

Technische Universität München
Nuklearmedizinische Klinik
Klinikum rechts der Isar
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Markus Schwaiger

**Die Charakterisierung des braunen Fettgewebes beim Menschen mittels
FDG-PET/CT Diagnostik**

Johanna R. Schretter

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfende der Dissertation: 1. Prof. Dr. Markus Schwaiger
2. Priv.- Doz. Dimitrios Karampinos, Ph. D.

Die Dissertation wurde am 29.03.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät der Medizin am 21.02.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Geschichtlicher Hintergrund des braunen Fettgewebes	1
1.2 Funktionsweise auf Zellebene	2
1.2.1 Unterscheidung zwischen braunem und weißem Fettgewebe	4
1.2.2 Immunhistochemie	6
1.3 Ursprung des braunen, weißen und beigen Fettgewebes	6
1.4 Einflussfaktoren auf die BAT-Aktivität	9
1.5 Aktueller Stand der Wissenschaft	11
1.6 Hypothesen und Therapiestrategien	11
1.7 Molekulare Bildgebung	13
1.8 PET/CT und PET/MRT in der klinischen Anwendung	13
2 Zielsetzung	16
3 Material und Methoden	17
3.1 Allgemeine Datenerfassung	17
3.2 Studiendesign und -ablauf	18
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.4 Verwendete Software	19
3.5 Bildgebung	19
3.5.1 FDG: Definition und Synthese	19
3.5.2 PET/CT	20
3.5.3 PET/MRT	22
3.6 SUV	23
3.7 Bildauswertung	24
4 Ergebnisse	27
4.1 Vergleich Fallgruppe und BAT-negatives Gesamtkollektiv	27
4.2 Vergleich Fallgruppe und Kontrollgruppe	29
4.2.1 Diagnosen	29
4.2.2 Konstitution (Größe, Gewicht, BMI)	30
4.2.3 Blutwerte (Glucose, Kreatinin, TSH)	31
4.2.4 Klimafaktoren (Jahreszeit, Monat, Temperatur, Temperaturminimum)	32
4.3 Zusammenschau der Daten innerhalb der Fallgruppe	34
4.3.1 Visueller Score und Depotanzahl	34
4.3.1.1 Alter	35

4.3.1.2	Konstitution (Größe, Gewicht, BMI)	36
4.3.1.3	Blutwerte (Glucose, Kreatinin, TSH)	37
4.3.1.4	Temperatur	37
4.3.1.5	SUVmean und Volumen	38
4.3.2	BFI	38
4.3.2.1	Auswertung der Fettgewebsdepots	40
4.4	Vergleich der Geschlechter innerhalb der Fallgruppe	43
4.5	Zusammenfassende Darstellung des BFI	47
4.6	Auswertung der Medikamenteneinnahme	48
5	Diskussion	50
6	Zusammenfassung	61
7	Literaturverzeichnis	63
8	Anhang	77
8.1	Abbildungsverzeichnis	77
8.2	Tabellenverzeichnis	79

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin II-Rezeptor Subtyp 1
ATP	Adenosintriphosphat
BAT	brown adipose tissue
BFI	brown fat index
BMI	body mass index
Bq	Becquerel
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie
CUP	cancer of unknown primary
dl	Deziliter
DOTATOC	DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane- <i>N,N,N,N</i> -tetraacetic acid)-Tyr ³ -octreotide
FAD	Flavin-Adenin-Dinucleotid
¹⁸ F-FDG	¹⁸ Fluor-Fluordesoxyglucose
¹⁸ F-FET	¹⁸ Fluor-Flourethyltyrosin
g	Gramm
⁶⁸ G	⁶⁸ Gallium
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
H ⁺	Wasserstoffion
HF	Hochfrequenz
iBAT	inducible beige adipose tissue
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
keV	Kiloelektronenvolt
kV	Kilovolt
l	Liter
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
m	Meter
mAs	Milliamperesekunde

MBq	Megabecquerel
Max	Maximum
Mean	Mittelwert
mg	Milligramm
Min, min	Minimum, Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
mU	Milliunit
Myf5	myogenic factor 5
Myh11	myosin, heavy chain 11
N, n	Patientenanzahl
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NaOH	Natriumhydroxid
¹³ N-NH ³	¹³ Stickstoff-Ammoniak
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PACS	picture archiving and communicating system
PDGFR α	platelet-derived growth factor receptor alpha
PET	Positronenemissionstomographie
Pgc1 α	peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator
PKA	Proteinkinase A
PPAR γ	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PRDM16	PR domain containing 16
PSMA	prostata-spezifisches Membranantigen
ROI	region of interest
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte
SD	Standardabweichung (standard deviation), Schilddrüse
SUV	standard uptake value
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
TRP	transient receptor potential
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
UCP	uncoupling protein
WAT	white adipose tissue

1 Einleitung

1.1 Geschichtlicher Hintergrund des braunen Fettgewebes

Das braune Fettgewebe ist im Gegensatz zum weißen Fettgewebe ein wärmeproduzierendes Organ der Säugetiere, welches vor allem bei Winterschläfern stark ausgeprägt ist, um sich während den kalten Wintermonaten vor der Auskühlung zu schützen [19, 64]. Insbesondere im Säuglingsalter sowie in den ersten Lebensjahren spielt dieser Mechanismus der Thermogenese ebenso beim Menschen eine große Rolle. Grund dafür ist vermutlich der häufig schlankere Phänotyp in jungen Jahren, welcher einen stärkeren Wärmeverlust zur Folge hat [139]. Durch das braune Fettgewebe, welches bei Säuglingen vor allem interscapulär gelegen ist, kann ohne jegliches Muskelzittern ausreichend Wärme produziert werden, um einen etwaigen Wärmeverlust wieder auszugleichen [19, 100, 104]. Mit zunehmendem Alter scheint es zu einer Reduktion bzw. Involution des braunen Fettgewebes zu kommen, da die thermogenetische Funktion für einen ausgewachsenen Körper nicht mehr von derartiger Bedeutung zu sein scheint. Bis vor einigen Jahren wurde angenommen, dass dieses Gewebe bei Erwachsenen nicht mehr aktiv ist oder sich mit zunehmendem Lebensalter zurückgebildet hat [59, 100].

Im Jahr 2002 wurde bei manchen Patienten in der kombinierten FDG-PET/CT Diagnostik, welche vor allem bei onkologischen Fragestellungen Anwendung findet, eine ausgeprägte Mehrspeicherung bzw. Verteilung des radioaktiven Zuckers ^{18}F -Fluordesoxyglucose in Fettgewebsarealen beobachtet. Die gesteigerte Zuckeraufnahme spricht für eine hohe metabolische Aktivität innerhalb der Fettdepots [58]. Zahlreiche Studien haben seither die Präsenz und Lokalisation von braunem Fett bei Erwachsenen mit Prävalenzen positiver FDG-PET-Scans zwischen 2,5% und 6,8% bestätigt [7, 31, 58, 128, 131]. Die auffälligsten Bereiche mit hohem Uptake werden beidseits cervical, supraclaviculär, axillär, paravertebral, mediastinal und subphrenisch beschrieben [31, 58, 72, 131, 188]. Aufgrund der symmetrischen Verteilung der Mehrspeicherung und der Tatsache, dass die Ausdehnung keinem CT-morphologisch eindeutig darstellbarem Organ bzw. Gewebe zugeordnet werden konnte, war dieser hohe Uptake nicht durch ein Tumorgeschehen oder durch entzündliche Veränderungen zu erklären. Da die Dichte dieser Regionen in den korrelierenden CT-Schnittbildern geringer war als die Muskeldichte, war auch die Theorie, dass es sich um unspezifische Muskelaktivität handeln könnte, sehr unwahrscheinlich (-250 bis -50 Hounsfield-Einheiten, entspricht der Fettgewebsdichte) [31, 135].

Seitdem die gesteigerte Stoffwechselaktivität in den Fettgewebsarealen nachgewiesen wurde und in Verbindung damit zahlreiche metabolische Einflüsse auf den Körper vermutet wurden, ist das braune Fettgewebe Gegenstand medizinischer und ernährungswissenschaftlicher Forschung. Dabei nehmen Tiermodelle (Mäuse, Ratten, etc.) einen hohen Stellenwert ein [19, 121]. Im Jahr 2009 wurde in drei unabhängigen Studien histologisch gesichert, dass es sich bei den symmetrisch angeordneten Arealen um braunes Fettgewebe handelt [31, 174, 177].



Abbildung 1: FDG-PET mit ausgeprägter Mehrspeicherung im braunen Fettgewebe

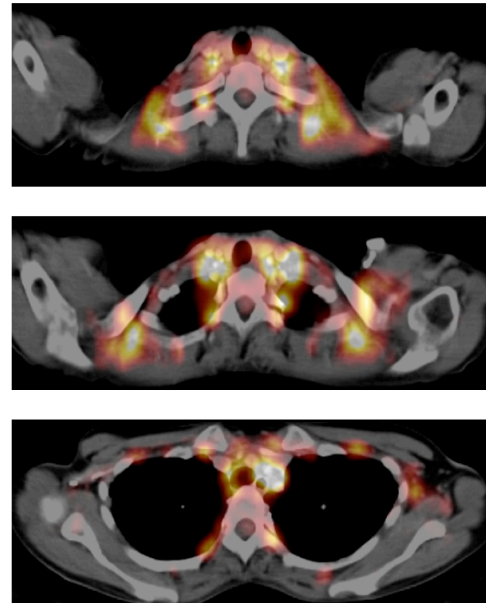


Abbildung 2: PET/CT, Axiale Schnitte mit BAT-Uptake cervical (oben), supraclaviculär (mittig) sowie paravertebral (unten)

1.2 Funktionsweise auf Zellebene

Das braune Fettgewebe besteht aus zahlreichen Fettzellen, sogenannte Adipozyten, die große Mengen an Lipiden in Fettvakuolen speichern [31, 150]. Durch die Lipolyse der Fettsäuren und den darauf folgenden metabolischen Prozessen in den Mitochondrien, könnte eine große Menge des universellen Energielieferanten ATP (Adenosintriphosphat) produziert werden [17, 38]. Die ATP-Synthese wird jedoch im braunen Fettgewebe durch ein spezifisches Protein (UCP1, siehe unten) in der inneren Mitochondrienmembran verhindert. Da somit die Energie, welche durch den Abbau der Lipide entstanden ist, nicht in ATP umgewandelt werden kann, wird die Energie in Form von Wärme freigesetzt [91, 106, 122]. Um den Prozess der Thermogenese genauer erläutern zu können, wird im Folgenden auf den Citratzyklus und die Abläufe in der Atmungskette näher eingegangen.

Im Rahmen der β -Oxidation sowie der Glykolyse werden Lipide und Glucose zu Acetyl-CoA abgebaut und dem Citratzyklus zur Verfügung gestellt. Dabei werden die Elektronentransporter NAD^+ und FAD zu NADH/H^+ und FADH_2 reduziert. Deren energiereiche Elektronen werden im nächsten Schritt der Atmungskette, welche aus vier Komplexen und der ATP-Synthase (auch als Komplex V bezeichnet) besteht, zur Verfügung gestellt. Die Komplexe enthalten diverse Eisenverbindungen. Durch Redox-Reaktionen mit dem enthaltenen Eisen werden die Elektronen an den Komplexen I und II aus dem Citratzyklus aufgenommen und an die darauf folgenden Komplexe III und IV übertragen. Diese schrittweise verlaufende Elektronenübertragung zwischen den Komplexen erfolgt über die Oxidation und Reduktion der Moleküle Ubichinon und Cytochrom c, welche in der inneren Mitochondrienmembran eingebettet sind. Am vierten Komplex erfolgt die Reduktion eines Sauerstoffmoleküls durch die Aufnahme der Elektronen. Dabei wird schließlich ein Wassermolekül generiert. Dieser Prozess wird oxidative Phosphorylierung genannt und ist für den hohen Sauerstoffbedarf der Zellen verantwortlich. Bei der schrittweisen Übertragung der Elektronen werden in den Komplexen I, III und IV Protonen von der Matrix in den intermembranösen Spalt der Mitochondrien transportiert. Es entsteht ein Protonengradient über der inneren Mitochondrienmembran. Um diesen Konzentrationsgradienten auszugleichen, können die Protonen über den fünften Komplex, der ATP-Synthase, wieder in die Matrix gelangen. Durch den Strom der Protonen durch die ATP-Synthase wird deren Energie genutzt, um aus Adenosindiphosphat (ADP) und organischem Phosphat ATP zu generieren. Dieser Prozess findet in fast allen Geweben des Körpers statt und gewährleistet die Versorgung mit Energie, um jegliche Stoffwechselfvorgänge anzutreiben [17, 93, 152, 178].

Das braune Fettgewebe verfügt über ein weiteres Protein in der inneren Mitochondrienmembran, das Entkopplungsprotein UCP1 (uncoupling protein 1). Dieses Protein fungiert als Protonenkanal, durch welchen die H^+ -Ionen von dem intermembranösen Spalt in die Matrix zurückströmen und somit den Konzentrationsgradienten ausgleichen können. Dadurch wird das energetische Potential des Gradienten nicht zur ATP-Bildung verwendet, sondern wird ausschließlich in Wärme umgewandelt [106, 122, 123, 160].

Betrachtet man das braune Fettgewebe lichtmikroskopisch, so weist es tatsächlich eine bräunliche Farbe auf. Dies ist auf die dichte Vaskularisation sowie dem hohen Mitochondriengehalt und dem damit verbundenen hohen Eisenanteil in der mitochondrialen Atmungskette zurückzuführen [93, 100].

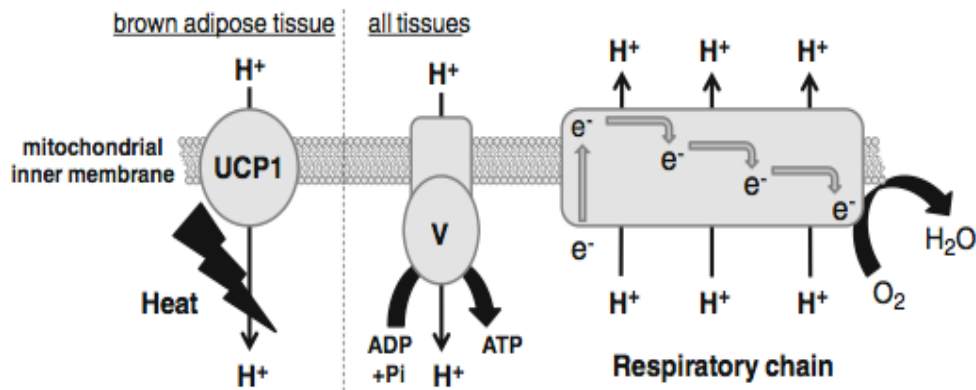


Abbildung 3: Aufbau der Atmungskette in der inneren Mitochondrienmembran

Quelle: Klingenspor, M., et al., Springer Science + Business Media, LLC, 2012. Chapter 3, p. 39-69, mit freundlicher Genehmigung [93])

1.2.1 Unterscheidung zwischen braunem und weißem Fettgewebe

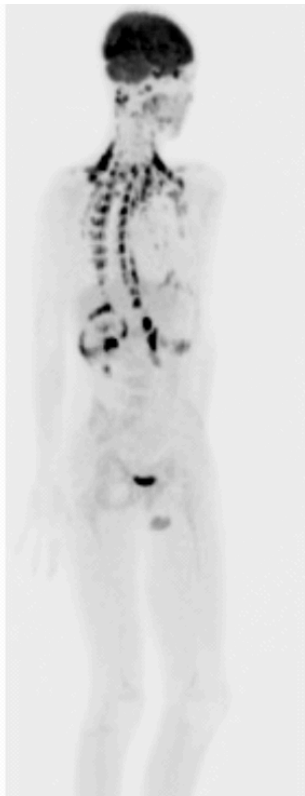


Abbildung 4: Anordnung des braunen Fettgewebes im PET-Scan

Zwischen beiden Arten des Fettgewebes bestehen deutliche Unterschiede, sowohl morphologisch als auch bezüglich deren Vorkommen und Funktion. Der Anteil an weißem Fettgewebe (white adipose tissue, WAT) steigt zunehmend mit dem Alter [21]. Hingegen ist braunes Fettgewebe (brown adipose tissue, BAT) eher bei jungen Menschen zu finden, wobei nicht nur Säuglinge, sondern auch Jugendliche und junge Erwachsene häufig einen beträchtlichen Anteil an BAT aufweisen [31, 190, 199]. Auch im Hinblick auf die Lokalisation lassen sich eindeutige Unterschiede zwischen BAT und WAT feststellen. Während sich mit zunehmender Nährstoffzufuhr das weiße Fettgewebe überwiegend subkutan und visceral ansammelt, findet man das braune Fettgewebe an den bereits erwähnten Stellen cervical, supraclaviculär, axillär, paravertebral, mediastinal und subphrenisch [21, 31, 58, 72, 128, 131]. Aufgrund der außergewöhnlichen Anordnung erinnert das Bild von aktivem braunen Fettgewebe in der PET-Diagnostik häufig an die Form eines Hummers (siehe Abbildung 4) [135].

Des Weiteren scheint das braune Fettgewebe eher bei Menschen mit niedrigem BMI aktiv zu sein. Kälte ist ein nachgewiesener BAT-Aktivator, was bei schlankeren Menschen mit wenig isolierendem weißem Fettgewebe zu stärker ausgeprägtem BAT führen könnte. Dem gegenübergestellt haben Menschen mit hohem BMI meist auch einen hohen Anteil an

subkutanem weißen Fettgewebe. Dies hat eine bessere Isolierung zur Folge, sodass weniger Wärme verloren geht und somit das braune Fettgewebe inaktiv bleiben oder sich sogar zurückbilden könnte. In diversen Studien wurde diesbezüglich eine inverse Korrelation zwischen BAT-Vorkommen und BMI nachgewiesen [31, 131, 151, 174, 180].

Der größte Unterschied zwischen braunem und weißem Fettgewebe findet sich in der Funktion. Das weiße Fettgewebe fungiert hauptsächlich als Lipidspeicher. Daher nimmt der Anteil an WAT mit der Menge an verzehrten fettreichen Speisen zu. Weiterhin ist es unter anderem durch die Freisetzung des sättigenden Hormons Leptin endokrin aktiv [41, 56].

Im Gegensatz dazu ist die Hauptfunktion des braunen Fettgewebes die Wärmeproduktion. Da die Wärme durch die Entkopplung der Atmungskette entsteht, spielt BAT auch eine erhebliche Rolle im Energiehaushalt. Demnach kann bei hoher Aktivität des braunen Fettgewebes ohne körperliche Betätigung Energie verbrannt werden [26, 148, 172, 173]. Zusammengefasst ist daher das braune Fettgewebe in gewisser Weise der Gegenspieler des weißen Fettgewebes.

Auch histologisch lassen sich einige prägnante Unterschiede zwischen BAT und WAT feststellen. Die weißen Fettzellen weisen meist einen großen Lipidtropfen auf, welcher fast das gesamte Zellvolumen ausfüllt. Die Zellorganellen liegen dabei randständig an die Zellmembran gedrängt. Braune Fettzellen hingegen enthalten eine Vielzahl an kleinen Fetttröpfchen. Aufgrund der multivakuolären Anordnung sind die Zellorganellen nicht randständig, sondern zwischen den Vakuolen gelegen. Wie bereits erwähnt, enthalten sie auch wesentlich mehr Mitochondrien als weiße Fettzellen, um ausreichend Energie für die Thermogenese bereitzustellen. Das dafür notwendige Protein UCP1 ist in kaum einem anderen Gewebe zu finden und stellt daher einen spezifischen Marker für BAT dar [19, 31, 144, 177, 199].

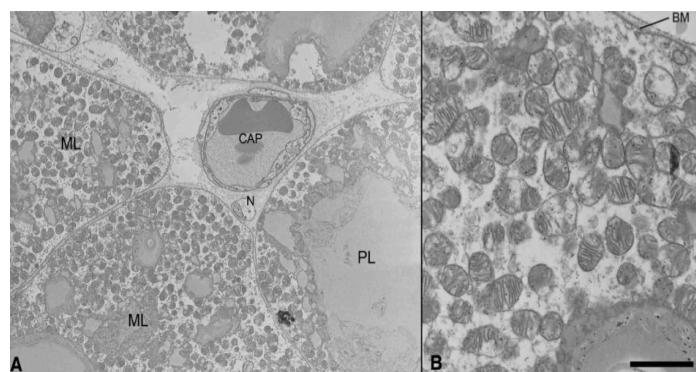


Abbildung 5: Elektronenmikroskopisches Bild brauner Fettzellen mit zahlreichen Mitochondrien. Kapillare (CAP), paucilokuläre (PL) und multilokuläre (ML) Fettzellen, Nerv (N) (Quelle: Zingaretti, M. C., et al., FASEB Journal, 2009. 23(9): p. 3113-20, mit freundlicher Genehmigung [199])

1.2.2 Immunhistochemie

Da UCP1 BAT-spezifisch ist, lässt sich das braune Fettgewebe in einem histologischen Schnitt durch immunhistochemische Verfahren gut identifizieren und darstellen. Bei diesem Verfahren werden spezifische Antikörper gegen ein gesuchtes Protein (in diesem Fall UCP1) auf die histologische Probe gegeben. Wenn das Protein in der Probe vorhanden ist, bleiben die Antikörper daran haften. Bei dem darauf folgenden Waschvorgang wird die Probe von nicht gebundenen Antikörpern gereinigt. Die gebundenen Antikörper werden durch das Auswaschen nicht entfernt. Als nächsten Schritt werden sekundäre Antikörper auf die Probe gegeben, welche nun gegen die bereits gebundenen Antikörper gerichtet und mit einem Enzym gekoppelt sind. Nach einem weiteren Waschvorgang werden die ungebundenen Antikörper wieder entfernt. Als letzten Schritt wird ein Substrat des angekoppelten Enzyms hinzugegeben. Durch die Umwandlung des Substrats entsteht ein Produkt, welches farblich sichtbar wird. Durch den beschriebenen Prozess können verschiedenste Proteine in Gewebeproben nachgewiesen werden [88].

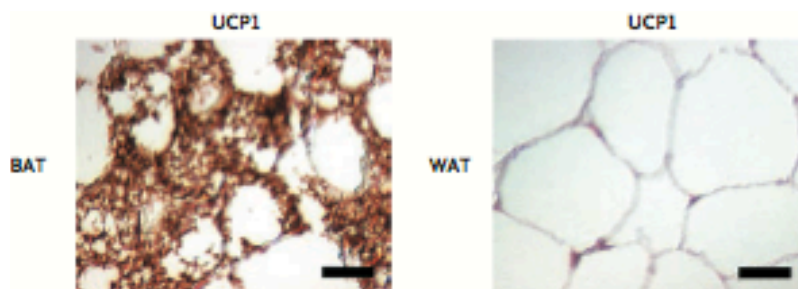


Abbildung 6: links immunhistochemischer Nachweis von UCP1 in BAT, rechts kein UCP1 Nachweis in WAT (Quelle: Virtanen, K. A., et al., The New England Journal of Medicine, 2009. 360(15): p. 1518-25, Copyright Massachusetts Medical Society, mit freundlicher Genehmigung [177])

1.3 Ursprung des braunen, weißen und beigen Fettgewebes

Die beiden bereits beschriebenen Fettgewebsarten unterscheiden sich nicht nur in deren Morphologie und Funktion. Sie stammen auch von unterschiedlichen Vorläuferzellen ab und entwickeln sich über zwei annähernd getrennte Zellreihen. Aus den mesenchymalen Stammzellen entwickeln sich über die Entwicklungsstufe der weißen Adipoblasten weiße Adipozyten [150]. Die BAT-Progenitorzellen weisen einen speziellen Faktor, den myogenen Faktor 5 (Myf5-positive Zellen), auf. Dieser Faktor ist typischerweise in Muskelzellen nachweisbar, weshalb sich die Vorläuferzellen nicht nur in braune Fettzellen, sondern auch in Skelettmuskelzellen ausdifferenzieren können [154, 170]. Ein wichtiger Schlüsselfaktor in der Genese typischer BAT-Charakteristika stellt der Transkriptionsfaktor PRDM16 (PR

domain containing 16) dar. PRDM16-positive Zellen aus der Myf5-positiven Zellreihe entwickeln die typischen BAT-Charakteristika, wohingegen PRDM16-negative Zellen zu Muskelzellen ausdifferenzieren [154, 155].

Neben den braunen und weißen Fettzellen existiert genau genommen noch eine weitere Zellreihe von Adipozyten. Dabei handelt es sich um beige Adipozyten (iBAT, inducible beige adipose tissue). Ein möglicher Erklärungsansatz für den Ursprung der beigen Fettzellen ist, dass die Zellen induzierbare braune Fettzellen darstellen, die sich im Rahmen eines externen Stimulus (z.B. chronischer Kältereiz) aus weißen Adipozyten entwickeln [11, 53, 65]. Nach neueren Erkenntnissen geht man jedoch davon aus, dass sich der überwiegende Anteil an beigem Fettgewebe durch de-novo-Differenzierung aus adipozytären Progenitorzellen entwickelt [181]. In Abbildung 7 ist zu erkennen, dass die Entstehung von beigen Adipozyten sehr heterogen ist. Ein Anteil beiger Fettzellen scheint sich in Folge eines Stimulus aus Myf5-negativen, PDGFR α -positiven mesodermalen Stammzellen zu entwickeln. Diese Stammzellen sind bipotent und können je nach Stimulus in weiße oder beige Adipozyten heranreifen (z.B. hochkalorische Nahrung induziert WAT-Genese, β -Agonisten induzieren iBAT-Genese) [102]. Eine kleine Subgruppe entwickelt sich aus Myh11-positiven (selektiver Marker für glatte Muskelzellen) Progenitorzellen [108]. Aber auch die zuvor erwähnte Transdifferenzierung aus adulten weißen Adipozyten sowie die Entstehung aus weißen Progenitorzellen wird weiterhin diskutiert (siehe Abbildung 7) [159]. Rosenwald et al. weist in seiner Studie nach, dass sich beige Fettzellen bei fehlender Stimulation in weiße Fettzellen umwandeln können. Diese Adipozyten sind in der Lage, bei Bedarf direkt in beige Adipozyten überzugehen und thermogenetisch aktiv zu werden [146].

Funktionell und anatomisch scheint bei maximaler Stimulation des beigen Fettgewebes kaum ein Unterschied zum braunen Fettgewebe nachweisbar zu sein. Allerdings sind bei beigen Fettzellen die Expression von UCP1 sowie der Gehalt an Mitochondrien deutlich stärker von externen Stimuli (Kälte, β -Agonisten, PPAR γ -Agonisten) abhängig als bei braunen Fettzellen. Zwar kann BAT ebenfalls in dessen Aktivität stimuliert und gehemmt werden, man geht jedoch davon aus, dass bei braunen Adipozyten die UCP1-Expression und andere BAT-Charakteristika auch bei fehlender Stimulation erhalten bleiben [132, 186].

Bezüglich der Lokalisation und Ausdehnung des induzierbaren beigen Fettgewebes ist man sich aktuell noch uneinig. Das interscapuläre braune Fettgewebe von Säuglingen ist mit hoher Wahrscheinlichkeit reines braunes Fettgewebe, welches sich im Laufe der kindlichen

Entwicklung zurückbildet [59, 104]. Die nachgewiesenen typischen BAT-Depots bei Erwachsenen scheinen allerdings einen hohen Anteil an beigem Fettgewebe aufzuweisen. Vor allem in den supraclaviculären Fettgewebsdepots ist in einigen Studien ein beträchtlicher Anteil an beigem Fettgewebe nachgewiesen worden [81, 157, 185]. In welchem Umfang das iBAT bezüglich der Thermogenese eine Rolle spielt und wie hoch dessen Anteil an thermogenetisch aktivem Fettgewebe ist, ist noch nicht gänzlich geklärt. Daher liegt der Fokus dieser Arbeit auf der Evaluation des braunen Fettgewebes. Viele Ergebnisse lassen sich wohl aufgrund der ähnlichen Morphologie und Funktion auf das iBAT übertragen.

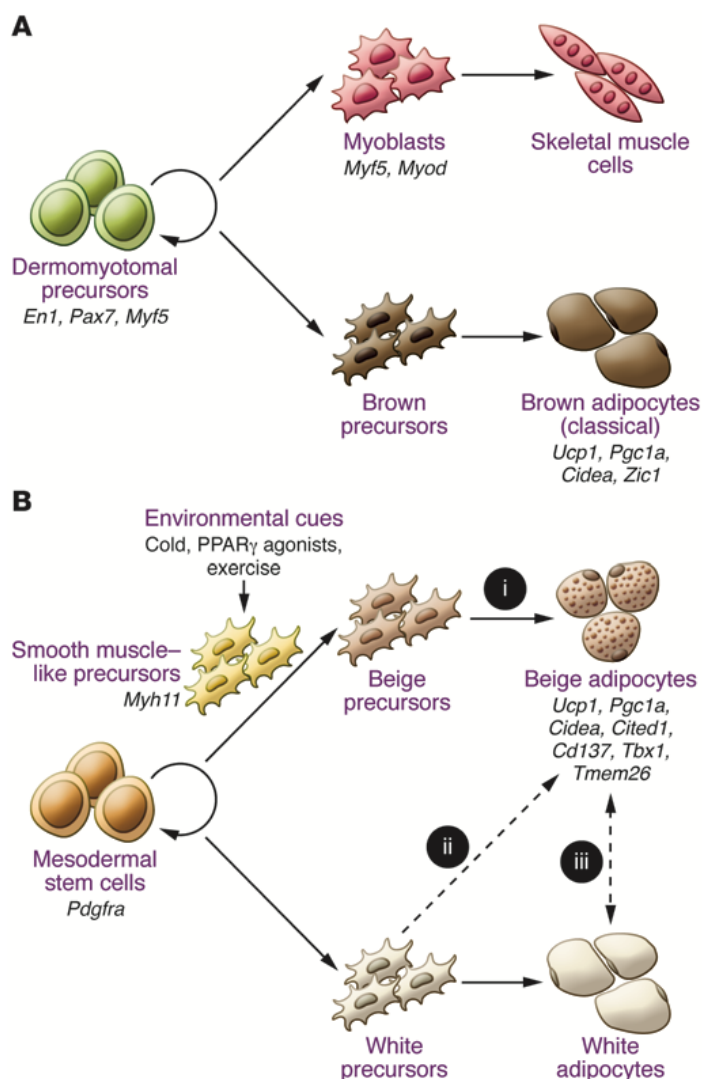


Abbildung 7: Differenzierung brauner, weißer und beiger Adipozyten.

A) BAT-Zellreihe

B) iBAT- und WAT-Zellreihen

Die Differenzierungswege ii und iii sind nicht eindeutig nachgewiesen (Quelle: Sidossis, L., et al., The Journal of Clinical Investigation, 2015. 125(2): p. 478-86, mit freundlicher Genehmigung [159])

1.4 Einflussfaktoren auf die BAT-Aktivität

Ein Kältestimulus scheint ein starker Aktivator des braunen Fettgewebes zu sein [75, 172, 174, 177]. Über Thermorezeptoren, welche zur Gattung der TRP-Kanäle gehören (transient receptor potential, z.B. TRP-M8), wird der Kältereiz erfasst [110]. Sensible Nervenfasern der Haut leiten das Signal über die Formatio reticularis in das präoptische Areal des rostralen Hypothalamus weiter. Dort werden inhibitorische Interneurone aktiviert, was zu einer verminderten Weiterleitung der inhibitorischen neuronalen Projektionen in den Hirnstamm führt. Aufgrund der nun reduzierten Neuronenhemmung in den Raphe-Kernen des Hirnstamms senden diese Neurone vermehrt sympathische Signale an das braune Fettgewebe, welches folglich aktiviert wird [8, 93, 116, 117, 120].

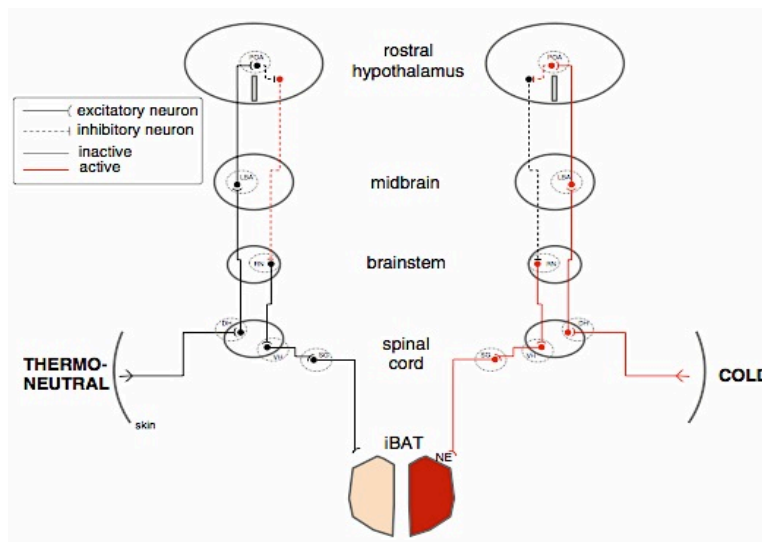


Abbildung 8:
BAT-Aktivierung durch einen Kältereiz (Quelle: Klingenspor, M., et al., Springer Science + Business Media, LLC, 2012. Chapter 3, p. 39-69, mit freundlicher Genehmigung [93])

Des Weiteren können Fettzellen vermutlich auch über membranständige TRP-Kanäle stimuliert werden. Dies wird im Rahmen der Transdifferenzierung von weißen zu beigen Fettzellen diskutiert. Rossato et al. legt in seiner Studie dar, dass weiße Fettzellen zur Expression von TRP-M8-Kanälen befähigt sind und durch TRP-M8-Rezeptoragonisten wie Menthol und Icillin zu beigen Fettzellen transdifferenzieren können [147].

Die Aktivierung des braunen Fettgewebes durch das sympathische Nervensystem erfolgt über den Neurotransmitter Noradrenalin. Dieser bindet an adrenerge G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, woraufhin über second messenger-Wege das braune Fett aktiviert wird (siehe Abbildung 9) [93, 96]. Dabei wird zwischen schnellen und langsamen Aktivierungswegen unterschieden.

Bei der schnellen Aktivierung wird über den G-Protein-gekoppelten Rezeptor die Adenylatzyklase aktiviert, welche Adenosinmonophosphat (AMP) in cyclisches AMP (cAMP) umwandelt. cAMP aktiviert wiederum das Enzym Proteinkinase A (PKA).

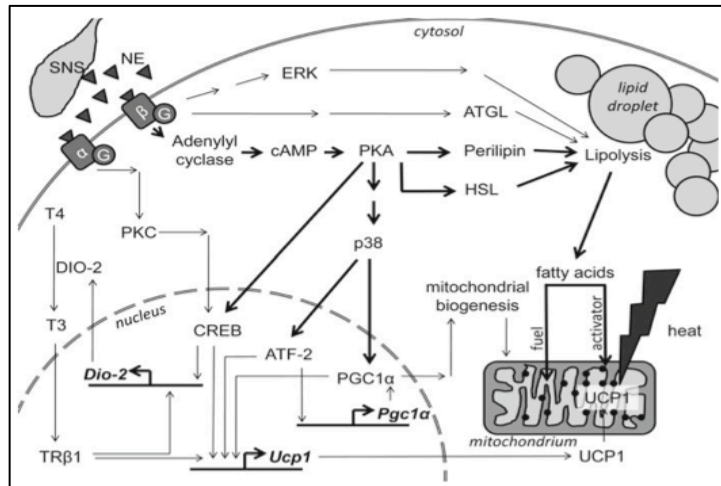


Abbildung 9: Aktivierungswege des braunen Fettgewebes
 (Quelle: Klingenspor, M., et al., Springer Science + Business Media, LLC, 2012. Chapter 3, p. 39-69, mit freundlicher Genehmigung [93])

Über weitere Enzyme treibt die PKA die Lipolyse der gespeicherten Fette an und stellt somit vermehrt Fettsäuren als Aktivatoren und Energielieferanten für die Thermogenese zur Verfügung [69, 93, 96, 198].

Der langsame Aktivierungsweg erfolgt über die Aktivierung diverser Gensequenzen durch Transkriptionsfaktoren. Diese Sequenzen werden folglich in Proteine übersetzt, welche wichtige Faktoren für die Vermehrung der Mitochondrien (z.B. Pgc1α) oder für den eigentlichen Vorgang der Thermogenese (z.B. UCP1) darstellen [45, 140, 145]. Der langsame Aktivierungsweg kann sowohl durch das Enzym PKA als auch durch Schilddrüsenhormone aktiviert werden, weswegen auch die Schilddrüsenfunktion bei der BAT-Regulation eine Rolle spielt [15, 33, 52, 93].

Neben der Außentemperatur wurden noch weitere externe Einflussfaktoren gefunden. Insbesondere bestimmte Medikamente nehmen dabei einen wichtigen Stellenwert ein. Es wurde in Studien gezeigt, dass Benzodiazepine und Betablocker einen hemmenden Einfluss auf das braune Fettgewebe haben [12, 49, 78]. Auch von diversen Narkotika wie Isofluran oder Halothan wird dieser Effekt vermutet [125]. Stimulierend auf die BAT-Aktivität wirken Dinitrophenol oder die Einnahme von Schilddrüsenhormonen [18, 82, 97]. Aufgrund der Kenntnis über die sympathische Innervation des braunen Fettgewebes sollten auch diverse Sympathomimetika einen stimulierenden Effekt haben. Die Daten bisheriger Studien sprechen jedoch nicht eindeutig dafür [30, 37]. Als weiterer Aktivator wurde der schärfende Stoff Capsaicin identifiziert. Ähnlich wie bei einem Kältestimulus werden über diese Substanz TRP-Kanäle aktiviert, wodurch das sympathische Nervensystem das braune Fett stimuliert [86, 189].

1.5 Aktueller Stand der Wissenschaft

Zusammenfassend wurde in den Studien der letzten Jahre festgestellt, dass das braune Fettgewebe nicht nur das gespeicherte Fett abbaut, sondern auch Lipide aus dem Blut herausfiltert, um sie zur Wärmeproduktion zu nutzen. Diese lipidsenkende Wirkung beeinflusst positiv die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen [13, 168]. Des Weiteren konnte man auch einen tendenziell geringeren Glucose- und Insulinspiegel bei Patienten mit einem hohen Anteil an aktivem braunen Fettgewebe nachweisen. Daher wird vermutet, dass eine hohe BAT-Aktivität auch einen positiven Einfluss auf den Zuckerstoffwechsel hat [26, 31, 128]. In einer weiteren Studie wurde eine sehr hohe Potenz des braunen Fettgewebes bezüglich der Energieverbrennung festgestellt. Es wird angenommen, dass nur 50 g braunes Fett bei maximaler Aktivität bereits 20% unserer basalen metabolischen Rate ausmachen kann [148].

1.6 Hypothesen und Therapiestrategien

Aufgrund der zahlreichen Erkenntnisse über die Funktion des braunen Fettgewebes wurden in den letzten Jahren einige Hypothesen aufgestellt, wie man sich die gewonnenen Informationen in der Medizin zunutze machen könnte. Bisher wurden noch keine Therapiestrategien routinemäßig angewendet, es gibt jedoch einige zuversichtliche Ideen im Hinblick auf die Behandlung von metabolischen Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus, welche in den folgenden Absätzen genauer erläutert werden.

Zum einen wird darüber diskutiert, ob man sich die mit Hilfe einer medikamentösen BAT-Aktivierung resultierenden Fettverbrennung zunutze machen kann. Dadurch wäre es möglich, übergewichtige Menschen durch die medikamentöse Stimulation des braunen Fettgewebes in der Gewichtsreduktion zu unterstützen. Zahlreiche Studien haben nachgewiesen, dass vor allem Menschen mit höherem BMI einen geringeren BAT-Anteil aufweisen [31, 151, 174, 199]. Demzufolge würden Übergewichtige von Medikamenten profitieren, welche das braune Fett nicht nur stimulieren, sondern auch rekrutieren könnten. Als positiver Nebeneffekt könnten zudem die Blutfett- und Blutzuckerwerte günstig beeinflusst werden. Somit würden auch Diabetiker und Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risikoprofil von solch einer medikamentösen Therapie profitieren [13, 26, 168].

Als potentielle Wirkstoffe könnten dabei β -Sympathomimetika eine Rolle spielen, da sie durch die Bindung an BAT-spezifische β_3 -adrenerge Rezeptoren das braune Fettgewebe stimulieren. Viele Sympathomimetika beeinflussen jedoch aufgrund einer geringen

Rezeptorspezifität auch andere adrenerge Rezeptoren, was zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Bluthochdruck oder Tachykardie führen kann [37, 96, 105].

Ein weiterer Wirkstoff zur BAT-Stimulation ist Dinitrophenol, welches bereits kurzzeitig in den 1930er Jahren vor allem in der USA Anwendung fand. Es wirkt als Ionenkanal ähnlich wie UCP1 und führt zu einer Entkopplung der Atmungskette. Da es jedoch unter Anwendung dieses Medikaments zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Hyperthermie und Tachykardie kam, wurde es 1938 wieder vom Markt genommen [54, 82, 166].

Capsaicin, das Alkaloid der Chillischoten, kann über TRP-V1-Kanäle ebenfalls die BAT-Aktivität steigern [86, 191]. Durch dessen Schärferreiz ist jedoch Capsaicin nicht therapeutisch einsetzbar. Allerdings wurde in einigen Studien nachgewiesen, dass der gleiche Effekt auch mit nicht-scharfen Capsaicin-Analoga, sogenannten Capsinoiden, auslösbar ist [126, 189].

Eine weitere therapeutische Strategie wäre eine Stammzelltherapie. Dabei werden mesenchymale Stammzellen gewonnen und zu braunen Fettzellen herangezüchtet. Diese gewonnenen Adipozyten können daraufhin den Stammzellspendern wieder implantiert werden. Ein anderes Verfahren wäre die Transplantation von BAT-Depots [34, 40, 85, 192]. Diese beiden recht drastischen Therapieansätze erscheinen jedoch zur Gewichtsreduktion und positiven Beeinflussung des Stoffwechsels etwas zu abwegig.

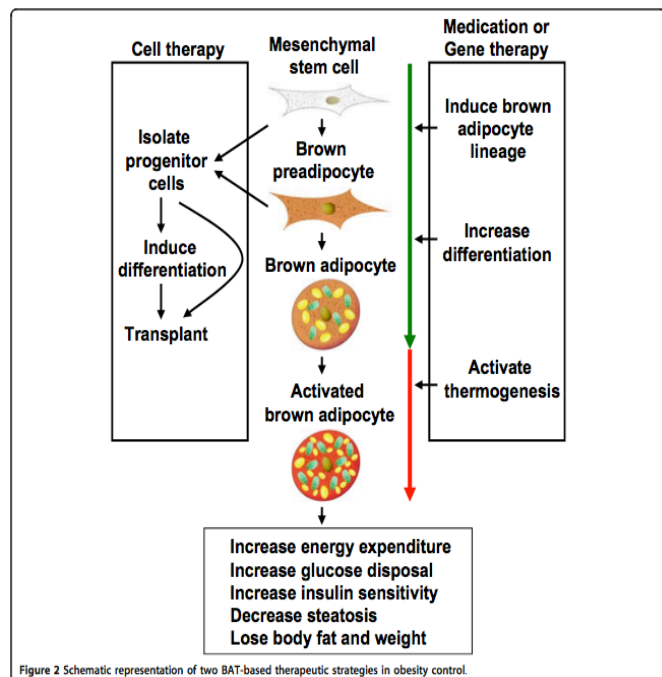


Abbildung 10: Therapeutische Optionen des braunen Fettgewebes als positiver Einflussfaktor bei metabolischen Erkrankungen (Quelle: Yao, X., et al., Cell & Bioscience, 2011. 1: p. 35, mit freundlicher Genehmigung [187])

Schlussendlich wäre vermutlich eine der einfachsten und nebenwirkungsärmsten Methoden, die BAT-Thermogenese zu stimulieren, eine ausgiebige Konfrontation mit Kältereizen, zum Beispiel mit einer Besichtigung der Nordlichter oder einem gesunden Eisbad.

1.7 Molekulare Bildgebung

Im Laufe der letzten Jahrzehnte kam es zu einer bedeutsamen Weiterentwicklung der bildgebenden Diagnostik. Durch die Einführung der Positronenemissionstomographie war es erstmals möglich, nicht-invasiv Informationen über Körperfunktionen zu erhalten. Das Radionuklid ^{18}F -FDG nimmt dabei eine zentrale Rolle in der nuklearmedizinischen Diagnostik ein. Körperzellen benötigen zur Energieerzeugung und zum Erhalt der Stoffwechsellistung Glucose und nehmen dieses je nach Bedarf in die Zelle auf. Mit Hilfe des radioaktiv markierten Zuckers ^{18}F -FDG ist es möglich, Stoffwechselfunktionen im Körper quantitativ darzustellen und je nach Stärke der FDG-Aufnahme einen pathologisch gesteigerten oder verminderten Stoffwechsel nachzuweisen [66, 67, 74, 162]. Durch die Kombination der PET mit anderen bildgebenden Komponenten wie CT oder MRT ist es möglich, diese Stoffwechseleränderungen einer anatomischen Region exakt zuzuordnen [3, 14, 83]. Mit der Entwicklung weiterer radioaktiver Tracer wie ^{68}Ga -PSMA oder ^{68}Ga -DOTATOC konnten zudem zelluläre Eigenschaften auf molekularer Ebene visuell nachgewiesen werden (siehe unten). Zusammenfassend ist es durch die Anwendung radioaktiver Tracer in der Nuklearmedizin möglich, neben Körperstrukturen auch funktionelle bis hin zu molekulare Eigenschaften der Körperzellen nicht-invasiv darzustellen. Im Folgenden wird auf die vielseitigen Möglichkeiten der PET-Nutzung eingegangen.

1.8 PET/CT und PET/MRT in der klinischen Anwendung

Die PET/CT (Positronenemissionstomographie/Computertomographie) als diagnostisches Verfahren in der Nuklearmedizin findet bei vielen unterschiedlichen Fragestellungen Anwendung. Die Hauptindikation für eine PET/CT-Untersuchung ist die Metastasensuche im Rahmen von Staginguntersuchungen onkologischer Patienten [4, 10]. Auch beim CUP-Syndrom (cancer of unknown primary) ist diese Untersuchungsmethode von Vorteil. Dabei ist eine onkologische Erkrankung nur durch eine Metastase diagnostiziert worden, dessen Ursprung noch ungeklärt ist. Mit Hilfe der PET-Untersuchung können mögliche Primärherde durch einen erhöhten Glucoseuptake lokalisiert werden [46, 98]. Weitere Indikationen im onkologischen Bereich sind Stadieneinteilungen (z.B. bei Lymphomen) oder die Verlaufskontrolle nach therapeutischen Interventionen (z.B. Chemotherapie) [2, 32, 80]. Der am häufigsten verwendete Tracer bei onkologischen Fragestellungen ist wie bereits erwähnt ^{18}F -FDG. Für das Prostatakarzinom wird das an Prostatazellen bindende ^{68}Ga -PSMA angewendet [9, 39]. Bei neuroendokrinen Tumoren wird der Tracer ^{68}Ga -

DOTATOC injiziert, welcher an Somatostatin-Rezeptoren bindet [68]. Dadurch kann die Ausdehnung und Metastasierung der Tumoren sichtbar gemacht werden.

Ein weiteres Anwendungsgebiet der PET/CT-Diagnostik stellt die Kardiologie dar. Mit Hilfe unterschiedlicher radioaktiver Tracer kann sowohl die Perfusion ($^{13}\text{N-NH}_3$) als auch die Vitalität ($^{18}\text{F-FDG}$) von Herzmuskelgewebe beurteilt werden. Diese Untersuchung ist bei der Frage nach vitalem Gewebe im Falle eines koronaren Verschlusses von großer Bedeutung. Wenn nicht mehr perfundierte Myokardareale (fehlende $^{13}\text{N-NH}_3$ -Anreicherung) einen gesteigerten Glucose-Uptake aufweisen, ist dies ein Hinweis für noch vitales Gewebe (hibernating myocardium, „Winterschlaf“ haltendes Myokardgewebe). In diesem Fall profitiert der Patient von einer revaskularisierenden Therapie (z.B. Stenteinlage, Bypass) [79, 153].

Auch bei neurologischen Fragestellungen wird die PET häufig angewendet. Bei der Frage nach einer möglichen Demenzerkrankung kann mittels $^{18}\text{F-FDG}$ die Glucosespeicherung in den Nervenzellen erfasst werden. Bei geringem Uptake und somit geringer metabolischer Aktivität in bestimmten Hirnarealen ist eine Demenz wahrscheinlich. Je nach Muster der verminderten Glucosespeicherung kann auf diverse Demenzformen geschlossen werden [66, 67]. Der Tracer $^{18}\text{F-FET}$, eine radioaktiv markierte Aminosäure, wird hingegen bei hirneigenen Tumoren eingesetzt. Die Aminosäuren werden von gesunden Nervenzellen kaum aufgenommen. Neu gebildete Tumorgefäße besitzen jedoch keine funktionstüchtige Blut-Hirn-Schranke, sodass sich hier die Aminosäuren im Tumor anreichern können. Zudem exprimieren Tumorzellen vermehrt Aminosäuretransporter, um sie aufgrund des gesteigerten Stoffwechsels als Substrate nutzen zu können [60, 182].

Radiopharmakon	Halbwertszeit	Anwendungsgebiete
$^{18}\text{F-FDG}$	110 min	Darstellung Zuckerstoffwechsel, v.a. Tumore, Demenz, Myokardvitalität
$^{18}\text{F-FET}$	110 min	Hirntumore
$^{68}\text{Ga-PSMA}$	68 min	Prostatakarzinom
$^{68}\text{Ga-DOTATOC}$	68 min	Neuroendokrine Tumore
$^{13}\text{N-NH}_3$	10 min	Myokardperfusion

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten Radiopharmaka und deren Anwendungsgebiete

Neben dem PET/CT-Verfahren ist im Klinikum rechts der Isar auch eine PET/MRT (Positronenemissionstomographie/Magnetresonanztomographie) im Einsatz. Ein maßgeblicher Vorteil dieser Untersuchungsmethode ist die deutlich geringere Strahlenbelastung im Vergleich zur PET/CT, nämlich lediglich die Belastung durch den injizierten Tracer. Dies spielt vor allem bei der Verlaufskontrolle von onkologischen Erkrankungen im Kindesalter eine Rolle. Des Weiteren können mit der Magnetresonanztomographie das Gehirn und die Weichteile deutlich besser beurteilt werden als mit der Computertomographie, was bei der Diagnostik von intrakraniellen Prozessen und Weichteiltumoren von Vorteil ist. Nachteilig in der PET/MRT-Diagnostik ist die längere Untersuchungsdauer (ca. 40 min) und die eingeschränkte Darstellbarkeit der Lunge [3, 83].

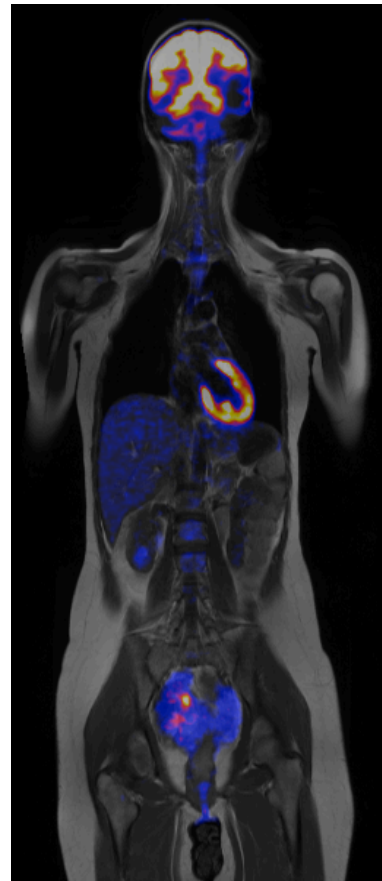


Abbildung 11: coronares PET/MRT-Schnittbild

2 Zielsetzung

In den letzten Jahren nahm das Interesse für das braune Fettgewebe und dessen metabolische Auswirkungen auf den menschlichen Körper stetig zu. Es wurden bereits zahlreiche Studien über die Funktionsweise und die mögliche Beeinflussbarkeit des braunen Fettgewebes veröffentlicht, um zukünftig diese Erkenntnisse zur Therapie metabolischer Erkrankungen nutzen zu können.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Charakterisierung des braunen Fettgewebes hinsichtlich dessen Aktivität und Ausdehnung beim Erwachsenen in der FDG-PET-Diagnostik. In diesem Zusammenhang wurden ebenso gewisse Eigenschaften BAT-positiver Patienten, wie deren Diagnosen, Laborwerte sowie die Medikamenteneinnahme untersucht, um mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren. Aufgrund der großen Anzahl an PET-Scans, welche pro Jahr in der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München generiert werden, konnte ein großes Patientenkollektiv erstellt werden. Die Patienten in dieser Gruppe (Fallgruppe) weisen alle eine unterschiedlich starke Anreicherung sowie Verteilung des Tracers FDG im braunen Fettgewebe auf. Das Kollektiv wurde mit Hilfe der bereits vorliegenden elektronischen Patientenakten retrospektiv untersucht und in Bezug auf bestimmte Charakteristika mit einer Kontrollgruppe verglichen. Da in mehreren Studien nachgewiesen wurde, dass Frauen sowie junge Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von braunem Fettgewebe aufweisen, wurden die Patienten der Kontrollgruppe nach Alter und Geschlecht gematched [31, 72, 131, 135].

Die Auswertung der Intensität der Tracerspeicherung (SUV) sowie des Volumens der Fettgewebsdepots erfolgte mit Hilfe des Programms Syngo (Siemens). Dies ermöglichte eine objektive Beschreibung des braunen Fettgewebes und eine bessere Vergleichbarkeit mit diversen Charakteristika der Patienten. Durch die Untersuchung der Lokalisation und der Stoffwechselintensität des aktiven braunen Fettgewebes und den Vergleich mit diversen Blutwerten, konstitutionellen sowie äußeren Faktoren, war eine genaue Evaluation von Einflussfaktoren möglich. Des Weiteren wurden eigene klinische Ergebnisse mit bereits deklarierten Zusammenhängen aus verschiedenen Studien verglichen und ausgewertet.

3 Material und Methoden

3.1 Allgemeine Datenerfassung

Als Untersuchungszeitraum wurde das Jahr von September 2011 bis August 2012 gewählt. Es wurden alle ärztlichen Befunde von PET/CT- oder PET/MRT-Scans anhand eines Suchalgorithmus auf die Erwähnung von nachweisbarer Aktivität im braunem Fettgewebe überprüft sowie die Bilddateien ausgewertet. Von ca. 3000-4000 jährlichen Untersuchungen wurden nur Scans berücksichtigt, in denen alle typischen BAT-Lokalisationen sichtbar waren. Daher wurden alle PET-Scans des Gehirns und alle Scans, in denen andere Tracer als FDG verwendet wurden, bei der Datenakquirierung nicht mit berücksichtigt. Daraus ergab sich eine Gesamtheit von 1644 Patienten mit insgesamt 2854 Untersuchungen. In diesem Patientenpool konnten 81 Patienten mit aktivem braunem Fettgewebe identifiziert werden.

Die Befunde der 81 Patienten wurden auf relevante Informationen durchsucht und die Datensätze der Scans zur eigenständigen Befundung in Bezug auf die Lokalisation und Aktivität des braunen Fettgewebes anonymisiert aus dem elektronischen Archiv geladen. Es erfolgte sowohl eine rein subjektive (Visuelle Scores, siehe unten) als auch objektive Charakterisierung (SUV und Volumenmessung, siehe unten) der BAT-Depots.

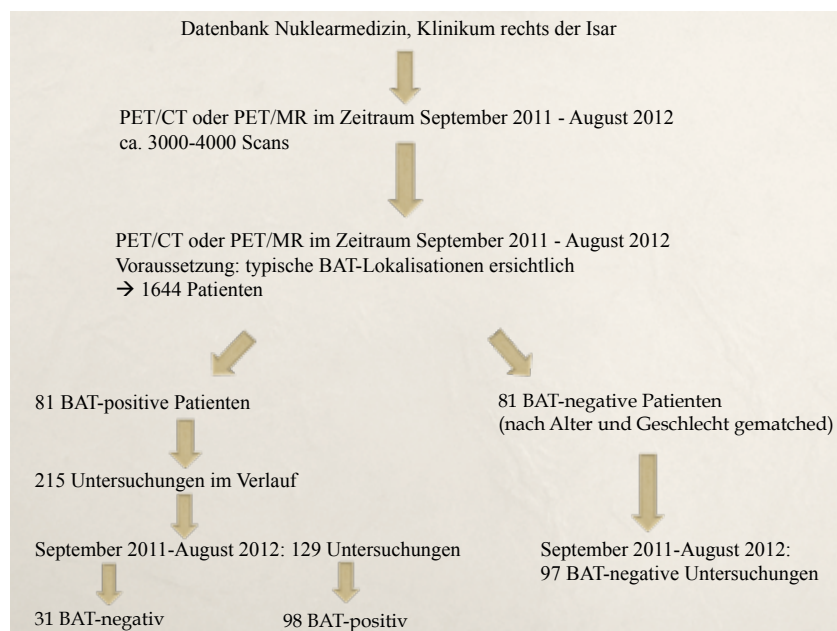


Abbildung 12: Vorgang der Datenakquirierung

Mit Hilfe der zur Verfügung stehenden elektronischen Patientenakten und Archiven (SAP, gapit, PACS) konnten potentielle Einflussgrößen auf die Ausprägung der BAT-Aktivität (Geschlecht, Alter, Diagnose, Monat der Untersuchung, Außentemperatur, Größe, Gewicht, BMI, Blutzucker, Kreatinin und TSH) genauer untersucht werden. Auch die Einnahme von Tranquilizern (z.B. „Tavor“) zur Beruhigung vor dem Scan sowie die regelmäßige Einnahme anderer Medikamente wurden erfasst. Aus Datenschutzgründen wurde jedem Patienten eine Identifikationsnummer zugewiesen, sodass die Auswertung der Daten anonymisiert erfolgte. Alle Patienten, welche eine bildgebende Untersuchung erhalten haben, unterzeichneten eine Einverständniserklärung zur Datenverarbeitung.

3.2 Studiendesign und -ablauf

Die 81 BAT-positiven Patienten wurden der Fallgruppe zugewiesen und hatten innerhalb des Untersuchungsjahres 129 Untersuchungen, von denen 98 BAT-positiv waren. Insgesamt hatten die Patienten der Fallgruppe während ihres gesamten Krankheitsverlaufs, also auch außerhalb des untersuchten Zeitraumes, 215 Scans (siehe Abbildung 12).

Zu jedem Patienten der Fallgruppe wurde ein Patient mit gleichem Alter und Geschlecht nach einem Zufallsalgorithmus aufgesucht, in dessen bisherigen Untersuchungen kein braunes Fett nachgewiesen wurde, und der Kontrollgruppe zugewiesen. Im Untersuchungszeitraum hatten diese 81 Patienten 97 PET-Untersuchungen.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Fallgruppe beinhaltet nur Patienten, die zwischen September 2011 und August 2012 einen PET-Scan erhalten haben, bei welchem ein gesteigerter Traceruptake im braunen Fett sichtbar war. Dabei wurde auf die typischen bereits genannten BAT-Depots geachtet. Alle Untersuchungen, die nur Regionen außerhalb dieser Depots darstellen, beispielsweise ein ^{18}F -FDG-PET-Scan des Schädels, wurden aus dem Pool ausgeschlossen. PET-Scans mit der Verwendung anderer Tracer als ^{18}F -FDG wurden ebenfalls nicht verwendet. Als Beispiel sei hier die Untersuchung der Myokardperfusion Hilfe von ^{13}N - NH_3 genannt. Die metabolische Aktivität des braunen Fettgewebes kann in solchen Scans nicht dargestellt werden. Auch Vitalitätsuntersuchungen des Myokards mittels ^{18}F -FDG-PET wurden ausgeschlossen, da sie nur potentielles mediastinales Fettgewebe darstellen und somit nicht alle typischen BAT-Depots abbilden.

3.4 Verwendete Software

Mit Hilfe der Software OsiriX (Version OsiriX v.5.6 32-bit, auf einer Mac OSX Plattform) wurden die BAT-Depots in visuelle Scores eingeteilt sowie die BAT-Verteilung untersucht. Die quantitative und deutlich objektivere Beschreibung von Verteilung und Intensität des braunen Fettgewebes erfolgte über das Befundungs-Programm Syngo (Siemens AG, syngo MultiModality Workplace, Version VE36A). Mit Hilfe der Programme gapit, (i-SOLUTIONS Health GmbH, Version 3.0.121.0-X-33.0.8922.0), SAP (SAP AG, SAP ERP Central Component, Release 6.0, SP15) und PACS (Sectra AB, Sectra Workstation ID S7, Version 17.1.18.3596) wurden die Krankenakten aller Patienten der Fall- und Kontrollgruppe analysiert und mögliche Einflussgrößen, die standardmäßig bei jeder PET/CT-Untersuchung erfasst werden, dokumentiert. Die Ergebnisauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 22). Die Graphiken wurden mit mittels SPSS und Excel (Microsoft Excel für Mac 2011, Version 14.4.9) erstellt.

3.5 Bildgebung

3.5.1 FDG: Definition und Synthese

2-¹⁸F-2-desoxy-D-glucose ist eines der am häufigsten verwendeten Radiopharmaka in der Nuklearmedizin und reichert sich speziell in Regionen mit hoher Stoffwechselaktivität an. Nach der Aufnahme in die Zellen wird das veränderte Zuckermolekül durch das Enzym Hexokinase zu 2-¹⁸F-2-desoxy-D-glucose-6-phosphat umgewandelt. In Folge dessen kann das Radiopharmakon die Zelle nicht mehr verlassen. Durch die veränderte chemische Konfiguration des radioaktiv markierten Zuckers steht es für die weitere Verstoffwechslung nicht mehr zur Verfügung und akkumuliert (metabolic trapping) [47, 179]. Der Zerfall des Tracers in den angereicherten Arealen wird vom Positronenemissionstomographen detektiert. In den 60er Jahren hat man 2-desoxy-D-glucose bereits als Chemotherapeutikum verwendet, da es sich in Zellen mit einer gesteigerten Stoffwechselaktivität (vor allem Tumorzellen) anreichert und nicht mehr weiter metabolisiert wird. Dadurch war der Zellstoffwechsel der Tumorzellen blockiert [99].

Da ¹⁸F-FDG eine kurze Halbwertszeit von ca. 110 min hat, erfolgt die Tracer-Herstellung in den meisten Kliniken, so auch in der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar, unmittelbar vor Ort. Zunächst wird in einem Zyklotron das radioaktive Isotop ¹⁸F hergestellt. Dabei wird Wasser, welches mit dem Sauerstoffisotop ¹⁸O angereichert ist (H₂¹⁸O), mit hochenergetischen Protonen beschossen. In der darauf folgenden Kernreaktion

entsteht durch Aufnahme eines Protons und Abgabe eines Neutrons das Fluorisotop ^{18}F . Das gewonnene Fluorid liegt zunächst in wässriger Lösung vor. Mit Hilfe von Kaliumcarbonat, Kryptofix 2.2.2. als Katalysator und Acetonitril wird das Fluorid aus dem ^{18}O -angereicherten Wasser freigesetzt. In den darauffolgenden Reaktionen erfolgt die Bindung des radioaktiven Isotops an das Trägermolekül. Als Vorläufermolekül für FDG wird meist Acetyl-geschütztes Mannose-triflat (1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-trifluormethansulfonyl- β -D-manno-pyranose) verwendet. Die Triflat-Gruppe (trifluormethansulfonyl-Gruppe) des Zuckermoleküls wird bei der nukleophilen Substitution durch das Fluorid-Ion ersetzt. In der nachfolgenden Reaktion werden mittels NaOH die Acetyl-Gruppen hydrolytisch abgespalten. Das Endprodukt dieser Reaktionen ist 2- ^{18}F -2-desoxy-2-D-glucose [57, 87, 194].

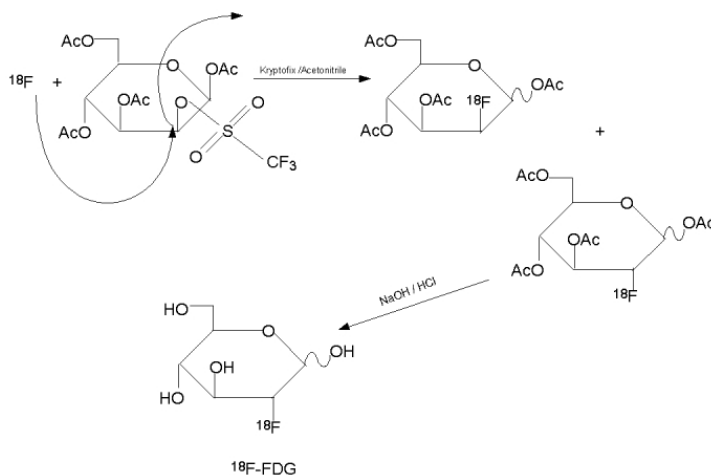


Abbildung 13: FDG-Synthese anhand chemischer Strukturformeln (Quelle: Yu, S., Biomedical Imaging and Intervention Journal, 2006. 2(4): p. e57, mit freundlicher Genehmigung [194])

3.5.2 PET/CT

Das PET/CT-Verfahren vereint zwei unterschiedliche Untersuchungsmethoden. Die PET generiert Schnittbilder zur Darstellung funktioneller und molekularer Eigenschaften, wohingegen mittels CT die Anatomie bzw. Morphologie der Organe erfasst wird. Durch die unterschiedliche Funktionsweise der beiden Untersuchungsverfahren, sehen die erstellten Schnittbilder von derselben Körperregion ungleich aus. Da die beiden Scans unmittelbar nacheinander erfolgen und der Patient während der Untersuchung nicht bewegt wird, können im Nachhinein die PET- und CT-Schnittbilder fusioniert werden. Dadurch ist es möglich, Bereiche mit auffälligem Metabolismus in der PET-Untersuchung einer bestimmten Körperregion auf den CT-Schnittbildern zuzuordnen. Die genaue Funktionsweise der beiden Untersuchungsmethoden wird im Folgenden näher erläutert.

Die PET basiert auf der Detektion radioaktiv markierter Substanzen (Tracer), die vor der Untersuchung intravenös injiziert werden. Bei den Tracern handelt es sich meist um Moleküle, die in ähnlicher Konfiguration physiologisch im Körper vorkommen und sich je nach Art des Tracers in unterschiedlichen Körperregionen anreichern. Die Moleküle enthalten dabei ein radioaktives Isotop, welches beim Zerfall Positronen (β^+ -Strahlung) emittiert. Die Positronen reagieren daraufhin mit den negativ geladenen Elektronen des umliegenden Gewebes. Diese Reaktion wird Annihilation (Paarvernichtung) genannt und beschreibt die Umwandlung zweier entgegengesetzt geladener Elementarteilchen in zwei Photonen (γ -Strahlung), die sich exakt im 180° -Winkel vom Entstehungsort aus mit immer gleicher Energie (jeweils 511 keV) voneinander entfernen. Die Photonen werden daraufhin von Detektoren, welche ringförmig um den Patienten angeordnet sind, erfasst. Nach dem Prinzip der Koinzidenz kann durch die Detektion der Photonen an zwei genau gegenüberliegenden Stellen auf den Ursprungsort und somit auf den Ort der Traceranreicherung zurückgeschlossen werden [109, 136]. Durch Absorption und Streuung der Photonen bei Durchwanderung des Körpers kann die Bildqualität negativ beeinträchtigt sowie die Intensität der Tracerspeicherung verfälscht werden. Deshalb erfolgt zur Bildrekonstruktion eine Schwächungskorrektur mit Hilfe der CT-Schnittbilder oder einer Referenzquelle [89, 90].

Im Klinikum rechts der Isar werden zur Erfassung der Photonen LSO-basierte PET-Detektoren (LSO=Lutetiumoxyorthosilicat) verwendet. Der Vorteil dieses Detektormaterials ist das kleine Koinzidenzfenster, wodurch die Rate an Zufallskoinzidenzen reduziert werden kann. Nach Eintreffen der Photonen auf die Detektoren wird das Signal mit Hilfe von Photomultipliern verstärkt. Die erfassten Signale werden schließlich ausgewertet und zu Bildern verarbeitet [73, 109, 171].

Die Computertomographie erstellt das anatomische Korrelat zu den PET-Schnittbildern. Somit können Bereiche mit erhöhtem Traceruptake bestimmten Strukturen im Körper zugeordnet werden. Das Prinzip der Computertomographie basiert auf Röntgenstrahlung. Die Strahlenquelle und die gegenüberliegenden Detektoren rotieren um den Patienten, während dieser auf einer Liege kontinuierlich der Längsachse entlang vorgeschoben wird. Bei der Durchdringung der Körperstrukturen werden die Röntgenstrahlen je nach Gewebe unterschiedlich stark abgeschwächt und anschließend von den gegenüberliegenden Detektoren erfasst. Je nach Stärke der Abschwächung wird jedem Bildpunkt ein Grauwert zugeordnet (Hounsfield-Skala). Die Informationen werden von Computern ausgewertet und zu Schnittbildern verarbeitet. Die heutigen Computertomographen sind Mehrzeilen- bzw.

Multislice-CTs. Dabei sind mehrere Strahlenquellen und Detektoren in Zeilen nebeneinander angeordnet, wodurch mehrere Schichten des Körpers gleichzeitig gescannt werden können. Durch den kontinuierlichen Vorschub der Patientenliege, während die Zeilen um den Patienten rotieren, erfolgt die Bildgebung spiralförmig, weshalb die Methode auch Spiral-CT genannt wird. Die Vorteile des Mehrzeilen-Spiral-CTs sind, dass die Untersuchung weniger Zeit in Anspruch nimmt und eine geringere Schichtdicke der Schnittbilder möglich ist, wodurch die Bildauflösung verbessert wird [48, 70, 103].

Häufig reicht für die morphologische Korrelation sowie zur Schwächungskorrektur der Emissionsaufnahme eine low-dose CT (z.B. 26 mAs, 120 kV, 5 mm Schichtdicke) ohne Kontrastmittelinjektion aus (geringere Strahlenbelastung, geringere Auflösung). Bei spezifischen Fragestellungen, vor allem im Rahmen onkologischer Untersuchungen, ist die Durchführung einer diagnostischen CT mit der i.v.-Injektion von Kontrastmittel indiziert (z.B. 240 mAs, 120 kV, 5 mm Schichtdicke). Dies führt zu einem höheren Bildkontrast und vereinfacht die Befundung und Interpretation der Scans [133, 134].

3.5.3 PET/MRT

Die PET/MRT-Untersuchung ist ein neuartiges Verfahren, bei dem Anstelle der Computertomographie die Magnetresonanztomographie das anatomische Korrelat zur PET-Bildgebung erstellt.

Die Magnetresonanztomographie basiert darauf, dass ein positiv geladener Atomkern (vor allem Wasserstoffatome) einen Eigendrehimpuls mit einer bestimmten Frequenz besitzt (Kernspin) und dadurch magnetisch ist. Die Atomkerne drehen sich im Körper ungerichtet um deren eigene Achse. Durch die Erzeugung eines starken äußeren Magnetfeldes werden die Atomkerne abgelenkt und parallel zum Magnetfeld ausgerichtet (Längsmagnetisierung). Dabei erfolgt die Ablenkung mit einer kreisförmigen Bewegung (Präzessionsbewegung) um die neu ausgerichtete Achse mit einer bestimmten Frequenz. Diese sogenannte Larmorfrequenz hängt von dem äußeren Magnetfeld und den Kerneigenschaften des Atomkerns ab. Zusätzlich zum konstanten statischen Magnetfeld werden magnetische Hochfrequenzimpulse in der Larmorfrequenz ausgesendet, wodurch die Atomkerne aus ihrer Längsausrichtung gekippt werden und neu präzedieren. Sobald der HF-Impuls abgeschaltet wird, richten sich die Atomkerne wieder nach der Längsmagnetisierung aus (Relaxation) und geben dabei Impulse im Sinne einer Wechsellspannung ab. Die durch die MRT angeregten Wasserstoffatome sind ubiquitär im Körper vorhanden und liegen je nach Gewebe in einer bestimmten Konzentration vor. Durch die unterschiedlichen

Relaxationszeiten je nach Gewebetyp kann ein Schnittbild des untersuchten Körperareals rekonstruiert werden [5, 156].

Im Klinikum rechts der Isar basiert die MRT auf einem modifizierten Siemens 3,0 Tesla MAGNETOM System, in das ein PET-Detektor integriert wurde. Da die Photomultiplier der PET-Detektoren nicht magnetfeldkompatibel sind, werden bei der PET/MRT APD-basierte LSO-Detektoren verwendet (APD=Avalanche-Photodioden) [35, 137, 197].



Abbildung 14: PET/MRT der Nuklearmedizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar, München (Quelle: Siemens AG, mit freundlicher Genehmigung)

3.6 SUV

Der Begriff SUV steht für „standardized uptake value“ und ist ein Maß für die Anreicherung eines Radionuklids im Körper.

$$\text{SUV} = \frac{\text{gemessene Aktivität innerhalb der ROI} \left(\frac{\text{MBq}}{\text{ml}} \right)}{\frac{\text{injizierte Aktivität (MBq)}}{\text{Körpergewicht (g)}}}$$

Zahlreiche Einflussfaktoren – sowohl geräte- als auch personenspezifisch – spielen bei der Interpretation des SUV eine Rolle. Darunter fallen unter anderem der Partialvolumeneffekt, die Messzeitpunktintervalle, die Konstitution des Patienten (Gewicht, Körperoberfläche, etc.) sowie dessen Glucose- und Insulinspiegel [1, 107, 195].

3.7 Bildauswertung

Mit Hilfe der Software OsiriX wurden alle BAT-positiven Scans der Fallgruppe (inklusive der Scans der Fallgruppe, die außerhalb des Untersuchungszeitraumes lagen) visuell nach Intensität und Verteilung beurteilt. Die Bilddaten zur Befundung stammen aus dem Programm PACS, in dem alle radiologischen und nuklearmedizinischen Untersuchungen archiviert sind. Bei der Auswertung wurden die Depots mit braunem Fettgewebe bestimmten Lokalisationen zugeordnet. Dabei wurden die in den meisten Studien verwendeten Bereiche beidseits cervical, supraclaviculär, paravertebral, mediastinal und subphrenisch verwendet. Starke axilläre Anreicherungen wurden aufgrund des häufig kontinuierlichen Überganges zu den supraclaviculären Bereichen gezählt. Mit Hilfe eines visuellen Scores, welcher bereits in einer Studie von Hany et al. vorgeschrieben wurde, wurden die PET-Scans in Intensitätsscores unterteilt [58]. Die Scoreeinteilung erfolgte dabei über den Intensitätsvergleich mit der Leber (mäßiger Uptake) und dem Gehirn (sehr hoher Uptake).

Score 1	Uptake geringer als in der Leber, stärker als in der inaktiven Muskulatur
Score 2	Uptake entspricht dem der Leber
Score 3	Uptake stärker als in der Leber, geringer als im Gehirn
Score 4	Uptake entspricht dem des Gehirns

Tabelle 2: Einteilung visueller Score

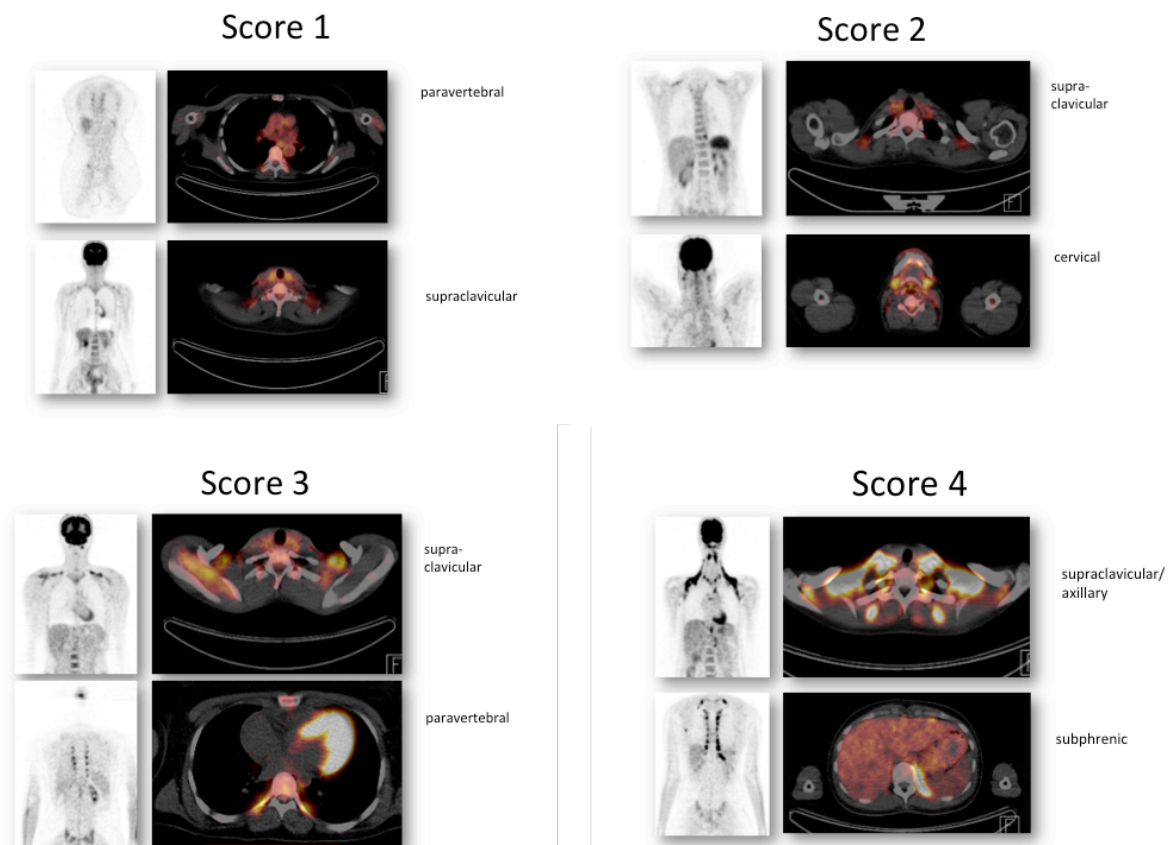


Abbildung 15: Visueller Score, links jeweils coronare PET-Bilder, rechts axiale PET/CT-Fusionsbilder (Quelle: Gemgross, C., et al., The Journal of Nuclear Medicine, 2017. 58(7): p. 1104-1110, Copyright SNMMI [50])

Die Auswertung der PET/CT-Bilder mit Hilfe der Software OsiriX beruht auf einer rein subjektiven Einschätzung der Lokalisation und Aktivität des braunen Fettgewebes. Die weitere Bildauswertung erfolgte an den 98 BAT-positiven Scans im Untersuchungszeitraum. Die Rohdaten der Scans, welche einzeln auf CDs archiviert sind, wurden aufgesucht und in das Programm Syngo eingespielt. Mit dieser Software wurden alle nachweisbaren Depots nach Traceruptake und Volumen vermessen. Dabei wurden Fettgewebsareale mit einer intensiven Traceranreicherung von einer Ellipse (ROI, region of interest) umschlossen. Innerhalb der ROIs konnten somit der maximale und mittlere SUV (standardized uptake value) vermessen und anhand dessen das Depotvolumen berechnet werden. Um eine relativ genaue Messung des Depotvolumens und des SUV-Mittelwertes zu erreichen, wurde ein SUV-Threshold von 2,0 gewählt. Diese Untergrenze wurde bereits in mehreren Studien beschrieben und angewendet. Sie soll die Einberechnung von unspezifischer Muskelaktivität und in Folge dessen die Messung von zu hohen Volumina und SUV-Mittelwerten vermeiden [30, 31, 149].

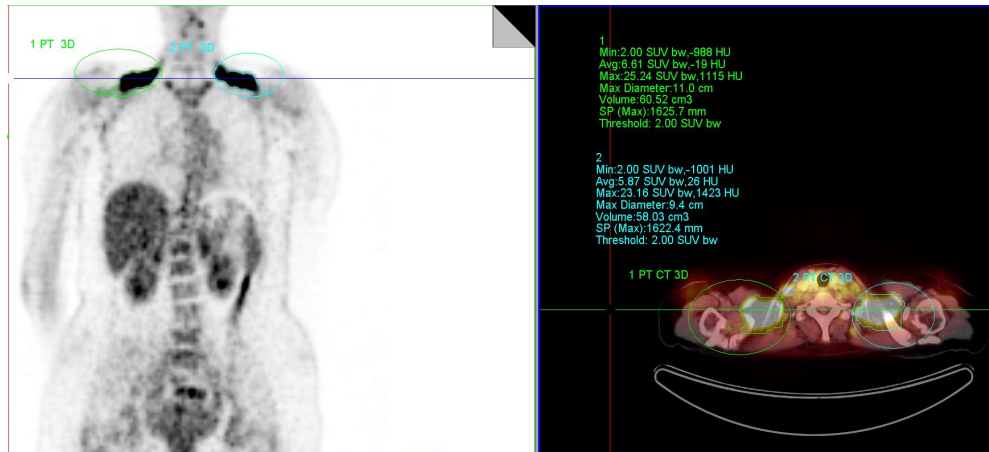


Abbildung 16: SUV- und Volumenmessung, Syngo (inklusive grüne und blaue ROI)

Um einen spezifischen Wert für die Aktivität und Ausprägung des braunen Fettgewebes zu erhalten, wurde der BFI berechnet (brown fat index), welcher in ähnlicher Weise – jedoch mit einem anderen SUV-Threshold – bereits in vorherigen Studien angewendet wurde [20, 72]. Dieser Parameter ist das Produkt aus dem mittleren SUV und dem Volumen eines Fettgewebsdepots. Der BFI wurde sowohl für die einzelnen Depots als auch für das gesamte BAT-Vorkommen in einem Patienten errechnet. Er ist somit ein individueller Wert für die BAT-Ausprägung und BAT-Aktivität und wurde bei der Datenauswertung als Vergleichsparameter herangezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich Fallgruppe und BAT-negatives Gesamtkollektiv

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes wurden 1644 Patienten identifiziert, die mindestens eine Untersuchung hatten, in dem die typischen potentiellen BAT-Lokalisationen einsehbar waren. Bei 81 Patienten kam braunes Fettgewebe zur Darstellung. Daraus ergab sich eine Prävalenz von 4,93% im Gesamtkollektiv.

30 der 81 Patienten erhielten während ihres gesamten Krankheitsverlaufes mindestens 3 PET-Scans. Darunter fanden sich auch Patienten mit einem wechselnden BAT-Status im Verlauf. Hierdurch konnte die hypothetische Wahrscheinlichkeit berechnet werden, mit der das braune Fett nach einem bereits stattgehabten BAT-positiven Scan erneut potentiell nachgewiesen werden kann. Es wurde eine Wahrscheinlichkeit $52 \pm 25\%$ ermittelt, was die Dynamik des BAT-Status widerspiegelt. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Prävalenz deutlich höher liegt.

Von den 1563 BAT-negativen Patienten im Untersuchungszeitraum waren 707 weiblich und 856 männlich. In der BAT-positiven Fallgruppe fanden sich 27 Männer und 54 Frauen. Der Chi-Quadrat-Test zeigte hinsichtlich des Unterschiedes in der Geschlechterverteilung eine Signifikanz von $p < 0,001$.

Die durchschnittliche Wartezeit zwischen Tracerinjektion und Start der Untersuchung betrug 88 ± 15 Minuten. Die Aktivität des injizierten Tracers FDG betrug durchschnittlich 357 Mbq.

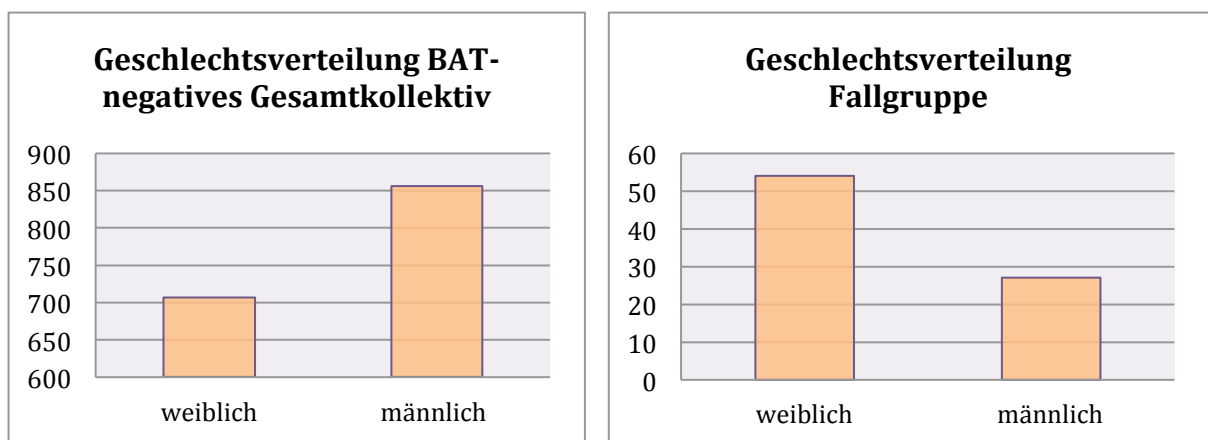


Abbildung 17: Geschlechterverteilung; links BAT-neg. Gesamtkollektiv, rechts Fallgruppe

	Wert	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	14,23 ^a	<0,001
Anzahl der gültigen Fälle	1644	

Tabelle 3: Chi-Quadrat-Test, Geschlechterverteilung

Der Altersmittelwert der BAT-negativen Patienten lag bei 60 ± 15 Jahren. Die Vergleichsgruppe mit braunem Fettgewebe wies einen Altersdurchschnittswert von 38 ± 17 Jahren auf. Mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben zeigte sich auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersmittelwerten BAT-negativer und BAT-positiver Patienten ($p < 0,001$).

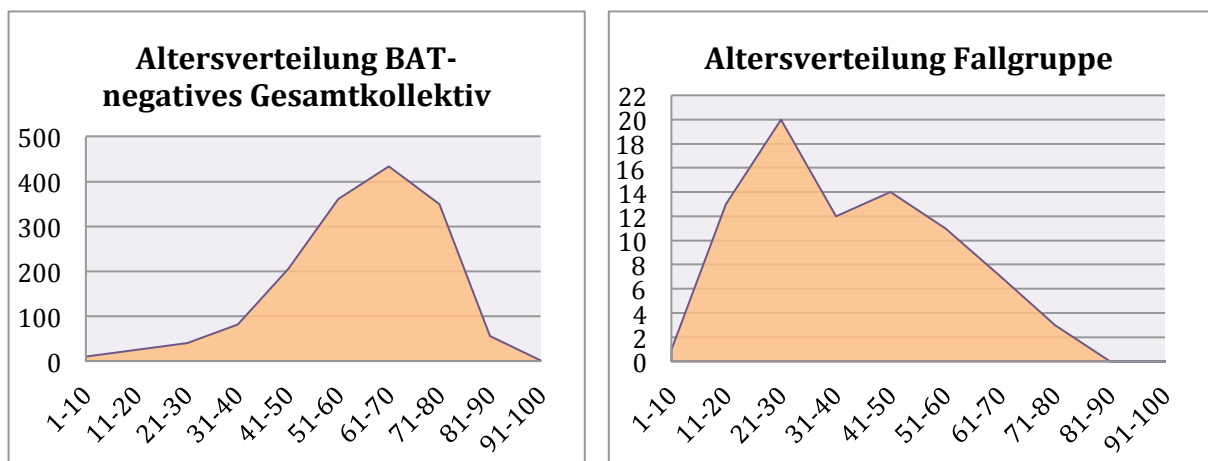


Abbildung 18: Altersverteilung; links BAT-negatives Gesamtkollektiv, rechts Fallgruppe

T-Test für die Mittelwertgleichheit (Alter)				
Signifikanz (zweiseitig)	Mittelwert- differenz	Standardfehler- differenz	95% KI der Differenz	
			Unterer	Oberer
<0,001	-21,71	1,93	-25,56	-17,87

Tabelle 4: T-Test unverbunden, Altersunterschied

4.2 Vergleich Fallgruppe und Kontrollgruppe

Für den Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe wurde pro Patient nur eine Untersuchung berücksichtigt. Dabei wurde in der Kontrollgruppe der erste Scan im Untersuchungszeitraum gezählt. In der Fallgruppe wurde der Scan mit der höchsten Aktivität an braunem Fettgewebe (höchster BFI, siehe 4.3.2) verwendet. Da die Kontrollgruppe nach Alter und Geschlecht gematched wurde, erfolgten die Signifikanzberechnungen mit Hilfe entsprechender Tests für verbundene Stichproben.

Der Vergleich zwischen beiden Gruppen bezog sich auf bestimmte Charakteristika der Patienten und auf weitere Einflussfaktoren zum Scanzeitpunkt. Zum einen wird die Konstitution mit der Vermessung von Größe und Gewicht aller Patienten routinemäßig vor einem Scan bestimmt. Vor allem das Gewicht ist von Bedeutung, um die entsprechende Aktivität des radioaktiven Tracers verabreichen zu können. Aus den erfassten Konstitutionsparametern wurde zudem der BMI als Vergleichswert berechnet.

Zum anderen wird vor jedem PET-Scan der Nüchternglucosespiegel nach mindestens 4 Stunden Fastenzeit bestimmt. Bei Anwendung von jodhaltigem Kontrastmittel im Rahmen einer diagnostischen CT ist ebenfalls die Bestimmung des Kreatinin- und TSH-Spiegels indiziert, um mögliche Beeinträchtigungen der Nieren- oder Schilddrüsenfunktion vor der Untersuchung zu identifizieren [6, 143].

Als relevante Klimafaktoren wurden der Zeitpunkt der Untersuchung bezogen auf Monat, Jahreszeit sowie die Außentemperatur am Tag der Untersuchung bestimmt. Die Temperaturdaten wurden über die Homepage www.wetterkontor.de erfasst. Die Informationen darüber stammten von einer Wetterstation am Münchner Flughafen.

4.2.1 Diagnosen

Die häufigste Indikation für die Anwendung der PET-Untersuchung ist die Evaluation maligner Tumoren [74, 138]. Dies erfolgt im Rahmen von Staginguntersuchungen und Nachsorgescans mit der Frage nach einem Therapieerfolg oder einem Rezidiv.

Die meisten onkologischen Erkrankungen in der Fallgruppe waren Sarkome (n=11), Lymphome (M. Hodgkin n=10, Non-Hodgkin-Lymphom n=8), Schilddrüsen-Karzinome (n=9) und Mammakarzinome (n=9). In der Kontrollgruppe fanden sich vor allem Mammakarzinome (n=19), M. Hodgkin (n=13) und maligne Melanome (n=10). 9 Patienten aus der Kontrollgruppe und 4 Patienten aus der Fallgruppe wurden wegen einer nicht-onkologischen Erkrankung untersucht. Zu der Rubrik keine/unklare Malignität gehörten unter anderem unklare Raumforderungen oder andere Erkrankungen, die auch nicht durch

die PET-Diagnostik genauer abgeklärt werden konnten (unklares Fieber, Gefäß-erkrankungen, entzündliche Vorgänge, Autoimmunerkrankungen, etc.). Der deutlichste Unterschied mit häufigerem Auftreten in der Fallgruppe zeigte sich bei Schilddrüsen-Karzinomen (Fallgruppe n=9, Kontrollgruppe n=3).

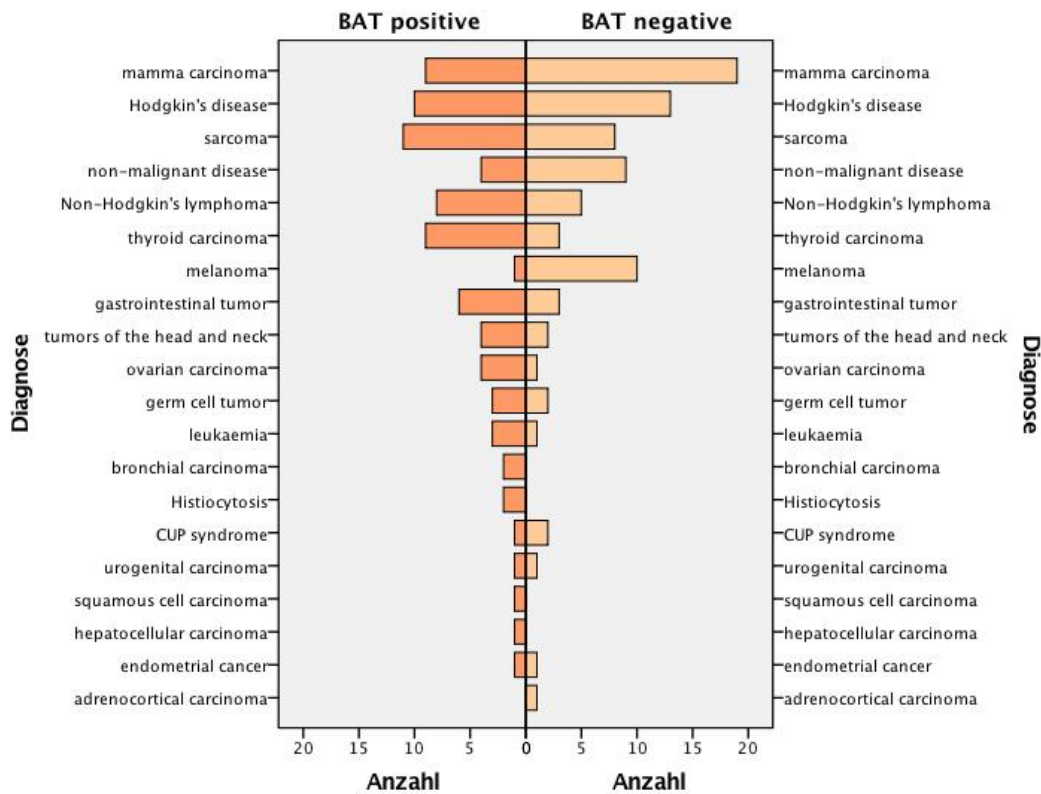


Abbildung 19: Vergleich Fall- und Kontrollgruppe, Diagnosen

4.2.2 Konstitution (Größe, Gewicht, BMI)

In der Fallgruppe lag der Mittelwert für die Größe bei 169 ± 11 cm und für das Gewicht bei $65,0 \pm 15,0$ kg. Der Mittelwert des errechneten BMI betrug $22,7 \pm 4,4$ kg/m². Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen eine Durchschnittsgröße von 167 ± 12 cm auf und hatten ein Gewicht von $64,4 \pm 17,0$ kg. Der berechnete BMI betrug $22,8 \pm 4,9$ kg/m². Das Boxplot-Diagramm (Abbildung 20) weist aufgrund der annähernd symmetrischen Verteilung der Streuungen auf eine Normalverteilung der BMI-Werte hin. Die Grafik lässt bereits vermuten, dass kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Konstitution zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen wurde. Dies hat sich mit Hilfe des T-Tests für verbundene Stichproben bestätigt ($p=0,884$).

4.2.3 Blutwerte (Glucose, Kreatinin, TSH)

Die Blutwerte der Fall- und Kontrollgruppe konnten zum Teil nur lückenhaft gewonnen werden. Die Bestimmung des TSH-Wertes ist keine obligate Voraussetzung für eine PET/CT-Untersuchung, da nicht jede Untersuchung die Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel voraussetzt. Weiterhin ist bei geplanten low-dose-CT-Untersuchungen ohne Kontrastmittel die Kreatininbestimmung zur Evaluation der Nierenfunktion nicht obligat. Die fehlenden Werte wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

In Tabelle 5 sind Mittelwert und Standardabweichung sowie Median, Minimum und Maximum der Blutwerte aufgelistet. Der Glucosespiegel war in der Kontrollgruppe etwas niedriger als in der Fallgruppe. Der Median war hingegen in beiden Gruppen identisch. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung der Kreatinin- und TSH-Werte wurde bei diesen Blutparametern der Median anstelle des Mittelwertes berücksichtigt. Der Kreatininspiegel war in der BAT-positiven Gruppe eher niedriger als in der Kontrollgruppe (0,70 mg/dl vs. 0,80 mg/dl), jedoch ohne eindeutigen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,301$ im Wilcoxon-Vorzeichenrangtest). Beim TSH-Spiegel waren sehr starke Schwankungen mit Minimalwerten von nicht messbar und Maximalwerten von bis zu 174,60 mU/l nachweisbar. Dies ist in Tabelle 5 an der erheblichen Abweichung der Medianwerte von den Mittelwerten erkennbar. Bei alleiniger Berücksichtigung der Medianwerte war mit 1,65 mU/l der TSH-Wert in der Fallgruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe (1,46 mU/l). Aufgrund der enormen TSH-Schwankungen sowie der hohen Anzahl an fehlenden Werten war hier jedoch ein aussagekräftiger Signifikanztest nicht möglich.

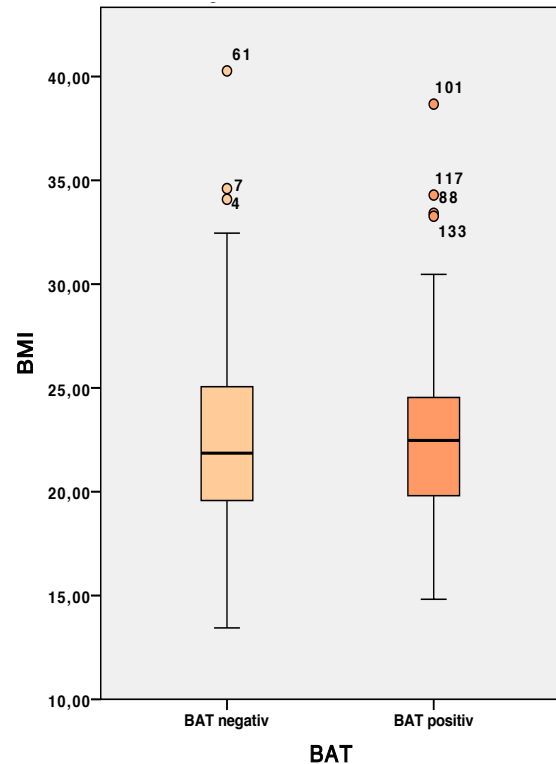


Abbildung 20: Vergleich Fall- und Kontrollgruppe, Boxplot BMI

BAT			Glucose (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	TSH (mU/l)
negativ	n	Gültig	80	73	55
		Fehlend	1	8	26
	Mittelwert		94,21	0,87	3,63
	Median		93,00	0,80	1,46
	Standardabweichung		15,80	0,57	13,32
	Minimum		57,00	0,30	0,00
	Maximum		158,00	5,09	100,00
positiv	n	Gültig	81	62	39
		Fehlend	0	19	42
	Mittelwert		95,33	0,81	12,35
	Median		93,00	0,70	1,65
	Standardabweichung		13,13	0,31	34,81
	Minimum		63,00	0,40	0,00
	Maximum		142,00	1,95	174,60

Tabelle 5: Vergleich Fall- und Kontrollgruppe, Lage- und Streuungsparameter für Glucose, Kreatinin und TSH

4.2.4 Klimafaktoren (Jahreszeit, Monat, Temperatur, Temperaturminimum)

In der Fallgruppe lag der Mittelwert der Tagesdurchschnittstemperatur bei 11,77 °C sowie der des Temperaturminimums bei 1,61 °C. Zu den Zeitpunkten der BAT-negativen Scans betragen die Tagesdurchschnittstemperatur 14,68 °C und das Temperaturminimum 6,63 °C. Im T-Test für verbundene Stichproben (Tabelle 6) zeigte sich bezüglich der Temperaturwerte am Tag der PET-Untersuchungen ein signifikanter Unterschied zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe mit Signifikanzwerten von $p=0,030$ (Tagesdurchschnittstemperatur) und $p<0,001$ (Temperaturminimum).

	Mittelwert -differenz	SD	95% KI der Differenz		Signifikanz (zweiseitig)
			Unterer	Oberer	
Temp (°C)	2,91	11,90	0,28	5,55	0,030
TempMin (°C)	5,02	9,85	2,84	7,20	<0,001

Tabelle 6: Vergleich Fall- und Kontrollgruppe bzgl. Temperaturdurchschnitt und Minimaltemperatur, T-Test für verbundene Stichproben

		BAT		Gesamtsumme	
		BAT negativ	BAT positiv		
Jahreszeit	Frühling	Anzahl	21	25	46
		% in BAT	25,9%	30,9%	28,4%
	Sommer	Anzahl	26	8	34
		% in BAT	32,1%	9,9%	21,0%
	Herbst	Anzahl	18	25	43
		% in BAT	22,2%	30,9%	26,5%
	Winter	Anzahl	16	23	39
		% in BAT	19,8%	28,4%	24,1%
Gesamtsumme		Anzahl	81	81	162
		% in BAT	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 7: Vergleich Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Jahresverteilung, Kreuztabelle

Mit Hilfe des Datums der PET-Untersuchung konnten der Monat und etwas zusammenfassender die Jahreszeit zum Zeitpunkt des Scans erfasst werden. Bei Betrachtung von Tabelle 7 ist erkennbar, dass im Sommer seltener BAT-positive Scans erfasst wurden (9,9%), wohingegen zu der gleichen Jahreszeit die meisten Untersuchungen der BAT-negativen Gruppe stattfanden (32,1%).

Abbildung 21 stellt die Jahresverteilung der BAT-positiven und BAT-negativen Scans dar, welche in Monate aufgeteilt ist. In den Monaten Juni, Juli und August erfolgten deutlich weniger Scans mit nachweisbarem braunen Fettgewebe. In den darauffolgenden Herbst- und Wintermonaten stieg die Zahl der BAT-positiven Scans deutlich an. Im Dezember kam es jedoch zu einem erneuten Abfall der Untersuchungszahl, welcher auch in der Kontrollgruppe nachweisbar war. Im Gegensatz zur Fallgruppe fand sich jedoch in der Kontrollgruppe kein Tiefpunkt, sondern ein Höhepunkt der Untersuchungszahl im Juli. Eine weitere Spitze fand sich, ebenso wie in der Fallgruppe, im November.

Um zu eruieren, ob das häufigere Auftreten von BAT auf niedrigere Außentemperaturen oder eher auf die geringere Anzahl an Sonnenstunden zurückzuführen ist, erfolgte der Vergleich der Minimaltemperatur in Fall- und Kontrollgruppe in jeweils zwei unterschiedlichen Zeiträumen. Dabei wurden die Temperaturwerte in den Sommermonaten Juni, Juli und August zum einen und in den restlichen Monaten zum anderen verglichen. Es konnte dabei sowohl in den Sommermonaten ($p=0,040$) als auch in den restlichen Monaten ($p<0,001$) ein Unterschied in der Minimaltemperatur zwischen Fall- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden, was eher für einen stärkeren Temperatureinfluss spricht.

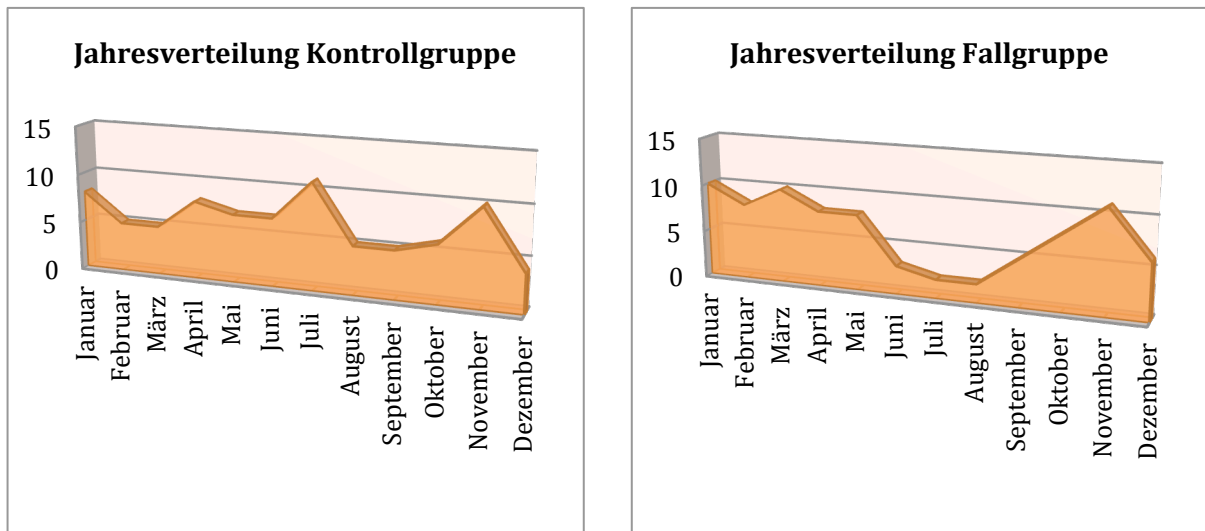


Abbildung 21: Jahresverteilung der Scans, links Kontrollgruppe, rechts Fallgruppe

4.3 Zusammenschau der Daten innerhalb der Fallgruppe

Es wurde bei allen BAT-positiven PET-Untersuchungen die Höhe des SUV und die Ausdehnung der einzelnen Depots erfasst. Anhand dieser Informationen wurden der visuelle Score sowie der BFI bestimmt. Mit Hilfe des visuellen Scores konnten die Scans weiter unterteilt und miteinander verglichen werden.

4.3.1 Visueller Score und Depotanzahl

Der visuelle Score entstand durch einen rein visuellen Vergleich des FDG-Uptakes im braunen Fettgewebe mit dem Uptake der Leber und des Gehirns (siehe Kapitel „Bildauswertung“). Zusätzlich wurde die Anzahl der aktiven Fettdepots in der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt.

Von allen 98 BAT-positiven Untersuchungen waren in 26 Scans alle 5 Depots aktiv (26,5%). Zur weiteren Analyse wurde pro Patient nur die Untersuchung mit der stärksten BAT-Aktivität berücksichtigt und somit die Untersuchungszahl auf 81 Scans reduziert. Bei 6 Untersuchungen wurde der Score 1 vergeben (7,4%) und bei 14 Untersuchungen der Score 2 (17,3%). In 29 Scans wies die BAT-Aktivität einen Score von 3 auf (35,8%) und in 32 Scans einen Score von 4 (39,5%). Es zeigte sich proportional zum Anstieg der BAT-Aktivität eine Zunahme der Fallzahl. Aufgrund der geringen Patientenzahl innerhalb der Scores wurde bei der Auswertung metrischer Daten besonders darauf geachtet, ob Median und Mittelwert stark voneinander abweichen. Traf dies zu, wurde auf nicht-parametrische Tests zurückgegriffen.

4.3.1.1 Alter

Die Untersuchung der Altersverteilung innerhalb der visuellen Scores erfolgte mit Hilfe einer Kreuztabelle (Tabelle 8). Dabei ist ersichtlich, dass bei Patienten der Altersgruppe 20-39 Jahre am häufigsten aktives braunes Fett nachgewiesen wurde (n=32; 39,5%). Des Weiteren fand sich bei 48,3% aller Score 3-Untersuchungen und bei 43,8% der Score 4-Untersuchungen die Altersgruppe 20-39 Jahre wieder. Bei 8 der 13 Patienten mit einem Alter unter 20 Jahren war ebenfalls der Score 4 nachweisbar, bei 4 der 5 restlichen Patienten in dieser Alterskategorie fand sich ein Score von 3. Im Score 2 stammten die meisten Untersuchungen aus der Altersgruppe 40-59 Jahre (64,3%). Die Kategorie 60-79 Jahre (n=11) wies keine Untersuchung mit dem Score 4 auf. Mit diesen Daten lässt sich erahnen, dass jüngere Patienten nicht nur häufiger aktives braunes Fett aufweisen, sondern auch die Aktivität bzw. hypothetisch die Menge an braunem Fett mit zunehmendem Alter abnimmt. Mit einem Signifikanzwert von $p < 0,001$ (exakter Test nach Fisher) ist es sehr wahrscheinlich, dass solch eine Altersverteilung auch in der Grundgesamtheit zu finden ist.

		Visueller Score				Summe
		Score1	Score 2	Score3	Score4	
1-19 Jahre	Anzahl	1	0	4	8	13
	% in visueller Score	16,7%	0,0%	13,8%	25,0%	16,0%
20-39 Jahre	Anzahl	1	3	14	14	32
	% in visueller Score	16,7%	21,4%	48,3%	43,8%	39,5%
40-59 Jahre	Anzahl	1	9	5	10	25
	% in visueller Score	16,7%	64,3%	17,2%	31,3%	30,9%
60-79 Jahre	Anzahl	3	2	6	0	11
	% in visueller Score	50,0%	14,3%	20,7%	0,0%	13,6%
Gesamtsumme	Anzahl	6	14	29	32	81
	% in visueller Score	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 8: Kreuztabelle, Altersverteilung innerhalb der Fallgruppe

	Wert	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	25,09	0,003	0,003
Exakter Test nach Fisher	23,80		<0,001
Anzahl der gültigen Fälle	81		

Tabelle 9: Exakter Test nach Fisher, Altersverteilung innerhalb der Fallgruppe

Zusätzlich zum Scoreabfall bei steigendem Patientenalter zeigte sich auch eine geringere Anzahl der FDG-aufnehmenden Fettdepots im höheren Alter. Es lässt sich daher vermuten, dass nicht nur die Stoffwechselaktivität des braunen Fettgewebes sondern auch das BAT-Volumen mit dem Lebensalter abnimmt. Im exakten Test nach Fisher konnte zwar kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Depotanzahl festgestellt werden ($p=0,558$), bei Untersuchung der gleichen Fragestellung mit Hilfe linearer Regression (hier wurde das Patientenalter nicht kategorial sondern metrisch gewertet) zeigte sich jedoch eine eindeutig signifikante Korrelation ($p=0,004$). In Abbildung 22 ist ebenfalls erkennbar, dass eine hohe Depotanzahl eher bei jüngeren Patienten vorzufinden war als bei älteren.

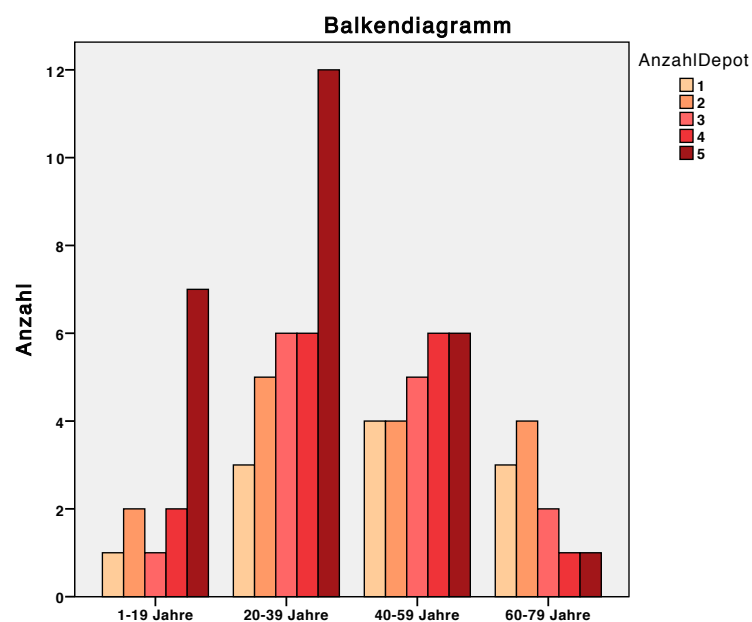


Abbildung 22: Depotanzahl nach Alterskategorien

4.3.1.2 Konstitution (Größe, Gewicht, BMI)

In der Varianzanalyse zeigte sich hinsichtlich der Körpergröße kein Unterschied zwischen den einzelnen Scores ($p=0,171$). Bezüglich dem Gewicht waren gewisse Unterschiede nachweisbar, welche sich bei der Analyse des Body Mass Index zum Teil wiederholten. Beide Variablen zeigten einen Werthöhepunkt im Score 2 mit einem signifikanten Unterschied zwischen Score 2 und Score 3 ($p=0,034$) sowie zwischen Score 2 und Score 4 ($p=0,008$) im Gewichtsverlauf und zwischen Score 2 und Score 4 ($p=0,047$) im BMI-Verlauf.

	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Größe (cm)	169±9	174±13	167±10	168±10
Gewicht (kg)	61,2±10,2	78,1±14,8	63,4±15,4	61,4±12,7
BMI (kg/m²)	21,31±3,10	25,78±4,67	22,75±4,86	21,66±3,53

Tabelle 10: Mittelwert und SD von Größe, Gewicht und BMI, aufgeteilt nach visuellem Score

4.3.1.3 Blutwerte (Glucose, Kreatinin, TSH)

Vergleichbar zur Auswertung von Gewicht und BMI war bei Untersuchung des Glucosespiegels ebenfalls ein Wertehöhepunkt im Score 2 nachweisbar. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde zur Auswertung der Blutparameter der Median gewählt (91 mg/dl im Score 1, 99 mg/dl im Score 2, 91 mg/dl im Score 3, 93 mg/dl im Score 4). Mit einem Wert von $p=0,387$ im Kruskal-Wallis-Test konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Scores nachgewiesen werden. Bezüglich des Kreatininspiegels zeigte sich ein abfallender Trend mit zunehmendem Score ohne statistischer Signifikanz (0,87 mg/dl im Score 1, 0,86 mg/dl im Score 2, 0,75 mg/dl im Score 3, 0,70 mg/dl im Score 4; $p=0,480$). Die TSH-Werte waren aufgrund der fehlenden Dokumentation zahlreicher Werte (42 fehlende Werte) und der starken Schwankungen nicht sinnvoll auswertbar.

4.3.1.4 Temperatur

Der Temperatureinfluss auf das braune Fettgewebe wurde mehrfach in Studien überprüft und bestätigt [31, 75, 131, 147, 172, 174]. Neben der bereits untersuchten Hypothese, dass sich der BAT-Status mit der Temperatur ändert, stellt sich bei der Untersuchung der Fallgruppe die Frage, ob bei zunehmender BAT-Aktivität auch eine sinkende Außentemperatur nachweisbar ist.

In Tabelle 11 ist kein eindeutiger Trend des Temperaturverlaufes ersichtlich. Lediglich bei Betrachtung der Minimalwerte der Tagestieftemperaturen ist eine eher abfallende Tendenz bei zunehmendem Score erkennbar. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test zur Signifikanzprüfung angewendet. Mit einem Wert von $p=0,625$ war kein signifikanter Unterschied zwischen den Scores nachweisbar. Bezüglich der Tagesdurchschnittswerte konnte kein nachvollziehbarer Verlauf festgestellt werden, weswegen diese hier nicht weiter erläutert werden.

TempMin (°C)	Mean	SD	Min	Median	Max
Score 1	3,82	6,28	-6,30	4,05	10,40
Score 2	1,78	4,44	-2,80	0,40	13,70
Score 3	0,85	6,07	-11,10	0,60	12,00
Score 4	1,80	6,66	-17,90	3,65	13,90

Tabelle 11: Lage- und Streuungsparameter der Minimaltemperatur, aufgeteilt nach visuellen Score

4.3.1.5 SUVmean und Volumen

Der SUVmean wies eine Spannweite von 2,27 (Score 1) bis 3,26 (Score 4) auf. Das Volumen nahm mit ansteigendem Score im Vergleich dazu deutlich drastischer zu. Während im Score 1 das durchschnittliche Volumen 11,8 ml betrug, fand sich im Score 4 ein Volumen von 308,1 ml. Bei Auswertung aller 98 Scans lag das Volumen im Schnitt bei $161,7 \pm 183$ ml.

4.3.2 BFI

Der Brown Fat Index (BFI) ist das Produkt aus dem Mittelwert des SUV (SUVmean) und dem Volumen des aktiven braunen Fettgewebes. Dieser wurde sowohl für die einzelnen Depots als auch für alle vorhandenen Depots eines Patienten zusammen berechnet. Die Höhe des BFI sollte bei guter Einschätzung der PET-Scans mit dem visuellen Score ansteigen, was in Abbildung 23 deutlich erkennbar ist. Derselbe Verlauf konnte bei dem Vergleich zwischen Gesamtvolumen und visuellem Score nachgewiesen werden, was darauf zurückzuführen ist, dass der BFI aus dem Volumen errechnet und daher auch von ihm mit beeinflusst wird. Des Weiteren fand sich ein ähnlicher exponentieller Verlauf des BFI bei zunehmender Depotanzahl (Tabelle 12).

BFI	Depotanzahl	Min	Median	Max
	1	3,29	19,47	120,89
	2	15,38	80,83	211,09
	3	8,86	170,44	1259,19
	4	198,02	405,60	1642,97
	5	194,39	973,52	3989,95

Tabelle 12: Lage- und Streuungsparameter des BFI, aufgeteilt nach Depotanzahl

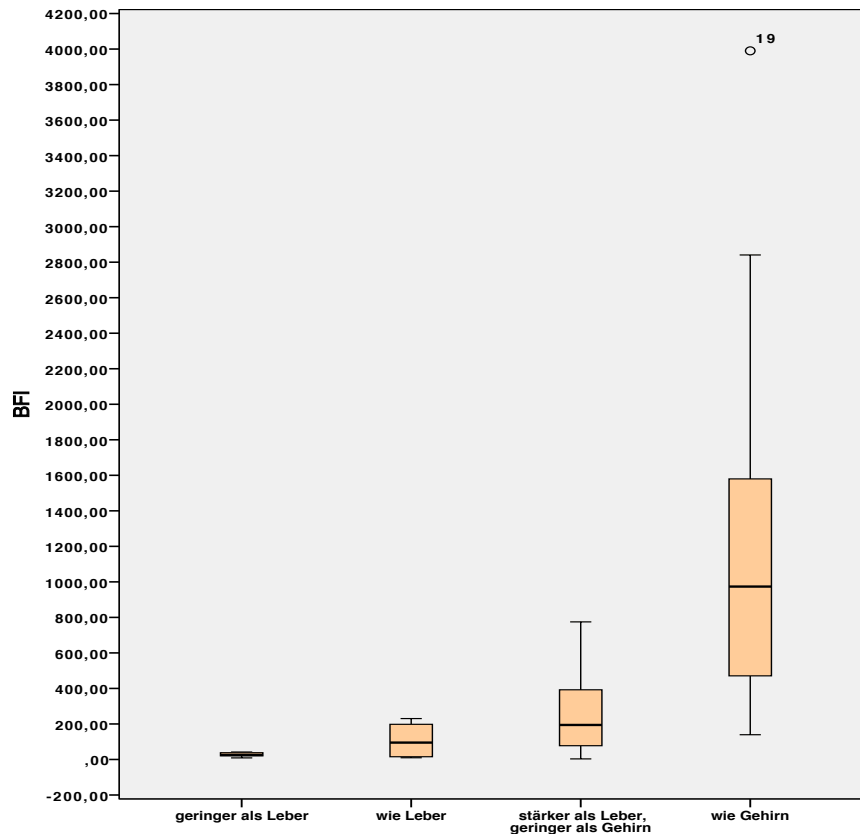


Abbildung 23: Boxplot BFI, aufgeteilt nach visuellem Score

Es zeigte sich ebenfalls eine signifikant negative Korrelation zwischen dem BFI und dem Alter der Patienten. Dies weist erneut auf die Abnahme des braunen Fettgewebes mit zunehmendem Alter hin. Aufgrund fehlender Normalverteilung der Werte wurde zur Auswertung die Korrelation nach Spearman gewählt ($r=-0,247$; $p=0,026$). Hinsichtlich weiterer erfasster Parameter (Blutwerte, BMI, etc.) konnte kein Zusammenhang mit der Höhe des BFI festgestellt werden.

Aus den Parametern Kreatininspiegel, Gewicht und Alter konnte die Kreatinin-Clearance berechnet werden. Die Kreatinin-Clearance wird als Kreatininmenge, welche über eine bestimmte Zeit aus dem Körper ausgeschieden werden kann, bezeichnet. Da die Substanz über die Nieren ausgeschieden wird und dies überwiegend durch glomeruläre Filtration erfolgt, wird die Clearance zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate und somit der Nierenfunktion verwendet [27, 130]. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen Kreatinin-Clearance und BFI nachgewiesen werden ($r=0,344$; $p=0,007$). Speziell im supraclaviculären Depot zeigte sich ein signifikant höherer BFI bei guter Clearance (Abbildung 30).

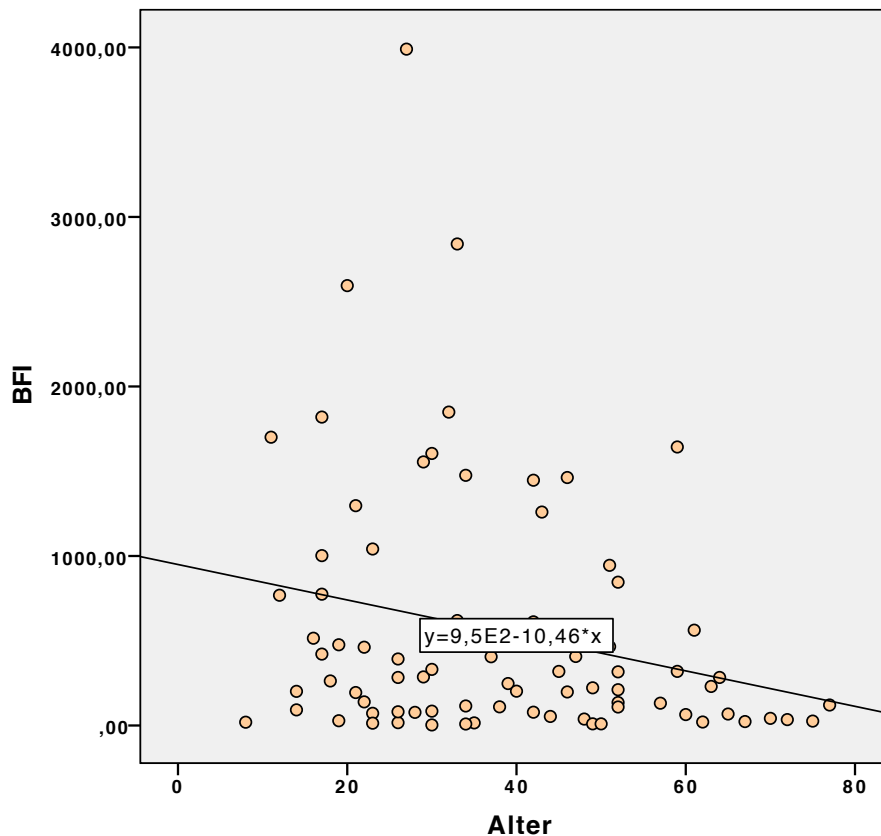


Abbildung 24: Streudiagramm BFI mit Regressionsgeraden, Alter als unabhängige Variable

4.3.2.1 Auswertung der Fettgewebsdepots

Abbildung 25 stellt das Auftreten der metabolisch aktiven braunen Fettgewebsdepots unterteilt nach visuellem Score dar. Von den 81 Scans der BAT-positiven Patienten waren in 71 Untersuchungen das supraclaviculäre (87,7%) und in 69 Untersuchungen das paravertebrale (85,2%) braune Fettgewebe stoffwechselaktiv. Diese Depots waren auch nach der Aufteilung der Scans in die einzelnen Scores am häufigsten vertreten. Die Grafik zeigt ebenfalls, dass die supraclaviculären und paravertebralen Fettgewebsdepots auch bei nur gering aktivem braunen Fettgewebe am ehesten nachweisbar waren. Die mediastinalen und vor allem subphrenischen Depots zeigten eher in den höheren Scores eine gesteigerte FDG-Aufnahme. Das cervicale braune Fettgewebe nahm eine Mittelstellung ein. Es wies im Schnitt bei der Hälfte der Untersuchungen innerhalb der einzelnen Scores eine gesteigerte Aktivität auf. (2 von 6 Scans im Score 1, 6 von 14 Scans im Score 2, 15 von 29 Scans im Score 3, 30 von 32 Scans im Score 4). Im Score 4 waren alle 5 Fettgewebsdepots sehr häufig darstellbar.

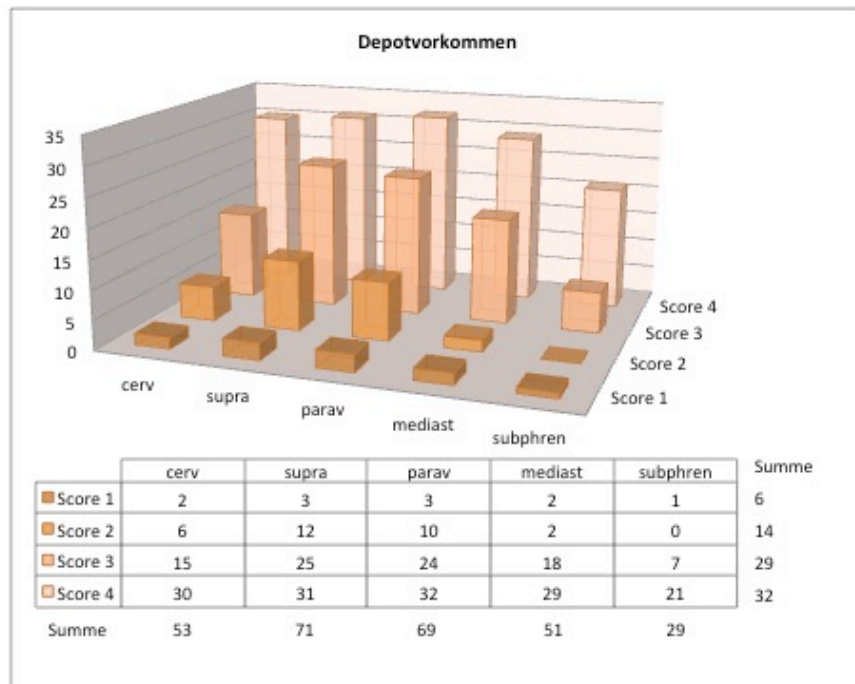


Abbildung 25: 3D-Balkendiagramm, Verteilung der BAT-Depots nach visuellem Score

Die Balkendiagramme in Abbildung 26 beschreiben wichtige Parameter der quantitativen Messung. Der SUV-Mittelwert ist der durchschnittliche Traceruptake innerhalb einer ROI. Das Depotvolumen beschreibt jene BAT-Menge, welche einen höheren SUV als 2,0 innerhalb einer ROI aufweist. Daher sind Volumenangaben auf die Menge des metabolisch aktiven braunen Fettgewebes bezogen. Inaktives braunes Fett kann methodenbedingt nicht erfasst werden. Der BFI ist das Produkt aus den beiden gemessenen Parametern und ist somit eine Kenngröße zur Beschreibung des metabolischen Potentials eines Depots. In den Grafiken wurde der Median als Lageparameter verwendet, um die Miteinberechnung von Ausreißern zu vermeiden. In der linken Grafik ist zu erkennen, dass der SUV-Mittelwert (SUVmean) in den subphrenischen (subMean 2,96), cervicalen (cMean 2,91) und supraclaviculären (sMean 2,83) Bereichen höher war als in den paravertebralen (pMean 2,53) und mediastinalen (mMean 2,64) Depots. Das größte Depotvolumen (mittlere Grafik) wies das supraclaviculäre Fettgewebe auf (sVol 46,62 ml), gefolgt von den mediastinalen (mVol 32,31 ml), paravertebralen (pVol 32,24 ml) und cervicalen (cVol 29,34 ml) Depots. Das geringste Volumen fand sich subphrenisch (subVol 12,87 ml). Das höchste metabolische Potential (rechte Grafik) ging vom supraclaviculären Depot (BFIs 135,90) aus, da hier sowohl eine größere Menge an braunem Fettgewebe, als auch ein hoher FDG-Uptake vorzufinden war. Das subphrenische Depot hatte trotz dem hohen FDG-Uptake einen niedrigen BFI von 38,61 (BFIs_{sub}).

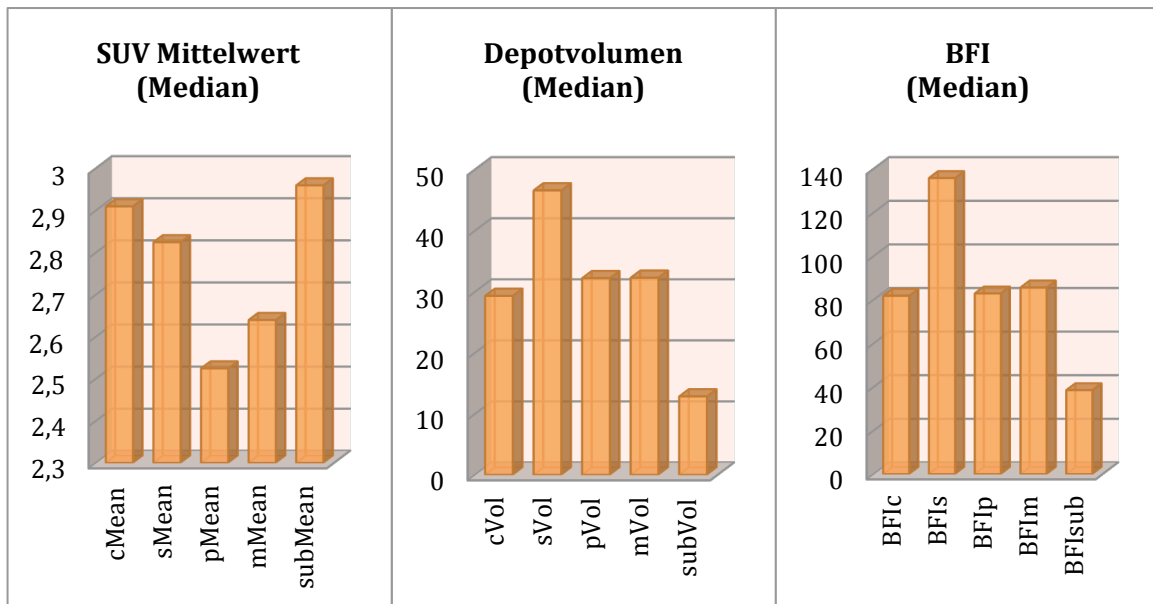


Abbildung 26: Balkendiagramm; links SUVmean, Mitte Volumen, rechts BFI der einzelnen Depots

Als weiterer Messwert wurde der SUVmax bestimmt. Er beschreibt den maximalen FDG-Uptake innerhalb einer ROI. Die folgende Tabelle beinhaltet die SUVmax-Werte aller 4 Scores. Es wurde eine Spannweite von 2,46 in der paravertebralen Region bis 28,34 im supraclaviculären Depot nachgewiesen. Aufgrund der starken Schwankungen der Werte wurde zur Lagebeschreibung auf den Median zurückgegriffen. Obwohl der höchste SUV-Wert im supraclaviculären Depot gemessen wurde, war der mittlere SUVmax im cervicalen Fettgewebe (cMax) mit 8,02 höher als im supraclaviculären Depot (pMax 6,84). Unter Berücksichtigung der Medianwerte wies somit das cervicale Fettgewebe die höchsten SUV-Werte auf, gefolgt von den supraclaviculären, subphrenischen und mediastinalen Depots. Das paravertebrale Fettgewebe war hinsichtlich dem maximalen Uptake das schwächste Depot (pMax 4,70).

SUVmax	cMax	sMax	pMax	mMax	subMax
Mean	9,14	8,70	6,53	7,16	7,03
SD	5,13	5,94	4,44	4,44	3,65
Min	2,88	2,48	2,46	3,02	2,73
Median	8,02	6,84	4,70	5,88	6,16
Max	20,80	28,34	21,80	25,38	17,85

Tabelle 13: Lage- und Streuungsparameter der maximalen SUV-Werte, aufgeteilt nach Depots

4.4 Vergleich der Geschlechter innerhalb der Fallgruppe

Bei der Auswertung der Fallgruppe war ein deutlicher weiblicher Überschuss nachweisbar. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die höhere Prävalenz bei Frauen allein durch das Geschlecht und dessen Genetik bedingt ist, oder ob sie von diversen Parametern mit beeinflusst wird. In diesem Abschnitt wird auf den Vergleich beider Geschlechter im Bezug auf körpereigene Parameter wie Konstitution und Blutwerte eingegangen.

Es wurde eine etwa doppelt so hohe BAT-Prävalenz bei Frauen als bei Männern (7,1% vs. 3,1%) festgestellt. In Tabelle 14 sind die Medianwerte für das Volumen, den SUV_{mean}, den SUV_{max} sowie für den BFI aufgelistet. Bei Frauen wurde ein ca. 10 ml geringeres BAT-Volumen als bei Männern nachgewiesen, auch die SUV-Werte waren bei den Frauen etwas niedriger. Daraus wurde bei Frauen ein ebenfalls geringerer BFI errechnet. Mit einem p-Wert von 0,659 (Mann-Whitney-U-Test) war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.

	n	Volumen (ml)	SUV_{mean}	SUV_{max}	BFI
female	54	99,73	2,74	6,16	273,10
male	27	107,83	3,06	8,35	283,40

Tabelle 14: Geschlechtervergleich, Messparameter des braunen Fettgewebes (Medianwerte)

Bei Betrachtung der Anzahl aktiver Fettgewebsdepots fand sich bei Frauen eine Häufigkeitszunahme der BAT-positiven Scans mit steigender Depotanzahl (Abbildung 27). Bei Männern nahm mit Zunahme der Depotanzahl die Häufigkeit der Scans zunächst ab, erreichte jedoch bei Aktivierung aller 5 Depots zusammen mit den Frauen das Häufigkeitsmaximum.

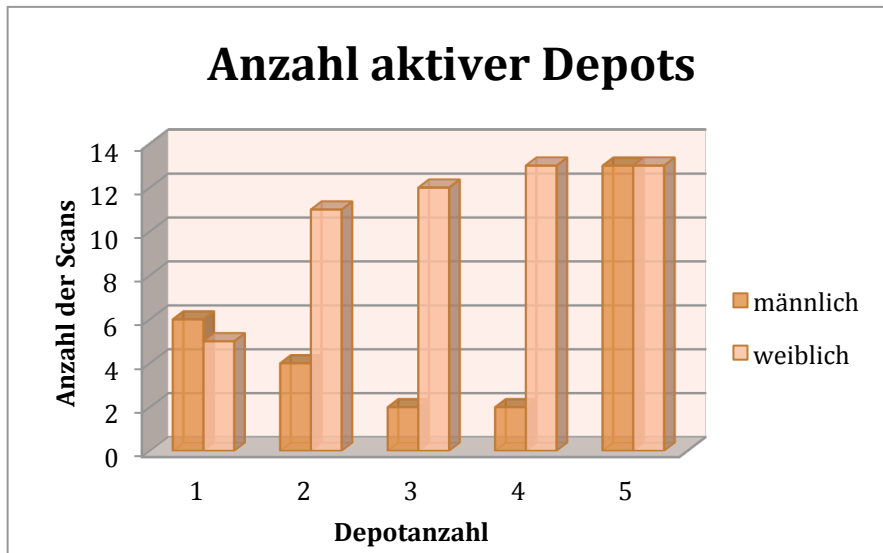


Abbildung 27: Geschlechtervergleich, Häufigkeit der Anzahl aktiver Depots

Des Weiteren wurde der BFI nach Unterschieden zwischen beiden Geschlechtern untersucht. Auch hier wurde der Median zur Auswertung herangezogen. In Abbildung 28 ist zu erkennen, dass bei Männern der BFI in fast allen Depots höher war als bei Frauen. Die paravertebralen und mediastinalen Depots unterschieden sich sogar signifikant zwischen beiden Geschlechtern ($p=0,044$ paravertebral, $p=0,022$ mediastinal). Lediglich das supraclaviculäre Depot wies bei Frauen einen etwas höheren BFI als bei Männern auf.

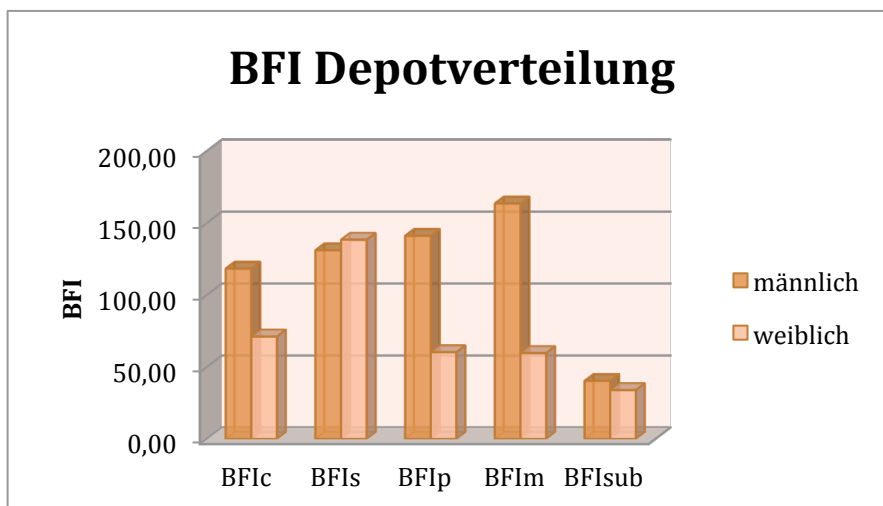


Abbildung 28: Geschlechtervergleich, gruppiertes Balkendiagramm, aufgeteilt nach BAT-Depots

	Geschlecht	n	Mean	SD
Größe (m)	weiblich	54	1,65	0,07
	männlich	27	1,77	0,12
Gewicht (kg)	weiblich	54	60,83	12,20
	männlich	27	73,26	16,77
BMI (kg/m ²)	weiblich	54	22,44	4,31
	männlich	27	23,33	4,65

Tabelle 15: Geschlechtervergleich, Lage- und Streuungsparameter für Größe, Gewicht und BMI

Bezüglich der Konstitution wurde bei Frauen eine geringere Körpergröße ($p < 0,001$) und ein geringeres Gewicht ($p < 0,001$) als bei Männern nachgewiesen. Zwar fand sich bei Frauen ein um $0,89 \text{ kg/m}^2$ niedrigerer BMI, mit einem p-Wert von $p = 0,397$ ist dieser Unterschied jedoch nicht aussagekräftig. Zur Auswertung wurde hier bei annähernd normalverteilten Konstitutionsparametern der Mittelwert herangezogen.

Tabelle 16 stellt die Medianwerte und Streuungsparameter der Blutwerte Glucose, Kreatinin und TSH getrennt für beide Geschlechter dar. Dabei fällt ein niedrigerer Kreatininspiegel bei Frauen als bei Männern auf ($0,7 \text{ g/dl}$ vs. $0,9 \text{ mg/dl}$). Der Nüchternglucosewert war ebenfalls bei Frauen niedriger, wenn auch nicht wesentlich (92 mg/dl vs. 95 mg/dl). Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich des Kreatininspiegels ($p = 0,013$) jedoch nicht bezüglich des Glucose- ($p = 0,167$) oder TSH-Spiegels ($p = 0,672$) festgestellt. Abbildung 29 stellt das Verhalten der Blutwerte hinsichtlich beider Geschlechter dar.

	Geschlecht	n	Min	Median	Max
Glucose (mg/dl)	weiblich	54	57,00	92,00	158,00
	männlich	27	62,00	95,00	137,00
Kreatinin (mg/dl)	weiblich	54	0,30	0,70	5,09
	männlich	27	0,40	0,90	2,10
TSH (mU/l)	weiblich	54	0,00	1,57	174,60
	männlich	27	0,00	1,52	25,40

Tabelle 16: Geschlechtervergleich, Lage- und Streuungsparameter für die Blutwerte Glucose, Kreatinin und TSH

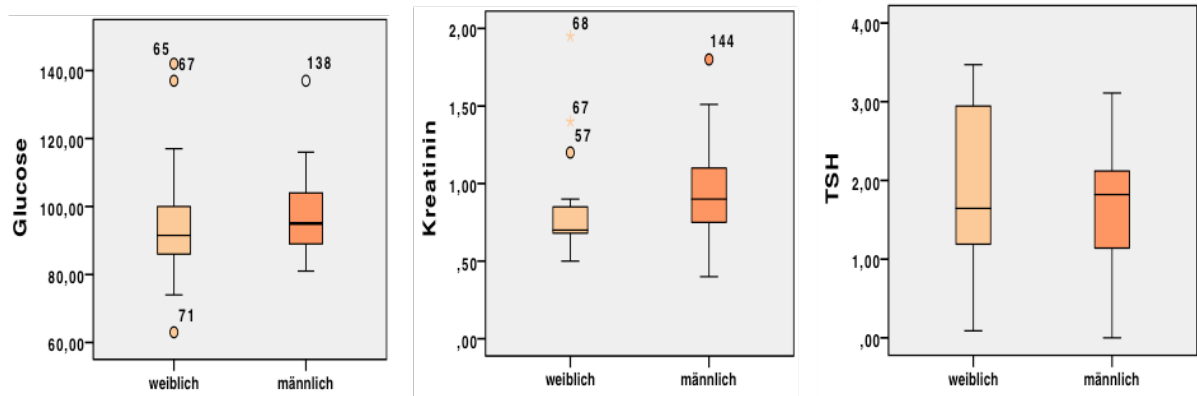


Abbildung 29: Boxplot Geschlechtervergleich, links Glucose, Mitte Kreatinin, rechts TSH

In Abbildung 30 ist der BFI der Fettgewebsdepots sowie der gesamt-BFI dargestellt. Die Streudiagramme sind dabei in die Kategorien BMI, Alter und Kreatinin-Clearance aufgeteilt. In der ersten Spalte zeigt sich eine geringe positive Korrelation zwischen BFI und BMI, jedoch ohne nachgewiesener Signifikanz. Bei Betrachtung der Alterskategorien ist hingegen eher eine negative Korrelation zwischen Alter und BFI zu erkennen, welche sogar hinsichtlich dem supraclaviculären BFI ($p=0,004$) und dem gesamt-BFI ($p=0,026$) signifikant erscheint. Dieses Ergebnis bestätigt erneut die Hypothese, dass der Nachweis und die Aktivität von braunem Fettgewebe im Alter abnimmt. Die rechte Spalte beschreibt das Verhalten des BFI im Bezug auf die Kreatinin-Clearance. Hier ist erkennbar, dass bei höherem BFI auch die Kreatinin-Clearance eher höhere Werte aufweist. Eine signifikant positive Korrelation wurde auch hier bei der Auswertung des supraclaviculären BFI ($p=0,013$) und des gesamt-BFI ($p=0,007$) nachgewiesen.

4.5 Zusammenfassende Darstellung des BFI

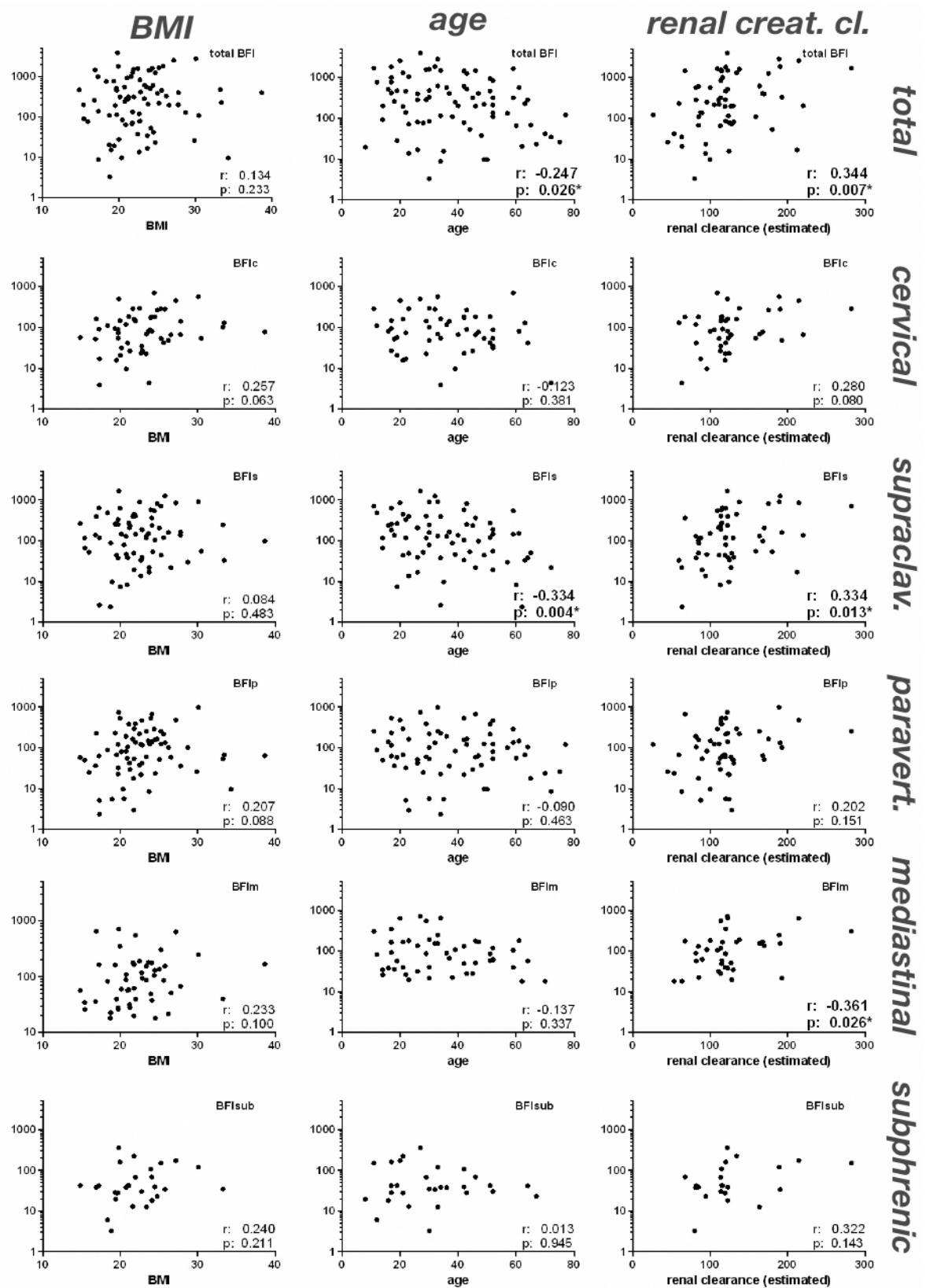


Abbildung 30: BFI der einzelnen Depots sowie gesamt-BFI bezogen auf BMI, Alter und Kreatinin-Clearance (Quelle: Gerngross, C., et al., The Journal of Nuclear Medicine, 2017. 58(7): p. 1104-1110, Copyright SNMMI [50])

4.6 Auswertung der Medikamenteneinnahme

In zahlreichen Publikationen wurde darauf hingewiesen, dass die Einnahme bestimmter Pharmaka die BAT-Aktivität beeinflussen kann. Um dies zu überprüfen, wurde von allen Patienten der Fall- und Kontrollgruppe die Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt des PET-Scans untersucht. Einige Pharmaka sind bereits in der Einleitung erwähnt worden. Daneben gibt es noch weitere Medikamente, die in Studien auf eine mögliche Beeinflussung des braunen Fettgewebes überprüft wurden. In dieser Auswertung wurden 5 Medikamentengruppen genauer untersucht: SD-Hormone (Schilddrüsenhormone), SD-hemmende Medikamente, Betablocker, Benzodiazepine und NSAR.

Tabelle 18 gibt einen Überblick über die Medikamenteneinnahme von 3 untersuchten Patientengruppen. In der Fall- und Kontrollgruppe ist jeweils ein Scan pro Patient berücksichtigt worden. In der Gruppe „Alle positiven Scans“ wurden alle BAT-positiven Untersuchungen der 81 Patienten der Fallgruppe analysiert, die jemals stattfanden. Daher enthält diese Gruppe nicht nur die 98 BAT-positiven Untersuchungen aus dem Zeitraum von September 2011 bis August 2012, sondern noch weitere 36 Scans aus den Jahren zuvor. Zum Vergleich mit der Kontrollgruppe ist die Fallgruppe aufgrund der identischen Fallzahl besser geeignet. Die Gesamtheit der positiven Scans in der letzten Spalte unterstreicht aufgrund der höheren Fallzahl die Ergebnisse der Fallgruppe.

	Kontrollgruppe (n=81)	Fallgruppe (n=81)	Alle pos. Scans (n=134)
SD-Hormone	8	17	21
SD-Hemmer	3	0	0
Betablocker	8	1	1
Benzodiazepine	2	0	1
NSAR	10	5	6

Tabelle 18: Anzahl der Patienten hinsichtlich der Medikamenteneinnahme

Es wurde bereits erwähnt, dass Schilddrüsenhormone über die Aktivierung diverser Transkriptionsfaktoren die Aktivität des braunen Fettgewebes steigern [15, 33, 97, 124]. Aufgrund der relativ häufig auftretenden Hypothyreose (Jodmangel, Hashimoto Thyreoiditis, Zustand nach Thyreoidektomie, etc.) ist die orale Substitution von SD-Hormonen (in der Regel mittels Levothyroxin) keine Seltenheit. Dem gegenübergestellt ist bei einer manifesten Hyperthyreose (SD-Autonomie, Morbus Basedow, etc.) häufig eine

Hemmung der Schilddrüsenfunktion mit Hilfe von Thyreostatika notwendig [94, 183]. Demzufolge sollte bei suffizienter SD-Hormonsubstitution die Wahrscheinlichkeit für einen positiven BAT-Status höher sein, wohingegen Thyreostatika eine BAT-Hemmung zur Folge haben sollte. Bei 17 Untersuchungen der Fallgruppe wurden regelmäßig SD-Hormone eingenommen, während in der Kontrollgruppe 8 Scans unter SD-Hormoneinnahme erfolgten. Thyreostatika wurden nur in der Kontrollgruppe eingenommen.

Betablocker werden häufig bei Bluthochdruck oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen angewendet. Über die Hemmung der β_1 -adrenergen Rezeptoren am Herzen wirken Betablocker negativ chronotrop und inotrop und senken dadurch den Blutdruck, die Herzfrequenz sowie den kardialen Sauerstoffverbrauch [51, 62]. Da das braune Fettgewebe auch über β -Rezeptoren (vor allem β_3 -adrenerge Rezeptoren) aktiviert werden kann, wird den Betablockern eine hemmende Wirkung auf die BAT-Aktivität nachgesagt [78, 169]. In der Kontrollgruppe fanden sich 8 Patienten, welche regelmäßig Betablocker einnahmen. Sowohl in der Fallgruppe, als auch in der Gruppe der gesamten BAT-positiven Scans war lediglich bei einem Scan unter Betablocker-Einnahme aktives braunes Fett nachweisbar.

Benzodiazepine wie Diazepam (Handelsname Valium) oder Lorazepam (Handelsname Tavor) binden an zentral hemmende GABA_A-Rezeptoren und wirken dadurch anxiolytisch, antikonvulsiv, muskelrelaxierend und sedativ [115]. Sie sollen zudem einen hemmenden Einfluss auf die BAT-Aktivität haben [12, 142]. In der Kontrollgruppe erfolgten zwei Untersuchungen unter regelmäßiger Einnahme von Benzodiazepinen. In der Fallgruppe fand sich keine Untersuchung. Neben der langfristigen Benzodiazepin-Einnahme gab es auch Patienten, welche aufgrund von ausgeprägter Platzangst vor der Untersuchung Lorazepam zur Beruhigung erhalten haben. Insgesamt 8 Patienten erhielten einmalig vor der Untersuchung das Medikament Tavor. Bei 6 Patienten war der Scan dennoch BAT-positiv.

Häufig angewendete Medikamente zur Schmerz- und Entzündungshemmung, aber auch zur Thrombozytenaggregationshemmung sind nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR). NSAR wirken über die Hemmung der Enzyme Cyclooxygenase-1 und -2 (COX) und reduzieren dadurch die Prostaglandinsynthese [114, 175]. Es wird vermutet, dass COX-2 eine gesteigerte Expression von UCP1 in Adipozyten hervorrufen kann, was zur BAT-Aktivierung führt [111, 176]. Bei 10 PET-Scans der Kontrollgruppe war eine regelmäßige Einnahme von NSAR dokumentiert. Meistens handelte es sich dabei um den Thrombozytenaggregationshemmer ASS. In der Fallgruppe fanden sich 5 Patienten mit regelmäßiger NSAR-Einnahme.

5 Diskussion

Das braune Fettgewebe sowie das induzierbare beige Fettgewebe stehen zunehmend im Mittelpunkt medizinischer Forschung. Durch deren gesteigerte Aktivität kann eine Reduktion der Blutzucker- und Blutfettwerte herbeigeführt werden, was sich bezüglich metabolischer Erkrankungen, welche in der heutigen Zeit eine zunehmende Rolle spielen, positiv auf die Morbidität auswirken kann [13, 26, 77, 112, 184]. Aufgrund der Tatsache, dass das beige Fettgewebe eine ähnliche Funktionsweise wie das braune Fettgewebe aufweist und das Vorkommen des beigen Fettgewebes noch nicht gänzlich geklärt ist, werden im Folgenden beide Fettgewebstypen zusammengefasst und als braunes Fettgewebe oder BAT beschrieben.

Die BAT-Prävalenz von 4,93% bezogen auf die 1644 Patienten im Untersuchungszeitraum ist durchaus mit diversen Studien vergleichbar. Auch das häufigere Vorkommen bei Frauen wurde mit einer mehr als doppelt so hohen Prävalenz bei Frauen als bei Männern nachgewiesen (7,1% vs. 3,1%) [31, 50, 128, 131].

Im Bezug auf die Altersverteilung (Abbildung 18) wurde ein deutlich höherer Mittelwert im BAT-negativen Gesamtkollektiv als in der Fallgruppe festgestellt. Trotz der geringeren Patientenzahl in der Fallgruppe konnte mit einem Signifikanzwert von $p < 0,001$ ein eindeutiger Altersunterschied nachgewiesen werden, was auf eine höhere Prävalenz des braunen Fettgewebes in jüngeren Jahren hinweist. Weiterhin wurde auch eine Verminderung der BAT-Aktivität und der Depotanzahl mit zunehmendem Alter festgestellt [50]. Das häufigere Vorkommen von braunem Fettgewebe in jungen Jahren wurde bereits in zahlreichen Studien bestätigt [31, 131, 151, 190, 199]. Lediglich in der Altersgruppe 1-19 Jahre fand sich eine deutlich geringere Patientenzahl als in den Altersgruppen 20-39 Jahre und 40-59 Jahre. Jedoch waren auch im BAT-negativen Gesamtkollektiv jüngere Patienten seltener vertreten (Abbildung 18). Es lassen sich mehrere Gründe für die niedrigere Prävalenz von PET/CT- Untersuchungen in der Altersgruppe unter 20 Jahren aufzählen. Zum einen sind Tumorerkrankungen die Hauptindikation für PET-Untersuchungen. Je nach Tumorentität unterscheidet man unterschiedliche Häufigkeitsgipfel, insgesamt nimmt jedoch die Prävalenz neoplastischer Erkrankungen mit dem Lebensalter zu [84]. Wie in Abbildung 19 zu erkennen ist, waren Tumorerkrankungen wie Mammakarzinome, Lymphome sowie diverse Sarkome deutlich häufiger vertreten als andere Erkrankungen. Grund dafür ist vermutlich neben der höheren Prävalenz im Vergleich zu anderen Malignitäten (V.a. Mammakarzinome und Lymphome) die häufigere Indikation zur PET-Diagnostik aufgrund

der guten Beurteilbarkeit der Malignome [74, 138]. Mammakarzinome treten vor allem nach dem 50. Lebensjahr vermehrt auf. Lymphome können in deutlich jüngeren Jahren auftreten, trotzdem wird nur selten die Diagnose unter einem Alter von 15 Jahren gestellt. Sarkome können je nach Subtyp in jedem Alter auftreten, die Häufigkeit steigt aber auch hier mit dem Lebensalter an [84]. Zusammenfassend werden somit deutlich häufiger Erwachsene mittels PET-Bildgebung untersucht als Kinder und Jugendliche. Hinzu kommt eine strengere Indikationsstellung für eine PET-Untersuchung bei Kindern aufgrund der Strahlenexposition.

Hinsichtlich der Häufigkeit diverser Diagnosen konnte kein eindeutiger Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Lediglich das Schilddrüsenkarzinom wurde etwas häufiger bei BAT-positiven Patienten nachgewiesen. Es lassen sich zwei mögliche Gründe dafür finden. Zum einen werden SD-Karzinompatienten nach Thyreoidektomie mit SD-Hormonen substituiert. Um mögliches Restgewebe oder Metastasen in deren Wachstum zu hemmen, wird der TSH-Spiegel mit Hilfe einer großzügigen SD-Hormonsubstitution über die negative Rückkopplung supprimiert [29, 141, 193]. Die höhere Konzentration an SD-Hormonen könnte als Nebeneffekt stimulierend auf die BAT-Aktivität wirken [15, 55, 97]. Zum anderen wird vor einer Follow-up-Untersuchung mittels FDG-PET eine TSH-Stimulation durchgeführt. Diese erfolgt entweder durch das Pausieren der SD-Hormoneinnahme oder durch die Substitution von rekombinantem TSH. Durch den erhöhten TSH-Spiegel kann mögliches malignes SD-Gewebe angeregt werden und ist somit in der PET-Diagnostik besser nachweisbar [25, 95, 113]. Daneben könnten auch hier erhöhte TSH-Werte zu einer Stimulation des braunen Fettgewebes über TSH-Rezeptoren in den Adipozyten führen [42, 118]. Aufgrund des sehr komplexen Hormonhaushaltes ist nicht genau zu eruieren, was der Grund für die höhere Prävalenz für aktives BAT bei SD-Karzinompatienten ist und bedarf somit noch weiteren Untersuchungen.

Bisherige Studien haben diverse Einteilungsmöglichkeiten bezüglich der Aktivität des braunen Fettgewebes oder des neoplastischen Status von BAT-positiven Patienten entwickelt [58, 72]. Hier wurde im Besonderen auf die Einteilung von Hany et al. zurückgegriffen [58]. Der visuelle Score beruht rein auf subjektive Einschätzungen, dennoch bietet er die einfache Möglichkeit, die Untersuchungen in Gruppen aufzuteilen und diese bezüglich möglicher Einflussfaktoren miteinander zu vergleichen. Neben dem visuellen Score wurde der BFI zur Beschreibung der BAT-Aktivität bestimmt [50]. Als metrischer und objektiv erfassbarer Wert können mit Hilfe des BFI exaktere Analysen durchgeführt

werden. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass der BFI das Produkt aus SUV und Volumen darstellt und der SUV wiederum von personenspezifischen Eigenschaften wie Größe und Gewicht beeinflusst wird. Die Aussagekraft des SUV ist durch diese Bias etwas reduziert (siehe 3.6 „SUV“). Dennoch korreliert der BFI gut mit dem visuellen Score, welcher eine gewisse Bandbreite an Aktivitätsvariationen zulässt. Daher wurden trotz Bias SUV und BFI als Vergleichsparameter in der Auswertung herangezogen.

Bei Betrachtung der Untersuchungsanzahl (Tabelle 8, unterste Zeile) ist ersichtlich, dass die Häufigkeit an BAT-positiven Untersuchungen proportional zum Anstieg der BAT-Aktivität zunahm. Es scheint daher die Prävalenz von stark aktiviertem braunen Fettgewebe höher zu sein, als die von nur gering aktivem braunen Fett. Gegen diese Vermutung spricht, dass nur schwach aktives BAT vermutlich kaum in der Befundung von PET-Scans auffällt und daher die Prävalenz in den niedrigen Scores möglicherweise geringer erscheint als sie tatsächlich ist. Ab einem Score von 2 ist jedoch ein Übersehen bzw. eine Vernachlässigung der gesteigerten BAT-Aktivität in der PET-Befundung unwahrscheinlich.

Für die Beschreibung des Zusammenhangs zwischen körperlicher Konstitution und BAT-Aktivität wurden sowohl der BMI des Patienten als auch Größe und Gewicht separat analysiert. Es wurde mehrmals in diversen Studien deklariert, dass BAT-positive Menschen einen niedrigeren BMI aufweisen als BAT-negative [31, 151, 174, 180, 199]. Im Vergleich BAT-positiver Patienten mit dem Kontrollkollektiv konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden [50]. Dies hat vermutlich mehrere Gründe. Zum einen wurde die Kontrollgruppe nach Alter und Geschlecht gematched. Daher fanden sich in der Kontrollgruppe identisch viele junge Patienten wie in der Fallgruppe. Grundsätzlich nimmt der Anteil an weißen Fettgewebsdepots mit steigendem Alter zu, wodurch auch im Schnitt der BMI ansteigt [21, 150]. Aufgrund der identischen Altersverteilung in beiden Gruppen ist dieser Einflussfaktor auf den BMI nicht von Relevanz. Des Weiteren war bei den meisten Patienten eine maligne Erkrankung der Grund für eine PET-Untersuchung. Solche konsumierenden Erkrankungen gehen häufig mit Gewichtsverlust und Kachexie einher und betreffen aufgrund ähnlicher Grunderkrankungen sowohl Patienten der Fallgruppe als auch der Kontrollgruppe [44]. Demzufolge scheint der Anteil an Übergewichtigen in Fall- und Kontrollgruppe geringer zu sein, da dieses relativ junge Patientenkollektiv einen anderen Schwerpunkt an Grunderkrankungen aufweist als die Allgemeinbevölkerung, in welcher eher Herz-Kreislaufkrankungen oder Diabetes mellitus weit verbreitet sind. Auch der Vergleich des BMI mit den visuellen Scores ergab keinen nachvollziehbaren Hinweis auf eine abfallende Tendenz des BMI bei zunehmender BAT-Aktivität. Hierbei handelte es sich

jedoch um relativ kleine Untergruppen, was die Aussagekraft dieser Analyse relativiert. Die Untersuchungen von Größe und Gewicht ergaben ebenfalls keine erklärbaren Aufschlüsse über mögliche Zusammenhänge mit Vorkommen und Aktivität von braunem Fettgewebe.

Die Blutwerte der BAT-positiven Fallgruppe waren aufgrund einiger fehlender Werte nur eingeschränkt beurteilbar. In der Literatur wird häufig ein niedrigerer Glucosespiegel bei hoher BAT-Aktivität beschrieben [31, 72, 77, 131]. Dies klingt in Anbetracht der Tatsache, dass Fettzellen Glucose zur Energieverbrennung aufnehmen durchaus plausibel. Diese Tendenz konnte bei dem Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden (siehe Tabelle 5). Bei Untersuchung der Blutzuckerwerte innerhalb der Fallgruppe zeigten sich niedrigere Werte in den Scores 3 und 4 als im Score 2, was für einen sinkenden Glucosespiegel bei zunehmender BAT-Aktivität sprechen könnte. Der Wertehöhepunkt im Score 2 anstatt im Score 1 ist jedoch wenig nachvollziehbar, was auch hier mit der geringen Fallzahl zusammenhängen könnte (siehe 4.3.1.3). Warum die Ergebnisse nicht mit denen mancher Studien übereinstimmen, kann unter anderem mit dem eher jungen Patientenkollektiv zusammenhängen. In jüngeren Jahren ist die Bandbreite des Nüchternblutzuckers bei in der Regel gut funktionierendem Glucosehaushalt recht gering.

Auch die Schilddrüsenfunktion wird mit der BAT-Aktivität in Verbindung gebracht, was bereits zuvor im Rahmen der Beurteilung der Diagnosen abgehandelt wurde (siehe oben). Hierbei wurde mehrfach ein stimulierender Einfluss auf die BAT-Aktivität beschrieben, sowohl über TSH als auch über die SD-Hormone T_3 und T_4 [42, 97, 101, 118]. Da die Hormonspiegel über eine negative Rückkopplung reguliert werden, ist keine klare Aussage möglich, ob ein erhöhter oder erniedrigter TSH-Spiegel mit einer BAT-Stimulation einhergeht. Bei den Ergebnissen dieser Arbeit war aufgrund zahlreicher fehlender Werte kein klares Verlaufsschema des TSH-Spiegels ersichtlich. Hinzu kommen Extremwerte von fehlender Messbarkeit bis Werte im dreistelligen Bereich, welche als Ausreißer in der Auswertung nicht mit einberechnet werden konnten. Unter Berücksichtigung der höheren Prävalenz von SD-Karzinomen bei BAT-positiven Patienten ist dennoch eine Beeinflussung der BAT-Aktivität durch die Schilddrüsenfunktion denkbar.

Der Kreatininspiegel war in der Fallgruppe etwas niedrigerer als in der Kontrollgruppe. Bei Untersuchung der visuellen Scores wurde ein tendenzieller Abfall des Kreatininspiegels mit zunehmendem Score nachgewiesen, jedoch ohne Signifikanz. Es wurde keine Studie gefunden, in der ein möglicher Zusammenhang zwischen braunem Fettgewebe und Kreatininspiegel untersucht wurde. Zudem ist Kreatinin ein dynamischer Stoff, welcher

unter anderem von der Nierenfunktion, der Muskelmasse, dem Alter, sowie der Hydrierung des Patienten abhängig ist [130]. Dennoch könnte unter Berücksichtigung weiterer Erkenntnisse dieser Arbeit (siehe unten) der Kreatininspiegel mit der BAT-Aktivität zusammenhängen.

Die Temperaturdaten sind von einer Messstation am Münchner Flughafen erfasst worden. Die gemessenen Temperaturwerte lagen wahrscheinlich etwas unter den Werten in der Münchner Innenstadt. Dennoch zeigte sich beim Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe ein eindeutiger Unterschied mit Tagesdurchschnittswerten von 11,77 °C in der Fallgruppe und 14,68 °C in der Kontrollgruppe ($p=0,030$). Der Mittelwert für das Tagestemperaturminimum war mit 1,61 °C in der Fallgruppe ebenfalls deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe (6,63 °C; $p<0,001$), was auf eine höhere Aktivität des braunen Fettgewebes bei niedrigeren Temperaturwerten hinweist [50]. Diese Hypothese wurde bereits in zahlreichen Studien postuliert und bestätigt [75, 131, 151, 172, 174]. In Abbildung 21 ist ebenfalls ersichtlich, dass in den Sommermonaten Juni, Juli und August deutlich seltener braunes Fettgewebe in den Scans nachgewiesen wurde als in den restlichen Monaten. Dem gegenübergestellt war in der Kontrollgruppe ein Häufigkeitsgipfel im Juli nachweisbar. In manchen Studien wurde die gesteigerte BAT-Aktivität in den kälteren Monaten auch mit der geringeren Anzahl an Sonnenstunden in Verbindung gebracht [7, 36, 92]. Es wird von einer vermehrten epiphysären Melatoninexkretion bei zunehmender Nachtlänge ausgegangen, welches eine stimulierende Wirkung auf die Rekrutierung und Aktivierung des braunen Fettgewebes zu haben scheint [61]. Bei signifikant unterschiedlichen Temperaturwerten zwischen Fall- und Kontrollgruppe sowohl in den Sommermonaten ($p=0,040$) als auch in den restlichen Monaten des Jahres ($p<0,001$) scheint der Einfluss von photosensitiven Hormonen auf das braune Fettgewebe eher eine untergeordnete Rolle zu spielen [50].

Bei hoher BAT-Aktivität in kälterer Umgebung ist ebenfalls eine Steigerung der Aktivität mit sinkenden Außentemperaturen zu erwarten. Jedoch zeigten weder die Durchschnittstemperaturwerte noch die Tagestiefstwerte einen eindeutig abfallenden Trend bei zunehmendem visuellen Score. Grund dafür ist vermutlich auch hier die geringe Fallzahl in den einzelnen Scores. Hinzu kommen die eher geringen Temperaturunterschiede zwischen den Scores. Der Verlauf könnte auch dafür sprechen, dass eine kältere Umgebung zwar das braune Fettgewebe aktiviert, die metabolische Aktivität jedoch ab einer gewissen Temperaturgrenze nicht mehr gesteigert werden kann. Des Weiteren muss bedacht werden,

dass der Kälteeinfluss vermutlich individuell sehr unterschiedlich ist und somit die einzelnen Fälle bei nur gering unterschiedlichen Temperaturwerten schlecht vergleichbar sind.

Zur Analyse der BAT-positiven Scans wurde der BFI und das Volumen von jedem einzelnen BAT-Depot sowie der Gesamt-BFI und das Gesamtvolumen berechnet. Der Brown Fat Index weist aufgrund dessen, dass es sich um das Produkt von SUV_{mean} und Volumen handelt, deutliche Schwankungen bei nur geringen SUV- oder Volumenänderungen auf. So sind BFI-Variationen bei der Untersuchung diverser Einflussfaktoren deutlicher zu erkennen. Der BFI nahm dabei sowohl mit ansteigendem visuellen Score als auch mit zunehmender Depotanzahl exponentiell zu. Dieser Verlauf zeigt, dass trotz subjektiver Einschätzungen die Scans relativ treffsicher in die visuellen Scores unterteilt werden konnten. Des Weiteren deutet der BFI-Anstieg bei zunehmender Depotanzahl darauf hin, dass bei steigender BAT-Aktivität nicht nur der Glucose-Uptake zunimmt, sondern auch weitere BAT-Depots rekrutiert werden. Dabei ist zu bedenken, dass die steigende Depotanzahl mit der Zunahme des aktiven BAT-Volumens, welches ein Faktor der BFI-Berechnung darstellt, zusammenhängt. Van der Lans et al. stellt in seiner Studie ebenfalls ein vermehrtes BAT-Volumen nach Kälteexposition fest, was für die vermehrte Rekrutierung von braunen Fettzellen bei niedrigeren Temperaturen spricht [172]. Was den Vergleich der BFI-Werte mit patientenspezifischen Parametern betrifft, konnte primär lediglich eine negative Korrelation zwischen BFI und Alter nachgewiesen werden. Dies spricht erneut für eine Abnahme des thermogenetischen Potentials bei zunehmendem Alter. Hinsichtlich der restlichen Parameter konnte kein Zusammenhang mit dem BFI-Verlauf nachgewiesen werden. Allerdings wurde bei Berechnung der Kreatinin-Clearance aus Gewicht, Alter und dem Kreatininspiegel eine signifikant positive Korrelation mit dem BFI nachgewiesen ($p=0,007$) [50]. Dies weist auf einen Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und dem Aktivitätsgrad des braunen Fettgewebes hin. Es ist jedoch bisher unklar, ob es sich dabei um einen direkten Zusammenhang handelt, oder ob weitere Einflussfaktoren wie Hormonhaushalt oder Sympathikotonus sowohl für die gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate als auch für die erhöhte BAT-Aktivität verantwortlich sind. Diese Erkenntnisse bedürfen weiterer Untersuchungen und könnten neue pharmakologische Angriffspunkte für die Aktivierung des braunen Fettgewebes schaffen.

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der einzelnen BAT-Depots (Abbildung 25), so ist erkennbar, dass die supraclaviculären und paravertebralen Regionen deutlich häufiger nachweisbar waren als die restlichen Depots [50]. In diversen Studien wurde ebenfalls das supraclaviculäre Fettdepot als eines der repräsentativeren Areale für braunes Fettgewebe

beschrieben [31, 72, 131, 174]. Das mediastinale Fettdepot wurde deutlich seltener nachgewiesen. Ein möglicher Grund dafür wäre, dass braunes Fettgewebe in diesem Bereich durch den hohen Traceruptake mediastinaler Strukturen (Herz, zentrale Gefäße, Thymus, pathologische Lymphknoten, etc.) weniger beachtet oder in der Befundung vernachlässigt werden könnte. Hingegen lässt sich subphrenisches braunes Fettgewebe eindeutig nachweisen, da es durch die klaren Grenzen benachbarter Strukturen (Leber, Niere) kaum verwechselt oder übersehen werden kann. Des Weiteren ist in Abbildung 25 ersichtlich, dass das subphrenische Fettgewebe eher in höheren visuellen Scores nachweisbar war. Durch den hohen SUV sind die subphrenischen Areale sehr gut identifizierbar und kaum mit anderen umliegenden Strukturen verwechselbar. Eine mögliche Theorie für den verzögerten Anstieg der BAT-Aktivität in manchen Depots wäre, dass ein unterschiedlich hoher Anteil an beigen Fettgewebsinseln in den Depots für die Thermogenese mitverantwortlich ist. Zum einen werden diese erst bei längerer Kälteexposition aktiviert und zum anderen scheinen sie über membranständige TRP-M8-Kanäle zu verfügen [147]. Zentraler gelegene Fettgewebsdepots würden demnach durch abnehmende Temperaturen deutlich weniger beeinflusst werden. Ein Großteil der kälteerfassenden TRP-Kanäle sind jedoch sehr wahrscheinlich auf der Haut lokalisiert und bewirken über die Aktivierung sympathischer Nervenbahnen die gesteigerte Thermogenese im braunen Fettgewebe [120, 129, 167].

In Abbildung 26 ist zu sehen, dass jedes Fettgewebsdepot im Durchschnitt ein Volumen von ca. 30 ml aufwies, wobei supraclaviculär meist etwas mehr und subphrenisch etwas weniger braunes Fettgewebe nachweisbar war. Dabei ist zu beachten, dass mit Ausnahme der subphrenischen Region die Depots in der Regel symmetrisch angeordnet waren, weswegen die erfassten Werte beider Seiten addiert wurden. In den supraclaviculären Fettgewebsdepots wurden eher höhere SUV-Werte nachgewiesen. Da supraclaviculär auch im Schnitt die höchsten Volumina gemessen wurden, konnte in dieser Region eine hohe thermogenetischen Potenz (BFI) nachgewiesen werden. Der hohe BFI sowie die Tatsache, dass das supraclaviculäre Depot bei den meisten BAT-positiven Patienten aktiv war, deuten darauf hin, dass dieses Depot eines der wichtigsten Funktionseinheiten in der Thermogenese darstellt. Neben dem SUVmean wurde auch der maximale SUV der Depots untersucht. Dabei ist vor allem das cervicale (Median 8,02; Maximum 20,80) und supraclaviculäre (Median 6,84; Maximum 28,34) Areal hervorzuheben. Warum die maximalen SUV-Werte in den kranial gelegenen Bereichen höher gemessen wurden, könnte mit der Theorie zusammenhängen, dass diese Fettdepots wesentlich oberflächlicher unter der Haut gelegen sind. Da festgestellt wurde, dass WAT-Zellen TRP-M8-Kanäle exprimieren und bei

Kälteexposition zu beigen Fettzellen transdifferenzieren können, wäre diese Vermutung durchaus plausibel [147]. Dies wird von der Tatsache unterstützt, dass in den BAT-Depots ein relativ hoher Anteil an beigen Fettzellen nachgewiesen wurde [157, 185]. Weshalb das subphrenische Fettgewebe mit seiner guten Isolation zwischen Leber und Niere jedoch im Schnitt den stärksten Traceruptake (SUVmean 2,96) aufwies, ist mit dieser Theorie nicht erklärbar. Des Weiteren muss bedacht werden, dass die Erfassung der maximalen SUV-Werte durch mögliche Einberechnung diverser anderer Strukturen mit hohem Stoffwechsel (Neoplasien, Herzmuskulatur, etc.) fehlerbehaftet sein kann [149]. Auch der SUVmean kann durch die Miteinbeziehung dieser Strukturen verfälscht werden, die Abweichung vom realen SUVmean des braunen Fettgewebes ist jedoch geringer als die Abweichung des SUVmax.

Bezüglich dem Vergleich beider Geschlechter wurde in vielen Studien nachgewiesen, dass Frauen eine höhere Prävalenz an braunem Fettgewebe aufweisen als Männer [7, 31, 72, 131, 135]. Es wäre daher naheliegend, dass sich bei Frauen das braune Fettgewebe hinsichtlich Volumen und Aktivität ebenfalls ausgeprägter darstellt. Entgegen dieser Vermutung wurde bei Frauen jedoch ein tendenziell geringerer Anteil an braunem Fettgewebe als bei Männern nachgewiesen (Tabelle 14). Dies könnte damit zusammenhängen, dass das weibliche Geschlecht im Durchschnitt zierlicher ist, wodurch erklärt werden könnte, weswegen ihr absolutes BAT-Volumen geringer errechnet wurde als bei Männern (Tabelle 15). Der verhältnismäßige BAT-Anteil an der Gesamtkörpermasse scheint bei beiden Geschlechtern annähernd gleich zu sein. Diese Überlegung könnte auch erklären, warum in fast allen Depots der BFI bei Männern höher war als bei Frauen, mit sogar signifikanten Unterschieden in den mediastinalen und paravertebralen Regionen (Abbildung 28). Interessant ist ebenfalls die Tatsache, dass bei Frauen mit zunehmender Depotanzahl die Häufigkeit an BAT-positiven Scans zunahm, wohingegen die Anzahl der Scans bei den Männern mit steigender Depotanzahl zunächst abnahm (Abbildung 27). Dennoch waren bei beiden Geschlechtern am häufigsten alle BAT-Regionen thermogenetisch aktiv. Aufgrund der geringen Fallzahl an BAT-positiven Männern war eine Subanalyse dieses Verlaufes statistisch nicht möglich.

Bei Betrachtung der Blutwerte zeigte sich ein signifikant niedrigerer Kreatininspiegel bei Frauen (Median 0,7 mg/dl) als bei Männern (Median 0,9 mg/dl), wobei bei beiden Geschlechtern der mittlere Kreatininwert innerhalb des physiologischen Wertebereichs lag. Unter Miteinbeziehung der Tatsache, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Kreatinin-Clearance und BAT-Aktivität nachgewiesen wurde, stellt sich die Frage, ob der

niedrigere Kreatininspiegel für die höhere BAT-Prävalenz bei Frauen mitverantwortlich ist. Die Klärung dieser Frage bedarf in Zukunft noch weiterer Untersuchungen.

Abbildung 30 soll zusammenfassend einige wichtige Punkte der Auswertung verdeutlichen. Bei der Interpretation wird nochmals ersichtlich, dass entgegen der Literatur in dieser Arbeit keine Korrelation zwischen niedrigem BMI und hoher Aktivität des braunen Fettgewebes nachgewiesen wurde [50]. Es fand sich sogar angedeutet ein Anstieg des BFI bei zunehmendem BMI (ersichtlich an dem positiven Korrelationskoeffizienten r). Die mittlere Spalte stellt das Verhalten des BFI mit zunehmendem Alter dar. Neben dem gesamt-BFI wies auch der supraclaviculäre BFI einen signifikanten Abfall mit ansteigendem Alter auf. In fast allen anderen Depots ist ebenfalls eine inverse Korrelation angedeutet erkennbar. Lediglich subphrenisch lässt sich dieser Verlauf nicht erkennen, was jedoch auch mit der geringen Fallzahl in dieser Gruppe zusammenhängen könnte. In den 6 Graphiken der rechten Spalte ist nochmals der Vergleich des BFI mit der Kreatinin-Clearance dargestellt, wobei sowohl der gesamt-BFI als auch der supraclaviculäre BFI mit der Kreatinin-Clearance positiv korreliert. Weswegen mediastinal eine signifikant negative Korrelation errechnet wurde, ist nicht eindeutig erklärbar. Jedoch kann auch hier die geringe Fallzahl ursächlich sein. Weiterhin kann die mediastinale Bestimmung des BFI durch die Miteinberechnung benachbarter Strukturen durchaus fehlerbehaftet sein.

Der medikamentöse Einfluss auf das braune Fettgewebe nimmt eine wichtige Rolle in der ernährungsmedizinischen Forschung ein. Aufgrund der Tatsache, dass aktives braunes Fettgewebe Glucose und Fette aus dem Blut filtert, erhofft man sich, durch eine medikamentöse BAT-Aktivierung metabolische Erkrankungen positiv beeinflussen zu können [13, 26, 180]. In der Einleitung wurde die Anwendung von Dinitrophenol erwähnt (siehe 1.6 „Hypothesen und Therapiestrategien“), welches zur Behandlung von Fettleibigkeit erprobt wurde. Aufgrund von stark beeinträchtigenden Nebenwirkungen und der hohen Toxizität der Substanz wurde das Medikament wieder vom Markt genommen [54, 166]. Es wird jedoch weiterhin gehofft, dass das braune Fettgewebe in naher Zukunft therapeutisch genutzt werden kann. Andererseits ist das braune Fett für die diagnostische Medizin weniger hilfreich. Ziel von nuklearmedizinischen Untersuchungen ist es, pathologische Prozesse wie Entzündungen oder Malignome zu erkennen sowie deren Verlauf zu beurteilen. Da das braune Fettgewebe bei manchen Patienten eine sehr hohe Stoffwechselaktivität aufweist, kann dessen Nachweis in der PET-Untersuchung irreführend sein. Asymmetrische BAT-Aktivität kann bei möglichen Verwechslungen mit Pathologien zu falsch positiven Befunden führen [188]. Des Weiteren kann es bei hohem

Traceruptake im braunen Fettgewebe auch zu Überlagerungen mit pathologischen Prozessen kommen, was zu falsch negativen Befunden führen kann [12, 58]. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, wäre es im Rahmen dieser Untersuchungen hilfreich, das braune Fettgewebe in dessen Aktivität zu unterdrücken. Zusammenfassend wäre es somit von Vorteil, sowohl Medikamente zur Aktivierung als auch zur Hemmung des BAT zur Verfügung zu haben.

Die Medikamenteneinnahmen in Fall- und Kontrollgruppe wurden dokumentiert und auf eine mögliche BAT-Beeinflussung mit Hilfe von Daten diverser Studien überprüft (Tabelle 18). SD-Hormone scheinen wie bereits erwähnt eine stimulierende Wirkung auf das braune Fettgewebe zu haben [15, 52, 55, 97, 124]. In der Fallgruppe erfolgten mehr als doppelt so viele Untersuchungen unter SD-Hormoneinnahme als in der Kontrollgruppe, was diese Hypothese unterstreicht. Dennoch ist es bisher nicht möglich, die Hormone zur Aktivierung des braunen Fettgewebes zu nutzen, da es bei gesteigerter SD-Hormonzufuhr zu sehr gefährlichen Nebenwirkungen kommen kann (unter anderem Herzrhythmusstörungen, Magen-Darm-Beschwerden, Tremor bis hin zur thyreotoxischen Krise) [28, 76].

Einen hemmenden Einfluss auf das braune Fettgewebe scheinen vor allem Betablocker sowie Benzodiazepine zu haben. Dabei haben hinsichtlich der Betablocker unselektive Vertreter wie Propranolol durch ihre gleichzeitige Bindung an β_3 - Rezeptoren eine potentere Wirkung auf das braune Fettgewebe als selektive Betablocker [78, 161, 169]. In der Kontrollgruppe fanden sich deutlich mehr Patienten mit regelmäßiger Betablockereinnahme als in der Fallgruppe (n=8 vs. n=1), wobei nicht zwischen selektiven und unselektiven Betablockern unterschieden wurde. Der hemmende Wirkmechanismus von Benzodiazepinen auf das braune Fettgewebe ist weitestgehend noch unklar. Aufgrund der geringen Patientenzahl, welche regelmäßig Benzodiazepine einnahmen, konnte diese Hypothese auch nicht geprüft werden. 8 Patienten erhielten jedoch aufgrund von Untersuchungs- oder Platzangst einmalig das Benzodiazepin Lorazepam vor dem Scan. Die Tatsache, dass dennoch bei den meisten Patienten weiterhin braunes Fett nachweisbar war, lässt vermuten, dass eine kurzfristige Benzodiazepin-Einnahme keinen relevanten hemmenden Einfluss auf das braune Fettgewebe hat. In der Literatur finden sich diesbezüglich voneinander abweichende Studienergebnisse. Barrington et al. beschrieb 1996 eine signifikante Abnahme des FDG-Uptake nach oraler Gabe von Diazepam [12]. Einige darauffolgende Studien konnten dieses Ergebnis jedoch nicht reproduzieren bzw. eine Hemmung der BAT-Aktivität nur in höheren Dosen induzieren [49, 165].

Es wird vermutet, dass NSAR wie Aspirin oder Ibuprofen durch die Hemmung der Cyclooxygenase-2 eine verminderte BAT-Aktivität bewirken [111, 114, 176]. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Hemmung der COX und der damit verbundenen Hemmung der UCP1-Expression hin. Dabei fanden sich 10 Patienten in der Kontrollgruppe mit regelmäßiger NSAR-Einnahme, in der Fallgruppe hingegen nur halb so viele. Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Aspirin (irreversible COX-Hemmung) weisen in den meisten Fällen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf [63, 119]. Das Absetzen dieses Medikaments – als Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen – wäre aufgrund des erhöhten Morbiditäts- und Mortalitäts-Risikos keine Option.

Weitere Medikamente, welche einen möglichen BAT-Einfluss haben sind unter anderem AT1-Blocker, Cortison, Psychopharmaka, Opioide sowie Insulin und Metformin. Diese Medikamente wurden jedoch entweder nur von sehr wenigen untersuchten Patienten eingenommen oder der Unterschied zwischen den Gruppen war zu gering, weshalb hier keine Aussagen hinsichtlich der Beeinflussung des braunen Fettgewebes getroffen werden können. Bezüglich AT1-Blockern wird vermutet, dass die medikamentöse Hemmung von Angiotensin II eine reduzierte BAT-Aktivität bewirkt [22-24, 43]. Bei Cortison wird ebenfalls ein hemmender Einfluss vermutet, was bei Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils von Cortisonpräparaten (Begünstigung eines metabolischen Syndroms) durchaus plausibel erscheint [163, 164]. Die Diabetesmedikamente Insulin und Metformin sollen BAT-stimulierend wirken [71, 127, 158]. Opioide sowie diverse Psychopharmaka sollen wiederum die BAT-Aktivität hemmen [16, 49, 196].

Zusammenfassend scheinen zahlreiche Medikamente in die Aktivität des braunen Fettgewebes einzugreifen. Viele dieser Pharmaka (unter anderem SD-Hormone, Betablocker, ASS) sind jedoch von äußerst wichtiger Relevanz für die Gesundheit der Patienten und können für die BAT-Nutzung zur positiven Beeinflussung von Gewicht, Blutfett- und Blutzuckerwerten nur gering in der Dosierung verändert werden. Ob möglicherweise die standardmäßige Gabe eines niedrig-dosierten Betablockers oder anderer Medikamente zur kurzzeitigen Unterdrückung der BAT-Aktivität für nuklearmedizinische Untersuchungen sinnvoll ist, bedarf weiterer Studien mit einem größeren Patientenkollektiv.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, das braune Fettgewebe bezüglich seines Vorkommens, seiner Funktion sowie seiner Modulierbarkeit zu untersuchen. Durch die Positronenemissionstomographie als nuklearmedizinische Untersuchungsmethode ist es möglich, braunes Fettgewebe zu detektieren, die metabolische Aktivität einzuschätzen sowie Aktivitätsveränderungen im Rahmen von Verlaufskontrollen zu beurteilen.

Aus einem Kollektiv von 1644 Patienten wurden 81 Patienten mit nachweisbarem braunem Fettgewebe in einem retrospektiv gewählten Untersuchungszeitraum von einem Jahr erfasst und mit BAT-negativen Patienten auf der Suche nach möglichen Einflussfaktoren verglichen. Aus dem BAT-positiven Patientenkollektiv konnten 30 Patienten selektiert werden, durch die die Berechnung der Redetektionswahrscheinlichkeit von braunem Fettgewebe bestimmt werden konnte. Die Tatsache, dass Patienten der Fallgruppe ebenfalls Untersuchungen hatten, in denen kein braunes Fett darstellbar war bzw. der BAT-Status der Patienten im Verlauf wechselte, lässt vermuten, dass die Prävalenz für das Vorhandensein von braunem Fettgewebe deutlich höher ist, als in dieser Arbeit berechnet sowie in weiteren Studien bestimmt wurde.

Des Weiteren konnte eine höhere Prävalenz von braunem Fettgewebe bei Jüngeren sowie bei Frauen nachgewiesen werden. Es zeigte sich sowohl eine abnehmende Prävalenz als auch eine abnehmende Stoffwechselaktivität des braunen Fettgewebes mit zunehmendem Alter. Dies ist vor allem durch den sinkenden BFI sowie der abnehmenden Depotanzahl ersichtlich. Zudem könnte es einen Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der BAT-Aktivität zu geben. Es wurde eine signifikant ansteigende GFR mit steigendem BFI festgestellt. Ob es sich hierbei um einen direkten Zusammenhang zwischen BAT-Aktivität und Nierenfunktion oder um einen gemeinsamen Einflussfaktor handelt, konnte in dieser Arbeit nicht geklärt werden und bedarf noch weiterer Untersuchungen in einem größeren Patientenkollektiv. Bezüglich der Theorie über einen möglichen Temperatureinfluss war eine signifikante Häufigkeitszunahme der BAT-positiven Scans bei abnehmenden Außentemperaturen nachweisbar. Die ebenfalls eindeutige Korrelation zwischen der Anzahl der BAT-positiven Scans und der Jahreszeit unterstreicht die Hypothese, dass die Stoffwechselaktivität des braunen Fettgewebes durch die Außentemperatur beeinflusst werden kann.

Es konnte jedoch im Gegensatz zu einigen bisherigen Studienergebnissen kein Zusammenhang mit dem BMI, sowie mit dem Glucose- oder TSH-Spiegel in Bezug auf den

BAT-Status nachgewiesen werden, was vermutlich zum einen auf die geringe Fallzahl in den untersuchten Gruppen und zum anderen auf die Vorselektion der Patienten zurückzuführen ist. Das Kollektiv in dieser Arbeit weist einen hohen Anteil an Patienten mit malignen Grunderkrankungen auf. Die in der Grundgesamtheit am häufigsten vorkommenden Erkrankungen sind jedoch eher auf den Wohlstand der heutigen Gesellschaft zurückzuführen (Diabetes mellitus, Hypertonus, Arteriosklerose, etc.). Dadurch ist das hier untersuchte Patientenkollektiv mutmaßlich durch eine Selektionsbias etwas verzerrt.

Zuletzt eine Veranschaulichung der Tragweite des metabolischen Potentials von braunem Fettgewebe. In dieser Arbeit wurde bei stark aktivem BAT ein Volumen von ca. 308 ml nachgewiesen. Virtanen et al. hat 2009 das supraclaviculäre Depot mit 63 g beschrieben, welches bei voller Aktivität pro Jahr etwa 4 kg Fettgewebe verbrennen und ca. 2 g Glucose (entspricht 11 mmol) pro Tag aus dem Blut filtern kann [177]. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse könnten durch 308 ml aktives braunes Fettgewebe ca. 18 kg Fettgewebe pro Jahr verbrannt und ca. 9 g Glucose pro Tag aus dem Blut gefiltert werden. Hierbei ist der hohe Stellenwert des braunen Fettgewebes im Energiehaushalt ersichtlich, was es zu einem sinnvollen Ziel bei der Erforschung diverser Medikamente zur Therapie metabolischer Erkrankungen macht. Bei einigen der hier untersuchten Medikamente ist eine aktivierende Wirkung sehr wahrscheinlich und bereits in vorherigen Studien nachgewiesen worden. Aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen kann jedoch bei zahlreichen Medikamenten nicht einfach zugunsten der BAT-Nutzung die Dosierung angepasst werden. Daher ist wohl eher die Forschung an neuen Pharmaka mit spezifischer BAT-Aktivierung von Relevanz. Vermutlich wird diesbezüglich auch das beige Fettgewebe in Zukunft zunehmend eine Rolle spielen.

Einige Ergebnisse dieser Dissertation inklusive erstellter Bilder wurden in freundlicher Zusammenarbeit mit dem Ernährungswissenschaftlichen Institut Weihenstephan ausgearbeitet und im Rahmen des wissenschaftlichen Artikels „Active brown fat during ^{18}F -FDG-PET/CT imaging defines a patient group with characteristic traits and an increased probability of brown fat redetection“ im Journal of Nuclear Medicine veröffentlicht.

7 Literaturverzeichnis

1. Acton, P.D., Zhuang, H., Alavi, A., *Quantification in PET*. Radiol Clin North Am, 2004. 42(6): p. 1055-62, viii.
2. Allen-Auerbach, M., Quon, A., Weber, W. A., Obrzut, S., Crawford, T., Silverman, D. H., Ratib, O., Phelps, M. E., Czernin, J., *Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma*. Mol Imaging Biol, 2004. 6(6): p. 411-6.
3. Antoch, G., Bockisch, A., *Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. 36 Suppl 1: p. S113-20.
4. Antoch, G., Vogt, F. M., Freudenberg, L. S., Nazaradeh, F., Goehde, S. C., Barkhausen, J., Dahmen, G., Bockisch, A., Debatin, J. F., Ruehm, S. G., *Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology*. JAMA, 2003. 290(24): p. 3199-206.
5. Armstrong, P., Keevil, S. F., *Magnetic resonance imaging--1: Basic principles of image production*. BMJ, 1991. 303(6793): p. 35-40.
6. Au, T.H., Bruckner, A., Mohiuddin, S. M., Hilleman, D. E., *The prevention of contrast-induced nephropathy*. Ann Pharmacother, 2014. 48(10): p. 1332-42.
7. Au-Yong, I.T., Thorn, N., Ganatra, R., Perkins, A. C., Symonds, M. E., *Brown adipose tissue and seasonal variation in humans*. Diabetes, 2009. 58(11): p. 2583-7.
8. Bamshad, M., Song, C. K., Bartness, T. J., *CNS origins of the sympathetic nervous system outflow to brown adipose tissue*. Am J Physiol, 1999. 276(6 Pt 2): p. R1569-78.
9. Banerjee, S.R., Pullambhatla, M., Byun, Y., Nimmagadda, S., Green, G., Fox, J. J., Horti, A., Mease, R. C., Pomper, M. G., *68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer*. J Med Chem, 2010. 53(14): p. 5333-41.
10. Bar-Shalom, R., Yefremov, N., Guralnik, L., Gaitini, D., Frenkel, A., Kuten, A., Altman, H., Keidar, Z., Israel, O., *Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management*. J Nucl Med, 2003. 44(8): p. 1200-9.
11. Barbatelli, G., Murano, I., Madsen, L., Hao, Q., Jimenez, M., Kristiansen, K., Giacobino, J. P., De Matteis, R., Cinti, S., *The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010. 298(6): p. E1244-53.
12. Barrington, S.F., Maisey, M. N., *Skeletal muscle uptake of fluorine-18-FDG: effect of oral diazepam*. J Nucl Med, 1996. 37(7): p. 1127-9.
13. Bartelt, A., Bruns, O. T., Reimer, R., Hohenberg, H., Ittrich, H., Peldschus, K., Kaul, M. G., Tromsdorf, U. I., Weller, H., Waurisch, C., Eychmuller, A., Gordts, P. L., Rinninger, F., Bruegelmann, K., Freund, B., Nielsen, P., Merkel, M., Heeren, J., *Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance*. Nat Med, 2011. 17(2): p. 200-5.

14. Beyer, T., Townsend, D. W., Brun, T., Kinahan, P. E., Charron, M., Roddy, R., Jerin, J., Young, J., Byars, L., Nutt, R., *A combined PET/CT scanner for clinical oncology.* J Nucl Med, 2000. 41(8): p. 1369-79.
15. Bianco, A.C., Silva, J. E., *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.
16. Blessing, W.W., Zilm, A., Ootsuka, Y., *Clozapine reverses increased brown adipose tissue thermogenesis induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine and by cold exposure in conscious rats.* Neuroscience, 2006. 141(4): p. 2067-73.
17. Bonora, M., Patergnani, S., Rimessi, A., De Marchi, E., Suski, J. M., Bononi, A., Giorgi, C., Marchi, S., Missiroli, S., Poletti, F., Wieckowski, M. R., Pinton, P., *ATP synthesis and storage.* Purinergic Signal, 2012. 8(3): p. 343-57.
18. Branco, M., Ribeiro, M., Negrao, N., Bianco, A. C., *3,5,3'-Triiodothyronine actively stimulates UCP in brown fat under minimal sympathetic activity.* Am J Physiol, 1999. 276(1 Pt 1): p. E179-87.
19. Cannon, B., Nedergaard, J., *Brown adipose tissue: function and physiological significance.* Physiol Rev, 2004. 84(1): p. 277-359.
20. Carey, A.L., Formosa, M. F., Van Every, B., Bertovic, D., Eikelis, N., Lambert, G. W., Kalff, V., Duffy, S. J., Cherk, M. H., Kingwell, B. A., *Ephedrine activates brown adipose tissue in lean but not obese humans.* Diabetologia, 2013. 56(1): p. 147-55.
21. Cartwright, M.J., Tchkonina, T., Kirkland, J. L., *Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms.* Exp Gerontol, 2007. 42(6): p. 463-71.
22. Cassis, L., Helton, M., English, V., Burke, G., *Angiotensin II regulates oxygen consumption.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2002. 282(2): p. R445-53.
23. Cassis, L.A., *Role of angiotensin II in brown adipose thermogenesis during cold acclimation.* Am J Physiol, 1993. 265(6 Pt 1): p. E860-5.
24. Cassis, L.A., Dwoskin, L. P., *Presynaptic modulation of neurotransmitter release by endogenous angiotensin II in brown adipose tissue.* J Neural Transm Suppl, 1991. 34: p. 129-37.
25. Chin, B.B., Patel, P., Cohade, C., Ewertz, M., Wahl, R., Ladenson, P., *Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma.* J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(1): p. 91-5.
26. Chondronikola, M., Volpi, E., Borsheim, E., Porter, C., Annamalai, P., Enerback, S., Lidell, M. E., Saraf, M. K., Labbe, S. M., Hurren, N. M., Yfanti, C., Chao, T., Andersen, C. R., Cesani, F., Hawkins, H., Sidossis, L. S., *Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans.* Diabetes, 2014. 63(12): p. 4089-99.
27. Cockcroft, D.W., Gault, M. H., *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.* Nephron, 1976. 16(1): p. 31-41.
28. Cohen, J.H., 3rd, Ingbar, S. H., Braverman, L. E., *Thyrotoxicosis due to ingestion of excess thyroid hormone.* Endocr Rev, 1989. 10(2): p. 113-24.

29. Cooper, D.S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., Mandel, S. J., Mazzaferri, E. L., McIver, B., Sherman, S. I., Tuttle, R. M., American Thyroid Association Guidelines, Taskforce, *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. *Thyroid*, 2006. 16(2): p. 109-42.
30. Cypess, A.M., Chen, Y. C., Sze, C., Wang, K., English, J., Chan, O., Holman, A. R., Tal, I., Palmer, M. R., Kolodny, G. M., Kahn, C. R., *Cold but not sympathomimetics activates human brown adipose tissue in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. 109(25): p. 10001-5.
31. Cypess, A.M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., Kuo, F. C., Palmer, E. L., Tseng, Y. H., Doria, A., Kolodny, G. M., Kahn, C. R., *Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans*. *N Engl J Med*, 2009. 360(15): p. 1509-17.
32. Czernin, J., Benz, M. R., Allen-Auerbach, M. S., *PET/CT imaging: The incremental value of assessing the glucose metabolic phenotype and the structure of cancers in a single examination*. *Eur J Radiol*, 2010. 73(3): p. 470-80.
33. de Jesus, L.A., Carvalho, S. D., Ribeiro, M. O., Schneider, M., Kim, S. W., Harney, J. W., Larsen, P. R., Bianco, A. C., *The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue*. *J Clin Invest*, 2001. 108(9): p. 1379-85.
34. Dellagiacomma, G., Sbarbati, A., Rossi, M., Zancanaro, C., Benati, D., Merigo, F., Baldassarri, A., Boicelli, A., *Brown adipose tissue: magnetic resonance imaging and ultrastructural studies after transplantation in syngeneic rats*. *Transplant Proc*, 1992. 24(6): p. 2986.
35. Delso, G., Furst, S., Jakoby, B., Ladebeck, R., Ganter, C., Nekolla, S. G., Schwaiger, M., Ziegler, S. I., *Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner*. *J Nucl Med*, 2011. 52(12): p. 1914-22.
36. Demas, G.E., Bowers, R. R., Bartness, T. J., Gettys, T. W., *Photoperiodic regulation of gene expression in brown and white adipose tissue of Siberian hamsters (Phodopus sungorus)*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002. 282(1): p. R114-21.
37. Dulloo, A.G., Seydoux, J., Girardier, L., *Peripheral mechanisms of thermogenesis induced by ephedrine and caffeine in brown adipose tissue*. *Int J Obes*, 1991. 15(5): p. 317-26.
38. Eaton, S., Bartlett, K., Pourfarzam, M., *Mammalian mitochondrial beta-oxidation*. *Biochem J*, 1996. 320 (Pt 2): p. 345-57.
39. Eder, M., Schafer, M., Bauder-Wust, U., Hull, W. E., Wangler, C., Mier, W., Haberkorn, U., Eisenhut, M., *⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging*. *Bioconjug Chem*, 2012. 23(4): p. 688-97.
40. Elabd, C., Chiellini, C., Carmona, M., Galitzky, J., Cochet, O., Petersen, R., Penicaud, L., Kristiansen, K., Bouloumie, A., Casteilla, L., Dani, C., Ailhaud, G., Amri, E. Z., *Human multipotent adipose-derived stem cells differentiate into functional brown adipocytes*. *Stem Cells*, 2009. 27(11): p. 2753-60.
41. Elattar, S., Satyanarayana, A., *Can Brown Fat Win the Battle against White Fat?* *J Cell Physiol*, 2015.

42. Endo, T., Kobayashi, T., *Thyroid-stimulating hormone receptor in brown adipose tissue is involved in the regulation of thermogenesis*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008. 295(2): p. E514-8.
43. English, V., Cassis, L., *Facilitation of sympathetic neurotransmission contributes to angiotensin regulation of body weight*. J Neural Transm (Vienna), 1999. 106(7-8): p. 631-44.
44. Fearon, K.C., *The Sir David Cuthbertson Medal Lecture 1991. The mechanisms and treatment of weight loss in cancer*. Proc Nutr Soc, 1992. 51(2): p. 251-65.
45. Forner, F., Kumar, C., Luber, C. A., Fromme, T., Klingenspor, M., Mann, M., *Proteome differences between brown and white fat mitochondria reveal specialized metabolic functions*. Cell Metab, 2009. 10(4): p. 324-35.
46. Freudenberg, L.S., Fischer, M., Antoch, G., Jentzen, W., Gutzeit, A., Rosenbaum, S. J., Bockisch, A., Egelhof, T., *Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary*. Med Princ Pract, 2005. 14(3): p. 155-60.
47. Gallagher, B.M., Fowler, J. S., Guttererson, N. I., MacGregor, R. R., Wan, C. N., Wolf, A. P., *Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose*. J Nucl Med, 1978. 19(10): p. 1154-61.
48. Garvey, C.J., Hanlon, R., *Computed tomography in clinical practice*. BMJ, 2002. 324(7345): p. 1077-80.
49. Gelfand, M.J., O'Hara S, M., Curtwright, L. A., Maclean, J. R., *Pre-medication to block [(18)F]FDG uptake in the brown adipose tissue of pediatric and adolescent patients*. Pediatr Radiol, 2005. 35(10): p. 984-90.
50. Gerngross, C., Schretter, J., Klingenspor, M., Schwaiger, M., Fromme, T., *Active Brown Fat During (18)F-FDG PET/CT Imaging Defines a Patient Group with Characteristic Traits and an Increased Probability of Brown Fat Redetection*. J Nucl Med, 2017. 58(7): p. 1104-1110.
51. Gheorghiade, M., Colucci, W. S., Swedberg, K., *Beta-blockers in chronic heart failure*. Circulation, 2003. 107(12): p. 1570-5.
52. Golozoubova, V., Gullberg, H., Matthias, A., Cannon, B., Vennstrom, B., Nedergaard, J., *Depressed thermogenesis but competent brown adipose tissue recruitment in mice devoid of all hormone-binding thyroid hormone receptors*. Mol Endocrinol, 2004. 18(2): p. 384-401.
53. Granneman, J.G., Burnazi, M., Zhu, Z., Schwamb, L. A., *White adipose tissue contributes to UCP1-independent thermogenesis*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. 285(6): p. E1230-6.
54. Grundlingh, J., Dargan, P. I., El-Zanfaly, M., Wood, D. M., *2,4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death*. J Med Toxicol, 2011. 7(3): p. 205-12.
55. Guerra, C., Roncero, C., Porras, A., Fernandez, M., Benito, M., *Triiodothyronine induces the transcription of the uncoupling protein gene and stabilizes its mRNA in fetal rat brown adipocyte primary cultures*. J Biol Chem, 1996. 271(4): p. 2076-81.

56. Guerre-Millo, M., *Adipose tissue and adipokines: for better or worse*. *Diabetes Metab*, 2004. 30(1): p. 13-9.
57. Hamacher, K., Coenen, H. H., Stocklin, G., *Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution*. *J Nucl Med*, 1986. 27(2): p. 235-8.
58. Hany, T.F., Gharehpapagh, E., Kamel, E. M., Buck, A., Himms-Hagen, J., von Schulthess, G. K., *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.
59. Heaton, J.M., *The distribution of brown adipose tissue in the human*. *J Anat*, 1972. 112(Pt 1): p. 35-9.
60. Heiss, P., Mayer, S., Herz, M., Wester, H. J., Schwaiger, M., Senekowitsch-Schmidtke, R., *Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo*. *J Nucl Med*, 1999. 40(8): p. 1367-73.
61. Heldmaier, G., Steinlechner, S., Rafael, J., Vsiansky, P., *Photoperiodic control and effects of melatonin on nonshivering thermogenesis and brown adipose tissue*. *Science*, 1981. 212(4497): p. 917-9.
62. Helfand, M., Peterson, K., Christensen, V., Dana, T., Thakurta, S., in *Drug Class Review: Beta Adrenergic Blockers: Final Report Update 4*. 2009: Portland (OR).
63. Hennekens, C.H., *Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease*. *Am J Manag Care*, 2002. 8(22 Suppl): p. S691-700.
64. Himms-Hagen, J., *Thermogenesis in brown adipose tissue as an energy buffer. Implications for obesity*. *N Engl J Med*, 1984. 311(24): p. 1549-58.
65. Himms-Hagen, J., Melnyk, A., Zingaretti, M. C., Ceresi, E., Barbatelli, G., Cinti, S., *Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000. 279(3): p. C670-81.
66. Hoffman, J.M., Guze, B. H., Baxter, L. R., Mazziotta, J. C., Phelps, M. E., *[18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) and positron emission tomography (PET) in aging and dementia. A decade of studies*. *Eur Neurol*, 1989. 29 Suppl 3: p. 16-24.
67. Hoffman, J.M., Welsh-Bohmer, K. A., Hanson, M., Crain, B., Hulette, C., Earl, N., Coleman, R. E., *FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia*. *J Nucl Med*, 2000. 41(11): p. 1920-8.
68. Hofmann, M., Maecke, H., Borner, R., Weckesser, E., Schoffski, P., Oei, L., Schumacher, J., Henze, M., Heppeler, A., Meyer, J., Knapp, H., *Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data*. *Eur J Nucl Med*, 2001. 28(12): p. 1751-7.
69. Holm, C., *Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis*. *Biochem Soc Trans*, 2003. 31(Pt 6): p. 1120-4.
70. Hounsfield, G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system*. *Br J Radiol*, 1973. 46(552): p. 1016-22.
71. Hu, Y., Young, A. J., Ehli, E. A., Nowotny, D., Davies, P. S., Droke, E. A., Soundy, T. J., Davies, G. E., *Metformin and berberine prevent olanzapine-induced weight gain in rats*. *PLoS One*, 2014. 9(3): p. e93310.

72. Huang, Y.C., Chen, T. B., Hsu, C. C., Li, S. H., Wang, P. W., Lee, B. F., Kuo, C. Y., Chiu, N. T., *The relationship between brown adipose tissue activity and neoplastic status: an (18)F-FDG PET/CT study in the tropics*. *Lipids Health Dis*, 2011. 10: p. 238.
73. Humm, J.L., Rosenfeld, A., Del Guerra, A., *From PET detectors to PET scanners*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003. 30(11): p. 1574-97.
74. Hustinx, R., Benard, F., Alavi, A., *Whole-body FDG-PET imaging in the management of patients with cancer*. *Semin Nucl Med*, 2002. 32(1): p. 35-46.
75. Huttunen, P., Hirvonen, J., Kinnula, V., *The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers*. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1981. 46(4): p. 339-45.
76. Iagaru, A., McDougall, I. R., *Treatment of thyrotoxicosis*. *J Nucl Med*, 2007. 48(3): p. 379-89.
77. Jacene, H.A., Cohade, C. C., Zhang, Z., Wahl, R. L., *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.
78. Jacobsson, H., Bruzelius, M., Larsson, S. A., *Reduction of FDG uptake in brown adipose tissue by propranolol*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005. 32(9): p. 1130.
79. Jadvar, H., Strauss, H. W., Segall, G. M., *SPECT and PET in the evaluation of coronary artery disease*. *Radiographics*, 1999. 19(4): p. 915-26.
80. Jerusalem, G., Beguin, Y., Fassotte, M. F., Najjar, F., Paulus, P., Rigo, P., Fillet, G., *Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma*. *Haematologica*, 2000. 85(6): p. 613-8.
81. Jespersen, N.Z., Larsen, T. J., Peijs, L., Daugaard, S., Homoe, P., Loft, A., de Jong, J., Mathur, N., Cannon, B., Nedergaard, J., Pedersen, B. K., Moller, K., Scheele, C., *A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans*. *Cell Metab*, 2013. 17(5): p. 798-805.
82. Joel, C.D., Neaves, W. B., Rabb, J. M., *Mitochondria of brown fat: oxidative phosphorylation sensitive to 2,4-dinitrophenol*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1967. 29(4): p. 490-5.
83. Judenhofer, M.S., Wehrl, H. F., Newport, D. F., Catana, C., Siegel, S. B., Becker, M., Thielscher, A., Kneilling, M., Lichy, M. P., Eichner, M., Klingel, K., Reischl, G., Widmaier, S., Rocken, M., Nutt, R. E., Machulla, H. J., Uludag, K., Cherry, S. R., Claussen, C. D., Pichler, B. J., *Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging*. *Nat Med*, 2008. 14(4): p. 459-65.
84. Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., Luttmann, S., Stegmaier, C., Caspritz, S., Christ, M., Ernst, A., Folkerts, J., Hansmann, J., Klein, S., Kranzhöfer, K., Kunz, B., Manegold, K., Penzkofer, A., Treml, K., Weg-Remers, S., Wittenberg, K., Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Fiebig, J., Franke, M., Haberland, J., Kraywinkel, K., Wienecke, A., Wolf, U., *Krebs in Deutschland 2011/2012*, 2015, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin.
85. Kajimura, S., Seale, P., Kubota, K., Lunsford, E., Frangioni, J. V., Gygi, S. P., Spiegelman, B. M., *Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex*. *Nature*, 2009. 460(7259): p. 1154-8.

86. Kawada, T., Watanabe, T., Takaishi, T., Tanaka, T., Iwai, K., *Capsaicin-induced beta-adrenergic action on energy metabolism in rats: influence of capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization*. Proc Soc Exp Biol Med, 1986. 183(2): p. 250-6.
87. Kilbourn, M.R., Hood, J. T., Welch, M. J., *A simple 18O water target for 18F production*. Int J Appl Radiat Isot, 1984. 35(7): p. 599-602.
88. Kim, S.W., Roh, J., Park, C. S., *Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips*. J Pathol Transl Med, 2016. 50(6): p. 411-418.
89. Kinahan, P.E., Hasegawa, B. H., Beyer, T., *X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners*. Semin Nucl Med, 2003. 33(3): p. 166-79.
90. Kinahan, P.E., Townsend, D. W., Beyer, T., Sashin, D., *Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner*. Med Phys, 1998. 25(10): p. 2046-53.
91. Klingenberg, M., Huang, S. G., *Structure and function of the uncoupling protein from brown adipose tissue*. Biochim Biophys Acta, 1999. 1415(2): p. 271-96.
92. Klingenspor, M., Dickopp, A., Heldmaier, G., Klaus, S., *Short photoperiod reduces leptin gene expression in white and brown adipose tissue of Djungarian hamsters*. FEBS Lett, 1996. 399(3): p. 290-4.
93. Klingenspor, M., Fromme, T., *Brown Adipose Tissue*, in *Adipose Tissue Biology*, M.E. Symonds, Editor. 2012, Springer Science+Business Media, LLC.
94. Kravets, I., *Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment*. Am Fam Physician, 2016. 93(5): p. 363-70.
95. Ladenson, P.W., Braverman, L. E., Mazzaferri, E. L., Brucker-Davis, F., Cooper, D. S., Garber, J. R., Wondisford, F. E., Davies, T. F., DeGroot, L. J., Daniels, G. H., Ross, D. S., Weintraub, B. D., *Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma*. N Engl J Med, 1997. 337(13): p. 888-96.
96. Lafontan, M., Berlan, M., *Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function*. J Lipid Res, 1993. 34(7): p. 1057-91.
97. Lahesmaa, M., Orava, J., Schalin-Jantti, C., Soinio, M., Hannukainen, J. C., Noponen, T., Kirjavainen, A., Iida, H., Kudomi, N., Enerback, S., Virtanen, K. A., Nuutila, P., *Hyperthyroidism increases brown fat metabolism in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(1): p. E28-35.
98. Lassen, U., Daugaard, G., Eigtved, A., Damgaard, K., Friberg, L., *18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT)*. Eur J Cancer, 1999. 35(7): p. 1076-82.
99. Laszlo, J., Humphreys, S. R., Goldin, A., *Effects of glucose analogues (2-deoxy-D-glucose, 2-deoxy-D-galactose) on experimental tumors*. J Natl Cancer Inst, 1960. 24: p. 267-81.
100. Lean, M.E., *Brown adipose tissue in humans*. Proc Nutr Soc, 1989. 48(2): p. 243-56.

101. Lee, J.Y., Takahashi, N., Yasubuchi, M., Kim, Y. I., Hashizaki, H., Kim, M. J., Sakamoto, T., Goto, T., Kawada, T., *Triiodothyronine induces UCP-1 expression and mitochondrial biogenesis in human adipocytes*. Am J Physiol Cell Physiol, 2012. 302(2): p. C463-72.
102. Lee, Y.H., Petkova, A. P., Mottillo, E. P., Granneman, J. G., *In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by beta3-adrenoceptor activation and high-fat feeding*. Cell Metab, 2012. 15(4): p. 480-91.
103. Lewis, M.A., *Multislice CT: opportunities and challenges*. Br J Radiol, 2001. 74(885): p. 779-81.
104. Lidell, M.E., Betz, M. J., Dahlqvist Leinhard, O., Heglind, M., Elander, L., Slawik, M., Mussack, T., Nilsson, D., Romu, T., Nuutila, P., Virtanen, K. A., Beuschlein, F., Persson, A., Borga, M., Enerback, S., *Evidence for two types of brown adipose tissue in humans*. Nat Med, 2013. 19(5): p. 631-4.
105. Lidell, M.E., Betz, M. J., Enerback, S., *Brown adipose tissue and its therapeutic potential*. J Intern Med, 2014. 276(4): p. 364-77.
106. Lin, C.S., Klingenberg, M., *Isolation of the uncoupling protein from brown adipose tissue mitochondria*. FEBS Lett, 1980. 113(2): p. 299-303.
107. Lindholm, P., Minn, H., Leskinen-Kallio, S., Bergman, J., Ruotsalainen, U., Joensuu, H., *Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer--a PET study*. J Nucl Med, 1993. 34(1): p. 1-6.
108. Long, J.Z., Svensson, K. J., Tsai, L., Zeng, X., Roh, H. C., Kong, X., Rao, R. R., Lou, J., Lokurkar, I., Baur, W., Castellot, J. J., Jr., Rosen, E. D., Spiegelman, B. M., *A smooth muscle-like origin for beige adipocytes*. Cell Metab, 2014. 19(5): p. 810-20.
109. Lonsdale, M.N., Beyer, T., *Dual-modality PET/CT instrumentation--today and tomorrow*. Eur J Radiol, 2010. 73(3): p. 452-60.
110. Ma, S., Yu, H., Zhao, Z., Luo, Z., Chen, J., Ni, Y., Jin, R., Ma, L., Wang, P., Zhu, Z., Li, L., Zhong, J., Liu, D., Nilius, B., Zhu, Z., *Activation of the cold-sensing TRPM8 channel triggers UCP1-dependent thermogenesis and prevents obesity*. J Mol Cell Biol, 2012. 4(2): p. 88-96.
111. Madsen, L., Pedersen, L. M., Lillefosse, H. H., Fjaere, E., Bronstad, I., Hao, Q., Petersen, R. K., Hallenborg, P., Ma, T., De Matteis, R., Araujo, P., Mercader, J., Bonet, M. L., Hansen, J. B., Cannon, B., Nedergaard, J., Wang, J., Cinti, S., Voshol, P., Doskeland, S. O., Kristiansen, K., *UCP1 induction during recruitment of brown adipocytes in white adipose tissue is dependent on cyclooxygenase activity*. PLoS One, 2010. 5(6): p. e11391.
112. Matsushita, M., Yoneshiro, T., Aita, S., Kameya, T., Sugie, H., Saito, M., *Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans*. Int J Obes (Lond), 2014. 38(6): p. 812-7.
113. Meier, C.A., Braverman, L. E., Ebner, S. A., Veronikis, I., Daniels, G. H., Ross, D. S., Deraska, D. J., Davies, T. F., Valentine, M., DeGroot, L. J., *Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study)*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. 78(1): p. 188-96.
114. Mitchell, J.A., Warner, T. D., *Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy*. Br J Pharmacol, 1999. 128(6): p. 1121-32.

115. Mohler, H., Fritschy, J. M., Rudolph, U., *A new benzodiazepine pharmacology*. J Pharmacol Exp Ther, 2002. 300(1): p. 2-8.
116. Morrison, S.F., *Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis*. News Physiol Sci, 2004. 19: p. 67-74.
117. Morrison, S.F., Nakamura, K., Madden, C. J., *Central control of thermogenesis in mammals*. Exp Physiol, 2008. 93(7): p. 773-97.
118. Murakami, M., Kamiya, Y., Morimura, T., Araki, O., Imamura, M., Ogiwara, T., Mizuma, H., Mori, M., *Thyrotropin receptors in brown adipose tissue: thyrotropin stimulates type II iodothyronine deiodinase and uncoupling protein-1 in brown adipocytes*. Endocrinology, 2001. 142(3): p. 1195-201.
119. Mustard, J.F., Kinlough-Rathbone, R. L., Packham, M. A., *Aspirin in the treatment of cardiovascular disease: a review*. Am J Med, 1983. 74(6A): p. 43-9.
120. Nakamura, K., Morrison, S. F., *A thermosensory pathway that controls body temperature*. Nat Neurosci, 2008. 11(1): p. 62-71.
121. Nedergaard, J., Bengtsson, T., Cannon, B., *Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. 293(2): p. E444-52.
122. Nedergaard, J., Golozoubova, V., Matthias, A., Asadi, A., Jacobsson, A., Cannon, B., *UCP1: the only protein able to mediate adaptive non-shivering thermogenesis and metabolic inefficiency*. Biochim Biophys Acta, 2001. 1504(1): p. 82-106.
123. Nicholls, D.G., Locke, R. M., *Thermogenic mechanisms in brown fat*. Physiol Rev, 1984. 64(1): p. 1-64.
124. Obregon, M.J., Pitamber, R., Jacobsson, A., Nedergaard, J., Cannon, B., *Euthyroid status is essential for the perinatal increase in thermogenin mRNA in brown adipose tissue of rat pups*. Biochem Biophys Res Commun, 1987. 148(1): p. 9-14.
125. Ohlson, K.B., Mohell, N., Cannon, B., Lindahl, S. G., Nedergaard, J., *Thermogenesis in brown adipocytes is inhibited by volatile anesthetic agents. A factor contributing to hypothermia in infants?* Anesthesiology, 1994. 81(1): p. 176-83.
126. Ohnuki, K., Niwa, S., Maeda, S., Inoue, N., Yazawa, S., Fushiki, T., *CH-19 sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, increased body temperature and oxygen consumption in humans*. Biosci Biotechnol Biochem, 2001. 65(9): p. 2033-6.
127. Orava, J., Nuutila, P., Lidell, M. E., Oikonen, V., Noponen, T., Viljanen, T., Scheinin, M., Taittonen, M., Niemi, T., Enerback, S., Virtanen, K. A., *Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin*. Cell Metab, 2011. 14(2): p. 272-9.
128. Ouellet, V., Routhier-Labadie, A., Bellemare, W., Lakhali-Chaieb, L., Turcotte, E., Carpentier, A. C., Richard, D., *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.
129. Peier, A.M., Moqrich, A., Hergarden, A. C., Reeve, A. J., Andersson, D. A., Story, G. M., Earley, T. J., Dragoni, I., McIntyre, P., Bevan, S., Patapoutian, A., *A TRP channel that senses cold stimuli and menthol*. Cell, 2002. 108(5): p. 705-15.
130. Perrone, R.D., Madias, N. E., Levey, A. S., *Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts*. Clin Chem, 1992. 38(10): p. 1933-53.

131. Persichetti, A., Sciuto, R., Rea, S., Basciani, S., Lubrano, C., Mariani, S., Ulisse, S., Nofroni, I., Maini, C. L., Gnessi, L., *Prevalence, mass, and glucose-uptake activity of (1)(8)F-FDG-detected brown adipose tissue in humans living in a temperate zone of Italy*. PLoS One, 2013. 8(5): p. e63391.
132. Petrovic, N., Walden, T. B., Shabalina, I. G., Timmons, J. A., Cannon, B., Nedergaard, J., *Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes*. J Biol Chem, 2010. 285(10): p. 7153-64.
133. Pfannenberger, A.C., Aschoff, P., Brechtel, K., Muller, M., Bares, R., Paulsen, F., Scheiderbauer, J., Friedel, G., Claussen, C. D., Eschmann, S. M., *Low dose non-enhanced CT versus standard dose contrast-enhanced CT in combined PET/CT protocols for staging and therapy planning in non-small cell lung cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. 34(1): p. 36-44.
134. Pfannenberger, A.C., Aschoff, P., Brechtel, K., Muller, M., Klein, M., Bares, R., Claussen, C. D., Eschmann, S. M., *Value of contrast-enhanced multiphase CT in combined PET/CT protocols for oncological imaging*. Br J Radiol, 2007. 80(954): p. 437-45.
135. Pfannenberger, C., Werner, M. K., Ripkens, S., Stef, I., Deckert, A., Schmadl, M., Reimold, M., Haring, H. U., Claussen, C. D., Stefan, N., *Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans*. Diabetes, 2010. 59(7): p. 1789-93.
136. Phelps, M.E., *PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging*. J Nucl Med, 2000. 41(4): p. 661-81.
137. Pichler, B.J., Judenhofer, M. S., Catana, C., Walton, J. H., Kneilling, M., Nutt, R. E., Siegel, S. B., Claussen, C. D., Cherry, S. R., *Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI*. J Nucl Med, 2006. 47(4): p. 639-47.
138. Poeppel, T.D., Krause, B. J., Heusner, T. A., Boy, C., Bockisch, A., Antoch, G., *PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies*. Eur J Radiol, 2009. 70(3): p. 382-92.
139. Ponrartana, S., Hu, H. H., Gilsanz, V., *On the relevance of brown adipose tissue in children*. Ann N Y Acad Sci, 2013. 1302: p. 24-9.
140. Puigserver, P., Wu, Z., Park, C. W., Graves, R., Wright, M., Spiegelman, B. M., *A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis*. Cell, 1998. 92(6): p. 829-39.
141. Pujol, P., Daures, J. P., Nsakala, N., Baldet, L., Bringer, J., Jaffiol, C., *Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81(12): p. 4318-23.
142. Reddy, M.P., Ramaswamy, M. R., *FDG uptake in brown adipose tissue mimicking an adrenal metastasis: source of false-positive interpretation*. Clin Nucl Med, 2005. 30(4): p. 257-8.
143. Rhee, C.M., Bhan, I., Alexander, E. K., Brunelli, S. M., *Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism*. Arch Intern Med, 2012. 172(2): p. 153-9.

144. Ricquier, D., Bouillaud, F., *The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP*. *Biochem J*, 2000. 345 Pt 2: p. 161-79.
145. Rim, J.S., Xue, B., Gawronska-Kozak, B., Kozak, L. P., *Sequestration of thermogenic transcription factors in the cytoplasm during development of brown adipose tissue*. *J Biol Chem*, 2004. 279(24): p. 25916-26.
146. Rosenwald, M., Perdikari, A., Rulicke, T., Wolfrum, C., *Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes*. *Nat Cell Biol*, 2013. 15(6): p. 659-67.
147. Rossato, M., Granzotto, M., Macchi, V., Porzionato, A., Petrelli, L., Calcagno, A., Vencato, J., De Stefani, D., Silvestrin, V., Rizzuto, R., Bassetto, F., De Caro, R., Vettor, R., *Human white adipocytes express the cold receptor TRPM8 which activation induces UCP1 expression, mitochondrial activation and heat production*. *Mol Cell Endocrinol*, 2014. 383(1-2): p. 137-46.
148. Rothwell, N.J., Stock, M. J., *Luxuskonsumption, diet-induced thermogenesis and brown fat: the case in favour*. *Clin Sci (Lond)*, 1983. 64(1): p. 19-23.
149. Ruth, M.R., Wellman, T., Mercier, G., Szabo, T., Apovian, C. M., *An automated algorithm to identify and quantify brown adipose tissue in human 18F-FDG-PET/CT scans*. *Obesity (Silver Spring)*, 2013. 21(8): p. 1554-60.
150. Saely, C.H., Geiger, K., Drexel, H., *Brown versus white adipose tissue: a mini-review*. *Gerontology*, 2012. 58(1): p. 15-23.
151. Saito, M., Okamatsu-Ogura, Y., Matsushita, M., Watanabe, K., Yoneshiro, T., Nio-Kobayashi, J., Iwanaga, T., Miyagawa, M., Kameya, T., Nakada, K., Kawai, Y., Tsujisaki, M., *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.
152. Schultz, B.E., Chan, S. I., *Structures and proton-pumping strategies of mitochondrial respiratory enzymes*. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2001. 30: p. 23-65.
153. Schwaiger, M., Ziegler, S., Nekolla, S. G., *PET/CT: challenge for nuclear cardiology*. *J Nucl Med*, 2005. 46(10): p. 1664-78.
154. Seale, P., Bjork, B., Yang, W., Kajimura, S., Chin, S., Kuang, S., Scime, A., Devarakonda, S., Conroe, H. M., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Rudnicki, M. A., Beier, D. R., Spiegelman, B. M., *PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch*. *Nature*, 2008. 454(7207): p. 961-7.
155. Seale, P., Kajimura, S., Yang, W., Chin, S., Rohas, L. M., Uldry, M., Tavernier, G., Langin, D., Spiegelman, B. M., *Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16*. *Cell Metab*, 2007. 6(1): p. 38-54.
156. Shah, S.N., Huang, S. S., *Hybrid PET/MR imaging: physics and technical considerations*. *Abdom Imaging*, 2015. 40(6): p. 1358-65.
157. Sharp, L.Z., Shinoda, K., Ohno, H., Scheel, D. W., Tomoda, E., Ruiz, L., Hu, H., Wang, L., Pavlova, Z., Gilsanz, V., Kajimura, S., *Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells*. *PLoS One*, 2012. 7(11): p. e49452.
158. Shibata, H., Perusse, F., Bukowiecki, L. J., *The role of insulin in nonshivering thermogenesis*. *Can J Physiol Pharmacol*, 1987. 65(2): p. 152-8.

159. Sidossis, L., Kajimura, S., *Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis.* J Clin Invest, 2015. 125(2): p. 478-86.
160. Smith, R.E., Roberts, J. C., Hittelman, K. J., *Nonphosphorylating respiration of mitochondria from brown adipose tissue of rats.* Science, 1966. 154(3749): p. 653-4.
161. Soderlund, V., Larsson, S. A., Jacobsson, H., *Reduction of FDG uptake in brown adipose tissue in clinical patients by a single dose of propranolol.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. 34(7): p. 1018-22.
162. Som, P., Atkins, H. L., Bandoypadhyay, D., Fowler, J. S., MacGregor, R. R., Matsui, K., Oster, Z. H., Sacker, D. F., Shiue, C. Y., Turner, H., Wan, C. N., Wolf, A. P., Zabinski, S. V., *A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection.* J Nucl Med, 1980. 21(7): p. 670-5.
163. Soumano, K., Desbiens, S., Rabelo, R., Bakopanos, E., Camirand, A., Silva, J. E., *Glucocorticoids inhibit the transcriptional response of the uncoupling protein-1 gene to adrenergic stimulation in a brown adipose cell line.* Mol Cell Endocrinol, 2000. 165(1-2): p. 7-15.
164. Strack, A.M., Bradbury, M. J., Dallman, M. F., *Corticosterone decreases nonshivering thermogenesis and increases lipid storage in brown adipose tissue.* Am J Physiol, 1995. 268(1 Pt 2): p. R183-91.
165. Sturkenboom, M.G., Hoekstra, O. S., Postema, E. J., Zijlstra, J. M., Berkhof, J., Franssen, E. J., *A randomised controlled trial assessing the effect of oral diazepam on 18F-FDG uptake in the neck and upper chest region.* Mol Imaging Biol, 2009. 11(5): p. 364-8.
166. Tainter, M.L., Cutting, W. C., Stockton, A. B., *Use of Dinitrophenol in Nutritional Disorders : A Critical Survey of Clinical Results.* Am J Public Health Nations Health, 1934. 24(10): p. 1045-53.
167. Tajino, K., Matsumura, K., Kosada, K., Shibakusa, T., Inoue, K., Fushiki, T., Hosokawa, H., Kobayashi, S., *Application of menthol to the skin of whole trunk in mice induces autonomic and behavioral heat-gain responses.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007. 293(5): p. R2128-35.
168. Takx, R.A., Ishai, A., Truong, Q. A., MacNabb, M. H., Scherrer-Crosbie, M., Tawakol, A., *Supraclavicular Brown Adipose Tissue 18F-FDG Uptake and Cardiovascular Disease.* J Nucl Med, 2016. 57(8): p. 1221-5.
169. Tatsumi, M., Engles, J. M., Ishimori, T., Nicely, O., Cohade, C., Wahl, R. L., *Intense (18)F-FDG uptake in brown fat can be reduced pharmacologically.* J Nucl Med, 2004. 45(7): p. 1189-93.
170. Timmons, J.A., Wennmalm, K., Larsson, O., Walden, T. B., Lassmann, T., Petrovic, N., Hamilton, D. L., Gimeno, R. E., Wahlestedt, C., Baar, K., Nedergaard, J., Cannon, B., *Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. 104(11): p. 4401-6.
171. Townsend, D.W., *Multimodality imaging of structure and function.* Phys Med Biol, 2008. 53(4): p. R1-R39.

172. van der Lans, A.A., Hoeks, J., Brans, B., Vijgen, G. H., Visser, M. G., Vosselman, M. J., Hansen, J., Jorgensen, J. A., Wu, J., Mottaghy, F. M., Schrauwen, P., van Marken Lichtenbelt, W. D., *Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis*. J Clin Invest, 2013.
173. van Marken Lichtenbelt, W.D., Schrauwen, P., *Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011. 301(2): p. R285-96.
174. van Marken Lichtenbelt, W.D., Vanhommerig, J. W., Smulders, N. M., Drossaerts, J. M., Kemerink, G. J., Bouvy, N. D., Schrauwen, P., Teule, G. J., *Cold-activated brown adipose tissue in healthy men*. N Engl J Med, 2009. 360(15): p. 1500-8.
175. Vane, J.R., *The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs*. J Physiol Pharmacol, 2000. 51(4 Pt 1): p. 573-86.
176. Vegiopoulos, A., Muller-Decker, K., Strzoda, D., Schmitt, I., Chichelnitskiy, E., Ostertag, A., Berriel Diaz, M., Rozman, J., Hrabe de Angelis, M., Nusing, R. M., Meyer, C. W., Wahli, W., Klingenspor, M., Herzig, S., *Cyclooxygenase-2 controls energy homeostasis in mice by de novo recruitment of brown adipocytes*. Science, 2010. 328(5982): p. 1158-61.
177. Virtanen, K.A., Lidell, M. E., Orava, J., Heglind, M., Westergren, R., Niemi, T., Taittonen, M., Laine, J., Savisto, N. J., Enerback, S., Nuutila, P., *Functional brown adipose tissue in healthy adults*. N Engl J Med, 2009. 360(15): p. 1518-25.
178. Voet, D., Voet, J. G., Pratt, C., *Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level*. 5th Edition ed. 2016: John Wiley & Sons Inc.
179. Wadsak, W., Mitterhauser, M., *Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT*. Eur J Radiol, 2010. 73(3): p. 461-9.
180. Wang, Q., Zhang, M., Xu, M., Gu, W., Xi, Y., Qi, L., Li, B., Wang, W., *Brown adipose tissue activation is inversely related to central obesity and metabolic parameters in adult human*. PLoS One, 2015. 10(4): p. e0123795.
181. Wang, Q.A., Tao, C., Gupta, R. K., Scherer, P. E., *Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration*. Nat Med, 2013. 19(10): p. 1338-44.
182. Wester, H.J., Herz, M., Weber, W., Heiss, P., Senekowitsch-Schmidtke, R., Schwaiger, M., Stocklin, G., *Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging*. J Nucl Med, 1999. 40(1): p. 205-12.
183. Wiersinga, W.M., *Adult Hypothyroidism*, in *Endotext*, L.J. De Groot, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
184. Wu, C., Cheng, W., Sun, Y., Dang, Y., Gong, F., Zhu, H., Li, N., Li, F., Zhu, Z., *Activating brown adipose tissue for weight loss and lowering of blood glucose levels: a microPET study using obese and diabetic model mice*. PLoS One, 2014. 9(12): p. e113742.
185. Wu, J., Bostrom, P., Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A. H., Khandekar, M., Virtanen, K. A., Nuutila, P., Schaart, G., Huang, K., Tu, H., van Marken Lichtenbelt, W. D., Hoeks, J., Enerback, S., Schrauwen, P., Spiegelman, B. M., *Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human*. Cell, 2012. 150(2): p. 366-76.

186. Wu, J., Cohen, P., Spiegelman, B. M., *Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown?* *Genes Dev*, 2013. 27(3): p. 234-50.
187. Yao, X., Shan, S., Zhang, Y., Ying, H., *Recent progress in the study of brown adipose tissue.* *Cell Biosci*, 2011. 1: p. 35.
188. Yeung, H.W., Grewal, R. K., Gonen, M., Schoder, H., Larson, S. M., *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.
189. Yoneshiro, T., Aita, S., Kawai, Y., Iwanaga, T., Saito, M., *Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans.* *Am J Clin Nutr*, 2012. 95(4): p. 845-50.
190. Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M., Okamatsu-Ogura, Y., Kameya, T., Kawai, Y., Miyagawa, M., Tsujisaki, M., Saito, M., *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.
191. Yoneshiro, T., Saito, M., *Transient receptor potential activated brown fat thermogenesis as a target of food ingredients for obesity management.* *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013. 16(6): p. 625-31.
192. Yoshimura, K., Shigeura, T., Matsumoto, D., Sato, T., Takaki, Y., Aiba-Kojima, E., Sato, K., Inoue, K., Nagase, T., Koshima, I., Gonda, K., *Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates.* *J Cell Physiol*, 2006. 208(1): p. 64-76.
193. Young, R.L., Mazzaferri, E. L., Rahe, A. J., Dorfman, S. G., *Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients.* *J Nucl Med*, 1980. 21(8): p. 733-7.
194. Yu, S., *Review of F-FDG Synthesis and Quality Control.* *Biomed Imaging Interv J*, 2006. 2(4): p. e57.
195. Zasadny, K.R., Wahl, R. L., *Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction.* *Radiology*, 1993. 189(3): p. 847-50.
196. Zhang, Q., et al., *Olanzapine reduced brown adipose tissue thermogenesis and locomotor activity in female rats.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014. 51: p. 172-80.
197. Ziegler, S.I., Pichler, B. J., Boening, G., Rafecas, M., Pimpl, W., Lorenz, E., Schmitz, N., Schwaiger, M., *A prototype high-resolution animal positron tomograph with avalanche photodiode arrays and LSO crystals.* *Eur J Nucl Med*, 2001. 28(2): p. 136-43.
198. Zimmermann, R., Strauss, J. G., Haemmerle, G., Schoiswohl, G., Birner-Gruenberger, R., Riederer, M., Lass, A., Neuberger, G., Eisenhaber, F., Hermetter, A., Zechner, R., *Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase.* *Science*, 2004. 306(5700): p. 1383-6.
199. Zingaretti, M.C., Crosta, F., Vitali, A., Guerrieri, M., Frontini, A., Cannon, B., Nedergaard, J., Cinti, S., *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.

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	FDG-PET mit ausgeprägter Mehrspeicherung im braunen Fettgewebe
Abbildung 2	PET/CT, Axiale Schnitte mit BAT-Uptake cervical (oben), supra-claviculär (mittig), sowie paravertebral (unten)
Abbildung 3	Aufbau der Atmungskette in der inneren Mitochondrienmembran [93]
Abbildung 4	Anordnung des braunen Fettgewebes im PET-Scan
Abbildung 5	Elektronenmikroskopisches Bild brauner Fettzellen mit zahlreichen Mitochondrien. Kapillare (CAP), paucilokuläre (PL) und multilokuläre (ML) Fettzellen, Nerv (N) [199]
Abbildung 6	links immunhistochemischer Nachweis von UCP1 in BAT, rechts kein UCP1 Nachweis in WAT [177]
Abbildung 7	Differenzierung brauner, weißer und beiger Adipozyten. A) BAT-Zellreihe, B) iBAT- und WAT-Zellreihen. Die Differenzierungswege ii und iii sind nicht eindeutig nachgewiesen [159]
Abbildung 8	BAT-Aktivierung durch einen Kältestimulus [93]
Abbildung 9	Aktivierungswege des braunen Fettgewebes [93]
Abbildung 10	Therapeutische Optionen des braunen Fettgewebes als positiver Einflussfaktor bei metabolischen Erkrankungen [187]
Abbildung 11	coronares PET/MRT-Schnittbild
Abbildung 12	Vorgang der Datenaquirierung
Abbildung 13	FDG-Synthese anhand chemischer Strukturformeln [194]
Abbildung 14	PET/MRT der Nuklearmedizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar, München
Abbildung 15	Visueller Score, links jeweils coronare PET-Bilder, rechts axiale Fusionsbilder [50]
Abbildung 16	SUV- und Volumenmessung, Syngo (inklusive grüne und blaue ROI)
Abbildung 17	Geschlechterverteilung; links BAT-neg. Gesamtkollektiv, rechts Fallgruppe
Abbildung 18	Altersverteilung; links BAT-negatives Gesamtkollektiv, rechts Fallgruppe
Abbildung 19	Vergleich Fall- und Kontrollgruppe, Diagnosen
Abbildung 20	Vergleich Fall- und Kontrollgruppe, Boxplot BMI
Abbildung 21	Jahresverteilung der Scans, links Kontrollgruppe, rechts Fallgruppe

Abbildung 22	Depotanzahl nach Alterskategorien
Abbildung 23	Boxplot BFI, aufgeteilt nach visuellem Score
Abbildung 24	Streudiagramm BFI mit Regressionsgeraden, Alter als unabhängige Variable
Abbildung 25	3D-Balkendiagramm, Verteilung der BAT-Depots nach visuellem Score
Abbildung 26	Balkendiagramm; links SUVmean, Mitte Volumen, rechts BFI der einzelnen Depots
Abbildung 27	Geschlechtervergleich, Häufigkeit der Anzahl aktiver Depots
Abbildung 28	Geschlechtervergleich, gruppiertes Balkendiagramm, aufgeteilt nach BAT-Depots
Abbildung 29	Boxplot Geschlechtervergleich, links Glucose, Mitte Kreatinin, rechts TSH
Abbildung 30	BFI der einzelnen Depots sowie gesamt-BFI bezogen auf BMI, Alter und Kreatinin-Clearance [50]

Bilder ohne Quellenangabe sind im Zuge der Datenerfassung selbst erstellt worden

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht über die wichtigsten Radiopharmaka und deren Anwendungsgebiete
Tabelle 2	Einteilung visueller Score
Tabelle 3	Chi-Quadrat-Test, Geschlechterverteilung
Tabelle 4	T-Test unverbunden, Altersunterschied
Tabelle 5	Vergleich Fall- und Kontrollgruppe, Lage- und Streuungsparameter für Glucose, Kreatinin und TSH
Tabelle 6	Vergleich Fall- und Kontrollgruppe bzgl. Temperaturdurchschnitt und Minimaltemperatur, T-Test für verbundene Stichproben
Tabelle 7	Vergleich Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Jahresverteilung, Kreuztabelle
Tabelle 8	Kreuztabelle, Altersverteilung innerhalb der Fallgruppe
Tabelle 9	Exakter Test nach Fisher, Altersverteilung innerhalb der Fallgruppe
Tabelle 10	Mittelwert und SD von Größe, Gewicht und BMI, aufgeteilt nach visuellen Score
Tabelle 11	Lage- und Streuungsparameter der Minimaltemperatur, aufgeteilt nach visuellen Score (Min=Minimum, Max=Maximum)
Tabelle 12	Lage- und Streuungsparameter des BFI, aufgeteilt nach Depotanzahl
Tabelle 13	Lage- und Streuungsparameter der maximalen SUV-Werte, aufgeteilt nach Depots
Tabelle 14	Geschlechtervergleich, Messparameter des braunen Fettgewebes (Medianwerte)
Tabelle 15	Geschlechtervergleich, Lage- und Streuungsparameter für Größe, Gewicht und BMI
Tabelle 16	Geschlechtervergleich, Lage- und Streuungsparameter für die Blutwerte Glucose, Kreatinin und TSH
Tabelle 17	Intraindividueller Vergleich von Ausdehnung und Aktivität des braunen Fettgewebes
Tabelle 18	Anzahl der Patienten hinsichtlich der Medikamenteneinnahme

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Johanna Roberta Schretter
Geburtsdatum	26.09.1990
Geburtsort	Innsbruck, Tirol
Nationalität	Österreich, Deutschland
Email	johanna.schretter@gmail.com

Beruflicher Werdegang

01.01.2016	Beginn der Assistenzarztweiterbildung Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe Klinikum Landkreis Erding
------------	--

Ausbildung

16.11.2015 – 17.11.2015	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung nach der neuen AO
07.10.2014 – 09.10.2015	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung nach der neuen AO
24.10.2011 – 17.11.2015	Medizinstudium Technische Universität München
16.09.2011	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung nach der neuen AO
26.10.2009 – 16.09.2011	Medizinstudium Ludwig-Maximilians-Universität München
24.06.2009	österreichische Reifeprüfung mit Fachbereichsarbeit Thema: Marfan-Syndrom
10.09.2001 – 24.06.2009	Bundesrealgymnasium Reutte in Tirol

Praktisches Jahr

24.08.2015 – 20.09.2015	Innere Medizin (Hämatookologie) Klinikum rechts der Isar, München
29.06.2015 – 23.08.2015	Innere Medizin (Kardiologie) Deutsches Herzzentrum, München
04.05.2015 – 28.06.2015	Chirurgie (Allgemeinchirurgie) Krankenhaus Bruneck, Südtirol
09.03.2015 – 03.05.2015	Chirurgie (Gefäßchirurgie, chirurgische Notaufnahme) Klinikum rechts der Isar, München
17.11.2014 – 08.03.2015	Gynäkologie und Geburtshilfe Frauenklinik Taxisstraße, Rotkreuzklinikum, München

Famulaturen

- 17.02.2014 – 18.03.2014 Innere Medizin (Hausärztliche Versorgung)
Praxis Dr. Matthias Schmidt, München
- 11.02.2013 – 12.03.2013 Gynäkologie und Geburtshilfe
Klinikum rechts der Isar, München
- 01.08.2012 – 30.08.2012 Nuklearmedizin
Klinikum rechts der Isar, München
- 12.03.2012 – 10.04.2012 Orthopädie und Unfallchirurgie
Praxis „Orthopädie & Unfallchirurgie Bavariapark“, München

Krankenpflegepraktika

- 03.08.2009 – 01.09.2009 Unfallchirurgie,
Bezirkskrankenhaus Reutte in Tirol
- 01.03.2010 – 30.03.2010 HNO und Augenheilkunde
Arabellaklinik, München
- 06.09.2010 – 05.10.2012 Psychiatrie
Campus Innenstadt der LMU, München

Veröffentlichungen

The Journal of Nuclear Medicine

Published online: January 19, 2017

Active brown fat during 18FDG-PET/CT imaging defines a patient group with characteristic traits and an increased probability of brown fat redetection

Carlos Gerngroß, Johanna Schretter, Martin Klingenspor, Markus Schwaiger and Tobias Fromme

Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus Schwaiger für die Bereitstellung des Themas und die professionelle Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Carlos Gerngroß, der mir bei der Ausarbeitung der Dissertation mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich bedanke mich bei den Kollegen des Wissenschaftszentrums Weihenstephan (Lehrstuhl für Molekulare Ernährungsmedizin), Prof. Dr. Martin Klingenspor und Dr. Tobias Fromme, für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Veröffentlichung unseres wissenschaftlichen Artikels.

Besonderer Dank gilt meinen Freunden und vor allem auch meiner Familie, die mir nicht nur im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit eine große Stütze waren, sondern auch während dem Studium stets hinter mir standen. Spezieller Dank gilt hierbei meinen Eltern, Annemarie und Robert Schretter, die mir in allen Lebenssituationen zur Seite standen und mir in belastenden Situationen den nötigen Beistand leisteten.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Freund Christoph Braunwieser für die moralische Unterstützung, seine Fürsorge und sein Verständnis bedanken.

In stillem Gedenken an meine Mutter.