

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle
Radiologie

**Retrospektive Analyse der Präsenz von braunem
Fettgewebe bei 4852 FDG-PET/CT-Untersuchungen in
Beziehung zu Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und
Blutglukosespiegel der untersuchten Patienten**

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

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

**vorgelegt von
Stef, Irina geb. Neufeld**

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Pfannenberg

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Weigert

Tag der Disputation: 06.02.2018

Meiner süßen Tochter und meinem lieben Ehemann gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	X
Abkürzungsverzeichnis	X
1. Einleitung	1
1.1. Fettgewebe im menschlichen Körper	1
1.1.1. Weißes Fettgewebe	1
1.1.2. Braunes Fettgewebe (BAT)	3
1.1.2.1. Lokalisation	4
1.1.2.2. Histologischer Aufbau	5
1.2. Detektion von BAT	7
1.3. Technik der PET/CT	9
1.3.1. ^{18}F -Fluordesoxyglukose als Tracer	11
1.4. Fragestellung der Arbeit	12
2. Material und Methodik	14
2.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	14
2.2. Ausschlusskriterien	14
2.3. Methodik der PET/CT-Untersuchung	14
2.4. Methodik der Studiaauswertung	15
2.5. Erhebung anthropometrischer, laborchemischer und meteorologischer Daten	16
2.6. Statistische Analyse	16
3. Ergebnisse	18
3.1. Patientenkollektiv	18
3.1.1. Prävalenz von BAT	19

3.1.2.	Häufigkeit von BAT bei verschiedenen Grunderkrankungen	19
3.2.	Ergebnisse anthropometrischer, laborchemischer und meteorologischer Daten	22
3.2.1.	Alter	22
3.2.2.	Geschlecht.....	25
3.2.3.	Größe	26
3.2.4.	Körpergewicht.....	28
3.2.5.	Body-Mass-Index (BMI)	30
3.2.6.	Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)	33
3.2.7.	Blutzucker	36
3.2.8.	Temperatur	39
3.3.	Multivariate Analyse	42
4.	Diskussion	44
4.1.	Einflussfaktoren auf das Vorhandensein und die Aktivität von BAT	44
4.1.1.	Alter	44
4.1.2.	Geschlecht.....	45
4.1.3.	Body-Mass-Index (BMI)	46
4.1.4.	Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)	48
4.1.5.	Grunderkrankung.....	49
4.1.6.	Blutzucker und Zusammenhang mit metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2	49
4.1.7.	Temperatur und Medikamente.....	50
4.2.	Limitationen dieser Studie	52
4.3.	Ausblick.....	53
5.	Zusammenfassung.....	55
6.	Literaturangaben	56
7.	Erklärung zum Eigenanteil	62
8.	Veröffentlichungen	63

9. Danksagung	64
---------------------	----

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: BMI. Der BMI wird errechnet aus dem Quotienten von $m =$ Körpergewicht (in kg) und $l^2 =$ Körpergröße im Quadrat (in m) [82].	2
Abbildung 2: BAT bei Erwachsenen und Säuglingen. A tracheal, B mediastinal, C supraklavikulär, D paravertebral, E perirenal (aus Enerbäck, 2010 [23], Abbildung mit freundlicher Genehmigung vom Elsevier Verlag).	5
Abbildung 3: FDG-Anreicherung von metabolisch aktivem Gewebe (z.B. Gehirn, Herz, BAT, Tumoren, Metastasen) im PET/CT (schwarz); Die Pfeile deuten auf BAT: supraklavikulär, mediastinal, paravertebral und perirenal.....	7
Abbildung 4a-d: (a) geringe und (b) moderate BAT-Aktivität. In Abbildung a ist die PET/CT-Untersuchung im MIP-Modus (Maximum Intensity Projection) eines 24-jährigen Patienten mit Hodenkarzinom zu sehen. Der Patient hat einen BMI von 26,7. Die Tageshöchsttemperatur des Tages hat 27,8 °C und die Tagestiefsttemperatur 20 °C in Tübingen betragen. Abbildung b zeigt die Untersuchung eines 42-jährigen Patienten mit Keimzelltumor. Der Patient hat einen BMI von 37. Die Tageshöchsttemperatur des Untersuchungstages lag in Tübingen bei 3,3 °C und die Tagestiefsttemperatur bei 0,8 °C. (c) und (d): Patienten mit hoher BAT- Aktivität. In Abbildung c ist die Untersuchung eines 18-jährigen Patienten mit Morbus Hodgkin, der einen BMI von 22,3 hat, zu sehen. Die Tageshöchsttemperatur von Tübingen des Untersuchungstages hat -2,9 °C betragen und die Tagestiefsttemperatur -4,8 °C. In Abb. d sieht man die Untersuchung einer 19-jährigen Patientin mit Nervenscheidentumor. Die Patientin hat einen BMI von 21,1. Die Tageshöchsttemperatur lag am Untersuchungstag in Tübingen bei 24,8 °C und die Tagestiefsttemperatur bei 16,1 °C.....	8
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Erstellung des Patientenkollektivs mit Ausschlusskriterien.....	18
Abbildung 6: Verteilung von BAT im Patientenkollektiv (n = 3219).....	19
Abbildung 7: Altersverteilung im Patientenkollektiv (n = 3219).....	22

Abbildung 8 a und b: Altersverteilung der BAT negativen (a) und BAT positiven Patienten (b).	23
Abbildung 9: Altersquartile. Der dunkelgraue Bereich zeigt, wie viele Patienten des Quartils BAT positiv sind, die hellgrauen Bereiche stehen für die BAT negativen Patienten.	24
Abbildung 10: Geschlechterverteilung aller Patienten (n = 3219).....	25
Abbildung 11 a und b: Geschlechterverteilung in Abhängigkeit vom Vorhandensein von aktivem BAT. Abb. a zeigt die Geschlechterverteilung bei BAT negativen Patienten, Abb. b bei BAT positiven Patienten.	25
Abbildung 12: Altersverteilung bei BAT positiven Männern und Frauen. Männliche Patienten dunkelgrau, weibliche Patienten hellgrau.	26
Abbildung 13: Körpergröße der untersuchten Patienten. Dunkelgrau: männliche Patienten, hellgrau: weibliche Patienten.	27
Abbildung 14 a und b: Körpergröße. Abb. a zeigt die Verteilung der Körpergröße bei BAT negativen Patienten, Abb. b bei BAT positiven Patienten. Dunkelgrau: männlich, hellgrau: weiblich.....	28
Abbildung 15: Gewicht aller Patienten. Dunkelgrau: männlich, hellgrau: weiblich. Weibliche Patienten wiegen durchschnittlich weniger als männliche.	29
Abbildung 16 a und b: Gewicht der Patienten. Abb. a zeigt die Gewichtsverteilung bei den BAT negativen Patienten, Abb. b die Verteilung bei den BAT positiven Patienten. Dunkelgrau: männliche Patienten, hellgrau: weibliche Patienten.	30
Abbildung 17: BMI-Werte aller 3219 Patienten. Dunkelgrau: männlich, hellgrau: weiblich.	31
Abbildung 18 a und b: BMI. In Abb. a sind die BMI-Werte der BAT negativen Patienten zu sehen, in Abb. b die Werte der BAT positiven Patienten. Dunkelgrau: männlich, hellgrau: weiblich.....	32
Abbildung 19: BMI-Quartile. Die dunkelgrauen Bereiche stehen für die BAT positiven Patienten.	33
Abbildung 20: TSH-Werte von 25 % der Patienten. 76 % aller Werte liegen zwischen 0 - 2 mU/l und 16 % der Werte sind zwischen 2 - 4 mU/l.	34

Abbildung 21 a und b: TSH-Werte. Abb. a: TSH-Werte der BAT negativen Patienten (n = 655), Abb. b: TSH-Werte der BAT positiven Patienten (n = 141).....	35
Abbildung 22: Quartile TSH. Die dunkelgrauen Bereiche stellen die Anzahl der BAT positiven Patienten dar. Es ist ersichtlich, dass im 3. und 4. Quartil mehr BAT positive Patienten vorhanden sind (87 Patienten). Dieser Abschnitt beginnt bei einem TSH- Wert ab 1,2 mU/l. Im 1. und 2. Quartil (0-1,2 mU/l) sind es zusammen 54 Patienten.	36
Abbildung 23: Die Verteilung der Blutzucker-Werte von 1000 Patienten.....	37
Abbildung 24 a und b: Blutzucker. In Abb. a sind die Blutzuckerwerte der BAT negativen Patienten (n = 825) dargestellt, in Abb. b die Werte der BAT positiven Patienten (n = 175).	38
Abbildung 25: Quartile Blutzucker. Mit den dunkelgrauen Bereichen werden die BAT positiven Patienten und ihre Häufigkeit dargestellt. Bei Blutzuckerwerten im unteren Normbereich sind mehr Patienten BAT positiv als bei erhöhten Werten.....	39
Abbildung 26: Temperaturwerte in °C im zeitlichen Verlauf. Kleine Punkte: BAT negativ, große Punkte: BAT positiv. Die graue Kurve steht für den durchschnittlichen jahreszeitlichen Verlauf von der ersten Untersuchung im August 2004 bis zur letzten im September 2009.....	40
Abbildung 27: Temperaturwerte in °C von BAT negativen Patienten (oben) und BAT positiven (unten). Bei den BAT negativen Patienten ist der jahreszeitliche Verlauf ohne auffällige Häufung erkennbar. Bei den BAT positiven Patienten zeigt sich eine Häufung bei niedrigen Temperaturen.	41
Abbildung 28: Quartile Mitteltemperatur. Die dunkelgrauen Bereiche stellen die BAT positiven Patienten dar. Im 1. und 2. Quartil (-10,7 bis +10,9°C) sind 114 Patienten BAT positiv, was einem Anteil von 64 % der BAT positiven Patienten entspricht. Mit steigender Temperatur sinkt die Anzahl der BAT positiven Patienten.	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition des Ernährungszustandes anhand des BMI [82].	2
Tabelle 2: Grunderkrankungen im Gesamtkollektiv (n = 4852) und die Häufigkeit der BAT negativen und BAT positiven Patienten.	21
Tabelle 3: Anzahl der BAT positiven Patienten und die jeweilige Altersbegrenzung in den Altersquartilen.	24
Tabelle 4: Anzahl der BAT positiven Patienten und die jeweilige Begrenzung des BMI in den BMI-Quartilen.	33
Tabelle 5: Anzahl der BAT positiven Patienten und die jeweilige Begrenzung in den Blutzucker-Quartilen.	39

Abkürzungsverzeichnis

BAT · brown adipose tissue (engl.) = braunes Fettgewebe

BMI · Body-Mass-Index

CT · Computertomographie

FDG · 18F-Fluordesoxyglukose

MIP · Maximum Intensity Projection

PET · Positronen-Emissions-Tomographie

TSH · Thyreoidea-stimulierendes Hormon

WHO · World Health Organization

1. Einleitung

1.1. Fettgewebe im menschlichen Körper

Der menschliche Körper besteht bei gesunden, schlanken Erwachsenen aus einem Anteil von mindestens 10 % Fettgewebe und dieser steigt mit zunehmendem Körpergewicht in der Regel an [65, 77]. Es existieren zwei unterschiedliche Fettgewebsformen: weißes und braunes Fett [65]. Sie unterscheiden sich nicht nur in ihrem histologischen Erscheinungsbild, sondern auch in ihrer Lokalisation und in ihrer Funktion [34].

1.1.1. Weißes Fettgewebe

Das bekanntere dieser beiden Gewebe ist das weiße Fett, das sich bei einer Zunahme des Körperfettanteils subkutan sichtbar abzeichnet [65].

Physiologisch dient es zum einen als sogenanntes Baufett der Schutzpolsterung multipler Organe wie der Orbita als retrobulbärer Fettkörper oder der Nierenkapsel als perirenal Schutz, zum anderen der Freisetzung von Hormonen und Zytokinen, die den Gesamtkörpermetabolismus und die Insulin-Sensitivität regulieren [18, 62]. Weißes Fett ist spezialisiert für die Speicherung chemischer Energie, indem es überschüssige Energie als Triacylglycerine akkumuliert und so als Energiereserve in Form von Fettsäuren dient, die bei geringer Energieaufnahme und einem geringen Leberglykogenlevel mobilisiert und in Form der Lipolyse gespalten werden können [12, 34, 51, 65].

Der Großteil des Körperfetts besteht aus weißem Fettgewebe und lässt sich in viszerales und subkutanes Fett unterteilen [50]. Frauen haben in der Regel einen höheren subkutanen Fettanteil als Männer, wohingegen Männer mehr viszerales Fett besitzen als Frauen [26, 49, 50]. Generell haben Frauen einen höheren prozentualen Gesamtkörperfettanteil als Männer [11, 19, 50].

Pathologisch wird weißes Fett dann, wenn eine gesteigerte Akkumulation von weißem Fettgewebe vorliegt und dadurch Übergewicht oder Adipositas entsteht. Dabei wird aufgrund einer überschüssigen Energiebilanz weißes Fett

übermäßig gespeichert, wenn mehr Energie in Form von Nahrung aufgenommen wird, als der Körper verbraucht [77].

Laut der Weltgesundheitsorganisation WHO (World Health Organization) wird der Ernährungszustand anhand des Body-Mass-Index (BMI) in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und verschiedene Stadien der Fettleibigkeit eingeteilt. Der BMI lässt sich aus dem Quotienten von Körpergewicht und dem Quadrat der Körpergröße errechnen (Abbildung 1).

$$BMI = \frac{m}{l^2}$$

Abbildung 1: BMI. Der BMI wird errechnet aus dem Quotienten von m = Körpergewicht (in kg) und l^2 = Körpergröße im Quadrat (in m) [82].

Normalgewicht wird definiert als ein BMI zwischen 18,5 und 24,9, Übergewicht liegt oberhalb von 25 und Adipositas beginnt per definitionem ab einem BMI von 30 (Tabelle 1) [82].

BMI	Ernährungszustand
< 18,5	Untergewicht
18,5–24,9	Normalgewicht
25,0–29,9	Präadipositas
30,0–34,9	Adipositas Klasse I
35,0–39,9	Adipositas Klasse II
> 40	Adipositas Klasse III

Tabelle 1: Definition des Ernährungszustandes anhand des BMI [82].

Adipositas ist gekennzeichnet durch eine Zunahme des Körperfettgehalts und wird hauptsächlich durch Bewegungsmangel und durch eine hochkalorische Nahrungsmittelzufuhr verursacht [31, 66]. Bei Übergewicht und Adipositas steigt das Risiko für Stoffwechselerkrankungen wie zum Beispiel dem metabolischen Syndrom oder Diabetes mellitus Typ 2 [16, 77]. Im Fall der typischen Kombination von bauchbetonter Fettleibigkeit, erhöhten Blutfetten, Hypertonie,

Insulinresistenz und einem proinflammatorischen und prothrombotischen Zustand spricht man vom metabolischen Syndrom [29]. Diabetes mellitus Typ 2 ist eine multifaktoriell ausgelöste Stoffwechselerkrankung, bei der es typischerweise zu einer Insulinresistenz an der Zellmembran insulinabhängiger Körperzellen kommt. Dadurch kommt es zu einer gestörten Glukosetoleranz [74]. Der Referenzbereich des Blutzuckerwerts liegt bei Gesunden im nüchternen Zustand unter 100 mg/dl, bei einer gestörten Glukosetoleranz ist der Wert erhöht [39]. Abgesehen von genetischen Faktoren wird Diabetes mellitus Typ 2 hauptsächlich durch Übergewicht und Bewegungsmangel verursacht [74]. Patienten mit dem metabolischen Syndrom oder Diabetes mellitus Typ 2 haben ein erhöhtes Risiko an der Koronaren Herzkrankheit zu erkranken und eine erhöhte Mortalitätsrate [47, 77].

Ziel bei der Prävention und Behandlung vom metabolischen Syndrom, von Diabetes mellitus Typ 2 und der Koronaren Herzkrankheit ist ein Gewichtsverlust und die Reduktion von abdominalem Fettgewebe [29].

1.1.2. Braunes Fettgewebe (BAT)

Braunes Fettgewebe (BAT) hat eine entgegengesetzte Funktion im Organismus: es verbraucht Energie durch die kälteinduzierte, zitterfreie Thermogenese [34]. Die thermogenetische Funktion wird in den Mitochondrien ausgeübt, um Wärme zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur bei kalten Umgebungstemperaturen zu generieren [51, 65]. Die Thermogenese wird durch einen beta-adrenergen Reiz über das sympathische Nervensystem bei niedrigen Temperaturen aktiviert und unterliegt einer Stimulation durch TSH [1, 46, 65]. Das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) wird in der Hypophyse produziert und regt die Thyreoidea an, Trijodthyronin (T_3) und Tetrajodthyronin (T_4) zu produzieren. Mithilfe des TSH-Wertes lässt sich die Schilddrüsenfunktion beurteilen und bei Funktionsstörungen in eine Hyper- oder Hypothyreose einteilen. Der Normalwert liegt bei 0,27 – 4,2 mU/l [58].

Vor allem Säuglinge, die im Verhältnis zu ihrer Körpergröße eine größere Körperoberfläche haben, besitzen somit ein höheres Risiko einer Hypothermie und benötigen dadurch ein größeres Volumen an BAT als Erwachsene [1, 65].

In Nagetieren ist BAT zeitlebens an bestimmten Körperstellen wie z.B. interskapulär oder interkostal nachweisbar. Dies dient vor allem winterschlafhaltenden Tieren in ihrer langandauernden Bewegungslosigkeit zur Aufrechterhaltung der Homeothermie [10, 18, 22, 57].

In Menschen sind signifikante Mengen BAT lange Zeit nur in Neugeborenen nachgewiesen worden [7]. Dieses trägt dort genau wie bei Nagetieren zur Regulation der Körpertemperatur bei, da Säuglinge aufgrund ihrer geringen Muskelmasse nicht über eine Wärmeproduktion via Muskelzittern verfügen [52]. Durch das Exprimieren des mitochondriellen Entkopplungsproteins Thermogenin ist BAT zum direkten Verbrauch von Glukose und der Erzeugung von Wärme spezialisiert [28, 71]. Lange war die allgemeine Lehrmeinung, dass dieses Gewebe postnatal rapide verschwinde, also einer Altersinvolution unterliege und bei Erwachsenen, wenn überhaupt, nur eine vernachlässigbare physiologische Relevanz habe [75, 78]. Jetzt haben sich jedoch folgende Erkenntnisse über die Lokalisation und den histologischen Aufbau von BAT in der Wissenschaft manifestiert:

1.1.2.1. Lokalisation

BAT befindet sich im menschlichen Organismus bereits pränatal an charakteristischen Lokalisationen im Thorax [34]. Bei Säuglingen und Erwachsenen ist die Lokalisation ähnlich, die Menge hingegen ist bei Säuglingen verhältnismäßig höher [52]. Bei Erwachsenen kommt BAT in verschiedenen Regionen vor: tracheal, supraklavikulär, mediastinal, paravertebral und perirenal [23, 33] (Abbildung 2).

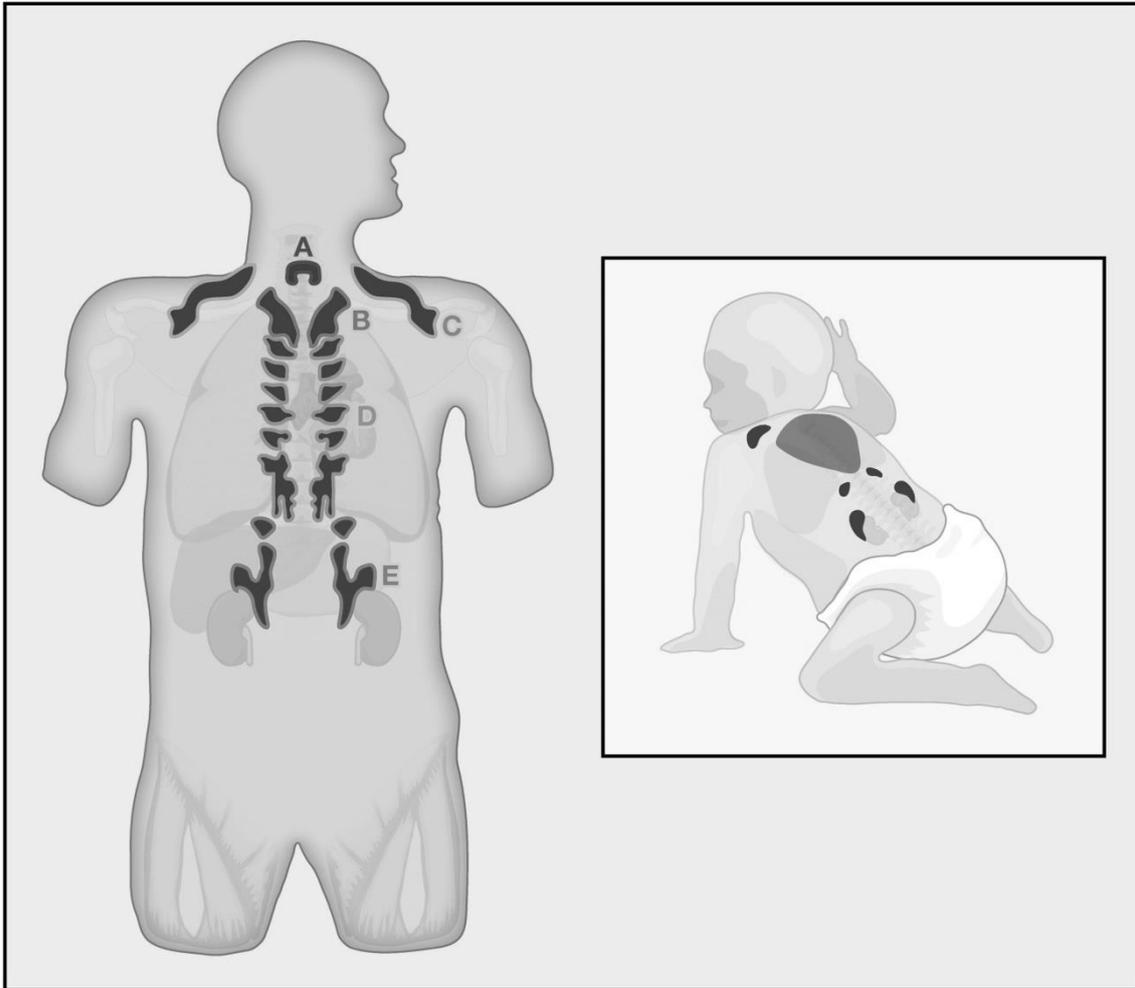


Abbildung 2: BAT bei Erwachsenen und Säuglingen. A tracheal, B mediastinal, C suprasklavikulär, D paravertebral, E perirenal (aus Enerbäck, 2010 [23], Abbildung mit freundlicher Genehmigung vom Elsevier Verlag).

BAT weist eine große Variabilität bezüglich der Verteilung zwischen verschiedenen Personen, allerdings auch innerhalb eines Individuums im zeitlichen Verlauf auf [3].

1.1.2.2. Histologischer Aufbau

BAT besteht aus braunen Adipozyten, Adipozyten-Progenitorzellen und zahlreichen Blutgefäßen und Nerven [32].

Braune Adipozyten tragen zum Hauptvolumen des BAT bei und sie haben ein granuliertes Zytoplasma und einen zentralen runden Nucleus [10]. Die Granulierung des Zytoplasmas ist bedingt durch die große Anzahl an aktiven Mitochondrien in der Zelle [37, 48]. Die Mitochondrien befinden sich im Zytoplasma der Zellen und sind unter anderem für die gelblich-bräunliche Farbe verantwortlich [1, 5, 80]. Sie sezernieren eine große Menge des Proteins Thermogenin, welches bei der Adenosintriphosphat-freien Produktion von Wärme als Entkopplungsprotein fungiert [10, 32]. Dieses Protein sitzt in der inneren Mitochondrienmembran und katalysiert Protonen vom intramembranösen Raum in die mitochondrielle Matrix [65]. Die Aktivität der braunen Fettzellen ist abhängig von Sauerstoff und Substraten (Lipide), die durch das Kapillarsystem zugeführt werden und sie wird durch Nervenfasern, die die einzelnen Zellen erreichen, kontrolliert [10]. Ein hochvaskularisiertes Kapillarnetz und dünne kollagenfaserige Septen führen zu einer feinen Lobulierung des BAT und tragen ebenfalls zur bräunlichen Farbe des Gewebes bei [34]. Dieser anatomische Aufbau dient zum einen dazu, den braunen Adipozyten Sauerstoff und Substrate zuzuführen und zum anderen die generierte Wärme über das Gefäßsystem dem restlichen Organismus zur Verfügung zu stellen [10, 24, 65]. Die Wärme, die im BAT produziert wird, wird über das Gefäßsystem zu den Organen des Organismus geleitet. Die zervikalen und axillären Areale können das Blut über das Gefäßsystem für den Kopf erwärmen, das perirenale BAT wärmt die Nieren. Dies kann durch direkte vaskuläre Verbindungen zwischen dem perirenenal BAT und den Nieren belegt werden [48]. Die Perfusion des Gewebes wird durch Kälte erhöht, was durch die Stimulation der Angiogenese durch das sympathische Nervensystem angetrieben wird [51]. Die thermogenetische Kapazität des Gewebes wird durch die Menge an braunen Adipozyten, der Dichte an Mitochondrien und der Menge an Thermogenin determiniert. Bei steigender thermogenetischer Nachfrage teilen und differenzieren sich die Präadipozyten, aber auch die Kapillaren und die Nervenenden expandieren, um den neuen Anforderungen zu genügen [10].

1.2. Detektion von BAT

Erst die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem Tracer ^{18}F -Fluordesoxyglukose (FDG) konnte BAT auch in Erwachsenen identifizieren, da dieses Gewebe metabolisch aktiv ist und dadurch das Radiopharmakon temporär aufnimmt und speichert [75] (Abbildung 3). Es nimmt während der PET/CT-Untersuchung temperatursensitiv FDG auf und kann somit für falsch positive Ergebnisse in onkologischen Untersuchungen verantwortlich sein, da es sich als intensive Anreicherung im PET-Bild darstellt [13, 65].



Abbildung 3: FDG-Anreicherung von metabolisch aktivem Gewebe (z.B. Gehirn, Herz, BAT, Tumoren, Metastasen) im PET/CT (schwarz); Die Pfeile deuten auf BAT: supraklavikulär, mediastinal, paravertebral und perirenal.

Insbesondere die Kombination von PET mit der Computertomographie (CT) als PET/CT konnte zeigen, dass es sich bei intensiven FDG-Anreicherungen in Gewebe mit fettäquivalenten Dichtewerten um stoffwechselaktives BAT handelt, was exemplarisch zweifelsfrei durch Biopsie nachgewiesen wurde [52, 75, 78]. Somit konnte die bisherige Lehrmeinung, BAT unterliege einer plötzlichen subtotalen Altersinvolution nach dem Kindesalter, widerlegt und gleichzeitig nachgewiesen werden, dass auch Erwachsene hauptsächlich im supraklavikulären und paravertebralen Bereich dieses metabolisch aktive Fettgewebe besitzen [15, 78].

In den folgenden Abbildungen (Abbildung 4 a-d) sind PET/CT-Untersuchungen von vier verschiedenen Patienten mit geringer, moderater und hoher Aktivität von BAT dokumentiert.

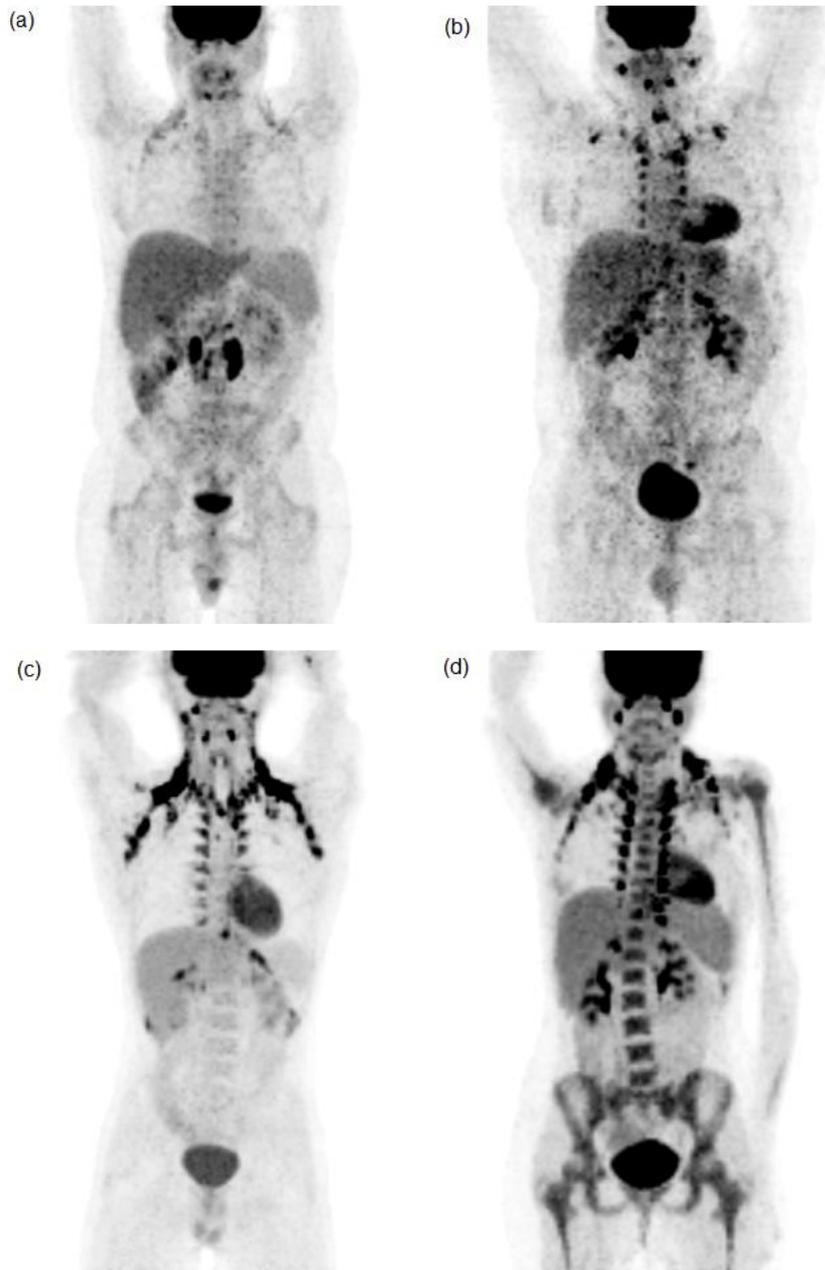


Abbildung 4a-d: (a) geringe und (b) moderate BAT-Aktivität. In Abbildung a ist die PET/CT-Untersuchung im MIP-Modus (Maximum Intensity Projection) eines 24-jährigen Patienten mit Hodenkarzinom zu sehen. Der Patient hat einen BMI von 26,7. Die Tageshöchsttemperatur des Tages hat 27,8 °C und die Tagestiefsttemperatur 20 °C in Tübingen betragen. Abbildung b zeigt die Untersuchung eines 42-jährigen Patienten mit Keimzelltumor. Der Patient hat einen BMI von

37. Die Tageshöchsttemperatur des Untersuchungstages lag in Tübingen bei 3,3 °C und die Tagestiefsttemperatur bei 0,8 °C. (c) und (d): Patienten mit hoher BAT-Aktivität. In Abbildung c ist die Untersuchung eines 18-jährigen Patienten mit Morbus Hodgkin, der einen BMI von 22,3 hat, zu sehen. Die Tageshöchsttemperatur von Tübingen des Untersuchungstages hat -2,9 °C betragen und die Tagestiefsttemperatur -4,8 °C. In Abb. d sieht man die Untersuchung einer 19-jährigen Patientin mit Nervenscheidentumor. Die Patientin hat einen BMI von 21,1. Die Tageshöchsttemperatur lag am Untersuchungstag in Tübingen bei 24,8 °C und die Tagestiefsttemperatur bei 16,1 °C.

Areale von BAT sind typischerweise bilateral und symmetrisch [3]. Daher wird die Anreicherung von FDG im PET/CT, vor allem auch aufgrund der fettäquivalenten Dichtewerte im CT selten mit Malignomen verwechselt, obwohl die supraklavikuläre Region bei manchen Tumorerkrankungen eine häufige Lokalisation für Lymphknotenmetastasen ist [1, 15, 52].

Wenn BAT allerdings an atypischen Lokalisationen wie im unteren Mediastinum, retroperitoneal, in der Hüfte, im Abdomen, im Becken oder in asymmetrischen Variationen auftritt, kann es als maligner Prozess fehlinterpretiert werden [1, 3, 13].

1.3. Technik der PET/CT

In den vergangenen Jahrzehnten stellte die CT den Goldstandard der radiologischen bildgebenden Verfahren in der Onkologie dar [61]. Je nach durchdrungenem Gewebe wie zum Beispiel Fett, Muskulatur oder Knochen wird die Strahlung verschieden stark geschwächt und es erfolgt eine Transformation der Strahlung in elektrische Signale. Anhand dieser Signale werden einzelne Schichtbilder erzeugt, die dann in drei unterschiedlichen Ebenen betrachtet werden können [40, 42]. Dichteunterschiede einzelner Gewebe werden mit Hilfe von Kontrastmittel deutlicher dargestellt [20].

Die PET wurde in den frühen 1970er Jahren entwickelt, aber erst in den 90er Jahren vermehrt in der onkologischen Diagnostik verwendet [53, 59]. Sie ist eine nuklearmedizinische, nicht-invasive, bildgebende Methode, die verschiedene radioaktive Marker, sogenannte Tracer, benutzt, um biologische

Eigenschaften von Geweben zu visualisieren und so deren funktionellen Status zu beurteilen [61]. Unterschiedliche biochemische Prozesse im menschlichen Körper wie der Stoffwechsel von Glukose, von Aminosäuren, von Phosphorlipiden und Liganden von Rezeptoren können dadurch dargestellt werden [43, 45]. Verschiedene Tracer finden dabei Anwendung, die spezifische Marker für unterschiedliche Tumoren darstellen können [52].

Positronenstrahler emittieren Positronen, die im durchstrahlten Gewebe mit Elektronen interagieren. Dabei werden sowohl das Positron als auch das Elektron vernichtet. Bei dieser Annihilation entstehen zwei Photonen, die eine Energie von 511 keV haben und sich in entgegengesetzte Richtungen bewegen. Diese Strahlung wird von Detektoren registriert, die zirkulär um den Patienten angebracht sind. Durch den Nachweis von jeweils zwei Photonen in zwei gegenüberliegenden Detektoren lässt sich auf die Lokalisation der Vernichtung des Positronen-Elektronen-Paares schließen. Schichtbilder können in transversaler, sagittaler und koronarer Ebene rekonstruiert werden [56].

Die Anatomie des Patienten wird allerdings nur grob über typische Organanreicherungen erfasst, somit ist die genaue Lokalisierung von Tumoren und Läsionen erschwert [44, 61]. Folglich war die Verwendung der PET als separates Verfahren nur limitiert nutzbar und musste meist mit CT-Untersuchungen der Patienten bezüglich der Anatomie verglichen und korreliert werden [61].

Eine Software-Fusion aus separat akquirierten CT- und PET-Bilddatensätzen diente vorübergehend dazu, die Vorteile beider Methoden zu vereinen, jedoch ergaben sich durch die zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführten Untersuchungen Einschränkungen, da sich der Patient nicht in derselben Lageposition befand und lagevariable Organe nicht zur Deckungsgleichheit gebracht werden konnten [64, 79].

Im Jahr 2001 wurde das erste Hybridgerät aus PET mit integrierter CT von Townsend und Cherry in den klinischen Alltag eingeführt [8, 72]. Es vereint beide Untersuchungstechniken, die in minimalem zeitlichen Abstand direkt hintereinander durchgeführt werden [43]. Die Patienten bleiben dabei in derselben Lageposition und die Fusion wird bereits auf Geräteebene präzise

durchgeführt. Dadurch wird eine Fusionsbildgebung ermöglicht, bei der beide Untersuchungen während nur einer Sitzung erfolgen [9]. Nach der Rekonstruktion werden die anatomisch präzisen Bilder der CT mit den funktionellen Bildern der PET softwaregesteuert übereinander gelagert, um eine genaue Lokalisation von hypermetabolischen Regionen zu erfassen. Klinische Studien belegen, dass diese Hardware-Bildfusion zu einer Verbesserung der diagnostischen Zuverlässigkeit geführt hat [43]. Die CT liefert die anatomischen Details, wohingegen die PET die funktionellen und metabolischen Informationen beiträgt [33]. Somit lassen sich die Schwächen der Einzelmethoden reduzieren und die Kombination von CT und PET resultiert in einer höheren Spezifität und Sensitivität als beide Methoden allein [45]. Einen Nachteil stellen metallische dentale Arbeiten im Mund des Patienten dar, die zu CT-Artefakten und konsekutiv auch zu Artefakten der PET im kombinierten Verfahren führen können und die Aussagekraft im Kopf-Hals-Bereich einschränken [61].

Diese Kombination aus nuklearmedizinischer und röntgenologischer Technik dient in der Onkologie zur Tumordiagnostik, zum Tumor-Staging, zum Überwachen und Beurteilen einer Therapie und deren Ansprechen und der Planung von Radiotherapien [30, 54, 61].

1.3.1. ^{18}F -Fluordesoxyglukose als Tracer

Der am häufigsten verwendete Tracer ist die radioaktive ^{18}F -Fluordesoxyglukose (FDG) [45]. Dieses Radiopharmakon ist ein Analogon der Glukose. Die OH-Gruppe an Position C₂ der Desoxy-D-Glukose wird hierbei durch das radioaktive ^{18}F substituiert [54]. Die Entwicklung und Verwendung dieses Tracers basiert auf der Beobachtung, dass maligne entartete Zellen eine erhöhte glykolytische Rate und eine gesteigerte zelluläre Glukoseaufnahme aufweisen. Um diesen biochemischen Prozess zu visualisieren, wird die radioaktive Glukose intravenös injiziert. Mit den Glukosetransportern GLUT 1 und 4 wird sie vom Plasma in die Gewebszellen transportiert [54]. Nach Eintritt in die Zelle wird sie dort enzymatisch über die Hexokinase zu

Fluordesoxyglukose-6-Phosphat phosphoryliert und kann nicht weiter metabolisiert werden, so dass sie sich intrazellulär anreichert [45, 54]. Durch diesen Prozess kann FDG zur Quantifizierung von Glukose-Stoffwechselraten verwendet werden [61]. FDG hat eine kurze Halbwertszeit von 109 Minuten [54]. Es ist kein tumorspezifisches Agens und wird in verschiedenen physiologisch stoffwechselaktiven Geweben und Organen sowie bei Entzündungen akkumuliert, was eine Interpretation der Aufnahme erschweren kann, wenn sich ein Neoplasma in der Nähe eines solchen Gewebes befindet [17, 45].

1.4. Fragestellung der Arbeit

Insbesondere in der westlichen Welt, nimmt die Übergewichtsrate nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern stetig zu. Es besteht daher besonderes Interesse an der Fragestellung, ob aktives BAT, mit seiner herausragenden Funktion, Energie zu verwenden und konsekutiv zum Abbau pathologisch überschüssigen weißen Fettes beizutragen, zur Prävention und Behandlung von Übergewicht, Stoffwechselerkrankungen wie dem metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus und deren Folgeerkrankungen genutzt werden kann. Voraussetzung hierfür ist eine Bestandsaufnahme zum Vorhandensein von BAT in der Erwachsenenpopulation und möglichen Einflussfaktoren. Diesem Ziel dient diese Studie. Im Einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Häufigkeit von aktivem BAT in einem Kollektiv mehrheitlich onkologischer Patienten, die mittels FDG-PET/CT untersucht wurden?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Präsenz von aktivem BAT und dem Alter?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Präsenz von aktivem BAT und dem Geschlecht?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Präsenz von aktivem BAT und dem Body-Mass-Index (BMI)?

5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Präsenz von aktivem BAT und dem Blutglukosespiegel?
6. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Präsenz von aktivem BAT und der Umgebungstemperatur zum Untersuchungszeitpunkt?
7. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Präsenz von aktivem BAT und bestimmten Grunderkrankungen der onkologischen Patienten?

2. Material und Methodik

2.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 4852 konsekutive PET/CT-Untersuchungen retrospektiv ausgewertet. Es handelt sich ausschließlich um PET/CT-Untersuchungen mit dem Tracer FDG, die im Zeitraum von August 2004 bis September 2009 am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt worden sind. Das Patientenkollektiv stammt hauptsächlich aus der Onkologie, zu den zahlreichen klinischen Indikationen zählen die Suche nach einem Primärtumor, das Staging eines Tumors, die Therapieevaluation und die Rezidivdiagnostik verschiedener Karzinome.

Eine Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur retrospektiven Auswertung der Patientendaten liegt vor. Der PET/CT-Untersuchung haben die Patienten mit ihrer Unterschrift zugestimmt, ebenso zur wissenschaftlichen Auswertung, in der die persönlichen und medizinischen Daten der Patienten in pseudonymisierter Form in die retrospektive Auswertung eingeflossen sind.

2.2. Ausschlusskriterien

Alle Untersuchungen, bei denen andere Tracer als FDG z.B. ^{68}Ga -DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid, ^{11}C -Cholin, ^{18}F -Fluorthymidin oder ^{18}F -Fluoromisonidazol Anwendung fanden, wurden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da sich diese Tracer nicht wie das radioaktive FDG spezifisch in Glukosestoffwechselaktiven Geweben anlagern und somit keine Marker zur Evaluation von BAT sind. Ebenso wurden alle Untersuchungen ausgeschlossen, bei denen ausschließlich eine Teilkörperuntersuchung ohne Einbeziehung der Thoraxregion stattgefunden hat.

2.3. Methodik der PET/CT-Untersuchung

Vor der Untersuchung haben die Patienten eine Nüchternzeit von mindestens 6 Stunden einzuhalten. Von dem Zeitpunkt, bei dem die Patienten das Klinikum

betreten bis zum Beginn der PET/CT-Untersuchung, vergehen etwa zwei Stunden. Sowohl der Wartebereich als auch die Untersuchungsräume des PET/CT sind klimatisiert bei einer Raumtemperatur von 22 °C. Nach ärztlicher Aufklärung und schriftlicher Zustimmung des Patienten zur Untersuchung wird der Blutzuckerwert bestimmt. Anschließend wird der Radiotracer intravenös appliziert und danach beginnt die einstündige Aufnahmezeit des radioaktiven Materials, die zur Verteilung der radioaktiven Glukose im Körper des Patienten dient. Eine ruhige und entspannte Position des Patienten und eine angenehme Umgebungstemperatur sind unabdingbar, um ungewollte Glukoseanreicherungen in der Muskulatur durch Anspannung und Kälte zu vermeiden. Nach der Uptake-Phase erfolgt die sequentielle PET/CT-Untersuchung mit dem Siemens Biograph 16 Hi-Rez (Siemens Healthineers), das ein 16-Zeilen-Spiral-CT mit einem auf Lutetium-Oxyorthosilikat (LSO)-Kristallen basierenden PET-Scanner kombiniert. Zunächst wird die CT in Standardtechnik, überwiegend nach Applikation von i.v. und oraler Kontrastmittelgabe durchgeführt, im direkten Anschluss erfolgt der PET-Scan mit einer Emissionszeit pro Bettposition von 2-4 min. Die 3D-Rekonstruktion und Fusionierung der PET- und der CT-Bilder erfolgt im Anschluss durch eine firmeneigene Software (Siemens True D Multimodality Workstation, Siemens Healthineers, Germany). Die Befundung aller PET/CT-Untersuchungen ist zeitnah gemeinsam von einem Radiologen und einem Nuklearmediziner des Universitätsklinikums Tübingen erfolgt.

2.4. Methodik der Studiauswertung

Im Rahmen der retrospektiven Studie sind alle PET/CT-Untersuchungen nach Anwendung der Ausschlusskriterien (n = 4852) an der Siemens True D Multimodality Workstation ausgewertet worden. Die visuelle Erkennung und Bewertung von aktiviertem BAT erfolgte rein visuell im dichotomen Verfahren (BAT positiv/BAT negativ) auf Basis der MIP-(Maximum Intensity Projection)-Rekonstruktionen. Als BAT wurde Gewebe definiert, das bilateral an den typischen Lokalisationen zervikal, supraklavikulär, mediastinal, paravertebral

und/oder perirenal lokalisiert war und eine intensive FDG-Anreicherung im PET sowie korrelierende fettige (=negative) Dichtewerten im CT aufwies (siehe Abbildung 3). Inaktives BAT kann im PET/CT nicht visualisiert werden, da es keinen FDG-Uptake aufweist und im CT nicht vom weißen Fett differenziert werden kann. Im Rahmen der Auswertung wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: zum einen in die Gruppe der Patienten mit aktivem BAT (BAT positiv) und zum anderen in die Gruppe der Patienten ohne aktives BAT (BAT negativ).

2.5. Erhebung anthropometrischer, laborchemischer und meteorologischer Daten

Anthropometrische und laborchemische Daten der Patienten wie das Geschlecht, das Alter, die Körpergröße, das Körpergewicht, der BMI, der TSH-Wert, der Blutglukosespiegel und die Grunderkrankung sind aus dem Radiologie-Informationssystem, dem Klinik-Informationssystem und den im PET/CT geführten Patientenakten entnommen worden. Blutzuckerspiegel und TSH-Wert waren nur bei einem Teil der Patienten elektronisch verfügbar. Zur Analyse der Temperatur ist die Mittelwert-Außentemperatur von Tübingen am Untersuchungstag herangezogen worden. Diese Information ist vom Wetterdienst (Meteomedia AG, Appenzell) bezogen worden und stammt aus der Wetterstation Tübingen mit den Koordinaten: Breite 48,52°, Länge 9,07° und Höhe 390 m. Die Registrierung der Tageshöchst-, Tagestiefst- und Tagesdurchschnittstemperaturen dient zur Analyse der Korrelation zwischen der Außentemperatur und der Aktivität von BAT.

2.6. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgt mit der Software JMP in Version 9.0.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Es sind Mittelwerte und Standard-Abweichung berechnet worden, sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Gruppen der BAT positiven und BAT negativen Patienten. Mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests ist berechnet worden, ob es signifikante

Unterschiede der BAT-Häufigkeiten in Bezug zum Alter, zur Körpergröße, zum Körpergewicht, zum BMI, zum TSH-Wert, zum Blutglukosewert, zur Grunderkrankung und zur Außentemperatur gibt und mit Hilfe des Fisher exact Tests in Bezug zum Geschlecht. Die bewerteten Parameter sind in Quartile zerlegt und mittels Kontingenzanalyse nach BAT positiven und BAT negativen Patienten analysiert und Signifikanzen mittels Chi-Quadrat-Test berechnet worden. P-Werte $\leq 0,05$ sind als signifikant, $\leq 0,01$ als hochsignifikant gewertet worden. Zusätzlich ist mit Hilfe des Likelihood-Quotienten-Tests in einer multivariaten logistischen Regression der unabhängige Einfluss von Alter, Geschlecht, BMI und Mittelwerttemperatur im Gesamtkollektiv und Blutzucker und TSH-Wert in der Patientengruppe, für die diese Daten verfügbar waren, berechnet worden.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Von August 2004 bis September 2009 sind 4852 FDG-PET/CT-Untersuchungen am Universitätsklinikum in Tübingen durchgeführt worden, die in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden.

Von den insgesamt 4852 PET/CT-Scans sind 1172 Untersuchungen ausgeschlossen worden, die Mehrfachuntersuchungen darstellen. Es ist nur die jeweils chronologisch erste Untersuchung in der Studie berücksichtigt worden, um einen Bias durch Mehrfachuntersuchungen der gleichen Patienten zu vermeiden. Die Häufigkeit der Untersuchungen ist nicht signifikant für das Vorhandensein von BAT ($p = 0,707$) und somit wird die Wahrscheinlichkeit, aktives BAT nachzuweisen, nicht durch häufige Untersuchungen erhöht. Zusätzlich sind 461 PET/CT-Untersuchungen mit einer Uptakezeit von kleiner als 55 Minuten und größer als 70 Minuten ausgeschlossen worden, da der Einfluss der FDG-Dynamik auf BAT keiner zu großen Schwankungsbreite unterliegen sollte. In die finale Auswertung dieser Arbeit wurden demnach 3219 PET/CT-Untersuchungen eingeschlossen (Abbildung 5).

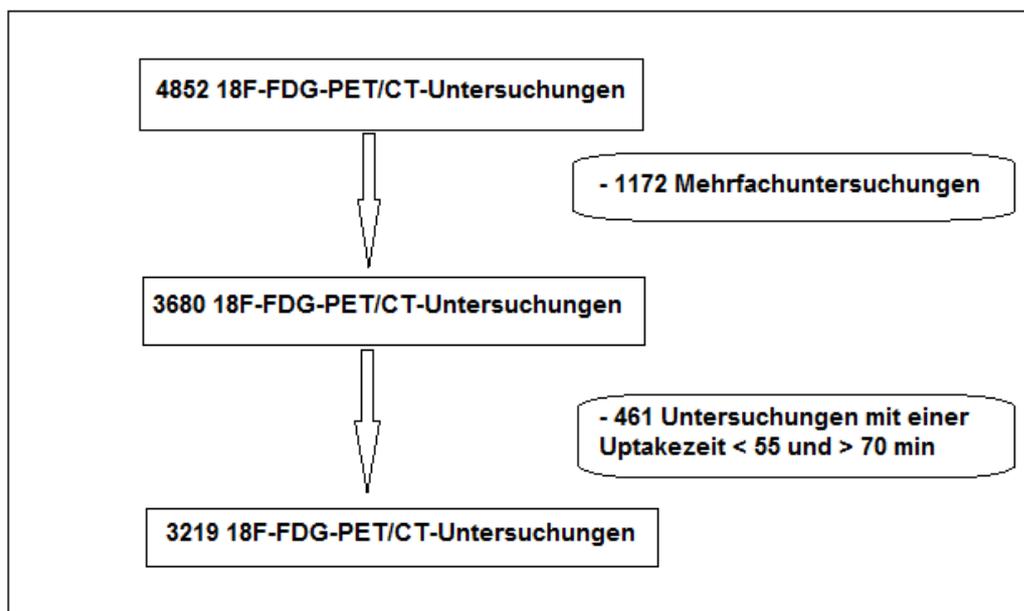


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Erstellung des Patientenkollektivs mit Ausschlusskriterien.

Der Mittelwertwert und die Standardabweichung der Uptake-Zeit vom Gesamtkollektiv liegt bei 60 Minuten \pm 3,1 Minuten. 53 % aller Patienten haben eine Uptake-Zeit von genau 60 Minuten wie klinisch für einen optimalen Untersuchungsablauf vorgesehen. Der Mittelwert der BAT negativen Gruppe beträgt 60 Minuten \pm 3,1 Minuten und der Mittelwert der BAT positiven Gruppe beträgt 59,4 Minuten \pm 3,0 Minuten. Bezüglich der Uptake-Zeit ist zwar ein statistisch signifikanter, klinisch jedoch nicht relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorhanden ($p = 0,0098$).

3.1.1. Prävalenz von BAT

Bei 3041 Patienten gibt es keinen Hinweis auf BAT, was einem prozentualen Anteil von 94,5 % entspricht. Dagegen weisen 178 Patienten aktives BAT auf, was einem Gesamtanteil von 5,5 % entspricht (Abbildung 6).

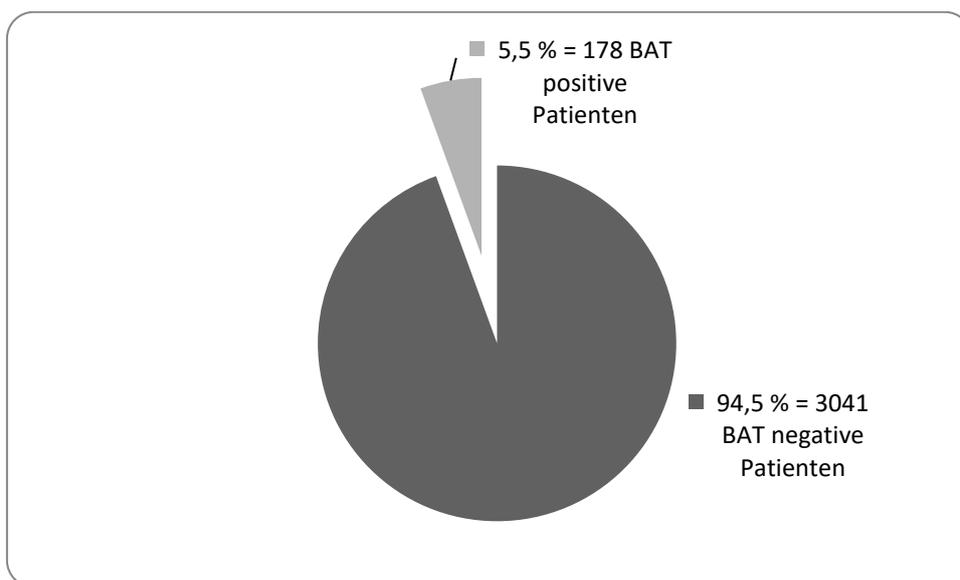


Abbildung 6: Verteilung von BAT im Patientenkollektiv ($n = 3219$).

3.1.2. Häufigkeit von BAT bei verschiedenen Grunderkrankungen

Insgesamt liegen im Patientenkollektiv verschiedene, überwiegend onkologische Grunderkrankungen vor, die Anlass für die PET/CT-Untersuchung

gewesen sind. Der Anteil der nichtonkologischen PET/CT-Indikationen (z.B. Entzündungen) betrug im Studienkollektiv lediglich 10 %. Die verschiedenen Primärtumoren wurden zu 17 Haupterkrankungsgruppen zusammengefasst in Prostata-Karzinom (< 1 %), Leber-Karzinom (< 1 %), Pankreas-Karzinom (1 %), Tumoren der harnabführenden Wege (1 %), Magen-Karzinom (1 %), Tumoren der männlichen Geschlechtsorgane (3 %), gynäkologische Tumoren (3 %), Ösophagus-Karzinom (4 %), Mamma-Karzinom (4 %), Morbus Hodgkin (5 %), Schilddrüsen-Karzinom (6 %), Kopf-Hals-Tumoren (8 %), Non-Hodgkin-Lymphome (10 %), Melanome (11 %), Tumoren des Verdauungstraktes (11 %), Bronchialtumoren (12 %) und sonstige Tumoren (12 %) (Tabelle 2). Auffällig ist die Häufung der BAT positiven Patienten bei Morbus Hodgkin mit 15,3 %. Bei den männlichen Patienten sind 13 % der Patienten mit Morbus Hodgkin BAT positiv und bei den weiblichen Patienten sind 19 % BAT positiv. Des Weiteren zeigt sich eine Häufung mit 12,6 % BAT positiven Patientinnen mit Mamma-Karzinom und mit 11,4 % BAT positiven Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren.

Erkrankungen	Gesamtzahl	Anzahl BAT negative Patienten	Anzahl (und prozentuale Häufigkeit) BAT positive Patienten
Prostata-Karzinom	7	7	0
Leber-Karzinom	8	8	0
Pankreas-Karzinom	33	31	2 (6,1 %)
Tumoren der harn-abführenden Wege	35	34	1 (2,9 %)
Magen-Karzinom	41	40	1 (2,4 %)
Tumoren der männlichen Geschlechtsorgane	137	128	9 (6,6 %)
Gynäkologische Tumoren	140	124	16 (11,4 %)
Ösophagus-Karzinom	189	184	5 (2,6 %)
Mamma-Karzinom	207	181	26 (12,6 %)
Morbus Hodgkin	235	199	36 (15,3 %)
Schilddrüsen-Karzinom	268	254	14 (5,2 %)
Kopf-Hals-Tumoren	397	387	10 (2,5 %)
Non-Hodgkin-Lymphome	469	445	24 (5,1 %)
Melanom	512	485	27 (5,3 %)
Tumoren des Verdauungstrakts	515	493	22 (4,3 %)
Bronchialtumoren	585	573	12 (2,1 %)
Sonstige Tumoren	597	562	35 (5,9 %)
Entzündliche Veränderungen	477	454	23 (4,8 %)

Tabelle 2: Grunderkrankungen im Gesamtkollektiv (n = 4852) und die Häufigkeit der BAT negativen und BAT positiven Patienten.

3.2. Ergebnisse anthropometrischer, laborchemischer und meteorologischer Daten

Im Folgenden werden die Patienten des Gesamtkollektivs als auch die zwei Patientengruppen BAT positiv und BAT negativ charakterisiert und die Unterschiede bezüglich der anthropometrischen Daten herausgestellt.

3.2.1. Alter

Der jüngste Patient ist drei Jahre alt, während der älteste Patient 88 Jahre alt ist. In der unten stehenden Graphik (Abbildung 7) ist die Altersverteilung visuell dargestellt und zeigt eine Häufung von Patienten zwischen 50 und 70 Jahren.

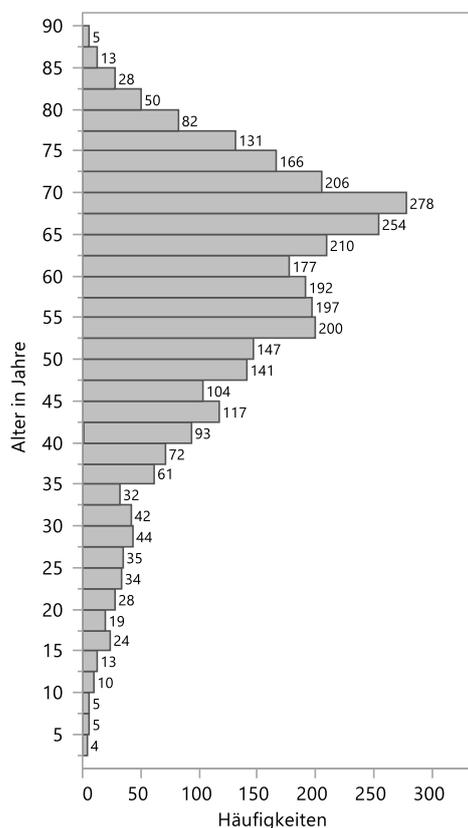


Abbildung 7: Altersverteilung im Patientenkollektiv (n = 3219).

Das Alter der BAT negativen Patienten reicht von 3,7 bis 88,8 Jahren (Abbildung 8 a). Der jüngste BAT positive Patient ist 5,2 Jahre alt und der

älteste BAT positive ist 82,8 Jahre alt (Abbildung 8 b). Bei den BAT positiven Patienten zeigt sich eine Häufung in den jüngeren Lebensdekaden, die im Patientenkollektiv weniger vertreten sind.

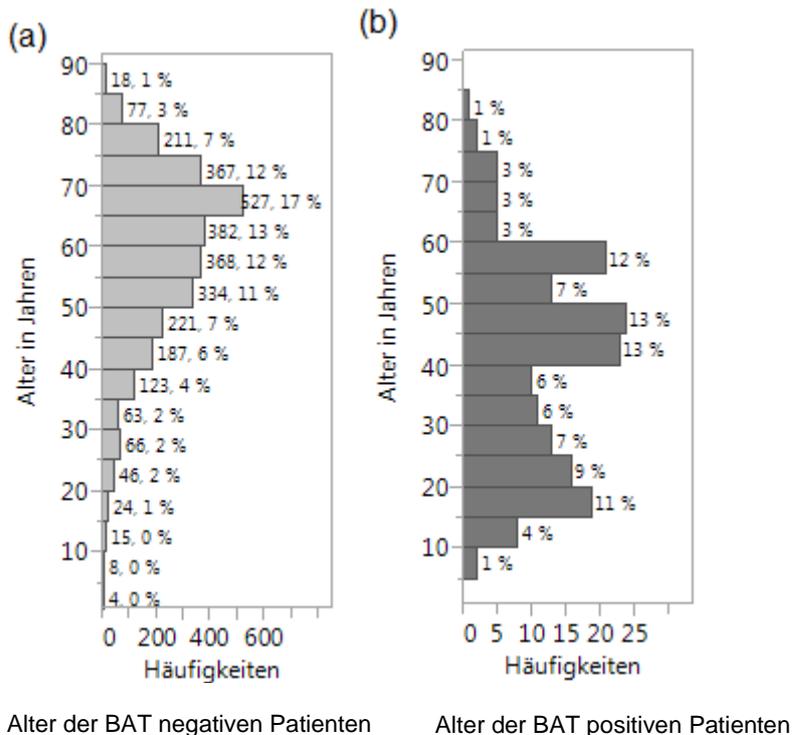


Abbildung 8 a und b: Altersverteilung der BAT negativen (a) und BAT positiven Patienten (b).

Das Durchschnittsalter aller Patienten beträgt 57,4 Jahre \pm 15,5 Jahre. Das Durchschnittsalter der BAT negativen Patienten liegt bei 58,4 Jahren \pm 14,8 Jahre. Im Vergleich dazu liegt das Durchschnittsalter der BAT positiven Patienten bei 40,2 Jahren \pm 17,1 Jahre und ist somit hochsignifikant niedriger ($p < 0,0001$).

Bei einer Aufteilung der 3219 Patienten in Quartile (Abbildung 9 und Tabelle 3) wird ersichtlich, dass das untere Quartil zum einen von 3,7 bis 48,5 Jahren reicht und somit mit einer Altersdifferenz von 44,8 Jahren die größte Spannbreite hat. Zum anderen fällt auf, dass sich die meisten BAT positiven Patienten in diesem Quartil befinden. 122 der 178 BAT positiven Patienten, entsprechend 68,5%, werden zur Gruppe des unteren Altersquartils gerechnet. Das zweite Quartil reicht von 48,5 bis 59,8 Jahren und beherbergt 37 der 178 BAT positiven Patienten. Das entspricht 20,8 % der BAT positiven Patienten.

Das dritte Quartil reicht von 59,8 bis zu 68,9 Jahren und es gibt insgesamt 10 BAT positive Patienten. Das entspricht 5,6 % der BAT positiven Patienten. Das obere Quartil reicht von 68,9 bis 88,8 Jahren und 9 Patienten in diesem Quartil sind BAT positiv, was einem Anteil von 5,1 % der BAT positiven Patienten entspricht. Auffällig ist, dass die BAT positive Patientengruppe zwar ähnliche absolute Grenzwerte aufweist wie die BAT negative Gruppe, aber deutlich geringere Quartilgrenzen hat.

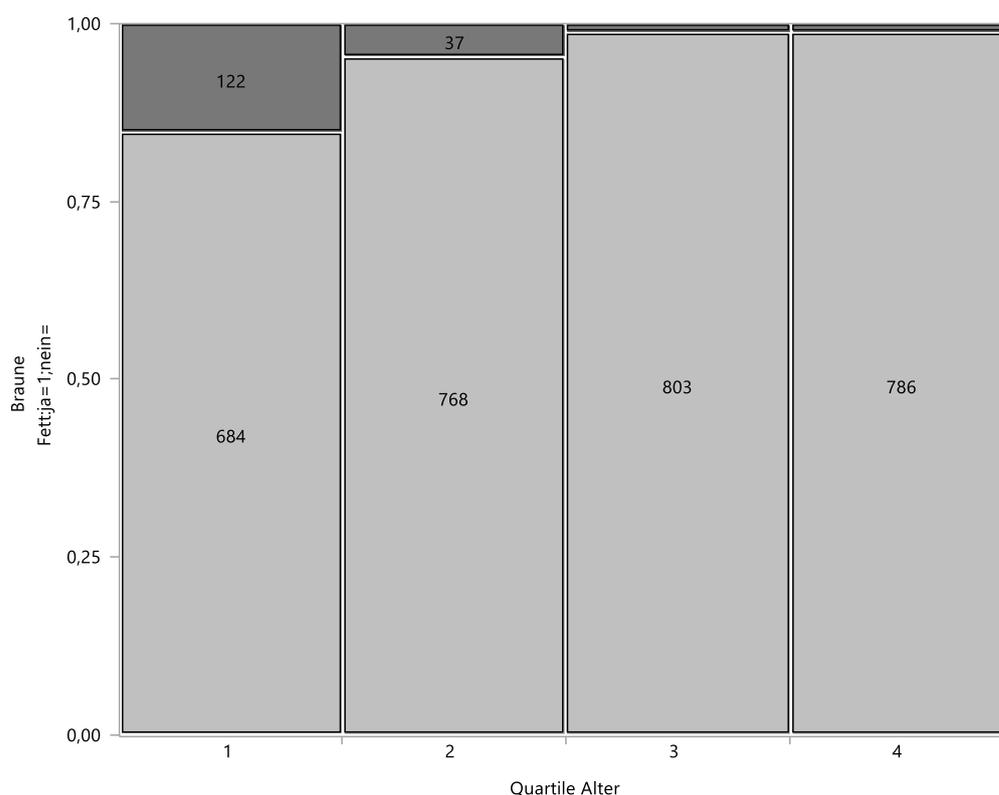


Abbildung 9: Altersquartile. Der dunkelgraue Bereich zeigt, wie viele Patienten des Quartils BAT positiv sind, die hellgrauen Bereiche stehen für die BAT negativen Patienten.

Quartil	Anzahl der BAT pos. Pat.	Alter in Jahren
1	122	3,7 – 48,5
2	37	48,5 – 59,8
3	10	59,8 – 68,9
4	9	68,9 – 88,8

Tabelle 3: Anzahl der BAT positiven Patienten und die jeweilige Altersbegrenzung in den Altersquartilen.

3.2.2. Geschlecht

Im Studienkollektiv sind 44 % der 3219 Patienten weiblich (n = 1416) und 56 % der Patienten männlich (n = 1803) (Abbildung 10).

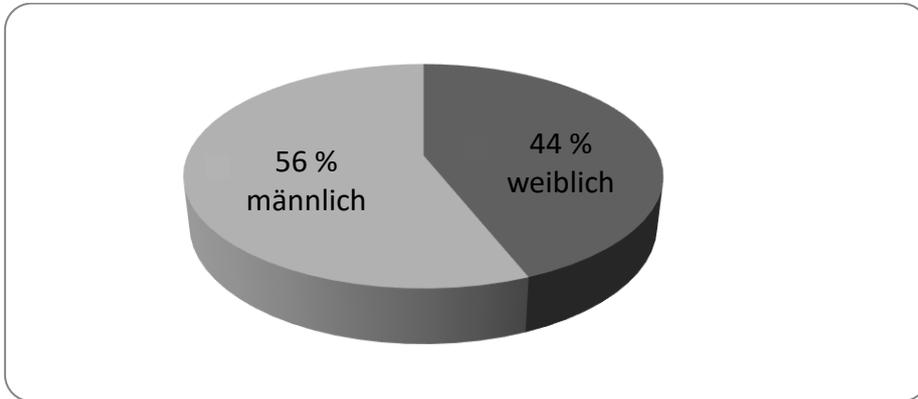


Abbildung 10: Geschlechterverteilung aller Patienten (n = 3219).

Bei den BAT negativen Patienten überwiegen leicht die männlichen Patienten mit 57 % gegenüber den weiblichen mit 43 % (Abbildung 11 a). Bei den BAT positiven Patienten sind 67 % (n = 119) weiblich und 33 % (n = 59) männlich (Abbildung 11 b). Es haben demnach 59 der 1803 männlichen Patienten aktives BAT. Das sind 3,3 % aller Männer und entspricht einem Gesamtanteil von 1,8 %. Bei den weiblichen Patienten haben von 1416 Frauen 119 aktives BAT. Das sind 8,4 % aller Frauen und entspricht 3,7% des Patientenkollektivs. Diese Verteilung zwischen den Geschlechtern ist hochsignifikant ($p < 0,0001$).

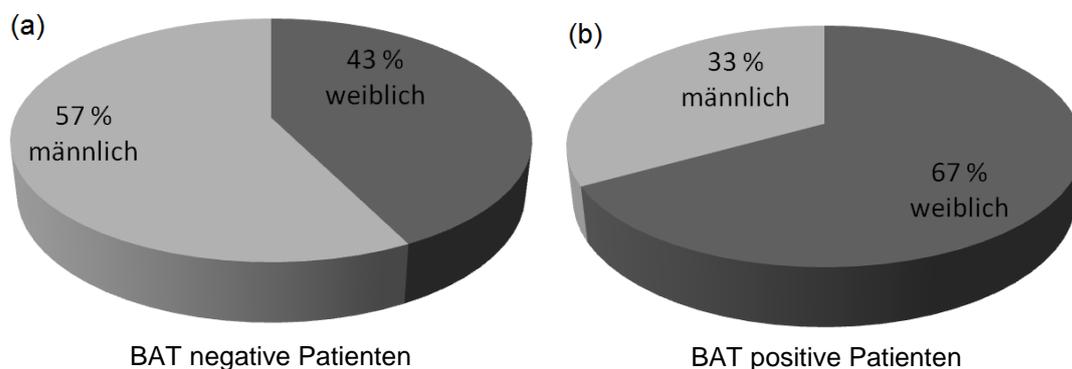


Abbildung 11 a und b: Geschlechterverteilung in Abhängigkeit vom Vorhandensein von aktivem BAT. Abb. a zeigt die Geschlechterverteilung bei BAT negativen Patienten, Abb. b bei BAT positiven Patienten.

Des Weiteren fällt auf, dass männliche BAT positive Patienten in der Regel jünger sind als weibliche BAT positive Patientinnen (Abbildung 12).

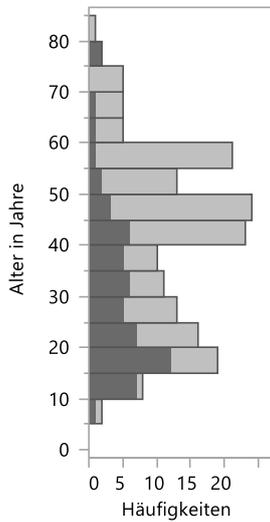


Abbildung 12: Altersverteilung bei BAT positiven Männern und Frauen. Männliche Patienten dunkelgrau, weibliche Patienten hellgrau.

3.2.3. Größe

Die Größe aller Patienten liegt zwischen 0,96 m und 2,03 m. Die Durchschnittsgröße beträgt $1,70 \text{ m} \pm 0,1 \text{ m}$. In Abbildung 13 ist erkennbar, dass Frauen in der Regel kleiner sind als Männer.

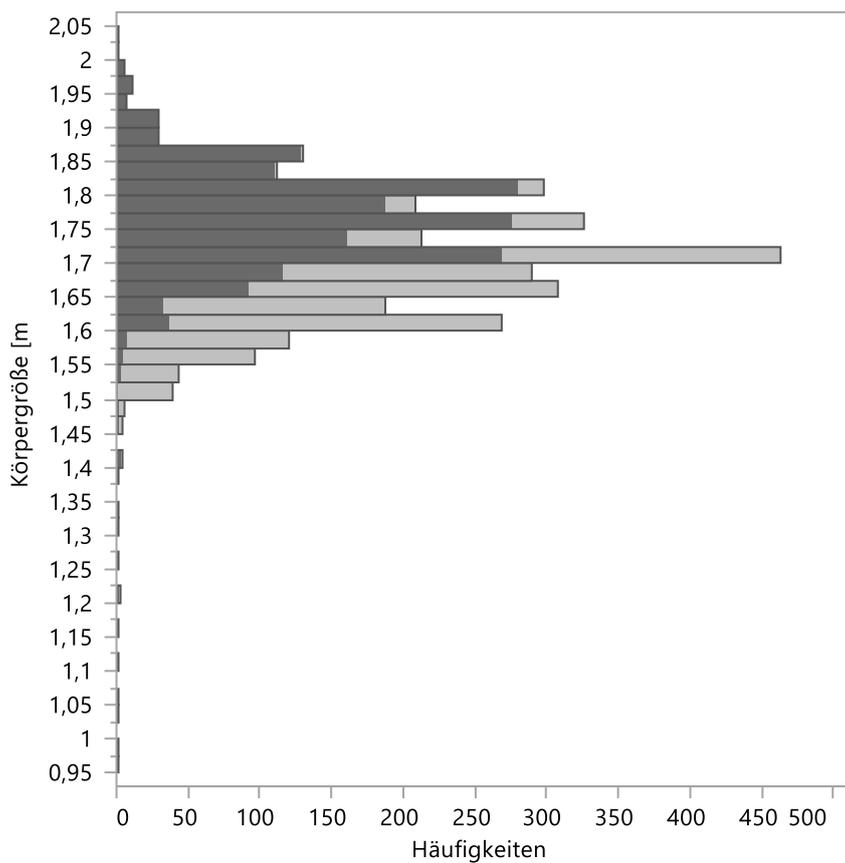


Abbildung 13: Körpergröße der untersuchten Patienten. Dunkelgrau: männliche Patienten, hellgrau: weibliche Patienten.

Die Körpergröße der BAT negativen Patienten reicht von 0,96 m bis 2,03 m. Die Durchschnittsgröße beträgt 1,71 m \pm 0,1 m (Abbildung 14 a). Die Körpergröße der BAT positiven Patienten beginnt bei einem Minimum von 1,04 m und endet bei einem Maximum von 2,0 m (Abbildung 14 b). Die durchschnittliche Körpergröße der BAT positiven Patienten beträgt 1,68 m \pm 0,1 m und liegt somit unter der Durchschnittsgröße der BAT negativen Patienten. Es zeigt sich, dass dieser Unterschied hochsignifikant ist ($p < 0,0001$). Die Quartilgrenzen sind ebenfalls niedriger als bei den BAT negativen Patienten.

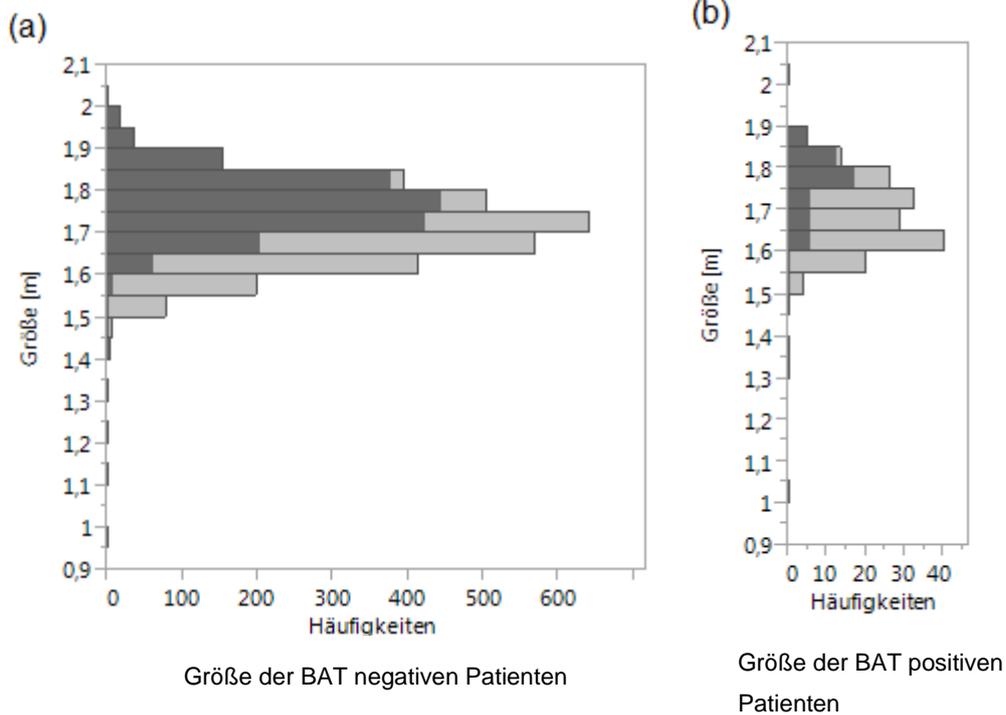


Abbildung 14 a und b: Körpergröße. Abb. a zeigt die Verteilung der Körpergröße bei BAT negativen Patienten, Abb. b bei BAT positiven Patienten. Dunkelgrau: männlich, hellgrau: weiblich.

3.2.4. Körpergewicht

Das Körpergewicht aller 3219 Patienten liegt zwischen 14 kg und 160 kg. Das Durchschnittsgewicht beträgt $74,2 \text{ kg} \pm 16,2 \text{ kg}$. In Abbildung 15 zeigt sich, dass Frauen in der Regel weniger wiegen als Männer, beziehungsweise dass es weniger Frauen als Männer mit hohem Gewicht gibt.

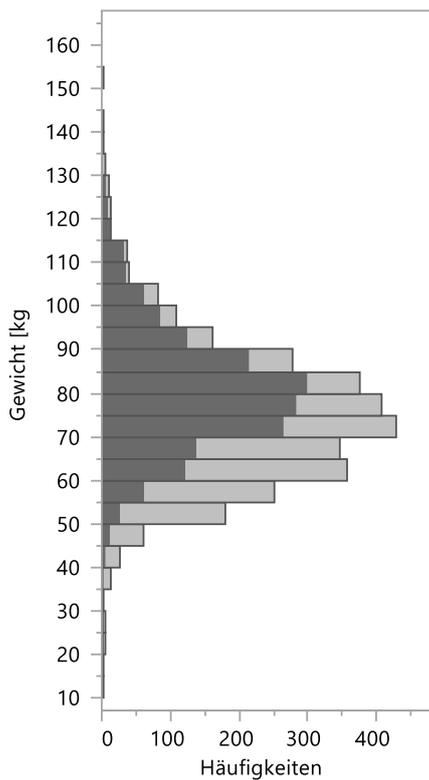


Abbildung 15: Gewicht aller Patienten. Dunkelgrau: männlich, hellgrau: weiblich. Weibliche Patienten wiegen durchschnittlich weniger als männliche.

Das Gewicht der BAT negativen Patienten reicht von 14 kg bis 160 kg, während das Gewicht der BAT positiven Patienten von 18 kg bis 120 kg reicht. Das Durchschnittsgewicht der BAT negativen Patienten liegt bei $74,8 \text{ kg} \pm 16,1 \text{ kg}$ und das der BAT positiven Patienten bei $63,2 \text{ kg} \pm 13,5 \text{ kg}$. Es ist hochsignifikant geringer als das der BAT negativen Patienten (um $11,6 \text{ kg}$, $p < 0,0001$) (Abbildung 16).

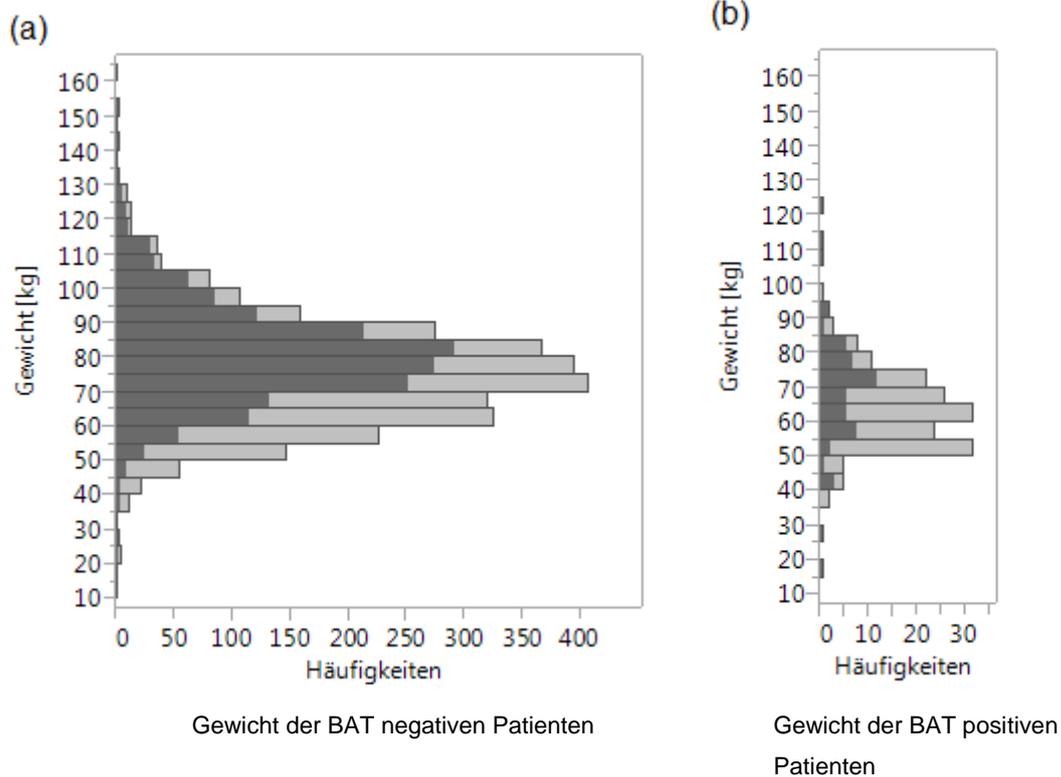


Abbildung 16 a und b: Gewicht der Patienten. Abb. a zeigt die Gewichtsverteilung bei den BAT negativen Patienten, Abb. b die Verteilung bei den BAT positiven Patienten. Dunkelgrau: männliche Patienten, hellgrau: weibliche Patienten.

3.2.5. Body-Mass-Index (BMI)

Die Spannweite des BMI des Patientenkollektivs reicht von 12,2 bis 50,7 (Abbildung 17). Der durchschnittliche BMI liegt bei $25,3 \pm 4,8$.

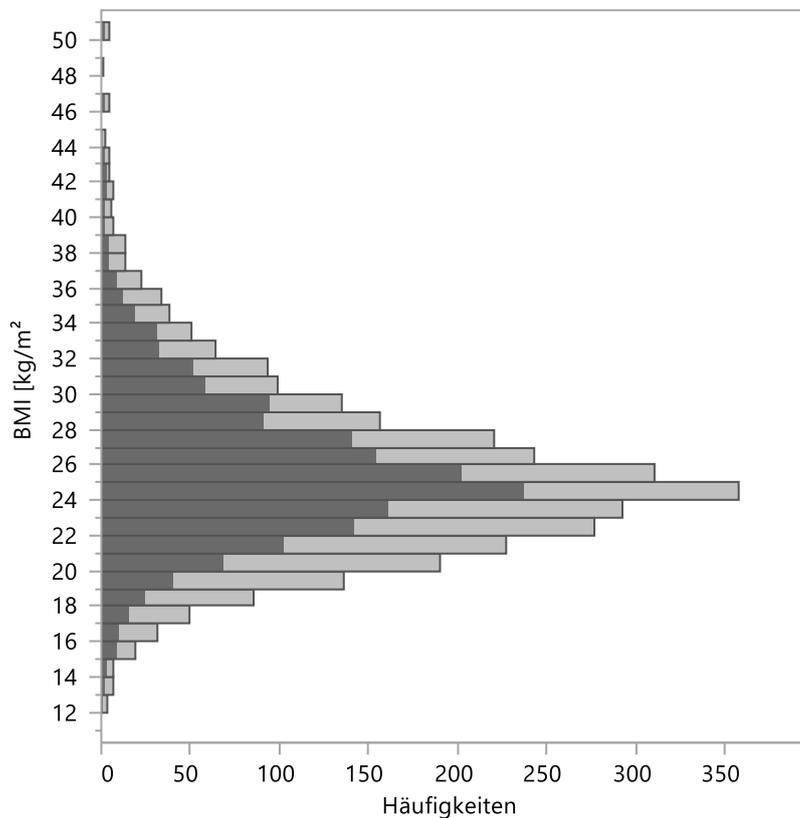


Abbildung 17: BMI-Werte aller 3219 Patienten. Dunkelgrau: männlich, hellgrau: weiblich.

Die BMI-Werte bei den BAT negativen Patienten reichen von 12,2 bis 50,7 (Abbildung 18 a). Der Durchschnittswert beträgt $25,5 \pm 4,8$. Die Quartilgrenzen liegen bei 22,3, bei 24,9 und bei 27,9.

Die Werte der BAT positiven Patienten liegen deutlich darunter. Sie reichen von 14,0 bis 37,0 (Abbildung 18 b). Der Durchschnittswert ist mit $22,3 \pm 3,6$ signifikant geringer als der Wert bei den BAT negativen Patienten ($25,5$; $p < 0,0001$). Die Quartilgrenzen liegen bei 19,9, bei 22 und bei 23,9.

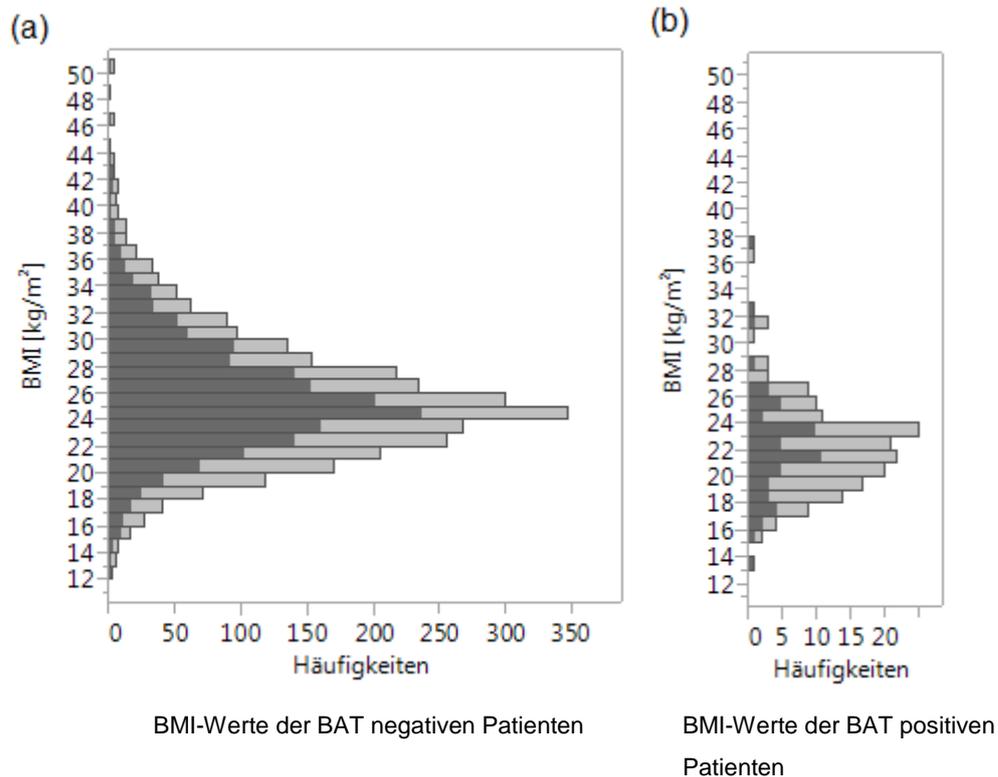


Abbildung 18 a und b: BMI. In Abb. a sind die BMI-Werte der BAT negativen Patienten zu sehen, in Abb. b die Werte der BAT positiven Patienten. Dunkelgrau: männlich, hellgrau: weiblich.

Mit zunehmendem BMI sinkt die Anzahl der BAT positiven Patienten. Im unteren Quartil, das von 12,2 bis 22,1 reicht, sind 93 Patienten BAT positiv. Bei 178 BAT positiven Patienten entspricht das einem Anteil von 52,2 % der Patienten im unteren Quartil. Im zweiten Quartil, das von 22,1 bis 24,8 reicht, sind 50 Patienten BAT positiv (28,1 % der BAT positiven Patienten). Im dritten Quartil, mit einem BMI von 24,8 bis 27,8, sind 24 Patienten BAT positiv (13,5 %). Im oberen Quartil, das von 27,8 bis 50,7 reicht, sinkt die Anzahl der BAT positiven Patienten auf 11 Patienten, was einem Anteil von 6,2 % aller BAT positiven Patienten entspricht (Abbildung 19 und Tabelle 4).

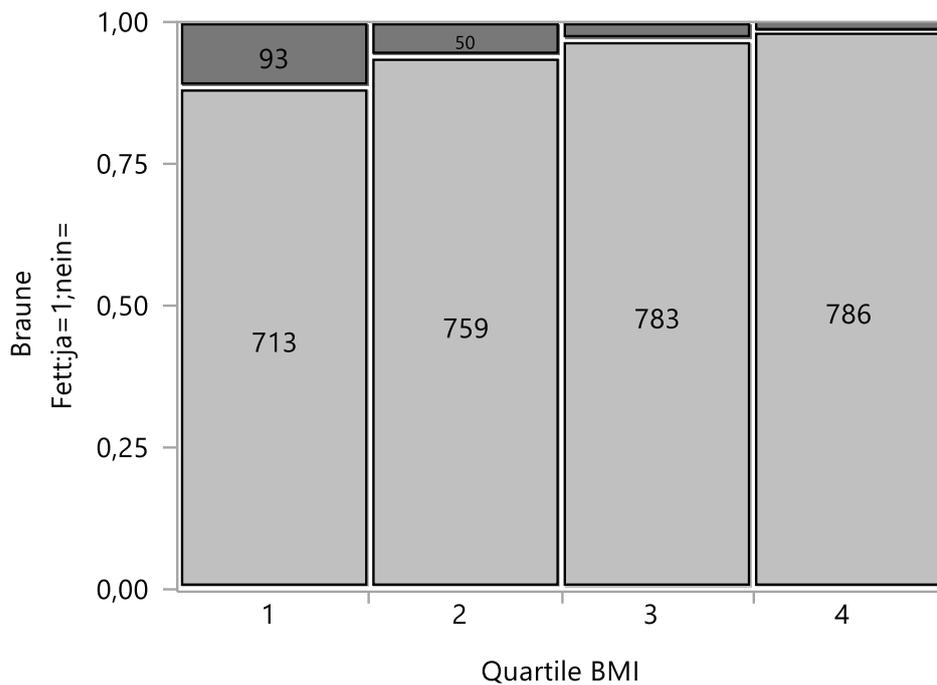


Abbildung 19: BMI-Quartile. Die dunkelgrauen Bereiche stehen für die BAT positiven Patienten.

Quartil	Anzahl d. BAT pos. Pat.	BMI
1	93	12,2 – 22,1
2	50	22,1 – 24,8
3	24	24,8 – 27,8
4	11	27,8 – 50,1

Tabelle 4: Anzahl der BAT positiven Patienten und die jeweilige Begrenzung des BMI in den BMI-Quartilen.

3.2.6. Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)

Bei 25 % der Patienten (n = 796) liegt der TSH-Wert vor. 76 % aller TSH-Werte liegen zwischen 0 und 2 mU/l, 16 % der Werte liegen zwischen 2 und 4 mU/l (Abbildung 20) (Normbereich: 0,27 – 4,2 mU/l). 8 % der Patienten haben erkrankungs- und therapiebedingt weit vom Normwert abweichende Werte (bis 148 mU/l).

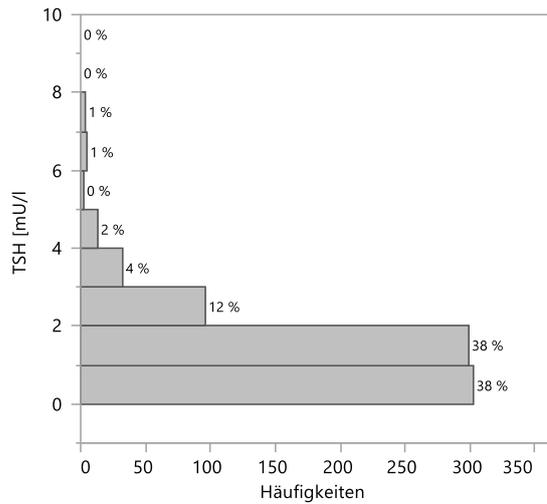
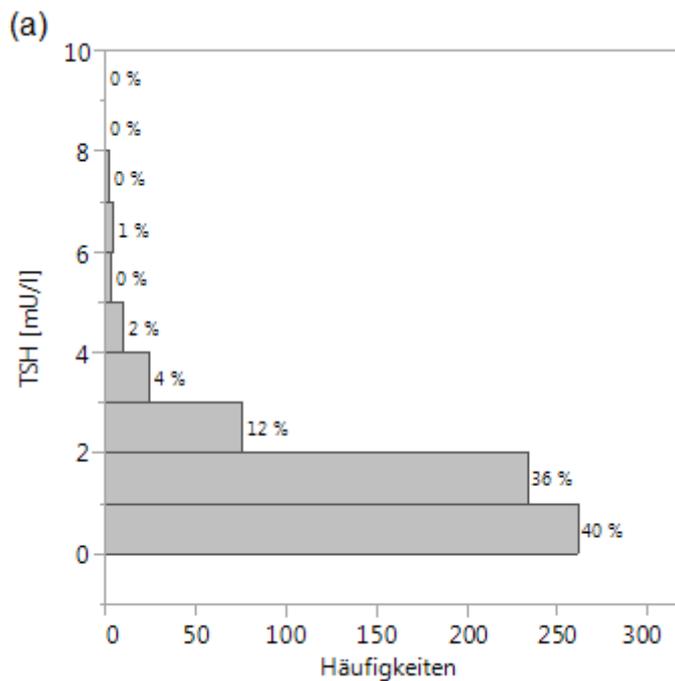
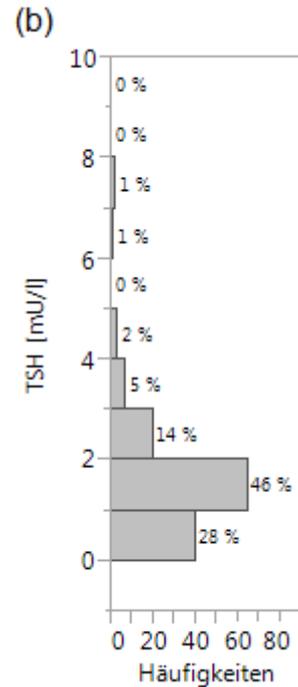


Abbildung 20: TSH-Werte von 25 % der Patienten. 76 % aller Werte liegen zwischen 0 - 2 mU/l und 16 % der Werte sind zwischen 2 - 4 mU/l.

Der TSH-Wert liegt von 655 BAT negativen Patienten und von 141 BAT positiven Patienten vor. Der Durchschnittswert bei den BAT negativen Patienten beträgt $4,6 \text{ mU/l} \pm 14,8 \text{ mU/l}$. Bei den BAT positiven Patienten ist der Durchschnittswert deutlich geringer und beträgt $2,6 \text{ mU/l} \pm 7,7 \text{ mU/l}$ (Abbildung 21). Der TSH-Wert ist nicht signifikant für die Präsenz von BAT ($p\text{-Wert} = 0,0580$).



TSH-Werte der BAT negativen Patienten



TSH-Werte der BAT positiven Patienten

Abbildung 21 a und b: TSH-Werte. Abb. a: TSH-Werte der BAT negativen Patienten (n = 655), Abb. b: TSH-Werte der BAT positiven Patienten (n = 141).

Die Quartile bezüglich der TSH-Werte von 796 Patienten sind in Abbildung 22 dargestellt. Mit jeweils 27 Patienten in den zwei unteren Quartilen, die von 0 bis 1,2 mU/l reichen, weist die untere Hälfte mit den geringeren TSH-Werten weniger BAT positive Patienten (54 Patienten) auf als die obere Hälfte mit den höheren TSH-Werten (87 Patienten). Das dritte Quartil, das von 1,2 bis 1,96 mU/l geht, weist mit 51 Patienten die meisten BAT positiven Patienten auf. Im oberen Quartil, ab 1,96 mU/l liegen, sind insgesamt 36 Patienten BAT positiv.

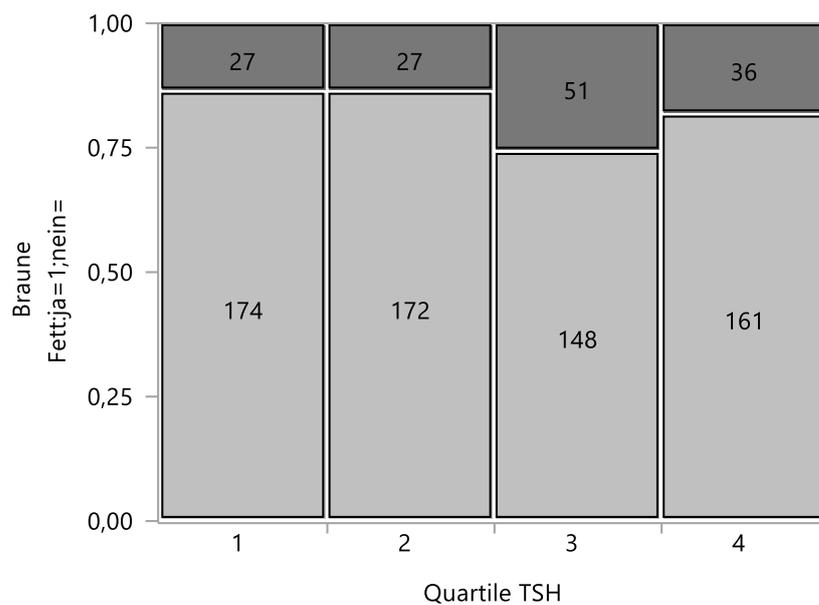


Abbildung 22: Quartile TSH. Die dunkelgrauen Bereiche stellen die Anzahl der BAT positiven Patienten dar. Es ist ersichtlich, dass im 3. und 4. Quartil mehr BAT positive Patienten vorhanden sind (87 Patienten). Dieser Abschnitt beginnt bei einem TSH- Wert ab 1,2 mU/l. Im 1. und 2. Quartil (0-1,2 mU/l) sind es zusammen 54 Patienten.

3.2.7. Blutzucker

Aus dem Patientenkollektiv liegen Blutzuckerwerte von 1000 Patienten vor. Der niedrigste Blutzuckerwert liegt bei 45 mg/dl, der höchste liegt bei 297 mg/dl (Abbildung 23). Der durchschnittliche Blutzuckerwert beträgt 94,6 mg/dl \pm 19,3 mg/dl.

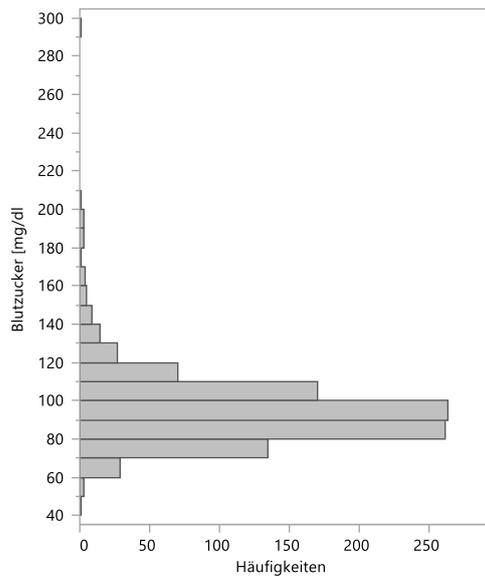


Abbildung 23: Die Verteilung der Blutzucker-Werte von 1000 Patienten.

Die Blutzuckerwerte liegen von 825 BAT negativen Patienten vor. Der Minimumwert liegt bei 45 mg/dl, der Maximumwert liegt bei 297 mg/dl (Abbildung 24 a). Der Mittelwert beträgt 95,3 mg/dl \pm 19,9 mg/dl. Die Quartilgrenzen liegen bei 84, bei 93 und bei 103 mg/dl.

Die Blutzuckerwerte liegen von 175 BAT positiven Patienten vor. Der Minimalwert beträgt 52 mg/dl und der Maximalwert liegt bei 154 mg/dl (Abbildung 24 b). Der Mittelwert beträgt 91,6 mg/dl \pm 15,5 mg/dl und ist signifikant geringer ($p = 0,0252$).

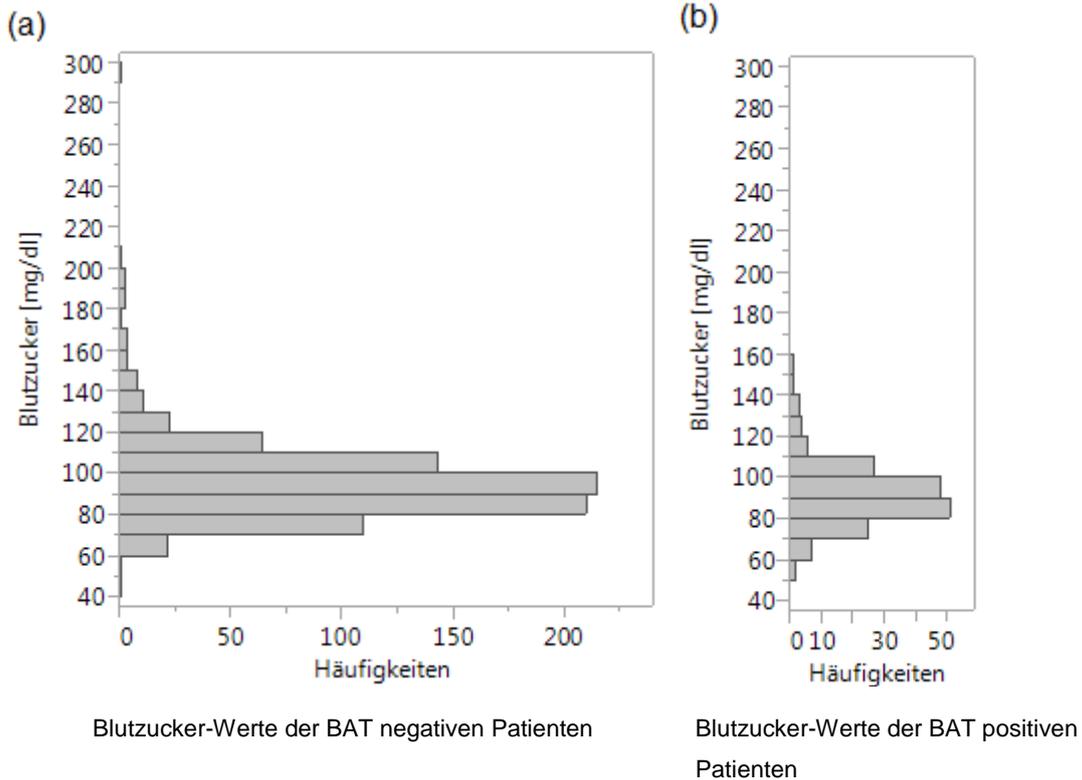


Abbildung 24 a und b: Blutzucker. In Abb. a sind die Blutzuckerwerte der BAT negativen Patienten (n = 825) dargestellt, in Abb. b die Werte der BAT positiven Patienten (n = 175).

Teilt man die Blutzuckerwerte der vorhandenen Patienten in gleich große Quartile ein, so zeigt sich, dass die Werte des unteren Quartils von 45 bis 83,3 mg/dl reichen, die des zweiten Quartils von 83,3 bis 92 mg/dl, die des dritten Quartils von 92,1 bis 102 mg/dl und die des oberen Quartils von 102,1 bis 297 mg/dl. Es zeigt sich, dass die zwei unteren Quartile mit 51 und 50 Patienten nahezu gleich viele BAT positive Patienten aufweisen, ebenso die beiden oberen Quartile jeweils 37 BAT positive Patienten (Abbildung 25 und Tabelle 5).

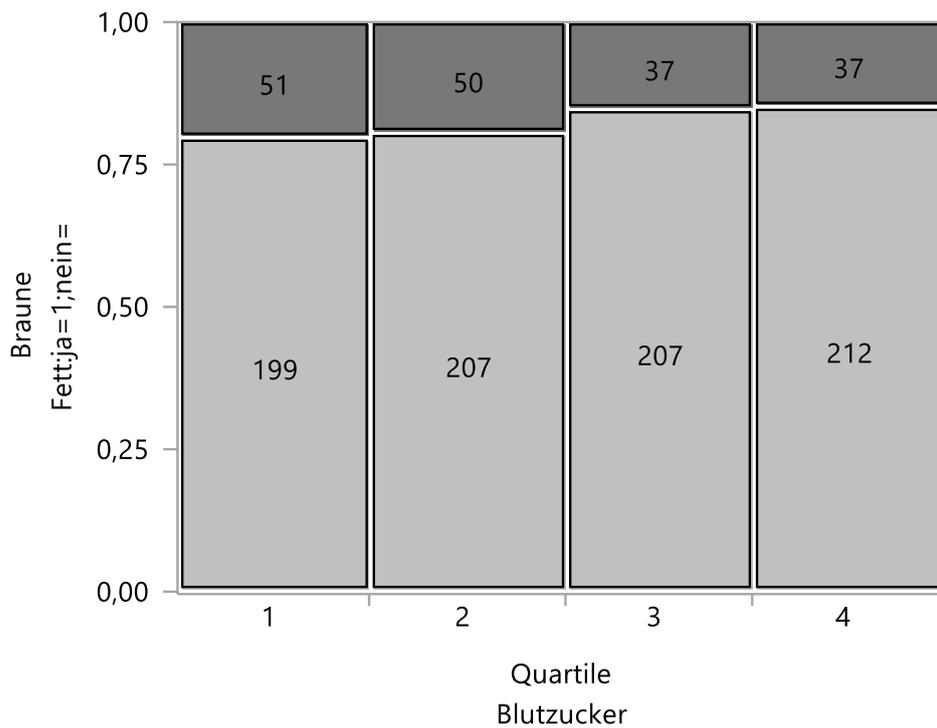


Abbildung 25: Quartile Blutzucker. Mit den dunkelgrauen Bereichen werden die BAT positiven Patienten und ihre Häufigkeit dargestellt. Bei Blutzuckerwerten im unteren Normbereich sind mehr Patienten BAT positiv als bei erhöhten Werten.

Quartil	Anzahl der BAT pos. Pat.	Blutzucker in mg/dl
1	51	45 – 83,3
2	50	83,3 – 92
3	37	92,1 – 102
4	37	102,1 – 297

Tabelle 5: Anzahl der BAT positiven Patienten und die jeweilige Begrenzung in den Blutzucker-Quartilen.

3.2.8. Temperatur

Es liegen die Außentemperaturwerte zum Zeitpunkt aller 3219 Untersuchungen vor. Der Minimalwert liegt bei $-10,7^{\circ}\text{C}$ und der Maximalwert liegt bei $26,6^{\circ}\text{C}$ (Abbildung 26). Die Durchschnittstemperatur beträgt $10,1^{\circ}\text{C} \pm 7,6^{\circ}\text{C}$.

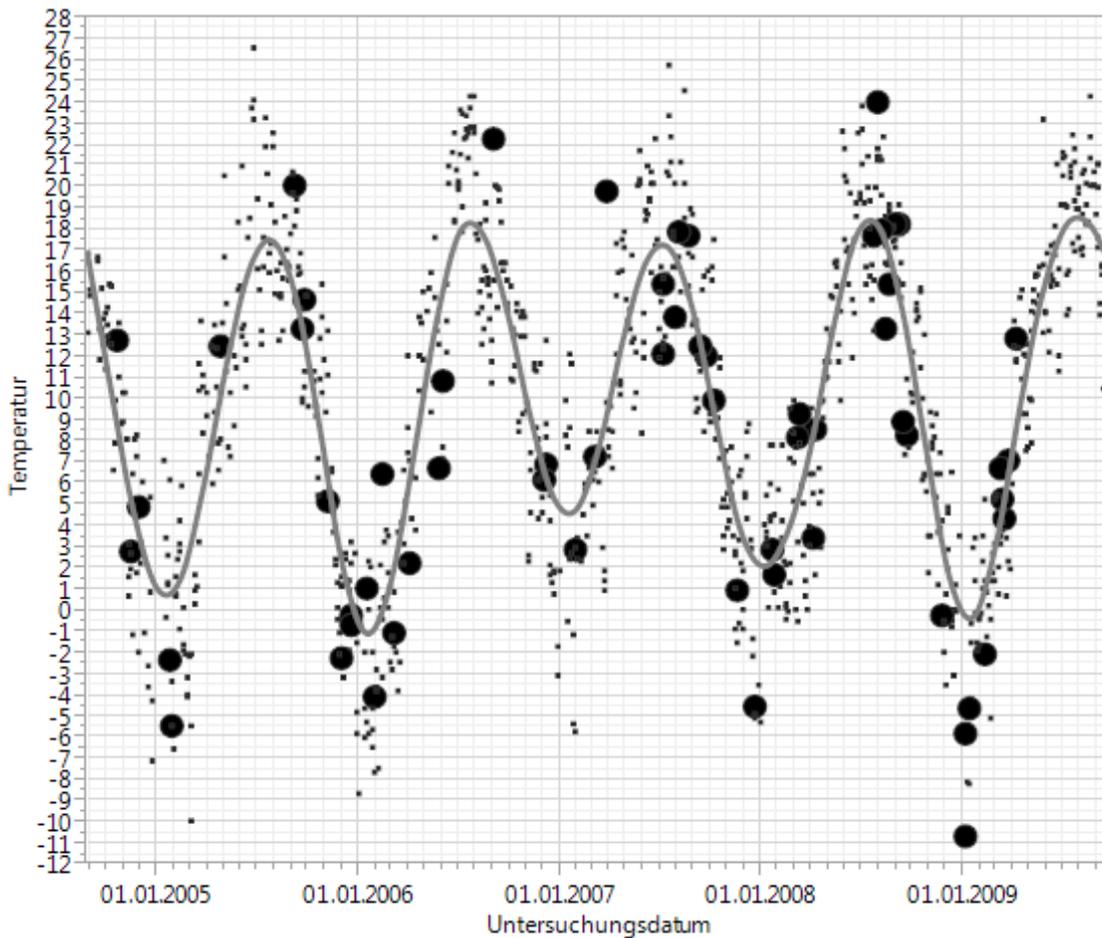


Abbildung 26: Temperaturwerte in °C im zeitlichen Verlauf. Kleine Punkte: BAT negativ, große Punkte: BAT positiv. Die graue Kurve steht für den durchschnittlichen jahreszeitlichen Verlauf von der ersten Untersuchung im August 2004 bis zur letzten im September 2009.

Der Temperaturverlauf der BAT negativen Patienten ist steiler und erstreckt sich über alle Temperaturen. Der Temperaturverlauf der BAT positiven Patienten ist hingegen flacher. Vereinzelt kommen auch hier höhere Temperaturwerte vor (Abbildung 27).

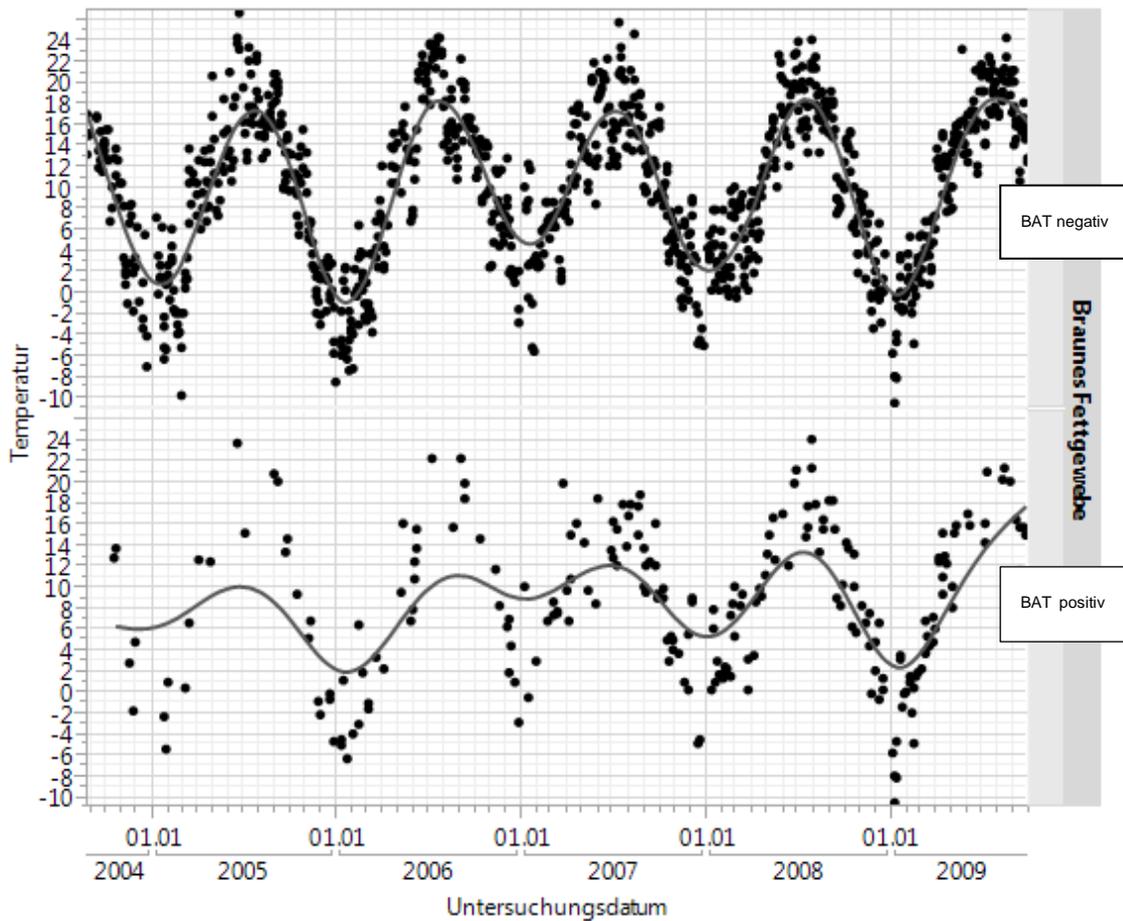


Abbildung 27: Temperaturwerte in °C von BAT negativen Patienten (oben) und BAT positiven (unten). Bei den BAT negativen Patienten ist der jahreszeitliche Verlauf ohne auffällige Häufung erkennbar. Bei den BAT positiven Patienten zeigt sich eine Häufung bei niedrigen Temperaturen.

Im unteren Quartil, das von $-10,7^{\circ}$ bis $3,6^{\circ}$ C reicht, sind 60 Patienten BAT positiv. Im zweiten Quartil ($3,6^{\circ}$ bis $10,9^{\circ}$ C) sind 54 Patienten BAT positiv. Im dritten Quartil ($10,9^{\circ}$ bis $16,2^{\circ}$ C) sinkt die Anzahl der BAT positiven Patienten auf 41 und fällt im obersten Quartil ($16,2^{\circ}$ bis $26,6^{\circ}$ C) auf 23 BAT positive Patienten ab (Abbildung 28).

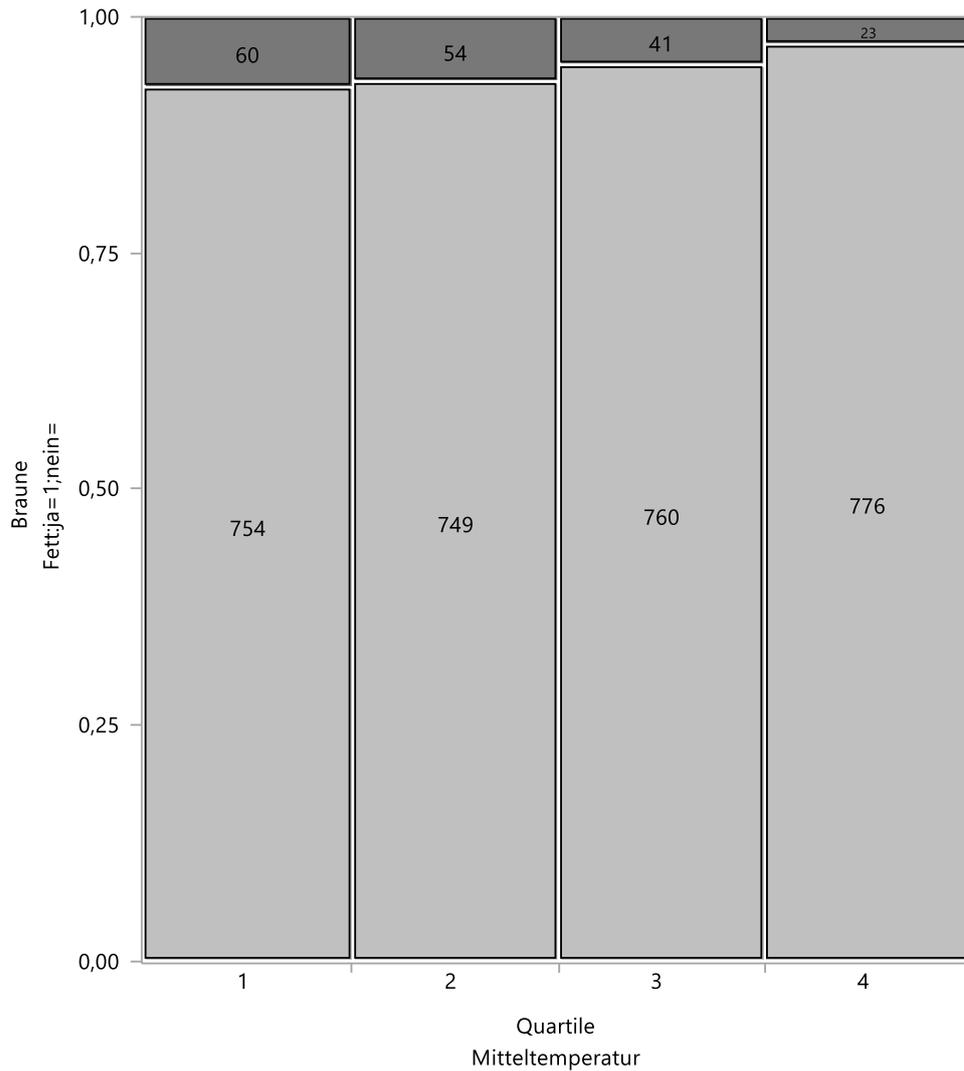


Abbildung 28: Quartile Mitteltemperatur. Die dunkelgrauen Bereiche stellen die BAT positiven Patienten dar. Im 1. und 2. Quartil (-10,7 bis +10,9°C) sind 114 Patienten BAT positiv, was einem Anteil von 64 % der BAT positiven Patienten entspricht. Mit steigender Temperatur sinkt die Anzahl der BAT positiven Patienten.

3.3. Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse ist mit Hilfe des Likelihood-Quotienten-Test geprüft worden, ob die anthropometrischen Daten Alter, Geschlecht, BMI, Außentemperatur, TSH- und Blutzuckerwert unabhängige Einflussfaktoren auf BAT darstellen oder ob sie sich gegenseitig bedingen.

Das Alter zum Untersuchungszeitpunkt spielt eine wichtige Rolle für das Vorhandensein von BAT ($p < 0,0001$), es ist unabhängig von anderen Faktoren hochsignifikant für aktives BAT. Jüngere Patienten sind signifikant häufiger BAT positiv als ältere Patienten.

Das Geschlecht spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle für das Vorhandensein von BAT ($p < 0,0001$). Unabhängig von den anderen Parametern wird deutlich, dass Frauen signifikant häufiger BAT positiv sind als Männer.

Der BMI ist hochsignifikant ($p < 0,0001$) für die Präsenz von BAT und ist nicht abhängig von anderen Faktoren. Bei geringeren BMI-Werten ist die Anzahl der BAT positiven Patienten signifikant häufiger als bei hohen BMI-Werten.

Die Außentemperatur hat einen hochsignifikanten Einfluss auf die Präsenz von BAT unabhängig von anderen Faktoren ($p < 0,0001$). Je geringer die Temperaturen, desto signifikant häufiger sind Patienten BAT positiv.

Der TSH-Wert ist mit einem p-Wert von 0,0580 nicht signifikant für das Vorhandensein von BAT und stellt keinen unabhängigen Einflussfaktor auf BAT dar. Der Blutzuckerwert dagegen ist mit einem p-Wert von 0,0252 signifikant für den Nachweis von aktivem BAT und stellt im multivariaten Modell einen unabhängigen Faktor für die Präsenz von BAT dar. Patienten mit niedrigen Blutzuckerwerten sind signifikant häufiger BAT positiv als Patienten mit erhöhten Blutzuckerwerten.

4. Diskussion

4.1. Einflussfaktoren auf das Vorhandensein und die Aktivität von BAT

4.1.1. Alter

Die Daten der Studie haben eindeutig gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, aktives BAT zu haben, signifikant mit dem Alter abnimmt. Dies wird auch durch die Analyse der Quartile veranschaulicht, denn im unteren Quartil, das von 3,7 bis 48,5 Jahren geht, sind 68,5 % aller BAT positiven Patienten, während es im zweiten Quartil mit zunehmendem Alter bis 59,8 Jahren nur noch 20,8 % sind und im dritten und vierten Quartil in den höheren Lebensjahren zusammen nur noch 10,7%. Ein hohes Alter schließt das Vorhandensein von aktivem BAT allerdings nicht aus. Durch die zusätzlich durchgeführte multivariate Analyse ist belegt worden, dass das Alter unabhängig von den anderen Faktoren einen Einfluss auf BAT ausübt.

Auch Cypess et al. berichten in ihrer Veröffentlichung mit 3640 PET/CT-Untersuchungen von 1972 Patienten über eine positive Korrelation zwischen dem Vorhandensein von aktivem BAT und einem jüngeren Alter [18]. Saito et al. untersuchten zwar eine geringere Patientenzahl ($n = 56$), konnten aber ebenso einen Zusammenhang zwischen BAT und dem Alter nachweisen. 52 % der Patienten zwischen 23 und 35 Jahren hatten nachweisbar aktives BAT, während nur 8 % im Alter von 38 bis 65 Jahren BAT positiv waren [62]. Ebenso wurde in anderen Studien von Truong et al. und Yeung et al. beschrieben, dass ein reziproker Zusammenhang zwischen dem Alter und aktivem BAT besteht [73, 83].

Wehrli et al. und Zukotynski et al. haben ferner gezeigt, dass das Vorkommen von BAT vor allem bei Kindern auffällig ist [81, 84]. Es ließ sich in der ersten Lebensdekade eine große Menge von aktivem BAT in vielen Arealen des Körpers finden [37]. Mit steigendem Alter nimmt das Volumen jedoch kontinuierlich ab [3, 18, 62]. Die peripher gelegenen Areale wie die interskapuläre und die abdominale Region verlieren zuerst ihr aktives BAT. Im Gegensatz dazu besteht die Tendenz, dass BAT in den tieferen Regionen wie

den perirenalen oder paraaortalen Arealen und insbesondere nuchal bis in hohe Lebensdekaden erhalten bleibt [37].

Der jüngste Patient in der vorliegenden Studie mit 3,7 Jahren zeigte kein aktives BAT. Es ist davon auszugehen, dass die oben beschriebene Involution sehr individuell ist, bzw. BAT selbst bei Kindern nicht immer in einer aktiven Form vorliegt.

4.1.2. Geschlecht

8,4 % aller Frauen sind BAT positiv, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv sind es 3,7 %. Dahingegen sind nur 3,3 % der Männer BAT positiv, was einem Gesamtanteil aller Patienten von 1,8 % entspricht. Folglich haben sowohl männliche als auch weibliche Patienten dieser Studie dieses stoffwechselaktive Gewebe, dennoch fällt auf, dass die Anzahl der weiblichen BAT positiven Patienten dominiert, obwohl nur etwa 44 % aller Studienteilnehmer weiblich sind. Unsere Ergebnisse stimmen mit den Daten von Nedergaard et al. überein, die ebenfalls beschrieben haben, dass in einer retrospektiven Analyse von 359 PET/CT-Untersuchungen 4 % der Patienten BAT positiv sind. Davon waren 12 Patienten weiblich und nur 2 Patienten männlich [52]. Cohade et al. haben ebenfalls in einer retrospektiven Studie mit 1017 PET/CT-Untersuchungen herausgefunden, dass 10,5 % der Frauen und 2,9 % der Männer BAT positiv sind [14]. Cypess et al. bestätigen in ihrer Studie unsere Ergebnisse, indem sie beschreiben, dass bei 3640 FDG-PET/CT-Untersuchungen 5,4 % aller Patienten BAT positiv sind. Es sind 7,5 % der Frauen und 3,1 % der Männer [18].

Demzufolge werden unsere Ergebnisse bestätigt, dass die Wahrscheinlichkeit, aktives BAT zu besitzen, bei Frauen höher ist als bei Männern.

In unserer multivariaten Analyse hat sich ferner gezeigt, dass das Geschlecht unabhängig von den anderen Faktoren einen Einfluss auf BAT ausübt.

Cypess et al. stellten außerdem fest, dass die Lokalisation von BAT bei Männern und Frauen zwar gleich ist, aber Menge und Aktivität bei Frauen höher sind als bei Männern [18]. Geschlechtsspezifische Hormone wie Östrogen oder Testosteron sind im Zusammenhang mit BAT noch nicht ausreichend untersucht worden [10]. Bekannt ist, dass der Östrogenspiegel zur Menopause hin absinkt [26]. Möglicherweise ist hier ein Zusammenhang zur reduzierten Aktivität von BAT im Alter zu suchen. Außerdem finden sich typische Unterschiede im Körperaufbau zwischen Männern und Frauen [26]. In der Regel haben Frauen mehr Fettgewebe und Männer mehr Muskelgewebe [76]. Je größer die Muskelmasse, desto höher der Energie-Umsatz [25]. Also könnte man schlussfolgern, dass bei erhöhtem Energie-Umsatz auch die Körpertemperatur höher ist und die braunen Fettzellen daher seltener aktiviert werden.

In diesem Zusammenhang sollte man die sogenannte Wohlfühltemperatur erwähnen, die bei Frauen oft ein paar Grad Celsius höher liegt als bei Männern. Hashigushi et al. haben 2010 in ihrer Studie einen signifikanten Unterschied zwischen der Wohlfühltemperatur von Frauen und Männern gezeigt. Frauen empfinden signifikant früher eine kühlere Umgebungstemperatur als unbehaglich als Männer [36]. Außerdem ist in verschiedenen Studien beschrieben worden, dass weibliche Patienten eine geringere Temperaturschwelle für kälteinduzierte Thermogenese haben [4, 55]. Durch die unterschiedliche Wahrnehmung der Umgebungstemperatur wird BAT bei Frauen vermutlich früher aktiviert und so lässt sich möglicherweise auch der unterschiedliche Aktivitätszustand von BAT und das gehäufte Vorkommen von Frauen mit aktivem BAT in unserer Studie erklären.

4.1.3. Body-Mass-Index (BMI)

Der p-Wert vom BMI ist hochsignifikant und anhand des multivariaten Modells erkennt man, dass der BMI nicht mit anderen Faktoren assoziiert ist. Aus der Analyse geht hervor, dass die Wahrscheinlichkeit, BAT positiv zu sein, bei

Patienten mit einem BMI im Normalbereich höher ist als bei Patienten mit einem erhöhten BMI. Auch die Quartilanalyse zeigt, dass 52,2 % aller BAT positiven Patienten im unteren Quartil (BMI 12,2 bis 22,1) sind und weitere 28,1 % im zweiten Quartil (BMI bis 24,8).

Van Marken Lichtenbelt et al. haben in Ihrer Studie mit 24 gesunden Männern, davon 10 Normalgewichtigen mit einem BMI unter 25 und 14 Übergewichtigen mit einem BMI über 25 das Vorhandensein von BAT unter Kälteexposition prospektiv untersucht. Dabei war bei 23 Männern BAT nachweisbar. Der einzige, bei dem kein BAT nachweisbar war, hatte den höchsten BMI mit 38,7 [75]. Obwohl es sich dabei um andere Bedingungen (Kälteexposition) als in unserer Studie handelt, bestätigen diese Daten unsere Ergebnisse bezüglich des BMI. Auch Saito et al. haben in ihrer prospektiven Studie an 56 gesunden Teilnehmern ebenso wie wir festgestellt, dass die Aktivität von BAT mit zunehmenden BMI sinkt [62]. Hany et al. weisen ebenso auf einen reziproken Zusammenhang zwischen BAT und Übergewicht hin [35]. Auch Cypess et al. haben gezeigt, dass es eine reziproke Korrelation zwischen aktivem BAT und dem BMI gibt und sie äußern zudem die Vermutung, dass aktives BAT vor Fettleibigkeit im Alter schützen kann [18]. In mehreren anderen Studien wird eine altersbedingte Fettleibigkeit mit der Inaktivierung und Involution von BAT in Verbindung gebracht und es wird die Frage aufgeworfen, ob die Fettleibigkeit durch eine geringe Aktivität des BAT verursacht bzw. begünstigt wird [10, 63]. Cohade hat im Gegensatz zu uns zwar keine Signifikanz, aber eine Tendenz zwischen geringeren BMI-Werten und aktivem BAT entdecken können [15]. Demzufolge stimmen die Daten anderer Studien mit unseren Ergebnissen überein, dass Patienten mit aktivem BAT in der Regel einen geringeren BMI haben.

Zunehmendes Körpergewicht ist in der Regel, abgesehen von Trainierenden, die gezielt Muskelmasse aufbauen, mit einer Zunahme des Körperfettgehalts verbunden [12]. Demnach lässt sich ein Zusammenhang zwischen zunehmendem weißem Fettgewebe und einem inaktiven Stadium von BAT vermuten. Die Frage um die wechselseitige Beziehung zwischen weißem

Fettgewebe und BAT ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Auf der einen Seite gibt es wissenschaftliche Studien, in denen festgestellt worden ist, dass eine diätetische Energierestriktion zur Erhöhung der Aktivität von BAT führen kann [51, 68]. Das würde bedeuten, dass Patienten durch eine ausgewogene Energiebilanz nicht nur den Körperfettgehalt, sondern auch die Aktivität von BAT beeinflussen können. Auf der anderen Seite haben Cypess et al. 2009 veröffentlicht, dass BAT einen Effekt auf den Stoffwechsel des gesamten Organismus hat und die Insulinsensitivität verändern und die Anfälligkeit für eine Gewichtszunahme modifizieren und beeinflussen kann [18] und andere Studien lassen vermuten, dass wenig oder gar kein Vorkommen von BAT Übergewicht, Insulinresistenz und kardiovaskuläre Erkrankungen fördern kann [51] und dass Fettleibigkeit mit einer reduzierten Aktivität und Funktion von BAT assoziiert ist [68]. Cannon und Nedergaard haben 2004 in ihrer Publikation angebracht, dass BAT bei fettleibigen Personen vorhanden ist, es aber in inaktiver Form vorliegt [10]. Daher ist es von medizinischer Bedeutung, herauszufinden, ob und wie BAT bei Patienten aktivierbar ist. Außerdem würde die Quantifizierung von BAT im lebenden Körper von großer Bedeutung für die Rolle dieses Gewebes bezüglich der Energiebalance und dem Körpergewicht sein. Dazu müsste man Patienten vor und nach einer – wie auch immer gearteten – Stimulation der BAT-Aktivität unter Kälteexposition in prospektiven Studien untersuchen, wie beispielsweise Saito et al. [62] eine solche systematische Untersuchungsreihe unter Kälteexposition und unter normalen Temperaturen durchgeführt haben.

4.1.4. Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)

Zur Auswertung standen die TSH-Werte von 141 BAT positiven Patienten und von 655 BAT negativen Patienten zur Verfügung. Auffällig ist der geringere Durchschnittswert bei den BAT positiven Patienten (2,6 mU/l) im Vergleich zum Durchschnittswert bei den BAT negativen Patienten (4,6 mU/l), der Unterschied erwies sich allerdings statistisch als nicht signifikant. Wir können daher nur eine Tendenz formulieren. Mattson et al. haben beschrieben, dass der Verlust von

aktivem BAT bei älteren Ratten mit einem Absinken des Trijodthyronin-Spiegels korreliert [51]. In anderen Studien wird beschrieben, dass Trijodthyronin die thermogenetische Funktion von BAT reguliert, indem es Einfluss auf Thermogenin ausübt [12].

4.1.5. Grunderkrankung

Anhand unserer Daten ist zu erkennen, dass bei Patienten mit Morbus Hodgkin, Mamma-Karzinom und gynäkologischen Tumoren der Anteil von BAT positiven Patienten erhöht ist. Ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen und dem Vorhandensein von BAT ist bisher nicht bekannt. Jedoch beschreiben auch Dobert et al. 2004, dass 25 % ihrer Patienten mit Morbus Hodgkin BAT positiv sind. Unter jugendlichen Patienten ist es sogar ein Anteil von 50 % [21]. In einer anderen Studie haben Rousseau et al. jeweils fünf konsekutive PET/CT-Untersuchungen von 33 Patientinnen mit Mamma-Karzinom ausgewertet. Davon hatten 27 Frauen in mindestens einer Untersuchung aktives BAT was einem Anteil von 80 % entspricht [60]. Somit werden unsere Ergebnisse durch diese beiden Studien untermauert.

4.1.6. Blutzucker und Zusammenhang mit metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2

Von den insgesamt 3219 Patienten liegen die Blutzuckerwerte von 1000 Patienten vor, was in etwa einem Drittel aller Patienten entspricht. Davon sind 175 Patienten BAT positiv. Auffallend ist, dass der Durchschnittswert der BAT positiven Patienten (92 mg/dl) geringer ist als der Durchschnittswert der BAT negativen Patienten (95 mg/dl). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant und laut der multivariaten Analyse ist der Nüchternblutzuckerspiegel ein Faktor, der unabhängig von anderen Faktoren einen Einfluss auf BAT ausübt. Das bedeutet, dass Patienten mit einem geringeren Blutzuckerspiegel eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, aktives BAT aufzuweisen. Dennoch können auch Patienten, die hyperglykämische Werte aufweisen, aktives BAT haben.

Ebenso haben auch Celi et al. 2009 festgestellt, dass BAT positive Patienten einen geringeren Plasmaglukoselevel aufweisen [12]. Saito et al. haben ebenfalls wie wir eine signifikante reziproke Korrelation zwischen BAT und dem Plasma-Insulin-Level und dem BMI beschrieben [62]. In der Publikation von Stefan et al. ist auffällig, dass bei Patienten, die mehrere konsekutive Untersuchungen durchlaufen haben, BAT bei den Untersuchungen nachweisbar gewesen ist, bei denen sie einen signifikant geringeren Blutglukosespiegel hatten [68].

Somit können wir zeigen und dieses Ergebnis wird von oben genannten Studien bestätigt, dass die Präsenz von BAT reziprok zum Blutglukoselevel ist und Patienten mit erhöhten Werten eine geringere Wahrscheinlichkeit haben, aktives BAT zu haben.

Erhöhte Blutzuckerwerte sind mit einer gestörten Glukosetoleranz assoziiert, die im metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 münden können [69]. Das metabolische Syndrom ist als ein Risikofaktor für die Koronare Herzkrankheit identifiziert worden. Damit verbunden können Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie, Hyperglykämie, Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 sein. Abgesehen davon steigt bei Patienten mit dem metabolischen Syndrom das Risiko für Fettleber, Gallensteine, Asthma, Schlafstörungen und manche Formen von Tumoren und bei Frauen für das Polyzystische Ovarialsyndrom [29].

Somit können wir die Schlussfolgerung formulieren, dass Patienten, die aktives BAT haben, ein geringeres Risiko für metabolisch verursachte Erkrankungen haben.

4.1.7. Temperatur und Medikamente

Ein externer Faktor, der die Aktivität von BAT beeinflussen kann, ist die Temperatur. Wie van Marken Lichtenbelt et al. 2009 in ihrer Studie statistisch nachweisen konnten, ist die Aktivität von BAT nicht konstant, sondern kann in aufeinanderfolgenden Untersuchungen variieren. Bei einer kühlen

Raumtemperatur von 16 °C sind 24 Versuchsteilnehmer untersucht worden. Drei Probanden, bei denen die BAT-Aktivität am höchsten war, wurden zusätzlich einer weiteren PET/CT-Untersuchung unter wärmeren Bedingungen bei einer Raumtemperatur von 22 °C unterzogen. Bei allen drei Probanden, die bei der ersten Untersuchung eine sehr hohe Aktivität von BAT hatten, fehlte bei der Untersuchung bei 22 °C jegliches Anzeichen für aktives BAT [75]. Daher muss davon ausgegangen werden, dass die Aktivität von BAT variabel und von internen oder externen Faktoren beeinflussbar ist.

In der vorliegenden Auswertung ist jeweils nur die chronologisch erste Untersuchung eines Patienten eingeschlossen worden. Die Analyse der 1172 ausgeschlossenen Patienten mit Mehrfachuntersuchungen, erfolgt in einer anderen Studie.

An unseren Ergebnissen ist zu sehen, dass BAT gehäuft bei geringeren Außentemperaturen auftritt. Die Aufteilung der Temperatur in Quartile zeigt außerdem, dass bei geringeren Temperaturen mehr Patienten BAT positiv sind als bei höheren Temperaturen. In der multivariaten Analyse wird zudem bestätigt, dass die Temperatur eine hochsignifikante unabhängige Einflussgröße in Bezug auf BAT ist.

Unsere Ergebnisse stimmen mit den Daten von Au-Yong et al. überein, die eine signifikante jahreszeitliche Verteilung festgestellt haben: das höchste Vorkommen von aktivem BAT besteht im Winter (7,2 %) und das geringste im Sommer (2,5 %). Außerdem hatten Patienten, die mehrfach untersucht wurden, im Winter mehr BAT als im Sommer [4]. In der Studie von Huttunen et al. werden unsere Ergebnisse ebenfalls untermauert, indem beschrieben wird, dass Menschen, die ihre Tätigkeit größtenteils im Außenbereich haben, mehr BAT haben als solche, die im Innenbereich tätig sind [38]. Auch Saito et al. haben in ihrer Studie gezeigt, dass die Anzahl der BAT positiven Patienten im Winter höher als im Sommer ist. Außerdem hatten zwei Patienten davon im Winter eine höhere FDG-Aufnahme ins BAT als im Sommer [62]. Cohade et al. haben ebenfalls einen signifikanten Unterschied in der Präsenz von BAT in verschiedenen Monaten festgestellt. Aktives BAT kam von Januar bis März häufiger vor als in den übrigen Monaten von April bis Dezember [14].

Es gibt mehrere Signalwege an das sympathische Nervensystem, die die Aktivierung von BAT stimulieren können. Dazu gehören eine sinkende Körpertemperatur, hohe Reserven an Körperenergie und vor kurzem aufgenommene Nahrung [10]. BAT ist in warmen Umgebungstemperaturen inaktiv, wohingegen es innerhalb von Minuten durch oben genannte Signale aktiviert werden kann [52]. Cannon et al. haben gezeigt, dass eine chronische Kälteexposition in einem vollständigen Verlust des Kältezitterns resultiert und die zitterfreie Thermogenese dann abhängig von BAT ist [10].

Demzufolge können wir schlussfolgern, dass der prozentuale Wert von 5,5 % BAT positiven Patienten in unserem Patientenkollektiv unter normalen Temperaturen repräsentativ ist. Unter Untersuchungsbedingungen, die die Aktivität von BAT stimulieren, wie Kälteexposition, kann die Prävalenz von BAT viel höher sein, 80 % wurden beschrieben [60].

Es ist bekannt, dass BAT auch durch medikamentöse Stimuli beeinflusst werden kann [6, 70]. Dieser Faktor findet in unserer Studie allerdings keine Berücksichtigung. Cypess et al. und Gelfand et al. haben in ihren Studien hingegen beschrieben, dass Beta-Blocker die FDG-Aufnahme in BAT reduzieren können [18, 27]. Agrawal et al. haben in ihrer Studie von 2009 ebenfalls beschrieben, dass nach einer Gabe von 40 mg Propranolol (Beta-Blocker) kein aktives BAT in der folgenden PET/CT-Untersuchung mehr nachgewiesen werden konnte [1]. Des Weiteren ist in der Studie von Sharma et al. beschrieben worden, dass ein langfristiges Einnehmen von Beta-Blockern die Menge oder Aktivität von BAT reduzieren kann. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang zur Gewichtszunahme bei der Einnahme von Beta-Blockern [67].

4.2. Limitationen dieser Studie

Kinder sind nur in geringer Zahl mit PET/CT untersucht worden, deshalb kann keine Beurteilung der Präsenz von BAT bei Patienten unter 18 Jahren vorgenommen werden.

Außerdem wurde bei Patienten, die mehrfach untersucht worden sind, nur die erste PET/CT-Untersuchung berücksichtigt. Eine Aussage über die intraindividuelle Variation von BAT kann damit nicht getroffen werden.

Des Weiteren kann im PET/CT nur aktives BAT nachgewiesen werden, da sich der Radiotracer nur in aktiviertem BAT mit erhöhtem Glukosemetabolismus anreichert und so visualisiert werden kann. Die Detektion von inaktivem BAT ist mit PET/CT nicht möglich.

Eine weitere Limitation unserer Studie ist, dass die Untersuchungen unter thermoneutralen Bedingungen, also nicht unter Kälteexposition stattgefunden haben. Nach den Ergebnissen von mehreren Studien kommt es bei Kälteexposition zu einer nahezu vollständigen Aktivierung des BAT. Diese Situation ist allerdings experimentell und entspricht nicht den Alltagsbedingungen.

Weiterhin können sich einschränkend auf die Repräsentanz der Ergebnisse der Studie die unterschiedlichen Grunderkrankungen und Therapien der Patienten ausgewirkt haben. Da es sich um onkologische Patienten und nicht um gesunde Probanden wie in der Studie von Saito et al. [62] handelt, ist ein Einfluss von stattgehabten oder laufenden Therapien und Medikamenten auf die Aktivität von BAT nicht auszuschließen.

4.3. Ausblick

Im menschlichen Körper hat BAT aufgrund seiner thermogenetischen und metabolischen Funktion eine wichtige Bedeutung. Diese Tatsache lässt sich möglicherweise bei Übergewicht therapeutisch nutzen. Es erscheint möglich, Übergewicht und eventuell auch metabolisch verursachten Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, dem metabolischen Syndrom und der Koronaren Herzkrankheit präventiv entgegenzuwirken. Die Aktivierung von BAT im menschlichen Körper reicht von natürlichen über wenig invasive bis hin zu stark invasiven Methoden:

Da BAT durch Kälte aktivierbar ist, ist es denkbar, gezielte Gewichtsreduktionen in kalten Jahreszeiten oder kalten Umgebungstemperaturen durchzuführen,

damit es so zur Mobilisierung von Fettreserven kommen kann. Außerdem kann eine Zurückhaltung bei der Nahrungsaufnahme die Aktivität von BAT erhöhen [51]. Da die Compliance, Ernährungsgewohnheiten umzustellen und körperlich aktiver zu sein, bekanntermaßen gering ist, ist die Wissenschaft weiterhin gefragt, Methoden und Medikamente, die die Generierung und die Aktivität von BAT erhöhen, zu entwickeln. Es gibt bereits Ansätze zur Entwicklung von Methoden und Pharmazeutika, die die Bildung und Aktivierung von braunen Adipozyten stimulieren können, um auf diese Weise Gewicht zu verlieren und die Insulinsensitivität zu erhöhen [18]. Außerdem wurde in anderen Studien berichtet, dass aus Myoblasten und Fibroblasten braune Adipozyten generiert werden können [41]. Auch Transplantationen von braunen Adipozyten wurden in Tierversuchen bereits durchgeführt [2].

5. Zusammenfassung

BAT ist ein metabolisch aktives Gewebe, das im aktivierten Zustand im PET/CT dargestellt werden kann. Ziel der Arbeit war es, herauszufinden, welcher Anteil der im PET/CT mit FDG untersuchten Patienten aktives BAT hat und welchen Zusammenhang es zwischen aktivem BAT und dem Alter, dem Geschlecht, dem BMI, dem Blutglukosespiegel und der Umgebungstemperatur gibt. In der Radiologischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen sind von August 2004 bis September 2009 4852 PET/CT-Untersuchungen durchgeführt worden, aus denen 3219 Untersuchungen selektiert und visuell auf das Vorhandensein von BAT ausgewertet worden sind. Signifikanzen sind für die Parameter Geschlecht, Alter, BMI, Blutglukosespiegel und Außentemperatur berechnet und im multivariaten Modell analysiert worden. Bei 5,5 % der Patienten ist aktives BAT gefunden worden. Das Durchschnittsalter der BAT positiven Patienten ist mit 40,2 Jahren hochsignifikant geringer, als das Durchschnittsalter der BAT negativen Patienten mit 58,4 Jahren ($p < 0,0001$). Der Anteil der weiblichen BAT positiven Patienten ist mit 67 % im Vergleich zum Anteil der BAT positiven männlichen Patienten (33 %) statistisch hochsignifikant erhöht ($p < 0,0001$). Der durchschnittliche BMI der BAT positiven Patienten ist mit 22,3 ebenfalls hochsignifikant geringer als der BMI der BAT negativen Patienten mit 25,5 ($p < 0,0001$). Die durchschnittlichen Blutzuckerwerte liegen bei den BAT positiven Patienten bei 91,6 mg/dl und sind signifikant geringer als die der BAT negativen Patienten ($p < 0,0252$). Bei niedrigen Außentemperaturen ist die Inzidenz von BAT am höchsten. Die multivariate Analyse bestätigt, dass alle genannten Faktoren unabhängig voneinander einen Einfluss auf BAT haben. Demzufolge ist die Wahrscheinlichkeit, aktives BAT zu haben, bei Frauen höher als bei Männern und reziprok zum Alter und zur Außentemperatur. Ein geringerer BMI und geringere Blutglukosewerte wirken sich positiv auf die Präsenz von aktivem BAT aus. BAT kann durch verschiedene Stimuli wie Kälteexposition oder Medikamente aktiviert oder inaktiviert werden, was in Zukunft bei der Prävention und Behandlung von Übergewicht und den damit assoziierten metabolischen Erkrankungen genutzt werden kann.

6. Literaturangaben

1. Agrawal A, Nair N, Baghel NS (2009) A novel approach for reduction of brown fat uptake on FDG PET. *The British journal of radiology* 82:626-631
2. Ahfeldt T, Schinzel RT, Lee YK, Hendrickson D, Kaplan A, Lum DH, Camahort R, Xia F, Shay J, Rhee EP, Clish CB, Deo RC, Shen T, Lau FH, Cowley A, Mowrer G, Al-Siddiqi H, Nahrendorf M, Musunuru K, Gerszten RE, Rinn JL, Cowan CA (2012) Programming human pluripotent stem cells into white and brown adipocytes. *Nature cell biology* 14:209-219
3. 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
4. Au-Yong IT, Thorn N, Ganatra R, Perkins AC, Symonds ME (2009) Brown adipose tissue and seasonal variation in humans. *Diabetes* 58:2583-2587
5. Baba S, Engles JM, Huso DL, Ishimori T, Wahl RL (2007) Comparison of uptake of multiple clinical radiotracers into brown adipose tissue under cold-stimulated and nonstimulated conditions. *J Nucl Med* 48:1715-1723
6. 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. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48:981-986
7. Baskurt E, Padgett DM, Matsumoto JA (2004) Multiple hibernomas in a 1-month-old female infant. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:1443-1445
8. 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
9. Beyer T, Antoch G, Muller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, Bockisch A (2004) Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. *J Nucl Med* 45 Suppl 1:25S-35S
10. Cannon B, Nedergaard J (2004) Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews* 84:277-359
11. Cartier A, Cote M, Lemieux I, Perusse L, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP (2009) Sex differences in inflammatory markers: what is the contribution of visceral adiposity? *Am J Clin Nutr* 89:1307-1314
12. Celi FS (2009) Brown adipose tissue--when it pays to be inefficient. *The New England journal of medicine* 360:1553-1556
13. Clarke JR, Brglevska S, Lau EW, Ramdave S, Hicks RJ (2007) Atypical brown fat distribution in young males demonstrated on PET/CT. *Clin Nucl Med* 32:679-682
14. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL (2003) "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 44:1267-1270
15. Cohade C, Osman M, Pannu HK, Wahl RL (2003) Uptake in supraclavicular area fat ("USA-Fat"): description on 18F-FDG PET/CT.

- Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 44:170-176
16. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, Speizer FE (1990) Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 132:501-513
 17. Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I (1999) Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. *Eur J Nucl Med* 26:1363-1378
 18. 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
 19. Deprés JP, Allard C, Tremblay A, Talbot J, Bouchard C (1985) Evidence for a regional component of body fatness in the association with serum lipids in men and women. *Metabolism* 34:967-973
 20. Dixon RL (2003) A new look at CT dose measurement: beyond CTDI. *Med Phys* 30:1272-1280
 21. Doberst N, Menzel C, Hamscho N, Wordehoff W, Kranert WT, Grunwald F (2004) Atypical thoracic and supraclavicular FDG-uptake in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine* 48:33-38
 22. Dundamadappa SK, Shankar S, Danrad R, Singh A, Vijayaraghavan G, Kim Y, Perugini R (2007) Imaging of brown fat associated with adrenal pheochromocytoma. *Acta Radiol* 48:468-472
 23. Enerback S (2010) Human brown adipose tissue. *Cell Metab* 11:248-252
 24. Fawcett DW (1952) A comparison of the histological organization and cytochemical reactions of brown and white adipose tissues. *Journal of Morphology* 90:363-405
 25. Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K (2000) Does physical activity prevent weight gain--a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 1:95-111
 26. Geer EB, Shen W (2009) Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gender medicine* 6 Suppl 1:60-75
 27. Gelfand MJ, O'Hara S M, Curtwright LA, Maclean JR (2005) Pre-medication to block [(18)F]FDG uptake in the brown adipose tissue of pediatric and adolescent patients. *Pediatric radiology* 35:984-990
 28. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR (2007) Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 131:242-256
 29. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C, American Heart A, National Heart L, Blood I (2004) Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109:433-438
 30. Gupta T, Beriwal S (2010) PET/CT-guided radiation therapy planning: from present to the future. *Indian J Cancer* 47:126-133
 31. Guyenet SJ, Schwartz MW (2012) Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the

- pathogenesis and treatment of obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97:745-755
32. Haas B, Mayer P, Jennissen K, Scholz D, Diaz MB, Bloch W, Herzig S, Fassler R, Pfeifer A (2009) Protein kinase G controls brown fat cell differentiation and mitochondrial biogenesis. *Sci Signal* 2:ra78
 33. Hairil Rashmizal AR, Noraini AR, Rossetti C, Abdul Jalil N (2010) Brown fat uptake of 18F-FDG on dual time point PET/CT imaging. *Singapore Med J* 51:e37-39
 34. Hansen JB, Kristiansen K (2006) Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *The Biochemical journal* 398:153-168
 35. 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. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 29:1393-1398
 36. Hashiguchi N, Feng Y, Tochiara Y (2010) Gender differences in thermal comfort and mental performance at different vertical air temperatures. *European journal of applied physiology* 109:41-48
 37. Heaton JM (1972) The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat* 112:35-39
 38. Huttunen P, Hirvonen J, Kinnula V (1981) The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 46:339-345
 39. International Expert C (2009) International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 32:1327-1334
 40. Jhaveri KS, Saini S, Levine LA, Piazzo DJ, Doncaster RJ, Halpern EF, Jordan PF, Thrall JH (2001) Effect of multislice CT technology on scanner productivity. *AJR Am J Roentgenol* 177:769-772
 41. Kajimura S, Seale P, Kubota K, Lunsford E, Frangioni JV, Gygi SP, Spiegelman BM (2009) Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex. *Nature* 460:1154-1158
 42. Kalender WA, Polacin A (1991) Physical performance characteristics of spiral CT scanning. *Med Phys* 18:910-915
 43. Kennedy JA, Israel O, Frenkel A, Bar-Shalom R, Azhari H (2007) Improved image fusion in PET/CT using hybrid image reconstruction and super-resolution. *Int J Biomed Imaging* 2007:46846
 44. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SJ (2004) PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics* 24:1411-1431
 45. Kumar R, Halanaik D, Malhotra A (2010) Clinical applications of positron emission tomography-computed tomography in oncology. *Indian journal of cancer* 47:100-119
 46. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 99:E28-35

47. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT (2002) The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama* 288:2709-2716
48. Lean ME (1989) Brown adipose tissue in humans. *Proc Nutr Soc* 48:243-256
49. Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Haap M, Haring HU, Claussen CD, Stumvoll M, Fritsche A, Schick F (2005) Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging* 21:455-462
50. Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Stefan N, Stumvoll M, Haring HU, Claussen CD, Fritsche A, Schick F (2005) Age and gender related effects on adipose tissue compartments of subjects with increased risk for type 2 diabetes: a whole body MRI/MRS study. *Magma* 18:128-137
51. Mattson MP (2010) Perspective: Does brown fat protect against diseases of aging? *Ageing Res Rev* 9:69-76
52. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B (2007) Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 293:E444-452
53. Oriuchi N, Higuchi T, Ishikita T, Miyakubo M, Hanaoka H, Iida Y, Endo K (2006) Present role and future prospects of positron emission tomography in clinical oncology. *Cancer Sci* 97:1291-1297
54. Purandare NC, Rangarajan V (2010) PET-CT in oncology. *J Postgrad Med* 56:103-108
55. Quevedo S, Roca P, Pico C, Palou A (1998) Sex-associated differences in cold-induced UCP1 synthesis in rodent brown adipose tissue. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 436:689-695
56. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J (2011) Nuklearmedizinische Diagnostik, PET (Positronen-Emissions-Tomografie). In: Bob A, Bob K (eds) *Radiologie 3 Auflage*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, pp 139-145
57. Ribeiro MO, Bianco SD, Kaneshige M, Schultz JJ, Cheng SY, Bianco AC, Brent GA (2010) Expression of uncoupling protein 1 in mouse brown adipose tissue is thyroid hormone receptor-beta isoform specific and required for adaptive thermogenesis. *Endocrinology* 151:432-440
58. Roef GL, Taes YE, Kaufman JM, Van Daele CM, De Buyzere ML, Gillebert TC, Rietzschel ER (2013) Thyroid hormone levels within reference range are associated with heart rate, cardiac structure, and function in middle-aged men and women. *Thyroid* 23:947-954
59. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE (2004) Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 231:305-332
60. Rousseau C, Bourbouloux E, Campion L, Fleury N, Bridji B, Chatal JF, Resche I, Campone M (2006) Brown fat in breast cancer patients: analysis of serial (18)F-FDG PET/CT scans. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 33:785-791
61. Saif MW, Tzannou I, Makrilia N, Syrigos K (2010) Role and cost effectiveness of PET/CT in management of patients with cancer. *Yale J Biol Med* 83:53-65

62. 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
63. Scarpace PJ, Matheny M (1996) Thermogenesis in brown adipose tissue with age: post-receptor activation by forskolin. *Pflugers Arch* 431:388-394
64. Schmidt GP, Schmid R, Hahn K, Reiser MF (2004) [Whole-body MRI and PET/CT in tumor diagnosis]. *Radiologe* 44:1079-1087
65. Seale P, Kajimura S, Spiegelman BM (2009) Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function--of mice and men. *Genes & development* 23:788-797
66. Seidell JC (2000) Obesity, insulin resistance and diabetes--a worldwide epidemic. *The British journal of nutrition* 83 Suppl 1:S5-8
67. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC (2001) Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 37:250-254
68. Stefan N, Pfannenbergl C, Haring HU (2009) The importance of brown adipose tissue. *N Engl J Med* 361:416-417; author reply 418-421
69. Strobel K, van den Hoff J, Pietzsch J (2008) Localized proton magnetic resonance spectroscopy of lipids in adipose tissue at high spatial resolution in mice in vivo. *J Lipid Res* 49:473-480
70. Tatsumi M, Engles JM, Ishimori T, Nicely O, Cohade C, Wahl RL (2004) Intense (18)F-FDG uptake in brown fat can be reduced pharmacologically. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 45:1189-1193
71. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N, Hamilton DL, Gimeno RE, Wahlestedt C, Baar K, Nedergaard J, Cannon B (2007) Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:4401-4406
72. Townsend DW, Beyer T (2002) A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 75 Spec No:S24-30
73. 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 American journal of roentgenology* 183:1127-1132
74. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study G (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England journal of medicine* 344:1343-1350
75. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ (2009) Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *The New England journal of medicine* 360:1500-1508

76. Varlamov O, Bethea CL, Roberts CT, Jr. (2014) Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Frontiers in endocrinology* 5:241
77. 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
78. 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. *The New England journal of medicine* 360:1518-1525
79. Wahl RL, Quint LE, Cieslak RD, Aisen AM, Koeppe RA, Meyer CR (1993) "Anatomometabolic" tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activity. *J Nucl Med* 34:1190-1197
80. Weber WA (2004) Brown adipose tissue and nuclear medicine imaging. *J Nucl Med* 45:1101-1103
81. Wehrli NE, Bural G, Houseni M, Alkhalaf K, Alavi A, Torigian DA (2007) Determination of age-related changes in structure and function of skin, adipose tissue, and skeletal muscle with computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 37:195-205
82. World Health Organization Regional Office for Europe, Body Mass Index - BMI. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>, Stand: 28.05.2015, 11:34.
83. 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. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 44:1789-1796
84. Zukotynski KA, Fahey FH, Laffin S, Davis R, Treves ST, Grant FD, Drubach LA (2009) Constant ambient temperature of 24 degrees C significantly reduces FDG uptake by brown adipose tissue in children scanned during the winter. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:602-606

7. Erklärung zum Eigenanteil

Diese vorliegende Arbeit wurde in der Radiologischen Klinik der Universität Tübingen in der Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie, unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Christina Pfannenbergl durchgeführt und die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Norbert Stefan aus der Abteilung experimentelle-klinische Diabetologie, Medizinische Klinik IV Tübingen. Die Betreuung wurde durch Herrn Dr. med. Matthias Werner (ehemals Radiologische Klinik) unterstützt. Bei der retrospektiven Auswertung und der Definition des Studienkollektivs der von der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen zur Verfügung gestellten FDG-PET/CT-Untersuchungen (n = 4852) waren Annette Deckert, Sabine Ripkens, Maria Schmadl und ich als Doktorandinnen beteiligt. Die Zusammenstellung und insbesondere Auswertung der anthropometrischen Daten der Patienten (n = 3680) wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, TSH- und Blutzucker-Werte sowie Grunderkrankungen und Temperatur-Daten aus dem Radiologie-Informationssystem und dem Klinik-Informationssystem der Universitätsklinik Tübingen war zentrales Thema meiner Arbeit und wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Bei der statistischen Auswertung wurde ich von Herrn Prof. Dr. med. Norbert Stefan sowie Herrn Dr. med. Matthias Werner unterstützt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben und diese korrekt zitiert und ebenso wie Abbildungsübernahmen entsprechend gekennzeichnet zu haben.

Irina Stj

Gomaringen, den 22.08.2017

8. Veröffentlichungen

Daten aus der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits anteilig in der folgenden Publikation verwendet:

Christina Pfannenberg, Matthias K. Werner, Sabine Ripkens, Irina Stef, Annette Deckert, Maria Schmadl, Matthias Reimold, Hans-Ulrich Häring, Claus D. Claussen, Norbert Stefan, *Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans*. Diabetes, 2010. 59(7): p. 1789-93.

9. Danksagung

Ganz besonders danken möchte ich Frau Prof. Dr. med. Christina Pfannenberger für die Überlassung des Promotionsthemas, die Betreuung dieser Arbeit und vor allem dafür, dass sie mir jederzeit mit freundlicher und kompetenter Unterstützung zur Seite stand.

Herzlich danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Norbert Stefan für die hilfsbereite und professionelle Unterstützung bei der Konzeption und Durchführung dieser Studie und für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank gilt Dr. med. Matthias Werner für seine sachkundigen und wertvollen Ratschläge, mit welchen er mir bei allen Anliegen und Problemen weitergeholfen hat, sowie für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die geduldige Betreuung während der gesamten Zeit, selbst nach seinem Umzug nach Zürich.

Mein Dank gilt auch Dr. med. Cornelia Brendle, die mir bei Fragen und Problemen ebenfalls hilfsbereit zur Seite stand.

Danken möchte ich auch meinen Mitdotorandinnen Sabine Ripkens, Annette Deckert und Maria Schmadl für die angenehme Zusammenarbeit während der praktischen Phase und besonders Sabine für die wertvollen Ratschläge in der Schlussphase.

Meinen Eltern und Schwiegereltern möchte ich ganz herzlich für ihre unermüdliche Unterstützung im Studium und in allen anderen Lebensbereichen danken. Meinem Bruder Daniel danke ich für seine Hilfe bei computertechnischen Fragen und meiner Schwester Angela für die vielen Gespräche und den Austausch über inhaltliche Fragen.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Ehemann Adam, der mir mit liebevollen, aufmunternden und hilfreichen Ratschlägen immerzu eine großartige Unterstützung und ein emotionaler Rückhalt war.