Lampichler K, Bardach C, et al. The value of different CT - based methods for diagnosing low muscle mass and predicting mortality in patients with cirrhosis . *Liver Int.* 2019;(July):1-12. doi:10.1111/liv.14217
 103. Bamberg F, Kauczor H-U, Weckbach S, et al. Whole-Body MR Imaging in the German National Cohort: Rationale, Design, and Technical Background. *Radiology.* 2015;277(1):206-220.
 104. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK Biobank : An Open Access Resource for Identifying the Causes of a Wide Range of Complex Diseases of Middle and Old Age. *PLOS Med.* 2015;12:1-10. doi:10.1371/journal.pmed.1001779

7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Fabian Bamberg durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Fabian Bamberg und Frau Dr. med. Lena Kiefer.

Das Bearbeiten und Auswerten der MRT-Daten (nach Einarbeitung durch Frau Dr. med. Lena Kiefer) wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Susanne Rospleszcz (Institute of Epidemiology, Helmholtz Institut München) im Rahmen des KORA-Forschungsprojekt.

Im Rahmen dieser Dissertation sind bisher zwei Publikationen entstanden, deren Erstautorin Frau Dr. med. Lena Kiefer war und ich als Koautorin beteiligt war.

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

Ostfildern, den

8. Veröffentlichungen

Im Rahmen dieser Dissertation entstanden folgende Publikationen:

1. Kiefer LS, Fabian J, Lorbeer R, et al. Inter- and intra-observer variability of an anatomical landmark-based, manual segmentation method by MRI for the assessment of skeletal muscle fat content and area in subjects from the general population. *Br J Radiol.* 2018;91:1-9; doi.org/10.1259/bjr.20180019.

2. Kiefer LS, Fabian J, Rospleszcz S, et al. Assessment of the degree of abdominal myosteatosis by magnetic resonance imaging in subjects with diabetes, prediabetes and healthy controls from the general population. *Eur J Radiol.* 2018;105(June):261-268; doi:10.1016/j.ejrad.2018.06.023.

3. Kiefer LS, Fabian J, Rospleszcz S, et al. Distribution patterns of intramyocellular and extramyocellular fat by magnetic resonance imaging in subjects with diabetes, prediabetes and normoglycaemic controls. *Diabetes, Obes Metab.* 2021;23(8):1868-1878. doi:10.1111/dom.14413

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Fabian Bamberg für die Ermöglichung dieser Arbeit und Bereitstellung des Themas bedanken.

Ein ganz besonders großer Dank geht an Frau Dr. med. Lena Kiefer für ihre hervorragende Betreuung während meiner Arbeit. Die sehr guten Anregungen, die vielen hilfreichen Ratschläge und die konstruktive Kritik haben wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Mutter Dr. med. Martina Fabian, die mit ihrem fachlichen Wissen mir jederzeit hilfreich zur Seite stand. Darüber hinaus möchte ich dem Rest meiner Familie und Freunden danken, die mir immer den Rücken gestärkt haben und beim Korrekturlesen eine wichtige Hilfe waren. Herzliches Dankeschön an alle!