

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle
Radiologie**

**Vergleich unterschiedlicher Methoden für die
Quantifizierung von braunem Fettgewebe und
Zusammenhang mit anthropometrischen und
metabolischen Parametern**

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

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

vorgelegt von

Deckert, Annette Susanne

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Authenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. A. Pfannenber

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Staiger

Tag der Disputation: 16.04.2019

Meinen Lieben

S.D.G.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Braunes Fettgewebe	2
1.2.1	Vorkommen	2
1.2.2	Histologie	3
1.2.3	Biochemie	4
1.2.4	Einflussfaktoren auf die Präsenz, die Aktivität und die Menge von braunem Fettgewebe	5
1.3	Bildgebende Diagnostik	7
1.3.1	Grundprinzip der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	8
1.3.2	Das Radiopharmakon [¹⁸ F]FluorDesoxyGlucose (FDG).....	8
1.3.3	Der Standardized Uptake Value (SUV), die Isokontur und die Region of Interest (ROI)	10
1.3.4	Grundprinzip Computertomographie (CT)	11
1.3.5	Die kombinierte PET/CT	12
1.4	Fragestellung der Arbeit	12
2	Material und Methoden	14
2.1	Patientenkollektiv sowie Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.2	¹⁸ F-FDG-PET/CT-Untersuchung.....	17
2.3	Methode der Bildauswertung	18
2.4	Statistische Analyse	22
3	Ergebnisse	23

3.1	Beschreibung des Gesamtkollektivs	23
3.1.1	Beschreibung des BAT-positiven Patientenkollektivs	23
3.1.2	Beschreibung des Kontrollpatientenkollektivs	23
3.2	Ergebnisse der Multiple- und der Einzel -ROI-Messmethode	26
3.2.1	Vergleich der Ergebnisse der Multiple- und der Einzel-ROI-Messmethode im BAT-positiven Patientenkollektiv	26
3.2.2	Ergebnisse im Kontrollpatientenkollektiv	30
3.3	Korrelation der Präsenz von braunem Fettgewebe mit anthropometrischen und metabolischen Variablen sowie der Umgebungstemperatur	31
3.4	Korrelation der Aktivität von braunem Fettgewebe mit anthropometrischen Parametern und der Umgebungstemperatur in Abhängigkeit von Messmethode - Einzel-ROI versus Multipel-ROI	32
4	Diskussion.....	44
4.1	Vergleich beider Messverfahren bezüglich der Korrelation von BAT-Aktivität mit dem BMI, dem Nüchternblutzuckerspiegel und dem TSH	45
4.2	Vergleich beider Messverfahren bezüglich der Korrelation von BAT-Aktivität mit dem Alter und Vergleich der Ergebnisse der Volumenberechnung	47
4.3	Limitationen	52
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	53
5	Zusammenfassung	55
6	Literaturverzeichnis.....	57
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	61

8	Publikationen	62
9	Danksagung	63
10	Lebenslauf	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel für die Darstellung von braunem Fettgewebe in typischer Lokalisation.....	3
Abbildung 2: Weiße und braune Adipozyten (rechts im Bild) im schematischen Vergleich.....	4
Abbildung 3: Beispiel für eine benutzerdefinierte Single-ROI (rote Linie) zur Quantifizierung des braunen Fettgewebes.	11
Abbildung 4: Selektion des primären Patientenkollektivs.....	15
Abbildung 5: Darstellung der Entwicklung des finalen Patientenkollektivs (Details siehe Text; Abbildung nach Ripkens, S. 2016, S. 21 [41]).....	17
Abbildung 6: Vorgehensweise bei der Multiple-ROI-Messmethode.....	19
Abbildung 7: Beispiel für die Vorgehensweise bei der Multiple-ROI-Messmethode .	20
Abbildung 8: Beispiel für die Vorgehensweise bei der Einzel-ROI-Messmethode	21
Abbildung 9: Histogramm mit Boxplot: durchschnittlicher maximaler SUV (SUV max.) im BAT-positiven Patientenkollektiv unter Verwendung der Multiple-ROI-Messmethode	26
Abbildung 10: Histogramm mit Boxplot: durchschnittlicher mittlerer SUV (SUV avg.) aus der Multiple-ROI-Messmethode im BAT-positiven Patientenkollektiv	27
Abbildung 11: Histogramm mit Boxplot: mittleres BAT-Volumen in ml unter Zuhilfenahme der Multiple-ROI-Messmethode	27
Abbildung 12: Histogramm mit Boxplot: errechneter durchschnittlicher maximaler SUV (SUV max.) der Einzel-ROI-Messmethode.....	28
Abbildung 13: Histogramm mit Boxplot: durchschnittlicher mittlerer SUV (SUV avg.) im BAT-positiven Patientenkollektiv unter Anwendung der Einzel-ROI-Messmethode	29

Abbildung 14: Histogramm mit Boxplot: errechnetes mittleres BAT-Volumen der BAT-positiven Patienten unter Verwendung der Einzel-ROI-Messmethode in ml.....	29
Abbildung 15: Korrelation zwischen SUV max. und dem Alter der untersuchten Patienten in der Einzel-ROI-Messmethode.....	34
Abbildung 16: Korrelation zwischen SUV max. und dem Alter der Patienten in der Multiple-ROI-Messmethode	34
Abbildung 17: Korrelation zwischen SUV avg. und dem Alter der Patienten in der Multiple-ROI-Messmethode.....	35
Abbildung 18: Zusammenhang von SUV max. und BMI der Patienten bei der Einzel-ROI-Messmethode	36
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen SUV max. und BMI bei der Multiple-ROI-Messmethode	36
Abbildung 20: Korrelation zwischen SUV avg. und BMI in der Multiple-ROI-Messmethode	37
Abbildung 21: Korrelation zwischen SUV max. und dem Nüchternblutzucker der Patienten in der Einzel-ROI-Messmethode.....	38
Abbildung 22: Korrelation zwischen SUV max. und dem Nüchternblutzucker der Patienten in der Multiple-ROI-Messmethode	38
Abbildung 23: Korrelation zwischen SUV avg. und dem Nüchternblutzucker der Patienten in der Multiple-ROI-Messmethode	39
Abbildung 24: Korrelation zwischen SUV max. und dem TSH-Spiegel der Patienten in der Einzel-ROI-Messmethode	40
Abbildung 25: Korrelation zwischen SUV max. und dem TSH-Spiegel in der Multiple-ROI-Messmethode	40
Abbildung 26: Korrelation zwischen SUV avg. und dem TSH-Spiegel in der Multiple-ROI-Messmethode	41

Abbildung 27: Korrelation zwischen SUV max. und der gemessenen Mitteltemperatur im Patientenkollektiv in der Einzel-ROI-Messmethode	42
Abbildung 28: Korrelation zwischen SUV max. und der Mitteltemperatur im Patientenkollektiv in der Multiple-ROI-Messmethode.	42
Abbildung 29: Korrelation zwischen SUV avg. und der Mitteltemperatur in der Multiple-ROI-Messmethode.	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika und Umgebungstemperatur des Gesamtkollektivs (n = 602) sowie der BAT-positiven Patienten (n = 227) und der Kontrollpatienten (n = 375)	25
Tabelle 2: SUV-Mittelwerte bei BAT-positiven Patienten und Kontrollpatienten in Abhängigkeit von der verwendeten Messmethode	30
Tabelle 3: Korrelation der Einzel-ROI-Messmethode und der Multipel-ROI-Messmethode mit anthropometrischen Parametern und der Tagesaußentemperatur	33

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µm	Mikrometer
¹⁸ F	Fluor-18
¹⁸ F-FDG	radioaktiv mit Fluor-18 markierte 2-Fluor-2-deoxy-D-glucose
3D	dreidimensional
ATP	Adenosintriphosphat
BAT	brown adipose tissue; braunes Fettgewebe
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
FDG	2-Fluor-2-deoxy-D-glucose, auch synonym zu ¹⁸ F-FDG
g	Gramm
g/ml	Gramm pro Milliliter
HE	Hounsfield Einheiten
HU	Hounsfield Units
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
m	Meter
MBq	Megabecquerel
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
Min	Minute
MIP	maximum intensity projection
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie kombiniert mit

	Computertomographie
p-Wert	Signifikanzwert
RIS	<u>R</u> adiologie- <u>I</u> nformation <u>s</u> ystem
ROI	<u>R</u> egion <u>O</u> f <u>I</u> nterest
r_s	Spearman Rank Korrelationskoeffizient
SUV	<u>S</u> tandardized <u>U</u> ptake <u>V</u> alue
SUV avg.	mittlerer (averaged) standardized uptake value
SUV max.	maximaler standardized uptake value
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
WAT	white adipose tissue; weißes Fettgewebe

1 Einleitung

1.1 Einführung

Mitte der 80er Jahre fand die Positronenemissionstomographie (PET) als funktionsorientiertes bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin Verbreitung in der klinischen Routineversorgung von Tumorpatienten. Dabei konnten bei manchen Patienten, die sich einer PET mit dem Radiopharmakon [¹⁸F]-Fluordesoxyglucose (FDG) unterzogen, in bestimmten Regionen metabolisch aktive Bereiche identifiziert werden, die sich keinen eindeutigen Tumorerkrankungen zuordnen ließen. Man vermutete deshalb, dass es sich hierbei um braunes Fettgewebe (Brown Adipose Tissue, BAT) handeln könnte [1]. Für diese Annahme sprachen die symmetrische Verteilung der FDG-Mehranreicherung im nuchalen, supraclaviculären und paraspinalen Bereich, die Tatsache, dass keine Mehranreicherung des Tracers bei einer warmen Umgebungstemperatur beobachtet werden konnte und die Projektion der Anreicherungen auf Fettgewebe, wie mit der Einführung der kombinierten PET und CT in Form kombinierter PET/CT-Systeme erstmals belegbar war. Bei systematischen Untersuchungen im Jahre 2009 konnten Wissenschaftler mit dem bioptischen Nachweis des ausschließlich in braunem Fettgewebe vorkommenden Proteins UCP-1 beweisen, dass es sich hierbei tatsächlich um braunes Fettgewebe handelte und der erwachsene Mensch durchaus eine nennenswerte Menge an braunem Fettgewebe besitzt [2-4].

Lange Zeit wurde angenommen, dass das braune Fettgewebe nur beim Säugling in größeren Mengen vorkommt. Vor allem in der Zeit nach der Geburt ist dieses für den Säugling insofern wichtig, da es ihn durch den Prozess der Thermogenese vor dem Auskühlen schützt. Dabei wird bei der Thermogenese im braunen Fettgewebe Energie direkt zu Wärme statt zu ATP umgewandelt [5].

Wissenschaftler suchen aktuell nach einer Möglichkeit das braune Fettgewebe zu aktivieren, um die Thermogenese, die mit einem Kalorienverbrauch einhergeht, zur Therapie von Adipositas zu nutzen, denn mehrere Studien ließen vermuten, dass das braune Fettgewebe eine Rolle im Bereich der Regulation des Körpergewichts und der Energiehomöostase beim Erwachsenen spielt [2, 4, 6-14].

1.2 Braunes Fettgewebe

Im Gegensatz zum weißen Fettgewebe (white adipose tissue, WAT), das vor allem als Energiedepot und zur Isolierung dient, ist das braune bzw. plurivakuoläre Fettgewebe (brown adipose tissue, BAT) ein auf die Thermogenese hochspezialisiertes Gewebe und entwickelt sich aus myozytären Vorläuferzellen [15].

Es kann als Reaktion auf Kälte (zitterfreien Wärmebildung bzw. non-shivering thermogenesis) oder nach Nahrungsaufnahme (Diät-induzierte Thermogenese) durch die Oxidation von Fettsäuren Wärme erzeugen und so eine konstante Körpertemperatur sichern. Dabei spielt es vor allem eine entscheidende Rolle bei der Regulation und dem Aufrechterhalten der Körpertemperatur von Neugeborenen und Säuglingen sowie von winterschlafenden Säugetieren [16-19].

1.2.1 Vorkommen

Braunes Fettgewebe kommt nur bei Säugetieren einschließlich beim Menschen vor und ist hier bei allen neugeborenen Säugetieren zu finden. Aufgrund ihrer geringeren Körpergröße und dem eher ungünstigen Verhältnis von Körperoberfläche zu -volumen sowie durch den noch unvollständig ausgebildeten Mechanismen der Thermoregulation (z.B. isolierendes weißes Fettgewebe und Kältezittern) kommt es bei ihnen zu einem erhöhten Wärmeverlust und damit zu einem erhöhten Risiko der Hypothermie. Beim menschlichen Neugeborenen dient das braune Fettgewebe somit dem Aufrechterhalten der Körpertemperatur [20].

Beim reifen menschlichen Neugeborenen kann braunes Fettgewebe zwei bis sieben Prozent des Körpergewichts ausmachen [21]. Besonders viel braunes Fettgewebe kann beim Säugling vor allem am Hals, im Bereich des Brustbeins sowie zwischen den Schulterblättern gefunden werden [5, 8]. Beim Erwachsenen können nennenswerte Mengen an braunem Fettgewebe im Bereich des Nackens, der Axilla, supraclavicular und paraspinal sowie entlang der großen Blutgefäße wie auch perirenal gefunden werden [5, 22]. Darüber hinaus gibt es noch eine weitere Form

von Adipozyten, welche in der Literatur auch als „beige Fettgewebszellen“ beschrieben werden. Diese entwickeln sich aus derselben Vorläuferzelle wie weiße Adipozyten und sind im weißen Fettgewebe diffus verteilt [23, 24]. Durch bestimmte Stimuli wie beispielsweise Kälteexposition können die beigen Fettgewebszellen aktiviert werden und durch ihren hohen Mitochondriengehalt ebenfalls wie die klassische braune Fettgewebszelle Wärme produzieren [25].

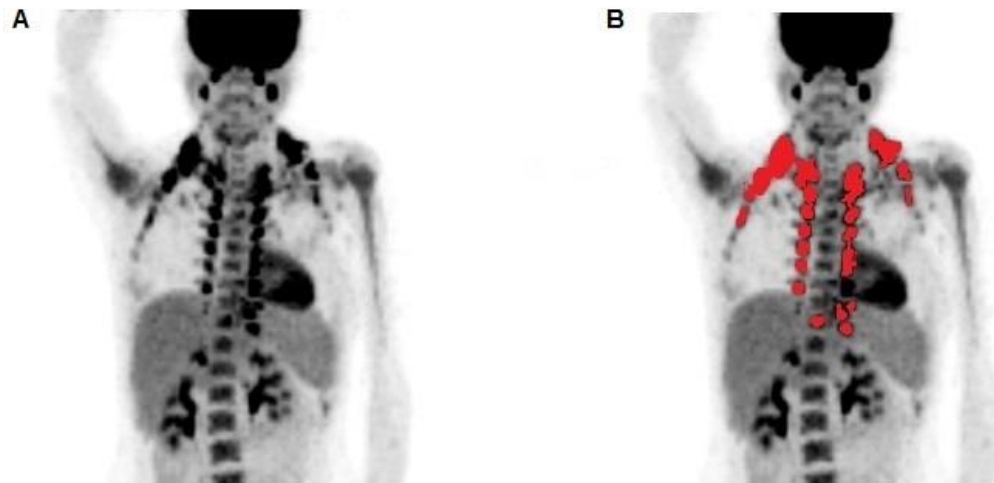


Abbildung 1: Beispiel für die Darstellung von braunem Fettgewebe in typischer Lokalisation.

Abb.1 **A** zeigt eine FDG-PET-Scan (MIP-Rekonstruktion) eines erwachsenen Patienten mit aktivem braunem Fettgewebe in typischer Lokalisation; in Abb.1 **B** ist das aktive braune Fettgewebe rot hervorgehoben. Hierbei erkennt man deutliche Depots an braunem Fettgewebe insbesondere im supraclaviculären, axillären und paravertebralem Bereich.

1.2.2 Histologie

Die Zellen des braunen Fettgewebes sind im Allgemeinen kleiner als die des weißen Fettgewebes und besitzen im Gegensatz zum WAT viele kleine Lipidtröpfchen. Aus diesem Grund wird das braune Fettgewebe auch als plurivakuolär bezeichnet. Weiter unterscheidet sich das braune vom weißen Fettgewebe morphologisch durch seine reiche Vaskularisation, durch die hohe Dichte an sympathischen Nervenfasern und durch den besonderen Reichtum an Mitochondrien, die aufgrund ihres hohen Gehalts an Cytochromen auch für die gelb-bräunliche Färbung des Gewebes verantwortlich sind [22, 26].

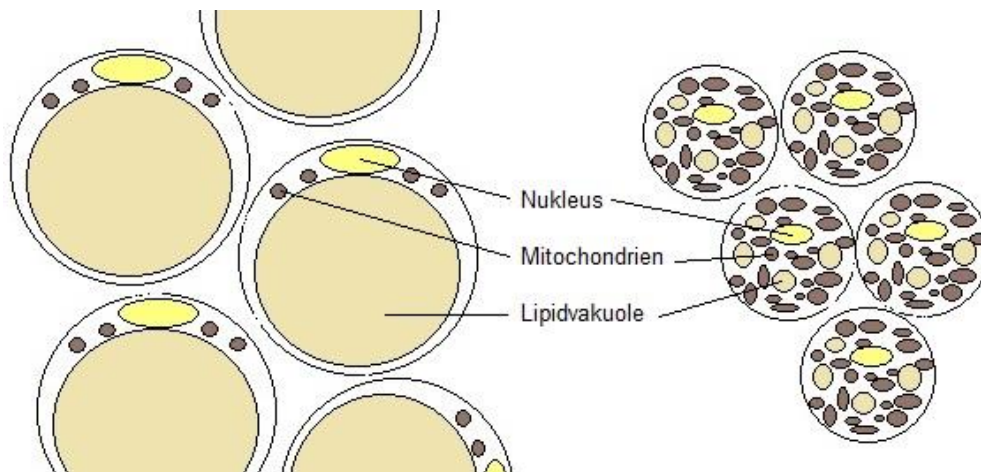


Abbildung 2: Weiße und braune Adipozyten (rechts im Bild) im schematischen Vergleich

1.2.3 Biochemie

Die Adipozyten des braunen Fettgewebes werden in ihrer Aktivität durch das sympathische Nervensystem gesteuert. Braune Fettgewebszellen exprimieren β_1 -, β_2 - und β_3 -Adreno-Rezeptoren, wobei die β_3 -Adreno-Rezeptoren überwiegen [27]. Noradrenalin, welches vom sympathischen Nervensystem freigesetzt wird, bindet an den β_3 -Adreno-Rezeptoren an der Oberfläche der braunen Fettgewebszelle und induziert in einem durch das cyclische-Adenosin-Mono-Phosphat (cAMP) vermittelten Prozess, eine Aktivierung der hormonsensitiven Lipase. Dabei baut dieses Enzym zytoplasmatische Triglyceride ab und die auf diese Weise entstehenden freien Fettsäuren werden in den Mitochondrien in die β -Oxidation eingeführt und führen so zur Wärmeproduktion bzw. Thermogenese [16]. Dieser Prozess wird durch das nur in braunen Adipozyten vorkommende Protein Thermogenin (auch als UCP1 = Uncoupling Protein 1 bezeichnet) vermittelt [3, 5]. UCP1 ist in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert und dient bei der Thermogenese als Entkoppler, indem es als Uniporter Protonen über die Membran transportiert. So kann der durch die β -Oxidation und die Atmungskette aufgebaute Protonengradient, der normalerweise der ATP-Synthese dient, abgebaut und die darin gespeicherte Energie in Wärme umgesetzt werden [9, 16, 26].

1.2.4 Einflussfaktoren auf die Präsenz, die Aktivität und die Menge von braunem Fettgewebe

Beim erwachsenen Menschen konnten in Bezug auf die Präsenz, die Aktivität und die Menge des braunen Fettgewebes interindividuelle Unterschiede festgestellt werden, die mit unterschiedlichen Faktoren zusammenhängen. Im Folgenden soll nun näher auf den Zusammenhang zwischen braunem Fettgewebe und diesen anthropometrischen Faktoren eingegangen werden.

1.2.4.1 Der Einfluss von Geschlecht, Alter und Körpergewicht auf das braune Fettgewebe

Untersuchungen zeigten, dass die Lokalisation von braunem Fettgewebe bei männlichen und weiblichen Individuen identisch ist. Die Menge und die Aktivität des braunen Fettgewebes scheint allerdings bei Frauen größer zu sein als bei Männern [6, 8, 17, 28, 29]. Weitere Studien konnten zeigen, dass junge Menschen mehr aktives braunes Fettgewebe besitzen als Ältere und somit der Mensch im Laufe seines Lebens einen großen Teil seines braunen Fettgewebes verliert [8, 29, 30]. Wann genau dieser Verlust stattfindet ist allerdings noch unklar. Im Zusammenhang mit dem Alter konnte sogar gezeigt werden, dass das Alter eines Individuums den stärksten negativen Einfluss auf die BAT-Masse hat [28].

Einen Einfluss auf das Vorhandensein und die Aktivität von braunem Fettgewebe haben auch das Körpergewicht bzw. der Body-Mass-Index (BMI) eines einzelnen Individuums. Lichtenbelt et al. [11] konnte zeigen, dass bei übergewichtigen bzw. adipösen Personen die Aktivität des braunen Fettgewebes bei gezielter Kälteexposition in einem geringeren Umfang zunimmt als bei schlanken Personen; bzw. dass sich die Höhe der BAT-Aktivität und der BMI umgekehrt proportional zueinander verhalten [11]. Weitere Studien belegen dies und die Tatsache, dass schlanke bzw. untergewichtige Individuen mehr BAT besitzen als solche, die an Übergewicht leiden [2, 8, 11, 28, 31].

1.2.4.2 Die Wechselbeziehung von braunem Fettgewebe mit Schilddrüsenhormonen und dem Blutglukosespiegel

Auch Schilddrüsenhormone scheinen wie Katecholamine einen stimulierenden Einfluss auf das braune Fettgewebe in Bezug auf dessen Aktivität und dessen Masse zu haben [32]. In einer Studie von Ribeiro et al. wurde an Mäusen demonstriert, dass für die UCP1-abhängige adaptive Thermogenese im braunen Fettgewebe der Schilddrüsenhormonrezeptor β benötigt wird [33]. Auch der Fallbericht von Skarulis et al. zeigt, dass Schilddrüsenhormone einen wichtigen Einfluss auf die BAT-Funktion haben. Hier konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Plasmaspiegelkonzentration von Schilddrüsenhormonen und der BAT-Aktivität und -Masse nachgewiesen werden. Dabei wurde ein Patient mit extremer Insulinresistenz aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms supprimierend mit Levothyroxin behandelt. Hierbei konnte zum einen eine ausgeprägte Verbesserung der Insulinsensitivität und zum anderen eine deutliche Erhöhung der Aktivität und des Volumens des braunen Fettgewebes beim Patienten festgestellt werden [34]. Dieser Diabetespatient brauchte im weiteren Verlauf schließlich kein Insulin mehr zu spritzen, da sich die Blutzuckerstoffwechsellage unter Kontrolle des HbA1c-Werts deutlich verbessert hat. Auch andere Wissenschaftler beschäftigten sich damit, inwiefern ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein bzw. der Aktivität und der Masse von braunem Fettgewebe und dem Blutglukosespiegel besteht. So konnten beispielsweise Cypess et al. [8] in ihrer Arbeit unter anderem zeigen, dass braunes Fettgewebe häufiger bei Patienten mit einem geringeren Nüchternblutzucker in der FDG-PET/CT-Untersuchung zu finden war [8]. Ähnliches konnte in der Studie von Ouellet et al. beobachtet werden, in der ein höheres Vorkommen aber auch eine höhere Aktivität und Masse von braunem Fettgewebe bei Nichtdiabetikern im Vergleich zu Diabetikern vorlag [35].

Somit kann angenommen werden, dass der Blutglukosespiegel und darüber hinaus möglicherweise auch die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ II unter dem Einfluss von braunem Fettgewebe steht und sich dieses als ein physiologisches Ziel für eine therapeutische Intervention anbieten könnte.

1.2.4.3 Der Einfluss der Umgebungstemperatur auf das braune Fettgewebe

Untersuchungen von Huttunen et al. zeigten bereits 1981, dass Personen die sich beruflich viel im Freien aufhielten und somit niedrigen Außentemperaturen ausgesetzt waren, mehr braunes Fettgewebe mit einer höheren biochemischen Aktivität besaßen als solche, die in geschlossenen Räumlichkeiten tätig waren [36]. Sowohl Virtanen et al. und Lichtenbelt et al. als auch Saito et al. untersuchten 2009 die Auswirkung einer gezielten Kälteexposition an gesunden Probanden auf die Höhe der FDG-Speicherung in BAT [2, 4, 11]. Unter Kälteexposition konnten Virtanen et al. eine um 15-fach höhere FDG-Anreicherung im braunen Fettgewebe beobachten. Die Untersuchungen von Lichtenbelt et al. zeigten, dass bei 96% der Probanden braunes Fettgewebe akut durch Kälte aktiviert werden konnte, dass allerdings die FDG-Aufnahme bei schlanken Individuen um ein vielfaches höher war, als bei übergewichtigen Probanden. Saito et al. konnte den Zusammenhang zwischen der Umgebungstemperatur und dem Aktivitätszustand von braunem Fettgewebe stützen indem er zeigte, dass es bei seinen Untersuchungen zu einer signifikanten FDG-Anreicherung im braunen Fettgewebe unter einer milden Kälteexposition von 19°C kam; dass jedoch keine Mehranreicherung bei denselben Probanden beobachtet werden konnte als die Umgebungstemperatur bei 27°C lag.

Auch der Einfluss der vorherrschenden Jahreszeit auf die Aktivität von braunem Fettgewebe wurde durch mehrere Gruppen erörtert [2, 6, 35]. So untersuchten beispielsweise Saito et al. ganz gezielt diesen Zusammenhang mittels der ¹⁸FDG-PET/CT an acht gesunden Probanden. Während man im Sommer nur bei zwei von acht Probanden braunes Fettgewebe finden konnte, wiesen im Winter sechs der insgesamt acht Probanden metabolisch aktives braunes Fettgewebe auf [2].

1.3 Bildgebende Diagnostik

Da im Rahmen dieser Arbeit PET/CT-Datensätze ausgewertet wurden, soll nun im Folgenden näher auf die Funktionsweise der Positronen-Emissions-Tomographie, der Computertomographie und schließlich der kombinierten PET/CT eingegangen werden.

1.3.1 Grundprinzip der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches nicht invasives Verfahren, mit dem physiologische Vorgänge in vivo quantitativ erfasst und dreidimensional dargestellt werden können. Die PET ist in der Lage das Verteilungsmuster eines Radiopharmakons im Körper des Patienten aufzuzeigen. Dabei werden primär biochemische und physiologische Stoffwechselfvorgänge des Organismus dargestellt und weniger anatomische Strukturen des Körpers.

Radiopharmaka sind Substanzen, die mit einem Radionuklid gekoppelt sind und in den normalen Stoffwechsel eingebunden werden.

Bei den für die PET-Bildgebung verwendeten Radionukliden handelt es sich um sogenannte Positronen-Strahler, die bei ihrem Zerfall Positronen emittieren. Im Gewebe des Patienten entstehen durch den Prozess der Annihilation aus einem emittierten Positron und einem Hüllelektron zwei hochenergetische Photonen. Diese können über die Gammadetektoren des PET-Gerätes registriert werden und mit Hilfe von Bildrekonstruktionsverfahren kann schließlich die ermittelte Aktivitätsverteilung zu einer zweidimensionalen Projektion berechnet werden.

1.3.2 Das Radiopharmakon [¹⁸F]FluorDesoxyGlucose (FDG)

Wie bereits erwähnt, bilden Radiotracer die Basis für bildgebende Verfahren wie die PET-Bildgebung. Bei einem Radiotracer handelt es sich um eine chemische Verbindung, in der ein oder mehrere Atome durch ein Radioisotop ersetzt wurden. Der Begriff Tracer erklärt sich daraus, dass lediglich kleinste Mengen für die diagnostische Bildgebung zum Einsatz kommen und hierbei kein metabolisches Ungleichgewicht im Patienten bewirken. Injiziert man einem Patienten ein radioaktiv markiertes Substrat, gelangt dieses in den Stoffwechsel und wird durch den radioaktiven Zerfall in den einzelnen Organen oder über den gesamten Organismus verteilt messbar.

Für die PET-Bildgebung stehen mehrere verschiedene Radionuklide zur Verfügung so z.B. ^{11}C für das Radiopharmakon ^{11}C -Cholin oder ^{68}Ga für das Radiopharmakon ^{68}Ga -DOTATOC. Allerdings ist der Tracer [^{18}F]-Fluordesoxyglukose (FDG) das am häufigsten eingesetzte Radiopharmakon zur nicht-invasiven Darstellung von Stoffwechselfvorgängen in der PET-Diagnostik. Dabei handelt es sich um das Glucose-ähnliche Zuckermolekül Desoxyglukose, welches mit Fluor-18 markiert wurde. FDG wird analog zur Glukose in die Zelle aufgenommen, kann hiernach jedoch nicht weiter verstoffwechselt werden und akkumuliert. Aufgrund der gegenüber anderen Radiopharmaka relativ langen Halbwertszeit von ca. 110 Minuten von ^{18}F kann FDG in der Bildgebung sehr effektiv genutzt werden.

In der Regel wird das Radiopharmakon mit einer Aktivität von 200-400 MBq intravenös injiziert. Dabei sind keine den Gesundheitszustand des Patienten beeinflussenden Nebenwirkungen bekannt. Die einzige gesundheitliche Belastung für den Patienten stellt allein die Strahlenexposition bei der PET-Untersuchung mit ca. 7 mSv dar, welche in etwa der 2 - 4 fachen jährlichen natürlichen Strahlenbelastung entspricht.

Vor Applikation des Radiopharmakons erfolgt in der Regel eine Blutzuckerkontrolle des Patienten. Ein erhöhter Blutzuckerspiegel ($>120\text{mg/dl}$) würde die FDG-Aufnahme in das entsprechende Zielgewebe (bspw. Tumorgewebe) erheblich vermindern – aus diesem Grund ist vor der PET/CT-Untersuchung eine mindestens sechsstündige Nahrungskarenz erforderlich.

Letztendlich folgt ^{18}F -Fluor-Deoxyglukose zu Beginn dem gleichen Stoffwechselweg wie normale Glukose. Zunächst wird es von den Zellen des menschlichen Körpers genau wie Glukose mittels Glukosetransporter aus dem Blut aufgenommen. Dadurch, dass FDG in der Zelle nicht mehr weiter verstoffwechselt werden kann und sowohl der passive als auch aktive Rücktransport aus der Zelle nur langsam stattfindet, kommt es auf diese Weise nach intravenöser Injektion von FDG in stoffwechselaktiven Geweben zu einer kontinuierlichen Anreicherung von FDG-6-Phosphat in den Zellen (sog. „metabolic trapping“) [37]. Anhand des Zerfalls von ^{18}F kann nun FDG in vivo detektiert werden. Da eine Tumorzelle aufgrund ihres erhöhten Stoffwechsels viel Glukose verbraucht und dementsprechend viel FDG anreichert,

resultiert in der Regel ein hoher Kontrast zwischen dem Tumorgewebe und dem umliegenden, gesunden Gewebe. Vor allem die Tumordiagnostik macht sich dies zu Nutze, so dass auf diese Weise bereits kleine Metastasen detektiert werden können. Somit eignet sich das FDG-PET prinzipiell zur Frühdiagnostik, Stadieneinteilung und Therapiekontrolle von Tumorerkrankungen.

1.3.3 Der Standardized Uptake Value (SUV), die Isokontur und die Region of Interest (ROI)

Mit Hilfe des Standardized Uptake Value (SUV) ist es möglich, die Aufnahme von applizierten Radionukliden wie z.B. von ^{18}F -FDG innerhalb einer bestimmten selbst gewählten Region im Körper, in der sogenannten **R**egion **O**f **I**nterest (ROI) semiquantitativ zu ermitteln. Dabei beschreibt der SUV-Wert die relative Verteilung des Radiopharmakons in einem Gewebavolumen und definiert sich aus der Aktivitätskonzentration innerhalb einer ROI im Verhältnis zur injizierten Menge des Radiopharmakons in Bezug auf das Körpergewicht des Patienten [38, 39].

Um hierbei eine Grenze zwischen Umgebungsgewebe und einer Struktur von hoher Aktivität zu ziehen, ist es möglich, einen bestimmten Schwellenwert festzulegen. Auf diese Weise werden mit Hilfe dieser sogenannten Isokontur Anreicherungen unter dem festgelegten Schwellenwert dem Umgebungsgewebe zugeschrieben und Werte über dem Schwellenwert als Zielstruktur definiert und im PET/CT-Bild visuell sichtbar gemacht.

Die Berücksichtigung des SUV-Wertes kann in der klinischen Routine bei der Differenzierung zwischen benignem und malignem bzw. entzündlichem oder metabolisch aktivem physiologischem Gewebe wie beispielsweise dem braunen Fettgewebe hilfreich sein, ohne jedoch einen definierten Grenzwert zu liefern. Weiteren Einsatz findet der SUV auch bei der Beurteilung des Therapieerfolgs von Chemo- und Strahlentherapien [40].

Eine ROI kann manuell oder halb- bzw. vollautomatisch von einer Auswertesoftware erstellt werden. In den bisherigen Studien, in denen die Aktivität und das Volumen von braunem Fettgewebe mit Hilfe des SUV untersucht wurde, erfolgte die

Quantifizierung von BAT überwiegend mittels einer einzigen ROI über den gesamten Schulter- und Nackenbereich (siehe auch Abbildung 3). Hierbei sind mögliche Fehlerquellen bei der Generierung der Messergebnisse zu berücksichtigen, wenn neben BAT auch andere metabolisch aktive Gewebe wie beispielsweise der Waldeyersche Rachenring, reaktiv-entzündliche Lymphknoten oder Malignome durch die ROI miterfasst werden.

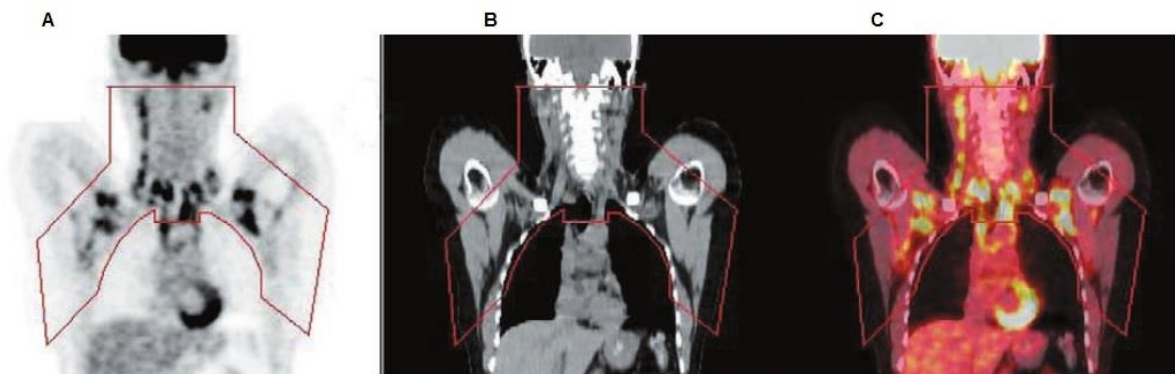


Abbildung 3: Beispiel für eine benutzerdefinierte Single-ROI (rote Linie) zur Quantifizierung des braunen Fettgewebes.

Coronare PET (Abb.3 A), CT (Abb.3 B) und PET/CT-Fusion-Scan (Abb. 3 C) aus: Cypress et al. [8]

1.3.4 Grundprinzip Computertomographie (CT)

Die Computertomographie ist ein rechnergestütztes, Röntgen-Verfahren zur Herstellung von Schnittbildern des menschlichen Körpers. Dabei dringt analog zur konventionellen Röntgenaufnahme ein schmaler, fächerartiger Röntgenstrahl aus einem Strahlenkegel durch den Körper und tastet die zu untersuchende Körperregion schichtweise aus verschiedenen Richtungen ab. Während einer CT-Untersuchung wird der Körper des Patienten auf dem Lagerungstisch mit konstanter Geschwindigkeit entlang seiner Längsachse durch die Strahlenebene bewegt, während die Strahlenquellendetektoreinheit (Gantry) um ihn herum rotiert.

Der Röntgenstrahl wird auf seinem Weg durch den Körper je nach durchdrungener Struktur, wie beispielsweise Fett, Muskulatur oder Knochen verschieden stark abgeschwächt. Nach dem Durchtritt durch den Körper trifft der nun abgeschwächte Strahl auf einen der Detektoren und wird in ein elektrisches Signal umgewandelt. Anschließend werden die elektrischen Signale der Bildrekonstruktion zugeführt und

dabei in Volumenelemente zu einem Schnittbild zusammengefügt. Die jeweiligen Schwächungswerte werden in CT-Werte umgerechnet und in Graustufen kodiert und ergeben so durch Überlagerung das Schnittbild.

Die Schwächung der Röntgenstrahlen bzw. das Ausmaß der Absorption in einer Volumeneinheit (Voxel) ist von der Zusammensetzung des Gewebes und von der Strahlungsenergie abhängig. Um den Einfluss der Strahlungsenergie zu eliminieren und die Absorption von verschiedenen Gewebearten besser miteinander vergleichen zu können, werden die errechneten Schwächungswerte im CT-Bild über sogenannte Hounsfield-Unit (HU) relativ zur Schwächung von Wasser angegeben. Während Wasser definitionsgemäß genau den Wert von 0 HU besitzt, entspricht Luft dem Wert von -1000 HU. Dabei sind die CT-Werte von Wasser und Luft unabhängig von der Energie der Röntgenstrahlung und stellen Fixpunkte der Hounsfieldskala dar.

1.3.5 Die kombinierte PET/CT

Ein Problem bei der Interpretation von PET-Daten ist, dass sich die Aktivitätsanreicherungen nur schwer der Anatomie zuordnen lassen, da in PET-Bildern in erster Linie Stoffwechselprozesse aufgezeigt werden; die für gezielte Fragestellungen wichtige Lokalisationsdiagnostik ist dadurch limitiert.

Beim Hybrid-Scanner PET/CT wird die hohe Ortsauflösung und detailreiche Anatomiedarstellung des CT mit den hochsensitiven Stoffwechsellinformationen der PET kombiniert. PET- und CT-Untersuchung erfolgen in gleicher Lagerungsposition dicht hintereinander, der Patient sollte sich zwischenzeitlich möglichst nicht bewegen. Nach Akquirierung der CT- und PET-Daten erfolgt eine softwaregestützte automatische Fusion beider Datensätze (syngo® True-D-Software Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Auf diese Weise ergeben sich funktionelle und anatomische Informationen in einem Bild.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Bei der quantitativen Analyse des braunen Fettgewebes hinsichtlich Aktivität und Volumen kam in den bisher publizierten Studien überwiegend die „*Einzel-ROI-*

Messung“ zum Einsatz, die den gesamten cervicalen/ nuchalen, supra- und infraclavicularen Bereich und Teile der Thoraxwand umfasste. Dabei besteht die Gefahr, nicht-BAT originäres, metabolisch aktives Gewebe mitzuerfassen, wodurch die Messergebnisse verfälscht werden können.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, anhand eines großen Patientenkollektivs von 602 ^{18}F -PET/CT–Untersuchungen zwei verschiedene Messverfahren zur Quantifizierung des BAT mit unterschiedlicher ROI-Definition zu vergleichen- die „größere“ *Einzel-ROI-Methode* mit der präziseren *Multiple-ROI-Methode*. Bei letzterer werden alle einzelnen BAT-Manifestationen separat evaluiert. Es sollte untersucht werden, inwieweit die beiden unterschiedlichen Messmethoden die Korrelation zwischen der Aktivität von braunem Fettgewebe und den patientenbezogenen anthropometrischen und metabolischen Parametern beeinflussen und ob ein Unterschied hinsichtlich des erfassten BAT-Volumens besteht.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv sowie Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Vereinfachung werden hier Patienten, bei denen im Rahmen dieser Studie braunes Fettgewebe nachgewiesen wurde als BAT- positive Patienten bezeichnet.

Die Studie beinhaltet ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen, welche in einem Zeitraum von Januar 2005 bis Juli 2009 bei Patienten der Universitätsklinik Tübingen aus unterschiedlicher, meist onkologischer Indikation durchgeführt wurden. In allen Fällen lag jeweils eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur wissenschaftlichen Nutzung der Untersuchungsdaten vor. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen bewilligt. Die Patientenselektion und Generierung einer Datenbank erfolgte gemeinschaftlich im Rahmen einer Arbeitsgruppe von mehreren Doktoranden (siehe auch „7. Erklärung zum Eigenanteil“).

Nach Ausschluss aller Teilkörperuntersuchungen konnte so ein initiales Kollektiv von 3680 Patienten mit 4852 Ganzkörper-PET/CT-Untersuchungen gewonnen werden. Es folgte primär eine visuelle Analyse der PET/CT-Untersuchungen, um auf diese Weise Patienten mit braunem Fettgewebe zu ermitteln. Hierbei erfolgte mit Hilfe des MIP-Modus der PET-Untersuchungen eine erste Identifikation des braunen Fettgewebes durch die für das braune Fettgewebe typische Traceranreicherung im Körper. Dabei galten Patienten mit einer symmetrischen ^{18}F -FDG-Anreicherung im supra- bzw. infraclaviculären, im paravertebralen und/oder im nuchalen Bereich als visuell BAT-positiv (siehe auch 1.2.1 sowie Abbildung 1). Bei der MIP- Darstellung (MIP = Maximum Intensity Projection bzw. Maximumintensitätsprojektion) handelt es sich um eine dreidimensionale Darstellung des erfassten Körperbereichs, in der entlang der Projektionsrichtung jeweils der Punkt mit der maximalen Intensität dargestellt ist.

Auf diese Weise konnten 279 BAT-positive und 4573 BAT-negative Untersuchungen gefunden werden.

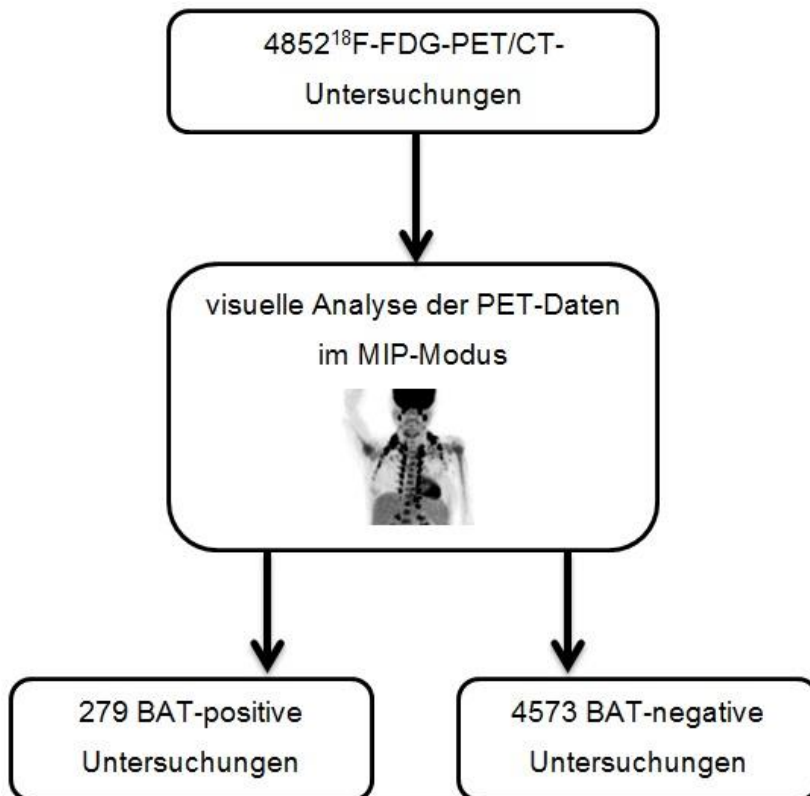


Abbildung 4: Selektion des primären Patientenkollektivs

Im nächsten Schritt wurde jedem BAT-positiven Patienten, wenn möglich zwei Kontrollpatienten zugeteilt, im Idealfall vom selben Untersuchungsdatum und in absteigender Priorität vom selben Geschlecht und Alter. In Einzelfällen war es jedoch nicht immer möglich einem BAT-positiven Patienten zwei Kontrollpatienten zuzuordnen. Um auf die Daten der BAT-positiven Untersuchungen nicht verzichten zu müssen erfolgte aus diesem Grund im Einzelfall die Zuteilung lediglich eines Kontrollpatienten.

Auf diese Weise konnte den 279 BAT-positiven Untersuchungen 495 BAT-negative Kontrollen zugeordnet werden. Somit ergab sich ein neues Gesamtuntersuchungskollektiv von 774 PET/CT-Untersuchungen.

In einem weiteren Schritt wurden Untersuchungen, welche sich aus technischen Gründen nicht auswerten ließen, ausgeschlossen. Mit den dazugehörigen Kontrollen entfielen aus diesem Grund 48 Untersuchungen. Das initiale Untersuchungskollektiv verringerte sich hierbei auf 726 Untersuchungen.

Mehrfach in die Studie einbezogene Patientenuntersuchungen (BAT positiv oder Kontrollen) wurden in einem weiteren Schritt ausgeschlossen. Jeweils nur die

chronologisch erste Untersuchung floss in die Analyse ein. Ausgeschlossen wurden aus diesem Grund 36 BAT-positive Mehrfachuntersuchungen und 52 dazugehörige Kontrollpatienten; sowie weitere 19 Kontrollpatienten, welche mehrfach einem BAT-positiven Patienten zugeordnet wurden. Weitere 13 Kontrollpatienten mussten ausgeschlossen werden, da sich bei ihnen an einem anderen Untersuchungszeitpunkt braunes Fettgewebe vorfinden ließ. In vier Einzelfällen wurden jeweils einem BAT-positiven Patienten 3 Kontrollpatienten zugeteilt. Hier wurde im Nachhinein jeweils eine Kontrolle ausgeschlossen, damit den BAT-positiven Patienten gemäß dem primären Studiendesign 2 Kontrollen zugeteilt sind. Somit reduzierte sich das Untersuchungskollektiv weiter auf eine nun definitive Gesamtzahl von 602 Untersuchungen; 227 davon BAT-positiv und 375 BAT-negative Kontrollpatienten (siehe Abbildung 5).

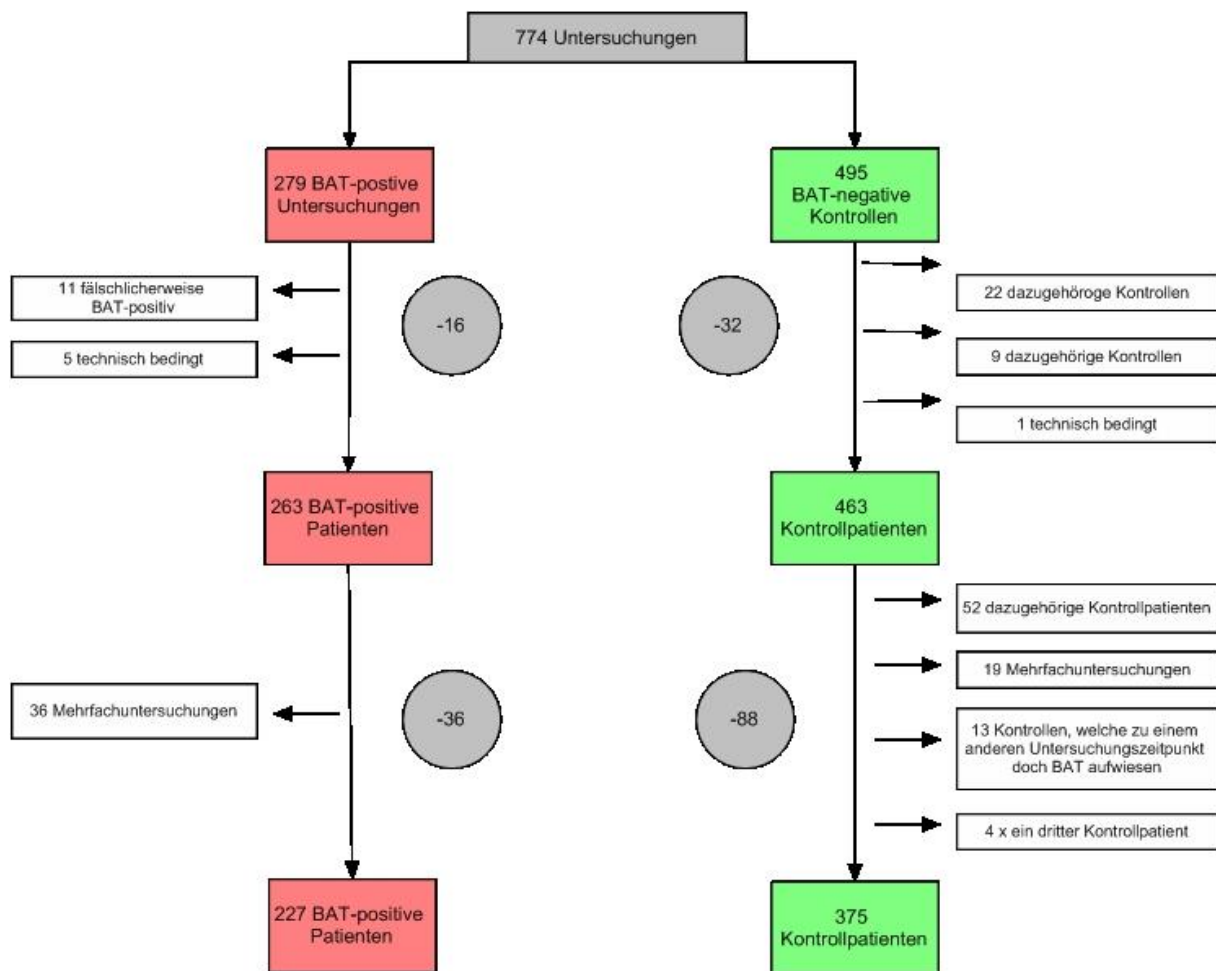


Abbildung 5: Darstellung der Entwicklung des finalen Patientenkollektivs (Details siehe Text; Abbildung nach Ripkens, S. 2016, S. 21 [41])

Darüber hinaus erfolgte die Erfassung folgender anthropometrischer Daten aus der Krankenakte bzw. der elektronischen Patientendatenbank des Universitätsklinikums Tübingen: Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Körpergröße, BMI, Blutzucker, Kreatinin und TSH. Die Daten für die zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt vorherrschende Außentemperatur in Tübingen wurden vom Wetterdienst Meteomedia bezogen.

2.2 ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchung

Die ¹⁸F-FDG-PET-CT-Untersuchungen erfolgten an einem Hi-Rez Biograph 16 (Siemens Healthineers Knoxville, TN, USA), bestehend aus einem hoch auflösenden dreidimensionalen LSO PET-Scanner und einem 16-Zeilen Multidetektor-CT.

Für die Untersuchung mussten alle Patienten eine mindestens sechsstündige Nahrungskarenz einhalten (i.d.R. über die Nacht). Nach Aufklärung durch einen Arzt

und Blutzuckerkontrolle erfolgte die Applikation des Radiopharmakons 2-Deoxy-2-[18]fluoro-D-Glucose mit einer Dosis von 300-400 MBq, gewichtsadaptiert. Nach einer 60 minütigen Ruhezeit, die zur ausreichenden Anreicherung des Tracers in den relevanten Körperregionen (Uptakephase) diente, fand die PET/CT-Untersuchung von der Schädelbasis bis zum proximalen Oberschenkel statt. Abhängig von der klinischen Fragestellung erfolgte in der Mehrzahl der Fälle eine intravenöse und orale Kontrastmittel-Applikation zur Generierung diagnostischer CT-Bilder. Die schwächungskorrigierten PET-Daten und die CT-Bilder wurden mit Hilfe der Software Syngo TrueD der Firma Siemens überlagert und ausgewertet.

2.3 Methode der Bildauswertung

Zur Vereinfachung wird das hier inaugurierte Messverfahren mit überlappungsfreien multiplen dreidimensionalen ROIs im Weiteren als „*Multipel-ROI-Messmethode*“ und die Methode mit einer einzelnen großen ROI als „*Einzel-ROI-Messmethode*“ bezeichnet.

Vorgehen bei der Multiple-ROI-Messmethode

Wie bereits erwähnt, galten diejenigen Patienten als BAT-positiv, die eine vermehrte, symmetrische ^{18}F -FDG-Anreicherung in die für das braune Fettgewebe kennzeichnenden Körperregionen aufwiesen. BAT wurde analog zu den etablierten Untersuchungen von Cypess et al. [8], Yoneshiro et al. [42] sowie Lee et al. [43] wie folgt definiert: der zu untersuchende Bereich sollte mindestens 4 mm im Durchmesser groß sein, typische CT-Dichtewerte für Fettgewebe (-250 bis -50 HU) und einen minimalen SUV von 2,0 aufweisen.

Um jede einzelne Region im PET/CT, die aufgrund ihrer Lokalisation und FDG-Speicherung - wie oben erläutert - als braunes Fettgewebe eingestuft wurde, erfolgte zur Quantifizierung des BAT das jeweilige Einzeichnen einer kreisförmigen dreidimensionalen Isokontur-ROI. Hierbei wurde für die Isokontur ein fixer SUV-Schwellenwert von 2,0 gewählt. Bei dieser Messung wurde die ROI so genau wie möglich um den entsprechenden Bereich des erhöhten Traceruptakes gezogen. Erforderte eine Messung mehrere ROIs, so wurden diese so gelegt, dass es nicht zu Überschneidungen der einzelnen ROIs kam. Dabei dienten die axialen, sagittalen

und coronaren Schnittbilder der Orientierung und zur Kontrolle beim Festlegen der ROI (Abbildung 6 und 7). Softwaregestützt erfolgte automatisch eine Berechnung folgender SUV-Parameter: minimaler SUV-Wert ($SUV_{min.}$), maximaler SUV-Wert ($SUV_{max.}$), durchschnittlicher SUV-Wert ($SUV_{avg.}$) sowie die zugehörige Standardabweichung, der maximale Durchmesser, und das Volumen (MV; in ml). Hierbei dient der SUV als dimensionslose Variable als Maß für die Aktivität von braunem Fettgewebe: der $SUV_{max.}$ als am stärksten aktives Voxel im von der ROI definierten Bereich und der $SUV_{avg.}$ als durchschnittlicher SUV über dem gesamten festgelegten Volumen. Das metabolische Volumen entspricht der Menge an braunem Fettgewebe.

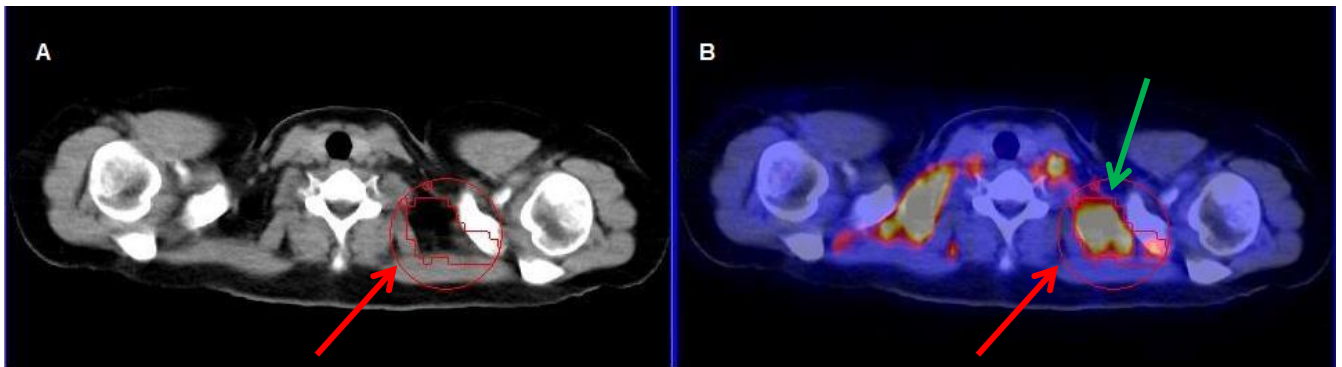


Abbildung 6: Vorgehensweise bei der Multiple-ROI-Messmethode

Abb. 6 A zeigt eine axiale CT-Aufnahme auf Schulterhöhe mit eingezeichneter Isokontur-ROI im paraclavicularen Bereich. In Abb. 6 B ist das analoge PET/CT-Fusionsbild zu sehen. Die roten Pfeile weisen auf die bereits eingezeichnete Isokontur-ROI hin. Im PET/CT-Fusionsbild erkennt man wie das hell leuchtende BAT durch die Isokontur erfasst wird (grüner Pfeil).

Benachbarte Gewebe mit einer hohen Traceraufnahme wie z.B. das lymphatische Gewebe des Mund- und Rachenbereiches, der Kehlkopf sowie aktive quergestreifte Muskulatur aber auch Tumorgewebe (z.B. Metastasen, auffällige Lymphknoten) wurden bei der Definition der ROI zielgerichtet ausgespart.

Durch diese Vorgehensweise der Bildauswertung mit überlappungsfreien multiplen dreidimensionalen ROIs mit Isokontur konnte jede einzelne BAT-Manifestation bei einem Patienten mit braunem Fettgewebe individuell erfasst und gemessen werden.

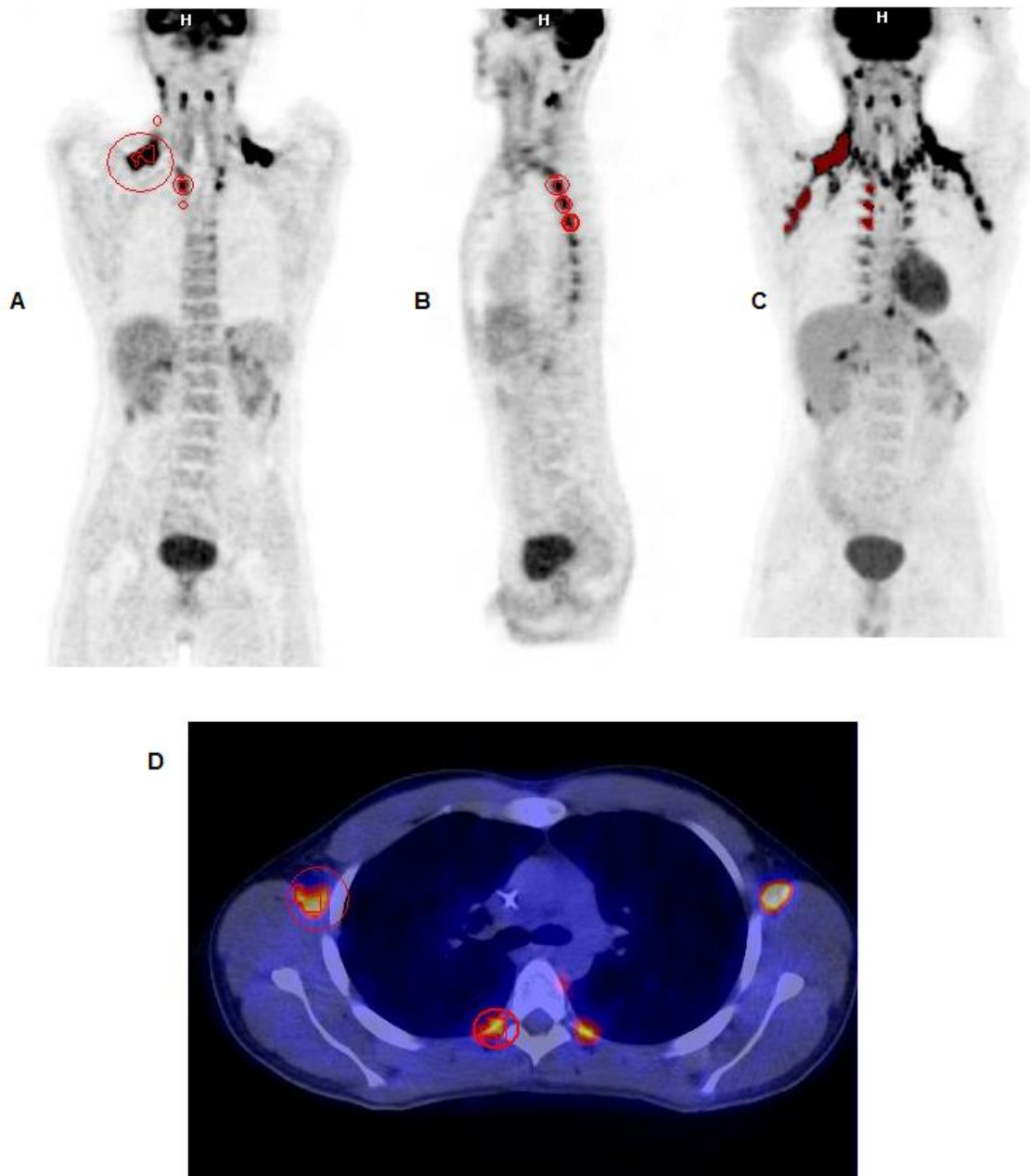


Abbildung 7: Beispiel für die Vorgehensweise bei der Multiple-ROI-Messmethode

Abb. 7 A und C zeigen jeweils die coronare, Abb. 7 B die axiale Projektion in der MIP-Darstellung. Jeder rote Kreis in Abbildung 7 A und B entspricht hierbei einer einzelnen Isokontur. Für jede BAT-Manifestation wurde jeweils eine Isokontur in das Bild möglichst überlappungsfrei eingezeichnet. Bild C zeigt schließlich, welche Bereiche analog zu den eingezeichneten Isokonturen von der Software erfasst werden. Hierbei ist exemplarisch ein BAT-Depot rechts supraclavicular und axillar sowie rechts paravertebral ausgewählt worden. Abbildung 7 D zeigt das korrespondierende PET/CT-Fusionsbild in etwa auf Höhe der Axilla mit 2 eingezeichneten Isokonturen.

Vorgehen bei der Einzel-ROI-Messmethode

Bei der Einzel-ROI-Messmethode wurde wie folgt verfahren: Eine einzelne 3D-ROI mit Isokontur wurde im Übergang zwischen dem Nacken- und dem Supraclavicularbereich über alle BAT-Manifestationen jeweils auf der linken und rechten Körperhälfte eingezeichnet. Auch hier wurden bei einem SUV_{max} -Schwellenwert von ≥ 2 der minimale, der maximale, der durchschnittliche SUV-Wert sowie die dazugehörige Standardabweichung und das metabolische Volumen tabellarisch festgehalten.

Beim Einzeichnen der Einzel-ROI war darauf zu achten, dass Gewebe mit einer hohen Radiopharmakon-Aufnahme wie z.B. Tumorgewebe oder aktive quergestreifte Muskulatur oder lymphatisches Gewebe aus dem Kopf-Hals-Bereich (z.B. die Tonsillen) nicht mit in die ROI mit aufgenommen wurden.

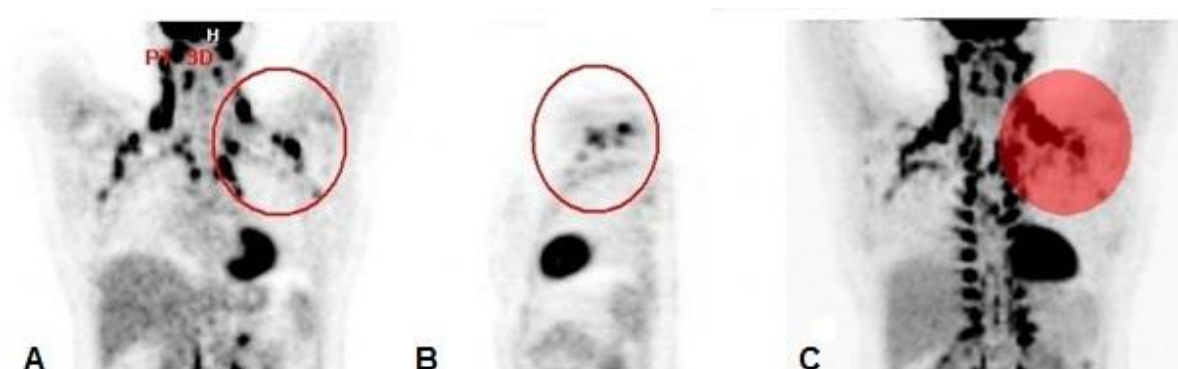


Abbildung 8: Beispiel für die Vorgehensweise bei der Einzel-ROI-Messmethode

Abb. 8 A und C zeigen die coronare, Abb 8 B die axiale Projektion eines BAT- positiven Patienten in der MIP-Darstellung. Abb. 8 A und B zeigen eine eingezeichnete 3D-ROI im Schulter-Nackengebiet unter der Verwendung der Einzel-ROI-Messmethode (roter Kreis). Abb. 8 C zeigt den dazu analog von der Software erfassten Bereich.

Vorgehensweise der Messung bei Kontrollpatienten

Die Auswertung der Kontrollpatienten gestaltete sich folgendermaßen: Auch hier wurde jeweils links und rechts im Übergang zwischen dem Nacken- und dem Supraclavicularbereich eine einzelne ROI (*Schulter-Nacken-ROI*) eingezeichnet und der maximal errechnete SUV erfasst. In einem weiteren Schritt erfolgte auf der gleichen Schnittebene jeweils die Positionierung einer weiteren ROI im Fettgewebe (*WAT-ROI*), um so die Aktivität von weißem bzw. metabolisch nicht aktivem Fettgewebe festzuhalten. Hierbei wurde das Fettgewebe zunächst visuell als hypodense Struktur und im Weiteren anhand der CT-Dichtewerte (- 250 bis -50 HU) definiert. Es folgte eine entsprechende Erfassung der berechneten Aktivitäts-Variablen (maximaler SUV im Bereich des Fettgewebes: *SUV max. Kontrolle WAT*, durchschnittlich ermittelter SUV im Bereich des Fettgewebes: *SUV avg. Kontrolle WAT*, berechnetes metabolisches Volumen aus der ROI im Fettgewebe: *Volumen metabolisch Kontrolle WAT*).

2.4 Statistische Analyse

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe der Statistik-Software JMP® 10.0.0 (John's Macintosh Project; SAS (Statistical Analysis System) Institute Inc., Cary, USA) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Unterschiede zwischen den BAT-positiven Patienten und den Kontrollpatienten wurden mit Hilfe des nicht-parametrischen Wilcoxon-Rangsummen-Tests bestimmt. Für die Korrelation der Parameter BMI, Alter, TSH, Blutzucker und Mitteltemperatur mit jeweils dem maximalen SUV aus der Einzel-ROI-Messmethode, dem maximalen SUV und dem durchschnittlichen SUV aus der Multiple-ROI-Messmethode im Gesamtkollektiv wurde die Spearman-Korrelation herangezogen. Dabei galt bei allen Tests ein p-Wert kleiner oder gleich 0,05 als signifikant und kleiner oder gleich 0,01 als hoch-signifikant. Für die graphische Darstellung der statistischen Zusammenhänge wurden zur besseren Visualisierung die logarithmierten (natürlicher log) Werte mit linearen Analysen gewählt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

Insgesamt wurden 602 Patienten in die vorliegende Studie aufgenommen, die im Mittel $49,1 \pm 16,1$ Jahre alt waren. Davon waren 304 Personen männlich und 298 Personen weiblich. Das arithmetische Mittel der Körpergröße der Patienten lag bei $1,70 \text{ m} \pm 0,10 \text{ m}$ und für das Gewicht bei $71,52 \text{ kg} \pm 16,86 \text{ kg}$. Dabei lag der sich daraus ergebenden Mittelwert für den BMI bei $24,40 \text{ kg/m}^2 \pm 4,75 \text{ kg/m}^2$. Der durchschnittliche Blutzuckerwert lag bei $93,84 \text{ mg/dl} \pm 18,92 \text{ mg/dl}$; der durchschnittliche TSH-Wert bei $2,21 \text{ mg/dl} \pm 6,24 \text{ mg/dl}$. Die Außentemperatur lag zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt bei $7,8^\circ\text{C} \pm 7,32^\circ\text{C}$.

3.1.1 Beschreibung des BAT-positiven Patientenkollektivs

Von den insgesamt 602 Patienten wiesen 227 Patienten braunes Fettgewebe auf. Das Durchschnittsalter dieser BAT-positiven Patienten lag zum Untersuchungszeitpunkt bei $39,43 \pm 17,31$ Jahren. Davon waren 77 Personen männlich und 150 Personen weiblich. Im Durchschnitt waren die BAT-positiven Patienten $1,67 \text{ m} \pm 0,11 \text{ m}$ groß, wogen $62,92 \text{ kg} \pm 13,76 \text{ kg}$ und hatten einen sich daraus ergebenden BMI von $22,32 \text{ kg/m}^2 \pm 3,72 \text{ kg/m}^2$. Der durchschnittliche Blutzuckerwert lag bei $91,55 \text{ mg/dl} \pm 15,54 \text{ mg/dl}$; die durchschnittliche TSH-Konzentration bei $2,54 \text{ mg/dl} \pm 7,03 \text{ mg/dl}$. Die Tagesaußentemperatur lag zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt bei $7,66^\circ\text{C} \pm 7,43^\circ\text{C}$.

3.1.2 Beschreibung des Kontrollpatientenkollektivs

Bei den 375 Kontrollpatienten ohne braunes Fettgewebe lag das Durchschnittsalter zum Untersuchungszeitpunkt bei $54,91 \pm 12,06$ Jahren. Hier waren 77 Personen männlichen und 150 Personen weiblichen Geschlechts. Im Durchschnitt lag die Körpergröße der Kontrollpatienten bei $1,72 \text{ m} \pm 0,08 \text{ m}$, das Gewicht bei $76,72 \text{ kg} \pm 16,45 \text{ kg}$ und der BMI bei $25,67 \text{ kg/m}^2 \pm 4,87 \text{ kg/m}^2$. Der durchschnittliche Blutzuckerwert lag hier bei $95,21 \text{ mg/dl} \pm 20,59 \text{ mg/dl}$ und die durchschnittliche TSH-Konzentration bei $2,02 \text{ mg/dl} \pm 5,75 \text{ mg/dl}$. Die Tagesaußentemperatur der Kontrollen lag zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt bei $7,89^\circ\text{C} \pm 7,27^\circ\text{C}$. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Patientencharakteristika des

Gesamtkollektivs sowie gesondert die Merkmale der BAT-positiven Patienten und der Kontrollpatienten.

Tabelle 1: Patientencharakteristika und Umgebungstemperatur des Gesamtkollektivs (n = 602) sowie der BAT-positiven Patienten (n = 227) und der Kontrollpatienten (n = 375)

Merkmal	Gesamtkollektiv n = 602		BAT-positive Patienten mit n = 227	Kontrollpatienten mit n = 375
	Mittelwert ± Standardabweichung	Spannweite	Mittelwert ± Standardabweichung	Mittelwert ± Standardabweichung
Geschlecht (männlich/ weiblich)	304 / 298		77 / 150	227 / 148
Alter zum Untersuchungszeitpunkt	49,07 ± 16,11	5,2 - 82,3	39,43 ± 17,31	54,91 ± 12,06
Nüchtern-Blutzucker (mg/dl)	93,84 ± 18,92	45 - 263	91,55 ± 15,54	95,21 ± 20,59
Körpergröße (m)	1,70 ± 0,10	1,04 - 2,00	1,67 ± 0,11	1,72 ± 0,08
Gewicht (kg)	71,52 ± 16,86	18 - 150	62,9 ± 13,76	76,72 ± 16,45
BMI	24,40 ± 4,75	13,3 - 53,1	22,32 ± 3,72	25,67 ± 4,87
TSH (mg/dl)	2,21 ± 6,24	0 - 75	2,54 ± 7,03	2,02 ± 5,75
Appl. Dosis ¹⁸ F-FDG (MBq)	399,68 ± 51,67	109 - 500	383,69 ± 67,23	409,36 ± 36,19
Uptake-Zeit (Min.)	60,84 ± 5,57	50 - 91	60,22 ± 5,02	61,22 ± 5,84
Außentemperatur (°C)	7,8 ± 7,32	-10,7 - 24	7,66 ± 7,43	7,89 ± 7,27

BMI = Body-Maß-Index; *TSH* = Thyroidea-stimulierendes Hormon; Appl. Dosis ¹⁸F-FDG = applizierte Dosis an ¹⁸F-FDG in Megabecquerel (MBq); Uptakezeit = Zeitraum in Minuten, den das Radiopharmakon zur optimalen Verteilung im Körper benötigt; Min. = Minute; Außentemperatur (°C) = gemessene Außentemperatur zum Untersuchungszeitpunkt

3.2 Ergebnisse der Multiple- und der Einzel -ROI-Messmethode

3.2.1 Vergleich der Ergebnisse der Multiple- und der Einzel-ROI-Messmethode im BAT-positiven Patientenkollektiv

Bei Verwendung der Multiple-ROI-Messmethode wurde für jede einzeln eingezeichnete ROI der maximale und durchschnittliche SUV-Wert (SUV_{max} und SUV_{avg}) sowie das durch die dreidimensionale ROI erfasste Volumen automatisch von der Software berechnet. Der SUV dient hierbei als Maß für die Aktivität von braunem Fettgewebe; das von der ROI ermittelte Volumen entspricht dem Volumen von aktivem braunem Fettgewebe.

Nach jeweiliger Summation und Mittelung aller SUV-Werte eines jeden einzelnen BAT-positiven Patienten ergab sich hierbei für das BAT-positive Patientenkollektiv unter der Verwendung der Multiple-ROI-Messmethode ein durchschnittlicher maximaler SUV von $6,11 \pm 3,74$ (Abbildung 9). Der durchschnittliche mittlere SUV betrug $2,60 \pm 0,47$ (Abbildung 10).

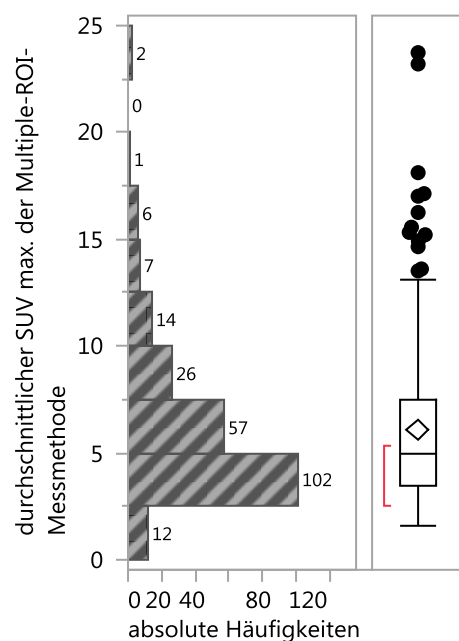


Abbildung 9: Histogramm mit Boxplot: durchschnittlicher maximaler SUV (SUV_{max}) im BAT-positiven Patientenkollektiv unter Verwendung der Multiple-ROI-Messmethode

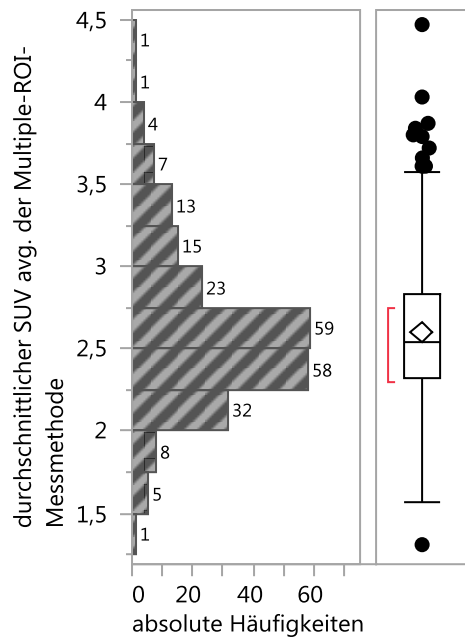


Abbildung 10: Histogramm mit Boxplot: durchschnittlicher mittlerer SUV (SUV avg.) aus der Multiple-ROI-Messmethode im BAT-positiven Patientenkollektiv

Bei der weiteren Analyse konnte mit Hilfe der Multiple-ROI-Messmethode ein mittleres BAT-Volumen von $58,09 \pm 72,18$ ml ermittelt werden.

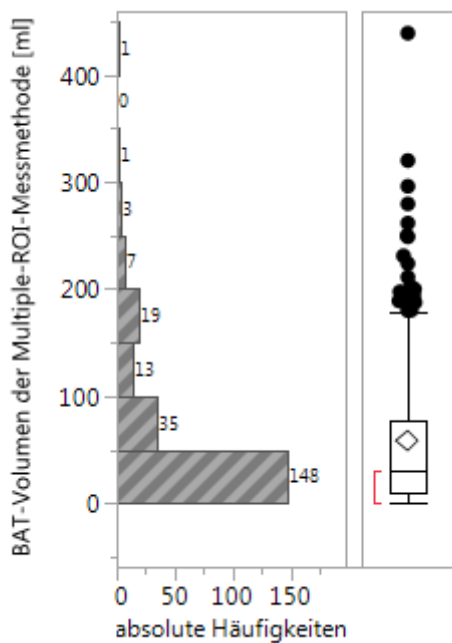


Abbildung 11: Histogramm mit Boxplot: mittleres BAT-Volumen in ml unter Zuhilfenahme der Multiple-ROI-Messmethode

Analog dazu konnten folgende SUV-Mittelwerte bei der Einzel-ROI-Messmethode berechnet werden: Der ermittelte durchschnittliche maximale SUV lag bei $5,76 \pm 3,56$; der durchschnittliche mittlere SUV lag bei $2,72 \pm 0,72$ und das berechnete durchschnittliche BAT-Volumen bei $30,50 \pm 39,98$ ml.

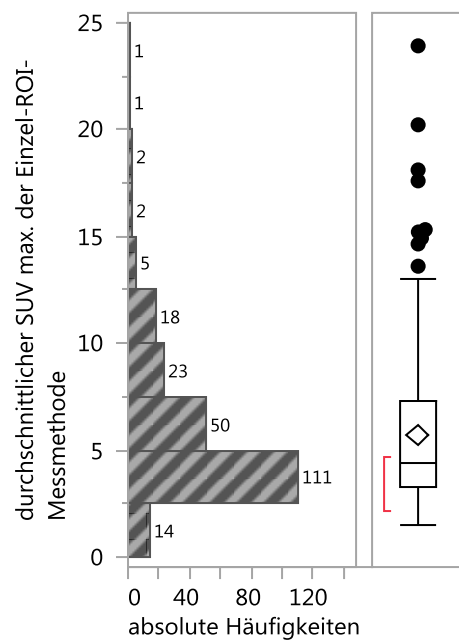


Abbildung 12: Histogramm mit Boxplot: errechneter durchschnittlicher maximaler SUV (SUV max.) der Einzel-ROI-Messmethode

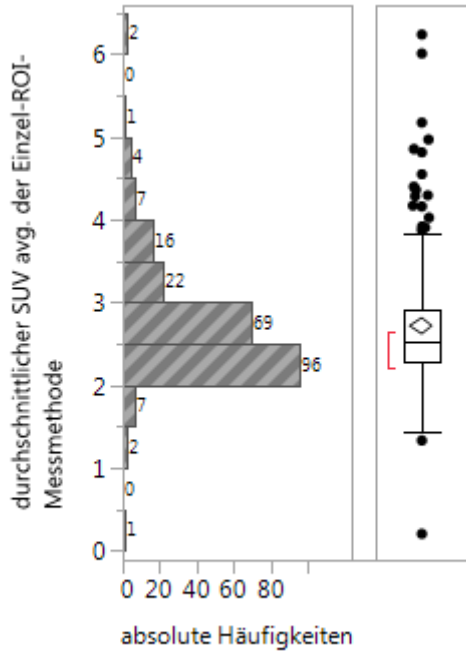


Abbildung 13: Histogramm mit Boxplot: durchschnittlicher mittlerer SUV (SUV avg.) im BAT-positiven Patientenkollektiv unter Anwendung der Einzel-ROI-Messmethode

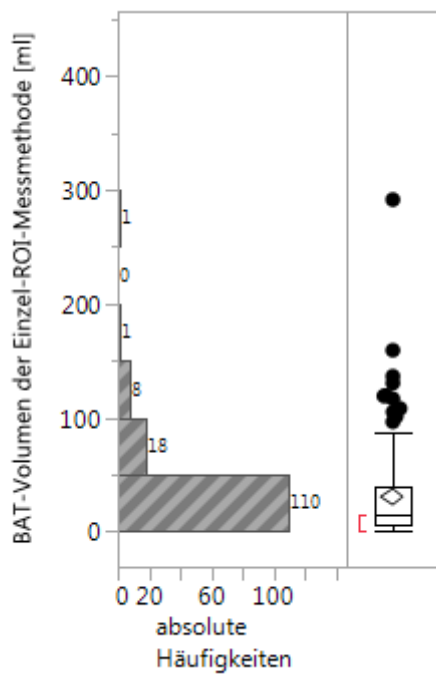


Abbildung 14: Histogramm mit Boxplot: errechnetes mittleres BAT-Volumen der BAT-positiven Patienten unter Verwendung der Einzel-ROI-Messmethode in ml

3.2.2 Ergebnisse im Kontrollpatientenkollektiv

In der Gruppe der Kontrollpatienten erfolgte im Vergleich zu den BAT-positiven Patienten eine Messung mittels einer einzelnen ROI im bilateralen Schulter-Nackebereich positioniert wurde (*WAT-ROI*). Bei dieser Messung wurden somit die Aktivitätswerte der im Schulter-Nackebereich gelegenen ROI aufgezeichnet. Zusätzlich erfolgte eine Aktivitätsbestimmung des in diesem Bereich gelegenen weißen Fettgewebes. Auch wenn die Kontrollpatienten visuell kein braunes Fettgewebe aufwiesen zeigten sich hier bei der semiquantitativen Analyse z.T. gering positive SUV-Werte. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die bei der Datenerhebung durchgeführte Platzierung der ROI im Schulter-Nackebereich. Traceranreichernde Strukturen (wie z.B. Blutgefäße, Malignome) könnten dabei versehentlich miterfasst worden sein.

Im Mittel fand sich in der Gruppe der Kontrollpatienten aus der Messung im Schulter-Nackebereich ein maximaler SUV (SUV max. Kontrolle Schulter-Nackebereich) von $2,57 \pm 0,94$. Bei der Aktivitätsbestimmung im Bereich des weißen Fettgewebes fand sich hingegen ein maximaler SUV (SUV max. Kontrolle WAT) von $0,86 \pm 0,32$; die durchschnittliche Aktivität (SUV avg. Kontrolle WAT) lag bei $0,48 \pm 0,17$ und das im Mittel berechnete Volumen aus diesem Messbereich (Volumen Kontrolle WAT) betrug $1,38 \pm 1,46$ ml.

Tabelle 2 vergleicht die berechneten SUV-Werte der BAT-positiven Patienten aus der Einzel- und der Multiple-ROI-Messmethode mit den ermittelten Aktivitätsparametern der Kontrollpatienten.

Tabelle 2: SUV-Mittelwerte bei BAT-positiven Patienten und Kontrollpatienten in Abhängigkeit von der verwendeten Messmethode

	BAT-positive Patienten mit n = 227		Kontrollpatienten mit n = 375
SUV	Multiple-ROI-Messmethode	Einzel-ROI-Messmethode	WAT-ROI
maximaler SUV	$6,11 \pm 3,74$	$5,76 \pm 3,56$	$0,86 \pm 0,32$

durchschnittlicher SUV	2,60 ± 0,47	2,72 ± 0,72	0,48 ± 0,74
metabolisches Volumen	58,09 ± 72,18	30,50 ± 39,98	1,38 ± 1,46

3.3 Korrelation der Präsenz von braunem Fettgewebe mit anthropometrischen und metabolischen Variablen sowie der Umgebungstemperatur

Im BAT-positivem Patientenkollektiv zeigt sich ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts und somit zeigt sich auch, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von braunem Fettgewebe bei weiblichen Individuen höher ist als bei männlichen Individuen ($p < 0,0001$). Als nächstes wurde im Gesamtkollektiv mit Hilfe des nicht-parametrischen Wilcoxon-Rangsummen-Tests überprüft, ob das Alter mit dem Vorhandensein von braunem Fettgewebe korreliert - dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,0001$) gefunden werden: Patienten mit braunem Fettgewebe waren zum Untersuchungszeitpunkt deutlich jünger als die Kontrollpatienten.

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von braunem Fettgewebe und der Körperkonstitution besteht. Dabei konnte bei der statistischen Analyse für die Körpergröße, das Körpergewicht und den BMI ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,0001$) nachgewiesen werden. Anhand der Daten konnte gezeigt werden, dass BAT-positive Patienten im Vergleich zu ihren Kontrollpatienten durchschnittlich kleiner und leichter waren und somit die Höhe des BMI negativ mit dem Vorliegen von braunem Fettgewebe korreliert.

Im Weiteren wurden folgende ausgewählte Blutparameter in Bezug auf eine mögliche Korrelation mit dem Präsenz von braunem Fettgewebe untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Höhe des Blutzuckerspiegels ($p = 0,0321$) negativ mit dem Vorhandensein von BAT korrelieren. Weiter konnte anhand der statistischen Untersuchung eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der TSH-Konzentration im Blut und dem Vorhandensein von braunem Fettgewebe gefunden werden ($p = 0,0002$).

Bezüglich der zum Untersuchungszeitpunkt gemessenen Außentemperatur und dem Vorliegen von BAT konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p= 0,7502$).

3.4 Korrelation der Aktivität von braunem Fettgewebe mit anthropometrischen Parametern und der Umgebungstemperatur in Abhängigkeit von Messmethode - Einzel-ROI versus Multipel-ROI

Für die Korrelationsberechnung der Parameter BMI, Alter, TSH, Blutzucker und Tagesmitteltemperatur in Hinblick auf die BAT-Aktivität wurde sowohl für die Einzel-ROI-Messmethode als auch für die Multiple-ROI-Messmethode die Spearman-Korrelation herangezogen. Hierbei wurde jeweils der Rangkorrelationskoeffizient r_s sowie der p-Wert erfasst (Tabelle 3).

Tabelle 3: Korrelation der Einzel-ROI-Messmethode und der Multipel-ROI-Messmethode mit anthropometrischen Parametern und der Tagesaußentemperatur

Parameter	SUV max. der Einzel-ROI-Messmethode		SUV max. der Multipel-ROI-Messmethode		SUV avg. der Multipel-ROI-Messmethode	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Alter	-0,3089	0,0001	-0,3865	0,0001	-0,3851	0,0001
BMI	-0,0245	0,5485	-0,2239	0,0001	-0,3336	0,0001
Blutzucker	-0,0943	0,0209	-0,0799	0,0505	-0,0976	0,0168
TSH	0,1364	0,0026	0,1429	0,0016	0,1326	0,0035
Mitteltemperatur	-0,055	0,1776	-0,0203	0,6187	-0,0473	0,2464

max., maximal; avg. durchschnittlich; r_s , Korrelationskoeffizient; p , Signifikanzwert

Es wurde das *Alter* der Patienten auf eine Korrelation mit der Aktivität des braunen Fettgewebes, vor dem Hintergrund der beiden zu vergleichenden Messmethoden hin untersucht. Hier zeigte sich sowohl für die Einzel-ROI-Messmethode ($r_s = -0,3089$, $p < 0,0001$) als auch für die Multipel-ROI-Messmethode, (p jeweils $< 0,0001$) eine hoch-signifikante inverse Korrelation beider Parameter. In der Multiple-ROI-Messmethode zeichnet sich jedoch hier mit $r_s = -0,3865$ bzw. $-0,3851$ ein stärkerer negativer Zusammenhang zwischen den Parametern Alter und BAT-Aktivität ab, als im Vergleich zur Einzel-ROI-Messmethode. Dieses Verhältnis wird in den nachfolgenden Streudiagrammen (Abbildung 15, Abbildung 16 und Abbildung 17) nochmal veranschaulicht.

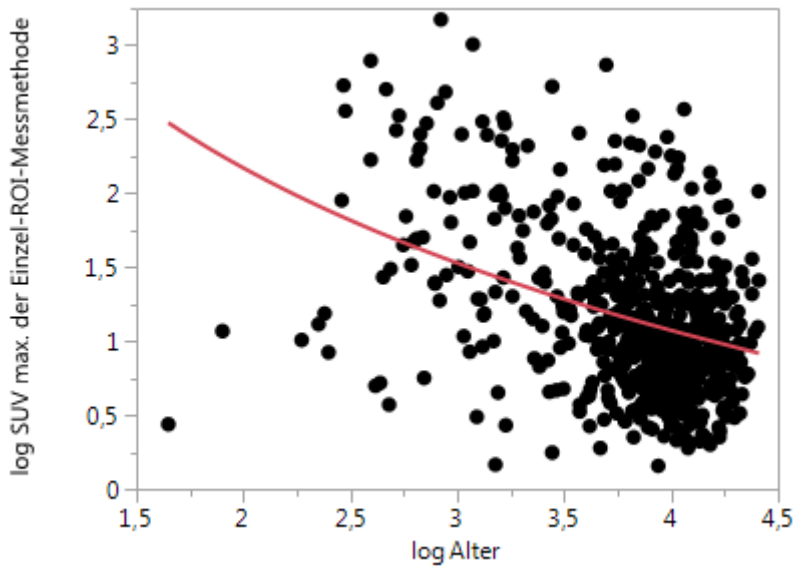


Abbildung 15: Korrelation zwischen SUV max. und dem Alter der untersuchten Patienten in der Einzel-ROI-Messmethode.

Nach Logarithmieren der jeweiligen Werte zeichnet sich in diesem Streudiagramm mit der abfallenden Regressionsgerade eine negativ inverse Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Aktivität von braunem Fettgewebe ab.

log Alter, logarithmiertes Alter in Jahren; log SUV max., logarithmierter SUV max.

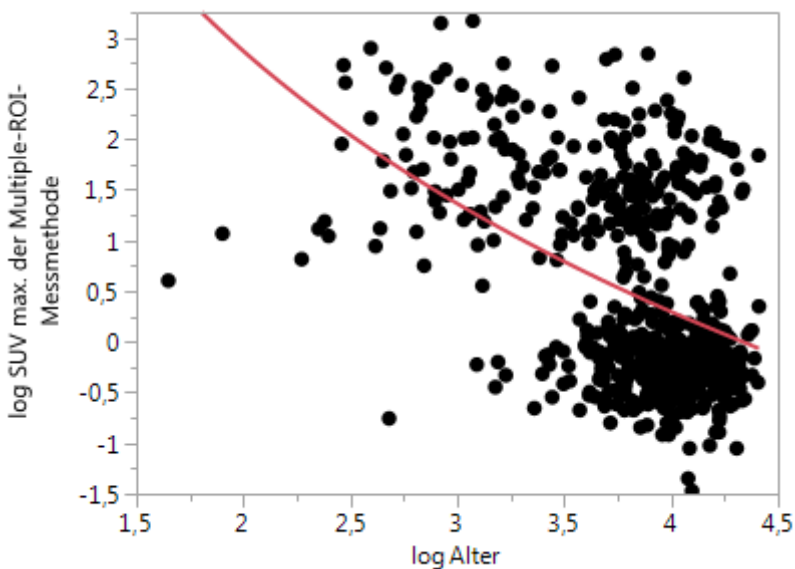


Abbildung 16: Korrelation zwischen SUV max. und dem Alter der Patienten in der Multiple-ROI-Messmethode

log Alter, logarithmiertes Alter in Jahren; log *SUV max.*, logarithmierter *SUV max.*

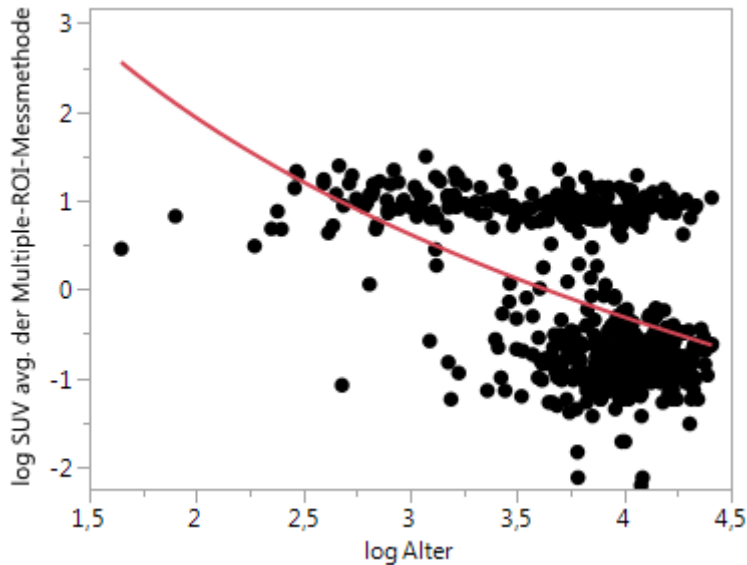


Abbildung 17: Korrelation zwischen *SUV avg.* und dem Alter der Patienten in der Multiple-ROI-Messmethode.

Die Regressionsgerade fällt im Vergleich zur Einzel-ROI-Messmethode in der Multiple-ROI-Messmethode sowohl beim *SUV avg.* und insbesondere beim *SUV max.* steiler ab, was wiederum den stärkeren negativen Zusammenhang zwischen BAT-Aktivität und Alter der untersuchten Patienten bei der Multiple-ROI-Messmethode reflektiert.

log Alter, logarithmiertes Alter in Jahren; log *SUV avg.*, logarithmierter *SUV avg.*

Weiterhin wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen dem *BMI* und der BAT-Aktivität in Bezug auf die jeweilige Messmethode vorliegt.

Während bei der Einzel-ROI-Messmethode keine signifikante Korrelation gefunden werden konnte ($r_s = -0,0245$, $p = 0,5485$) (Abbildung 18), zeigte sich bei der Multiple-ROI-Messmethode eine hoch signifikante negative Relation zwischen BAT-Aktivität und *BMI* ($r_s = -0,2239$, $p < 0,0001$) (Abbildung 19 und Abbildung 20).

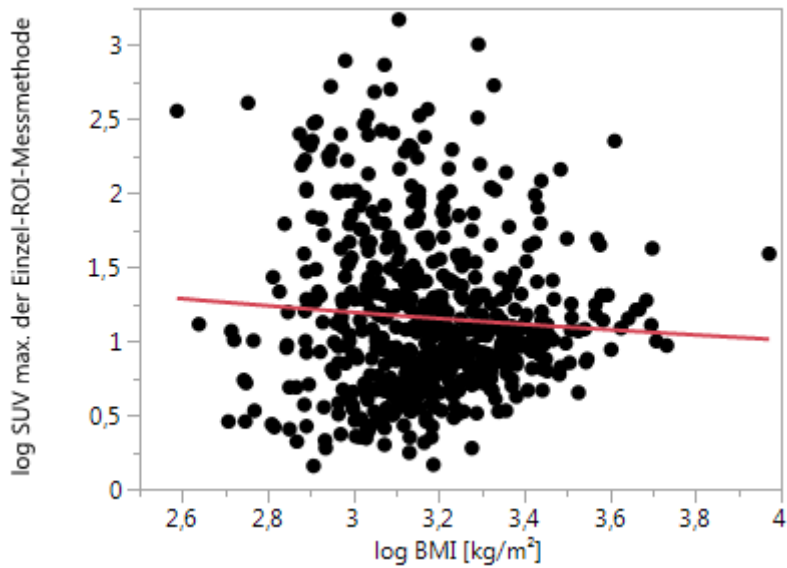


Abbildung 18: Zusammenhang von SUV max. und BMI der Patienten bei der Einzel-ROI-Messmethode

Korrelation zwischen der BAT-Aktivität (SUV max.) und dem BMI der untersuchten Patienten nach Logarithmieren der jeweiligen Werte. In der Analyse der Daten konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem SUV-Wert als Maß für die Aktivität von BAT und dem BMI ermittelt werden. Die Regressionsgerade zeigt allenfalls einen leichten Abfall und damit einen tendenziell negativen Zusammenhang.

log *BMI*, logarithmierter *BMI*; log *SUV max.*, logarithmierter *SUV max.*

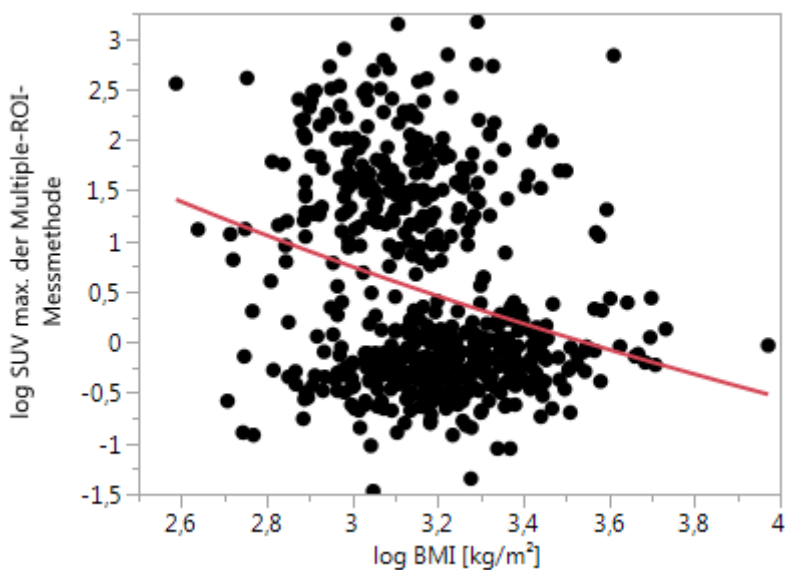


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen SUV max. und BMI bei der Multiple-ROI-Messmethode

Nach Logarithmieren der jeweiligen Werte für den BMI und den SUV max. im Patientenkollektiv zeigt sich in der Multiple-ROI-Messmethode ein deutlicher Abfall der Regressionsgeraden entsprechend einer negativen Korrelation zwischen SUV max. und BMI.

log BMI, logarithmierter BMI; log SUV max. logarithmierter SUV max.

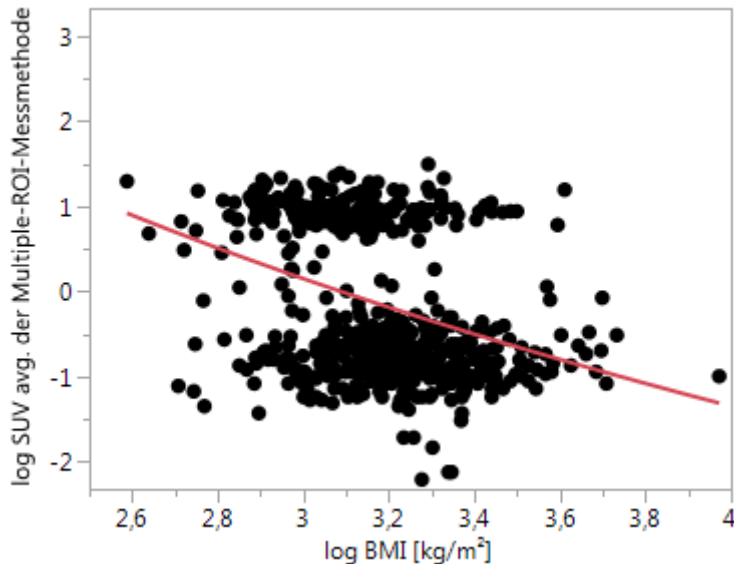


Abbildung 20: Korrelation zwischen SUV avg. und BMI in der Multiple-ROI-Messmethode

Bei Anwendung des SUV avg. zeichnet sich bei der Multiple-ROI-Messmethode die inverse Wechselbeziehung zwischen der BAT-Aktivität und dem BMI stärker als bei der Einzel-ROI-Messmethode

log BMI, logarithmierter BMI; log SUV avg., logarithmierter SUV avg.

Als nächstes wurde eine mögliche Korrelation zwischen der Aktivität von braunem Fettgewebe und dem *Blutzuckerspiegel* untersucht. Die Analyse ergab bei beiden Messmethoden jeweils einen signifikant negativen Zusammenhang am stärksten jedoch unter der Verwendung des SUV avg. ($r_s = -0,0976$, $p = 0,0168$) in der Multiple-ROI-Messmethode (Abbildung 23) (im Vergleich dazu: SUV max. der Multiple-ROI-Messmethode $r_s = -0,0799$, $p = 0,0505$ und der Einzel-ROI-Methode $r_s = -0,0943$, $p = 0,0209$; Abbildung 21 und Abbildung 22).

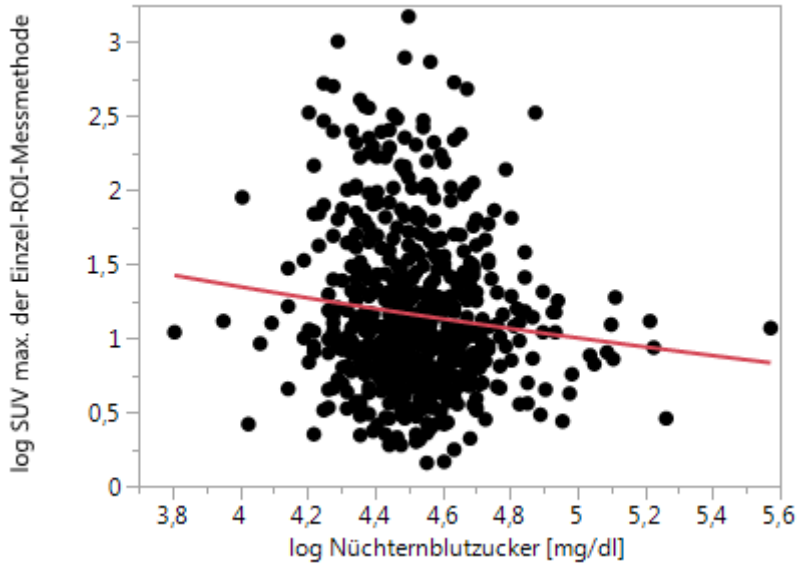


Abbildung 21: Korrelation zwischen SUV max. und dem Nüchternblutzucker der Patienten in der Einzel-ROI-Messmethode

log *Nüchternblutzucker*, logarithmierter *Nüchternblutzucker* in mg/dl; log *SUV max.*, logarithmierter *SUV max.*

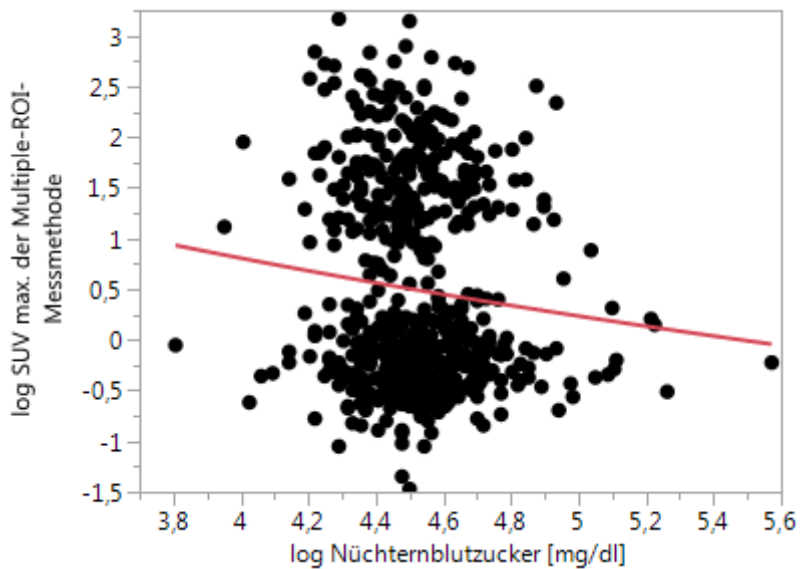


Abbildung 22: Korrelation zwischen SUV max. und dem Nüchternblutzucker der Patienten in der Multiple-ROI-Messmethode

log *Nüchternblutzucker*, logarithmierter *Nüchternblutzucker* in mg/dl; log *SUV max.*, logarithmierter *SUV max.*

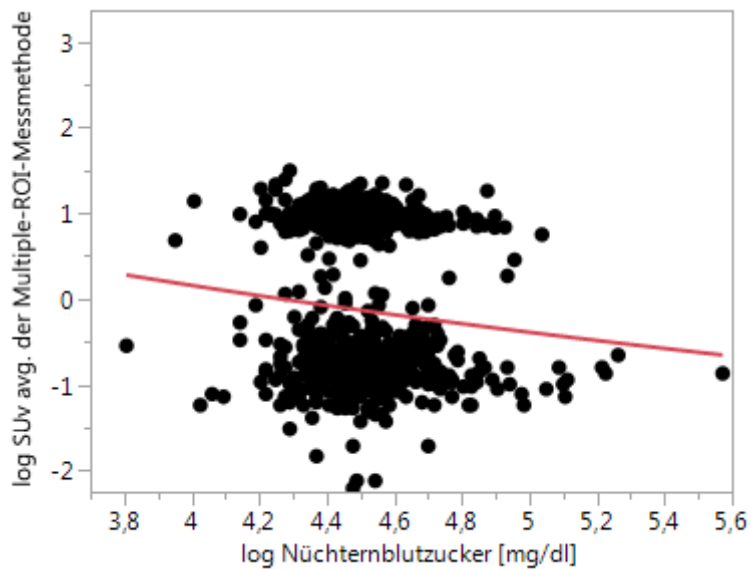


Abbildung 23: Korrelation zwischen SUV avg. und dem Nüchternblutzucker der Patienten in der Multiple-ROI-Messmethode

Im Vergleich zu Abbildung 21 und 22 zeigt sich hier nach Logarithmieren des SUV avg. und des Nüchternblutzucker ein stärkerer Abfall der Regressionsgeraden und damit ein stärkerer inverser Zusammenhang.

log *Nüchternblutzucker*, logarithmierter *Nüchternblutzucker* in mg/dl; log *SUV avg.*, logarithmierter *SUV avg.*

Im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen dem *TSH-Spiegel* und der BAT-Aktivität konnte bei beiden Messmethoden eine signifikante Korrelation gefunden werden. Bei der Multiple-ROI-Messmethode zeigte sich vergleichsweise bei der Verwendung des SUV max. ($r_s = 0,1429$, $p = 0,0016$) ein tendenziell stärkerer positiver Zusammenhang zwischen BAT-Aktivität und TSH-Spiegel als beim Gebrauch des SUV avg. in der Multiple-ROI-Messmethode ($r_s = 0,1326$, $p = 0,0035$) sowie bei der Einzel-ROI-Messmethode ($r_s = 0,1364$, $p = 0,0026$) (vergleiche Abbildung 25 mit Abbildung 24 und 26).

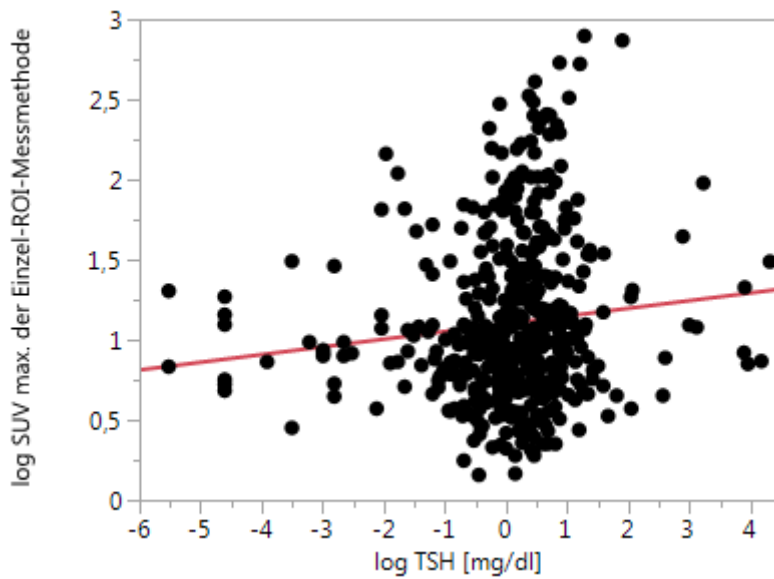


Abbildung 24: Korrelation zwischen SUV max. und dem TSH-Spiegel der Patienten in der Einzel-ROI-Messmethode

log TSH, logarithmierter TSH in mg/dl; log SUV max., logarithmierter SUV max

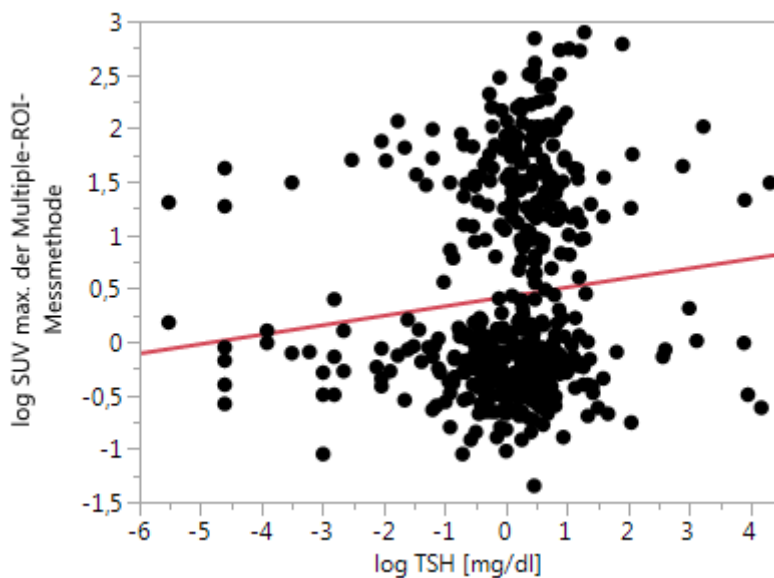


Abbildung 25: Korrelation zwischen SUV max. und dem TSH-Spiegel in der Multiple-ROI-Messmethode

Beim Vergleich aller drei Abbildungen erkennt man einen ähnlichen Verlauf der Regressionsgeraden. Unter der Verwendung des logarithmierten SUV max. der Multiple-ROI-Messmethode zeigt sich jedoch eine tendenziell leicht stärkerer Anstieg dieser und damit ein vergleichsweise stärkerer positiver Zusammenhang zwischen dem SUV max. und dem TSH-Spiegel.

log *TSH*, logarithmierter *TSH* in mg/dl; log *SUV max.*, logarithmierter *SUV max*

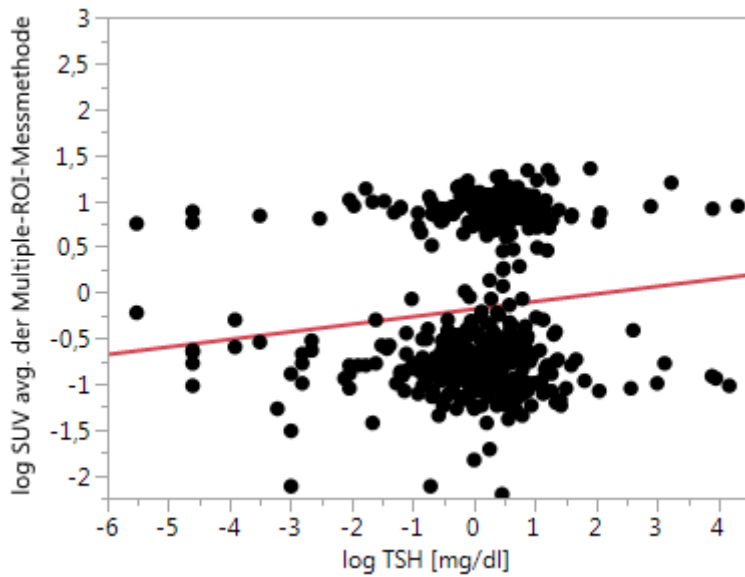


Abbildung 26: Korrelation zwischen SUV avg. und dem TSH-Spiegel in der Multiple-ROI-Messmethode

log *TSH*, logarithmierter *TSH* in mg/dl; log *SUV avg.*, logarithmierter *SUV avg.*

In einem letzten Schritt wurde getestet, ob die vorherrschende *Außentemperatur* die BAT-Aktivität beeinflusst. Sowohl bei der Anwendung der Einzel-ROI-Messmethode ($r_s = -0,055$, $p = 0,1776$) als auch bei der Anwendung der Multipel-ROI-Messmethode ($r_s = -0,0203$ bzw. $-0,0473$, $p = 0,6187$ bzw. $0,2464$) konnte dabei kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden (Abbildungen 27 bis 29).

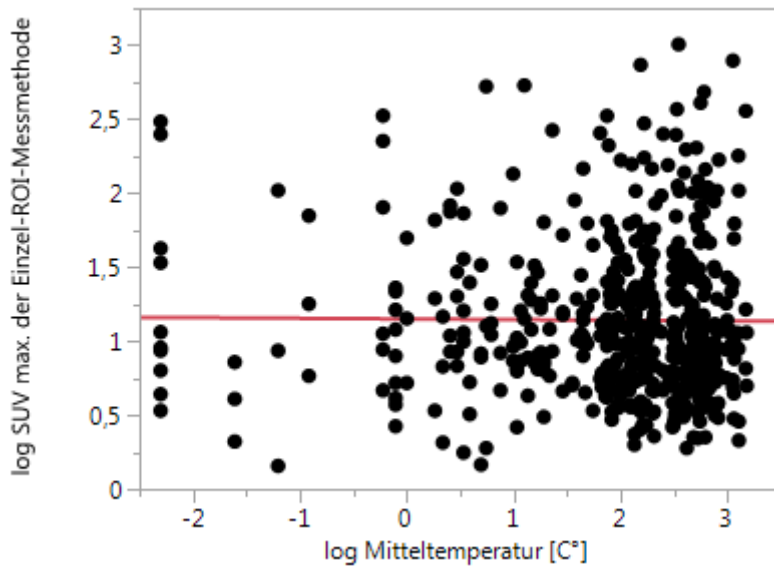


Abbildung 27: Korrelation zwischen SUV max. und der gemessenen Mitteltemperatur im Patientenkollektiv in der Einzel-ROI-Messmethode

log *Mitteltemperatur*, logarithmierte *Mitteltemperatur* in °C; log *SUV max.*, logarithmierter *SUV max.*

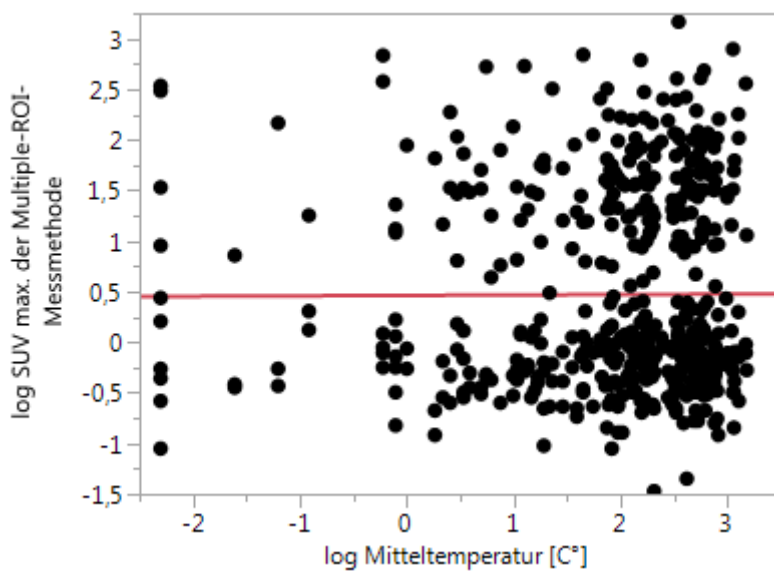


Abbildung 28: Korrelation zwischen SUV max. und der Mitteltemperatur im Patientenkollektiv in der Multiple-ROI-Messmethode.

log *Mitteltemperatur*, logarithmierte *Mitteltemperatur* in °C; log *SUV max.*, logarithmierter *SUV max.*

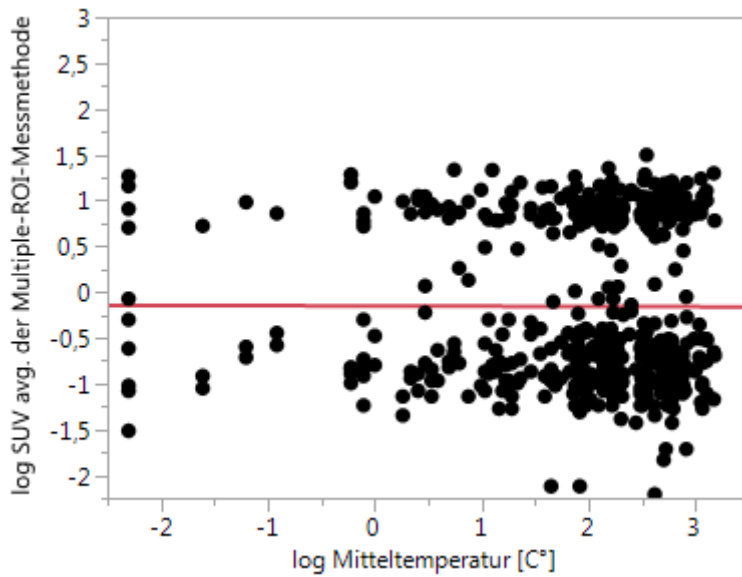


Abbildung 29: Korrelation zwischen SUV avg. und der Mitteltemperatur in der Multiple-ROI-Messmethode.

log Mitteltemperatur, logarithmierte *Mitteltemperatur* in °C; *log SUV avg.*, logarithmierter *SUV avg.*

Zusammenfassend betrachtet, kann hier anhand der statistischen Analyse gesehen werden, dass im Vergleich zur Einzel-ROI-Messmethode das ermittelte BAT-Volumen in der Multiple-ROI-Messmethode größer ist. Ferner zeigt sich unter Verwendung der Multiple-ROI-Messmethode, dass der berechnete SUV und damit die Aktivität des braunen Fettgewebes stärker mit dem Alter, dem BMI, dem Blutzuckerspiegel sowie mit der TSH-Konzentration korreliert als bei Verwendung der Einzel-ROI-Messmethode. Keine signifikante Korrelation hingegen konnte bei beiden Messverfahren bezüglich der Außentemperatur festgestellt werden.

4 Diskussion

Bisherige Studien belegen, dass braunes Fettgewebe beim Menschen eine wichtige Rolle in Bezug auf das Körpergewicht, die Energiehomöostase und den Glucosemetabolismus spielt [2, 4, 6-11]. Das bessere Verständnis der Physiologie von braunem Fettgewebe dient der Erforschung potenzieller Therapiestrategien gegen Adipositas, dem metabolischen Syndrom und deren Folgeerkrankungen, welche weltweit zunehmen. Mittels ^{18}F -FDG-PET/CT lässt sich braunes Fettgewebe in aktivem Zustand identifizieren und durch die Ermittlung der Traceraufnahme die metabolische Aktivität und das Volumen von braunem Fettgewebe bestimmen [4, 8, 11]. Die vorliegende Arbeit vergleicht zwei unterschiedliche Quantifizierungsmethoden von aktivem BAT um festzustellen, ob die Präzision der Messung die Korrelation der Aktivität von braunem Fettgewebe mit anthropometrischen und metabolischen Parametern (BMI, Nüchternblutzucker, TSH-Spiegel, Alter) sowie der Außentemperatur beeinflusst und ob ein Unterschied hinsichtlich des ermittelten Volumens von aktivem braunem Fettgewebe vorliegt. In bisherigen Studien erfolgte diese Quantifizierung überwiegend mittels einer einzigen großen Region of Interest (ROI) über den gesamten Bereich der BAT-Lokalisation, insbesondere über dem Schulter- und Nackenbereich als sogenannte *Einzel-ROI-Messmethode* [4, 8, 44]. Im Gegensatz hierzu werden beim zweiten Messverfahren, der sogenannten *Multiple-ROI-Messmethode*, jeweils separat mittels überlappungsfreier dreidimensionaler ROI jede einzelne BAT-Manifestation erfasst und ausgewertet. Hierfür lag ein Gesamtpatientenkollektiv von 602 Patienten vor, wovon 227 Patienten BAT-positiv waren. Ihnen wurden insgesamt 375 Kontrollpatienten mit gleichem Untersuchungsdatum und - wenn möglich - gleichem oder zumindest ähnlichem Alter und gleichem Geschlecht zur weiteren Analyse zugeordnet. Die metabolische Aktivität und das Volumen von braunem Fettgewebe wurden bei jedem BAT-positivem Individuum sowohl mittels Einzel-ROI-Messmethode als auch mittels Multiple-ROI-Messmethode bestimmt und durch multivariate Analysemethoden auf die Fragestellung hin untersucht.

4.1 Vergleich beider Messverfahren bezüglich der Korrelation von BAT-Aktivität mit dem BMI, dem Nüchternblutzuckerspiegel und dem TSH

Mehrere Studien konnten bereits die inverse Korrelation zwischen der Präsenz und der Aktivität von braunem Fettgewebe und dem *BMI* eines Individuums aufzeigen [2, 8, 11, 35, 42, 45]. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte eine inverse Korrelation zwischen dem BMI der Patienten und der Präsenz und der Aktivität von braunem Fettgewebe festgestellt werden. So lag der durchschnittliche BMI der BAT-Patienten deutlich unterhalb des BMI der Kontrollpatienten (durchschnittlicher BMI BAT-Patienten: 22,32; durchschnittlicher BMI der Kontrollpatienten: 25,67).

Die Aktivität des braunen Fettgewebes zeigte im Multiple-ROI-Messverfahren insbesondere unter der Verwendung des ermittelten Durchschnitts-SUV (SUV avg.) eine signifikante inverse Korrelation zum BMI. Bei der Anwendung der Einzel-ROI-Messmethode fand sich hingegen keine signifikante Korrelation. Somit erwies sich die Multiple-ROI-Messmethode hinsichtlich der Korrelation von BAT-Aktivität und dem BMI gegenüber der Einzel-ROI-Messmethode deutlich überlegen. Es stellt sich nun die Frage, warum bei der Anwendung der Einzel-ROI-Messmethode keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und der BAT-Aktivität gefunden werden konnte, obwohl in zahlreichen vorangegangenen Studien, welche sich zumeist einer einzelnen nicht genau definierten ROI zur Quantifizierung von BAT bedienen, eine signifikante Korrelation berechnet werden konnte. In der Analyse von Cypess et al. konnte beispielsweise trotz einer relativ großen „groben“ einzelnen ROI (siehe auch Abbildung 2) eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem BMI und der BAT-Masse und -Aktivität festgestellt werden [8]. Ein möglicher Grund für die Differenz zwischen diesen Ergebnissen könnte darauf beruhen, dass sich die Einzel-ROI-Definition in der hier vorliegenden Untersuchung bezüglich ihrer Konturierung und ihrer Ausdehnung von der ROI-Definition in der Arbeit von Cypess et al. beim direkten visuellen Vergleich durchaus unterscheidet. Dieser Unterschied liegt insbesondere in der in unserer Messung bewusst praktizierten Aussparung von umgebenden metabolisch aktivem Gewebe wie beispielsweise Tumor oder lymphatisches Gewebe, um falsch positive Befunde zu vermeiden. Demgegenüber umfasst die ROI aus der Arbeit von Cypess et al. bei genauerer Betrachtung den

gesamten cervicalen, supra- und infraclaviculären und axillären Bereich als auch einen Teil des oberen Mediastinums. Eine bewusste Berücksichtigung von umgebendem ebenfalls FDG -anreicherndem Gewebe wird von Cypess et al. nicht beschrieben. Bei der Literaturrecherche fiel auf, dass in zahlreichen Artikeln die eigentliche Methode zur Quantifizierung von braunem Fettgewebe meist nur vage beschrieben wird, so dass ein Vergleich der einzelnen Methoden miteinander nur sehr schwer möglich ist. In anderen Studien wie beispielsweise in der von Yoneshiro et al. [42] sowie der von Orava et al. [46] erfolgte im Vergleich zur vorliegenden retrospektiven Analyse eine gezielte Stimulation von potentiell vorhandenen braunen Fettgewebes durch bewusste Kälteexposition der Probanden. Wie u.a. Lichtenbelt und Orava sowie van der Lans et al. in ihren Studien nachweisen konnten, wird durch gezielte Kälteexposition der Traceruptake und somit auch die Aktivität des BAT erhöht [11, 46, 47]. Hätte man in der vorliegenden Arbeit beim Vergleich beider Messverfahren auch gezielt das braune Fettgewebe stimuliert, wäre vielleicht auch bei der Einzel-ROI-Messmethode eine signifikant inverse Korrelation zwischen dem BMI und der Aktivität von BAT gefunden worden. Somit muss auch davon ausgegangen werden, dass im untersuchten Kollektiv sowohl BAT-Aktivität und BAT-Volumen insgesamt unterschätzt sind. Ferner wurde in dieser Arbeit auf Grund des retrospektiven Charakters der mögliche Einfluss einer Grunderkrankung und einer etwaiger Medikamenteneinnahme auf das braune Fettgewebe nicht berücksichtigt.

Neben dem BMI ist die Höhe des *Blutzuckerspiegels* vor der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung ein wichtiger Faktor, der die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von braunem Fettgewebe deutlich beeinflusst. In mehreren Arbeiten wurde ein negativer Zusammenhang zwischen der BAT-Präsenz und Blutzuckerwerten beschrieben [2, 8, 35, 48, 49]. Hierbei lag der Nüchternblutzuckerspiegel bei BAT-positiven Individuen unterhalb des gemessenen Nüchternblutzuckerspiegels von BAT-negativen Individuen. Die Analyse der Nüchternblutzuckerwerte in der vorliegenden Arbeit zeigte, dass BAT-positive Patienten einen signifikant niedrigeren Nüchternblutzuckerwert (BZ 91,55 mg/dl) aufwiesen als die Gruppe der Kontrollpatienten (BZ 95,21 mg/dl). Beim Vergleich der Multiple-ROI-Messmethode mit der Einzel-ROI-Messmethode hinsichtlich der Korrelation zwischen gemessenen Blutzuckerspiegel und der BAT-Aktivität fand sich in beiden Messverfahren eine

signifikante negative Korrelation. Bei Verwendung der Multiple-ROI-Messmethode zeigte sich dieser Effekt am deutlichsten und ist somit der Einzel-ROI-Messmethode überlegen. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass der Nüchternblutzuckerspiegel kein unabhängiger Einflusswert auf die BAT-Aktivität darstellt; sondern enge Wechselbeziehungen zwischen Alter, Geschlecht, BMI, braunem Fettgewebe und dem Nüchternblutzuckerspiegel bestehen wie es beispielsweise die Arbeit von Jacene et al. nahe legt [48].

Etliche Studien beschäftigten sich mit den Interaktionen zwischen *Schilddrüsenhormonen* und braunem Fettgewebe [32-34, 50, 51]. Sowohl Thyroxin als auch Triiodthyronin scheinen eine stimulierende Wirkung auf die thermogenetische Funktion des braunen Fettgewebes zu haben [52]. Lahesmaa et al. zeigte, dass bei Patienten mit einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage der Glucose-Uptake im braunen Fettgewebe um das 3-fache höher ist, als bei Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage [50]. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen bei der Analyse beider Messverfahren jeweils eine signifikant positive Korrelation zwischen der BAT-Aktivität und der Höhe des TSH-Spiegels. Beim Multiple-ROI-Messverfahren ist dieser Zusammenhang insbesondere unter der Verwendung des maximalen SUV am deutlichsten sichtbar. Somit zeigt sich auch hier, dass das präzisere Messverfahren der bislang üblichen Einzel-ROI-Messung überlegen ist. Beim weiteren direkten Vergleich der Einzel-ROI-Messmethode mit der Multiple-ROI-Messmethode zeigt sich in der statistischen Auswertung eine weitere Besonderheit. Unter Verwendung der der Multiple-ROI-Messmethode tritt der Effekt auf, dass bei der Berechnung der Korrelation mit den einzelnen Parametern und der BAT-Aktivität die BAT-positiven Patienten von den Kontrollpatienten in den Streudiagrammen visuell durch zwei relativ definierte Punktwolken voneinander getrennt werden können.

4.2 Vergleich beider Messverfahren bezüglich der Korrelation von BAT-Aktivität mit dem Alter und Vergleich der Ergebnisse der Volumenberechnung

Eine Studie mit 162 gesunden Probanden im *Alter* zwischen 20 - 73 Jahren zeigte, dass die Präsenz von kälte-stimuliertem BAT im Alter um das 20. Lebensjahr bei 50

% lag, jedoch ab einem Alter von 50 Jahren unter 10% absank [42]. Andere Arbeiten berichteten ebenfalls über eine inverse Korrelation zwischen der Präsenz von braunem Fettgewebe und dem Alter eines Individuums [2, 6, 8, 28, 35, 53]. Einer der möglichen Gründe für den Rückgang der Aktivität und Masse von braunem Fettgewebe mit zunehmendem Alter könnte in der Abnahme der Sexualhormonsynthese im Laufe des Lebens sein. Es wird angenommen, dass Sexualhormone stimulierend auf das braune Fettgewebe wirken; Cortison hingegen einen inhibitorischen Effekt auf das BAT innehat. Mit steigendem Alter überwiegt die suppressive Wirkung des Cortisons; zeitgleich sinkt die Höhe der zirkulierenden Sexualhormone [54]. Darüber hinaus wird vermutet, dass es während des Alterungsprozesses zu einer generellen Atrophie des Fettgewebes und damit auch von BAT kommt. Der Verlust von funktionsfähigem BAT könnte wiederum zu einem verminderten Energieumsatz und damit zu einer Anreicherung von überschüssigem Körperfett führen [55]. Auch in der hier vorliegenden Arbeit konnte für beide Messmethoden eine deutlich inverse Korrelation zwischen zunehmendem Alter und der Aktivität von braunem Fettgewebe beobachtet werden. Mit Hilfe der Multiple-ROI-Messmethode konnte wiederum im Vergleich zur Einzel-ROI-Messmethode ein tendenziell stärkerer Zusammenhang nachgewiesen werden. In der Regel werden neben dem Alter auch weitere anthropometrische und metabolische Parameter zur Untersuchung möglicher Korrelationen bei der BAT-Forschung je nach Fragestellung erfasst, zumal die inverse Wechselbeziehung zwischen BAT und dem Alter bereits in mehreren Studien aufgezeigt wurde. Um mit den Forschungsergebnissen weitere Fortschritte zur besseren Behandlung von Adipositas und Stoffwechselerkrankungen zu erlangen, ist die Anwendung der Multiple-ROI-Messmethode, um möglichst genaue Ergebnisse zu erlangen, begründet. Mit Hilfe der Multiple-ROI-Messmethode konnte auch eine präzisere Volumenberechnung von aktivem BAT erzielt werden. Bei der Verwendung der Multiple-ROI-Messmethode wurde ein größeres Volumen an aktivem BAT gemessen als mit der Einzel-ROI-Messmethode. Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass in Studien, welche sich einer groben Messmethode zur Quantifizierung von BAT bedienen, das BAT-Volumen bislang eher unterschätzt wurde. Auch unter Anwendung der präziseren Multiple-ROI-Messmethode muss jedoch bei Normaltemperatur davon ausgegangen werden,

dass das braune Fettgewebsorgan noch größer ist als hier berechnet. Durch gezielte Kältestimulation der Probanden wäre das Ergebnis der Volumenberechnung mit großer Wahrscheinlichkeit noch höher ausgefallen. Ferner können mit der ^{18}F -FDG-PET/CT weder mit der Einzel-ROI-Messmethode noch mit der Multiple-ROI-Messmethode kleinste im weißen Fettgewebe verstreute braune Fettgewebsdepots erfasst werden. Zum einen ist das bildgebende Verfahren aufgrund des Signal-Rausch-Verhältnisses sowie durch den Partialvolumeneffekt limitiert, was zu ungenauen bzw. verfälschten Ergebnissen bezüglich der Volumenberechnung von BAT führt. Somit kann im Augenblick auf dem Boden der Volumenberechnung lediglich das BAT-Volumen abgeschätzt werden [56]. Dennoch ist sich die Wissenschaft darüber einig, dass die ^{18}F FDG-PET/CT weiterhin eine maßgebende Rolle bei der Untersuchung von braunem Fettgewebe spielen wird, obwohl mittlerweile mit anderen Messverfahren wie beispielsweise dem PET/MR vergleichbare Forschungsergebnisse zum braunen Fettgewebe gefunden worden sind [57-59]. Ein Vorteil der ^{18}F FDG-PET/CT ist die weitläufige Verfügbarkeit und klinische Erfahrung in der Handhabung dieser Untersuchungsmethode in vielen Kliniken und Forschungszentren.

Huttunen et al. konnte in seiner Arbeit bereits vor Jahren zeigen, dass Personen, welche über einen längeren Zeitraum konstant Kälte ausgesetzt sind, vermehrt aktives braunes Fettgewebe aufweisen [36]. Neuere ^{18}F FDG-PET/CT-Studien belegen analog dazu, dass ein reziproker Zusammenhang zwischen dem ^{18}F FDG-Uptake, d.h. somit der Menge und der Aktivität von braunem Fettgewebe sowie der am Untersuchungstag gemessenen Höhe der *Umgebungstemperatur* [4, 8, 11, 47] besteht. Ferner unterliegt die Traceraufnahme in das braune Fettgewebe jahreszeitlichen Schwankungen und ist insbesondere während der kalten Jahreszeit am höchsten [2, 35, 60]. Auch in der hier vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der Umgebungstemperatur bezüglich der BAT-Aktivität untersucht und verglichen. So konnte bei beiden Messverfahren bezüglich der Korrelation von BAT- Aktivität sowie der am Untersuchungstag gemessenen durchschnittlichen Tagestemperatur keine signifikante Korrelation gefunden werden. Dies scheint zunächst im Widerspruch zu den bereits oben erwähnten Studienergebnissen zu stehen. Jedoch konnte Virtanen et al. in seiner Arbeit aufzeigen, dass neben der am Untersuchungstag

vorherrschende Umgebungstemperatur die Zeit kurz vor der Untersuchung (1 - 2 Stunden) entscheidend für die FDG-Aufnahme in braunes Fettgewebe ist [4]. Vor diesem Hintergrund sowie der Tatsache, dass sich die in dieser Studie untersuchten Patienten vor Beginn der PET-CT-Untersuchung ca. eine Stunde in einem gleichmäßig temperierten Raum mit 22°C befanden lässt sich das hier ermittelte Ergebnis erklären.

Allen hier aus der Literatur aufgezeigten Studien lag ein unterschiedliches Studiendesign mit unterschiedlichen Vorgehensweisen bei der Quantifizierung von braunem Fettgewebe mittels der ¹⁸FDG PET/CT zugrunde. Dies bedeutet, dass Studien, welche sich mit der Quantifizierung von braunem Fettgewebe und der Untersuchung auf mögliche Korrelationen befassen nur eingeschränkt miteinander verglichen werden können, da standardisierte Messverfahren und Abläufe fehlen. Das wissenschaftliche Interesse an der Erforschung von braunem Fettgewebe ist wie bereits erwähnt zur möglichen Behandlung von Adipositas und ihren Folgeerkrankungen äußerst groß [7, 61, 62]. Aus diesem Grund wurde 2016 ein internationales Forschungsgremium ins Leben gerufen (BARCIST 1.0), welches sich genau mit der Problematik der unterschiedlichen Untersuchungsprotokolle befasste und Empfehlungen zur Durchführung und Analyse von ¹⁸FDG-PET/CT-Untersuchungen bei braunem Fettgewebe herausgegeben hat [56]. Auf diese Weise soll eine Art Leitfaden für strukturierte Abläufe bei der Untersuchung von braunem Fettgewebe mit dem PET/CT bereitgestellt werden, um so wiederum Daten von verschiedenen Studien miteinander vergleichen zu können. Die Quantifizierung von BAT-Aktivität und BAT-Volumen wird durch verschiedene Faktoren sowohl physiologischer Art als auch durch den Versuchsaufbau/ die Versuchsgegebenheiten selbst beeinflusst. Das BARCIST-Gremium empfiehlt zur bestmöglichen Analyse und Interpretation von ¹⁸FDG PET/CT-Daten beispielsweise die Anwendung eines relativ niedrigen SUV-Grenzwertes und von tendenziell weiten HU-Werten (CT), um auf diese Weise die Wahrscheinlichkeit aktives braunes Fettgewebe zu finden, zu erhöhen. Hierbei wird das Risiko einer möglichen Überschätzung des BAT-Volumens und der BAT-Aktivität bewusst in Kauf genommen. Als angemessener Ansatz werden hierbei ein SUV von > 1,5 und eine HU-Spanne von -190 bis zu – 10 vorgeschlagen [56]. Im Zusammenhang mit dem SUV wird auch die Anwendung des sogenannte

„SUV peak“ als weitere BAT-Aktivitätsvariable empfohlen. Dieser ist definiert als durchschnittlicher SUV in einem Kubikzentimeter im am stärksten aktiven BAT-Areal im Körper [56]. Diese ursprünglich aus der Onkologie stammende Variable erweist sich im Vergleich zum SUV max. laut BARCIST-Komitee wesentlich konstanter. In der vorliegenden Arbeit wurde ein SUV-Grenzwert von 2,0 gewählt und ein HU-Bereich von -250 bis -50. Diese hier gewählten Grenzwerte haben sich in zahlreichen BAT-Studien bewährt [8, 42, 43]. In einer aktuellen Studie von 2018 werden die BARCIST-Empfehlungen hinsichtlich der empfohlenen SUV- und HU-Werte mit den u.a. hier angewandten SUV- und HU-Grenzwerten verglichen (Martinez-Tellez et al.). Der Vergleich zeigt eine leicht stärkere BAT-Aktivität unter Verwendung eines SUV von 1,5 und einer HU-Spanne von -190 bis zu -10, jedoch ist das hierbei gemessene BAT-Volumen wesentlich geringer als unter der Verwendung eines SUV-Grenzwertes von 2,0 und einer HU-Spanne von -250 bis -50. Dies zeigt insbesondere wie stark die gemessene BAT-Aktivität und das BAT-Volumen von den ausgewählten SUV- und HU-Grenzwerten abhängen und variieren können [63].

In der bereits erwähnten Arbeit von Martinez-Tellez wurde auch die Auswirkung des gewählten SUV- und HU-Grenzbereichs auf den durchschnittlichen SUV (SUV avg.) und den SUV peak untersucht. So zeigten sich hier beim SUV avg. tendenziell höhere BAT-Aktivitätswerte unter Anwendung des SUV-Grenzwertes von 2,0 und einer HU-Spanne von -250 bis -50; der SUV peak hingegen zeigte sich relativ homogen unabhängig vom gewählten SUV-Grenzwert und von den HU. In der vorliegenden Arbeit wurden bei der Multiple-ROI-Messmethode der durchschnittliche SUV (SUV avg.) mit dem maximalen SUV (SUV max.) miteinander verglichen. Dabei zeigte sich der SUV avg. bezüglich der Korrelation von BMI, Alter und Blutzuckerspiegel dem SUV max. vergleichsweise überlegen. Da der SUV max lediglich die am höchsten gemessene Aktivität in einem Voxel in einem ausgewählten Bereich darstellt, wäre hier ein direkter Vergleich von SUV avg. und SUV peak noch aufschlussreicher und ein besserer Vergleich mit anderen Studienergebnissen möglich gewesen.

Beim Vergleich beider Messverfahren zeigt sich zusammenfassend betrachtet, dass beim präziseren Multiple-ROI-Messverfahren jeweils eine stärkere Korrelation der

BAT-Aktivität mit dem Alter, dem BMI, dem Blutzucker- und TSH-Spiegel ermittelt werden konnte als im Vergleich zur Einzel-ROI-Messmethode. Ferner konnten größere Volumina von aktivem BAT mittels der Multiple-ROI-Messmethode bestimmt werden. Bis zur Etablierung neuer Messverfahren zur Quantifizierung von braunem Fettgewebe idealerweise auch in inaktivem Zustand wie beispielsweise mittels der Xenon-CT [64] sollte dem genaueren Multiple-ROI-Messverfahren der Vorzug bei der Quantifizierung von BAT-Aktivität und –Volumen gegeben werden, auch wenn diese wesentlich zeitaufwendiger ist und gewissen Limitationen unterliegt (siehe nachfolgend).

4.3 Limitationen

Eine Limitation dieser Arbeit liegt in ihrem retrospektiven Charakter. Die Daten wurden aus vorliegenden PET/CT-Untersuchungen erhoben und analysiert. Hierbei konnte nicht immer jedem BAT-Patienten exakt passende Kontrollpatienten von gleichem Alter und Geschlecht zugewiesen werden.

Eine weitere relevante Einschränkung dieser Studie liegt in der Tatsache, dass alle ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen und damit auch Datenerhebung und Analyse an Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen durchgeführt wurden. Eine Aussage, welchen Einfluss diese Erkrankungen und eine etwaige Medikamenteneinnahme auf das Vorhandensein und die Aktivität von braunem Fettgewebe haben, kann in dieser Studie nicht getroffen werden. Somit sind die Aussagen dieser Arbeit nur begrenzt auf gesunde Individuen anzuwenden. Aufgrund der Strahlenexposition, welche im Rahmen einer ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung zwangsläufig entsteht, wurde auf Untersuchungen an gesunden Probanden verzichtet.

Ferner wurde in den vorliegenden ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen nur metabolisch aktives Fettgewebe erfasst; eine gezielte Stimulation des BAT beispielsweise durch Kälteexposition wurde nicht durchgeführt. Somit konnte möglicherweise vorhandenes jedoch während der Messung inaktives braunes Fettgewebe nicht erfasst werden.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die steigende Verbreitung der Adipositas als chronische Erkrankung und die damit verbundenen Komorbiditäten wie bspw. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II sowie verschiedene Krebsformen (z.B. Endometrium- oder Colon-Ca) macht es zwingend notwendig geeignete Therapieformen zu entwickeln.

Effektive Therapiestrategien und Präventionsmaßnahmen benötigen allerdings einen kontinuierlichen Fortschritt im Verständnis der Biologie der Adipositas.

Mit Hilfe der ^{18}F FDG-PET-CT-Bildgebung konnten im Jahr 2009 mehrere Wissenschaftler Arbeiten veröffentlichen, welche aufzeigten, dass Erwachsene im Gegensatz zu der bisherigen Annahme auch eine beträchtliche Menge an braunem Fettgewebe besitzen und dieses wie bei kleineren Säugetieren auf kalte Umgebungstemperaturen reagiert [5].

In einer Studie von Hamann et al. lässt sich nun der Bezug von braunem Fettgewebe zur Adipositas verdeutlichen. Hierbei entwickelten Mäuse mit selektivem Verlust von braunem Fettgewebe eine ausgeprägte Adipositas und zeigten sich ungewöhnlich empfindlich gegenüber den schädlichen Einflüssen von fettreicher Nahrung [65]. Eine weitere Studie an Mäusen zeigte zudem, dass die Anzahl der braunen Adipozyten die Resistenz gegenüber den Auswirkungen fettreicher Nahrung determiniert [66].

Diese Befunde legen nahe, dass die Aktivierung des braunen Fettgewebes eine Möglichkeit zur Therapie der Adipositas beim Menschen darstellen könnte. Deshalb sind genaue Methoden zur Quantifizierung des braunen Fettgewebes beim Menschen von großer Wichtigkeit.

Die vergleichenden Ergebnisse der in der Arbeit verwendeten unterschiedlichen Quantifizierungsmethoden für BAT zeigen, dass mittels der Multiple-ROI-Messmethode eine deutlich stärkere Korrelation der BAT-Aktivität mit dem Alter, dem Nüchternblutzucker und TSH-Spiegel nachzuweisen ist als mit der Einzel-ROI-Methode. Ferner ist die Multiple-ROI-Messmethode bei der Korrelationsberechnung von BAT-Aktivität und BMI der Einzel-ROI-Methode deutlich überlegen und es können wesentlich genauere und in diesem Fall sogar größere BAT-Volumina

berechnet werden. Demnach ist der Multiple-ROI-Messmethode bei der BAT-Quantifizierung trotz höherem Arbeitsaufwand der Vorzug zu geben.

5 Zusammenfassung

Forschungsergebnisse der letzten Jahre ergaben, dass braunes Fettgewebe (BAT) eine wichtige Rolle in Bezug auf das Körpergewicht, den Energieumsatz sowie den Glucosemetabolismus beim erwachsenen Menschen spielt. Die Präsenz und die Aktivität von braunem Fettgewebe beeinflusst somit auch die Entwicklung der Adipositas und des metabolischen Syndroms.

Das Volumen und die Aktivität von aktivem BAT können mit Hilfe der ^{18}F FDG-PET/CT bestimmt werden. In den bisherigen Studien erfolgte die BAT-Quantifizierung meist über die *Einzel-ROI-Messmethode* mit einer einzigen großen Region of Interest (ROI) über den gesamten Schulter- Nackenbereich.

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand eines Kollektivs von 602 onkologischen Patienten untersucht, in wie weit eine separate Messung der einzelnen BAT-Manifestationen mittels einer *Multiple-ROI-Methode* die Korrelation zwischen der Aktivität von BAT mit anthropometrischen und metabolischen Parametern sowie der Umgebungstemperatur beeinflusst. Ferner wurde überprüft, ob auf ein möglicher Unterschied hinsichtlich des berechneten Volumens von aktivem braunem Fettgewebe vorliegt.

Aus einer retrospektiven Studie von 3680 Patienten mit 4852 FDG-PET/CT-Untersuchungen konnten 227 Patienten mit BAT identifiziert werden. Ihnen wurden insgesamt 375 Kontrollpatienten mit gleichem Untersuchungsdatum und ähnlichem Alter und Geschlecht zugeteilt und quantitativ analysiert.

Für jeden BAT-positiven Patienten wurden die Aktivität und das Volumen von braunem Fettgewebe zunächst mittels einer Einzel-Isokontour-3D-ROI (mit einem SUV-Schwellenwert 2,0) über die gesamten Schulter-Nacken-Region ermittelt. In einem weiteren Schritt erfolgte im Rahmen der Multiple-ROI-Messmethode die Berechnung der BAT-Aktivität und des BAT-Volumens durch das Definieren multipler Isokontour-3D-ROI separat für jede einzelne BAT-Manifestation. Bei den BAT-negativen Kontrollpatienten wurde eine einzelne ROI im Übergang ins supraklavikuläre Fettgewebe eingezeichnet.

Anhand der statistischen Analyse zeigt sich, dass der SUV und damit die Aktivität des braunen Fettgewebes bei der Multipel-ROI-Messmethode stärker mit dem Blutzuckerspiegel ($p = 0,0168$ / $p = 0,0209$) und mit der TSH-Konzentration ($p = 0,0016$ / $p = 0,0026$) und vergleichbar mit dem Alter ($p = 0,0001$ / $p = 0,0001$) korreliert. Hinsichtlich des BMI ist die Multipel-ROI-Messmethode im Vergleich mit der Einzel-ROI-Messmethode überlegen (Multiple-ROI $p = 0,0001$ / Einzel-ROI $p = 0,5485$). Keine signifikante Korrelation hingegen konnte bei beiden Messverfahren bezüglich der Außentemperatur festgestellt werden. Ein deutlicher Unterschied lag bei der Volumenberechnung von aktivem BAT vor; so konnte unter der Verwendung der Multiple-ROI-Messmethode ein größeres Volumen an aktivem BAT gemessen werden als im Vergleich zur Einzel-ROI-Messmethode (BAT-Volumen der Multipel-ROI-Messmethode: $58,09 \pm 72,18$; BAT-Volumen der Einzel-ROI-Messmethode: $30,50 \pm 39,98$)

Eine exakte Messung der BAT-Aktivität und des BAT-Volumens über das Anlegen individueller ROIs für jede einzelne BAT-Manifestation zeigt insbesondere bezüglich des BMI eine deutlich stärkere Korrelation als im Vergleich zum bislang üblichen Messverfahren mittels einer einzelnen ROI. Ferner zeigt sich, dass über den durchschnittlich ermittelten SUV-Wert (SUV avg.) in der Multiple-ROI-Messmethode hinsichtlich des Blutzuckerspiegels und des BMI eine bessere Aussage über die metabolischen Aktivität von braunem Fettgewebe gemacht werden kann. Ferner können bei der Verwendung der Multiple-ROI-Messmethode genauere und in diesem Fall sogar größere Volumina von aktivem BAT ermittelt werden.

Um ein möglichst genaues und aussagekräftiges Ergebnis zu erlangen ist demnach die präzise Quantifizierung von braunem Fettgewebe über die Multiple-ROI-Messmethode trotz höherem Arbeitsaufwand von Vorteil.

6 Literaturverzeichnis

1. Cohade, C., et al., *Uptake in supraclavicular area fat ("USA-Fat"): description on 18F-FDG PET/CT*. J Nucl Med, 2003. **44**(2): p. 170-6.
2. Saito, M., et al., *High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity*. Diabetes, 2009. **58**(7): p. 1526-31.
3. Zingaretti, M.C., et al., *The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue*. FASEB J, 2009. **23**(9): p. 3113-20.
4. Virtanen, K.A., et al., *Functional brown adipose tissue in healthy adults*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1518-25.
5. Enerback, S., *Human brown adipose tissue*. Cell Metab, 2010. **11**(4): p. 248-52.
6. Au-Yong, I.T., et al., *Brown adipose tissue and seasonal variation in humans*. Diabetes, 2009. **58**(11): p. 2583-7.
7. Celi, F.S., *Brown adipose tissue--when it pays to be inefficient*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1553-6.
8. Cypess, A.M., et al., *Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1509-17.
9. Seale, P. and M.A. Lazar, *Brown fat in humans: turning up the heat on obesity*. Diabetes, 2009. **58**(7): p. 1482-4.
10. Stefan, N., C. Pfannenbergl, and H.U. Haring, *The importance of brown adipose tissue*. N Engl J Med, 2009. **361**(4): p. 416-7; author reply 418-21.
11. van Marken Lichtenbelt, W.D., et al., *Cold-activated brown adipose tissue in healthy men*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1500-8.
12. Lowell, B.B., et al., *Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue*. Nature, 1993. **366**(6457): p. 740-2.
13. Cannon, B. and J. Nedergaard, *Developmental biology: Neither fat nor flesh*. Nature, 2008. **454**(7207): p. 947-8.
14. Yoneshiro, T., et al., *Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men*. Obesity (Silver Spring), 2011. **19**(1): p. 13-6.
15. Seale, P., et al., *PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch*. Nature, 2008. **454**(7207): p. 961-7.
16. Cannon, B. and J. Nedergaard, *Brown adipose tissue: function and physiological significance*. Physiol Rev, 2004. **84**(1): p. 277-359.
17. Truong, M.T., et al., *Focal FDG uptake in mediastinal brown fat mimicking malignancy: a potential pitfall resolved on PET/CT*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(4): p. 1127-32.
18. Yeung, H.W., et al., *Patterns of (18)F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET*. J Nucl Med, 2003. **44**(11): p. 1789-96.
19. Weber, W.A., *Brown adipose tissue and nuclear medicine imaging*. J Nucl Med, 2004. **45**(7): p. 1101-3.
20. Nedergaard, J., T. Bengtsson, and B. Cannon, *Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. **293**(2): p. E444-52.

21. Coad, J. and M. Dunstall, *Anatomie und Physiologie für die Geburtshilfe*, ed. R. Weber and D. Bürklein. 2007, München: Elsevier Urban & Fischer. 528.
22. Heaton, J.M., *The distribution of brown adipose tissue in the human*. J Anat, 1972. **112**(Pt 1): p. 35-9.
23. Rosen, E.D. and B.M. Spiegelman, *What we talk about when we talk about fat*. Cell, 2014. **156**(1-2): p. 20-44.
24. Enerback, S., *The origins of brown adipose tissue*. N Engl J Med, 2009. **360**(19): p. 2021-3.
25. Harms, M. and P. Seale, *Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential*. Nat Med, 2013. **19**(10): p. 1252-63.
26. Sell, H., Y. Deshaies, and D. Richard, *The brown adipocyte: update on its metabolic role*. Int J Biochem Cell Biol, 2004. **36**(11): p. 2098-104.
27. Tatsumi, M., et al., *Intense (18)F-FDG uptake in brown fat can be reduced pharmacologically*. J Nucl Med, 2004. **45**(7): p. 1189-93.
28. Pfannenbergl, C., et al., *Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans*. Diabetes, 2010. **59**(7): p. 1789-93.
29. Cheng, W.Y., Z.H. Zhu, and M. Ouyang, *Patterns and characteristics of brown adipose tissue uptake of 18F-FDG positron emission tomograph/computed tomography imaging*. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2009. **31**(3): p. 370-3.
30. Bar-Shalom, R., et al., *Non-malignant FDG uptake in infradiaphragmatic adipose tissue: a new site of physiological tracer biodistribution characterised by PET/CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004. **31**(8): p. 1105-13.
31. Hany, T.F., et al., *Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. **29**(10): p. 1393-8.
32. Lean, M.E., et al., *Brown adipose tissue in patients with pheochromocytoma*. Int J Obes, 1986. **10**(3): p. 219-27.
33. Ribeiro, M.O., et al., *Expression of uncoupling protein 1 in mouse brown adipose tissue is thyroid hormone receptor-beta isoform specific and required for adaptive thermogenesis*. Endocrinology, 2010. **151**(1): p. 432-40.
34. Skarulis, M.C., et al., *Thyroid hormone induced brown adipose tissue and amelioration of diabetes in a patient with extreme insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(1): p. 256-62.
35. Ouellet, V., et al., *Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(1): p. 192-9.
36. Huttunen, P., J. Hirvonen, and V. Kinnula, *The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1981. **46**(4): p. 339-45.
37. Kelloff, G.J., et al., *Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(8): p. 2785-808.
38. Shreve, P.D., Y. Anzai, and R.L. Wahl, *Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants*. Radiographics, 1999. **19**(1): p. 61-77; quiz 150-1.

39. Delbeke, D., et al., *Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0*. J Nucl Med, 2006. **47**(5): p. 885-95.
40. Bybel, B., et al., *PET and PET/CT imaging: what clinicians need to know*. Cleve Clin J Med, 2006. **73**(12): p. 1075-87.
41. Ripkens, S., *Neue CT-basierte Quantifizierungsmethode von viszeralem und subkutanem Fett und Zusammenhang der Körperfettverteilung mit der Menge und Aktivität von braunem Fettgewebe*. 2016: Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen.
42. Yoneshiro, T., et al., *Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans*. Obesity (Silver Spring), 2011. **19**(9): p. 1755-60.
43. Lee, P., et al., *A critical appraisal of the prevalence and metabolic significance of brown adipose tissue in adult humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010. **299**(4): p. E601-6.
44. Williams, G. and G.M. Kolodny, *Method for decreasing uptake of 18F-FDG by hypermetabolic brown adipose tissue on PET*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(5): p. 1406-9.
45. Cronin, C.G., et al., *Brown fat at PET/CT: correlation with patient characteristics*. Radiology, 2012. **263**(3): p. 836-42.
46. Orava, J., et al., *Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin*. Cell Metab, 2011. **14**(2): p. 272-9.
47. van der Lans, A.A., et al., *Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis*. J Clin Invest, 2013. **123**(8): p. 3395-403.
48. Jacene, H.A., et al., *The relationship between patients' serum glucose levels and metabolically active brown adipose tissue detected by PET/CT*. Mol Imaging Biol, 2011. **13**(6): p. 1278-83.
49. Vrieze, A., et al., *Fasting and postprandial activity of brown adipose tissue in healthy men*. J Nucl Med, 2012. **53**(9): p. 1407-10.
50. Lahesmaa, M., et al., *Hyperthyroidism increases brown fat metabolism in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(1): p. E28-35.
51. Warner, A., et al., *Inappropriate heat dissipation ignites brown fat thermogenesis in mice with a mutant thyroid hormone receptor alpha1*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(40): p. 16241-6.
52. Bianco, A.C. and J.E. Silva, *Intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine is required for the optimal thermogenic function of brown adipose tissue*. J Clin Invest, 1987. **79**(1): p. 295-300.
53. Pace, L., et al., *Determinants of physiologic 18F-FDG uptake in brown adipose tissue in sequential PET/CT examinations*. Mol Imaging Biol, 2011. **13**(5): p. 1029-35.
54. Nedergaard, J., T. Bengtsson, and B. Cannon, *Three years with adult human brown adipose tissue*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1212**: p. E20-36.
55. McDonald, R.B. and B.A. Horwitz, *Brown adipose tissue thermogenesis during aging and senescence*. J Bioenerg Biomembr, 1999. **31**(5): p. 507-16.
56. Chen, K.Y., et al., *Brown Adipose Reporting Criteria in Imaging Studies (BARCIST 1.0): Recommendations for Standardized FDG-PET/CT Experiments in Humans*. Cell Metab, 2016. **24**(2): p. 210-22.

57. Cypess, A.M., et al., *Brown fat in humans: consensus points and experimental guidelines*. Cell Metab, 2014. **20**(3): p. 408-15.
58. Borga, M., et al., *Brown adipose tissue in humans: detection and functional analysis using PET (positron emission tomography), MRI (magnetic resonance imaging), and DECT (dual energy computed tomography)*. Methods Enzymol, 2014. **537**: p. 141-59.
59. Hu, H.H. and H.E. Kan, *Quantitative proton MR techniques for measuring fat*. NMR Biomed, 2013. **26**(12): p. 1609-29.
60. Cohade, C., K.A. Mourtzikos, and R.L. Wahl, *"USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT*. J Nucl Med, 2003. **44**(8): p. 1267-70.
61. Betz, M.J. and S. Enerback, *Therapeutic prospects of metabolically active brown adipose tissue in humans*. Front Endocrinol (Lausanne), 2011. **2**: p. 86.
62. Cypess, A.M. and C.R. Kahn, *Brown fat as a therapy for obesity and diabetes*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. **17**(2): p. 143-9.
63. Martinez-Tellez, B., et al., *The impact of using BARCIST 1.0 criteria on quantification of BAT volume and activity in three independent cohorts of adults*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 8567.
64. Branca, R.T., et al., *Accurate quantification of brown adipose tissue mass by xenon-enhanced computed tomography*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018. **115**(1): p. 174-179.
65. Hamann, A., J.S. Flier, and B.B. Lowell, *Decreased brown fat markedly enhances susceptibility to diet-induced obesity, diabetes, and hyperlipidemia*. Endocrinology, 1996. **137**(1): p. 21-9.
66. Almind, K., et al., *Ectopic brown adipose tissue in muscle provides a mechanism for differences in risk of metabolic syndrome in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(7): p. 2366-71.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Dissertation wurde in der Radiologischen Klinik der Universität Tübingen in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Christina Pfannenbergl durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Norbert Stefan und wurde von Herrn Dr. med. Matthias Werner unterstützt. Die Erhebung der Rohdaten erfolgte im Rahmen einer Arbeitsgruppe bestehend aus vier Doktorandinnen. Hierbei waren bei der Auswahl des Patientenkollektivs, der retrospektiven Analyse der PET/CT-Untersuchungen und der Patientendaten sowie der Erfassung der anthropometrischen Daten, welche von der Universität Tübingen aus dem RIS und KIS zur Verfügung gestellt wurden, die Doktoranden Frau Sabine Ripkens, Frau Maria Schmadl, Frau Irina Stef und ich gleichermaßen beteiligt. Zentrales Thema der vorliegenden Arbeit war der Vergleich zwei verschiedener Messverfahren zur Quantifizierung des BAT und die Analyse, inwieweit die Korrelation zwischen Masse und Aktivität von braunem Fettgewebe und den anthropometrischen und metabolischen Parametern durch die unterschiedlichen Messverfahren beeinflusst wird. Diese Vergleichsanalyse wurde von mir eigenständig durchgeführt. Bei der statistischen Auswertung erhielten wir Unterstützung von Herrn Professor Dr. med. Norbert Stefan und Dr. med. Matthias Werner.

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

Stuttgart, den 01.09.2018

8 Publikationen

Pfannenberg C, Werner MK, Ripkens S, Stef I, Deckert A, Schmadl M, Reimold M, Häring HU, Claussen CD, Stefan N (2010) Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes* 59:1789–93

Werner MK, Stef I, Ripkens S, Deckert A, Schmadl M, Claussen CD, Stefan N, Pfannenberg C (2013) Nur eine präzise Quantifizierung von braunem Fettgewebe beim Erwachsenen zeigt eine signifikante Korrelation mit anthropometrischen und metabolischen Parametern. *Röfo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. Volume 185 (Ausgabe S01): VO402_1

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. Christina Pfannenber, für die Überlassung des Promotionsthemas und Ihrer allzeit konstruktiven Unterstützung und Förderung meiner Arbeit.

Ferner möchte ich mich auch herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Norbert Stefan für seine professionelle Unterstützung bei der Konzeption und statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit bedanken.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Matthias Werner für sein Engagement, sein Optimismus und für seine Geduld und Offenheit bezüglich meiner Probleme und Fragen!

Auch bei meinen drei „Mit-Doktorandinnen“ Sabine Ripkens, Maria Schmadl und Irina Stef möchte ich mich von Herzen bedanken – auf sie war stets Verlass und es hat mir viel Freude bereitet mit ihnen zusammenarbeiten zu dürfen!

Von Herzen danke ich auch meiner Familie und meinem Ehemann Johannes für die Motivation und Unterstützung beim Schreiben dieser Arbeit!

10 Lebenslauf

Entfällt aus Datenschutzgründen