



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Non-invasive assessment of human brown adipose tissue: development of robust imaging methods to facilitate clinical translation

Sardjoe Mishre, A.S.D.

Citation

Sardjoe Mishre, A. S. D. (2023, September 5). *Non-invasive assessment of human brown adipose tissue: development of robust imaging methods to facilitate clinical translation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3638467>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3638467>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

7.2 NEDERLANDSE SAMENVATTING

Bruin vet is een beperkte hoeveelheid weefsel dat zich vooral in de nek en langs de grote vaten bevindt en dat vetten en glucose kan verbranden tot warmte. In pasgeborenen speelt bruin vet een cruciale rol bij het behoud van de kerntemperatuur van het lichaam. Pasgeborenen hebben namelijk onvoldoende spiermassa waardoor ze niet kunnen rillen en een hoge lichaamsoppervlak- lichaamsgewicht ratio wat leidt tot snel warmteverlies.

Studies hebben aangetoond dat bruin vet ook actief is in volwassenen¹⁻³. Door het unieke vermogen om energie uit vetten en glucose om te zetten in warmte wordt bruin vet activatie gezien als een veelbelovende behandeling tegen obesitas en hart- en vaatziekten. Het is aangetoond dat bruin vet activiteit gerelateerd is aan de insulinegevoeligheid⁴ en een betere cardiometabole gezondheid^{5,6}.

De fysiologische stimulus voor bruin vet activatie is blootstelling aan kou. Na activatie wordt bruin vet vaak gemeten met behulp van de beeldvormingstechniek: Fluor-18 fluordeoxyglucose positronemissietomografie/computertomografie ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PET-CT) waarbij de opname van glucose in het bruin vet depot in kaart kan worden gebracht. Een nadeel van deze methode is echter het gebruik van schadelijke straling. De methode is ook invasief en onderschat bruin vet activiteit wanneer deelnemers insulineresistent zijn. Daarnaast wordt de glucoseopname gemeten met $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PET-CT terwijl bruin vet voornamelijk vetten verbrandt⁷. Een grote limitatie binnen het klinisch onderzoek naar bruin vet is dus dat er geen gouden standaard beschikbaar is.

Het hoofddoel van dit proefschrift is het verbeteren van huidige technieken voor het meten van bruin vet activiteit in volwassenen om vervolgstudies naar bruin vet en ontwikkelingen van activerende strategieën te bevorderen. In de eerste instantie wilden wij de rol van de lichaamssamenstelling en bruin vet activiteit op de tolerantie voor kou onderzoeken, zodat dit meer inzichten zou kunnen bieden voor verdere optimalisatie van koelingsprotocollen. Vervolgens hebben wij ons gefocust op het optimaliseren van non-invasieve en veiligere technieken dan $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PET-CT, zoals infrarood thermografie (IRT) en beeldvorming door magnetische resonantie (MRI). IRT is een techniek die de temperatuur van de huid afbeeldt waarbij gebruik wordt gemaakt van een infrarood camera. Aangezien bruin vet warmte produceert wordt deze methode gebruikt voor het meten van de huidtemperatuur rondom het bruin vet depot. MRI is een beeldvormingstechniek waarmee de organen in het lichaam zichtbaar kunnen worden gemaakt door een combinatie van een sterk magnetisch veld en radiogolven. De Dixon methode is een MRI techniek die de relatieve hoeveelheid vet afbeeldt in het lichaam. Deze MRI uitkomstmaat wordt de vetfractie genoemd en heeft een waarde tussen de 0% en 100%. De vetfractie wordt gebruikt

in MRI onderzoek naar bruin vet omdat een vetfractie afname na blootstelling aan kou mogelijk de verbranding van vetten weerspiegelt.

In **hoofdstuk 2** hebben we eerst onderzoek gedaan naar het verband tussen de tolerantie tegen kou en de lichaamssamenstelling waaronder bruin vet. Deelnemers gaven zelf aan wanneer ze rilden tijdens gepersonaliseerde blootstelling aan kou. Om bruin vet zo optimaal mogelijk te activeren, werden deelnemers gekoeld bij een temperatuur die 4°C hoger was dan de temperatuur waarbij deelnemers begonnen te rillen. Het rilpunt werd gebruikt als een maat voor de tolerantie tegen kou en is gedefinieerd als de verstreken tijd waarbij deelnemers begonnen met rillen. De resultaten van dit hoofdstuk laten zien dat de lichaamsgrootte en -samenstelling gerelateerd zijn aan het rilpunt terwijl bruin vet activiteit geen invloed lijkt te hebben voor de tolerantie tegen kou. Doordat het rilpunt gebruikt wordt als een referentiemaat voor optimale bruin vet activatie, is het van belang dat deelnemers een vergelijkbare intensiteit aan kou ondervinden. Indien dit niet het geval is, zou de detectie van bruin vet minder gevoelig kunnen worden vanwege onvoldoende stimulatie. Aangezien bruin vet therapie voornamelijk gericht is op individuen met overgewicht of obesitas, zouden de lichaamsgrootte en samenstelling dus overwogen moeten worden voor optimale bruin vet activatie.

In de volgende hoofdstukken hebben we ons gefocust op non-invasieve en veilige beeldvormingsmodaliteiten zoals IRT (hoofdstuk 3) en MRI (**hoofdstuk 4** en **hoofdstuk 5**). In **hoofdstuk 3** hebben wij ons gericht op het optimaliseren van huidtemperatuur analyses in het bruin vet dat zich net boven de sleutelbeenderen bevindt (het zogenaamde supraclaviculaire gebied). De eerste stap in het analyseren van de huidtemperatuur in het supraclaviculaire gebied is het intekenen van een *region of interest* (ROI) om het supraclaviculaire gebied af te bakenen van omliggende weefsels. De temperatuurwaarden binnen de ROI worden vervolgens gebruikt om de maximale of gemiddelde temperatuur in het bruin vet te bepalen. De analyse kan veel tijd kosten als de dataset van een deelnemer uit meerdere IRT beelden bestaat, omdat de ROI op elk plaatje handmatig moeten worden ingetekend. Wij hebben daarom een methode (de IRT-toolbox) ontwikkeld om op een efficiëntere manier de activiteit van bruin vet te analyseren. De belangrijkste kenmerken van de IRT-toolbox zijn beeldtranslatie en non-rigide beeldregistratie die resulteren in een volledige overlap tussen een referentieplaatje (bijv. het eerste plaatje in een dataset) en de resterende plaatjes in de dataset. Onze resultaten laten zien dat de ROI intekentijd aanzienlijk verkort kan worden met de IRT-toolbox en dat de temperaturen in het bruin vet depot vergelijkbaar zijn met handmatig analyses. De software kan kosteloos worden gedownload (https://github.com/AashleySD/IRT_toolbox) en is beschikbaar voor klinische applicaties.

Alhoewel IRT makkelijker in gebruik is en veel goedkoper is dan PET-CT, kan de gemeten huidtemperatuur worden beïnvloed door de onderhuidse vetlaag waardoor deze methode niet geheel betrouwbaar is in individuen met overgewicht⁸. Daarnaast is het niet mogelijk om het bruin vet volume te meten omdat de thermale camera tweedimensionale beelden maakt. In de laatste twee hoofdstukken van dit proefschrift hebben we ons daarom gericht op MRI vetfractie metingen als een mogelijk alternatief voor [¹⁸F]FDG PET-CT. In het supraclaviculaire gebied in volwassenen is er geen duidelijke scheiding tussen bruin vet en ander weefsel, zoals wit vet, spieren en bloedvaten. In **hoofdstuk 4** hebben wij geprobeerd om het bruin vet zo optimaal mogelijk van andere weefsels te scheiden door verschillende vetfractie drempelwaarden (bijv. 30-100%) toe te passen om weefsels met een lage vetfractie, zoals spieren en bloedvaten en een hoge vetfractie zoals wit vet uit te sluiten van de analyse. We hebben laten zien dat de vetfractie na koelen van het lichaam tot de rilt temperatuur voornamelijk afnam in vetrijke gebieden waarbij de vetfractie in deze gebieden varieerde tussen de 70% en 100%, terwijl de vetfractie toenam op plekken waar aanvankelijk minder vet aanwezig was en de vetfractie op die plekken varieerde tussen de 30% en 70%. Daarnaast hebben we laten zien dat bij hogere drempelwaarden (bijvoorbeeld 30-100% → 50-100%), de vetfractieveranderingen ten gevolge van blootstelling aan kou kleiner werden. Op basis van onze resultaten raden wij daarom aan om een vetfractiebereik van 30-100% te hanteren voor het analyseren van de vetfractie om te voorkomen dat de mogelijke mate van bruin vetactivatie onderschat zal worden.

De consequente afname van de vetfractie van bruin vet na kou in de literatuur en resulterend uit **hoofdstuk 4** is veelbelovend voor de toepassing van MRI in bruin vet onderzoek^{9,10}. Voor klinisch onderzoek naar bruin vet en ontwikkeling van activatie strategieën zou het echter nuttig zijn om meer inzicht te krijgen in de tijdsverloop van bruin vet activiteit. Daarnaast bevindt bruin vet zich in het supraclaviculaire gebied net boven de sleutelbeenderen waardoor vetfractiemetingen beïnvloed kunnen worden door beweging van het lichaam. Door gebruik te maken van technieken als beeldregistratie en geoptimaliseerde segmentatiemethoden gebaseerd op de bevindingen uit **hoofdstuk 4**, hebben we in **hoofdstuk 5** aangetoond dat het mogelijk is om supraclaviculaire vetfractieveranderingen te meten met een relatief lage variabiliteit (<0.1%) in opeenvolgende meetmomenten. In dit hoofdstuk hebben wij ook aangetoond dat er mogelijk eerst opname van vetten plaatsvindt voordat de vetten worden verbrand. In een vervolgstudie zal worden bepaald of de vetfractieveranderingen tijdens koelen gerelateerd zijn aan stofwisselingswaarden gemeten in bloed. Aangezien geactiveerd bruin vet vetten aanvult voor verbranding, zouden vetfractieveranderingen mogelijk gerelateerd kunnen zijn aan veranderingen in plasmalipidenwaarden. Vervolgstudies zouden zich daarom kunnen richten op het verband tussen de vetfractie en stofwisselingswaarden ter validatie van de MRI vet fractie als uitkomstmaat in bruin vet onderzoek.

De centrale bevindingen uit dit proefschrift hebben bijgedragen aan de ontwikkeling en bevordering van niet-invasieve technieken voor het meten van bruin vet in klinisch onderzoek. In **hoofdstuk 2** hebben wij aangetoond dat de lichaamsgrootte en -samenstelling overwogen zouden moeten worden bij het toepassen van koelingsprotocollen, zodat de mate van BAT activatie en BAT detectie minimaal afhankelijk zijn van interindividuele verschillen in de mate van de tolerantie tegen kou. In **hoofdstukken 3 en 5** hebben wij laten zien dat technieken zoals non-rigide beeldregistratie, de analysetijd aanzienlijk kan verkorten en de variabiliteit van vetfractiemetingen verlaagt. In **hoofdstuk 4** hebben wij ons gericht op het segmenteren van het bruin vet depot op MRI vetfractieplaatjes om de vet fractie veranderingen beter in te schatten. Wij hebben laten zien dat de vetfractieveranderingen door het gehele bruin vet depot plaatsvinden en dat het depot erg heterogeen is. De vetfractie drempelwaarden voor het segmenteren van het supraclaviculaire bruin vet depot zou dus zorgvuldig uitgekozen moeten worden aangezien de MRI uitkomstmaten voor bruin vet activiteit kunnen variëren.