

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

**Korrelation der Menge und Aktivität von braunem
Fettgewebe mit dem Leberfettgehalt in einem
Querschnittskollektiv**

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

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

vorgelegt von

Schmadl, Maria Christiane

2017

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Pfannenberg
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Staiger

Tag der Disputation: 14.02.2017

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Adipositas.....	1
1.2	Viszerales Fett.....	2
1.3	Subcutanes Fett	3
1.4	Steatosis hepatis	3
1.5	Braunes Fett (<i>brown adipose tissue; BAT</i>).....	4
1.5.1	Rolle von <i>BAT</i> beim Neugeborenen	4
1.5.2	Rolle von <i>BAT</i> beim Erwachsenen	4
1.5.3	Vorkommen und Lokalisation von <i>BAT</i> beim Erwachsenen	6
1.5.4	Histologie braunes und weißes Fett.....	6
1.5.5	Biochemie des <i>BAT</i>	7
1.5.6	Rolle von <i>BAT</i> beim Erwachsenen in der Thermogenese.....	8
1.5.7	Rolle von <i>BAT</i> beim Erwachsenen im Energiehaushalt.....	10
1.5.8	<i>BAT</i> als mögliche Zielstruktur in der Adipositastherapie	10
1.6	Technische Aspekte der Detektion von <i>BAT</i>	11
1.6.1	¹⁸ Fluor-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomografie/ Computertomografie (¹⁸ F-FDG-PET/CT)	11
1.6.2	¹⁸ F-FDG	11
1.6.3	Physikalische Grundlagen der PET	12
1.6.4	<i>Standardized uptake value</i>	13
1.6.5	<i>CT Hounsfield Units</i>	13
1.6.6	Bestimmung des Leberfettgehaltes mittels nativer CT.....	13
1.6.7	Alternative radiologische Modalitäten zur Bestimmung des Leberfettgehaltes	14
1.6.8	CT-Protokoll.....	15

1.7	Fragestellung der Arbeit	15
2	Methodik	16
2.1	Patientenkollektiv	16
2.2	¹⁸ F-FDG-PET/CT-Untersuchungsprotokoll	21
2.3	Bildanalyse	23
2.3.1	Leber- und Milzdichte	23
2.3.2	<i>BAT</i> -Aktivität und <i>BAT</i> -Volumen	26
2.3.3	Körperfettkompartimente	27
2.4	Statistische Analyse	28
3	Ergebnisse	30
3.1	Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv	30
3.2	Unterschiede zwischen <i>BAT</i> -positiven und <i>BAT</i> -negativen Patienten bezüglich Parametern zur Leberfettquantifizierung	34
3.3	Korrelation von Parametern zur Leberfettquantifizierung mit Körperfettmasse und –verteilung	36
3.3.1	Leberdichte mit Körperfettkompartimenten und <i>body-mass-index</i> (<i>BMI</i>)	36
3.3.2	Milzdichte mit Körperfettkompartimenten und <i>BMI</i>	42
3.3.3	Leber-/Milzindex mit Körperfettkompartimenten und <i>BMI</i>	43
3.3.4	Leber-Milz-Schwächungsdifferenz mit Körperfettkompartimenten und <i>BMI</i>	43
3.4	Korrelation Leberdichte mit <i>BAT</i> -Aktivität	44
3.5	Korrelation Leberdichte mit <i>BAT</i> -Volumen	46
4	Diskussion	48
4.1	Leberdichtemessung	48
4.2	Zusammenhang Leberfett mit Körperfettmasse und –verteilung	50
4.3	Aktivität/Volumen von <i>BAT</i> und Zusammenhang mit der Leberdichte	52

4.4	Screening auf <i>BAT</i>	54
4.5	Patientenkollektiv und Limitationen der Studie	57
4.6	Ausblick - <i>BAT</i> als <i>Target</i>	58
4.7	Schlussfolgerung.....	59
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis.....	61
7	Erklärung zum Eigenanteil	71
8	Publikationen	72
9	Danksagung.....	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung von <i>BAT</i> im ^{18}F -FDG-PET/CT.....	5
Abbildung 2: Schema typischer Lokalisationen von <i>BAT</i>	6
Abbildung 3: Schema des typischen Aufbaus von <i>BAT</i> und <i>WAT</i>	7
Abbildung 4: Vergleich von ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen desselben Patienten bei unterschiedlichen Außentemperaturen.	9
Abbildung 5: PET-Scan im <i>MIP</i> -Modus bei einem <i>BAT</i> -positiven Patienten. .	17
Abbildung 6: Flussdiagramm Teil I: Selektion des Patientenkollektives.	18
Abbildung 7: Flussdiagramm Teil II: Selektion des Patientenkollektives.	20
Abbildung 8: Flussdiagramm Teil III: Selektion des Patientenkollektives.	21
Abbildung 9: Axiales Schnittbild einer nativen CT-Untersuchung in Graustufen.....	24
Abbildung 10: Beispielauswertung eines nativen Abdomenschnittbildes.....	25
Abbildung 11: Auswertung <i>BAT</i> -Volumen und <i>BAT</i> -Aktivität.....	27
Abbildung 12: Histogramm mit <i>Boxplot</i> : Leberdichtewerte im Gesamtkollektiv.	31
Abbildung 13: Histogramm mit <i>Boxplot</i> : Milzdichtewerte im Gesamtkollektiv.	31
Abbildung 14: Histogramm mit <i>Boxplot</i> : <i>LSR</i> im Gesamtkollektiv.....	32
Abbildung 15: Histogramm mit <i>Boxplot</i> : <i>LSD</i> im Gesamtkollektiv.....	32
Abbildung 16: Histogramme mit <i>Boxplot</i> : <i>SUVs</i>	33
Abbildung 17: Histogramme mit <i>Boxplot</i> : <i>BAT</i> -Volumen.	34
Abbildung 18: Vergleich der Mittelwerte der Leberdichte der <i>BAT</i> -positiven und <i>BAT</i> -negativen Gruppe.....	35
Abbildung 19: Vergleich der Mittelwerte des <i>LSR</i> der <i>BAT</i> -positiven und <i>BAT</i> - negativen Gruppe.....	35
Abbildung 20: Vergleich der Mittelwerte der <i>LSD</i> der <i>BAT</i> -positiven und <i>BAT</i> - negativen Gruppe.....	36
Abbildung 21: Streudiagramm. Korrelation Leberdichte mit <i>TAT</i>	37
Abbildung 22: Leberdichteterzile und <i>TAT</i>	37
Abbildung 23: Streudiagramm. Korrelation Leberdichte mit <i>VAT</i>	38
Abbildung 24: Leberdichteterzile und <i>VAT</i>	39
Abbildung 25: Streudiagramm. Korrelation Leberdichte mit <i>SCAT</i>	40

Abbildung 26: Leberdichteterzile und <i>SCAT</i>	40
Abbildung 27: Streudiagramm. Korrelation Leberdichte mit <i>BMI</i>	41
Abbildung 28: Leberdichteterzile und <i>BMI</i>	42
Abbildung 29: Streudiagramm, Gesamtkollektiv. Korrelation Leberdichte mit <i>BAT</i> -Aktivität.....	44
Abbildung 30: Leberdichteterzile und <i>BAT</i> -Aktivität.....	45
Abbildung 31: Streudiagramm, <i>BAT</i> -positive Gruppe. Korrelation Leberdichte mit <i>BAT</i> -Aktivität.....	46
Abbildung 32: Streudiagramm. Korrelation Leberdichte mit <i>BAT</i> -Volumen. ...	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kategorisierung des Körpergewichtes in Abhängigkeit des <i>BMI</i>	1
Tabelle 2: Allgemeine Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv.	30
Tabelle 3: Unterschied zwischen den Leberdichteterzilen in der Menge an <i>TAT</i> . Paarweiser Vergleich.....	38
Tabelle 4: Unterschied zwischen den Leberdichteterzilen in der Menge an <i>VAT</i> . Paarweiser Vergleich.....	39
Tabelle 5: Unterschied zwischen den Leberdichteterzilen in der Menge an <i>SCAT</i> . Paarweiser Vergleich.	41
Tabelle 6: Unterschied zwischen den Leberdichteterzilen im <i>BMI</i> . Paarweiser Vergleich.....	42
Tabelle 7: <i>Spearman</i> -Korrelation: Milzdichte mit Parametern der Körperfettmasse und -verteilung.....	43
Tabelle 8: <i>Spearman</i> -Korrelation: <i>LSR</i> mit Parametern der Körperfettmasse und -verteilung.....	43
Tabelle 9: <i>Spearman</i> -Korrelation: <i>LSD</i> mit Parametern der Körperfettmasse und -verteilung.....	44
Tabelle 10: Unterschied zwischen den Leberdichteterzilen in der <i>BAT</i> -Aktivität. Paarweiser Vergleich.....	45

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
¹⁸ F- FDG	¹⁸ Fluor-Fluordesoxyglucose
<i>avg</i>	<i>average</i>
<i>BAT</i>	<i>brown adipose tissue</i>
<i>BMI</i>	<i>body-mass-index</i>
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CT	Computertomografie
dl	Deziliter
<i>FD</i>	<i>full-dose</i>
<i>FLD</i>	<i>fatty liver disease</i>
H	Wasserstoff
<i>HDL</i>	<i>high-density lipoprotein</i>
<i>IP</i>	<i>in-phase</i>
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
<i>LD</i>	<i>low-dose</i>
<i>LSD</i>	<i>difference between liver and spleen</i>
LSO	Lutetium-Oxyorthosilicatkristalle
<i>LSR</i>	<i>ratio of liver to spleen</i>
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
<i>MIP</i>	<i>maximum intensity projection</i>
ml	Milliliter
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomografie
<i>NAFLD</i>	<i>non-alcoholic fatty liver disease</i>
<i>OP</i>	<i>opposed-phase</i>
PET	Positronenemissionstomographie
<i>ROI</i>	<i>region of interest</i>

SCAT	<i>subcutaneous adipose tissue</i>
SD	<i>standard deviation</i>
SUV	<i>standardized uptake value</i>
TAT	<i>total adipose tissue</i>
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
UCP-1	<i>uncoupling protein-1</i>
VAT	<i>viszeral adipose tissue</i>

1 Einleitung

1.1 Adipositas

Übergewicht stellt in industrialisierten Gesellschaften ein zunehmendes Problem dar. Es ist mit kardiovaskulären Folgeerkrankungen und einer erhöhten allgemeinen Mortalität assoziiert [14]. Im Laufe der Evolution hat der Mensch eine komplexe genetische Ausstattung und physiologische Mechanismen entwickelt, überflüssige Energie zu speichern, um in Zeiten der Hungersnot darauf zurückgreifen zu können [14]. Für das Auffüllen der Fettdepots gab es jedoch in der menschlichen Entwicklung kaum Gelegenheiten. Inzwischen besteht für viele Individuen ein Überangebot an Nahrungsmitteln. Demnach ist der Überschuss an hochkalorischer Nahrung zusammen mit einem Mangel an körperlicher Aktivität mitverantwortlich für Übergewicht [14, 52]. Nach Daten der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ sind 67,1% der Männer und 53,0% der Frauen übergewichtig [77]. Als Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichtes dient der *body-mass-index* (*BMI*). Dieser berechnet sich aus der Körpermasse in Kilogramm (kg) dividiert durch die Körpergröße in Quadratmetern (m²). Definitionsgemäß liegt eine Adipositas ab einem *BMI* von 30 kg/m² vor [1].

Tabelle 1: Kategorisierung des Körpergewichtes in Abhängigkeit des *BMI* [1].

<u>Kategorie</u>	<u>BMI in kg/m²</u>
Normalgewicht	18,5–24,9
Präadipositas	25-29,9
Adipositas Grad I	30–34,9
Adipositas Grad II	35–39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Die Diagnose metabolisches Syndrom wird gestellt, wenn mindestens drei der folgenden fünf Kriterien erfüllt sind [80]:

- Zentrale Adipositas: Taillenumfang bei Frauen ≥ 88 Zentimeter (cm), bei Männern ≥ 102 cm
- Serumtriglyceride von ≥ 150 Milligramm/Deziliter (mg/dl)
- *High-density lipoprotein (HDL)*-Cholesterol von ≤ 40 mg/dl bei Männern bzw. ≤ 50 mg/dl bei Frauen
- Blutdruck $\geq 130/85$ Millimeter Quecksilbersäule
- Nüchternblutzucker von ≥ 100 mg/dl (oder Vorliegen von Diabetes mellitus Typ 2)

1.2 Viszerales Fett (*viszeral adipose tissue*; VAT)

VAT ist in der freien Bauchhöhle eingelagertes Fett, das die inneren Organe umhüllt [63, 98]. Es stellt einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [134] und Diabetes mellitus Typ 2 [63, 84] dar. Verantwortlich hierfür sind spezifische Eigenschaften, die es von subcutanem Fett (*subcutaneous adipose tissue*; SCAT) unterscheiden. VAT sezerniert als endokrines Organ eine Vielzahl an lokal und systemisch wirksamen Adipokinen. Diese besitzen teilweise eine atherogene Wirkung. Die Sekretionsprodukte Tumornekrosefaktor- α und Interleukin-6 führen z.B. zu chronischen Entzündungsprozessen [43, 63].

Adipozyten aus dem viszeralen Fettgewebe weisen eine geringere Insulinsensitivität auf als die des subcutanen Fettgewebes [63, 78]. Dies bezieht sich vor allem auf die antilipolytischen Eigenschaften des Insulins [63, 136]. VAT selbst zeichnet sich zudem durch eine höhere lipolytische Aktivität aus. Zurückzuführen ist dies auf die erhöhte Sensitivität der viszeralen Adipozyten gegenüber der katecholamininduzierten Lipolyse. Durch die Zunahme von VAT kommt es zu einer gesteigerten Freisetzung von Fettsäuren in das Blut [63, 78]. Die viszerale Fettmasse ist zu etwa 50% genetisch determiniert. Zudem haben das Alter und die Energiebilanz Einfluss auf die Menge an VAT [20, 63, 129]. Die Sexualhormone Östrogen und Testosteron beeinflussen das Fettverteilungsmuster. Bei beiden Geschlechtern werden vermehrt

Androgenrezeptoren in viszeralem Fett exprimiert. Männer haben größere Mengen an VAT als prämenopausale Frauen. Die postmenopausale Frau zeigt hingegen verstärkt ein androides Fettverteilungsmuster [5, 52, 63, 69, 127].

1.3 Subcutanes Fett

SCAT dient als Depot für überschüssige Nahrungsenergie, es fungiert im Körper als Isolier- und Baufett. Die subcutane Fettmasse ist stark variabel und im Wesentlichen von der Energiebilanz abhängig [63]. Prämenopausale Frauen weisen eine höhere Menge SCAT auf als Männer. Der Einfluss genetischer Faktoren auf die subkutane Fettmasse ist mit etwa 5% gering [20, 63, 129]. Unabhängig von der viszeralen Fettmasse korreliert die abdominal-subcutane Fettmasse mit der Insulinresistenz [46].

1.4 Steatosis hepatis (*fatty liver disease*; *FLD*)

Die Steatosis hepatis, insbesondere die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (*non-alcoholic fatty liver disease*; *NAFLD*), stellt im Rahmen der Übergewichtsdebatte ein zunehmendes Problem dar [41]. Die Prävalenz der *NAFLD* liegt in Europa bei Erwachsenen bei ca. 20-44% [18, 75, 83]. Die Prävalenz der alkoholischen Fettlebererkrankung beträgt bei Erwachsenen ca. 5-10% [72]. Von einer alkoholischen Fettlebererkrankung spricht man ab einem Alkoholkonsum von >20g/Tag bei Frauen und >40g/Tag bei Männern [83]. Histologisch ist der erhöhte Fettgehalt der Leber gekennzeichnet durch die Akkumulation von Triglyceriden im Zytoplasma der Hepatozyten. Übersteigt die Triglyceridkonzentration 5-10% liegt eine Fettleber vor [17, 118]. Prädisponierender Faktor für die generalisierte Leberverfettung ist das metabolische Syndrom [75]. Die *FLD* ist mit Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonus und Arteriosklerose assoziiert [38, 113]. Adipositas stellt den größten Risikofaktor für die *NAFLD* dar. Ca. 70-80% der übergewichtigen Patienten weisen eine Steatosis hepatis auf [67]. Sekundäre Ursachen für die *NAFLD* sind z.B. hereditäre Stoffwechselerkrankungen, Medikamente, Toxine oder Infektionen [2, 3]. Eine hohe Menge intrazellulärer Triglyceride führt zur Imbalance zwischen den komplexen intrahepatischen Stoffwechselfvorgängen und zu einer Erhöhung von Entzündungsmarkern [100,

114]. Die meist asymptomatische *FLD* kann über entzündliche Veränderungen zur Steatohepatitis und schließlich zur Leberfibrose und –zirrhose mit erhöhter Mortalität und Morbidität führen [12, 83].

1.5 Braunes Fett (*brown adipose tissue*; *BAT*)

1.5.1 Rolle von *BAT* beim Neugeborenen

Braune Adipozyten dienen beim Neugeborenen hauptsächlich zur zitterfreien Wärmeenergieerzeugung durch die Oxidation von Fettsäuren. Unterkühlung stellt für Neugeborene einen relevanten Risikofaktor dar [23, 81, 128]. Aufgrund der großen Körperoberfläche im Vergleich zum geringen Volumen verlieren Säuglinge mehr Wärme. Zudem sind die Funktionen der Thermoregulation, bestehend aus Kältezittern und isolierendem weißem Fettgewebe (*white adipose tissue*; *WAT*) noch nicht vollständig ausgebildet [81]. Sind diese Fähigkeiten ausdifferenziert, bildet sich *BAT* teilweise zurück und kann mit konventionellen Untersuchungsmethoden nur schwer identifiziert werden [27].

1.5.2 Rolle von *BAT* beim Erwachsenen

BAT galt lange Zeit bei Erwachsenen als nicht vorhanden, da ihre Thermoregulation bei Kälte hauptsächlich über Muskelzittern erfolgt [23, 81]. Diese Sicht änderte sich jedoch, als mehrere unabhängige Forschungsgruppen zeigten, dass *BAT* mittels Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) durch das Radiopharmakon ¹⁸Fluor-Fluordesoxyglucose (¹⁸F-FDG) visualisiert werden kann [23, 30, 81, 93, 104, 126, 128]. Biopsien supraclaviculärer Strukturen, die im ¹⁸F-FDG-PET/CT eine erhöhte *Tracer*aufnahme aufwiesen, zeigten eindeutig das Vorhandensein von *BAT* auch beim Erwachsenen [128].

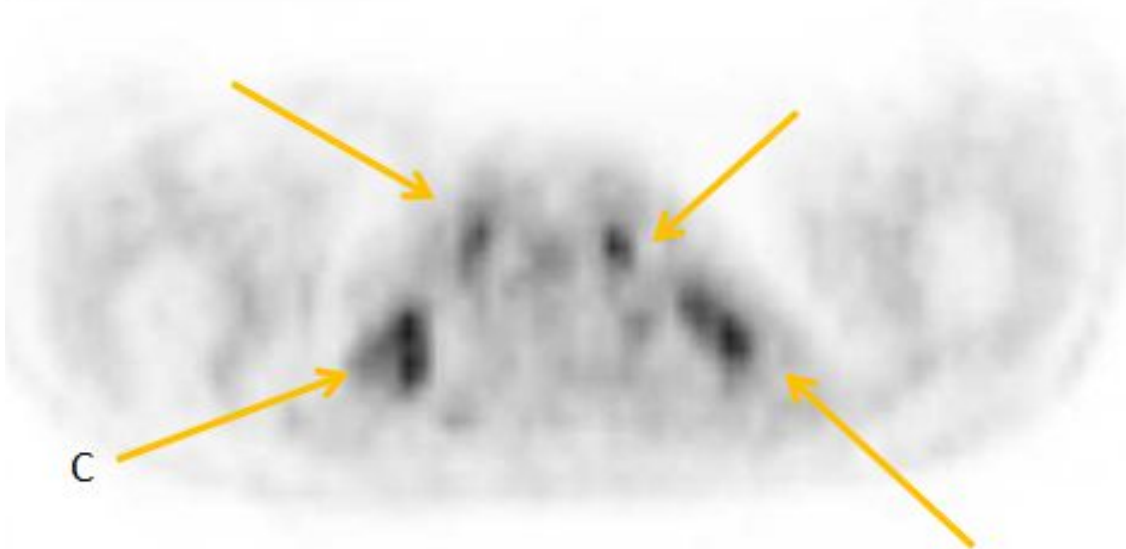
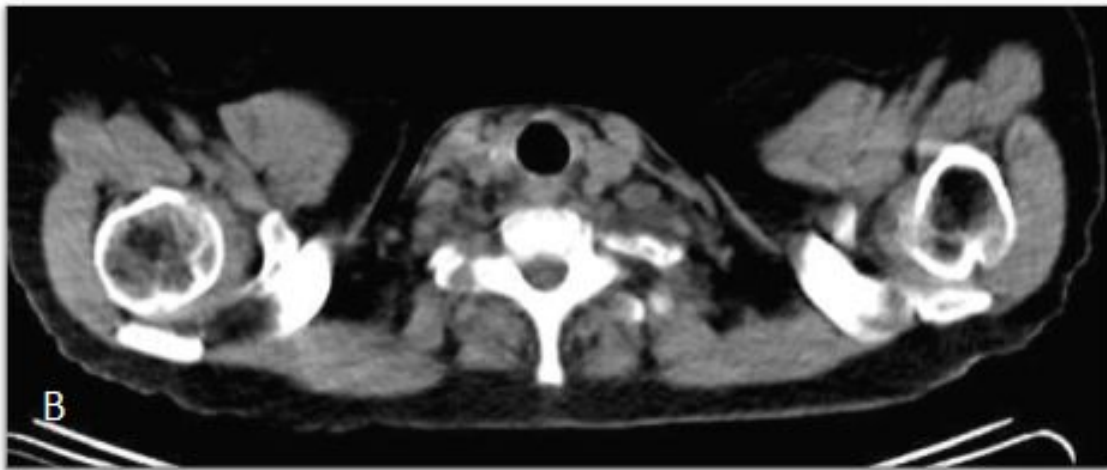
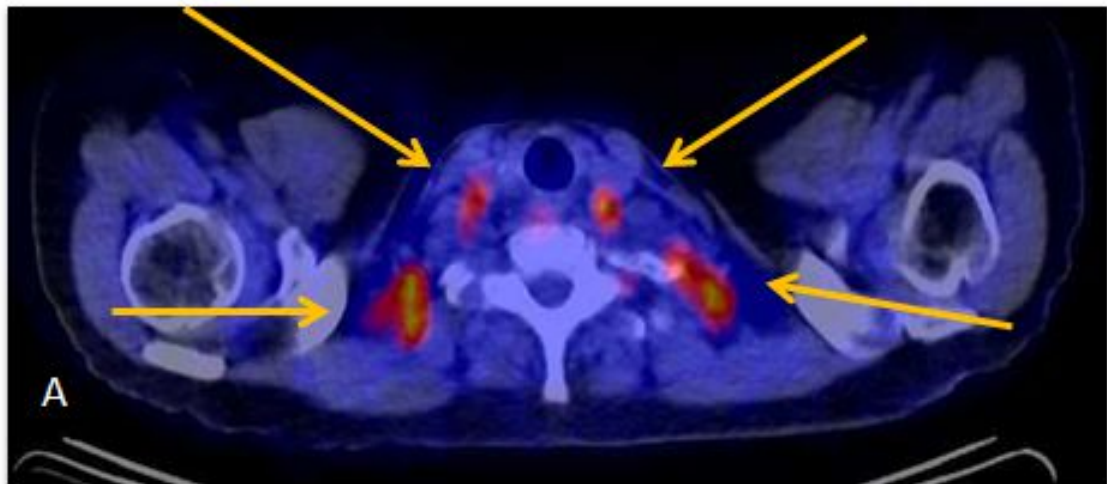


Abbildung 1: Darstellung von *BAT* im ^{18}F -FDG-PET/CT.

A zeigt ein axiales Schnittbild eines fusionierten ^{18}F -FDG-PET/CT-Bildes. **B** zeigt die native CT-Untersuchung in Graustufen. **C** zeigt das korrespondierende ^{18}F -FDG-PET. Die orangenen Pfeile weisen jeweils auf die vermehrte *Tracer*anreicherung in Regionen mit *BAT* hin.

1.5.3 Vorkommen und Lokalisation von *BAT* beim Erwachsenen

BAT ist in der Regel bilateral, symmetrisch paravertebral, zervikal, axillär, mediastinal oder paraclaviculär lokalisiert [29, 50, 124, 131]. Zudem findet es sich in asymmetrischer Verteilung auch perirenal, periadrenal und intercostal [6, 54, 73]. Zwischen den Geschlechtern gibt es in der Lokalisation von *BAT* keine Unterschiede, jedoch in Aktivität und Masse. Die Wahrscheinlichkeit *BAT* zu detektieren ist bei Frauen um den Faktor drei höher als bei Männern. Die *BAT*-Prävalenz ist negativ mit dem Alter assoziiert [30]. Mit zunehmendem Alter nimmt der Einfluss des Geschlechts auf die *BAT*-Prävalenz ab [85].

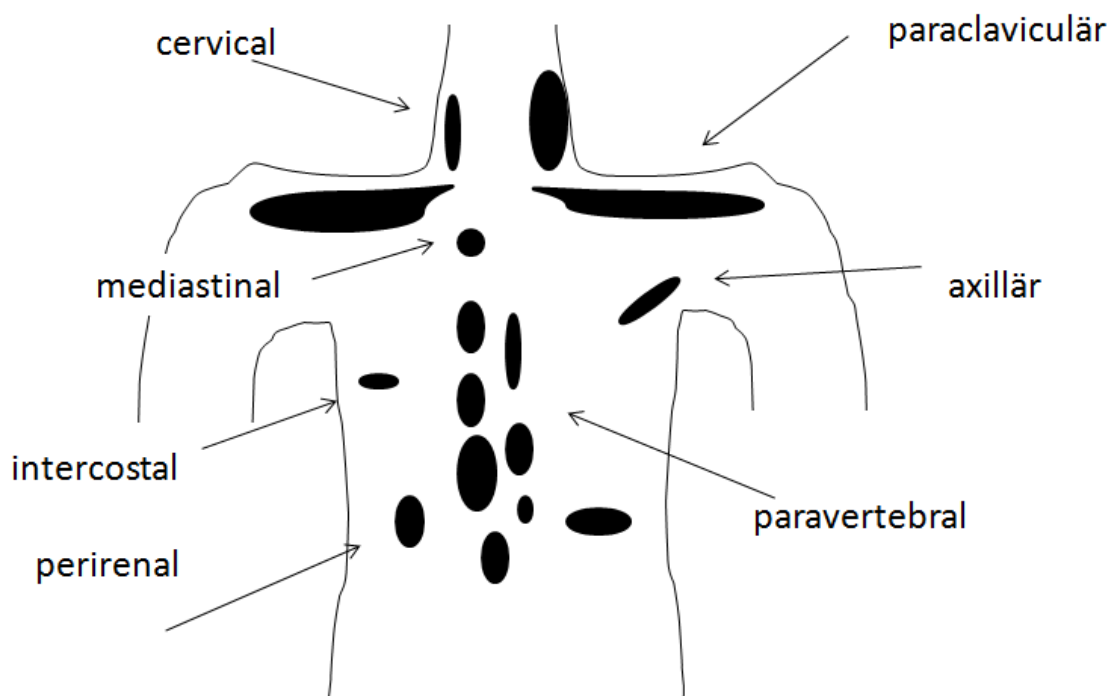


Abbildung 2: Schema typischer Lokalisationen von *BAT*.

BAT ist in der Regel bilateral, symmetrisch paravertebral, zervikal, axillär, mediastinal oder paraclaviculär lokalisiert [29, 50, 124, 131]. In einigen Fällen findet sich *BAT* in asymmetrischer Verteilung auch perirenal, periadrenal und intercostal [6, 54, 73].

1.5.4 Histologie braunes und weißes Fett

Braunes (multivakuoläres) Fett ist aus 30 µm großen Zellen aufgebaut, die zahlreich Mitochondrien enthalten, deren Gehalt an Zytochromen und Lipochromen zur bräunlichen Farbe des Gewebes beiträgt. Für die Farbgebung ist zudem die hohe Durchblutung ausschlaggebend. *WAT* ist hingegen mit einer

geringen Anzahl an Mitochondrien ausgestattet. Die multivakuolären Fettzellen des *BAT* sind polygonal und kleiner als univakuoläre Fettzellen. Sie sind stark kapillarisiert und stärker neural versorgt als *WAT*. Ihr Zytoplasma enthält eine große Anzahl verschieden großer Lipidtropfen und einen runden, zentral gelegenen Kern. Zwischen den Fettzellen befindet sich lockeres Bindegewebe [10, 59]. *BAT* zeigt ein einzigartiges mitochondriales Protein, das *uncoupling protein-1 (UCP-1)*. In der Immunhistochemie dient es als spezifischer Marker für *BAT* [128].

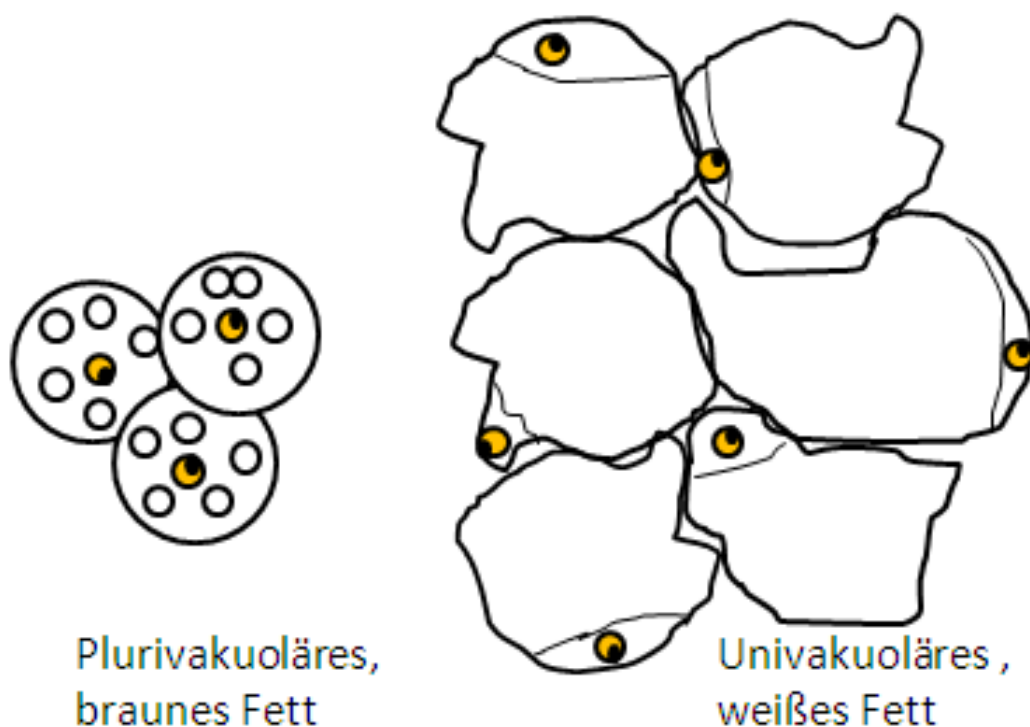


Abbildung 3: Schema des typischen Aufbaus von *BAT* und *WAT*.

Multivakuoläre (braune) Fettzellen sind polygonal und kleiner als univakuoläre (weiße) Fettzellen. Ihr Zytoplasma enthält eine große Anzahl verschieden großer Lipidtropfen und einen runden, zentral gelegenen Kern. Der Zellkern weißer Adipozyten hingegen befindet sich randständig (modifiziert aus [59, 128]).

1.5.5 Biochemie des *BAT*

BAT zeichnet sich durch eine hohe Dichte an sympathischen Nervenfasern aus und wird überwiegend durch Kälte stimuliert. Am Beginn der Reaktionskaskade steht die Anregung von Guanosin triphosphat-bindenden-Protein-gekoppelten- β -

Rezeptoren durch Noradrenalin [10, 23, 48, 56, 115]. Über den *second messenger* cyclisches Adenosinmonophosphat wird die Proteinkinase A aktiviert. Es folgt die Phosphorylierung der hormonsensitiven Lipase und die Lipolyse. Die freigesetzten Fettsäuren treten in die Mitochondrien ein und werden dort verstoffwechselt. Letztlich wird *UCP-1* aktiviert [10, 23, 48, 56, 115]. *UCP-1* führt zur Entkoppelung der Atmungskette, indem es Protonen über die innere Mitochondrienmembran transportiert. Der elektrochemische Gradient wird zerstört und die überschüssige Energie in Form von Wärme freigesetzt [10, 23, 48, 56, 115]. *BAT* kann zudem über Thyroxin aktiviert werden. Braune Adipozyten besitzen Rezeptoren für Schilddrüsenhormone und große Mengen des Enzyms Deiodinase Typ 2 [48, 66, 110]. *BAT* wird nicht nur durch Hormone aktiviert, sondern ist auch selbst ein Ort der Hormonproduktion. Es produziert unter anderem Wachstumsfaktoren [23].

1.5.6 Rolle von *BAT* beim Erwachsenen in der Thermogenese

BAT wird mittlerweile auch beim Erwachsenen als Organ der Thermoregulation angesehen und gilt als Hauptort der zitterfreien Wärmeerzeugung [23, 28, 81]. Wird bei Patienten nach Aufenthalt in gekühlten Räumen (14-18 Grad Celsius (°C)) ein ¹⁸F-FDG-PET/CT durchgeführt, lässt sich gehäuft *BAT* nachweisen [104, 126]. Laut Literaturangaben liegt die *BAT*-Prävalenz unter Kälteexposition bei 96% [126]. Allerdings ist eine längere Stimulierung von *BAT* nötig (ca. zwei Stunden), damit es durch ¹⁸F-FDG im PET dargestellt werden kann. Die kälteinduzierte Glucoseaufnahme in *BAT* steigt nach Kälteexposition ca. um den Faktor 15 [28, 30, 126, 128]. Die Wahrscheinlichkeit, *BAT* zu detektieren, ist in den Wintermonaten größer als in den Sommermonaten [28]. Dies zeigt, dass *BAT* an der Regulierung der Körpertemperatur beteiligt ist [28, 104].

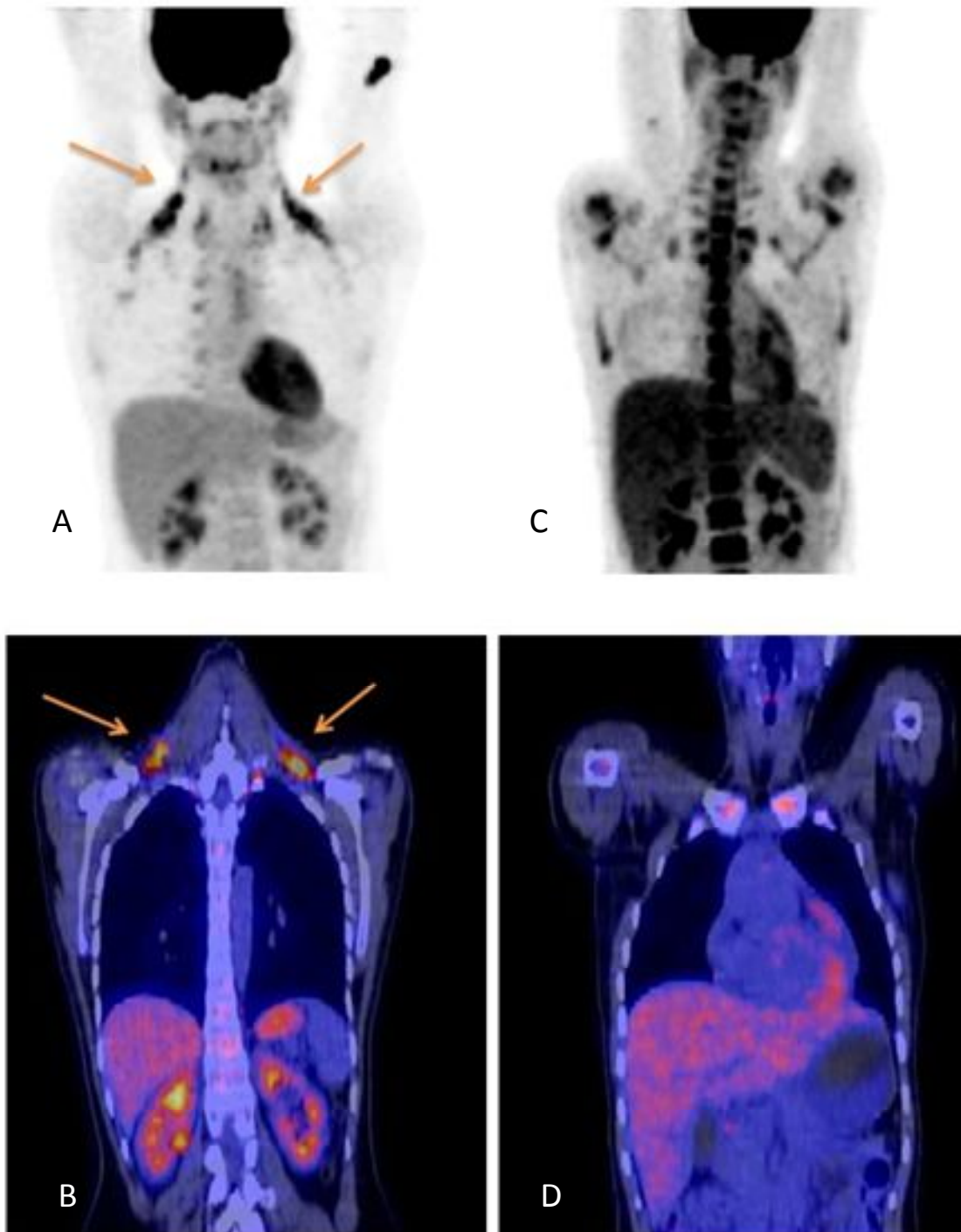


Abbildung 4: Vergleich von ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen desselben Patienten bei unterschiedlichen Außentemperaturen.

B zeigt die ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung mit der dazugehörigen *maximum intensity projection* (MIP) (**A**) eines Patienten unter kalten Bedingungen. Die orangenen Pfeile weisen auf eine *Traceranreicherung supraclaviculär* hin. Bei diesen Strukturen handelt es sich typischerweise um *BAT*. **D** zeigt die ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung des gleichen Patienten mit der korrespondierenden MIP (**C**), diese Untersuchung wurde bei warmen Außentemperaturen durchgeführt. Es war kein *BAT* detektierbar.

1.5.7 Rolle von *BAT* beim Erwachsenen im Energiehaushalt

BAT wird neben der Rolle in der Thermogenese auch eine Rolle in der Regulierung des Energiehaushaltes und des Körperfettgehaltes zugeschrieben [126, 128]. Sowohl klinische als auch experimentelle Studien am Menschen konnten zeigen, dass die Aktivität und Masse von *BAT* negativ mit dem *BMI* und dem Prozentsatz an Körperfett und positiv mit dem Energieverbrauch korrelieren. Damit besteht ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von *BAT* und Faktoren, die das metabolischen Syndrom indizieren [126, 128].

1.5.8 *BAT* als mögliche Zielstruktur in der Adipositas therapie

In der Adipositas therapie greifen gegenwärtig die meisten der auf das Verhalten abzielenden oder medikamentösen Interventionsmaßnahmen auf der Seite der Energieaufnahme ein. Die Gabe von Adrenalinagonisten und Schilddrüsenhormonen erhöht beispielsweise den Gesamtenergieumsatz, ist jedoch aufgrund systemischer Nebenwirkungen nicht empfehlenswert [7, 11, 25]. Körperliche Aktivität steigert den Energieverbrauch und bewirkt eine Gewichtsreduktion, ist aber im Alltag oft nur schwierig zu integrieren und erfordert die Compliance des Patienten [7, 25]. *BAT* zeigt sich in diesem Kontext als potenzielles Gewebe, um den Energieverbrauch des Körpers nebenwirkungsarm zu erhöhen [7, 25, 74].

1.6 Technische Aspekte der Detektion von *BAT*

1.6.1 ¹⁸F-Fluor-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomografie/ Computertomografie (¹⁸F-FDG-PET/CT)

Bei der PET handelt es sich um eine nuklearmedizinische Technik, die ein dreidimensionales Abbild der Verteilung und Verstoffwechslung einer radioaktiven Substanz (*Tracer*) darstellt. Das System arbeitet hochsensitiv und in Abhängigkeit des *Tracers* mit unterschiedlicher Spezifität [64, 109]. Bei der CT handelt es sich ebenfalls um eine tomographische Bildgebungsmethode. Im Unterschied zur Emissionsmessung der PET wird eine externe Transmissionsquelle, eine Röntgenröhre, als Strahlungsquelle verwendet. Ein PET/CT-Gerät kombiniert die detailreiche Anatomiedarstellung und die hohe Ortsauflösung der CT mit den hochsensitiven Stoffwechslinformationen aus der PET [64, 109]. Untersuchungsbefunde können ohne Umlagerung akquiriert werden. Dies bietet einen logistischen Vorteil für den Patienten und ermöglicht eine präzise Ortslokalisierung der anatomisch eher „grobe“ PET-Information [71, 122]. Die PET/CT ist als Untersuchungstechnik in der Onkologie etabliert, findet aber auch Anwendung bei stoffwechselbezogenen Fragestellungen in anderen Fachgebieten [91].

1.6.2 ¹⁸F-FDG

¹⁸F-FDG ist ein radioaktiver Zucker mit einer Halbwertszeit von 109,8 Minuten und stellt den für die PET/CT am häufigsten verwendeten *Tracer* da. Er wird zur Messung eines regional erhöhten Glucosestoffwechsels eingesetzt. Zur Herstellung der ¹⁸F-FDG wird das natürliche Fluoratom durch das radioaktive Fluor-18-Isotop, das Positronen emittiert, ausgetauscht [133, 135]. Zur optimalen Aufnahme des *Tracers* ist ein niedriger Blutzuckerspiegel notwendig. Nach intravenöser Applikation des *Tracers* wird dieser von glucoseverstoffwechelnden Zellen aufgenommen und tritt in die Glycolyse ein. ¹⁸F-FDG wird von der Hexokinase phosphoryliert, kann aufgrund der veränderten Molekülstruktur jedoch nicht weiter verstoffwechselt werden. Es kommt zu einer Anreicherung von ¹⁸F-FDG-6-Phosphat in der Zelle. Die Akkumulation von ¹⁸F-FDG wird durch den Zerfall des Isotops ¹⁸F durch den

PET-Scanner detektiert. Dadurch können Rückschlüsse auf den Glucosestoffwechsel der Zellen gezogen werden [102, 133, 135]. ^{18}F -FDG reichert sich nicht nur in Tumoren, sondern auch im Gehirn, den Nieren und den ableitenden Harnwegen an. Falsch positive Befunde können durch Entzündungsprozesse oder durch physiologische Aufnahme von ^{18}F -FDG in normalem Gewebe verursacht werden [64, 109]. Falsch negative Befunde können bei Bewegung, hohem Blutzuckerspiegel und unzureichender ^{18}F -FDG-Aufnahme, z.B. bei wenig stoffwechselaktiven Tumoren oder in Bezirken hoher physiologischer ^{18}F -FDG-Anreicherung, auftreten [64, 109].

1.6.3 Physikalische Grundlagen der PET

Die in der PET eingesetzten *Tracer* sind Positronenstrahler. Beim β^+ -Zerfall wandelt sich ein Proton unter Aussendung eines Positrons und eines Neutrinos in ein Neutron um. Trifft ein Positron auf ein Elektron in der Atomhülle, wird es abgebremst und bildet mit dem Hüllenelektron ein Positronium [16, 121]. Das Positronium zerfällt und es entstehen zwei hochenergetische Photonen, die sich in einem Winkel von 180° mit einer Energie von 511 Kiloelektronenvolt voneinander diametral wegbewegen (Annihilation). Diese Vernichtungsstrahlen werden vom PET-Scanner innerhalb eines Koinzidenzintervalls von einigen Nanosekunden detektiert [112, 120]. Die Detektoren im PET-Gerät sind ringförmig angeordnet, bestehen aus Lutetium-Oxyorthosilikatkristallen (LSO) und zeichnen Koinzidenzen zwischen jeweils gegenüberliegenden Detektoren auf. Messen zwei gegenüberliegende Detektoren zwei Quanten innerhalb eines bestimmten Zeitfensters, so liegt der Ort der Annihilation auf der Verbindungslinie zwischen diesen beiden Detektoren. Zu Artefakten kann es kommen, wenn zwei Photonen von verschiedenen *Targets* im gleichen Koinzidenzintervall auf den Ringdetektor treffen (*Randoms*) oder wenn Photonen im Gewebe gestreut werden (*Scatter*). PET/CT-Scanner sind daher mit Korrekturmechanismen ausgestattet [120, 123]. Alle Messereignisse werden in Sinogrammen dokumentiert. Aus diesen werden PET-Bilder rekonstruiert, die die Verteilung des *Tracers* im untersuchten Gebiet zeigen [112, 120].

1.6.4 Standardized uptake value (SUV)

Die Aufnahme von ^{18}F -FDG in *BAT*-typischen Regionen (siehe 1.5.3) ist ein Indikator für die metabolische Aktivität des *BAT* [29, 89]. Quantifizieren kann man die regionale Stoffwechselaktivität mit Hilfe des *Standardized Uptake Value (SUV)*. Der *SUV* ist das Verhältnis der lokalen zur injizierten Aktivität im gesamten Körper und errechnet sich folgendermaßen [135]:

$$\text{SUV} = \text{Aktivitätskonzentration [Becquerel/ml]} * \text{Normierungswert/applizierte Aktivität [Becquerel]}$$

Der Normierungswert umfasst physikalische Gerätekorrekturparameter sowie patienten- bzw. untersuchungsspezifische Informationen, wie verabreichte Dosis und Patientengewicht [135].

1.6.5 CT Hounsfield Units (HU)

Die unterschiedliche Abschwächung von Röntgenstrahlung in verschiedenen Geweben wird in der Computertomografie mittels der *Hounsfield*-Skala beschrieben und in Grauwerten dargestellt [22]. Je stärker eine Substanz die Röntgenstrahlung schwächt, desto heller wird sie dargestellt. Die Werte auf der *Hounsfield*-Skala können Gewebearten zugeordnet werden. Die Schwächungswerte werden für jeden Bildpunkt willkürlich auf die Dichte von Wasser normiert (0 *Hounsfield Units (HU)*). Fett und fetthaltige Gewebe absorbieren Röntgenstrahlen geringer als Wasser und weisen negative Dichtewerte (-80 –100 *HU*) auf. Kontrastmittel (KM) hat eine Absorptionsstärke zwischen 100 *HU* und 300 *HU* [9, 22].

1.6.6 Bestimmung des Leberfettgehaltes mittels nativer CT

Leber, Milz sowie die Menge und Verteilung von *SCAT* und *VAT* können sehr gut im nativen CT beurteilt werden. Durch das Einzeichnen einer *region of interest (ROI)* im Organparenchym von Leber und Milz lässt sich der Dichtewert des Gewebes messen [9]. Anhand dieser Werte können indirekt Rückschlüsse auf die Gewebearart, z.B. den Fettgehalt gezogen werden. Die Diagnose *FLD* erfolgt unter anderem durch den Vergleich der Dichtewerte von Leber und Milz. Die Fettleber zeigt im Vergleich zur Milz geringere (=hypodense) Dichtewerte

[9, 95]. Laut Literaturangaben liegt eine *FLD* vor wenn die Dichtewerte der Leber mindestens 10 *HU* unter denen der Milz liegen [21, 35, 96]. Ein Leber-/Milzindex (*ratio of liver to spleen; LSR*) von $<0,8$ hat eine Spezifität von 100% für die Diagnose der moderaten bis schweren Steatose [90]. Leberdichtewerte von <40 *HU* gehen mit einem Leberfettgehalt von $\geq 30\%$ einher [90].

1.6.7 Alternative radiologische Modalitäten zur Bestimmung des Leberfettgehaltes

In der Sonographie stellt sich die Fettleber echoreicher als der Nierenkortex dar und führt im dorsalen Schallfenster zu einer Schallabschwächung [101]. Für die Sensitivität und Spezifität des Ultraschalls zur Detektion einer generalisierten Leberverfettung werden Werte zwischen 60 und 100% bzw. zwischen 77 und 95% angegeben [35]. Allerdings besteht eine hohe Interobserver-Variabilität und eine Quantifizierung ist nicht möglich [35, 76]. Die MRT erlaubt den Nachweis einer Leberverfettung mittels verschiedener Techniken. Bei der Fettsättigungstechnik wird beispielsweise durch einen speziellen Vorpuls das Fettgewebe gezielt unterdrückt. Beim „*Chemical Shift Imaging*“ erfolgt der Nachweis von Leberfett durch den Einsatz fettsensitiver Gradienten-Echo-Sequenzen „*in-phase(IP)*“ und „*opposed-phase(OP)*“ in T1-Wichtung [15, 35, 76, 80]. Bei den *IP*-Bildern wird das Signal der Wasser- und Fettprotonen additiv verwertet, was zu einem hohen Signal fetthaltiger Läsionen führt. Beim *OP*-Bild wird das Signal hingegen auslöschend verwendet [35]. Dadurch ist es möglich, die Mischung von Wasser und Fett, wie sie bei der Steatose vorkommt, darzustellen. Eine Fettleber zeigt sich durch die Signalreduktion in der *OP* [35, 51, 86]. Eine weitere Möglichkeit stellt die Dixon-Technik dar, bei der reine Fett- und Wasserbilder erzeugt werden [47, 70]. Die Leberverfettung lässt sich nichtinvasiv am sensitivsten mittels ^1H -Wasserstoff-Magnetresonanzspektroskopie (^1H -MRS) nachweisen und quantifizieren [15, 47, 103]. Mit der ^1H -MRS ist es möglich, biochemische Eigenschaften unterschiedlicher Verbindungen darzustellen. In der Regel erfolgt die Messung der Signale in einem definierten einzelnen Volumen (*Voxel*) [15, 47, 103]. Die Signale werden grafisch als *Peaks* dargestellt. Ein erhöhter Fettgehalt der Hepatozyten stellt sich als erhöhter *Peak* der Lipide dar [15, 47, 103].

1.6.8 CT-Protokoll

CT-Untersuchungen im Rahmen einer ^{18}F -FDG-PET/CT, die allein zum Zweck der Streu- und Schwächungskorrektur und einer groben anatomischen Zuordnung mit reduziertem Röhrenstrom und reduzierter Röhrenspannung durchgeführt werden, bezeichnet man als „*low-dose(LD)*-CT“. Sie werden gewöhnlich ohne Gabe von intravenösem KM durchgeführt. [64, 87]. Ein diagnostisches CT ist indiziert, wenn die PET/CT-Untersuchung eine separate CT-Untersuchung ersetzt und hochqualitative Bilder benötigt werden. Oft kommen dabei iodhaltige CT-KM zum Einsatz. Kontrastangehobene CT-Untersuchungen können als einphasisches (z.B. arterielles oder portalvenöses) oder multiphasisches Protokoll durchgeführt werden. Alternativ kann eine native Untersuchung in „*full-dose(FD)*“-Technik durchgeführt werden [19, 37, 64]. Die Strahlenexposition ergibt sich bei der PET/CT aus der Summe der Strahlenexposition durch den Radiotracer und die CT [64].

1.7 Fragestellung der Arbeit

Unter dem metabolischen Syndrom fasst man eine Gruppe von physikalischen und biochemischen Veränderungen im menschlichen Körper zusammen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen vergesellschaftet sind [3, 39, 125]. Die Steatosis hepatis sowie ein Defizit an *BAT* gehören bisher nicht zu den definierenden Kriterien des metabolischen Syndroms [75]. Vergangene Studien zeigten, dass Übergewicht mit einer niedrigen Aktivität von *BAT* korreliert [30, 31, 93]. Weiterhin zeigte sich eine enge Assoziation zwischen der *NAFLD* und Adipositasparametern [13, 100]. Damit scheinen Adipositas, *FLD* und *BAT* miteinander zu interagieren [30, 85, 104].

Aufbauend auf dieser Hypothese wurden folgende Fragestellungen entwickelt:

- (1) Korrelieren verschiedene, mittels CT-quantifizierbare Parameter der *FLD* mit Parametern der Körperfettmasse und –verteilung, wie Gesamtfett (*total adipose tissue; TAT*), viszeralem Fett, subcutanem Fett und *body-mass-index*?
- (2) Gibt es einen Zusammenhang zwischen *BAT*-Aktivität/-Masse (quantifiziert mittels ^{18}F -FDG-PET/CT) und dem Leberfettgehalt?

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Patientenselektion und die Generierung einer Datenbank gemeinschaftlich zu gleichen Teilen innerhalb einer Arbeitsgruppe durchgeführt (siehe Darstellung der Eigenanteile Punkt 7). Die Gesamtheit der zwischen August 2004 und September 2009 an der Universitätsklinik Tübingen durchgeführten PET/CT-Untersuchungen stellte die Datengrundlage für das Patientenkollektiv dar. In der überwiegenden Anzahl der Fälle war das PET/CT aufgrund einer onkologischen Erkrankung zur Diagnostik einer Tumorerkrankung oder zur Kontrolle des Therapieerfolges durchgeführt worden. Durch die Studie kam es für die Patienten zu keiner zusätzlichen Strahlenexposition. In allen Fällen lag eine im Rahmen der schriftlichen Aufklärung eingeholte Einverständniserklärung der Patienten zur wissenschaftlichen Auswertung der Krankheitsdaten und Untersuchungsergebnisse vor. Diese retrospektive Studie erhielt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Tübingen.

Primär wurden aus der Datenbank alle Teilkörperuntersuchungen sowie Untersuchungen, bei denen nicht ^{18}F -FDG als *Tracer* verwendet wurde, ausgeschlossen. Das initiale Patientenkollektiv umfasste somit 4852 Ganzkörperuntersuchungen bei 3680 Patienten, die in oben genanntem Zeitraum eine oder mehrere ^{18}F -FDG-PET/CTs erhalten hatten.

Anschließend wurden aus dem Gesamtkollektiv diejenigen Untersuchungen herausgefiltert, bei denen *BAT* nachweisbar war. Als *BAT*-positiv galten Patienten, die eine *Tracer*anreicherung an typischer Lokalisation, insbesondere symmetrisch beidseits paravertebral, zervikal, axillär, mediastinal oder paraclaviculär aufwiesen [29, 50, 124, 131], siehe 1.5.3. Dieser Arbeitsschritt wurde mittels der *syngo® True-D-Software* (Siemens Medical Solutions Knoxville, Tennessee, USA) im *MIP*-Modus durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein Bildverarbeitungsverfahren, bei dem dreidimensionale Bildsätze

in zweidimensionale Projektionsbilder überführt werden. Dabei wird entlang der Projektionsrichtung jeweils der Punkt mit der höchsten Intensität gewählt und auf eine zweidimensionale Ebene projiziert [79].



Abbildung 5: PET-Scan im *MIP*-Modus bei einem *BAT*-positiven Patienten.

Es zeigte sich eine symmetrische nuchale ¹⁸F-FDG-Anreicherung (rote Umrandung).

Nach diesem Selektionsschritt zeigten sich innerhalb des Gesamtkollektivs an ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen 279 *BAT*-positive und 4573 *BAT*-negative Untersuchungen. Zu jeder *BAT*-positiven Untersuchung erfolgte möglichst die Zuordnung zweier passender Kontrollen. Die *BAT*-negativen Kontrolluntersuchungen wurden in absteigender Priorität nach *BAT*-negativ,

Untersuchungszeitpunkt, Geschlecht und Alter ausgewählt. Allerdings war es nicht in allen Fällen möglich, zwei passende Kontrollen zu finden. Um keine *BAT*-positiven Untersuchungen ausschließen zu müssen, erfolgte daher bei einzelnen *BAT*-positiven Untersuchungen lediglich die Zuordnung von einer Kontrolluntersuchung.

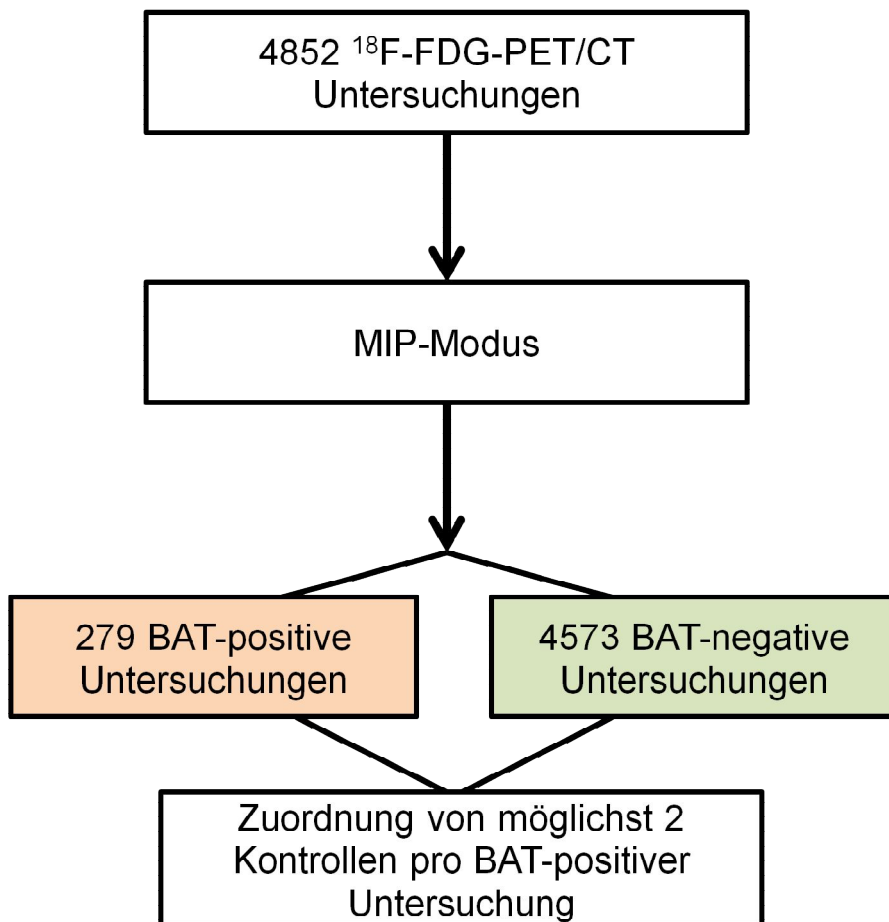


Abbildung 6: Flussdiagramm Teil I: Selektion des Patientenkollektives.

Das initiale Patientenkollektiv umfasste 4852 ^{18}F -FDG-PET/CTs (Ganzkörperuntersuchungen) bei 3680 Patienten. Durch Betrachten im *MIP*-Modus wurden die Untersuchungen in *BAT*-positiv und *BAT*-negativ unterteilt. Nach dieser Selektion zeigten sich 279 *BAT*-positive und 4573 *BAT*-negative Untersuchungen. Zu jeder *BAT*-positiven Untersuchung erfolgte möglichst die Zuordnung zweier passender Kontrollen.

Die 279 *BAT*-positiven Untersuchungen mit den dazugehörigen 495 *BAT*-negativen Kontrollen ($n_{\text{gesamt}} = 774$) wurden zu weiteren Messungen extrahiert (siehe auch 2.3.2). Die Untersuchungen, deren Datensätze aus technischen Gründen nicht auswertbar waren, bzw. die im *MIP*-Modus fälschlicherweise als

BAT-positiv klassifiziert worden waren sowie die dazugehörigen Kontrollen mussten ausgeschlossen werden. Damit reduzierte sich das initiale Untersuchungskollektiv auf 726 ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen. In beiden Gruppen lagen teilweise Mehrfachuntersuchungen der gleichen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor. Von den 726 ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen mussten daher weitere 124 Mehrfachuntersuchungen ausgeschlossen werden: 36 *BAT*-positive Mehrfachuntersuchungen mit zugehörigen Kontrollen. 19 Kontrolluntersuchungen, bei denen nie *BAT* gefunden wurde, die aber mehrfach untersucht wurden. Weiter wurden 13 Kontrolluntersuchungen ausgeschlossen, die zu einem anderen Untersuchungszeitraum *BAT* zeigten. Zuletzt wurde in vier Fällen ein dritter Kontrollpatient für einen *BAT*-Patienten ausgeschlossen.

Am Ende der in der Arbeitsgruppe durchgeführten Selektionskaskade lag ein Kollektiv von 602 Patienten vor (bestehend aus 227 *BAT*-positiven Patienten und 375 zugehörigen *BAT*-negativen Kontrollpatienten).

Von jedem Patienten wurden durch die Arbeitsgruppe folgende anthropometrische Daten aus den Krankenakten bzw. über die elektronische Patientendatenbank des Universitätsklinikums Tübingen akquiriert: Körpergewicht, Körpergröße, *BMI*, Kreatinin, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), Blutzucker, Alter und Geschlecht. Die Außentemperatur zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt in Tübingen wurde vom örtlichen Wetterdienst erfragt.

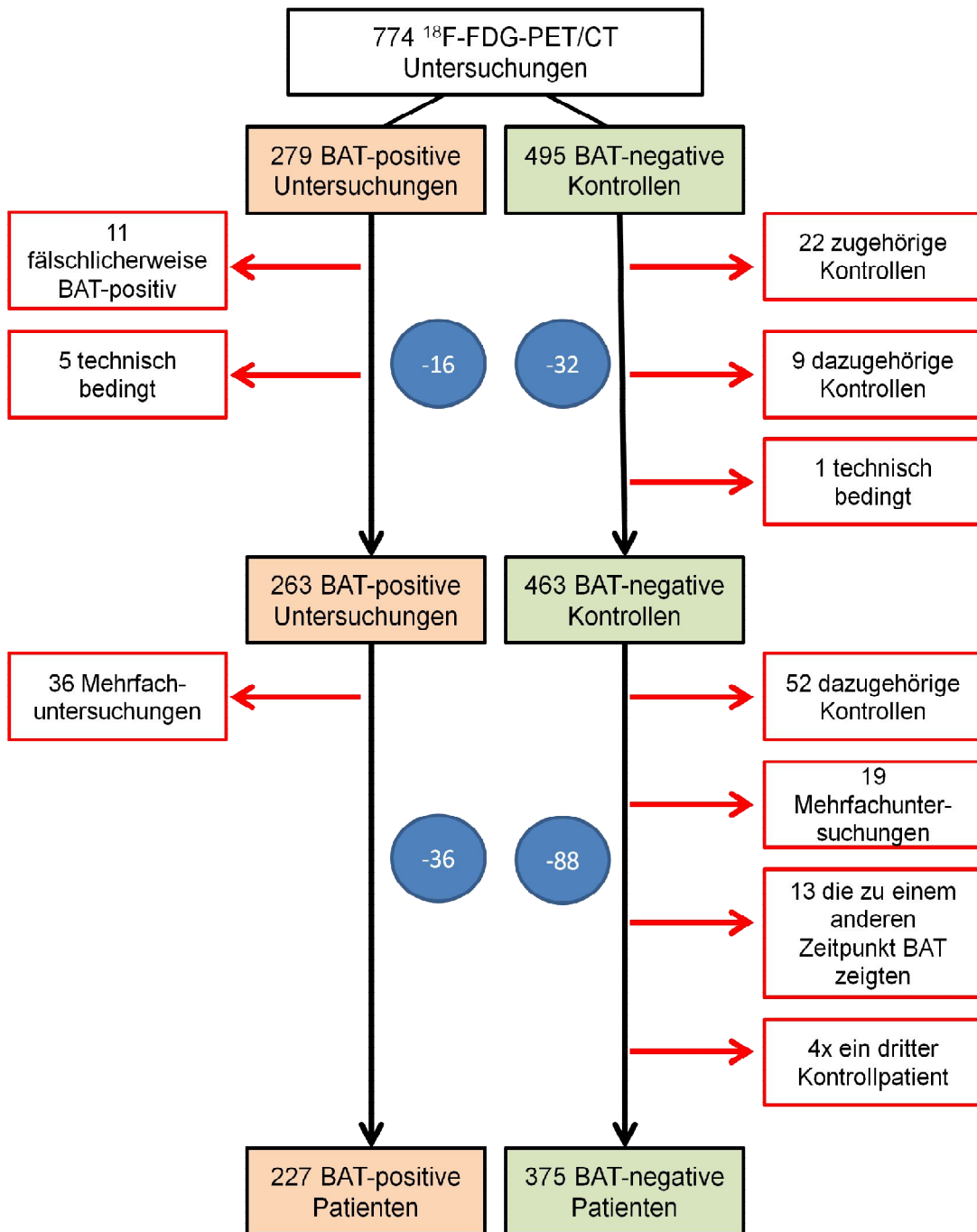


Abbildung 7: Flussdiagramm Teil II: Selektion des Patientenkollektives.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden: 11 Untersuchungen, die fälschlicherweise als *BAT*-positiv klassifiziert worden waren mit 22 zugehörigen Kontrollen. 5 *BAT*-positive Untersuchungen aus technischen Gründen, 9 dazugehörige Kontrollen sowie 1 Kontroll-Patient aus technischen Gründen. Das Kollektiv reduzierte sich auf 726 Untersuchungen (263 *BAT*-positiv, 463 *BAT*-negative Kontrollen). Anschließend mussten weitere 124 Untersuchungen ausgeschlossen werden: 36 *BAT*-positive Mehrfachuntersuchungen mit zugehörigen Kontrollen. 19 Kontrolluntersuchungen, bei denen nie *BAT* gefunden wurde, die aber mehrfach untersucht wurden. Weiter wurden 13 Kontrolluntersuchungen ausgeschlossen, die zu einem anderen Untersuchungszeitraum *BAT* zeigten. Zuletzt wurde in vier Fällen ein dritter Kontrollpatient für einen *BAT*-Patienten ausgeschlossen.

Zur Beantwortung der Fragestellungen der vorliegenden Dissertation mussten weitere 173 Patienten ausgeschlossen werden, da bei diesen keine native Untersuchung (*LD* oder *FD*) des Abdomens vorlag (siehe Methodik 2.3.1 und Erklärung zum Eigenanteil Punkt 7). Das definitive Patientenkollektiv bestand damit aus 159 *BAT*-positiven und 270 *BAT*-negativen Patienten.

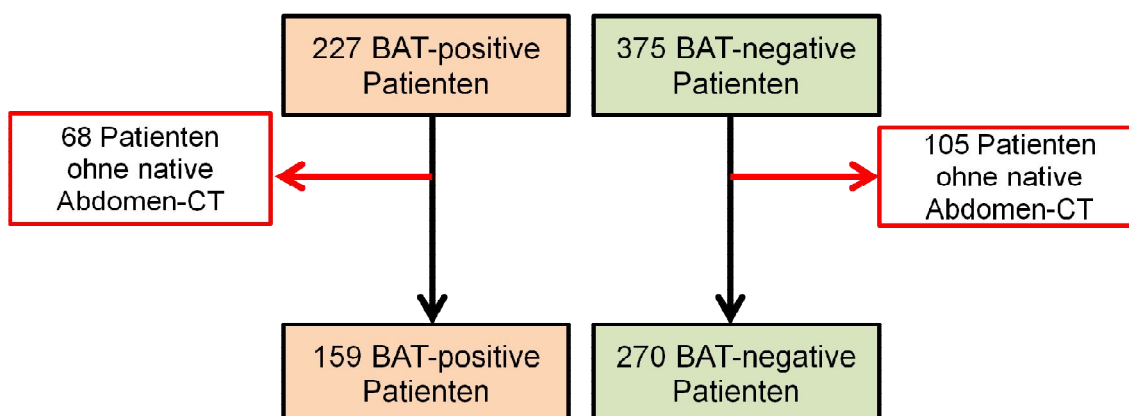


Abbildung 8: Flussdiagramm Teil III: Selektion des Patientenkollektives.

Es mussten weitere 173 Patienten (davon 68 *BAT*-positiv und 105 *BAT*-negativ) ausgeschlossen werden, bei denen keine native Untersuchung (*LD* oder *FD*) des Abdomens vorlag (siehe 2.3.1).

2.2 ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungsprotokoll

Die Untersuchungen erfolgten mit dem *Hi-Rez Biograph 16*® der Firma Siemens (*Siemens Medical Solutions Knoxville, Tennessee, USA*) an der Radiologischen Klinik der Universität Tübingen. Das Gerät besteht aus einem hochauflösenden LSO-PET, mit dem Stoffwechselfvorgänge dreidimensional dargestellt werden können sowie einem 16-zeiligen Multidetektor-CT. Vor Untersuchungsbeginn wurden der TSH- und der Kreatininwert überprüft. Die Patienten kamen nüchtern zur Untersuchung, d.h. nach einer mindestens 4-6 stündigen Nahrungskarenz. Anschließend wurde der Blutzuckerspiegel bestimmt. Für die Untersuchung war ein Blutzuckerwert unter 150 mg/dl geeignet [32]. Nach der intravenösen Applikation des Tracers ¹⁸F-FDG verbrachten die Patienten 60 Minuten zugedeckt in einem auf 22°C temperiertem Raum. Bei diesem Intervall handelt es sich um die sogenannte *Uptakezeit*, also den Zeitraum, den das Radiopharmakon benötigt, um sich

optimal im Körper zu verteilen. Die Patienten wurden dazu angeleitet, sich während der *Uptakezeit* zu entspannen, nicht zu sprechen und sich so wenig wie möglich zu bewegen. Denn durch erhöhte Muskelaktivität wird die Aufnahme des *Tracers* in die Muskulatur gefördert. Die Patienten wurden nach der *Uptakezeit* gebeten, die Harnblase zu entleeren. Dies diente zum einen dazu, die Strahlenbelastung der ableitenden Harnwege zu reduzieren, zum anderen erreichte man dadurch eine verbesserte Bildqualität [8]. Nach Ablauf der *Uptakezeit* wurden die Patienten im Gerät mit den Armen über dem Kopf gelagert. Die *CT-Scans* wurden je nach Indikation nach einem individuellen Protokoll durchgeführt (nativ-*LD*, nativ-*FD*, ein- oder multiphasisch). Bei ausgewählten Indikationen wurde die *CT*-Untersuchung als alleinige *LD-CT* durchgeführt. Bei der Akquisition von multiphasischen und arteriellen *CTs* war stets zusätzlich eine *LD-CT* zur Schwächungskorrektur erforderlich [34, 122]. Gewichtsadaptiert wurden in Abhängigkeit der Indikationsstellung ca. 90-120 ml Ultravist® 370 (Beyer *Healthcare*, Berlin, Deutschland) appliziert um den Bildkontrast der *CT*-Datensätze zu erhöhen. Danach erfolgte ohne Umlagerung des Patienten die Anfertigung der *PET*. Es wurde der zur *CT* komplementäre Bereich gescannt. Nur so war es möglich, Bilddatensätze von *CT* und *PET* zu erhalten, die deckungsgleich waren. Die maximale Dauer der Untersuchung betrug ca. 40-50 Minuten. Für eine Standard *PET*-Untersuchung wurden gewichtsadaptiert ca. 300-400 MBq ^{18}F -*FDG* intravenös injiziert. Die schwächungskorrigierten *PET*-Daten wurden iterativ mit herstellereigener *Software* (*Siemens Medical Solutions Knoxville, Tennessee, USA*) rekonstruiert. Diese *Software* ermöglichte zusätzlich die Überlagerung der *PET*- und *CT*-Bilder im Fusionsmodus in allen drei Hauptachsen.

2.3 Bildanalyse

2.3.1 Leber- und Milzdichte

Zur CT-basierten Leber- und Milzdichtemessung wurde das Programm *Amide* (Loening AM, Gambhir SS, *California, USA*, 2012) genutzt. Es handelt sich um eine *Software* zur Analyse von medizinischen Bilddaten. Die Dichtemessungen erfolgten auf *FD*-nativen oder *LD*-nativen CTs des Abdomens, wie von Pickhardt et al. [95] beschrieben. Auf kontrastangehobenen Bildern sind Leber-/Milzdichtemessungen nicht sinnvoll möglich. Durch das Verabreichen von KM werden die *HU*-Werte beeinflusst [68].

Zunächst wurden von jedem Patienten die Bilder der Abdomenserie geöffnet und die CT-Phase überprüft und protokolliert (*LD-nativ*, *FD-nativ*, arteriell oder portalvenös). Die Bilder der Abdomenserie von Patienten ohne kontrastangehobenes CT (*LD* oder *FD*) konnten ohne Durchführung eines weiteren Selektionsschrittes für die Leber -und Milzdichtemessung genutzt werden. Dazu wurde in der Abdomenserie ein axiales Schnittbild gewählt auf dem sowohl Leber als auch Milz abgebildet waren und abgespeichert. Es wurde insbesondere darauf geachtet, die Schnittebene so zu wählen, dass sowohl Milz als auch Leber mittig abgebildet waren. Dies diente dazu, Teilanschnittsphänomene zu verhindern, um eine korrekte Messung der Schwächung der Röntgenstrahlen im Gewebe durchführen zu können.



Abbildung 9: Axiales Schnittbild einer nativen CT-Untersuchung in Graustufen.

Auf dem Querschnitt sind Leber (rechts) und Milz (links) jeweils mittig abgebildet (Betrachtung von kaudal).

Diejenigen Patienten, die eine Untersuchung mit KM erhalten hatten, mussten weiter selektiert werden. Lag zusätzlich zur KM-Phase eine *LD*- oder *FD*-native Serie vor, konnten die Untersuchungen zur Dichtemessung verwendet werden; anderenfalls wurden die Patienten ausgeschlossen. Es mussten daher weitere 173 Patienten von der Auswertung exkludiert werden, da bei diesen ausschließlich ein CT mit KM vorlag. Nach dieser Vorselektion erfolgte auf den axialen Einzelschnittbildern der 159 *BAT*-positiven und 270 *BAT*-negativen Patienten die Messung der Dichtewerte von Leber und Milz. Die Dichtewerte wurden durch manuelles Zeichnen einer großzügigen, zweidimensionalen *ROI* innerhalb des jeweiligen Organparenchyms von Leber und Milz erhalten. Es wurde explizit darauf geachtet, die *ROIs* möglichst peripher zu positionieren, um zu vermeiden, dass benachbarte Organstrukturen wie z. B. die Gallenblase und die zentralen, kaliberstarken Lebergefäße oder Gallenwege durch diese

miterfasst wurden. Die *Software* generierte aus den eingezeichneten *ROIs* automatisch die mittlere Leber- und Milzdichte (*HU Leber mean/HU Milz mean*)

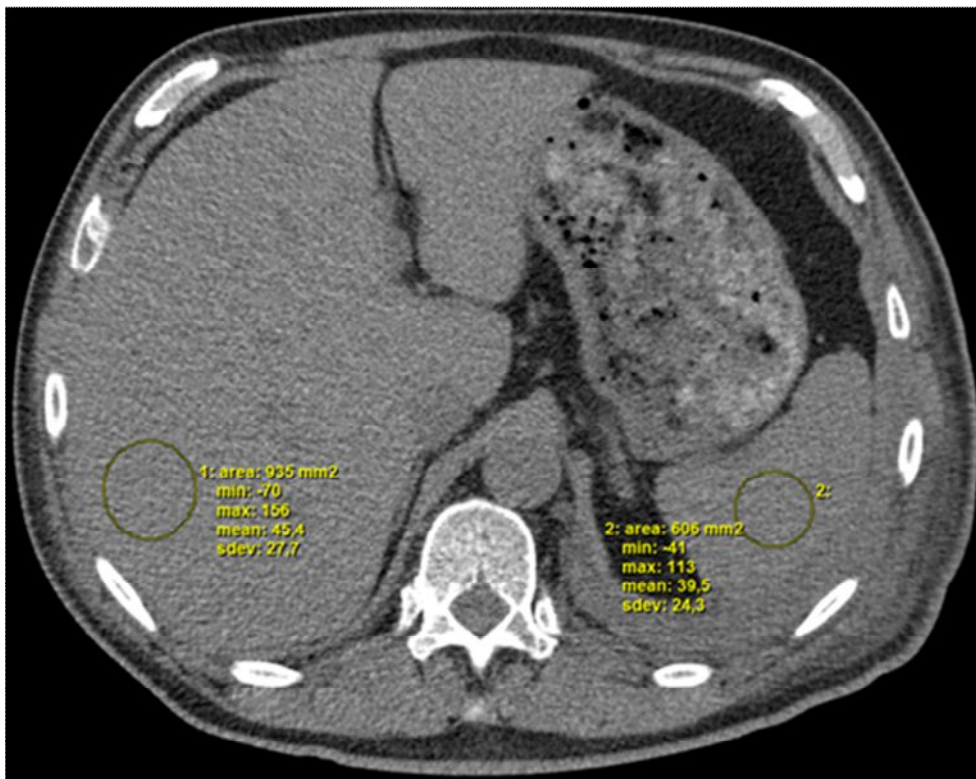


Abbildung 10: Beispielauswertung eines nativen Abdomenschnittbildes.

Axiales Schnittbild durch den Oberbauch (Betrachtung von kaudal). *ROI* (gelb) innerhalb des Organparenchyms von Leber (rechts) und Milz (links). Jeweils dazugehörige, von der *Software* automatisch generierte Messwerte.

Für jeden Patienten wurden drei Parameter zur Leberfettquantifizierung bestimmt.

(1) Die durchschnittliche Leberdichte (*HU Leber mean*)

(2) Der Leber-/Milzindex (*LSR*)

Dieser wurde berechnet aus $HU\ Leber\ mean \div HU\ Milz\ mean$.

(3) Die Leber-Milz-Schwächungsdifferenz (*difference between liver and spleen; LSD*)

Hierbei handelt es sich um die Differenz zwischen *HU Leber mean* und *HU Milz mean*.

Die Milzdichte wurde in diesem Zusammenhang als interne Kontrolle der Leberdichte verwendet; denn der Parameter Leberdichte kann in Abhängigkeit des CT-Gerätes, des CT-Protokolls und des Habitus des Patienten Schwankungen unterliegen. Die Milz hingegen ist von vielen pathologischen Prozessen unbeeinflusst und liegt auf gleicher Höhe wie die Leber [90, 95].

2.3.2 *BAT*-Aktivität und *BAT*-Volumen

Die Auswertung von *BAT*-Aktivität und *BAT*-Volumen erfolgte gemeinschaftlich (siehe Darstellung der Eigenanteile Punkt 7) mittels der *Software Syngo-True-D* (*Siemens Medical Solutions, Knoxville, Tennessee, USA*) anhand von ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen. Es wurden diejenigen Patienten als *BAT*-positiv klassifiziert, die eine vermehrte, symmetrische ^{18}F -FDG-Anreicherung in *BAT*-typischen Lokalisationen mit einem minimalen *SUV* von 2.0 (als Index für eine erhöhte metabolische Aktivität) aufwiesen. Dieser Schwellenwert hat sich in bisherigen Studien bei der Detektion von *BAT* als sinnvoll erwiesen [30, 130]. Zur Bestätigung der *BAT*-Lokalisation diente der komplementäre CT-Bilddatensatz [30].

Die Strukturen, die die oben genannten Kriterien erfüllten, wurden im fusionierten PET/CT-Bild mittels 3D-Isokontur-ROIs umrandet (*SUV*-Schwellenwert 2).

Aus den eingezeichneten ROIs generierte die *Software* automatisch den maximalen *SUV* ($\text{SUV}_{\text{max.}}$), den durchschnittlichen *SUV* ($\text{SUV}_{\text{average(avg.)}}$) und das Volumen. Bei den *BAT*-negativen Kontrollpatienten wurde manuell eine 3D-ROI in das Nackenfett gelegt.

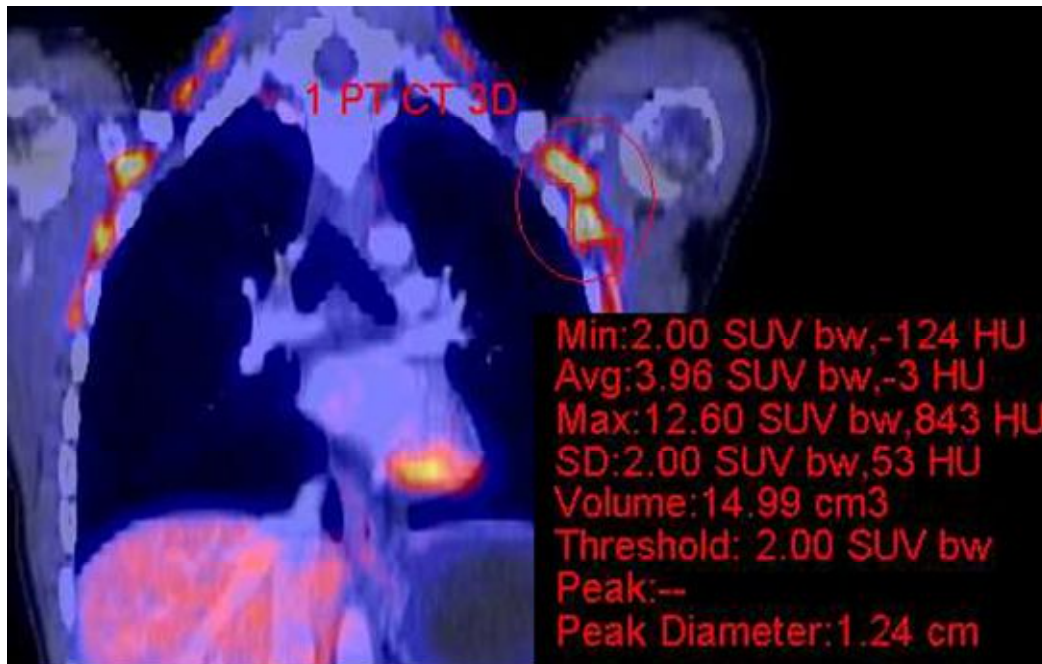


Abbildung 11: Auswertung *BAT*-Volumen und *BAT*-Aktivität.

Coronares Schnittbild einer fusionierten ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchung. Links infraclaviculär 3D-Isokontur-ROI, die um aktives *BAT* gezeichnet wurde (rote Umrandung). Es wurde ein *SUV*-Schwellenwert von 2 zu Grunde gelegt.

2.3.3 Körperfettkompartimente

Im Rahmen einer anderen Auswertung desselben Patientenkollektives wurden quantitative (vollautomatische und semiautomatische) Messungen von *SCAT* und *VAT* durchgeführt (siehe Darstellung der Eigenanteile Punkt 7). Die Ergebnisse dienen als Vergleichswerte für die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten der Leberfettbestimmung. Die Messungen der abdominalen Fettkompartimente erfolgten mittels einer CT-basierten softwaregestützten Methode unter Nutzung von Schwellenwerten für Fettgewebe (min $-200HU$ und max. $32HU$).

2.4 Statistische Analyse

Alle Daten wurden in einer Excel-Tabelle erfasst (Version 2010, *Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA*). Die Gesamtheit der statistischen Analysen erfolgte mittels der *Software JMP®* in Version 9.0.1 (*SAS Institute, Cary, North Carolina, USA*). Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Patientencharakteristika als arithmetische Mittelwerte mit ihrer jeweiligen Standardabweichung (*standard deviation, SD*) angegeben. Zur Veranschaulichung dienten Histogramme und *Boxplots* [138]. Die Mittelbalken der *Boxplots* zeigen dabei jeweils die Mediane an. Das 25% und das 75% Quantil bilden jeweils die untere und obere Boxgrenze. Innerhalb der Box liegen 50% der Daten [138]. Die Raute zeigt den arithmetischen Mittelwert an. Die *Whisker* indizieren die Lage der Extrema (größte und kleinste Beobachtung). Darüber hinausgehende Punkte zeigen Ausreißer an. Die rote Klammer zeigt 50% der am dichtesten gepackten Daten an [138].

Zur Prüfung auf signifikante Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Gruppen *BAT-positiv* und *BAT-negativ* bezüglich Parametern zur Leberfettquantifizierung wurde der nichtparametrische *Mann-Whitney-U-Test* für unabhängige Stichproben eingesetzt [137]. Für große Stichproben ≥ 30 lässt sich der U-Wert in einen Z-Wert überführen, da die Verteilung der Prüfgröße U durch eine Standardnormalverteilung approximiert werden kann. Es wurden jeweils der Z-Wert und der p-Wert erfasst [137].

Multivariate Analysen der Parameter Leberdichte, *LSR* und *LSD* mit *TAT*, *VAT*, *SCAT* und *BMI* erfolgten mittels der *Spearman-Korrelation*. Der Rangkorrelationskoeffizient nach *Spearman* ist ein Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens ordinal skalierten Größen [40]. Es wurden jeweils der Rangkorrelationskoeffizient r_s sowie der p-Wert erfasst. Die grafische Darstellung erfolgte mittels Streudiagrammen. Die Korrelation des Parameters Leberdichte mit *BAT-Aktivität* (SUV_{avg}) und *BAT-Volumen* erfolgte ebenfalls mittels der Rangkorrelation nach *Spearman*.

Zur Durchführung des *Kruskal-Wallis-Tests* wurde die stetige Variable Leberdichte in Terzile unterteilt. Es wurde untersucht, ob zwischen den

Leberdichteterzilen ein Mittelwertsunterschied bezüglich Parametern der Körperfettmasse und -verteilung sowie der *BAT*-Aktivität und des *BAT*-Volumens besteht. Als Post-hoc-Test wurden nichtparametrische Vergleiche für jedes Paar mittels *Mann-Whitney-U-Test* durchgeführt [137]. Die grafische Darstellung erfolgte durch Mittelwertdiamanten. Die horizontale Linie der grünen Raute zeigt den Mittelwert an, die vertikale Ausdehnung das 95%-Konfidenzintervall.

Mittels nominal logistischer Regression wurde untersucht, ob die *BAT*-Aktivität einen unabhängigen Einfluss auf die Leberdichte hat, korrigiert für die Parameter Blutzucker, *BMI*, Alter, Geschlecht, Mitteltemperatur, *VAT* und *SCAT*.

Der *p*-Wert wurde für alle Tests ab einem Wert $< 0,05$ als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 429 Patienten zusammen, die im Mittel $50,26 \pm 15,9$ Jahre alt waren. Das Alter des jüngsten Probanden lag bei 9,7 Jahren, das des ältesten Probanden hingegen betrug 82,3 Jahre. Die Geschlechterverteilung zeigte sich im Wesentlichen ausgeglichen. 205 Personen waren männlich, 224 Personen weiblich. Das Gewicht lag im Mittel bei $71,24 \text{ kg} \pm 15,86 \text{ kg}$. Es ergab sich unter den Patienten ein durchschnittlicher *BMI* von $24,39 \text{ kg/m}^2 \pm 4,52 \text{ kg/m}^2$. Die Tagesmitteltemperatur lag zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt bei $7,7^\circ\text{C} \pm 7,3^\circ\text{C}$.

Tabelle 2: Allgemeine Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv.

Jeweils Angabe von Mittelwert, *SD* und Spannweite.

Parameter	Mittelwert \pm <i>SD</i>	Spannweite
Alter in Jahren	$50,26 \pm 15,9$	9,7-82,3
Größe in cm	170 ± 1	112-200
Gewicht in kg	$71,24\text{kg} \pm 15,86$	27-126
<i>BMI</i> in kg/m^2	$24,39 \pm 4,52$	13,3-41,8
Blutzucker in mg/dl	$94 \pm 19,9$	52-263
TSH in mg/dl	$2,4 \pm 7,39$	0-75
Außentemperatur in $^\circ\text{C}$	$7,7 \pm 7,3$	-10,7-24
<i>TAT</i> in cm^3	$16438,95 \pm 9429,05$	827,08-48490,67
<i>VAT</i> in cm^3	$5690,57 \pm 4544,21$	394,19-21590,23
<i>SCAT</i> in cm^3	$10748,38 \pm 6245,68$	392,33-37755,21

Die Leberdichte betrug im Gesamtkollektiv durchschnittlich $53,2 \pm 9,2 \text{ HU}$ [Spannweite -13,54-88,09 *HU*].

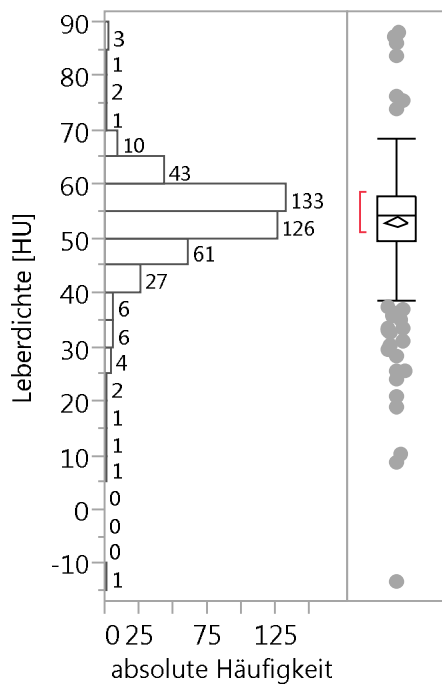


Abbildung 12: Histogramm mit *Boxplot*: Leberdichtewerte im Gesamtkollektiv.

Die Milzdichte betrug durchschnittlich $46,88 \pm 6,2$ HU [Spannweite 21,19-80,32 HU].

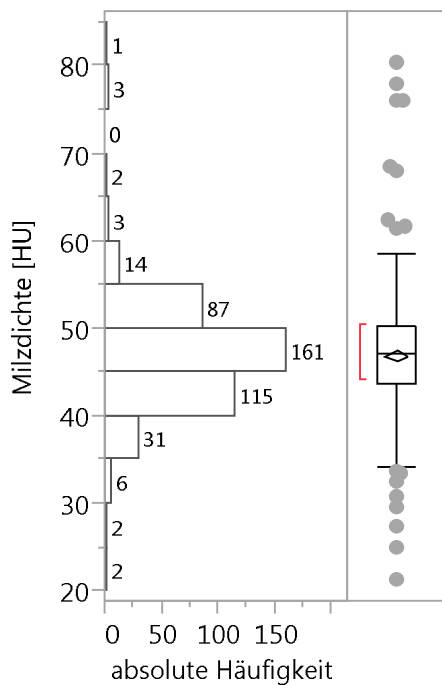


Abbildung 13: Histogramm mit *Boxplot*: Milzdichtewerte im Gesamtkollektiv.

Der *LSR* lag im Mittel bei $1,15 \pm 0,22$ [Spannweite $-0,29-2,56$].

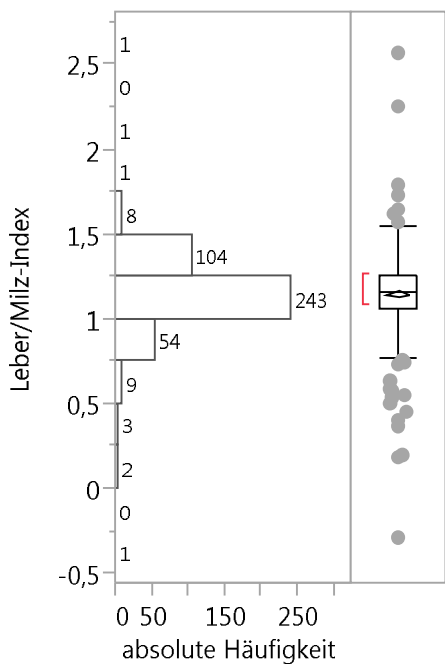


Abbildung 14: Histogramm mit *Boxplot*: *LSR* im Gesamtkollektiv.

Die *LSD* betrug durchschnittlich $6,31 \pm 9,49$ *HU* [Spannweite $-61-33,15$ *HU*].

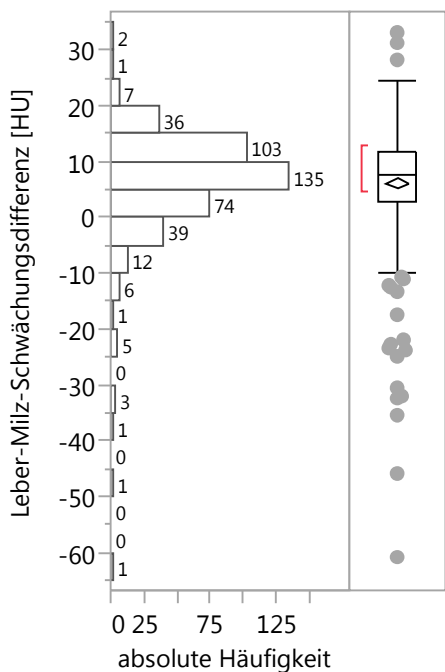


Abbildung 15: Histogramm mit *Boxplot*: *LSD* im Gesamtkollektiv.

In der Gruppe der *BAT*-positiven Patienten lag die *BAT*-Aktivität (*SUVs*) durchschnittlich bei $2,6 \pm 0,48$ [1,31-4,47]. Auch in der *BAT*-negativen Kontrollgruppe zeigten Patienten *SUVs*>0. Ursächlich dafür waren die in nuchalem Fett durchgeführten Kontrollmessungen, bei denen in Abhängigkeit der Platzierung der *ROI* teilweise auch *tracer*anreichernde Strukturen (z.B. Gefäße) miterfasst worden waren. Im Gesamtkollektiv lag der *SUV* (*BAT*-Aktivität inklusive der Kontrollmessungen in nuchalem Fett bei *BAT*-negativen Patienten) im Mittel bei $1,3 \pm 1,08$ [Spannweite 0,11-4,47].

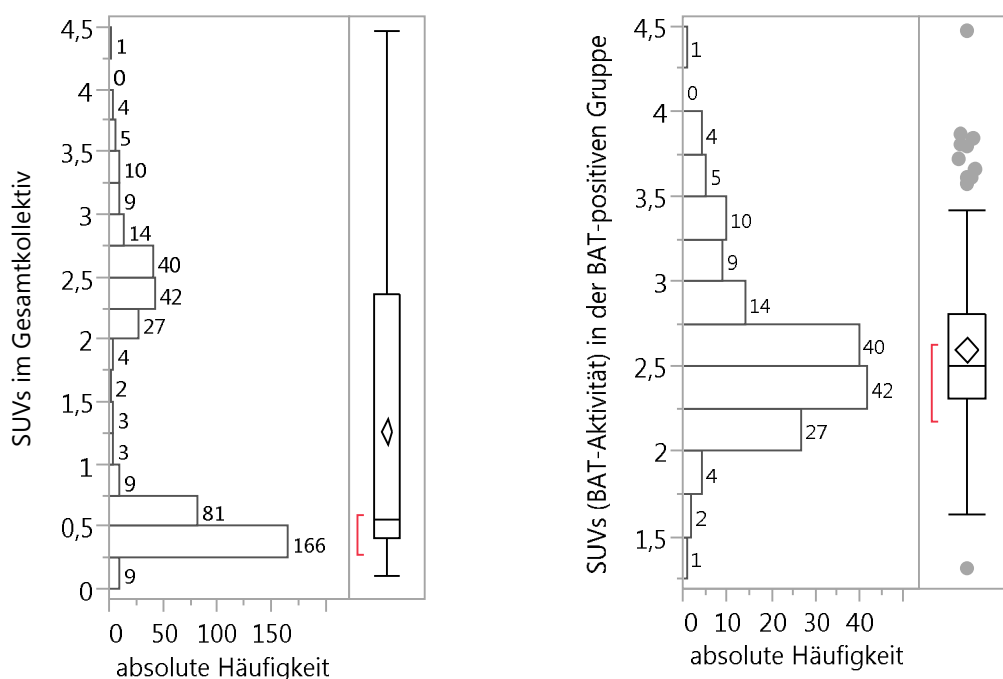


Abbildung 16: Histogramme mit *Boxplot*: *SUVs*.

Links: *SUVs* im Gesamtkollektiv (*BAT*-Aktivität inklusive der Kontrollmessungen in nuchalem Fett); **rechts:** *SUVs* (*BAT*-Aktivität) in der *BAT*-positiven Gruppe.

Das Volumen der *tracer*anreichernden Strukturen in *BAT*-typischen Lokalisationen betrug im Gesamtkollektiv durchschnittlich $22,02 \text{ cm}^3 \pm 52,05 \text{ cm}^3$ [Spannweite 0,02- 438,67 cm^3]. In der *BAT*-negativen Gruppe handelte es sich analog zum oben beschriebenen Phänomen um das Volumen gering *tracer*anreichernder Strukturen innerhalb der 3D-Kontroll-*ROI* im Nackenfett. Das *BAT*-Volumen lag in der *BAT*-positiven Gruppe im Mittel bei $57,5 \pm 73,7 \text{ cm}^3$ [0,28-438,67 cm^3].

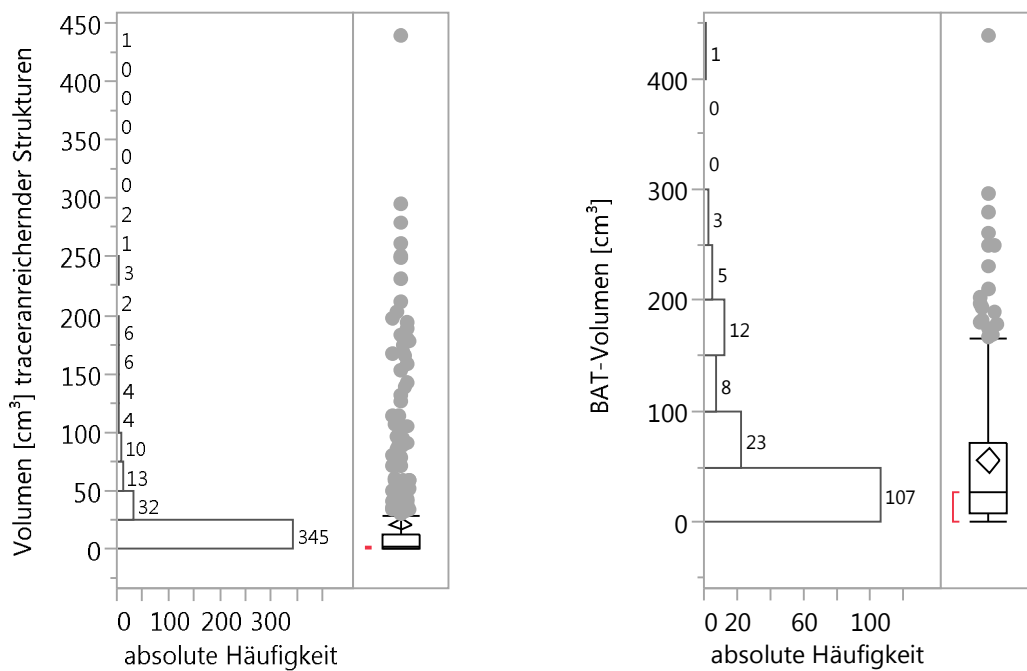


Abbildung 17: Histogramme mit *Boxplot*: *BAT*-Volumen.

Links: Gesamtkollektiv: Volumen traceranreichernder Strukturen in *BAT*-typischen Lokalisationen; inklusive traceranreichernder Strukturen innerhalb der 3D-Kontroll-*ROI* im Nackenfett in der *BAT*-negativen Gruppe. **Rechts:** *BAT*-Volumen in der *BAT*-positiven Gruppe.

In den multivariaten Analysen wird im Folgenden zur Vereinfachung auch im Gesamtkollektiv einheitlich von *BAT*-Aktivität und *BAT*-Volumen gesprochen (siehe 3.3, 3.4 und 3.5).

3.2 Unterschiede zwischen *BAT*-positiven und *BAT*-negativen Patienten bezüglich Parametern zur Leberfettquantifizierung

Die Leberdichtewerte waren bei *BAT*-positiven Patienten signifikant höher (d. h. geringer Fettgehalt) als bei *BAT*-negativen Patienten ($Z=5,28$; $p<0,0001$).

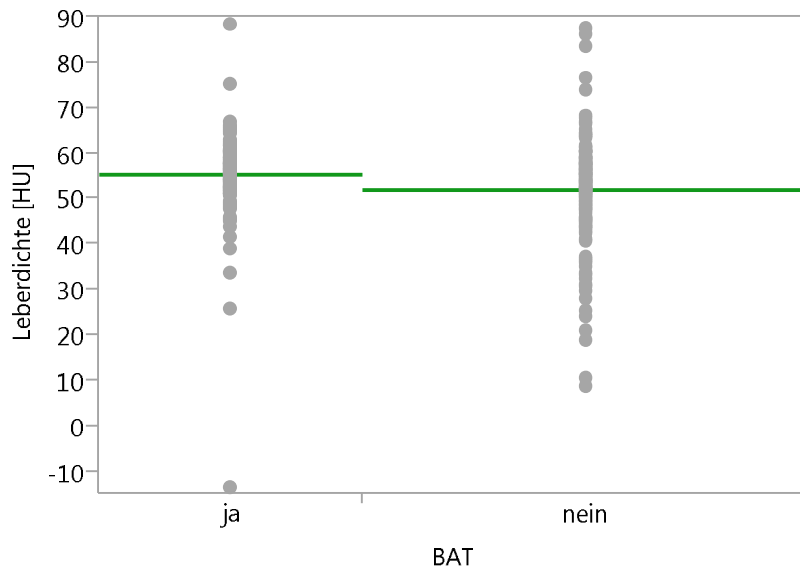


Abbildung 18: Vergleich der Mittelwerte der Leberdichte der *BAT*-positiven und *BAT*-negativen Gruppe.

BAT-positive Patienten zeigten eine signifikant höhere Leberdichte ($Z=5,28$; $p<0,0001$). Grün: Mittelwert der jeweiligen Gruppe.

Der *LSR* ($Z=2,1$; $p=0,0356$) lag bei *BAT*-positiven Patienten signifikant höher.

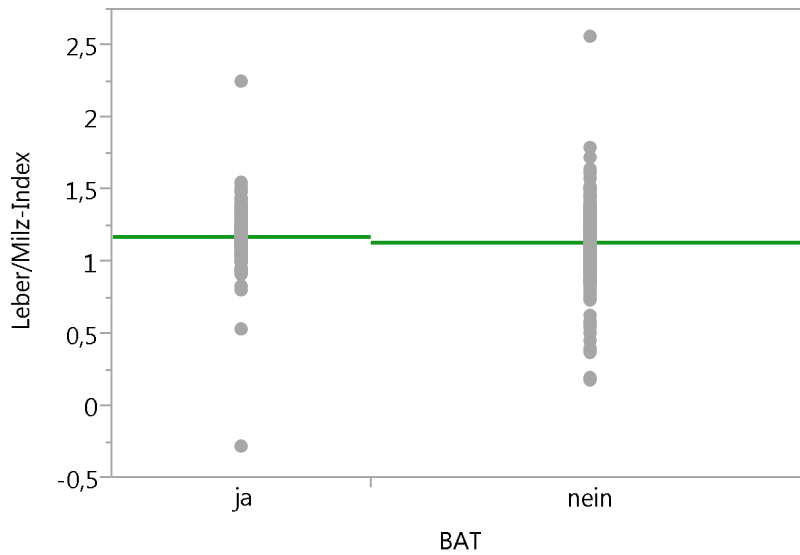


Abbildung 19: Vergleich der Mittelwerte des *LSR* der *BAT*-positiven und *BAT*-negativen Gruppe.

Der *LSR* war bei *BAT*-positiven Patienten signifikant höher ($Z=2,1$; $p=0,0356$). Grün: Mittelwert der jeweiligen Gruppe.

Bezüglich der *LSD* ergab sich zwischen beiden Gruppen ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($Z=2,4$; $p=0,0154$). Die *LSD* lag in der *BAT*-positiven Gruppe signifikant höher als in der *BAT*-negativen Kontrollgruppe.

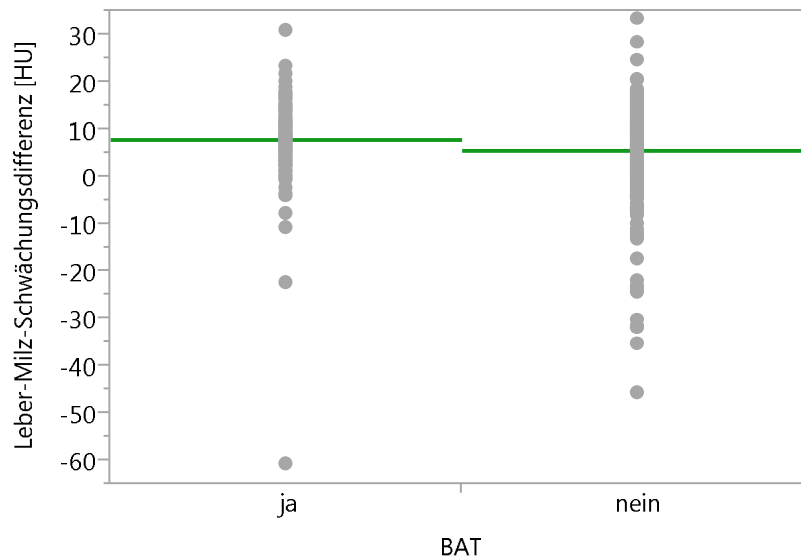


Abbildung 20: Vergleich der Mittelwerte der *LSD* der *BAT*-positiven und *BAT*-negativen Gruppe.

Die Leber-Milz-Schwächungsdifferenz war signifikant höher bei *BAT*-positiven Patienten ($Z=2,4$; $p=0,0154$). Grün: Mittelwert der jeweiligen Gruppe.

3.3 Korrelation von Parametern zur Leberfettquantifizierung mit Körperfettmasse und -verteilung

3.3.1 Leberdichte mit Körperfettkompartimenten und *BMI*

3.3.1.1 Leberdichte und *TAT*

Die Rangkorrelation nach *Spearman* zeigte einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen Leberdichte und *TAT* ($r_s = -0,3418$; $p < 0,0001$).

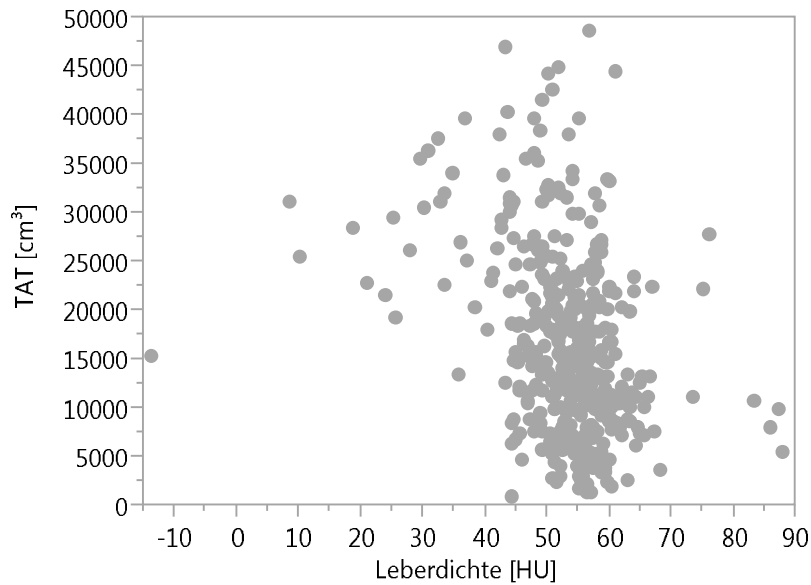


Abbildung 21: Streudiagramm. Korrelation Leberdichte mit *TAT*.

Es zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang beider Variablen ($r_s = -0,3418$; $p < 0,0001$).

Im *Kruskal-Wallis-Test* ergab sich zwischen den Leberdichteterzilen ein signifikanter Unterschied in der Menge an *TAT* ($p < 0,0001$). *TAT* war ein signifikanter Prädiktor für die Leberdichte. Ein hoher Gesamtkörperfettanteil ging mit einer niedrigen Leberdichte einher.

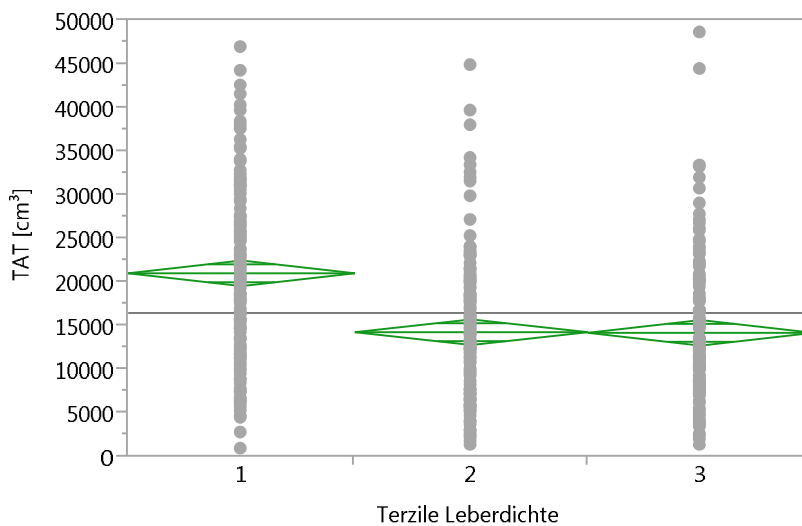


Abbildung 22: Leberdichteterzile und *TAT*.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der *TAT*-Mittelwerte zwischen den drei Gruppen ($p < 0,0001$).

Signifikant war der Unterschied der Mittelwerte allerdings nur zwischen dem ersten und zweiten sowie zwischen dem ersten und dritten Terzil. Zwischen dem zweiten und dritten Terzil ergab sich mit zunehmender Leberdichte kein relevanter Unterschied in der Menge an *TAT*.

Tabelle 3: Unterschied zwischen den Leberdichteterzilen in der Menge an *TAT*. Paarweiser Vergleich.

Terzil	Terzil	p-Wert
3	2	0,7269
2	1	<0,0001
3	1	<0,0001

3.3.1.2 Leberdichte und VAT

Zwischen der Leberdichte und VAT zeigte sich in der *Spearman*-Korrelation ein signifikanter inverser Zusammenhang ($r_s = -0,3379$; $p < 0,0001$).

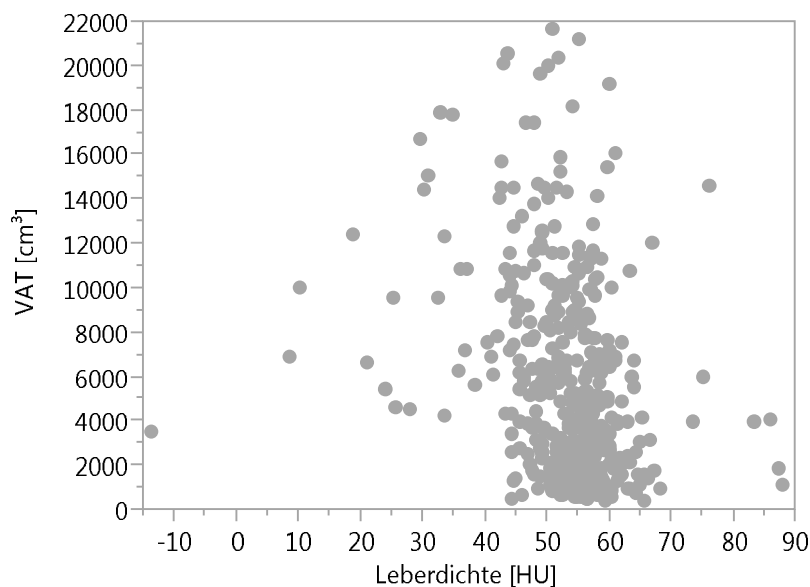


Abbildung 23: Streudiagramm. Korrelation Leberdichte mit VAT.

Es zeigte sich ein signifikanter inverser Zusammenhang beider Variablen ($r_s = -0,3379$; $p < 0,0001$).

Zwischen den Leberdichteterzilen lag ein signifikanter Unterschied in der Menge an VAT ($p < 0,0001$) vor. VAT war ein signifikanter Prädiktor für die

Leberdichte. Hohe Leberdichtewerte waren mit einem niedrigen Volumen von VAT assoziiert.

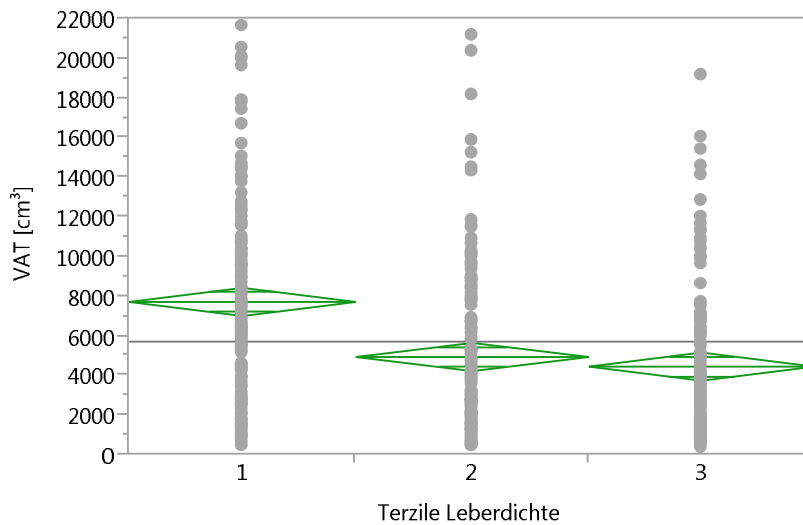


Abbildung 24: Leberdichteterzile und VAT.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der VAT-Mittelwerte zwischen den drei Gruppen ($p < 0,0001$).

Signifikant war der Unterschied der Mittelwerte von VAT allerdings nur zwischen dem ersten und zweiten sowie zwischen dem ersten und dritten Terzil.

Tabelle 4: Unterschied zwischen den Leberdichteterzilen in der Menge an VAT. Paarweiser Vergleich.

Terzil	Terzil	p-Wert
3	2	0,2869
2	1	<0,0001
3	1	<0,0001

3.3.1.3 Leberdichte und SCAT

Zwischen der Leberdichte und SCAT ergab sich in der *Spearman*-Korrelation ein signifikanter gegenläufiger Zusammenhang ($r_s = -0,2789$; $p < 0,0001$).

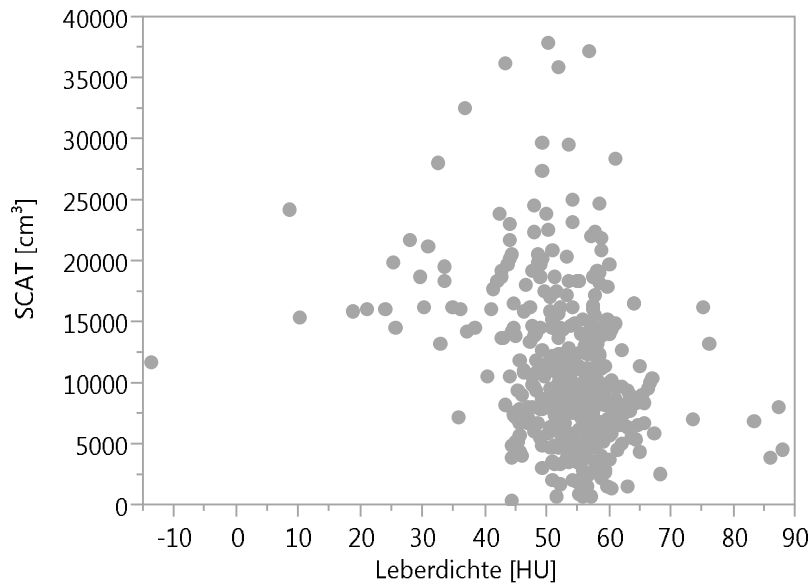


Abbildung 25: Streudiagramm. Korrelation Leberdichte mit SCAT.

Es zeigte sich ein signifikanter inverser Zusammenhang beider Variablen ($r_s = -0,2789$; $p < 0,0001$).

Analog dazu zeigte sich zwischen den Leberdichteterzilen ein signifikanter Unterschied in der Menge an SCAT ($p < 0,0001$).

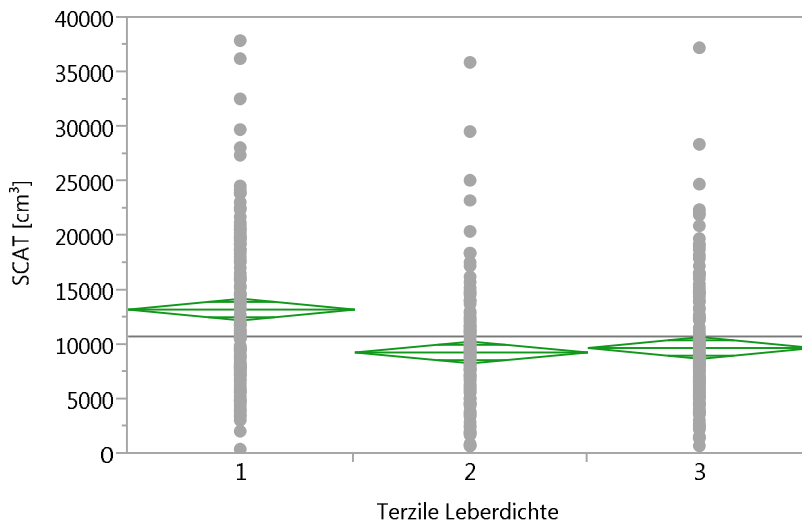


Abbildung 26: Leberdichteterzile und SCAT.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der SCAT-Mittelwerte zwischen den drei Gruppen ($p < 0,0001$).

Signifikant war der Unterschied allerdings nur zwischen dem ersten und zweiten sowie zwischen dem ersten und dritten Terzil.

Tabelle 5: Unterschied zwischen den Leberdichteterzilen in der Menge an SCAT. Paarweiser Vergleich.

Terzil	Terzil	p-Wert
3	2	0,8393
3	1	<0,0001
2	1	<0,0001

3.3.1.4 Leberdichte und BMI

In der *Spearman*-Korrelation zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation von Leberdichte und *BMI* ($r_s = -0,2425$; $p < 0,0001$).

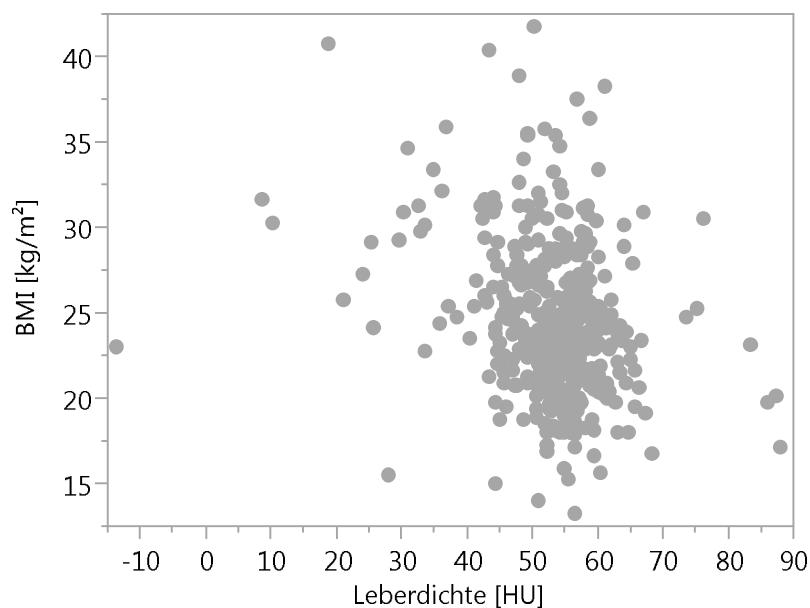


Abbildung 27: Streudiagramm. Korrelation Leberdichte mit *BMI*.

Es zeigte sich ein signifikanter inverser Zusammenhang beider Variablen ($r_s = -0,2425$; $p < 0,0001$).

Entsprechend ergab sich zwischen den Leberdichteterzilen ein signifikanter ($p < 0,0001$) Unterschied im *BMI*.

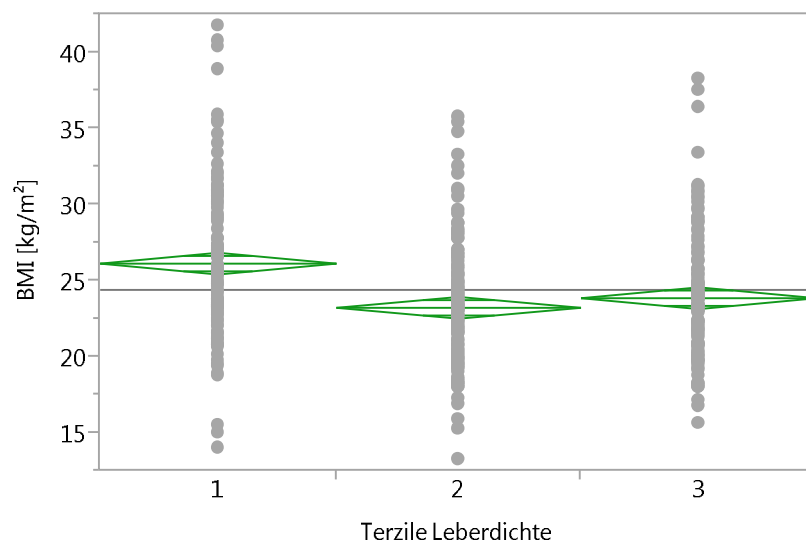


Abbildung 28: Leberdichtetertile und *BMI*.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte des *BMI* zwischen den drei Gruppen ($p < 0,0001$).

Der Unterschied zwischen den Terzilen war allerdings nur zwischen dem ersten und zweiten sowie zwischen dem ersten und dritten Terzil signifikant.

Tabelle 6: Unterschied zwischen den Leberdichtetertilen im *BMI*. Paarweiser Vergleich.

Terzil	Terzil	p-Wert
3	2	0,1689
3	1	<0,0001
2	1	<0,0001

3.3.2 Milzdichte mit Körperfettkompartimenten und *BMI*

Zwischen den Dichtewerten der Milz und dem *BMI* zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,4227$). *TAT* ($p = 0,2107$), *VAT* ($p = 0,1699$) und *SCAT* ($p = 0,5618$) waren ebenfalls unabhängig von den Dichtewerten der Milz.

Tabelle 7: Spearman-Korrelation: Milzdichte mit Parametern der Körperfettmasse und -verteilung.

r_s und p -Werte der Spearman-Korrelation für die Milzdichte mit den Variablen *BMI*, *TAT*, *VAT* und *SCAT*.

Variable I	Variable II	r_s	p
Milzdichte in <i>HU</i>	<i>BMI</i> in kg/m ²	-0,0389	0,4227
Milzdichte in <i>HU</i>	<i>TAT</i> in cm ³	-0,0607	0,2107
Milzdichte in <i>HU</i>	<i>VAT</i> in cm ³	-0,0665	0,1699
Milzdichte in <i>HU</i>	<i>SCAT</i> in cm ³	-0,0282	0,5618

3.3.3 Leber-/Milzindex mit Körperfettkompartimenten und *BMI*

Der *LSR* korrelierte negativ mit *BMI* ($r_s=-0,1836$, $p=0,0001$), sowie der Menge an *TAT* ($r_s=-0,2537$, $p<0,0001$), *VAT* ($r_s=-0,2391$, $p<0,0001$) und *SCAT* ($r_s=-0,2306$, $p<0,0001$).

Tabelle 8: Spearman-Korrelation: *LSR* mit Parametern der Körperfettmasse und -verteilung

r_s und p -Werte der Spearman-Korrelation für den *LSR* mit den Variablen *BMI*, *TAT*, *VAT* und *SCAT*.

Variable I	Variable II	r_s	p
<i>LSR</i>	<i>BMI</i> in kg/m ²	-0,1836	0,0001
<i>LSR</i>	<i>TAT</i> in cm ³	-0,2537	<0,0001
<i>LSR</i>	<i>VAT</i> in cm ³	-0,2391	<0,0001
<i>LSR</i>	<i>SCAT</i> in cm ³	-0,2306	<0,0001

3.3.4 Leber-Milz-Schwächungsdifferenz mit Körperfettkompartimenten und *BMI*

Zwischen der *LSD* und den Variablen *BMI* ($r_s=-0,1985$, $p<0,0001$), *TAT* ($r_s=-0,2736$, $p<0,0001$), *VAT* ($r_s=-0,2602$, $p<0,0001$) und *SCAT* ($r_s=-0,2442$, $p<0,0001$) zeigte sich ein ebenfalls signifikanter inverser Zusammenhang.

Tabelle 9: Spearman-Korrelation: LSD mit Parametern der Körperfettmasse und -verteilung.

r_s und p -Werte der Spearman-Korrelation für die LSD mit den Variablen BMI, TAT, VAT und SCAT.

Variable	Variable	r_s	p
LSD in HU	BMI in kg/m ²	-0,1985	<0,0001
LSD in HU	TAT in cm ³	-0,2736	<0,0001
LSD in HU	VAT in cm ³	-0,2602	<0,0001
LSD in HU	SCAT in cm ³	-0,2442	<0,0001

Der Parameter Leberdichte stellte sich als der genaueste Parameter zur Abschätzung des Leberfettgehaltes heraus. Er zeigte die höchste Signifikanz in Bezug auf die Korrelation mit Körperfettmasse und -verteilung. Die weiteren statistischen Analysen wurden daher mit dem Parameter Leberdichte durchgeführt.

3.4 Korrelation Leberdichte mit BAT-Aktivität

Die Spearman-Korrelation zeigte im Gesamtkollektiv eine hochsignifikante, positive Korrelation von Leberdichte und BAT-Aktivität ($r_s=0,2860$; $p<0,0001$).

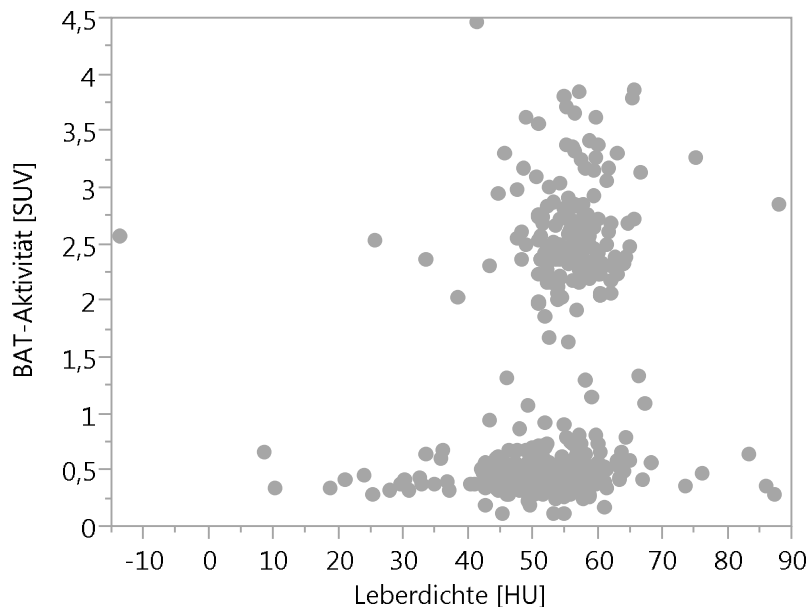


Abbildung 29: Streudiagramm, Gesamtkollektiv. Korrelation Leberdichte mit BAT-Aktivität.

Es zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang beider Variablen ($r_s=0,2860$; $p<0,0001$).

Der *Kruskal-Wallis-Test* ergab zwischen den Leberdichteterzilen einen signifikanten Mittelwertsunterschied in der *BAT*-Aktivität ($p<0,0001$).

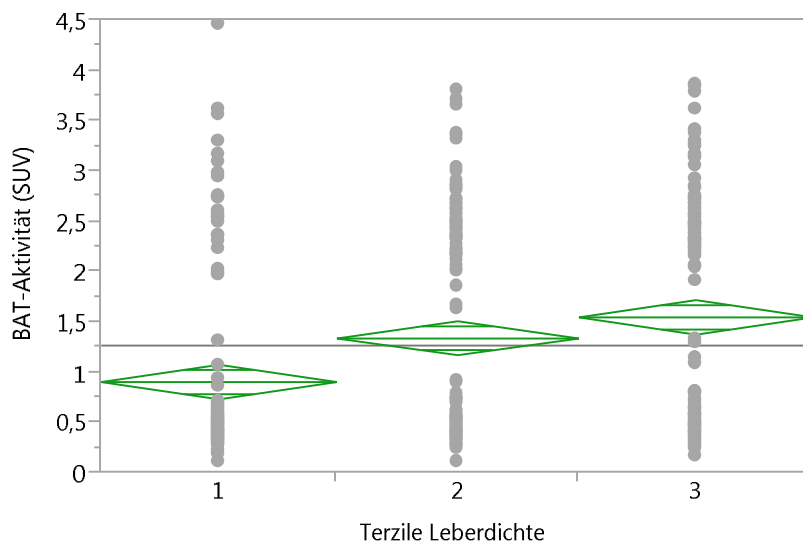


Abbildung 30: Leberdichteterzile und *BAT*-Aktivität.

Zwischen den Leberdichteterzilen zeigte sich ein signifikanter Mittelwertsunterschied in der *BAT*-Aktivität ($p<0,0001$).

Der Unterschied in der *BAT*-Aktivität war zwischen dem ersten und dritten Terzil signifikanter als der Unterschied zwischen dem ersten und zweiten sowie zwischen dem zweiten und dritten Terzil.

Tabelle 10: Unterschied zwischen den Leberdichteterzilen in der *BAT*-Aktivität. Paarweiser Vergleich.

Terzil	Terzil	p-Wert
3	1	<0,0001
2	1	0,0012
3	2	0,049

Korrigiert für die Parameter Blutzucker, *BMI*, Alter, Geschlecht, Mitteltemperatur, *VAT* und *SCAT* zeigte sich ein unabhängiger Einfluss der *BAT*-Aktivität auf die Leberdichte ($p=0,0212$).

Betrachtete man hingegen die *BAT*-positive Gruppe isoliert, ergab sich in der *Spearman*-Korrelation ($r_s=0,0967$; $p=0,2254$) kein signifikanter Zusammenhang zwischen Leberdichte und *BAT*-Aktivität.

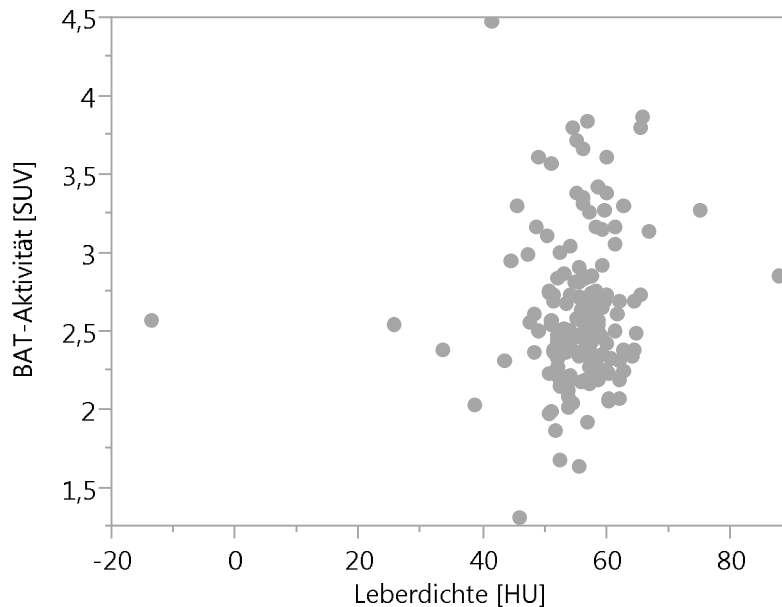


Abbildung 31: Streudiagramm, *BAT*-positive Gruppe: Korrelation Leberdichte mit *BAT*-Aktivität.

In der *BAT*-positiven Gruppe zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Leberdichte und *BAT*-Aktivität ($p=2,8881$).

3.5 Korrelation Leberdichte mit *BAT*-Volumen

Zwischen dem *BAT*-Volumen und der Leberdichte lag in der *Spearman*-Korrelation ein signifikanter positiver Zusammenhang vor ($r_s=0,1047$, $p=0,0301$).

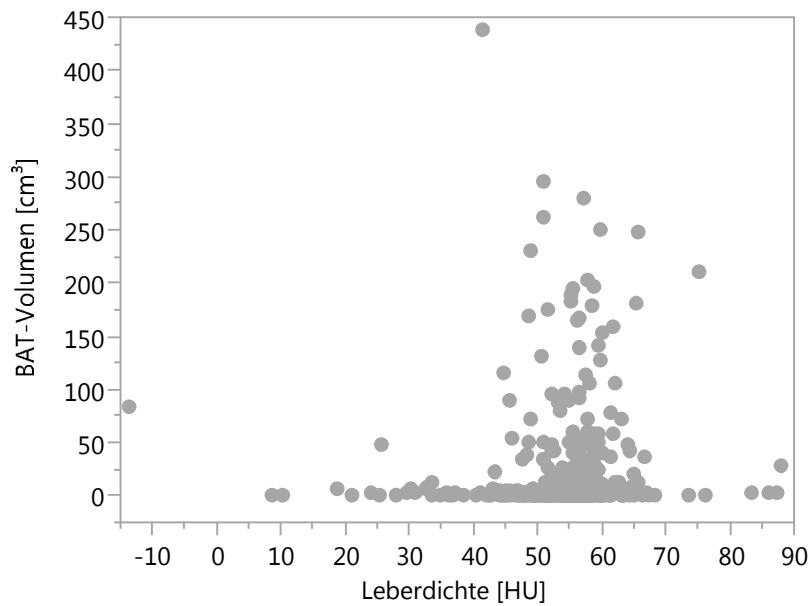


Abbildung 32: Streudiagramm. Korrelation Leberdichte mit *BAT*-Volumen.

Es zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang beider Variablen ($r_s=0,1047$, $p=0,0301$).

Der *Kruskal-Wallis-Test* ergab allerdings zwischen den Leberdichteterzilen keinen signifikanten Mittelwertsunterschied in der Menge an *BAT* ($p=0,0819$).

Im Gesamtkollektiv korrelierte die *BAT*-Aktivität im Vergleich zum *BAT*-Volumen deutlich stärker mit der Leberdichte.

4 Diskussion

4.1 Leberdichtemessung

Goldstandard zur Diagnose der Steatosis hepatis ist die perkutane Leberbiopsie mit konsekutiver histopathologischer Untersuchung des gewonnenen Materials. Es handelt sich um eine invasive Methode, die Risiken wie Blutung und Infektion umfasst und nicht beliebig oft wiederholt werden kann. Ein relevanter Vorteil der Histologie ist die Möglichkeit, den Schweregrad der Erkrankung zu erfassen und eine Prognose bezüglich des Krankheitsverlaufes zu erstellen [3].

Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Bestimmung des Leberfettgehaltes nichtinvasiv auf Basis nativer CT-Untersuchungen (*LD* oder *FD*) durch Ermitteln der Parameter Leberdichte, *LSR* und *LSD*. Die CT als Methode liefert reproduzierbare, kostengünstige und schnelle Ergebnisse. Zahlreiche vorliegende Studien zeigten, dass die native CT eine geeignete Möglichkeit der nichtinvasiven Leberfettmessung darstellt [90, 108, 111]. Niedrige Leberdichtewerte sind hoch spezifisch für die *FLD* [21]. Die native CT ist zwar nicht zur präzisen Quantifizierung des Leberfettgehalts geeignet, ermöglicht aber die Diagnose einer *FLD* ab einem Fettgehalt von 30% oder mehr [90]. Shores et al. [108] konnten nachweisen, dass der mittels nativer CT bestimmte Leberfettgehalt mit dem chemisch bestimmten Fettgehalt an Triglyceriden in mg/Gramm Protein korreliert und somit einen geeigneten nichtinvasiven Goldstandard darstellt. Bezüglich milder Ausprägungen der *FLD* besitzt die native CT allerdings keine hohe diagnostische Genauigkeit [3, 70]. Weiterer Nachteil dieser Methode ist die Strahlenbelastung, die insbesondere bei jungen Patienten von Relevanz ist. Zudem wird im klinischen Alltag regelhaft auf eine native Phase verzichtet und lediglich ein arterielles oder portalvenöses Protokoll verwendet. In diesem Zusammenhang liegen in der Literatur einige Studien vor, in welchen kontrastmittelgestützte CT-Untersuchungen zur Evaluation der *FLD* verwendet wurden [61, 68]. Kim et al. [61] zeigten, dass CT-Untersuchungen, die in der portalvenösen Phase durchgeführt wurden, eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit zum nativen CT aufweisen. KM-assoziierte Faktoren wie Konzentration, Volumen, Injektionsrate und das Scan-Delay haben jedoch

Einfluss auf die Leberdichte [68, 88]. Auch die Bestimmung der Milzdichte als interne Kontrolle der Leberdichte kann bei Kontrastmittelgestützten CTs zu verfälschten Resultaten führen, da die Milz in der vielfach eingesetzten portalvenösen Phase KM stärker anreichert als die Leber [88]. Zur Vermeidung möglicher Fehler werden daher CTs ohne KM bevorzugt [88]. Aufgrund der beschriebenen Limitationen ist im klinischen Alltag die CT als primäre *Screening*methode oder zur Therapiekontrolle der Steatosis hepatis nicht indiziert.

In der bildgebenden Diagnostik der *FLD* stehen neben der CT zahlreiche radiologische, nichtinvasive Methoden zur Verfügung. Diese gewinnen für *Screening*untersuchungen und Therapiekontrollen zunehmend an Bedeutung. Durch Techniken wie Ultraschall, Elastographie, MRT und ¹H-MRS kann die *FLD* nichtinvasiv diagnostiziert werden. Anders als die Histologie erlauben es diese Möglichkeiten jedoch nicht, zwischen einer simplen Steatose, einer Steatohepatitis oder einer Fibrose zu differenzieren [76]. Mit Ausnahme der ¹H-MRS geben alle Modalitäten zusätzliche Informationen über die regionale Fettverteilung innerhalb der Leber [76, 107].

Im Ultraschall wird die Leberverfettung anhand einer vermehrten Echogenität des Leberparenchyms diagnostiziert [116]. Allerdings erlaubt der Ultraschall als Methode nur eine grob quantitative Bestimmung der Leberverfettung anhand visueller Eindrücke und zeigt vor allem bei geringem bis moderatem Verfettungsgrad eine deutliche Untersucherabhängigkeit [76]. Zudem bleibt die Differenzierung zwischen *FLD* und Fibrosierung schwierig [35]. Vorteil der Methode ist die hohe Verfügbarkeit sowie die einfache technische Durchführbarkeit. Jedoch sind insbesondere adipöse Patienten oft nur eingeschränkt zu untersuchen, was die diagnostische Genauigkeit senkt. In dieser Studie stellte der Ultraschall keine sinnvolle Alternative zur CT-basierten Fettmessung dar, insbesondere da 37% der Patienten einen *BMI* > 25 zeigten. Dies spiegelt unter anderem den gesellschaftlichen Trend zur Adipositas wider [1]. Die transiente Leberelastographie, als neue Methode, hat ihren Stellenwert bisher hauptsächlich in der Diagnostik der fortgeschrittenen Leberfibrose [4].

^1H -MRS und MRT stellen nichtinvasive Möglichkeiten zur präzisen Quantifizierung des Leberfettgehaltes dar [107]. Im Gegensatz zu anderen Verfahren wie Ultraschall und Computertomographie ist es mittels MRT/ ^1H -MRS möglich, auch kleine Veränderungen der Menge intrahepatischen Fettes zu erfassen. Daher sind MRT/ ^1H -MRS vor allem nützlich, um Veränderungen des Leberfettgehaltes unter verschiedenen Behandlungsschemata aufzuzeigen [47]. Beide Methoden liefern akkurate und reproduzierbare Ergebnisse und besitzen das Potenzial den bisherigen Goldstandard zu ersetzen [70]. Allerdings stellen hohe Kosten, die Aufwendigkeit der Untersuchungstechnik sowie mangelnde Verfügbarkeit, insbesondere der ^1H -MRS, Limitationen im Einsatz als primäres *Screening*verfahren dar [47]. Einschränkungen sind außerdem bei Patienten mit metallhaltigen oder magnetisierbaren Implantaten zu beachten [49].

4.2 Zusammenhang Leberfett mit Körperfettmasse und –verteilung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten belegen, dass ein erhöhter hepatischer Fettgehalt (bestimmt mittels CT) mit Markern des metabolischen Syndroms assoziiert ist. Es zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang des Leberfettgehaltes mit Parametern der Körperfettmasse und –verteilung, wie *TAT*, *VAT*, *SCAT* und *BMI*. *VAT* stellte einen stärkeren Prädiktor für die Leberdichte als *SCAT* dar. Somit haben insbesondere Adipöse mit viszeral betontem Fettverteilungsmuster ein höheres Risiko für die *FLD*. Der Parameter Leberdichte zeigte eine stärkere Korrelation mit Körperfettmasse und –verteilung als die Parameter *LSR* und *LSD*. Analog dazu konnten Pickhardt et al. [95] zeigen, dass der Parameter Leberdichte stärker mit dem histologisch Grad der *FLD* korreliert als die *LSD*.

Der Zusammenhang der *FLD* mit dem metabolischen Syndrom wurde bereits vielfach untersucht [75, 94]. Hinweise auf einen Kausalzusammenhang zwischen viszeraler Adipositas und Insulinresistenz kommen aus Studien, bei denen beispielsweise durch Omentektomie der viszerale Fettgehalt [119] oder durch Liposuktion [62] der subkutane Fettgehalt reduziert wurde [63]. Auch zwei Jahre später zeigte sich bei Patienten mit viszeraler Fettreduktion eine

Verbesserung des Glukosestoffwechsels, während bei Patienten mit Zustand nach subkutaner Fettreduktion keine Verbesserung nachweisbar war [63]. Damit unterstützen die Ergebnisse dieser Arbeit die Wichtigkeit des Zusammenhanges zwischen *FLD* und viszeraler/subcutaner Adipositas sowie den damit assoziierten kardiovaskulären Folgeerkrankungen [94, 99]. Prognostisch ist es relevant, zwischen dem viszeral und subcutan betontem Fettverteilungsmuster zu unterscheiden [63]. Ähnlich wie Pickhardt et al. [94] zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass die Milzdichte in keinem Zusammenhang mit Körperfettmasse und -verteilung steht.

Nach wie vor ist der genaue Pathomechanismus der *NAFLD* ungeklärt. Als Modellvorstellung gilt die „*two-hits*“Hypothese. Danach führen Primärfaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie und Adipositas durch die Akkumulation intrazellulärer Triglyceride zum „*first-hit*“. Oxidativer Stress, inflammatorische Zytokine und Endotoxine sowie mitochondriale Schädigungen bewirken den „*second-hit*“ [114]. Es ist jedoch noch nicht bekannt, ob die *NAFLD* zu einer metabolischen Dysfunktion führt oder ob die metabolische Dysfunktion die Leberzellverfettung bedingt. Möglicherweise beeinflussen sich beide Vorgänge gegenseitig [39, 100].

Die Mehrheit der adipösen Patienten mit *NAFLD* hat eine gute Prognose. So zeigten wiederholte Leberbiopsate bei den meisten Patienten keine Progredienz der *NAFLD* [97]. Bei denjenigen, die eine Progredienz aufwiesen, korreliert diese weder mit dem Ausmaß der Adipositas noch mit dem Grad der Hyperlipidämie oder Hyperglykämie [97]. Ältere, adipöse Personen mit einer ausgeprägten Steatose und mit einer hohen entzündlichen Aktivität scheinen jedoch das größte Risiko der Fibroseprogression zu haben [33, 44]. Ein Gewichtsverlust von mindestens 5% senkt signifikant den Leberfettgehalt, eine Gewichtsreduktion von 7-10% bewirkt eine Verbesserung der Steatohepatitis [39, 114].

Die Gesamtheit der vorliegenden Literaturdaten erlauben die Schlussfolgerung, dass die *FLD* nicht als harmlos eingestuft werden sollte.

4.3 Aktivität/Volumen von *BAT* und Zusammenhang mit der Leberdichte

Die Detektion von *BAT* mittels ^{18}F -FDG-PET/CT ist nur in aktiviertem Zustand möglich. Nichtfunktionelles *BAT* kann nicht visualisiert werden. Dieses Phänomen ist insbesondere eine mögliche Ursache für die geringe Prävalenz (< 10%) [126] von *BAT* in klinischen Studien, bei denen das ^{18}F -FDG-PET/CT unter Raumtemperatur und mit Alltagsbekleidung durchgeführt wurde. In der vorliegenden Studie erfolgte die Messung der *BAT*-Aktivität und des *BAT*-Volumens ohne gezielte Stimulierung dieses Gewebes (z.B. Kälte oder Medikamente). Bedingt durch den retrospektiven Charakter der Arbeit war eine Untersuchung unter gezielter Kälteexposition nicht möglich. Deshalb kam es zu keiner gesteigerten metabolischen Aktivierung von braunen Adipozyten. Es ist davon auszugehen, dass die erhaltenen Messwerte für *BAT*-Volumen und *BAT*-Aktivität Mindestwerten entsprechen und unter gezielter vorangehender Stimulierung höher gewesen wären. Alle ^{18}F -FDG-PET/CTs wurden unter standardisierten Bedingungen bei einer mittels Klimaanlage konstant gehaltenen Temperatur durchgeführt. Die Korrelation der *BAT*-Aktivität und des *BAT*-Volumens mit der Außentemperatur erfolgte im Rahmen einer anderen Auswertung desselben Patientenkollektives.

Nach der Hypothese von Purnak et al. [100] besteht ein Zusammenhang zwischen geringer Aktivität von *BAT* und der Akkumulation von Triglyceriden in der Leber. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten belegen, dass auch in einem großen Querschnittskollektiv von Routine- ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen eine hochsignifikante inverse Korrelation zwischen der Menge und Aktivität an *BAT* und dem anhand von CT-Daten ermitteltem Leberfettgehalt besteht. *BAT*-positive Patienten zeigten höhere Leberdichtewerte, einen höheren *LSR* sowie eine höhere *LSD*. Die *BAT*-Aktivität hatte einen unabhängigen Einfluss auf den Leberfettgehalt. Es zeigte sich, dass die Aktivität von *BAT* stärker mit der Leberdichte korreliert als das Volumen. Welche der unter 1.5.5 genannten Aktivierungsmechanismen relevant ist, beta-adrenerge Stimulation oder direkte Hormonwirkung, wie die von Skarulis et al. [110] postulierte TSH-Wirkung in aktiviertem *BAT*, konnte im Rahmen der vorliegenden Studie nicht geklärt werden.

Yilmaz et al. [132] zeigten eine inverse Korrelation zwischen *BAT*-Aktivität und der *NAFLD* auf; Patienten mit einem Alkoholkonsum von > 20g/Tag, mit viraler Hepatitis sowie diejenigen unter Chemotherapie und lipidsenkender Medikation wurden aus der Studie ausgeschlossen. In der vorliegenden Arbeit hingegen erfolgte keine Selektion der Patienten nach den aufgeführten Kriterien.

Im Gegensatz zu Yilmaz et al. [132], die in ihrer Studie lediglich 30 *BAT*-positive Patienten eingeschlossen hatten, stand in der vorliegenden Dissertation mit 429 Patienten, davon 159 *BAT*-positiv, ein großes Gesamtkollektiv mit einer hohen Anzahl *BAT*-positiver Patienten zur Verfügung. Die Leberfettbestimmung erfolgte in beiden Studien CT-basiert, allerdings wurde in der vorliegenden Dissertation nicht nur der Parameter *LSR* zur Leberfettbestimmung, sondern auch die Parameter Leberdichte und *LSD* genutzt. Die Parameter Leberdichte und *LSD* stellten sich im Vergleich zum *LSR* in Bezug auf Körperfettmasse und -verteilung als genauere Parameter zur Quantifizierung des Leberfettgehaltes heraus.

Als weiterer relevanter Unterschied zur oben genannten Studie ist aufzuführen, dass im Rahmen dieser Arbeit die *BAT*-Aktivitätsbestimmung nicht nur anhand des maximalen *SUVs* sondern auch anhand der durchschnittlichen *SUVs* erfolgte. Dementsprechend war eine wesentlich exaktere Aktivitätsbestimmung von *BAT* möglich. Zudem wurde im Unterschied zur Studie von Yilmaz et al. [132] zusätzlich zur Aktivitätsbestimmung von *BAT* eine präzise volumetrische Quantifizierung mittels 3D-Isokontur-Technik durchgeführt. In der Literatur liegen zum derzeitigen Stand keine weiteren Publikationen vor, die den Zusammenhang zwischen *BAT*-Volumen und *FLD* untersucht und beschrieben haben.

Labruna et al. [65] ist es *in vivo* gelungen, einen Zusammenhang zwischen bestimmten *UCP-1*-Genotypen und dem Schweregrad der Leberzellverfettung herzustellen. Demnach ist eine Fettleber bei übergewichtigen Patienten insbesondere mit den *UCP-1*-Genotypen Adenin+Guanin/Guanin+Guanin vergesellschaftet [65]. Möglicherweise besteht folglich ein Zusammenhang zwischen dem *UCP-1*-Genotyp und der Regulation der Insulinsensitivität.

Neschen et al. [82] untersuchten in diesem Kontext in einer experimentellen Studie, ob die Expression von *UCP-1* bei Mäusen die Insulinsensitivität von Gewebe in-vivo beeinflusst. Es zeigte sich, dass die *UCP-1* gesteuerte Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung mit einer erhöhten insulinvermittelten Glukoseaufnahme einhergeht. Infolgedessen kommt es letztlich zu einer verminderten Insulinresistenz [82].

Aus der Gesamtschau der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation lässt sich schlussfolgern, dass eine hohe Aktivität und ein hohes Volumen an *BAT* bezüglich der Genese der *FLD* als protektive Faktoren fungieren könnten. Dies impliziert, dass Personen, die im Erwachsenenalter über *BAT* in einer aktiven Form verfügen, möglicherweise von dessen Potenzial profitieren können, um die Manifestationen des metabolischen Syndroms zu bekämpfen oder dieses überhaupt nicht erst entstehen zu lassen. Bezüglich der Diagnostik des metabolischen Syndroms kombiniert diese Studie somit zwei Faktoren, die *FLD* und einen Mangel an bzw. eine unzureichende Aktivität von *BAT*. Beide Faktoren müssen als potenzielle ergänzende Kriterien zur Definition in Betracht gezogen werden.

Adipositas, *FLD* und *BAT-Volumen/-Aktivität* formen eine komplexe Triade. Pragmatisch betrachtet ist es zum jetzigen Zeitpunkt plausibel, dass die teils aufwendigen Messungen von *BAT*-Aktivität und Leberfettgehalt nicht in die Definition des metabolischen Syndroms einfließen. Denn im Gegensatz zu den bereits existierenden Kriterien, die mittels Laborwerten und klinischer Untersuchung erhoben werden können, erfordern diese zusätzliche bildgebende oder interventionelle Maßnahmen.

Ob eine niedrige *BAT*-Aktivität für die Entstehung einer Fettleber verantwortlich ist oder ob die Fettleber zu einer verringerten *BAT*-Aktivität führt, bleibt unklar. Weitere Studien sind notwendig, um diese Fragestellung zu beantworten.

4.4 Screening auf *BAT*

Ein *Screening* auf *BAT* könnte sich sowohl bei adipösen als auch bei schlanken Patienten als sinnvoll erweisen. Innerhalb unserer Forschungsgruppe konnte im

Rahmen einer anderen Auswertung desselben Patientenkollektivs gezeigt werden, dass die Aktivität von *BAT* signifikant mit dem *BMI* sowie der Menge an viszeralem, subcutanem und gesamtem Fett korreliert. Damit könnte ein *Screening* auf *BAT* frühzeitig diejenigen Patienten identifizieren, deren *FLD* und viszerale Adipositas durch die Aktivierung und Rekrutierung von *BAT* günstig beeinflusst werden könnten. Zudem wäre in der Risikogruppe der Adipösen eine Selektion derjenigen Patienten möglich, die kein aktives *BAT* aufweisen. Speziell diesen Risikopatienten könnten dementsprechend frühzeitig Präventions- oder Therapiemaßnahmen zugeführt werden, um ihr Risiko für eine Leberverfettung und die damit verbundenen kardiovaskulären Erkrankungen zu senken. Ebenso denkbar wäre ein *Screening* von normalgewichtigen Patienten auf *BAT*, da auch normalgewichtige Patienten bei ungünstigem Ernährungsprofil bereits einen erhöhten Leberfettgehalt aufweisen können. Diese Patienten sind häufig insulinresistent [3, 33]. Fabbrini et al. [39] zeigten, dass ca. 30% der übergewichtigen Patienten keine metabolische Dysfunktion aufweisen, möglicherweise handelt es sich bei diesen Patienten um *BAT*-positive Patienten. Stefan et al. [114] zeigten analog dazu, dass die Steatosis hepatis, abhängig davon, ob eine metabolischen Dysfunktion vorliegt, als benigne oder maligne klassifiziert werden kann. Interessant wäre es daher in weiteren Studien eine ergänzende Bestimmung des *HDL*-Cholesterins, der Serumtriglyceride und des Nüchternblutzuckers durchzuführen.

In der vorliegenden Dissertation wurde *BAT* mittels ^{18}F -FDG-PET/CT detektiert. Dies hat sich zwar als erfolgreiche Methode bei der Bestimmung der Aktivität von *BAT* erwiesen [29, 30, 128], eine prospektive Anwendung dieser Methode im Rahmen eines *Screenings* ist wegen der Strahlenexposition allerdings problematisch und trotz Möglichkeiten zur Strahlenreduktion (z.B. Durchführen der CT als *LD*-Untersuchung) derzeit sehr kritisch zu sehen.

Mittlerweile haben sich auch andere technische Möglichkeiten der Identifizierung und Quantifizierung von *BAT* ergeben, jedoch noch nicht mit adäquater Sensitivität, Spezifität und quantitativer Genauigkeit beim Menschen. Das MRT gilt im klinischen Alltag als die Methode mit dem höchsten

Weichteilkontrast. So untersuchten Chen et al. [26] die Möglichkeit der Sichtbarmachung sowie der Schätzung von Volumen und Aktivität von *BAT* mittels MRTs bei Ratten. Es wurden MRT-Sequenzen mit starkem Fett-Wasser-Kontrast sowie Spin-Echo-Sequenzen eingesetzt. Hierbei zeigte sich, dass das mit Hilfe des MRT bestimmte *BAT*-Volumen mit dem histologisch ermittelten Volumen übereinstimmt. Darüber hinaus erlaubt das MR auch hämodynamische Veränderungen im *BAT*-Metabolismus nach beta3-adrenerger Stimulation darzustellen [26]. Bezüglich der *BAT*-Detektion mittels MRT beim Menschen gibt es allerdings bisher nur einzelne Untersuchungen [45, 103]. Reddy et al. [103] ist es gelungen mittels T1-gewichteten *IDEAL*-Sequenzen (*iterative decomposition with echo asymmetry and least squares estimation*) *BAT* beim Menschen nachzuweisen. Diese Technik hat sich bereits bei der Detektion von *BAT* bei Ratten bewährt [53]. *BAT* und *WAT* lassen sich durch ein unterschiedliches Verhältnis von fett- zu wassergebundenen Protonen zuverlässig unterscheiden. Zurückzuführen ist dies auf die unterschiedliche zelluläre Struktur, den unterschiedlichen Gehalt an Triglyceriden und die unterschiedliche Vaskularisierung [53]. Auch die Zwei-Punkt-*Dixon*-Methode mit Errechnen der Signal-Fett-Fraktion hat sich bei der Unterscheidung von *BAT* und *WAT* als erfolgreich herausgestellt [42]. Das MRT erweist sich dadurch als mögliche, allerdings noch hypothetische Alternative zum bisherigen Goldstandard ^{18}F -FDG-PET/CT, *BAT* ohne Strahlenbelastung zu detektieren [103]. Wesentliche Vorteile dieser Methode sind die fehlende Strahlenexposition sowie ein höheres anatomisches Auflösungsvermögen [26, 51]. Zudem kann mittels MRT sowohl aktives als auch inaktives *BAT* detektiert werden [45]. Nachteilig gegenüber dem ^{18}F -FDG-PET/CT sind längere Untersuchungszeiten und höhere Kosten [26, 51].

Neue technologische Entwicklungen, wie das PET/MRT, könnten einen sinnvollen Zwischenschritt bei der Detektion und Quantifizierung von *BAT* darstellen. Das PET/MRT kombiniert die hochsensitiven Stoffwechsellinformationen der PET mit der anatomischen Genauigkeit der MRT [42, 58]. Die Strahlenbelastung resultiert dabei einzig aus der PET-

Untersuchung. Das PET/MRT ist allerdings derzeit noch sehr eingeschränkt verfügbar und wird überwiegend in der Forschung eingesetzt.

4.5 Patientenkollektiv und Limitationen der Studie

Gegenstand der vorliegenden Dissertation war die Korrelation des Volumens und der Aktivität von *BAT* mit dem Leberfettgehalt in einem Querschnittskollektiv. Letzteres bestand aus 429 onkologischen Patienten, die aus klinischer Indikation ein ¹⁸F-FDG-PET/CT erhalten hatten. Das Patientenkollektiv hatte einen ausreichenden Umfang, sodass statistisch signifikante Ergebnisse erzielt werden konnten.

In der vorliegenden Studie ermöglichte die Kombination aus CT und PET die valide und komplikationsfreie Ermittlung von *BAT*-Aktivität/-Volumen sowie von Parametern zur Leberfettquantifizierung. Es resultierte kein weiterer Aufwand für die Patienten. Innerhalb eines kurzen Zeitraumes konnte ein umfangreiches Patientenkollektiv ausgewertet werden.

Es handelte sich um eine retrospektive, nichtinterventionelle Studie. Einflüsse auf den Leberfettgehalt oder die *BAT*-Aktivität durch die Tumorerkrankung selbst oder durch therapeutische Effekte können nicht ausgeschlossen werden. Ebenso wurden Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum nicht aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Aufgrund des großen Gesamtkollektives ist in beiden Stichproben (*BAT*-positiv/*BAT*-negativ) im Vergleich zur Normalbevölkerung von einer ähnlichen Verteilung der alkoholischen und nichtalkoholischen Fettlebererkrankung auszugehen. Es erfolgte keine weitere Differenzierung bezüglich Entzündung oder Fibrose. Zudem ist vorstellbar, dass in Einzelfällen ein erhöhter Eisengehalt der Leber zur Maskierung der Steatosis hepatis geführt hat.

Weiterhin bildet diese Studie, im Gegensatz zu einer Längsschnittstudie, keine Entwicklungsprozesse oder intraindividuellen Veränderungen über die Zeit ab. Interessant wäre es daher, für zukünftige Forschungsarbeiten anhand einer *BAT*-positiven Kohorte zu untersuchen, wie sich z. B. *BAT*-Aktivität und *BAT*-

Volumen sowie der Leberfettgehalt im Rahmen von Lebensstilinterventionen verändern.

4.6 Ausblick - *BAT* als Target

BAT wird mittlerweile als ein Regulator des Gesamtenergieumsatzes und des Körperfettes angesehen [31, 126]. Es gibt im Wesentlichen zwei unterschiedliche Ansätze um die *BAT*-Aktivität und *BAT*-Masse zu steigern: ex-vivo sowie pharmakologisch in-vivo [31, 60, 105]. Beim ex-vivo Ansatz könnten z.B. Präadipozyten in-vitro mittels Wachstumsfaktoren angeregt werden und anschließend autotransplantiert werden [31]. Als Herausforderung bleibt dabei die Tatsache zu sehen, ob eine Erhöhung der *BAT*-Masse auch in einer erhöhten *BAT*-Aktivität resultiert. Wie vorher bereits beschrieben, scheint Kälteexposition die wirksamste Möglichkeit zu sein, *BAT* zu aktivieren [55]. Der Kältereiz wird von *transient-receptor-potential-channels* empfangen. Inhaltsstoffe in Lebensmitteln können als Agonisten für diese Kanäle fungieren [24]. Vertreter sind Menthol, Capsaicin, Senf und Wasabi [31, 106]. Aktuelle Studien am Menschen haben thermogenetische und antiadipöse Wirkungen von Capsinoiden bestätigt [106]. Als Einschränkung ist jedoch zu nennen, dass insbesondere auch Länder, in denen scharfe Speisen mit hoher Frequenz verzehrt werden, ein zunehmendes Adipositasproblem haben. Dies beruht mutmaßlich darauf, dass durch eine übermäßige Energiezufuhr der positive Effekt der Capsinoide neutralisiert wird. Das Sympathomimetikum Ephedrin induziert eine Stimulierung des zentralen Nervensystems und wurde bereits zur Gewichtsreduktion eingesetzt [36, 117]. ¹⁸F-FDG-PET/CTs bei Ratten zeigten, dass die Ephedrin-Effekte zumindest teilweise durch Aktivierung des *BAT* vermittelt werden [11]. Jedoch ist Ephedrin aufgrund der systemischen Nebenwirkung zur Kontrolle oder Reduktion des Körpergewichtes nicht geeignet [36].

Eine chronische Stimulierung des sympathischen Nervensystems führt nicht nur zur *BAT*-Hyperplasie, sondern induziert auch *UCP-1*-positive, *BAT*-ähnliche Adipozyten [57, 105]. Letztgenannte Zellen liegen innerhalb von *WAT* und werden auch als „beige“ Zellen bezeichnet [57, 105]. Auch diese Zellen tragen

zur adaptiven Thermogenese bei [92]. Doch *BAT* kann nicht nur über den β 3-adrenergen Weg, sondern auch über spezifische Wachstumsfaktoren aktiviert werden [31]. Neben der Aktivierung bereits existierender brauner Adipozyten ist auch die Aktivierung von Genen, die für *BAT* kodieren, denkbar [31, 106].

4.7 Schlussfolgerung

BAT kann sowohl induziert als auch rekrutiert werden und ist an der Regulierung des Energiehaushaltes beteiligt [31, 60, 92, 105]. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine hohe *BAT*-Aktivität und ein hohes *BAT*-Volumen positive Auswirkungen auf den Leberfettgehalt haben. Die Aktivierung von *BAT* kristallisiert sich damit als therapeutischer Ansatz heraus, die Triglyceridkonzentration im menschlichen Körper und der Leber zu senken. *BAT* könnte möglicherweise dazu genutzt werden, eine Homöostase im Energiehaushalt zu etablieren, Fettleibigkeit entgegen zu wirken und die kritischen Folgen wie Leberverfettung, viszerale Adipositas und kardiovaskuläre Erkrankungen zu vermeiden. Damit könnten individuelle Unterschiede in der Ausstattung und Aktivierung von *BAT* gravierende Auswirkung auf die Entwicklung von Übergewicht haben. Möglichkeiten, welche eine Aktivierung von *BAT* bewirken, stellen daher ein Gebiet von hohem wissenschaftlichem Interesse dar.

5 Zusammenfassung

Aktiviertes braunes Fett (*BAT*) ist an der Regulierung der Energiehomöostase beteiligt. Der Zusammenhang zwischen Adipositas und Steatosis hepatis (*FLD*, *fatty liver disease*) ist bekannt. In der vorliegenden Studie erfolgte die Korrelation der Menge und Aktivität von *BAT* mit dem Leberfettgehalt. Zudem wurde der Zusammenhang zwischen der *FLD* und Parametern der Körperfettmasse und -verteilung untersucht. Aus einem Gesamtdatenpool von 3680 onkologischen Patienten, die eine Positronenemissionstomographie /Computertomographie (PET/CT) mit ¹⁸Fluor-Fluordesoxyglucose erhalten hatten, wurden retrospektiv die Daten von 159 *BAT*-positiven und 270 *BAT*-negativen Patienten, bei denen jeweils eine native CT-Untersuchung des Abdomens vorlag, analysiert. Der Leberfettgehalt wurde CT-basiert durch Ermitteln der Parameter Leberdichte, Leber-/Milzindex (*LSR*) und Leber-Milz-Schwächungsdifferenz (*LSD*) bestimmt. Die Messung von *BAT*-Aktivität und *BAT*-Volumen erfolgte mittels schwellenwertbasierter 3D-Isokontur-Technik in *BAT*-typischen Regionen, die eine erhöhte *Traceraufnahme* zeigten. Die Leberdichte stellte sich im Vergleich zum *LSR* und der *LSD* als der genaueste Parameter zur Abschätzung des Leberfettgehaltes heraus. Es ergab sich ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der Leberdichte und Parametern der Körperfettmasse und -verteilung, wie viszeralem Fett (*VAT*; $r_s = -0,3397$, $p < 0,0001$), subcutanem Fett (*SCAT*; $r_s = -0,2789$, $p < 0,0001$), Gesamtfett (*TAT*; $r_s = -0,3418$, $p < 0,0001$) und *Body-Mass-Index* ($r_s = -0,2425$, $p < 0,0001$). *BAT*-Aktivität und *BAT*-Menge ($r_s = 0,286$, $p < 0,0001$; $r_s = 0,1047$, $p = 0,0301$) korrelierten signifikant positiv mit der Leberdichte. Dabei war die Signifikanz bei der Korrelation mit der *BAT*-Aktivität höher. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine geringe Aktivität und ein niedriges Volumen von *BAT* mit einem erhöhten Risiko für die *FLD* einhergehen. Zudem ist die *FLD* mit Parametern der Körperfettmasse und -verteilung und somit mit Markern des metabolischen Syndroms assoziiert. *VAT* ist für die *FLD* ein stärkerer Prädiktor als *SCAT*. Adipositas, *FLD* und *BAT*-Aktivität/*BAT*-Volumen bilden eine Triade an interagierenden Faktoren. Es eröffnet sich ein Weg für zielgerichtete Therapien zur Aktivierung von *BAT*.

6 Literaturverzeichnis

1. (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series 894:i-xii, 1-253
2. Adams LA, Angulo P (2006) Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate medical journal* 82:315-322
3. Adams LA, Feldstein AE (2010) Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors and diagnosis. *Expert review of gastroenterology & hepatology* 4:623-635
4. Afdhal NH (2012) Fibroscan (transient elastography) for the measurement of liver fibrosis. *Gastroenterology & hepatology* 8:605-607
5. Aldhahi W, Hamdy O (2003) Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr Diab Rep* 3:293-298
6. Alkhaldeh K, Alavi A (2008) Quantitative assessment of FDG uptake in brown fat using standardized uptake value and dual-time-point scanning. *Clin Nucl Med* 33:663-667
7. Almind K, Manieri M, Sivitz WI, Cinti S, Kahn CR (2007) Ectopic brown adipose tissue in muscle provides a mechanism for differences in risk of metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:2366-2371
8. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, Dahmen G, Bockisch A, Debatin JF, Ruehm SG (2003) Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 290:3199-3206
9. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK (1985) Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J (Clin Res Ed)* 290:1692-1694
10. Atgie C, D'Allaire F, Bukowiecki LJ (1997) Role of beta1- and beta3-adrenoceptors in the regulation of lipolysis and thermogenesis in rat brown adipocytes. *Am J Physiol* 273:C1136-1142
11. Baba S, Tatsumi M, Ishimori T, Lilien DL, Engles JM, Wahl RL (2007) Effect of nicotine and ephedrine on the accumulation of 18F-FDG in brown adipose tissue. *J Nucl Med* 48:981-986
12. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA (1994) Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 107:1103-1109
13. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, Kaul MG, Tromsdorf UI, Weller H, Waurisch C, Eychmuller A, Gordts PL, Rinninger F, Bruegelmann K, Freund B, Nielsen P, Merkel M, Heeren J (2011) Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nature medicine* 17:200-205
14. Bellisari A (2008) Evolutionary origins of obesity. *Obes Rev* 9:165-180
15. Bertram H, Thörmer G, Garnov N, Kahn T, Peter V, Schütz T, Busse H (2013) Vergleich von MR-Spektroskopie und In-phase/Opposed-phase-MRT zur Bestimmung der Leberverfettung bei extrem adipösen Patienten. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 185 (S 01):WI_PO8

16. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R (2000) A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 41:1369-1379
17. Bjornsson E, Angulo P (2007) Non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 42:1023-1030
18. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F (2013) The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 58:593-608
19. Blodgett TM, McCook BM, Federle MP (2006) Positron emission tomography/computed tomography: protocol issues and options. *Semin Nucl Med* 36:157-168
20. Bluher M, Paschke R (2003) [Visceral adipose tissue and metabolic syndrome]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 128:2319-2323
21. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Kim DH, Taylor AJ, Winter TC, Bruce RJ, Lindstrom MJ, Hinshaw JL (2010) Hepatic steatosis (fatty liver disease) in asymptomatic adults identified by unenhanced low-dose CT. *AJR American journal of roentgenology* 194:623-628
22. Brooks RA (1977) A quantitative theory of the Hounsfield unit and its application to dual energy scanning. *Journal of computer assisted tomography* 1:487-493
23. Cannon B, Nedergaard J (2004) Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 84:277-359
24. Caterina MJ (2007) Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 292:R64-76
25. Celi FS (2009) Brown adipose tissue--when it pays to be inefficient. *N Engl J Med* 360:1553-1556
26. Chen YI, Cypess AM, Sass CA, Brownell AL, Jokivarsi KT, Kahn CR, Kwong KK (2012) Anatomical and functional assessment of brown adipose tissue by magnetic resonance imaging. *Obesity* 20:1519-1526
27. Cinti S (2006) The role of brown adipose tissue in human obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16:569-574
28. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL (2003) "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 44:1267-1270
29. Cohade C, Osman M, Pannu HK, Wahl RL (2003) Uptake in supraclavicular area fat ("USA-Fat"): description on 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 44:170-176
30. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR (2009) Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 360:1509-1517
31. Cypess AM, Kahn CR (2010) Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 17:143-149
32. Czernin J, Benz MR, Allen-Auerbach MS (2010) PET/CT imaging: The incremental value of assessing the glucose metabolic phenotype and the

- structure of cancers in a single examination. *European journal of radiology* 73:470-480
33. Dancygier H (2001) [Nonalcoholic steatohepatitis]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 126:930
 34. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, Townsend DW, Berland LL, Parker JA, Hubner K, Stabin MG, Zubal G, Kachelriess M, Cronin V, Holbrook S (2006) Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 47:885-895
 35. Dendl LM, Schreyer AG (2012) [Steatohepatitis--a challenge?]. *Radiologe* 52:745-752
 36. Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS (2007) Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 292:R77-85
 37. Dizendorf E, Hany TF, Buck A, von Schulthess GK, Burger C (2003) Cause and magnitude of the error induced by oral CT contrast agent in CT-based attenuation correction of PET emission studies. *J Nucl Med* 44:732-738
 38. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-2497
 39. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S (2010) Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 51:679-689
 40. Fieller EC, Hartley HO, Pearson ES (1957) Tests for rank correlation coefficients. *Biometrika* 44:470-481
 41. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR (2010) Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 303:235-241
 42. Franz D, Karampinos DC, Rummeny EJ, Souvatzoglou M, Beer AJ, Nekolla SG, Schwaiger M, Eiber M (2015) Discrimination Between Brown and White Adipose Tissue Using a 2-Point Dixon Water-Fat Separation Method in Simultaneous PET/MRI. *J Nucl Med* 56:1742-1747
 43. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR (2010) Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 316:129-139
 44. Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Iacono OL, Fernandez-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, Larranaga E, Moreno-Otero R (2000) Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *Journal of hepatology* 33:716-724
 45. Gifford A, Towse TF, Walker RC, Avison MJ, Welch EB (2016) Characterizing Active and Inactive Brown Adipose Tissue in Adult Humans Using PET-CT and MR Imaging. *Am J Physiol Endocrinol Metab*:ajpendo 00482 02015
 46. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE (1997) Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 46:1579-1585

47. Guiu B, Loffroy R, Cercueil JP, Krause D (2008) Multiecho MR imaging and proton MR spectroscopy for liver fat quantification. *Radiology* 249:1081
48. Haas B (2011) Braunes Fettgewebe - physiologische Funktion und Relevanz. *Deutsche Apotheker Zeitung* 49:88-95
49. Halshok O, Goitein O, Abu Sham'a R, Granit H, Glikson M, Konen E (2010) Pacemakers and magnetic resonance imaging: no longer an absolute contraindication when scanned correctly. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 12:391-395
50. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK (2002) Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1393-1398
51. Holstila M, Virtanen KA, Gronroos TJ, Laine J, Lepomaki V, Saunavaara J, Lisinen I, Komu M, Hannukainen JC, Nuutila P, Parkkola R, Borra RJ (2013) Measurement of brown adipose tissue mass using a novel dual-echo magnetic resonance imaging approach: a validation study. *Metabolism* 62:1189-1198
52. Hossain P, Kavar B, El Nahas M (2007) Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med* 356:213-215
53. Hu HH, Perkins TG, Chia JM, Gilsanz V (2013) Characterization of human brown adipose tissue by chemical-shift water-fat MRI. *AJR Am J Roentgenol* 200:177-183
54. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, Machtay M, Farber LA, Alavi A (1999) Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med* 26:1345-1348
55. Huttunen P, Hirvonen J, Kinnula V (1981) The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 46:339-345
56. Inokuma K, Ogura-Okamatsu Y, Toda C, Kimura K, Yamashita H, Saito M (2005) Uncoupling protein 1 is necessary for norepinephrine-induced glucose utilization in brown adipose tissue. *Diabetes* 54:1385-1391
57. Inokuma K, Okamatsu-Ogura Y, Omachi A, Matsushita Y, Kimura K, Yamashita H, Saito M (2006) Indispensable role of mitochondrial UCP1 for antiobesity effect of beta3-adrenergic stimulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E1014-1021
58. Jadvar H, Colletti PM (2014) Competitive advantage of PET/MRI. *European journal of radiology* 83:84-94
59. Junqueira LC, Carneiro J (1984) *Histologie*; 153-159. Schiebler TH, Peiper U. Springer-Verlag Berlin Heidelberg
60. Kendall DM, Rubin CJ, Mohideen P, Ledezine JM, Belder R, Gross J, Norwood P, O'Mahony M, Sall K, Sloan G, Roberts A, Fiedorek FT, DeFronzo RA (2006) Improvement of glycemic control, triglycerides, and HDL cholesterol levels with muraglitazar, a dual (alpha/gamma) peroxisome proliferator-activated receptor activator, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: A

- double-blind, randomized, pioglitazone-comparative study. *Diabetes care* 29:1016-1023
61. Kim DY, Park SH, Lee SS, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Lee Y, Kim TK, Khalili K, Bae MH, Lee JY, Lee SG, Yu ES (2010) Contrast-enhanced computed tomography for the diagnosis of fatty liver: prospective study with same-day biopsy used as the reference standard. *Eur Radiol* 20:359-366
 62. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS (2004) Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 350:2549-2557
 63. Klötting N, Stumvoll M, Blüher M (2007) Biologie des viszeralen Fetts. *Internist* 48:126-133
 64. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N (2007) FDG-PET/CT in der Onkologie. *Nuklearmedizin*:291-301
 65. Labruna G, Pasanisi F, Nardelli C, Tarantino G, Vitale DF, Bracale R, Finelli C, Genua MP, Contaldo F, Sacchetti L (2009) UCP1 -3826 AG+GG genotypes, adiponectin, and leptin/adiponectin ratio in severe obesity. *Journal of endocrinological investigation* 32:525-529
 66. Lahesmaa M, Orava J, Schalin-Jantti C, Soinio M, Hannukainen JC, Noponen T, Kirjavainen A, Iida H, Kudomi N, Enerback S, Virtanen KA, Nuutila P (2014) Hyperthyroidism increases brown fat metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E28-35
 67. Lall CG, Aisen AM, Bansal N, Sandrasegaran K (2008) Nonalcoholic fatty liver disease. *AJR American journal of roentgenology* 190:993-1002
 68. Lawrence DA, Oliva IB, Israel GM (2012) Detection of hepatic steatosis on contrast-enhanced CT images: diagnostic accuracy of identification of areas of presumed focal fatty sparing. *AJR Am J Roentgenol* 199:44-47
 69. Lazar MA (2005) How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science* 307:373-375
 70. Lee SS, Park SH (2014) Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology* 20:7392-7402
 71. Leung K (2004) [18F]Fluoro-2-deoxy-2-D-glucose. *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)*, Bethesda (MD)
 72. Levene AP, Goldin RD (2012) The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology* 61:141-152
 73. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA (1999) A PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med* 26:22-30
 74. Lowell BB, Spiegelman BM (2000) Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 404:652-660
 75. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M (2003) Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37:917-923

76. Mehta SR, Thomas EL, Bell JD, Johnston DG, Taylor-Robinson SD (2008) Non-invasive means of measuring hepatic fat content. *World journal of gastroenterology* 14:3476-3483
77. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C (2013) [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56:786-794
78. Montague CT, O'Rahilly S (2000) The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 49:883-888
79. Napel S, Rubin GD, Jeffrey RB, Jr. (1993) STS-MIP: a new reconstruction technique for CT of the chest. *Journal of computer assisted tomography* 17:832-838
80. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143-3421
81. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B (2007) Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293:E444-452
82. Neschen S, Katterle Y, Richter J, Augustin R, Scherneck S, Mirhashemi F, Schurmann A, Joost HG, Klaus S (2008) Uncoupling protein 1 expression in murine skeletal muscle increases AMPK activation, glucose turnover, and insulin sensitivity in vivo. *Physiological genomics* 33:333-340
83. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH (2003) Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 37:1202-1219
84. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G (1985) The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 34:1055-1058
85. Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, Lakhel-Chaieb L, Turcotte E, Carpentier AC, Richard D (2011) 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* 96:192-199
86. Outwater EK, Blasbalg R, Siegelman ES, Vala M (1998) Detection of lipid in abdominal tissues with opposed-phase gradient-echo images at 1.5 T: techniques and diagnostic importance. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 18:1465-1480
87. Pan T, Mawlawi O, Nehmeh SA, Erdi YE, Luo D, Liu HH, Castillo R, Mohan R, Liao Z, Macapinlac HA (2005) Attenuation correction of PET images with respiration-averaged CT images in PET/CT. *J Nucl Med* 46:1481-1487

88. Panicek DM, Giess CS, Schwartz LH (1997) Qualitative assessment of liver for fatty infiltration on contrast-enhanced CT: is muscle a better standard of reference than spleen? *Journal of computer assisted tomography* 21:699-705
89. Paquet N, Albert A, Foidart J, Hustinx R (2004) Within-patient variability of (18)F-FDG: standardized uptake values in normal tissues. *J Nucl Med* 45:784-788
90. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, Ha HK, Lee MG, Hwang S, Lee SG, Yu ES, Cho EY (2006) Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 239:105-112
91. Pauwels EK, Sturm EJ, Bombardieri E, Cleton FJ, Stokkel MP (2000) Positron-emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 126:549-559
92. Petrovic N, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J (2008) Thermogenically competent nonadrenergic recruitment in brown preadipocytes by a PPARgamma agonist. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E287-296
93. Pfannenbergl C, Werner MK, Ripkens S, Stef I, Deckert A, Schmadl M, Reimold M, Haring HU, Claussen CD, Stefan N (2010) Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes* 59:1789-1793
94. Pickhardt PJ, Jee Y, O'Connor SD, del Rio AM (2012) Visceral adiposity and hepatic steatosis at abdominal CT: association with the metabolic syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 198:1100-1107
95. Pickhardt PJ, Park SH, Hahn L, Lee SG, Bae KT, Yu ES (2012) Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. *Eur Radiol* 22:1075-1082
96. Piekarski J, Goldberg HI, Royal SA, Axel L, Moss AA (1980) Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology* 137:727-729
97. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW (1990) The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 11:74-80
98. Powell K (2007) Obesity: the two faces of fat. *Nature* 447:525-527
99. Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T, Meigs JB, Sutherland P, D'Agostino RB, Sr., O'Donnell CJ, Fox CS (2010) Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *Obesity* 18:2191-2198
100. Purnak T, Ozaslan E, Efe C, Sevimler H (2010) A missing link in the puzzle: brown adipose tissue. *Hepatology* 51:1470-1471
101. Quinn SF, Gosink BB (1985) Characteristic sonographic signs of hepatic fatty infiltration. *AJR Am J Roentgenol* 145:753-755
102. Racker E (1974) History of the Pasteur effect and its pathobiology. *Mol Cell Biochem* 5:17-23

103. Reddy NL, Jones TA, Wayte SC, Adesanya O, Sankar S, Yeo YC, Tripathi G, McTernan PG, Randeve HS, Kumar S, Hutchinson CE, Barber TM (2014) Identification of brown adipose tissue using MR imaging in a human adult with histological and immunohistochemical confirmation. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E117-121
104. 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 (2009) High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 58:1526-1531
105. Saito M (2013) Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes & metabolism journal* 37:22-29
106. Saito M, Yoneshiro T (2013) Capsinoids and related food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans. *Current opinion in lipidology* 24:71-77
107. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F (2009) Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *Journal of hepatology* 51:433-445
108. Shores NJ, Link K, Fernandez A, Geisinger KR, Davis M, Nguyen T, Sawyer J, Rudel L (2011) Non-contrasted computed tomography for the accurate measurement of liver steatosis in obese patients. *Digestive diseases and sciences* 56:2145-2151
109. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL (1999) Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 19:61-77; quiz 150-151
110. Skarulis MC, Celi FS, Mueller E, Zemskova M, Malek R, Hugendubler L, Cochran C, Solomon J, Chen C, Gorden P (2010) Thyroid hormone induced brown adipose tissue and amelioration of diabetes in a patient with extreme insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 95:256-262
111. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, Foster MC, Sahani DV, Hirschhorn JN, O'Donnell CJ, Fox CS (2008) Liver fat is reproducibly measured using computed tomography in the Framingham Heart Study. *Journal of gastroenterology and hepatology* 23:894-899
112. Standke R (2002) Technische Grundlagen der 18F-Fluorodeoxyglukose-Positronen-emissionstomographie-Diagnostik. *Acta Medica Austriaca* 29:149-155
113. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU (2008) Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocrine reviews* 29:939-960
114. Stefan N, Haring HU (2011) The metabolically benign and malignant fatty liver. *Diabetes* 60:2011-2017
115. Stock MJ (1989) Thermogenesis and brown fat: relevance to human obesity. *Infusionstherapie* 16:282-284
116. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L (2007) Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol* 189:W320-323

117. Tam J, Fukumura D, Jain RK (2009) A mathematical model of murine metabolic regulation by leptin: energy balance and defense of a stable body weight. *Cell Metab* 9:52-63
118. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP (1995) The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 22:1714-1719
119. Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J, Hellers G, Arner P (2002) A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 26:193-199
120. Townsend DW, Cherry SR (2001) Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol* 11:1968-1974
121. Townsend DW, Beyer T, Blodgett TM (2003) PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion. *Semin Nucl Med* 33:193-204
122. Townsend DW (2008) Positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med* 38:152-166
123. Townsend DW (2008) Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR* 29:232-235
124. Truong MT, Erasmus JJ, Munden RF, Marom EM, Sabloff BS, Gladish GW, Podoloff DA, Macapinlac HA (2004) Focal FDG uptake in mediastinal brown fat mimicking malignancy: a potential pitfall resolved on PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 183:1127-1132
125. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J (2005) Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 308:1043-1045
126. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ (2009) Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 360:1500-1508
127. Virtanen KA, Iozzo P, Hallsten K, Huupponen R, Parkkola R, Janatuinen T, Lonnqvist F, Viljanen T, Ronnema T, Lonnroth P, Knuuti J, Ferrannini E, Nuutila P (2005) Increased fat mass compensates for insulin resistance in abdominal obesity and type 2 diabetes: a positron-emitting tomography study. *Diabetes* 54:2720-2726
128. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerback S, Nuutila P (2009) Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 360:1518-1525
129. Wajchenberg BL (2000) Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine reviews* 21:697-738
130. Williams G, Kolodny GM (2008) Method for decreasing uptake of 18F-FDG by hypermetabolic brown adipose tissue on PET. *AJR Am J Roentgenol* 190:1406-1409

131. Yeung HW, Grewal RK, Gonen M, Schoder H, Larson SM (2003) Patterns of (18)F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET. *J Nucl Med* 44:1789-1796
132. Yilmaz Y, Ones T, Purnak T, Ozguven S, Kurt R, Atug O, Turoglu HT, Imeryuz N (2011) Association between the presence of brown adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease in adult humans. *Aliment Pharmacol Ther* 34:318-323
133. Yu S (2006) Review of 18F-FDG synthesis and quality control. *Biomedical Imaging and Intervention Journal* 2(4):e57
134. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Jr., Razak F, Sharma AM, Anand SS, Investigators IS (2005) Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 366:1640-1649
135. Zasadny KR, Wahl RL (1993) 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* 189:847-850
136. Zierath JR, Livingston JN, Thorne A, Bolinder J, Reynisdottir S, Lonqvist F, Arner P (1998) Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. *Diabetologia* 41:1343-1354
137. Zöfel P (2003) Statistik für Psychologen im Klartext; 129-146. Pearson Deutschland GmbH, München
138. Zöfel P (2003) Statistik für Psychologen im Klartext; 41-42. Pearson Deutschland GmbH, München

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Dissertation wurde im Rahmen einer Arbeitsgruppe durchgeführt und von Frau Professor Dr. med. Christina Pfannenberg, Herrn Professor Dr. med. Norbert Stefan sowie von Herrn Dr. med. Matthias Werner konzipiert, unterstützt und betreut. Die Auswahl des Patientenkollektivs, die retrospektive Durchsicht der (von der Universitätsklinik Tübingen zur Verfügung gestellten) Patientendaten und PET/CT-Bilder sowie das Ermitteln der anthropometrischen Daten erfolgte innerhalb einer Arbeitsgruppe von vier Doktoranden. In dieser waren gleichermaßen Annette Deckert, Sabine Ripkens, Maria Schmadl sowie Irina Stef als Doktoranden beteiligt. Die Quantifizierung und Aktivitätsbestimmung von *BAT* erfolgte gemeinschaftlich von Annette Deckert und Maria Schmadl und ist zentrales Thema der Dissertation von Annette Deckert. Die Auswertung der CT-Protokolle erfolgte durch Maria Schmadl. Die Messungen der Leberdichtewerte wurden von Maria Schmadl durchgeführt und sind zentrales Thema dieser Arbeit. Die Fettsegmentierung ist zentrales Thema der Dissertation von Sabine Ripkens, deren Ergebnisse als Vergleichswerte für die vorliegende Studie dienen.

Bei der statistischen Auswertung erhielten wir Unterstützung von Herrn Professor Dr. med. Norbert Stefan und Dr. med. Matthias Werner.

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

Maria Christiane Schmadl

8 Publikationen

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

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

9 Danksagung

Frau Professor Dr. med. Christina Pfannenberg danke ich herzlich für die Überlassung des spannenden Themas sowie die Bereitstellung des Arbeitsplatzes. Ihr kompetenter Rat und ihre Hilfe trugen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei. Jederzeit gewährte sie mir wertvolle professionelle Unterstützung und stand für konstruktive Gespräche zur Verfügung.

Herrn Professor Dr. med. Norbert Stefan danke ich sehr für seine hilfreiche und sachkundige Unterstützung was die Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit betrifft.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Matthias Werner. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihm intensiv, geduldig und sachkundig begleitet. Mit seinen konstruktiven Ideen hat er jederzeit geholfen Probleme zu lösen. Dankbar anerkennen möchte ich auch seine uneingeschränkte Bereitschaft, mir sein radiologisch-technisches Wissen weiterzugeben. Meine Begeisterung für die Radiologie habe ich zu einem großen Teil ihm zu verdanken.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Matthias Reimold, Herrn Dr. Mark Müller und Frau Dr. Cornelia Brendle, aus dem Arbeitsbereich PET/CT, die bei Problemen mit *Hard-* und *Software* stets kompetente und freundliche Ansprechpartner waren.

Ein herzliches Dankeschön an Annette Deckert, Sabine Ripkens und Irina Stef, die mir in der gesamten Phase der Promotion unterstützend zur Seite standen.

Meinen Freundinnen Nina Eremic, Chandra Laib und Elisabeth Weitzel danke ich für ihre hilfreichen Ratschläge während der Anfertigung dieser Arbeit.

Zuletzt geht ein ganz besonderer Dank an meine Eltern und an Philipp Reichert. Mit ihrer uneingeschränkten Hilfsbereitschaft und ihren motivierenden Worten waren sie mir stets eine große Unterstützung.