

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Zusammenhang der Aktivierung von braunem
Fettgewebe mit der Gabe von Cytarabin bei
Patienten mit 18F-FDG-PET/CT**

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

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

**vorgelegt von
Grams, Eva Erika
2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professorin Dr. C. Brendle
2. Berichterstatter: Professor Dr. N. Stefan

Tag der Disputation: 28.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1. Einleitung.....	1
1.1 Einführung.....	1
1.2 Das braune Fettgewebe.....	2
1.2.1 Charakteristika des braunen Fettgewebes im Vergleich zum weißen Fettgewebe.....	2
1.2.2 Biochemie der Thermogenese des braunen Fettgewebes.....	4
1.2.3 Aktivatoren des braunen Fettgewebes.....	7
1.2.4 Das beige Fettgewebe.....	8
1.2.5 Entwicklung der verschiedenen Fettgewebstypen.....	8
1.3 Bildgebung des braunen Fettgewebes.....	10
1.3.1 PET/CT.....	14
1.3.2 Tracer.....	16
1.3.3 Uptake-Messung.....	18
1.3.4 BARCIST-Kriterien.....	19
1.4 Cytarabin.....	22
1.4.1 Anwendungsgebiete von Cytarabin.....	22
1.4.2 Biochemische Eigenschaften und Wirkweise von Cytarabin.....	24
1.5 Vorkommen von braunem Fettgewebe bei Lymphom-/ Leukämiepatienten.....	25
1.6 Fragestellung.....	25
2. Material und Methoden.....	27
2.1 Studiendesign und Patienten.....	27
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
2.3 Datenerhebung und -strukturierung.....	28
2.4 ¹⁸ F-FDG-PET/CT-Untersuchungen.....	31
2.5 Bilddatenanalyse.....	32
2.6 Statistische Analyse.....	34

3. Ergebnisse	37
3.1 Das Gesamtpatientenkollektiv	37
3.2 Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe im gesamten Patientenkollektiv	42
3.3 Dynamik der Aktivität von braunem Fettgewebe zwischen zwei ¹⁸ F-FDG- PET/CT-Untersuchungen	50
3.3.1 Beobachtete Aktivitätsveränderungen von braunem Fettgewebe zwischen zwei ¹⁸ F-FDG-PET/CT-Untersuchungen	50
3.3.2 Inzidenz von aktiviertem braunem Fettgewebe bei Patienten ohne Aktivierung im ersten ¹⁸ F-FDG-PET/CT	54
3.4 Aktivität des braunen Fettgewebes bei Patienten mit Cytarabin-Therapie	56
3.4.1 Das Patientenkollektiv mit Cytarabin-Therapie	56
3.4.2 Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe bei Patienten mit Cytarabin-Therapie	58
3.4.3 Dynamik der Aktivität von braunem Fettgewebe zwischen zwei ¹⁸ F- FDG-PET/CT-Untersuchungen bei Patienten mit Cytarabin-Therapie	59
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	60
4. Diskussion	63
4.1 Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe	63
4.2 Aktivatoren von braunem Fettgewebe	64
4.2.1 Alter	65
4.2.2 BMI	66
4.2.4 Jahreszeit	68
4.3 Verteilung und Quantifizierung der aktiven Fettgewebsdepots	69
4.4 Inzidenz von aktiviertem braunem Fettgewebe	70
4.5 Cytarabin in Zusammenhang mit aktiviertem braunem Fettgewebe	71
4.6 Limitationen	73
4.7 Schlussfolgerung und Ausblick	74
5. Zusammenfassung	76
6. Literaturverzeichnis	79
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	89

8. Veröffentlichungen.....	90
9. Danksagung	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Univakuoläres Fettgewebe (histologisches Präparat).....	4
Abbildung 2: Plurivakuoläre Fettzellen (histologisches Präparat).....	4
Abbildung 3: Verteilung des braunen Fettgewebes beim Neugeborenen/Säugling.	4
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Zellprozesse des braunen Adipozyten nach β -adrenerger Stimulation.	7
Abbildung 5: Entwicklung der Adipozyten.....	10
Abbildung 6: Axiales A) CT-, B) PET- und C) fusioniertes PET-/CT-Bild mit ^{18}F - FDG-Tracer bei onkologischem Patienten.....	13
Abbildung 7: Infrarotthermografie.	13
Abbildung 8: Koronare MRT-Ansicht mit bilateral markiertem, supraklavikulärem Fettgewebsdepot.....	13
Abbildung 9: Prinzip einer PET.....	16
Abbildung 10: Biograph mCT PET/CT der Firma Siemens Healthineers (Erlangen, Deutschland).....	16
Abbildung 11: Molekülstruktur von ^{18}F -FDG skizziert in der Haworth-Projektion.	18
Abbildung 12: Molekülstruktur von Cytarabin.	25
Abbildung 13: Exemplarische Uptake-Messungen von ^{18}F -FDG supraklavikulär beidseits.	33
Abbildung 14: Prozess der Studie als Flussdiagramm.	36
Abbildung 15: Anzahl der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen pro Patient im Gesamtpatientenkollektiv.....	37
Abbildung 16: Therapien 4 Monate vor der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung in absoluten Häufigkeiten.	41
Abbildung 17: Beispielmessung einer ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung mit visuell als „schwach“ kategorisierten Anreicherung von ^{18}F -FDG im Fettgewebe supraklavikulär links.	42
Abbildung 18: Beispielmessung einer ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung mit visuell als „stark“ kategorisierten Anreicherung von ^{18}F -FDG im Fettgewebe supraklavikulär beidseits.	43

Abbildung 19: Durchschnittliche SUV-Messwerte des aktivierten braunen Fettgewebes nach anatomischer Lokalisation im Gesamtpatientenkollektiv. ...	44
Abbildung 20: a) Alter, b) BMI und c) Geschlecht in Zusammenhang mit Aktivität des braunen Fettgewebes im gesamten Patientenkollektiv.	46
Abbildung 21: Aktivität des braunen Fettgewebes in Zusammenhang mit den Diagnosen Hodgkin Lymphom (a) und diffus großzelliges B-Zell Lymphom (DLBCL) (b).	48
Abbildung 22: Therapieregimes (gekürzt) der Fälle mit aktivem braunem Fettgewebe im Vergleich zur Anzahl ohne Aktivierung.	50
Abbildung 23: Mittlerer Zeitabstand zwischen zwei ^{18}F -FDG-PET/CT Untersuchungen [abgerundete, volle Monate].	51
Abbildung 24: Dynamik in der Aktivität von braunem Fettgewebe im Vergleich zwischen zwei ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen.	52
Abbildung 25: a) Therapien zwischen den beiden ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen und b) Diagnosegruppen im Kollektiv mit neuer Aktivierung des braunen Fettgewebes.	55
Abbildung 26: Unterschied in der Geschlechterverteilung der Cytarabin-Patienten im Vergleich zu den Patienten mit anderen Therapien.	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der BARCIST-Kriterien nach Chen et al. 2016 (72).	20
Tabelle 2: Krankheitskategorien des Patientenkollektivs nach WHO-Klassifikation der Tumore des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes (5. Auflage, 2022)	39
Tabelle 3: Korrelation der gemessenen Parameter mit der visuellen Beurteilung zur Aktivität des braunen Fettgewebes im gesamten Patientenkollektiv.....	43
Tabelle 4: Anzahl braune Fettgewebsdepots mit ¹⁸ F-FDG-Speicherung im gesamten Patientenkollektiv.....	45
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Aktivierung der sechs verschiedenen, ausgemessenen Depots des braunen Fettgewebes.	45
Tabelle 6: Detaillierte Darstellung und Verteilung der Cytarabin enthaltenden Therapieregimes (n=40).	56

Abkürzungsverzeichnis

¹⁸F-FDG	Fluorodesoxyglukose mit Radionuklid Fluor-18
¹⁸F-FDG-PET/CT	Nuklearmedizinische Kombinationsdiagnostik der Positronen-Emissions-Tomografie und Computertomografie mithilfe des Tracers ¹⁸ F-FDG
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AMPK	AMP-abhängige Kinase
ATP	Adenosintriphosphat
BARCIST	(engl.) Brown Adipose Reporting Criteria in Imaging Studies
BGO	Bismutgermanat
BMI	(engl.) Body mass index
BMP	(engl.) Bone morphogenetic protein
cAMP	(engl.) cyclic adenosine monophosphate
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CREB	(engl.) cAMP response element-binding protein
DLBCL	(engl.) Diffuse large b-cell lymphoma, Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom
DNA	(engl.) Deoxyribonucleic acid
EBF2	(engl.) Early B-cell transcription factor 2
FGF21	(engl.) Fibroblast growth factor 21
GLUT1/4	Glukosetransporter Typ 1/4
GMALL	(engl.) German-Multicenter-ALL
GSO	Gadoliniumoxyorthosilicat
HL	Hodgkin Lymphom
HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
HU	(engl.) Hounsfield Units
i.v.	Intravenös
IGF-1	(engl.) Insulin-like growth factor 1
IL-17	Interleukin-17
KO	Körperoberfläche

LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
LYSO	Lutetium-Yttrium-Oxyorthosilicat
MLEM	(engl.) Maximum likelihood expectation maximization
MRT	Magnetresonanztomografie
Myf5	(engl.) Myogenic transkription factor 5
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OSEM	(engl.) Ordered subsets expectation maximization
PACS	(engl.) Picture archiving and communicating system
PGC1α	(engl.) PPAR-gamma-coactivator-1alpha
PPAR-γ	(engl.) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PRDM16	(engl.) PR domain containing 16
ROI	(engl.) Region of interest
SUV	(engl.) Standardized uptake value
T3/T4	Triiodthyronin, Thyroxin
TCF21	(engl.) Transcription factor 21
TGF-β	(engl.) Transforming growth factor- β
UCP1	(engl.) uncoupling protein 1, Thermogenin
VOI	(engl.) Volume of interest
WHO	(engl.) World health organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Einführung

Das braune Fettgewebe gilt als vielversprechender Ansatzpunkt zur Therapie des metabolischen Syndroms, das in westlichen Gesellschaften eine hohe Prävalenz und Inzidenz aufweist (1, 2). Vor dem Hintergrund, dass das metabolische Syndrom Risikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen ist, die in Deutschland als häufigste Todesursache identifiziert wurden (3), gewinnen neue Therapieansätze des metabolischen Syndroms an Bedeutung. Alleinstellungsmerkmal des braunen Fettgewebes ist die hohe, intrazelluläre Mitochondriendichte, die bei Säugetieren der Thermogenese dient. Bei Aktivierung von 63 g braunen Fettgewebes wäre nach Virtanen et al. (4) eine Verbrennung von 4,1 kg Fettmasse über ein Jahr möglich. Ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risiko und Menge des braunen Fettgewebes wurde vielfach belegt (5). Bisher wurden mehrere Aktivatoren des braunen Fettgewebes identifiziert, wie beispielsweise Kälte, Capsaicinoide und Schilddrüsenhormone (siehe Kapitel 1.2.3). 2018 analysierten Brendle et al. aus durchgeführten ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen in einem Zeitraum von 08/2004 bis 07/2009 diverse Chemotherapeutika hinsichtlich einer neuen Aktivierung des braunen Fettgewebes bei vorangegangener Applikation eines Therapeutikums (6). Es wurden innerhalb eines Patientenkollektivs von 702 Patienten, die mindestens zwei ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen erhielten, 20 Patienten mit Cytarabintherapie detektiert, von denen 7 eine neue, signifikante ($p < 0,0008$), Aktivität des braunen Fettgewebes aufwiesen. Die vorliegende Dissertationsschrift soll dieses Ergebnis und die Rolle von Cytarabin in der Aktivität von braunem Fettgewebe detaillierter untersuchen. Hierzu werden erneut ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen retrospektiv ausgewertet und hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz von braunem Fettgewebe analysiert. Des Weiteren sollen andere Faktoren, die mit einer Aktivierung bzw. Neuaktivierung des braunen Fettgewebes korreliert sein könnten, identifiziert werden. Zudem wird die Aktivität quantifiziert und die Ergebnisse werden in den aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstand eingeordnet.

1.2 Das braune Fettgewebe

1.2.1 Charakteristika des braunen Fettgewebes im Vergleich zum weißen Fettgewebe

Das Fettgewebe ist histologisch dem Bindegewebe zuzuordnen, das aus dem Mesoderm, dem mittleren der drei Keimblätter, hervorgeht. Nach der Ausdifferenzierung (siehe Kapitel 1.2.5) entstehen weiße und braune Adipozyten. Darüber hinaus existiert ein intermediärer Fettzelltyp, der sogenannte beige/brite („brown-in-white“) Adipozyt, der Charakteristika von weißen und braunen Fettzellen aufweist (7-9). Während weißes Fettgewebe beim Erwachsenen vor allem in der Subkutis und im Abdominalraum als Speicherfett liegt (8, 10, 11), dient braunes Fettgewebe als Wärmeproduzent und kommt vor allem bei Neugeborenen und Säuglingen um die großen Blutgefäße angeordnet vor, also mediastinal, axillär, zervikal, retroperitoneal, paravertebral und interskapulär (8, 10). Hier dient es ähnlich wie bei Winterschläfern der zitterfreien Thermogenese und ist nach der Geburt Überlebensvorteil in kalter Umgebung (12), da Wärmeisolation über das subkutane Fettgewebe und Thermogenese mittels Muskelzittern noch nicht möglich ist (13). Abbildung 3 zeigt die anatomische Lokalisation des braunen Fettgewebes beim Neugeborenen. Braunes Fettgewebe ist stark kapillarisiert, sodass die produzierte Wärme direkt über das Blut im gesamten Körper verteilt werden kann (Prinzip einer Zentralheizung) (14, 15). Sein makroskopisch/histologisch braunes Aussehen ist Namensgeber: Durch einen im Vergleich zu weißen Adipozyten hohen intrazellulären Mitochondriengehalt entsteht makroskopisch die braune Farbe (14), die durch Cytochrome vermittelt wird (16). Braune Adipozyten sind kleiner (25-50 µm) (15) als weiße, die ca. 100 µm messen (14). Sie speichern ihre Lipide in mehreren intrazellulären Fetttropfen (Vakuolen) (plurivakuolär), wohingegen Adipozyten des weißen Fettgewebes ihre Fette in einer großen Vakuole lagern (univakuoläres Fettgewebe) (14). Aufgrund der großen Vakuole liegt der Zellkern des weißen Adipozyten randständig („Siegelringform“) (14). Die Abbildungen 1 und 2 zeigen histologische Präparate der beiden Fettgewebstypen. Beim Erwachsenen befindet sich das braune Fettgewebe hauptsächlich im oberen

Mediastinum, paraaortal, zwischen den Schulterblättern, in der Supraklavikular- und in der Halsregion (14, 15).

Im Gewebeverbund sind Adipozyten durch kollagene und retikuläre Fasern untereinander verbunden und durch Bindegewebssepten, die Nervenfasern und Blutgefäße enthalten, zu Läppchen geformt (14). Aufgrund dieses Aufbaus kommt dem Fettgewebe neben der Hauptaufgabe der Synthese und Speicherung (weißes Fettgewebe), sowie Verbrennung und daraus resultierender Wärmeproduktion (braunes Fettgewebe) von Fetten auch eine mechanisch-physikalische Funktion als Bau- und Polstergewebe bzw. zur Wärmeisolation zu (14). Des Weiteren sekretieren alle Fettgewebstypen diverse Signalmoleküle (Adipokine), die autokrine, endokrine und parakrine Funktionen haben (17, 18).

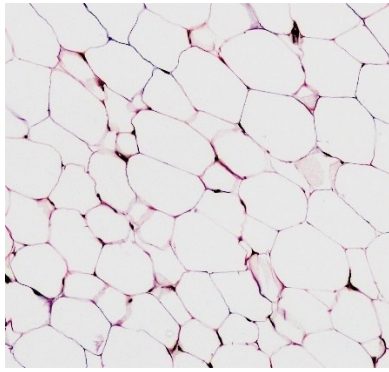


Abbildung 1: Univakuoläres Fettgewebe (histologisches Präparat).

200-fache Vergrößerung.

Urheber: Berkshire Community College Bioscience Image Library.

Quelle: Wikimedia commons, [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Connective_Tissues_Adipose_\(26915768737\).jpg?uselang=de](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Connective_Tissues_Adipose_(26915768737).jpg?uselang=de) [Zugriff 12.03.2025], lizenziert unter CC0 (<https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.en>).

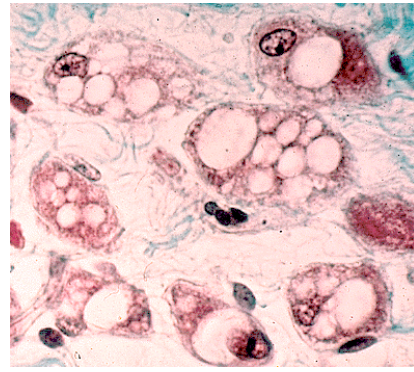


Abbildung 2: Plurivakuoläre Fettzellen (histologisches Präparat).

Quelle: Wikimedia commons, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tecido_adiposo_multilocular_brown_adipose_tissue.gif?uselang=de#file [Zugriff 12.03.2025], lizenziert als gemeinfrei (<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1193857>).

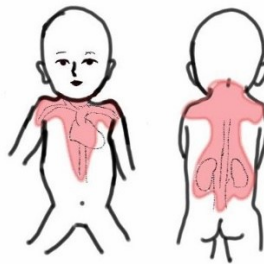


Abbildung 3: Verteilung des braunen Fettgewebes beim Neugeborenen/Säugling.
(farblich markiert).

Quelle: Eigene Darstellung.

1.2.2 Biochemie der Thermogenese des braunen Fettgewebes

Die biochemischen Prozesse der Aktivierung des braunen Fettgewebes seien hier anhand eines Kältereizes erklärt, der bestätigter Aktivator der zitterfreien Thermogenese ist (19-21). Das Schaubild in Abbildung 4 veranschaulicht die im Folgenden beschriebenen Prozesse.

Ein Kältereiz wird aus der Peripherie durch Afferenzen über den Thalamus zum sensorischen Kortex geleitet. Gleichzeitig messen Sensoren im Rückenmark, Hirnstamm und Hypothalamus die Körperkerntemperatur (8). Der Hypothalamus

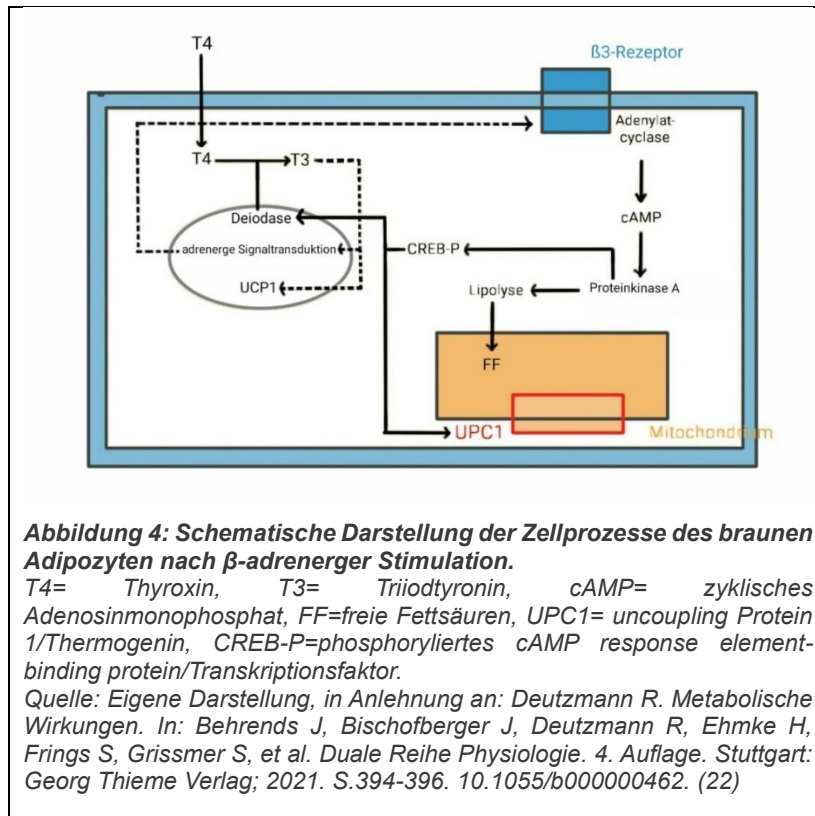
stellt das Temperaturregulationszentrum dar, in dem stets die „Isttemperatur“ mit der hier codierten „Solltemperatur“ verglichen wird. Sind Abweichungen von ca. 0,1 °C gegeben (8), kommt es zur Erhöhung des Sympathikotonus und somit zur Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark bzw. Noradrenalin aus noradrenergen, postganglionären sympathischen Nervenenden (22). Über β_3 -Rezeptoren in der Zellmembran der braunen Adipozyten wird die Adenylatzyklase aktiviert und dadurch der intrazelluläre cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat)-Spiegel erhöht (22). Dieser aktiviert einerseits direkt die Proteinkinase A, andererseits die Transkription der Lipoproteinlipase, die die Aufnahme von Fettsäuren aus extrazellulären Triacylglycerinen fördert (23). Die Proteinkinase bewirkt zweierlei Mechanismen: Die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors CREB (weitere Signalkaskade im nächsten Absatz erklärt) und eine Steigerung der Lipolyse. Die dadurch freigewordenen Fettsäuren innerhalb der Mitochondrien werden durch Betaoxidation, Citratzyklus und Atmungskette verstoffwechselt (22). Das Besondere des braunen Adipozyten liegt nun in der inneren mitochondrialen Matrixwand: Hier befindet sich das Entkopplerprotein UCP1 („uncoupling Protein 1“), auch Thermogenin genannt, welches die Aktivität der Atmungskette und die der ATP-Synthase (V. Komplex der Atmungskette) voneinander trennt („entkoppelt“) (8, 22-25). Seine Aufgabe ist es, Protonen aus dem Intermembranraum nach intrazellulär zu transportieren (24). Innerhalb des Transmembranproteins ist eine Fettsäure verankert, die mit ihrer Carboxylgruppe ein Proton aus dem Intermembranraum aufnimmt und im Intrazellulärraum wieder abgibt (24). Das durch die Atmungskette aufgebaute elektrische Potential, geht also an dieser Stelle „vorzeitig verloren“, die ATP-Synthase bzw. oxidative Phosphorylierung wird umgangen, folglich wird kein ATP gebildet (25, 26). Die generierte Energie wird in Wärme umgewandelt (8, 22-25). Durch die fehlende Hemmung eines Protonengradienten verläuft die Elektronentransportkette der Atmungskette verstärkt ab, sodass der Sauerstoffverbrauch der Zelle steigt (24).

Durch die Proteinkinase A vermittelte Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors CREB wird die Expression der Deiodase 2 und von UCP1 erhöht (22). Die Deiodase 2 wandelt das physiologisch inaktive Schilddrüsenhormon T4

(Thyroxin) in biologisch aktives T₃ (Triiodthyronin) um (27). Der somit erhöhte T₃-Spiegel im braunen Fettgewebe bewirkt eine erhöhte Expression der β -adrenergen Rezeptoren des braunen Adipozyten und somit eine Verstärkung der Noradrenalin- und Adrenalinwirkung (Synergismus) (22, 27). Des Weiteren induziert er die Bildung von UCP1 und fördert allgemein anabole und katabole Stoffwechselprozesse, um den (erhöhten) Grundumsatz des Adipozyten bzw. gesamten Organismus zu gewährleisten (27).

Auch Glukose gelangt über die adipozytenspezifischen Glukosetransporter GLUT1 und GLUT4 nach intrazellulär und wird in der Glykolyse zu Pyruvat und unter Anwesenheit von Sauerstoff weiter in Acetyl-CoA umgewandelt. Dies tritt dann in den mitochondrialen Citratzyklus ein, der wie oben beschrieben Substrate für die mitochondriale Thermogenese produziert (18). Des Weiteren entstammt aus den Reaktionsschritten der Glykolyse Glycerin-3-Phosphat, das mit Verknüpfung von Acyl-CoA-Molekülen der Triacylglyceridsynthese (Lipogenese) dient (28). Als Alternative kann Glycerin-3-Phosphat durch das Enzym Glycerinkinase direkt aus Glycerin gewonnen werden (28).

Des Weiteren ist an der Regulation des Metabolismus des braunen Adipozyten der nukleäre Rezeptor PPAR- γ beteiligt, dessen Liganden insbesondere langkettige Fettsäuren sind (29). Durch seine Aktivierung wird eine Proliferation der Peroxisomen angeregt, zudem steigt die intrazelluläre Aufnahme freier Fettsäuren, die Insulinwirksamkeit bzw. Einbau neuer Glukosetransporter (insbesondere GLUT4), sowie die Bildung neuer Adipozyten aus mesenchymalen Vorläuferzellen (30). Die beschriebene Verbesserung des Glukosestoffwechsels und Verstoffwechslung freier Fettsäure wird sich beim pharmakologischen Einsatz von Fibraten zueigen gemacht, die als Ligand am PPAR- γ fungieren (29).



1.2.3 Aktivatoren des braunen Fettgewebes

Eine Korrelation zwischen einer Aktivierung von braunem Fettgewebe und einem Kältestimulus, z.B. einer geringen Außentemperatur, ist vielfach belegt (19-21, 31). Des Weiteren ist eine Aktivität mit dem weiblichen Geschlecht, niedrigem Alter, niedrigem BMI (Body Mass Index) (31, 32) und niedrigem Blutglukosespiegel korreliert (31). Nach hochkalorischen und kohlenhydratreichen Mahlzeiten deklarierten Vosselmann et al. 2013 eine erhöhte Glukoseaufnahme in den braunen Adipozyten im Vergleich zum präprandialen Aktivierungslevel und im Vergleich zur postprandialen Aktivierung des weißen Fettgewebes (33). Weitere Aktivatoren wurden in dem β 3-Rezeptoragonisten Mirabegron (34, 35), in Capsaicinoiden (36), in Sekretin (37), in Melatonin (38), in Chenodesoxycholsäure (39), im atrialen natriuretischen Peptid (40) und in Schilddrüsenhormonen (41, 42) (siehe auch Kapitel 1.2.2) identifiziert. Die Rolle der Glucocorticoide und Mineralcorticoide wird kontrovers diskutiert, ein modulierender Effekt scheint zu bestehen (43-46). Brendle et al.

identifizierten 2019 einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer neuen Aktivierung des braunen Fettgewebes und Cytarabingabe (6) und Chu et al. (2020) erkannten einen Zusammenhang mit Tumorrezidiven und einer erhöhten Mortalität in Tumorpatienten bei einer neuen Aktivierung von braunem Fettgewebe (47).

1.2.4 Das beige Fettgewebe

Neben weißen und braunen Adipozyten existiert ein dritter Fettzelltyp, der beige Adipozyt (8). Nicht stimulierte, beige Adipozyten ähneln dem weißen Adipozyten, sind univakuolär und haben eine niedrige Mitochondriendichte (48-50). Unter ähnlichen Stimuli, die auch den braunen Adipozyten aktivieren, exprimiert die beige Fettzelle ebenfalls Thermogenin, produziert Wärme und ähnelt phänotypisch dem braunen Adipozyten (18, 25, 48-50). Das beige Fettgewebe liegt vornehmlich eingestreut im subkutanen, weißen Fettgewebe (8), sowie an gleichen Stellen, wie braune Fettzellen (zervikal, supraklavikulär, interskapulär, axillär, mediastinal, perirenal, periaortal) (51-53).

Neben der Thermogenese haben beige Fettgewebszellen auch sekretorische Funktionen, indem sie diverse Signalmoleküle, die Adipokine bzw. Batokine, exprimieren, die autokrine, endokrine und parakrine Eigenschaften aufweisen (17).

1.2.5 Entwicklung der verschiedenen Fettgewebstypen

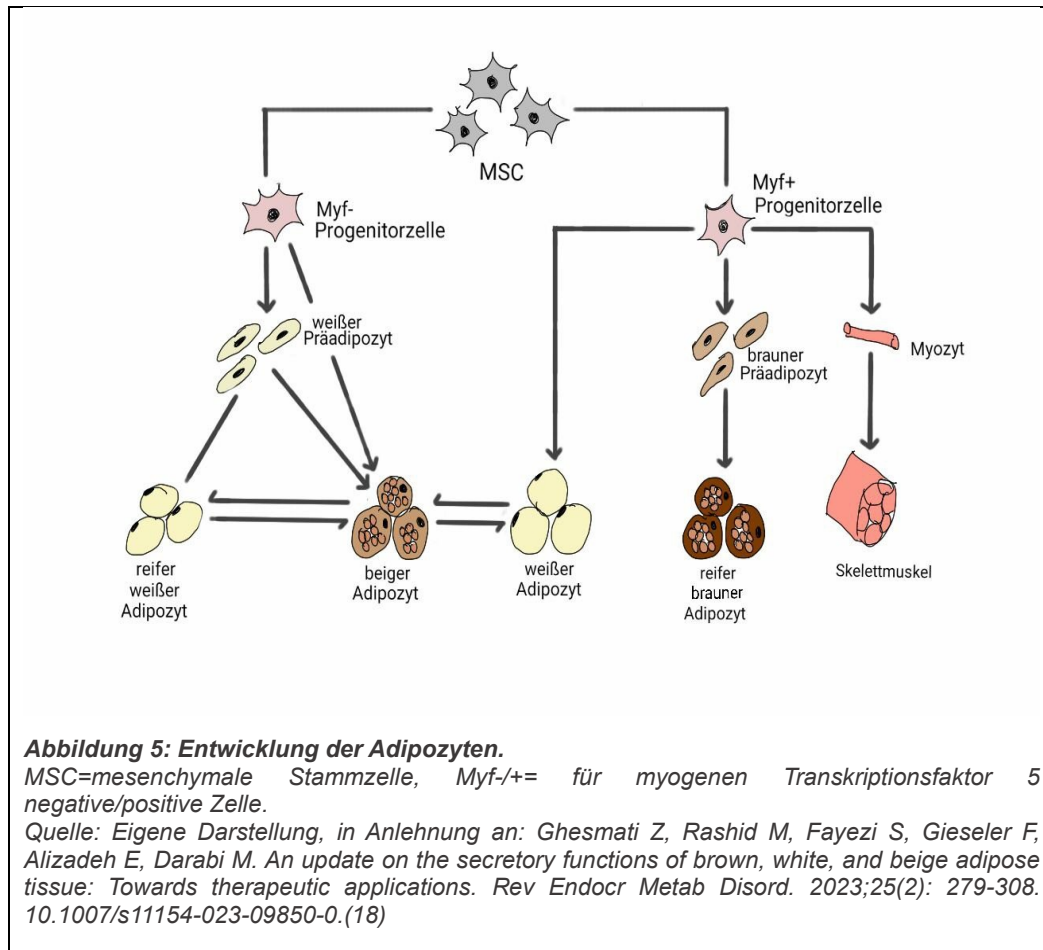
Weißer und brauner Adipozyt haben ihren gemeinsamen Ursprung in einer multipotenten mesenchymalen Stammzelle, die aus dem Mesoderm stammt (18). Aus dem Mesenchym, dem Gewebe des Mesoderms, entwickeln sich pränatal u.a. Zellen des Binde- und Stützgewebes, des Epithels, der Muskulatur und des Mesothels (18, 54, 55). Auch postnatal verbleiben mesenchymale Stammzellen, aus denen sich Fett-, Knorpel-, glatte Muskel-, Knochen- und Knorpelzellen entwickeln können (55, 56).

Braune Präadipozyten entstehen pränatal aus der myogenen Entwicklungslinie der mesenchymalen Stammzelle über eine Vorläuferzelle aus dem paraxialen Mesoderm, die positiv für den myogenen Transkriptionsfaktor 5 (Myf5+) ist (18,

57). Unter Einwirkung des Wachstumsfaktors BMP-7 (58), des transkriptionellen Regulators PRDM16 (59) und des Transkriptionsfaktors EBF2 (60), die für das braune Fettgewebe spezifische Marker (u.a. PPAR- γ , PGC1 α und PRDM16) induzieren (61), entsteht der braune Adipozyt. Hierbei ist PGC1 α Kofaktor des PPAR- γ und dient daher zusätzlich der Regulation des durch Kälte aktivierten Stoffwechsels des braunen Adipozyten (62).

Weißer Vorläuferfettzellen entwickeln sich über die adipogene Entwicklungslinie aus derselben multipotenten mesenchymalen Stammzelle, wie braune Adipozyten (18). Diese ist jedoch negativ für Myf (Myf-) (17, 62). Diverse Wachstumsfaktoren, wie BMPs, TGF- β , IGF-1, IL-17 und Activin (63), sowie der Transkriptionsfaktor TCF21 (64) unterstützen den Differenzierungsprozess in einen reifen, weißen Adipozyten (18). Des Weiteren gibt es Nachweise, dass der weiße Adipozyt auch aus der myogenen Entwicklungslinie über Myf+ Progenitorzellen entstehen kann (63).

Die genauen Entstehungsprozesse des beigen Fettgewebes sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt. Einerseits gibt es Belege, dass nach entsprechender Stimulation z.B. durch Kälte, die Expression von UPC-1 im weißen Fettgewebe eine reversible „Bräunung“ der weißen Adipozyten induzieren kann (59, 65). Weitere Stimuli für diesen Prozess sind β 3-adrenerge Agonisten, Irisin, PPAR- γ -Agonisten, natriuretische Peptide, FGF21 (65, 66). Nach Wegfall des Reizes erfolgt wieder die Umwandlung in weiße Adipozyten (18, 67). Andererseits existieren Hinweise, dass auch eine de-novo Abstammung von myf5+-Vorläuferzellen möglich ist (58-60). Hier weisen molekulargenetische Faktoren auf gemeinsame Ursprünge mit glatten Muskelzellen, Wandzellen bzw. Kapillargewebe hin (68, 69). Eine schematische Darstellung der Entwicklungslinien der Adipozyten ist in Abbildung 5 veranschaulicht.



1.3 Bildung des braunen Fettgewebes

Erstmalig von Hany et al. 2002 (70) und Cohade et al. 2003 (71) bei Tumorpatienten mit ^{18}F -FDG-PET/CT beschrieben als „USA Fat“ („Uptake in the Supraclavicular Region“), galt eine vermehrte Traceranreicherung in diesen Regionen zunächst als Störvariable in der Interpretation von onkologischen Befunden im ^{18}F -FDG-PET/CT (siehe Abbildung 6). Innerhalb der darauffolgenden Jahre war das als „USA Fat“ deklarierte, braune Fettgewebe vermehrt Gegenstand der internationalen Forschung (72). Innerhalb dieser Jahre wurden diverse Einflussfaktoren auf die Aktivität des braunen Fettgewebes nachgewiesen (vergleiche Kapitel 1.2.3). Während dieser Forschungen etablierte sich die ^{18}F -FDG-PET/CT als Standardmethode zur Detektion von aktivem, braunem Fettgewebe. Zu Forschungszwecken bestanden die Vorteile des ^{18}F -FDG-PET/CTs zunächst in der Quantität vorhandener Bilddaten aus bereits

durchgeführten, onkologischen Untersuchungen. Darüber hinaus ließ der dreidimensionale Bilddatensatz sehr genaue anatomische Zuordnungen zu. Mittels des Tracers ^{18}F -FDG (Fluorodesoxyglukose) lassen sich zudem Rückschlüsse auf die Stoffwechselaktivität des braunen Fettgewebes ziehen (vergleiche Kapitel 1.3.2), sodass auch dynamische Untersuchungen möglich sind. Nachteil der Methode ist vor allem die hohe Strahlenbelastung, der Patienten ausgesetzt sind (^{18}F -FDG-PET ca. 7mSv (73); CT Thorax, Abdomen, Becken ca. 15mSv (74); insgesamt ca. 5-6-fache natürliche, jährliche Strahlenbelastung [Referenz Deutschland]). Des Weiteren sind bei der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung spezielle Vorbereitungen notwendig, z.B. muss der Patient nüchtern sein, damit der Tracer ein Mehrwert an funktionellen Informationen geben kann. 2014 erkannte ein internationales Forscherteam des National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) in Bethesda die Notwendigkeit einheitlicher Kriterien für die Untersuchung mit ^{18}F -FDG-PET/CT zur Forschung an der Aktivität des braunen Fettgewebes, um untereinander vergleichbare Forschungsergebnisse zu erhalten (72, 75). Als Resultat wurden 2016 die sogenannten BARCIST-Kriterien 1.0 (Brown Adipose Reporting Criteria in Imaging Studies) veröffentlicht (72), die Empfehlungen zur Datenaquisition, -analyse und -auswertung beinhalten (vergleiche Kapitel 1.3.4). Nicht aktiviertes braunes Fett kann mittels ^{18}F -FDG-PET/CT nicht detektiert werden, sodass ^{18}F -FDG-PET/CT die Prävalenz wahrscheinlich unterschätzt (5). Weitere Grenzen des PET/CT sind u.a. Aussagen über Zellvolumen/-zahl und Mitochondriendichte des braunen Fettgewebes. Das ^{18}F -FDG-PET/CT ist bis heute Standardmethode, um aktives, braunes Fettgewebe zu detektieren. Ein direkter Nachweis gelingt jedoch weiterhin ausschließlich durch Gewebebiopsien.

Weitere Bildgebungsmethoden für das braune Fettgewebe sind die Magnetresonanztomografie (MRT) und die Thermografie. Bei der Thermografie wird mittels einer Infrarotkamera ein farbkodiertes Wärmebild der Körperoberflächentemperatur erstellt (76). Der Vorteil besteht vor allem in der Einfachheit, Schnelligkeit und Reproduzierbarkeit der Untersuchung. Sie ist zudem nicht-invasiv und kann in der Forschung zum braunen Fettgewebe auch

nach vorangegangenen Mahlzeiten verlässlich angewendet werden (77). Wie in Abbildung 7 zu sehen, werden hier im Vergleich zum ^{18}F -FDG-PET/CT jedoch nur zweidimensionale Temperaturdaten generiert, die zur genauen anatomischen Einordnung und Quantifizierung von braunem Fettgewebe nur mäßig geeignet sind. Gatidis et al. (2016) verglichen die Thermografie mit der ^{18}F -FDG-PET/CT zur Detektion von aktiviertem braunem Fettgewebe supraclavikulär, prästernal und jugulär und kamen zu dem Ergebnis, dass insbesondere die Dicke des subkutanen Fettgewebes dieser Regionen die Ergebnisse der Thermografie beeinflusst, sodass die Verlässlichkeit dieser Methode angezweifelt werden muss (78). Die MRT hingegen wurde von Hu und Kan bereits 2013 als vielversprechende und verlässliche Methode zur Detektion von Fettgewebe beschrieben (79). Limitation sei jedoch die verlässliche Unterscheidung von weißem und braunem Fettgewebe, bzw. die verlässliche Detektion von braunem Fettgewebe im aktivierten, sowie inaktivem Zustand (79). 2024 beschrieben Huo et al. ein Quantifizierungsmodell durch synthetische MRT für braunes Fettgewebe, welches sich durch eine Fettdiät in weißes Fettgewebe umwandelt (80). Zudem berichteten Franssens et al. 2017, dass sich durch die Ermittlung der Fettfraktion (FF) des supraclavikulären Fettdepots im Vergleich zum subkutanen Fettgewebe mittels MRT Rückschlüsse über den Anteil von braunem Fettgewebe im supraclavikulären Depot ziehen lassen (5). Eine hohe FF-Differenz spreche für einen höheren Anteil von braunem Fettgewebe supraclavikulär als eine niedrige Differenz (ähnliche Zusammensetzung wie weißes Fettgewebe subkutan). Eine koronare MRT-Ansicht mit markiertem supraclavikulärem Fettdepot ist in Abbildung 8 dargestellt. Vorteil der Methode ist insbesondere die Detektion von braunem Fettgewebe unabhängig von dessen Aktivierungszustand. Zudem kommen alle MRT-Techniken ohne Strahlenbelastung aus. Als Nachteil sind im Vergleich zum ^{18}F -FDG-PET/CT mehr relative und absolute Kontraindikationen für die MRT (z.B. Herzschrittmacherpatienten) anzusehen.

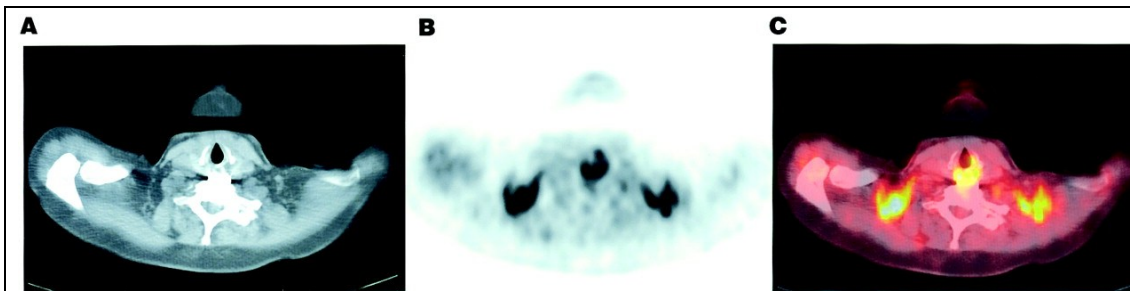


Abbildung 6: Axiales A) CT-, B) PET- und C) fusioniertes PET-/CT-Bild mit ^{18}F -FDG-Tracer bei onkologischem Patienten.

In A) finden sich keine pathologischen Lymphknoten supraclavikulär. In B) und C) zeigt sich eine intensive, bilaterale ^{18}F -FDG-Anreicherung supraclavikulär und mediastinal, als „USA-Fat“ bezeichnet.

Urheber: The Journal of Nuclear Medicine.

Quelle: Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with ^{18}F -FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2003;44(8): 1267-1270. Doi: nicht vorhanden. (71) © SNMMI. Nicht-kommerzielle Wiederverwendungslizenz (<https://jnm.snmjournals.org/page/permissions>).

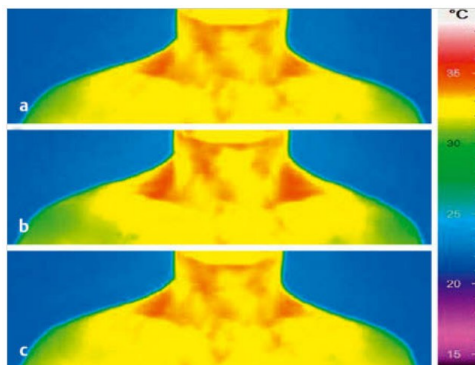


Abbildung 7: Infrarotthermografie.

Darstellung von braunem Fettgewebe vor (a), nach 5-minütiger Kälteexposition (eine Hand in 19°C temperiertem Wasser), (b) und nach weiteren 3 Minuten ohne Kältereiz (c).

Urheber: Dr. J. Aubeck, Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde, Universität Kiel.

Quelle: Müller M, Bösy-Westphal A. Ernährungszustand, Adipositas und Malnutrition, Physiologische Grundlagen. In: Blum HE, Müller-Wieland D. *Klinische Pathophysiologie*. 11. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020: Abb.10.1. S.305-306. 10.1055/b000000121. (81). © Thieme. Die CC-BY-NC-ND-Lizenz wurde erworben (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.de>). Es wurden keine Änderungen vorgenommen.

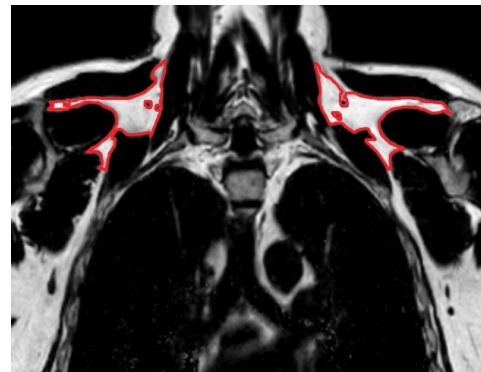


Abbildung 8: Koronare MRT-Ansicht mit bilateral markiertem, supraclavikulärem Fettgewebsdepot.

Urheber: John Wiley and Sons, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.

Quelle: Franssens BT, Hoogduin H, Leiner T, van der Graaf Y, Visseren FLJ. Relation between brown adipose tissue and measures of obesity and metabolic dysfunction in patients with cardiovascular disease. *J Magn Reson Imaging.* 2017;46(2): 497-504. 10.1002/jmri.25594 (5) © 2017 International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Die Lizenz zur Wiederverwendung wurde erworben.

1.3.1 PET/CT

Die Positronenemissionstomografie (PET) ist eine nuklearmedizinische Untersuchungsmethode, bei der dem Patienten intravenös ein Radiopharmakon (Tracer) verabreicht wird, das beim Zerfallen Positronen freisetzt (82). Die Positronen rekombinieren daraufhin mit ihrem Antiteilchen, einem Elektron, und vernichten sich unter Abgabe von zwei Photonen, der sogenannten Vernichtungsstrahlung, einer Gammastrahlung, selbst (82). Mit einer Energie von 511 keV bewegen sich die beiden Photonen in 180° entgegengesetzter Richtung vom Patienten weg (83). Beide Photonen werden von einem PET-Scanner, bei dem Detektoren stationär ringförmig um den Patienten angeordnet sind, nahezu zeitgleich detektiert (82). Als Detektoren werden Szintillationsdetektoren verwendet, bei denen Kristalle die Strahlungsenergie in sichtbares Licht umwandeln, welches wiederum von sogenannten Photomultipliern in ein elektrisches Signal übersetzt und verstärkt wird (82). Insgesamt sind bei modernen Geräten ca. 30.000 Detektorkristalle verbaut, die mit einer Quote von 64:4 mit Photomultipliern verbaut sind (82). Als Kristallmaterial werden vor allem BGO (Bismutgermanat), LSO (Lutetiumoxyorthosilicat), LYSO (Lutetium-Yttrium-Oxyorthosilicat) oder GSO (Gadoliniumoxyorthosilicat) verwendet (82). Das Verteilungsmuster der detektierten Gammastrahlung wird als Rohdatensatz innerhalb einer transaxialen Schnittebene eines Bildgebungsbereiches als sogenanntes Sinogramm gespeichert (84). Anschließend erfolgen Rekonstruktionsprozesse, die aus dem zweidimensionalen Sinogramm ein dreidimensionales Verteilungsmuster des Radiopharmakons errechnen. Standardmethode heute ist die iterative Rekonstruktion, bei der durch sich wiederholende (iterative) Schätzungen des Sinogramms, die mit dem gemessenen Sinogramm verglichen werden, eine höchstmögliche Übereinstimmung zwischen geschätztem und gemessenem Sinogramm erreicht werden soll. Als Beispielmethode sind hier die „Maximum Likelihood Expectation Maximization“ (MLEM) und die „Ordered Subsets Expectation Maximization“ (OSEM) zu nennen (84). Bei letzterer wird die Schätzung in mehreren Teilschritten über Teilmengen („Subsets“) abgegeben. Sie ist derzeit aufgrund ihres geringen Speicherbedarfs und ihrer kurzen Rechenzeit

Standardmethode in der klinischen Praxis. Nach der Rekonstruktion erfolgt unter Anwendung eines Gauß-Filters unterschiedlicher Breite eine Glättung des Bildes, welche das Bildrauschen reduziert (84).

Da die Signalverteilung im Körper unter Einbezug des spezifischen Tracers Aufschluss über Stoffwechselaktivitäten und Organfunktionen gibt, wird auch von „funktioneller Bildgebung“ gesprochen. Das Prinzip der PET ist in Abbildung 9 veranschaulicht.

Heutzutage sind PET-Scanner zumeist mit einem Computertomografen (CT) zu einem Hybrid-PET/CT-Gerät kombiniert, indem beide Systeme hintereinander stehen und sich in einer gemeinsamen Gantry (Außengehäuse) befinden (82).

Beim Verfahren der Computertomografie wird der liegende Patient durch eine rotierende Röntgenröhre, die einen fächerförmigen Röntgenstrahl abgibt, schichtweise durchstrahlt (85). Gegenüber der Röntgenröhre sind Detektoren angeordnet, die Unterschiede in der Intensität der Strahlung nach Durchtritt durch den Patientenkörper messen und in elektrische Signale umwandeln (85). Diese Signale werden anschließend digitalisiert und zur Bildrekonstruktion aufbereitet. Dieses Grundprinzip wurde in den letzten Jahrzehnten wiederholt technisch optimiert, sodass heute vor allem mehrzeilige Spiralcomputertomografen eingesetzt werden (85). Hierbei rotiert die Einheit aus Strahlenquelle und Detektor spiralförmig mit konstanter Winkelgeschwindigkeit um die Patientenliege, während diese sich mit konstanter Geschwindigkeit in Längsrichtung bewegt (85). Die heutigen Geräte lesen mehrere axiale Ebenen gleichzeitig ein („mehrzeilig“), indem die Detektorzeilen parallel nebeneinander angeordnet sind. Die Detektorbreite bestimmt die minimal zu erreichende Schichtdicke. Als Vorteile sind hier dünnere Schichten und kürzere Scanzeiten von größeren Untersuchungsvolumina zu nennen.

In einem kombinierten PET/CT-Gerät werden die Datensätze, aus PET und CT-Untersuchung, fusioniert. Ein PET/CT Gerät der Firma Siemens Healthineers (Erlangen, Deutschland) ist in Abbildung 10 dargestellt. Die gewonnenen Datensätze bilden isotope Voxel (Punkt in einem dreidimensionalen Gitternetz mit Form eines Würfels) ab, die eine detaillierte dreidimensionale

Bildrekonstruktion ermöglichen. Die ausschließlich digitale Bilddatensammlung und -speicherung/-archivierung erfolgt mittels eines PACS (engl. „Picture Archiving and Communicating System“) (82). Zudem besteht die Möglichkeit der nachträglichen Bilddatenbearbeitung durch verschiedene Bildbearbeitungsprogramme (z.B. Syngo.via von Siemens Healthineers), die Nachrekonstruktionen, Messungen und Datenanalysen zulassen.

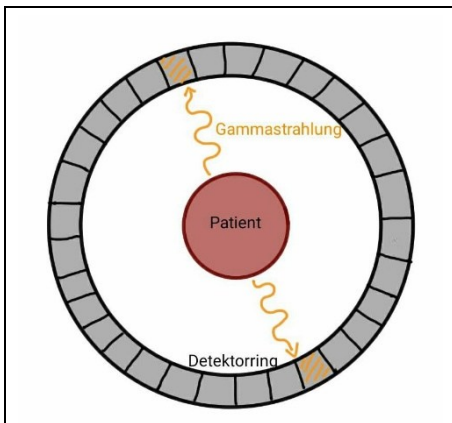


Abbildung 9: Prinzip einer PET.
Quelle: Eigene Darstellung.



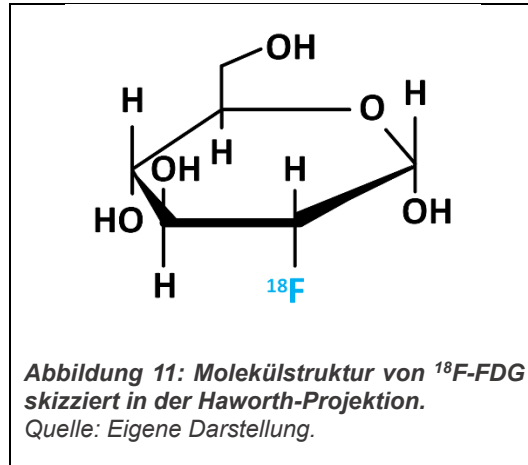
Abbildung 10: Biograph mCT PET/CT der Firma Siemens Healthineers (Erlangen, Deutschland).
Urheber: Brudersohn, commonswiki.
Quelle: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=-20509436>, lizenziert unter CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.de>). Es wurden keine Änderungen am Werk vorgenommen.

1.3.2 Tracer

Das am häufigsten verwendete Radiopharmakon zur Detektion des braunen Fettgewebes mittels PET/CT ist ^{18}F -FDG (Fluorodesoxyglukose). Es hat eine Halbwertszeit von 109 Minuten und besteht aus dem Radionuklid Fluor-18 (^{18}F), das an den biologischen Tracer Desoxyglukose gebunden ist (siehe Abbildung 11). Fluor-18 ersetzt an Position 2 die OH-Gruppe des Einfachzuckers D-Glukose. Das radioaktiv markierte Zuckermolekül wird zur Sichtbarmachung des in-vivo-Glukosestoffwechsels ausgenutzt („In-vivo-Targeting“) (86). Nach intravenöser Applikation gelangt das Molekül zur Zielzelle und wird aktiv über den Glukosetransporter, z.B. GLUT1, in die Zelle aufgenommen (86). Im Zytoplasma

wird es durch die Hexokinase, dem Schlüsselenzym der Glykolyse, phosphoryliert zu FDG-6-phosphat. Dieses Molekül dient entgegen D-Glukose-6-phosphat nicht als Substrat der weiteren Glykolyse, sodass es sich in der Zelle anreichert, was auch als „metabolic trapping“ bezeichnet wird (86). Mit einer Halbwertszeit von 109 Minuten zerfällt ^{18}F in ^{18}O , ein Sauerstoffisotop, welches sich unter Aufnahme eines Wasserstoffatoms aus der Umgebung in eine Hydroxygruppe umwandelt, sodass „normale“ Glukose entsteht. Diese wird durch die Reaktionsschritte der Glykolyse metabolisiert. Tumoröse Prozesse und Entzündungsreaktionen zeigen pathologisch gesteigerte Stoffwechselprozesse, die unter der Bildgebung des ^{18}F -FDG-PET/CT sichtbar gemacht werden können. Physiologischer Natur ist demgegenüber ein im Vergleich zu anderen Organen vermehrter Stoffwechsel von Myokard und Gehirn, sodass ein weiteres Anwendungsgebiet spezifische neurologische und kardiologische Fragestellungen sind (83). Auch aktives braunes Fettgewebe metabolisiert durch seine hohe Mitochondriendichte mehr Glukose als das umliegende Gewebe (sofern keine pathologischen Prozesse z.B. tumorös/entzündlich veränderte Lymphknoten benachbart sind), sodass ^{18}F -FDG geeignet ist, um das Gewebe mittels PET/CT zu detektieren (72) (vergleiche auch Abbildung 4).

Nicht unerwähnt bleiben sollte die Tatsache, dass braune Adipozyten bei gesteigerten Stoffwechselprozessen durch UCP1 Aktivierung (siehe Kapitel 1.2.2) vor allem freie Fettsäuren metabolisieren, die der Bildgebung mittels FDG-PET/CT entgehen. Eine Detektion mittels radioaktiv markierter Fettsäuretracer wie z.B. $[^{11}\text{C}]$ -Acetat und $14(\text{R,S})$ - $[^{18}\text{F}]$ Fluor-6-thiaheptadecansäure (FTHA) (87) könnte hier verlässlicheren Aufschluss auf den Aktivitätsgrad der Zelle geben, hat sich in der Forschung bisher jedoch nicht etabliert. Auch die Möglichkeit von mitochondrienspezifischen Tracern, wie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi (MIBI) (Methoxyisobutylisonitril) und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin (88), sowie ^{18}F -Fluorobenzyl Triphenyl Phosphonium (FBnTP) (89), kann als Methode zur Detektion und Forschung des braunen Fettgewebes diskutiert werden.



1.3.3 Uptake-Messung

Die nach Verabreichung des Radiopharmakons und anschließender Detektion der Zerfallsstrahlung akquirierten dreidimensionalen Bilddatensätze bilden eine Momentaufnahme ab (82). Sie zeigt, wie viel des Tracers zum Zeitpunkt der Detektion in welcher Körperregion vorhanden war und gibt so Aufschluss auf die Stoffwechselprozesse der Körperregion bzw. des gesamten Organismus („funktionelle Bildgebung“).

Gängige Form der dreidimensionalen Bilddatenauswertung ist die Fusion der PET- mit den CT-Bildern zu einem Ganzkörperdatensatz, der in den drei senkrecht zueinander stehenden Schnittführungen aufbereitet wird (transversal, koronar, sagittal) (82). Die digitale Bildauswertung und ggf. Messung der Anreicherungsweite erfolgt mit einem Bildnachbearbeitungsprogramm.

Der quantitative Anreicherungsweite einer bestimmten anatomischen Region („ROI“, Region of interest) bzw. eines Volumens innerhalb einer Region („VOI“, Volume of interest) wird über den „Standardized Uptake Value“ („SUV“-Wert softwaregestützt errechnet und gibt das Verhältnis zur applizierten Aktivität normiert an den Body Mass Index (BMI, Quotient Körpergewicht [kg] und Quadrat der Körpergröße [m]) an:

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration [Bq}\cdot\text{g}^{-1}] \cdot \text{Körpergewicht [g]}}{\text{applizierte Aktivität [Bq]}} \quad (82).$$

Ein Wert von 1 ergäbe sich, wenn das Radiopharmakon im gesamten Körper gleich verteilt wäre (82). Werte größer als 1 können physiologischerweise einer erhöhten Stoffwechselaktivität z.B. in lymphatischem Gewebe, Myokard oder aktiver Muskulatur entsprechen, jedoch auch Ausdruck eines pathologischen Prozesses z.B. bei Tumoren sein (82).

Der SUV wird im Kontext zur Detektion von braunem Fettgewebe nach Empfehlungen der BARCIST-Kriterien anhand der fettfreien Körpermasse („lean“) normiert (SUV_{lean}), um einer Überdetektion von Aktivitäten bei adipösen Patienten zu vermeiden (72). Es gilt: $SUV_{lean} = SUV_{BM} \times \frac{LBM}{BM}$ (SUV_{BM} = SUV an der Gesamtkörpermasse/„body mass“ genormt, LBM= fettfreie Körpermasse/„lean body mass“, BM= Gesamtkörpermasse/„body mass“). Hierbei soll die fettfreie Körpermasse, sofern möglich, direkt gemessen werden (72). Moderne PET/CT-Scanner haben die Möglichkeit den Index über Gewicht und Größe selbst zu errechnen (72). Weitere relevante Parameter sind der SUV_{max} , SUV_{mean} und SUV_{peak} . Der SUV_{max} definiert das maximale Aktivitätssignal eines einzelnen Voxels innerhalb des definierten Volumens (VOI) des braunen Fettgewebsdepots und der SUV_{mean} ist der Durchschnittswert der Aktivität im definierten Volumen des braunen Fettgewebes. Der SUV_{peak} gibt den Durchschnittswert in einem Volumen von 1cm^3 mit der höchsten Aktivität im braunen Fettgewebsdepot an (72).

1.3.4 BARCIST-Kriterien

Die 2016 von Chen et al. (72) veröffentlichten BARCIST-Kriterien sollen als Handlungsempfehlungen verstanden werden, mithilfe derer die Forschungsergebnisse zum braunen Fettgewebe durch Standardisierung der Methoden untereinander vergleichbarer werden. Die Empfehlungen beinhalten Angaben zu Probandencharakteristika und -vorbereitung, zum Kältestimulus, zur Durchführung der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung, sowie zu Datenanalyse und Berichterstattung. Eine Zusammenfassung der Kriterien ist in Tabelle 1 beschrieben:

Tabelle 1: Zusammenfassung der BARCIST-Kriterien nach Chen et al. 2016 (72).

Probandencharakteristika	
Datenerhebung und -beschreibung	Alter, Geschlecht, Ethnizität, Größe, Gewicht, BMI, fettfreie Körpermasse, Fettmasse, Medikamente, Phase im Menstruationszyklus, Hormontherapien
Ausschlusskriterien	Einnahme von Betablockern, Betaadrenorezeptorantagonisten, Gewichtsänderungen >5% innerhalb der letzten 3 Monate, regelmäßiger Nikotin-/Alkoholkonsum, Schwangerschaft, Plasmaglukosespiegel >11mM
Probandenvorbereitung	
Empfohlene Maßnahmen	Keine anstrengenden Tätigkeiten innerhalb 48 Std. vor Untersuchung, fettiges Essen und Koffeinkonsum innerhalb 24 Std. vor Untersuchung meiden, 6 Std. vor Untersuchung nüchtern
Datenerhebung und -beschreibung	Medikamenteneinnahmen, nüchterner Plasmaglukosespiegel, Art der Kleidung, Kältereiz innerhalb 12 Std. vor Untersuchung
Maßnahmen zur Aktivierung des braunen Fettgewebes/Protokoll zum Setzen eines Kältereizes	
Datenerhebung und -beschreibung	Einheitliche Maßnahmen zum Setzen des Kältereizes unter Angabe von Umgebungstemperatur, Zeitintervallen (Kältereiz und warme Temperatur), Hauttemperatur unter Angabe der Messmethode, Detektion von Kältezittern unter Angabe der Messmethode
PET/CT-Untersuchung	
Empfohlene Maßnahmen	Verwendung des gleichen PET/CT-Geräts, sowie Rekonstruktionssoftware bei allen Probanden und Untersuchungen, Methoden der Datenaquisition sollten unter UPICT-, QIBA- oder EANM-Standard fallen, kleinste mögliche FDG-Dosis verwenden, fettfreie Körpermasse als Normisierungsmethode der FDG-Dosis verwenden („lean“) vorzugsweise über validierte Methode direkt gemessen (z.B. DEXA, Densitometrie) oder errechnet, max. 55-70 Minuten zwischen Tracerinjektion und PET-Examinierung (Ziel: 60 Min.), nur zimmerwarme Wasseraufnahme, gleiche Untersuchungsbedingungen bzgl. Ort, Tageszeit, Außentemperatur, Jahreszeit anstreben, <60 Min. PET-Scandauer, Field of View des PET von Schädelbasis bis Leberunterrand und des CT so limitiert wie möglich, Röhrenspannung 120kVp ±10

Datenerhebung und -beschreibung	<p>Hersteller und Gerätetyp, Rekonstruktionssoftware/-algorithmus/-parameter, FDG-Dosis und -injektionsseite, Normisierungsmethode der FDG-Dosis, Zeitintervall und Wasseraufnahme (Volumen) zwischen Tracerinjektion und PET-Examinierung, Ort/Datum/Zeit/Außentemperatur zum Zeitpunkt der Untersuchung, PET-Scan: Dauer, Voxelgröße, Field of View; CT-Parameter: Dauer, Voxelgröße, Röhrenspannung, Field of View, Strahlendosis, Scanfeld</p>
Datenanalyse und -bericht	
Empfohlene Maßnahmen	<p>Angabe SUV bis zur 2.Nachkommastelle, Normierung mittels SUV_{lean} (s.o.), Schwellenwert SUV_{lean} 1,2 für Messung des Aktivitätsniveaus des braunen Fettgewebes, wenn nur SUV_{bm} möglich Umwandlung in SUV_{bm} / (LBM/BM), Fettgewebe mittels Hounsfield Units (HU) identifizieren (HU -190 bis -10) um ROI zu setzen, ggf. Referenzgewebe angeben.</p> <p><u>Detaillierte Messungen Stoffwechselaktivität des braunen Fettgewebes:</u></p> <p>$SUV_{bm/max}$: Höchste Aktivität eines Voxels innerhalb einer VOI (Volume Of Interest) in einer Region im braunen Fettgewebe.</p> <p>$SUV_{bm/mean}$: Durchschnittliche Aktivität aller Voxel innerhalb einer VOI in einer Region im braunen Fettgewebe.</p> <p>$SUV_{lean/max}$: Höchste Aktivität eines Voxels innerhalb des braunen Fettgewebes.</p> <p>$SUV_{lean/mean}$: Durchschnittliche Aktivität aller Voxel innerhalb des braunen Fettgewebes.</p> <p>$SUV_{bm/peak}$:</p> <p>$SUV_{lean/peak}$: Durchschnittliche SUV_{lean} in 1 cm^3 der aktivsten Region des braunen Fettgewebes im Körper.</p> <p>Sechs VOIs (höchste Aktivitäten in links/rechts supraklavikulär, links/rechts nuchal, links/rechts mediastinal)</p> <p><u>Detaillierte Messungen zum Volumen stoffwechselaktiven braunen Fettgewebes:</u></p> <p>Summe aller Voxels in braunem Fettgewebe mit HU -190 bis -10 und SUV_{bm} 1,5,</p> <p>Korrektur zur Körperzusammensetzung entweder durch a) Summe aller Voxel innerhalb einer aktiven braunen Fettgewebsregion mit SUV_{lean} 1,2 und HU -190 bis -10 oder</p>

	b) Summe aller Voxel innerhalb einer aktiven braunen Fettgewebsregion mit $SUV_{bm} 1,2/(LBM/BM)$ und HU -190 bis -10 (diese Option für adipöse Probanden)
--	--

1.4 Cytarabin

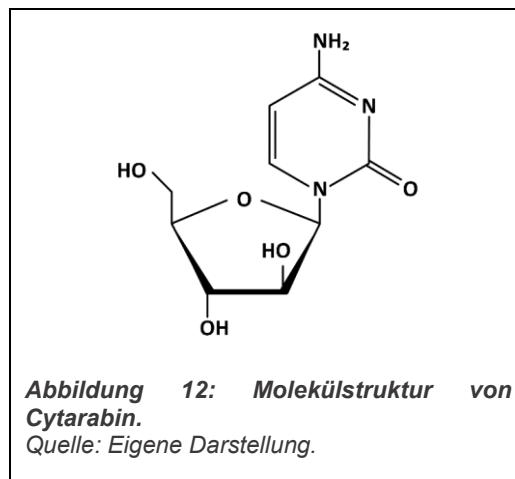
1.4.1 Anwendungsgebiete von Cytarabin

In Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika ist Cytarabin zur Behandlung nicht-lymphatischer und lymphatischer Leukämien, sowie Non-Hodgkin Lymphomen im Kindesalter und bei intermediärem/hohen Malignitätsgrad bei Erwachsenen zugelassen. Die nicht-lymphatischen (myeloischen) Leukämien werden nach klinischen Spontanverlaufskriterien in die akute myeloische Leukämie (AML) und die chronisch myeloische Leukämie (CML) eingeteilt. Die AML hat einen Anteil von ca. 1,2% an allen Krebserkrankungen (in den USA) (90), verläuft unbehandelt tödlich und hat eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 27 % (90). Therapieziel ist meist die komplette Remission, die über zwei Therapiephasen angestrebt wird: Die Induktionstherapie und Konsolidierungs-/Postremissionstherapie mittels Zytostatika, hier wird Cytarabin in beiden Phasen eingesetzt. An der CML erkranken jährlich ca. 1500 Menschen in Deutschland und sie gilt heutzutage aufgrund ihrer guten Behandlungsmöglichkeit als indolente Erkrankung (91). Cytarabin kommt lediglich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien als Therapeutikum zur Vorbehandlung oder in Kombination mit einem Tyrosinkinasehemmer zum Einsatz (91). Lymphatische Leukämien entstehen durch maligne Entartung einer Vorläuferzelle der lymphatischen Stammzellreihe. Unterschieden wird zwischen der akuten (ALL) und der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Die ALL ist die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter und hat einen zweiten Altersgipfel im hohen Alter (>80Jahre) (92). Die Einteilung erfolgt nach GMALL-Klassifikation (German-Multicenter-ALL) anhand immunologischer Marker (93, 94). Die Therapie unterscheidet sich je nach Immunophänotyp und erfolgt grundsätzlich nach GMALL-Protokollen unterteilt in mehrere Phasen (93). Cytarabin wird in der

Induktions- und Konsolidierungsphase, sowie zur ZNS-Prophylaxe appliziert. Die Therapieregimes der CLL enthalten kein Cytarabin. Die Non-Hodgkin Lymphome (NHL) sind eine historisch benannte Gruppe heterogener Lymphomkrankungen, die sich gegenüber dem Hodgkin Lymphom (HL) durch das Fehlen von sogenannten Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen definiert (95). Bei Lymphomen kommt es allgemein zu einer neoplastischen Proliferation von Zellen des lymphatischen Systems (B- und T-Zellen). Mit jährlich ca. 17.000 Neuerkrankungen in Deutschland machen die Non-Hodgkin Lymphome ca. 4% aller Krebserkrankungen aus (96). Sie werden anhand klinischer Kriterien in indolente (langsam proliferierend) und aggressive (schnell proliferierende) Lymphome unterteilt. Das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom (engl. „diffuse large b-cell lymphoma“, DLBCL) gehört der Gruppe der aggressiven NHL an. Cytarabin kommt hier bei Patienten mit intermediärem Risiko oder bei Rezidiven vor autologer Stammzelltransplantation zum Einsatz (97). Das aggressive Burkitt-Lymphom wird u.a. mit Cytarabin nach GMALL-ALL/NHL-Protokoll in der Re-Induktions- und Konsolidierungsphase, sowie zur ZNS-Prophylaxe therapiert (95, 96). Beim Mantelzelllymphom, einem indolenten Non-Hodgkin Lymphom (98) und den reifen, peripheren T-Zell Lymphomen (96) wird Cytarabin vor autologer Stammzelltransplantation oder bei Rezidiven appliziert (99). Hier wird vor allem mit dem R-CHO(E)P- (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) und dem R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, hochdosiertem Cytarabin und Cysplatin)- Protokoll gearbeitet (98). Auch die reifen, peripheren T-Zell-Lymphome (10% aller NHL) werden im Falle eines Rezidivs mittels DHAP- oder (Dexa-)BEAM (BCNU (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea bzw. Carmustin), Etoposid, Cytarabin und Melphalan)-Protokoll mit Cytarabin therapiert (99). In Erstlinientherapie kommt Cytarabin beim hepatosplenischen T-Zell Lymphom im Rahmen eines IVAC (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin)- oder ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin) -Regimes zum Einsatz, welches eine Hochdosistherapie und autologe/allogene Stammzelltransplantation anschließt (99).

1.4.2 Biochemische Eigenschaften und Wirkweise von Cytarabin

Cytarabin (CAR/Ara-C, Cytosin-Arabinosid) ist ein Arzneimittel, welches zur Zytostatikagruppe der Antimetaboliten zählt (100). Chemisch wird es durch die Summenformel $C_9H_{13}N_3O_5$ ausgedrückt, ist ein Isomer des Nukleotids Cytidin (Ersetzung der Ribose durch Arabinose) und ist in Abbildung 12 dargestellt. Es fungiert als Pyrimidinantagonist (100). Zunächst erfolgt die Metabolisierung zum Triphosphat und daraufhin der Einbau als falsches Substrat durch die DNA-Polymerase während der DNA-Synthese (100). Es erfolgt die Störung der weiteren Replikation, sowie das Stoppen der DNA-Polymerase (100). Ein weiterer Wirkmechanismus ist die Induktion der intrazellulären Autophagie in leukämischen Zelllinien über eine Stimulation der AMP-abhängigen Kinase (AMPK), die wiederum zur Apoptose der Zelle führt bzw. diese Funktion moduliert (101-103). Cytarabin ist phasenspezifisch wirksam (S-Phase). Die Plasmahalbwertszeit beträgt zwischen 10 und 200 Minuten, da in der Leber ein schneller Abbau zu metabolisch inaktiven Uracil-Metaboliten durch die Cytidin-Desaminase erfolgt (100). Die Dosierung erfolgt in Normaldosis über 100-200 mg/m² Körperoberfläche (KO)/Tag i.v. über 5 Tage, in der Höchstdosis über 2 x 3000 mg/m² KO/Tag i.v. über 3 Tage (104). Häufige (>10%) unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind unter anderem Anämie, Thrombophlebitiden, Blutungen, gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen), Anorexie, Pneumonie und Verwirrheitszustände (100, 104). 6 bis 12 Stunden nach Cytarabingabe kann das sogenannte „Cytarabin-Syndrom“ auftreten mit den Symptomen von Myalgien, Fieber, Konjunktivitis, Knochen-/Brustschmerzen und makulopapulösem Ausschlag (100, 104).



1.5 Vorkommen von braunem Fettgewebe bei Lymphom-/Leukämiepatienten

2019 deklarierten Brendle et al. ein signifikant höheres Vorkommen von aktiviertem braunem Fettgewebe bei Lymphompatienten im Vergleich zu anderen Patienten mit vornehmlich onkologischen Erkrankungen in einem großen Patientenkollektiv von 702 Patienten, die insgesamt 4856 ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen erhalten hatten (6). In Detail zeigten 17 von 135 Lymphompatienten (12,6%) eine neue Aktivität von braunem Fettgewebe nach initialer Inaktivität im ersten ¹⁸F-FDG-PET/CT (alle anderen Diagnosegruppen 3,9%). Von den insgesamt 135 Lymphompatienten erhielten 20 Cytarabin zwischen erstem und zweitem ¹⁸F-FDG-PET/CT und von diesen zeigten 7 Patienten (35%) eine neue Aktivierung des braunen Fettgewebes (alle anderen Therapien 14%). Cytarabin wurde aufgrund dessen als möglicher korrelierender Faktor mit signifikanter, neuer Aktivierung des braunen Fettgewebes identifiziert.

1.6 Fragestellung

Wie in der Einleitung bereits angeklungen, soll die vorliegende Arbeit primär den Zusammenhang zwischen einer vorangegangener Cytarabintherapie und der Aktivierung von braunem Fettgewebe, wie Brendle et al. 2019 deklarierten (6), detaillierter untersuchen. Zudem besteht die Intention Prävalenz und Inzidenz von aktiviertem braunem Fettgewebe des Patientenkollektivs zu erheben. Des

Weiteren sollen Faktoren, die mit einer Aktivierung bzw. Neuaktivierung des braunen Fettgewebes korreliert sein könnten, identifiziert werden. Die Aktivität des braunen Fettgewebes wird mittels retrospektiver ^{18}F -FDG-Uptake-Messung quantifiziert.

Die wichtigsten Detailfragen lauten daher wie folgt: Wie ist die Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe im Patientenkollektiv der Leukämie-/Lymphompatienten? Welche Faktoren sind positiv mit einer Aktivierung des braunen Fettgewebes korreliert? Inwiefern besteht eine Dynamik in der Aktivität von braunem Fettgewebe zwischen zwei Untersuchungen? Wie ist die Neuzinzidenz von aktiviertem braunem Fettgewebe zwischen zwei Untersuchungen im Patientenkollektiv? Welche Faktoren sind positiv mit einer Neuaktivierung des braunen Fettgewebes korreliert? Ist eine vorangegangene Therapie mit Cytarabin positiv mit einer Neuaktivierung des braunen Fettgewebes korreliert?

2. Material und Methoden

Um die oben erörterten Fragestellungen zur Aktivität des braunen Fettgewebes bei Lymphom- und Leukämiepatienten, insbesondere in Hinblick auf eine vorangegangene Cytarabintherapie zu beantworten, wurde die im Folgenden beschriebene retrospektive Studie durchgeführt.

Als begleitende Übersicht und zur Veranschaulichung des Studienablaufs dient Abbildung 14.

2.1 Studiendesign und Patienten

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Aus allen Patienten mit PET/CT-Untersuchungen, die im Zeitraum vom 23.09.2011 bis zum 20.03.2019 unter der Verabreichung unterschiedlicher Tracer im Department für Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen mit vornehmlich onkologischen Fragestellungen untersucht wurden, wurde mittels der unter 2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien das Patientenkollektiv bestimmt. Hierin ergaben sich die Fall- und Kontrollgruppen. Probanden mit Cytarabineinnahme wurden mit Probanden ähnlicher Erkrankungen, die andere Therapien erhielten und als Kontrollen dienten, hinsichtlich der Aktivität des braunen Fettgewebes verglichen. Hierbei erfolgte innerhalb der Studie das retrospektive Messen von Anreicherungswerten des Tracers ^{18}F -FDG im braunen Fettgewebe. Eine Unbedenklichkeitserklärung der Ethik-Kommission erging am 07.05.2019 unter der Projekt-Nummer 199/2019BO2 und deklarierte den Verzicht auf das Einholen einer informierten Patienteneinwilligung gemäß §13 Abs 1 Landesdatenschutzgesetz-Anpassungsgesetz als „ausreichend begründet“.

Die Studie erfolgte unter Beachtung der „Ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ nach der „WMA Deklaration von Helsinki“, sowie der Handlungsempfehlungen zu „Guter klinischer Praxis“.

Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert erhoben.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um aktives braunes Fettgewebe zu detektieren, ist die ^{18}F -FDG-PET/CT bildgebende internationale Standardmethode (siehe Kapitel 1.3), sodass ausschließlich Patienten, die mittels ^{18}F -FDG-Tracer untersucht wurden, in die Studie eingeschlossen wurden. Wie in Kapitel 1.4 dargelegt, wird Cytarabin als Therapeutikum bei Leukämie- und Lymphomerkrankungen eingesetzt, sodass ausschließlich Patienten mit diesen Erkrankungen in die Analyse eingeschlossen wurden. Patienten, die nicht Cytarabin erhielten, dienten innerhalb dieses Kollektivs als Kontrollgruppe. Darüber hinaus mussten mindestens zwei aufeinander folgende ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen erfolgt sein, um eine neue Aktivierung des braunen Fettgewebes bei Patienten ohne initiale ^{18}F -FDG-Anreicherung in für braunes Fettgewebe typischen anatomischen Regionen zu detektieren. Aufgrund dessen wurden als letzter Schritt alle Patienten, die lediglich eine Untersuchung erhielten, ausgeschlossen.

Bei Berücksichtigung der BARCIST-Kriterien hätte ein Ausschluss von Patienten mit Einnahme von Betablockern oder Betaadrenorezeptorantagonisten, mit Gewichtsänderungen von mehr als 5% Körpergewicht innerhalb der letzten 3 Monate, mit regelmäßigem Nikotin-/Alkoholkonsum, bei bestehender Schwangerschaft oder einem Plasmaglukosespiegel >11 mM erfolgen sollen. Da hierzu keine Daten zum Zeitpunkt der Untersuchung erhoben worden waren, wurden diese Kriterien nicht berücksichtigt.

2.3 Datenerhebung und -strukturierung

Die Datenerhebung und -analyse erfolgte retrospektiv. Für die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und Jahreszeit zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt aus den Untersuchungsdokumentationen ermittelt. Aus Gewicht und Größe wurde der Body Mass Index errechnet. Des Weiteren wurden die onkologischen Diagnosen und Therapieregimes vor der jeweiligen ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung aus den digitalen Krankenakten(archiven) des Universitätsklinikums so detailliert wie möglich erhoben. Die Patientendiagnosen wurden in Hauptdiagnosegruppen nach der aktuellen WHO-Klassifikation der Tumore des hämatopoetischen und

lymphatischen Gewebes (5. Auflage) (105), die sich nach pathologischen und molekulardiagnostischen Kriterien richtet, sinnvoll zusammengefasst: Alle Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) wurden unabhängig der individuellen genetischen Veränderung oder des Differenzierungsgrads als eine Kategorie innerhalb der myeloproliferativen Proliferationen und Neoplasien zusammengefasst. In der WHO-Kategorie der B-Zell Proliferationen und Lymphome wurde ein Patient mit nicht näher bezeichneten Morbus Castlemann unter Tumor-ähnliche Läsionen mit B-Zell-Prädominanz eingeordnet. Patienten mit einer akuten lymphatischen B-Zell Leukämie (B-ALL) wurden unter Vorläufer B-Zell Leukämien/Lymphomen unabhängig von individuellen genetischen Gegebenheiten und Befallsmustern als eine Gruppe zusammengefasst. In der WHO-Kategorie der reifzelligen B-Zell Neoplasien ergaben sich die Unterkategorien des Chronisch lymphatischen Lymphoms (CLL), des Marginalzellenlymphoms (MZL), des Follikulären Lymphoms (FL), des Mantelzelllymphoms, des Diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), des Hodgkin Lymphoms und des Plasmozytoms, unabhängig von individuellen Befallsmustern, genetischen Kriterien oder Typisierungen. Patienten mit B-Zell Neoplasien, die den bisher genannten Gruppen nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden unter Unklassifizierte B-Zell Lymphome zusammengefasst. Trotz vieler detaillierter Unterkategorien in der Klassifikation der T-Zell-lymphatischen Proliferationen und Lymphome wurden alle Patienten mit T-Zell Neoplasien als eine Kategorie zusammengefasst.

Als weitere relevante Parameter wurden die spezifischen medikamentösen Therapien innerhalb der letzten 4 Monate vor dem ¹⁸F-FDG-PET/CT aus den digitalen Krankenakten(archiven) des Universitätsklinikums erhoben, um einen möglichen Effekt auf die (neue) Aktivierung des braunen Fettgewebes zu untersuchen. Es wurden ausschließlich die spezifischen onkologischen medikamentösen Therapien berücksichtigt. Es wurde zwischen Primärtherapien und Sekundär-/Begleittherapien unterschieden. Die genauen Dosierungen sowie Dauermedikamente anderer Erkrankungen wurden nicht ermittelt. Aufgrund der großen Bandbreite der Therapieregimes der hämatopoetischen und lymphatischen Tumorerkrankungen des Patientenkollektivs wurden die Regimes

wie folgt zusammengefasst: Patienten vornehmlich mit Non-Hodgkin Lymphom mit der Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin (Vincristin), Prednisolon) und seinen Varianten (CHOEP mit zusätzlichem Etoposid und CHLIP mit liposomalem Vincristin anstatt herkömmliches Vincristin), mit oder ohne den CD20-Antikörper Rituximab wurden als eine Kategorie zusammengefasst ((R-)CHOP/(R-)CHOEP/(R-)CHLIP). Hodgkin-Lymphom Patienten erhielten vornehmlich die Zytostatikaregimes ABVD (Adriamycin/Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin), bzw. AVD (ohne Bleomycin), mit und ohne Rituximab, sowie BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin/Doxorubicin, Cyclophosphamid, Oncovin/Vincristin, Procarbazin, Prednisolon) und BrECADD (Brentuximab, Etoposid, Cyclophosphamid, Adriamycin/Doxorubicin, Dacarbazin, Dexamethason)/BrECAPP (anstatt Dacarbazin und Dexamethason Procarbazin und Prednisolon)/B-CAP (Brentuximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednisolon), die als drei Einzelkategorien definiert wurden ((R-)A(B)VD, BEACOPP, BrECADD/BrECAPP/B-CAP). Als Rezidivtherapie des Hodgkin Lymphoms, sowie in der Standardtherapie der Leukämiepatienten (lymphatisch oder myeloisch) kamen Stammzelltransplantationen (autolog und allogene) zum Einsatz, die mit Hochdosis-Chemotherapien vorbereitet wurden. Als wichtiges Chemotherapeutikum dient hier das Cytarabin, weswegen hier die Therapiepläne detailliert erfasst wurden. Die Hochdosis-Therapien erfolgten vornehmlich über das DHAP (Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin)- oder BEAM (BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan)/TEAM (Thiopeta anstatt BCNU)-Schema. Nach erfolgter Stammzelltransplantation wurden erneute (Poly-)Chemotherapien z.B. nach dem CHOP-, DHAP-, VIC (Etoposid, Ifosfamid, Carboplatin)- oder IGEV (Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin)-Schema eingesetzt. Nach dem GMALL (elderly)-Protokoll wurden vornehmlich Patienten mit ALL therapiert. Diese wurden unabhängig vom durchgeführten Therapieblock als eine Kategorie zusammen gefasst (GMALL(elderly)), da die Therapieblöcke jeweils aus ca. 10 unterschiedlichen Medikamenten bestehen, die in unterschiedlichen Dosierungen und auf verschiedenen Applikationswegen verabreicht werden. Nahezu jeder Therapieblock enthält Cytarabin. Weitere

Therapiekategorien bildeten Monotherapie mit Rituximab (R-Mono), Cytarabin, Gemcitabin, Brentuximab, Nivolumab, Melphalan, Velcade/Toclizumab, Nelarabin, FBTA05, Idelasilib, Siltuximab, Blinatutomab, Steroide und Bendamustin mit oder ohne zusätzliches Rituximab ((R)-Bendamustin). Die alleinige Strahlentherapie (RTx) und Resektion wurden ebenfalls als Einzelkategorien festgelegt. Weitere Polychemotherapien, wie das (R-)VIPE- (Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin, Epirubicin mit oder ohne Rituximab), das SMILE- (Dexamethason, Methotrexat, Ifosfamid, Asparaginase, Etoposid) und OEPA- (Vincristin, Etoposid, Prednisolon, Doxorubicin) wurden als weitere Therapiekategorien definiert.

Zu den nach BARCIST-Kriterien geforderten Angaben zu Ethnizität, fettfreier Körpermasse, Fettmasse, Phase im Menstruationszyklus und Hormontherapien lagen keine Daten vor.

Die recherchierten Daten zu oben beschriebenen Parametern wurden in einem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten) pseudonymisiert zusammengetragen.

2.4 ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen

Die ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen erfolgten im PET-CT Zentrum des Departments für Nuklearmedizin und des Departments für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen im Zeitraum vom 23.09.2011 bis zum 20.03.2019. Der bei allen Untersuchungen verwendete Gerätetyp ist der Biograph mCT der Firma Siemens Healthcare (Knoxville, Vereinigte Staaten) (106). Er enthält ein 128-zeiliges Spiral-CT. Die Verwendung desselben Gerätetyps bei allen Patienten folgt dem empfohlenen Untersuchungsprotokoll nach BARCIST.

Die Patienten wurden unter standardisierten Bedingungen untersucht: In Vorbereitung auf die Untersuchung hielten die Patienten seit 6 Stunden eine Nahrungskarenz und durften am Tag der Untersuchung lediglich Wasser oder ungesüßte Getränke zu sich nehmen. Dieses Prozedere entspricht der Empfehlung nach BARCIST. Die Patientenaufenthaltsräume und die

Untersuchungsräume waren auf eine konstante Temperatur von 22°C thermiert. Die Patienten erhielten eine Dosis von 324 ± 32 MBq ^{18}F -FDG und verbrachten die Uptake-Zeit von 60 Minuten in ruhender Körperposition. Die Patienten wurden in Rückenlage untersucht, während die Arme, sofern möglich, neben den Kopf gelagert waren. Die CT-Untersuchungen erfolgten nach BARCIST-Empfehlung mittels standardisierter CT-Protokolle mit einem Scanbereich von der Schädelbasis bis zum proximalen Oberschenkel, einer maximalen Röhrenspannung von 120 kVp, einer Röhrenstromstärke von 250 mAs und einem Tischvorschub von 31 mm. Das PET-Protokoll umfasste 6-8 Bettpositionen mit 2 Minuten Aquisitionszeit pro Bettposition und die Datensätze wurden über das iterative Rekonstruktionsverfahren Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM) (2 Iterationen, 21 Subsets, Gauss Filterung 2 mm) gewonnen. Die CT-Datensätze wurden in transversaler Ebene mit 3 mm Schichtdicke und 2,5 mm Schichtabstand (Inkrement) rekonstruiert. Als Software zur Bilddatenansicht und -analyse diente Syngo.via des Herstellers Siemens Healthineers (Knoxville, Vereinte Nationen) (107).

2.5 Bilddatenanalyse

Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgte eine Verblindung der Daten, sodass der nun folgende Schritt der Bilddatenanalyse ohne das Wissen um Krankheitskategorie und Therapieregime durchgeführt wurde. Die Verblindung diente der Verhinderung des sogenannten Rosenthaleffektes, der die Analysen, Messungen und Interpretationen der Bilddaten hätte verzerren können.

Zur Bilddatenanalyse wurde in den fusionierten axialen Schnittbildern der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen zunächst visuell das mögliche Vorhandensein von aktiviertem braunem Fett analysiert. Hierzu dienten nach BARCIST als Kriterien eine erhöhte ^{18}F -FDG-Speicherung in Regionen mit HU -10 bis -190 (Fettdichte) der Supraklavikular- und Paravertebralregion. Die Speicherung wurde hinsichtlich Quantität analysiert und im Consensusverfahren von zwei Befundern (E. Grams und C. Brendle) in drei Kategorien eingeteilt (keine ^{18}F -FDG-Anreicherung, schwache ^{18}F -FDG-Anreicherung, starke ^{18}F -FDG-Anreicherung). War eine ^{18}F -FDG-Anreicherung visuell detektierbar, wurde diese

jeweils in der linken und rechten Supraklavikular-, Nuchal- und Mediastinalregion mittels SUV_{lean} (im Weiteren nur noch als SUV bezeichnet) durch E.Grams quantifiziert. Die Normierung über die fettfreie Körpermasse („lean“) entspricht der BARCIST-Empfehlung und wurde automatisch errechnet. Zur Messung des SUV erfolgte das Einzeichnen einer kreisförmigen, dreidimensionalen Isokontur-VOI innerhalb des Fettgewebes (siehe o.g. Dichtewerte im CT), die das visuell detektierte Aktivitätsvolumen beinhaltet (siehe Beispielmessung Abbildung 13). Unter Berücksichtigung der BARCIST-Kriterien wurde der Schwellenwert der VOI auf $SUV=1,2$ definiert und es erfolgte softwaregestützt eine detaillierte Erhebung folgender Parameter einer jeden Region mit erhöhtem ^{18}F -FDG-Uptake innerhalb der für braunes Fettgewebe typischen anatomischen Regionen: SUV_{peak} , SUV_{mean} , SUV_{max} und Volumen. Hierbei gibt der SUV_{peak} die 1cm^3 mit der höchsten Aktivität innerhalb der gezeichneten VOI und der SUV_{max} das Voxel mit dem höchsten ^{18}F -FDG-Uptake innerhalb der VOI an. Der SUV_{mean} definiert die Durchschnittsaktivität der VOI und das Volumen gibt die dreidimensionale Größe der VOI an. Die SUV-Werte wurden nach BARCIST-Kriterien bis zur 2. Nachkommastelle angegeben.

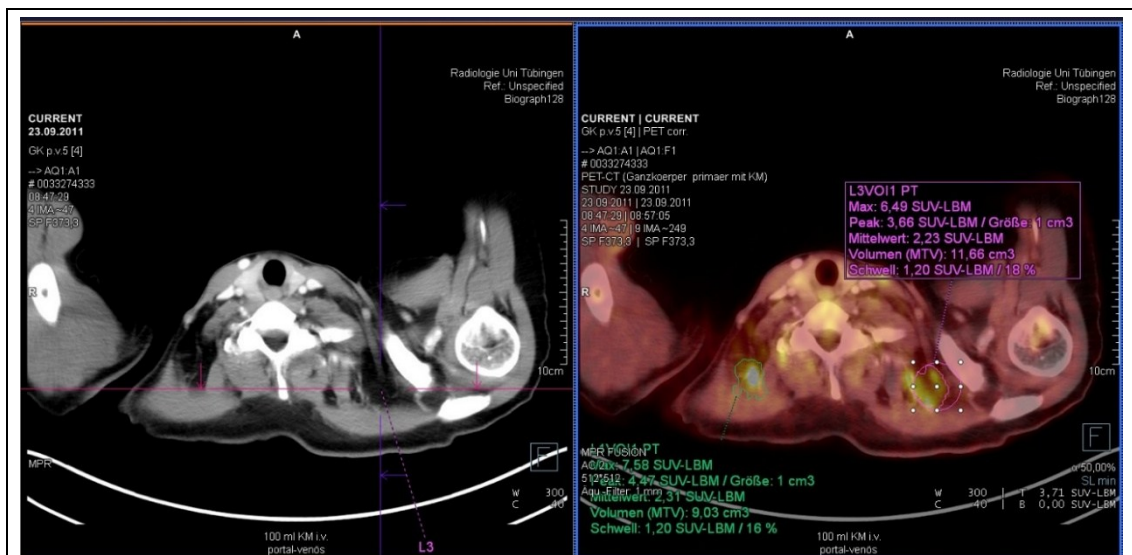


Abbildung 13: Exemplarische Uptake-Messungen von ^{18}F -FDG supraklavikulär beidseits. Innerhalb der eingezeichneten VOIs: Messung der SUV_{max} („Max“), SUV_{peak} („Peak“), SUV_{mean} („Mittelwert“) und des Volumens (Schwellenwert 1,2, an fettfreier Masse („lean body mass“, LBM) genormter SUV).

Als mögliche Fehlerquelle gelten benachbarte Lymphknoten mit erhöhtem ^{18}F -FDG-Uptake, wie sie bei den vorliegenden lymphatisch/leukämischen Grunderkrankungen nicht selten zu finden sind. Um diese lymphatischen Gewebe nicht versehentlich in die Isokontur-VOI einzuschließen, dienten auch die koronaren und sagittalen Schnittbilder zur Kontrolle. Zudem wurden die Isokontur-VOIs nur in Geweben mit Fettdichte (HU -10 bis -190) gesetzt. Auch vom umliegenden Gewebe, wie Muskulatur, Knochen und Gefäßen wurde bei Einzeichnen der VOI ausreichend Abstand gehalten.

2.6 Statistische Analyse

Die aus der Datenerhebung und Bilddatenanalyse (siehe Kapitel 2.3-2.5) gewonnenen, pseudonymisierten Datensätze lagen in einem Tabellenkalkulationsprogramm vor und wurden im nächsten Schritt statistisch analysiert. Hierbei wurden Funktionen des Tabellenkalkulationsprogramms, sowie eines Statistikprogramms (DATAtab, Graz, Österreich (108)) genutzt:

Zunächst erfolgten Analysen mit den nominalen (Untersuchungsindikation, Geschlecht, Jahreszeit, Krankheitskategorien, Therapieregimes), ordinalen (Untersuchungsanzahlen pro Patient), sowie mit den metrischen Parametern (Alter, BMI, SUV-Messwerte) zur deskriptiven Statistik. Die nominalen und ordinalen Parameter wurden mittels Häufigkeitsanalysen deskriptiv ausgewertet. Eine Normalverteilung der metrischen Daten wurde mittels Shapiro-Wilk Test geprüft, diese wurde abgelehnt. Alle metrischen Parameter wurden über Bestimmung von Lage- und Streumaßen näher beschrieben. Mithilfe von Balkendiagrammen und Boxplots wurden die Ergebnisse veranschaulicht.

Zur schließenden Statistik wurden mehrere Hypothesentests angewandt: Mittels Mann-Whitney U-Test wurde der Unterschied zweier unabhängiger Gruppen getestet, bei denen die metrischen Parameter nicht normalverteilt (nicht-parametrisch) waren. Als Beispiel sei hier der mittlere Altersunterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten im Patientenkollektiv genannt (vergleiche Kapitel 3.1). Mithilfe des χ^2 -Tests wurde geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen zwei kategorischen (nominalen/ordinalen) Variablen gibt, zum Beispiel ob eine Aktivierung des braunen Fettgewebes mit einer bestimmten

Diagnosegruppe positiv/negativ korreliert (vergleiche Kapitel 3.2). Mithilfe der Spearman Korrelation wurde der Zusammenhang zwischen nicht-normalverteilten, metrischen Daten analysiert, beispielsweise die Korrelation der durchschnittlichen SUV-Werte (vergleiche Kapitel 3.2). Mithilfe der multivariaten logistischen Regression wurde geprüft, wie stark die Zusammenhänge zwischen mehreren unabhängigen Parametern auf eine abhängige Variable sind. Alle Hypothesentests wurden mit einem Signifikanzniveau des p-Wertes von $<0,05$ (Konfidenzintervall 95 %) durchgeführt.

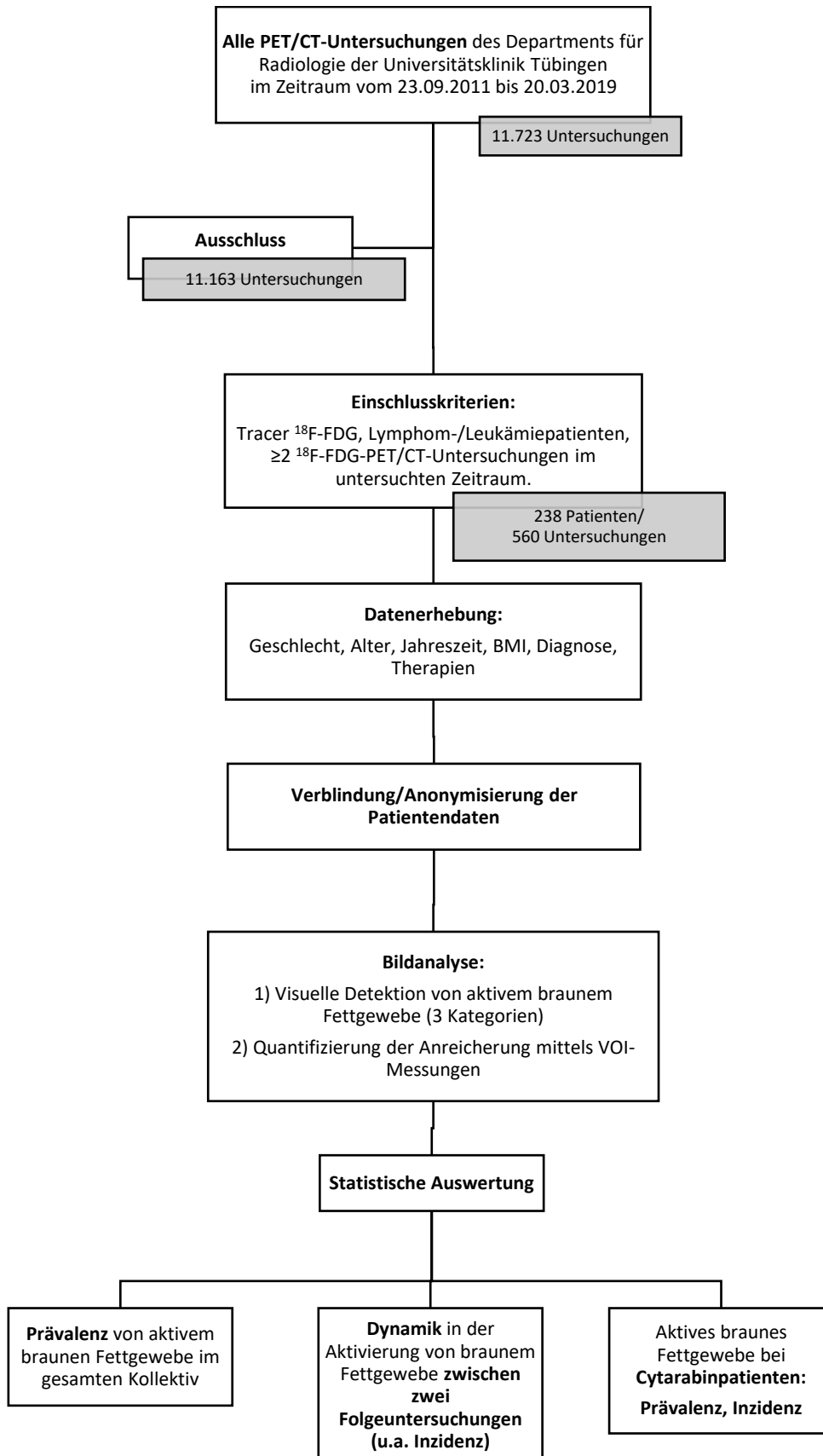


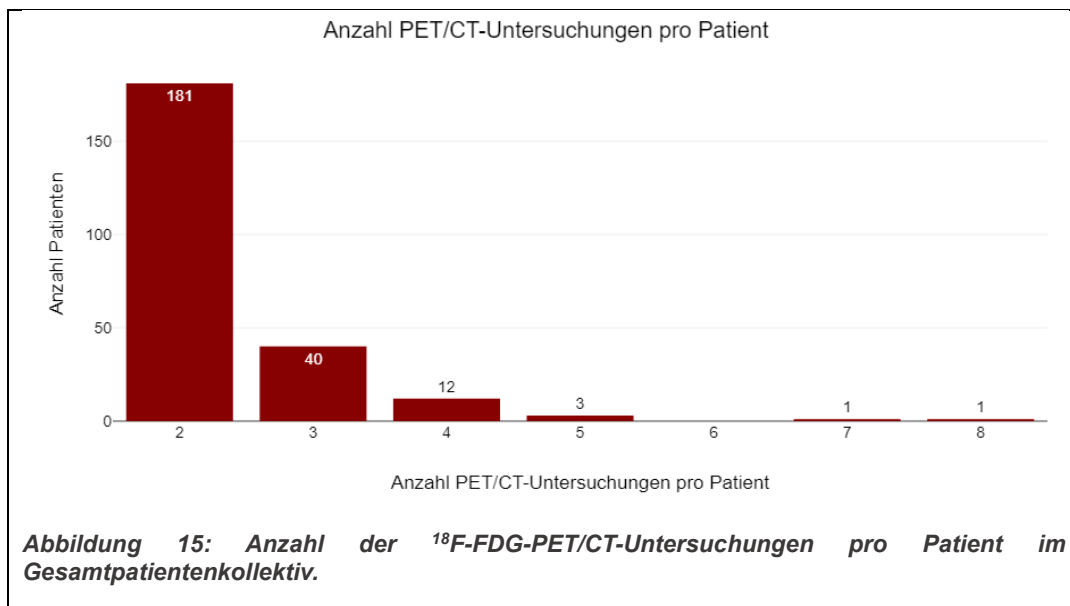
Abbildung 14: Prozess der Studie als Flussdiagramm.

3. Ergebnisse

3.1 Das Gesamtpatientenkollektiv

Von 11723 PET/CT-Untersuchungen, die zwischen dem 23.09.2011 und dem 20.03.2019 durchgeführt wurden, erfolgten 7916 mit dem Tracer ^{18}F -FDG. Hiervon kamen 1242 Untersuchungen im Rahmen einer onkologischen Fragestellung bei Lymphom-/Leukämiepatienten zustande. Aus dieser Untersuchungszahl ergaben sich 238 Patienten, die mehr als eine ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung erhielten und die daher in die Studie eingeschlossen wurden.

Der Großteil der Patienten (n=181, 76,05 %) wurde im o.g. Zeitraum zweimalig mittels ^{18}F -FDG-PET/CT untersucht, bei 23,95 % der Patienten wurden mehr als 2 Untersuchungen durchgeführt (n=57). Abbildung 15 veranschaulicht die Anzahl der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen pro Patient im Gesamtpatientenkollektiv.



Insgesamt wurden 560 einzelne ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen in der Studie analysiert, wobei sich durch die o.g. Mehrfachuntersuchungen pro Patient 322

Vergleichsuntersuchungspaare ergeben, anhand derer eine Dynamik in der Aktivität des braunen Fettgewebes analysiert wurde (siehe Kapitel 3.3).

Es erfolgten 26 % (n=144) der ^{18}F -FDG-PET/CTs im Rahmen eines primären Stagings zum Einschätzen des Ausmaßes der onkologischen Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor Therapieplanung. 27 % (n=154) der Untersuchungen wurden unter Therapie mit der Indikation eines Zwischenstagings und 30 % (n=166) nach Abschluss der Therapie zum Abschätzen des Therapieansprechens bzw. des Therapieerfolges durchgeführt. Zur Klärung der Frage nach einem möglichen Rezidiv der Erkrankung bei vor längerer Zeit abgeschlossener Therapie erfolgten 17 % (n=96) der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen.

Die Parameter Alter und BMI des Patientenkollektivs waren nicht normalverteilt ($p < 0,001$). Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 50 ± 19 Jahren zum Zeitpunkt der jeweiligen ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung (Minimum 6,3 Jahre, Maximum 93,9 Jahre). Das Kollektiv enthielt 125 männliche (53 %) und 113 weibliche (47 %) Patienten. Das durchschnittliche Alter aller männlichen Patienten (51 ± 18 Jahre) unterschied sich nicht signifikant vom Alter der weiblichen Patienten (49 ± 19 Jahre) ($p = 0,425$). Der durchschnittliche BMI aller Patienten lag bei $25,84 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$ (Minimum $10,5 \text{ kg/m}^2$, Maximum $53,6 \text{ kg/m}^2$) und es gab einen signifikanten Unterschied zwischen dem mittleren höheren BMI der männlichen Probanden ($27 \pm 6 \text{ kg/m}^2$) im Vergleich zum BMI der weiblichen Probanden ($25 \pm 6 \text{ kg/m}^2$) ($p < 0,001$). Alter und BMI zeigten keine signifikante Korrelation ($r = 0,08$, $p = 0,067$).

Zum Zeitpunkt der ersten ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung waren die männlichen Patienten durchschnittlich 51 ± 19 Jahre alt und hatten einen durchschnittlichen BMI von $26 \pm 5 \text{ kg/m}^2$. Bei der zweiten Untersuchung betrug der durchschnittlichen BMI der männlichen Patienten $27 \pm 7 \text{ kg/m}^2$, das mittlere Alter war auf 52 ± 19 Jahre gestiegen. Bei den weiblichen Patienten betrug das Durchschnittsalter beim ersten und zweiten ^{18}F -FDG-PET/CT 50 ± 20 Jahre und das weibliche Kollektiv hatte in beiden Untersuchungen einen durchschnittlichen BMI von $25 \pm 6 \text{ kg/m}^2$.

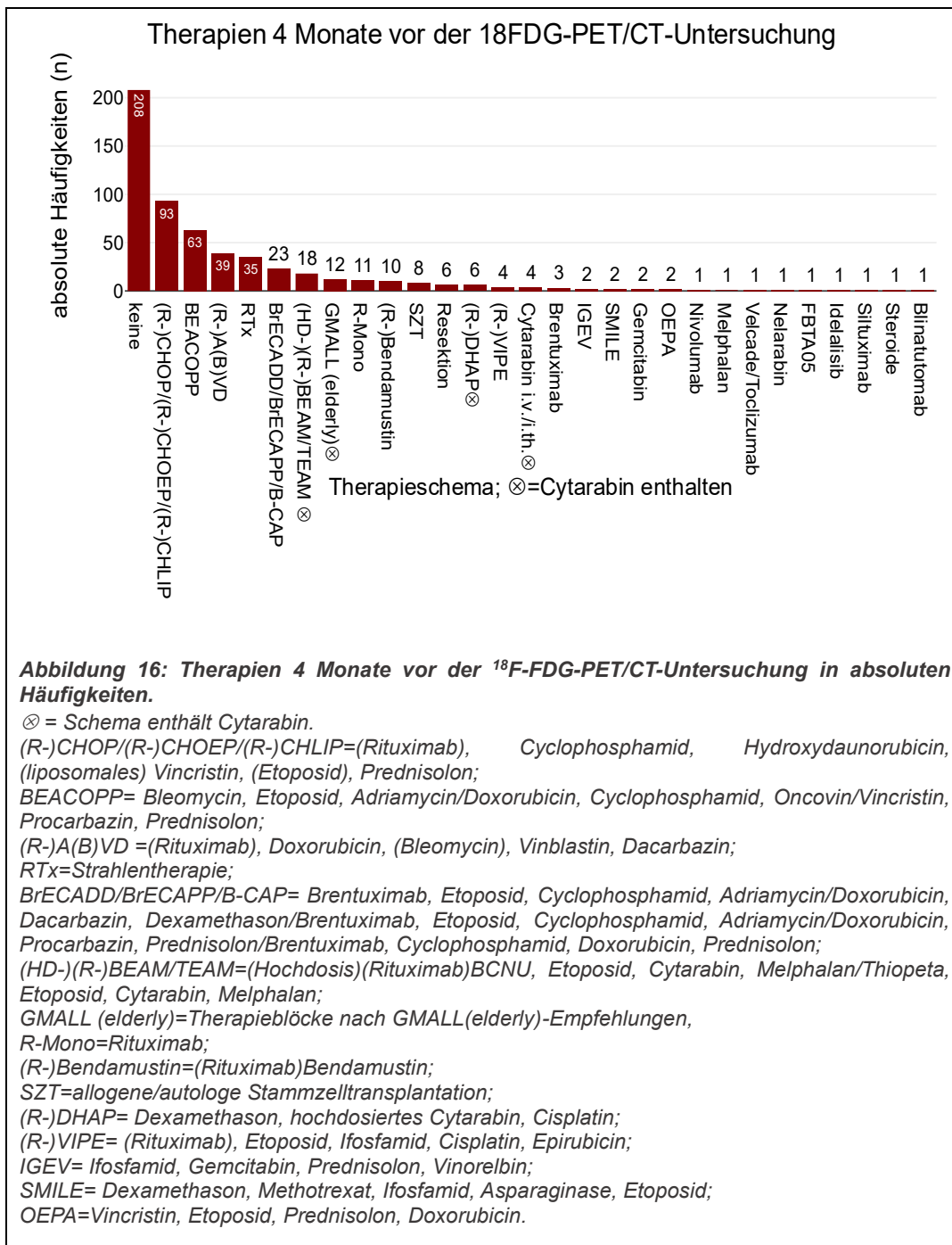
Die onkologischen Diagnosen des Patientenkollektivs wurden anhand der WHO-Klassifikation der Tumoren des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes (5. Auflage, 2022) kategorisiert. So waren die meisten Patienten an Unterarten des reifzelligen B-Zell Lymphoms erkrankt (n=210, 88,2 %), hiervon 104 Patienten (43,7 %) mit Hodgkin Lymphom und 81 Patienten mit diffus großzelligem B-Zell Lymphom (34 %). Vorläufer B-Zell Lymphome nahmen einen Anteil von 0,8 % ein. T-Zell Neoplasien entsprachen 5,0 % der Diagnosen und myeloproliferative Neoplasien 1,7 %. Tabelle 2 zeigt die detaillierten Krankheitskategorien.

Tabelle 2: Krankheitskategorien des Patientenkollektivs nach WHO-Klassifikation der Tumore des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes (5. Auflage, 2022)

Krankheitskategorien des Patientenkollektivs nach WHO-Klassifikation der Tumore des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes	Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
Tumor-ähnliche Läsionen mit B-Zell-Prädominanz	1	0,42
Vorläufer B-Zell Leukämien/Lymphome		
B-lymphoblastische Leukämie/B-ALL	2	0,84
Reife B-Zell Neoplasien		
Chronisch lymphatisches Lymphom (CLL)	3	1,26
Marginalzonenlymphom	2	0,84
Follikuläres Lymphom	13	5,46
Mantelzelllymphom	6	2,52
Hodgkin Lymphom	104	43,7
Plasmozytom	1	0,42
Diffus großzelliges B-Zell Lymphom	81	34,03
Andere B-Zell Lymphome unklassifiziert	9	3,78
T-Zell Lymphome	12	5,04
Myeloproliferative Proliferationen und Neoplasien		
Akute myeloische Leukämie (AML)	4	1,68
Total	238	100

Das Patientenkollektiv der Patienten mit Hodgkin Lymphom war mit einem Durchschnittsalter von 40 ± 17 Jahren signifikant jünger als das aller anderen Diagnosegruppen (59 ± 17 Jahre) ($p < 0,001$). Zudem waren die Patienten in der Diagnosegruppe des diffus großzelligen B-Zell Lymphoms signifikant älter (61 ± 16 Jahre), als alle anderen Patienten ($p < 0,001$). In der Gruppe der T-Zell-Lymphome waren 92 % ($n=11$) der Patienten männlich und 8 % weiblich ($n=1$).

Von 560 ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen wurden in den letzten 4 Monaten vor der Untersuchung bei 208 Fällen (37 %) keine spezifischen Therapien durchgeführt. Bei den übrigen Patienten mit vorausgegangenen Therapien waren die häufigsten die Polychemotherapien (R-)CHOP/(R-)CHOEP/(R-)CHLIP in 17% ($n=93$), BEACOPP in 11 % ($n=63$), (R-)A(B)VD in 7 % ($n=39$) sowie Bestrahlung (RTX) in 6,25 % ($n=35$) der Fälle. In 40 Fällen (7 %) erfolgte ein Therapieschema, welches die Gabe von Cytarabin beinhaltete (siehe Abbildung 16, mit \otimes gekennzeichnet).



Bezüglich der Jahreszeiten zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen: 26 % (n=147) der Untersuchungen fanden im meteorologischen Sommer (01.06.-31.08.) statt, 26 % (n=146) im Frühling (01.03.-31.05.), 25 % (n=138) im Herbst (01.09.-31.11.), 23 % (n=129) im Winter (01.12.-28./29.02.).

3.2 Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe im gesamten Patientenkollektiv

In 63 von 560 ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen (11 %) war eine ^{18}F -FDG-Anreicherung in für braunes Fettgewebe typischen anatomischen Regionen mittels visueller Detektion und Validierung mittels Einzel-VOI-Messung im gesamten Studienzeitraum detektierbar. In 89 % (n=497) war keine ^{18}F -FDG-Anreicherung vorhanden. Von den 63 Fällen mit ^{18}F -FDG-Anreicherung wurden 33 visuell als „schwach aktiv“ und 30 als „stark aktiv“ eingestuft. Beispieluntersuchungen/-messungen sind in den Abbildungen 17 und 18 veranschaulicht.

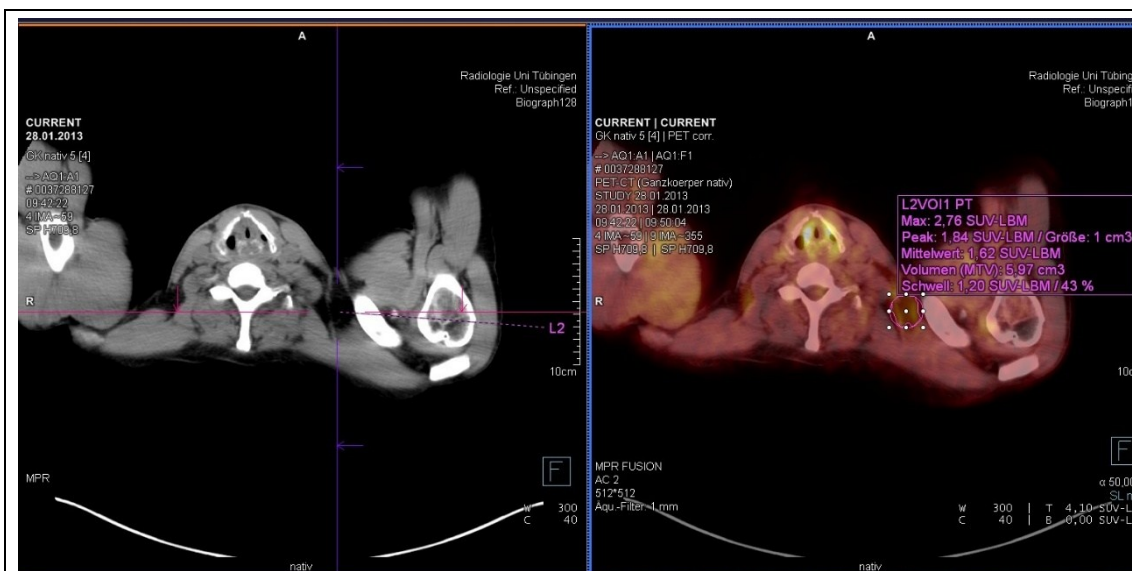


Abbildung 17: Beispielmessung einer ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung mit visuell als „schwach“ kategorisierter Anreicherung von ^{18}F -FDG im Fettgewebe supraklavikulär links.
Die Messwerte wurden bereits in Abbildung 13 beschrieben. Beschriftungen an den Bildrändern sind für die Veranschaulichung irrelevant und werden daher nicht näher erläutert.

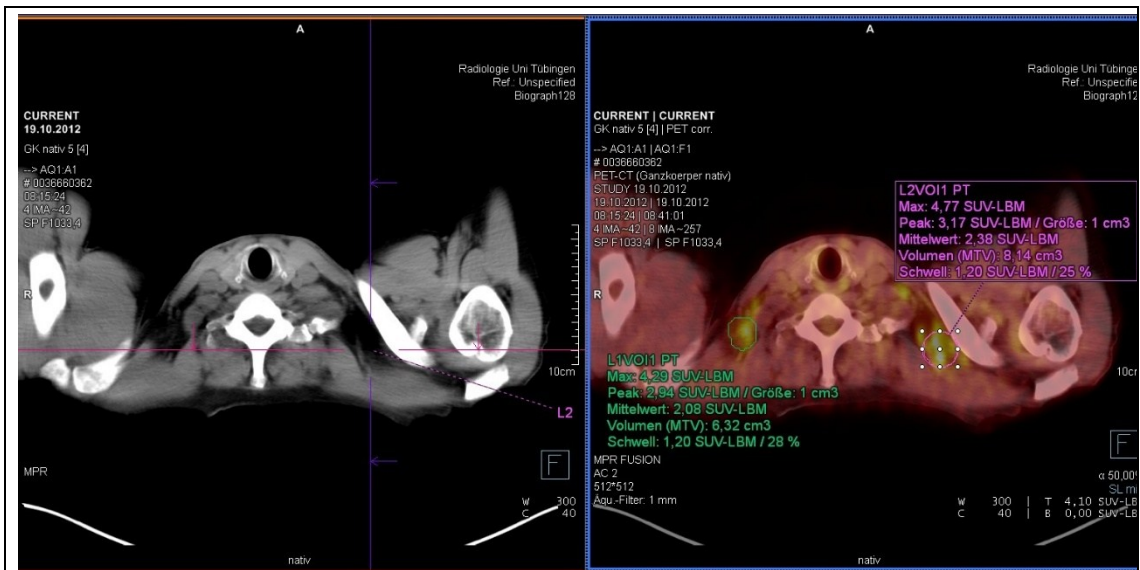


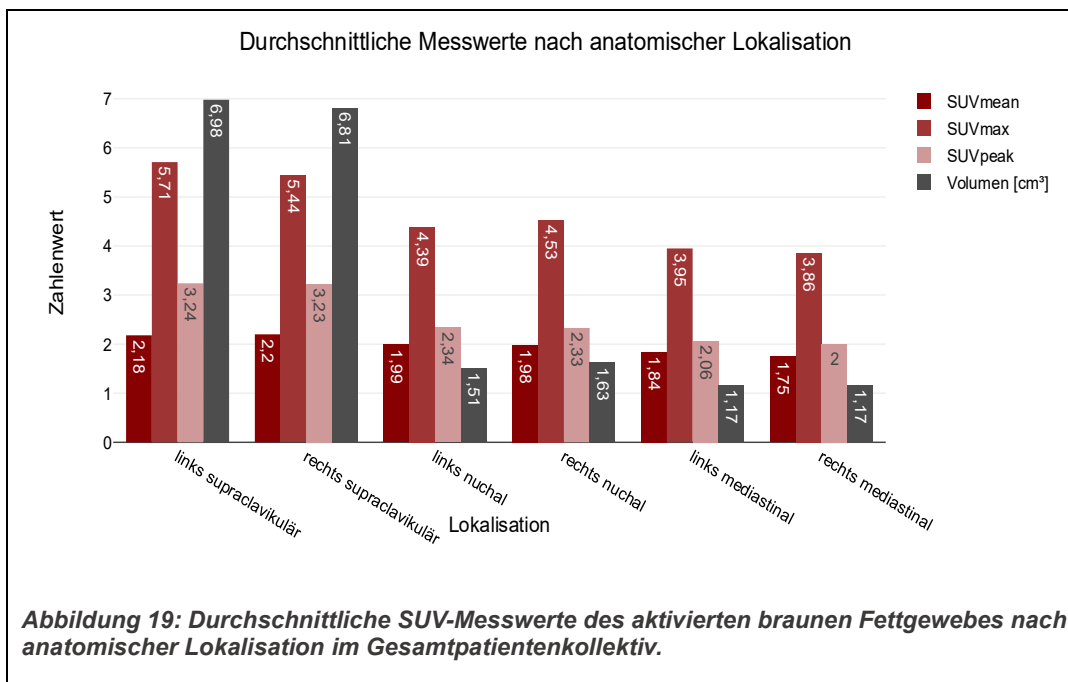
Abbildung 18: Beispielmessung einer ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchung mit visuell als „stark“ kategorisierten Anreicherung von ¹⁸F-FDG im Fettgewebe supraklavikulär beidseits.
 Die Messwerte wurden bereits in Abbildung 13 beschrieben. Beschriftungen an den Bildrändern sind für die Veranschaulichung irrelevant und werden daher nicht näher erläutert.

Die Mittelwerte der in der Einzel-VOI gemessenen Parameter über alle Patienten und Depots mit ¹⁸F-FDG-Speicherung im braunen Fettgewebe waren $SUV_{mean} 1,99 \pm 0,99$, $SUV_{max} 4,64 \pm 3,79$, $SUV_{peak} 2,53 \pm 1,84$ und ein Volumen von $3,2 \pm 5,14 \text{ cm}^3$. Die durchschnittlichen Parameter in dem als „schwach aktiv“ eingestuften Kollektiv waren signifikant niedriger als die Patienten, die als „stark aktiv“ eingestuft wurden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Korrelation der gemessenen Parameter mit der visuellen Beurteilung zur Aktivität des braunen Fettgewebes im gesamten Patientenkollektiv.

	SUV_{mean}	SUV_{max}	SUV_{peak}	Volumen [cm^3]
Visuell „schwach aktiv“ (n=33)	$1,79 \pm 0,27$	$3,24 \pm 1,10$	$1,96 \pm 0,57$	$2,20 \pm 2,43$
Visuell „stark aktiv“ (n=30)	$2,62 \pm 0,64$	$6,93 \pm 2,94$	$3,59 \pm 1,32$	$4,02 \pm 2,52$
p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Die ^{18}F -FDG-Speicherung war in supraclavikulären Regionen stärker als nuchal und mediastinal und es zeigten sich signifikante Unterschied vom Volumen der VOI mit ^{18}F -FDG-Speicherung links supraclavikulär zum Volumen links nuchal/mediastinal bzw. rechts supraclavikulär zum rechts nuchal/mediastinal ($p < 0,001$).



Alle vier Messwerte (SUV_{mean}, SUV_{max}, SUV_{peak} und Volumen) korrelierten signifikant miteinander ($p < 0,001$). In den meisten Fällen (70 %) wiesen alle sechs untersuchten Regionen eine ^{18}F -FDG-Speicherung auf, insgesamt 30 % zeigten in 2-5 Regionen eine messbare Mehrspeicherung.

Tabelle 4: Anzahl braune Fettgewebsdepots mit ¹⁸F-FDG-Speicherung im gesamten Patientenkollektiv.

Anzahl braune Fettgewebsdepots mit ¹⁸F-FDG-Speicherung	absolute Häufigkeit (n)	relative Häufigkeit (%)
2	2	3
3	4	6
4	8	13
5	5	8
6	44	70
Total	63	100

Die Anzahl der aktivierten Depots korrelierte signifikant moderat positiv mit dem durchschnittlichen SUV_{mean} (p<0,004, r=0,36), SUV_{max} (p<0,005, r=0,35) und SUV_{peak} (p<0,003, r=0,37) über alle aktiven braunen Fettgewebsdepots. Die supraklavikuläre Region war immer aktiviert, unabhängig, wie viele weitere Depots eine Aktivität zeigten. Rechts mediastinal zeigte sich am wenigsten häufig eine ¹⁸F-FDG-Speicherung. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Aktivierung der sechs verschiedenen, ausgemessenen Depots des braunen Fettgewebes.

Lokalisation braune Fettgewebsdepots mit ¹⁸F-FDG-Speicherung	absolute Häufigkeit (n von 63)	relative Häufigkeit (%)
rechts supraklavikulär	63	100
links supraklavikulär	62	98,4
links nuchal	56	88,9
rechts nuchal	54	85,7
links mediastinal	52	82,5
rechts mediastinal	50	79,4

Zwischen dem Patientenkollektiv mit aktiviertem braunem Fettgewebe und dem ohne Aktivität gab es signifikante Unterschiede hinsichtlich Geschlechtes, Alter und BMI. So waren unter den Patienten mit Aktivität im braunen Fettgewebe signifikant mehr weiblich (68,25 %, 43 von 63 Fälle) als männlich (31,75 %, 20 von 63 Fälle) (Vergleichsgruppe 43 % weiblich, 57 % männlich) ($p < 0,001$) und die Patienten, die eine braune Fettgewebsaktivierung zeigten, waren signifikant jünger ($33,24 \pm 14,5$ Jahre, Vergleichsgruppe 52 ± 18 Jahre) ($p < 0,001$) und wiesen einen signifikant geringeren BMI auf ($23,5 \pm 4,43$ kg/m², Vergleichsgruppe 26 ± 5 kg/m²) ($p < 0,001$) als die ohne Aktivierung.

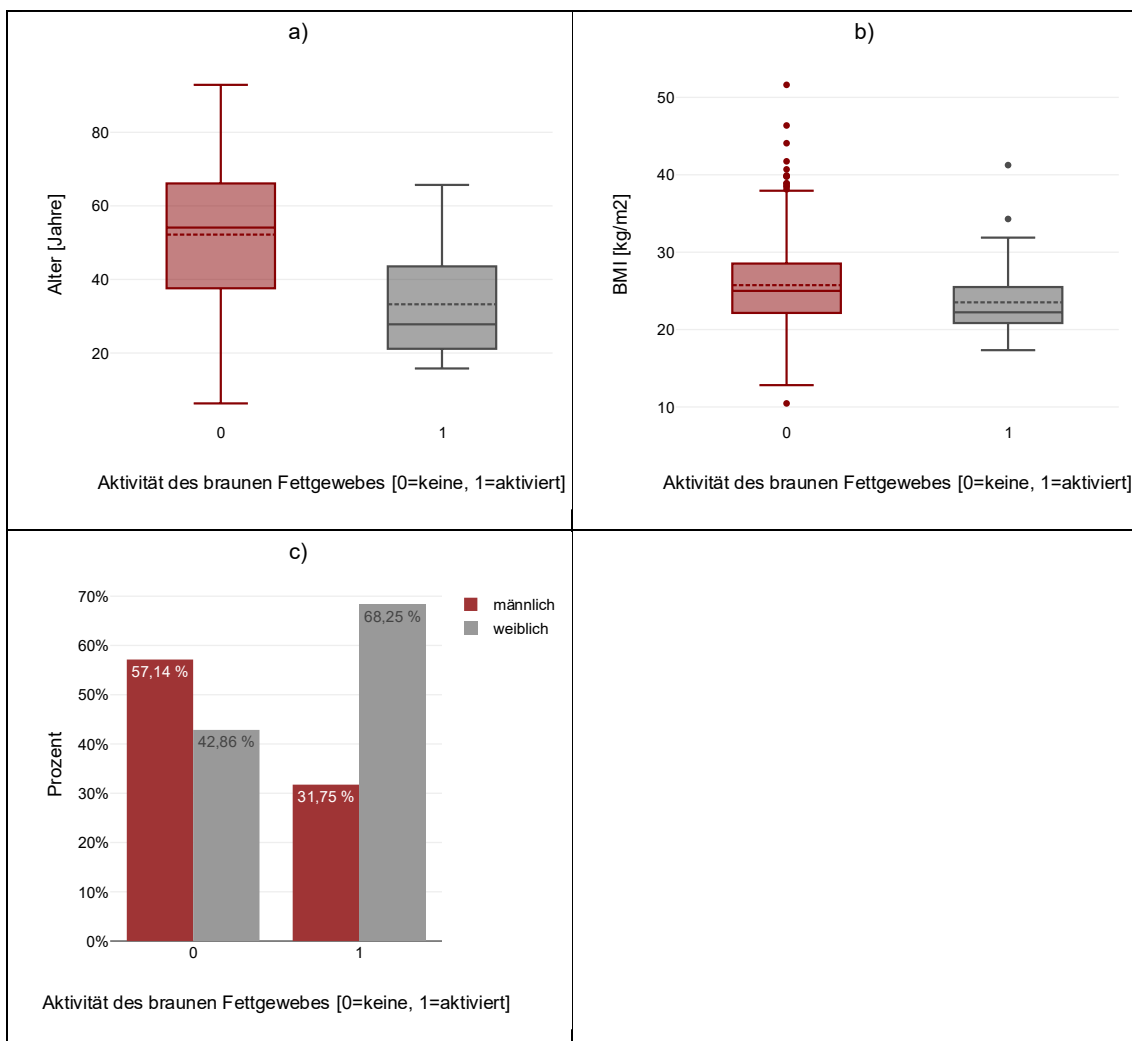
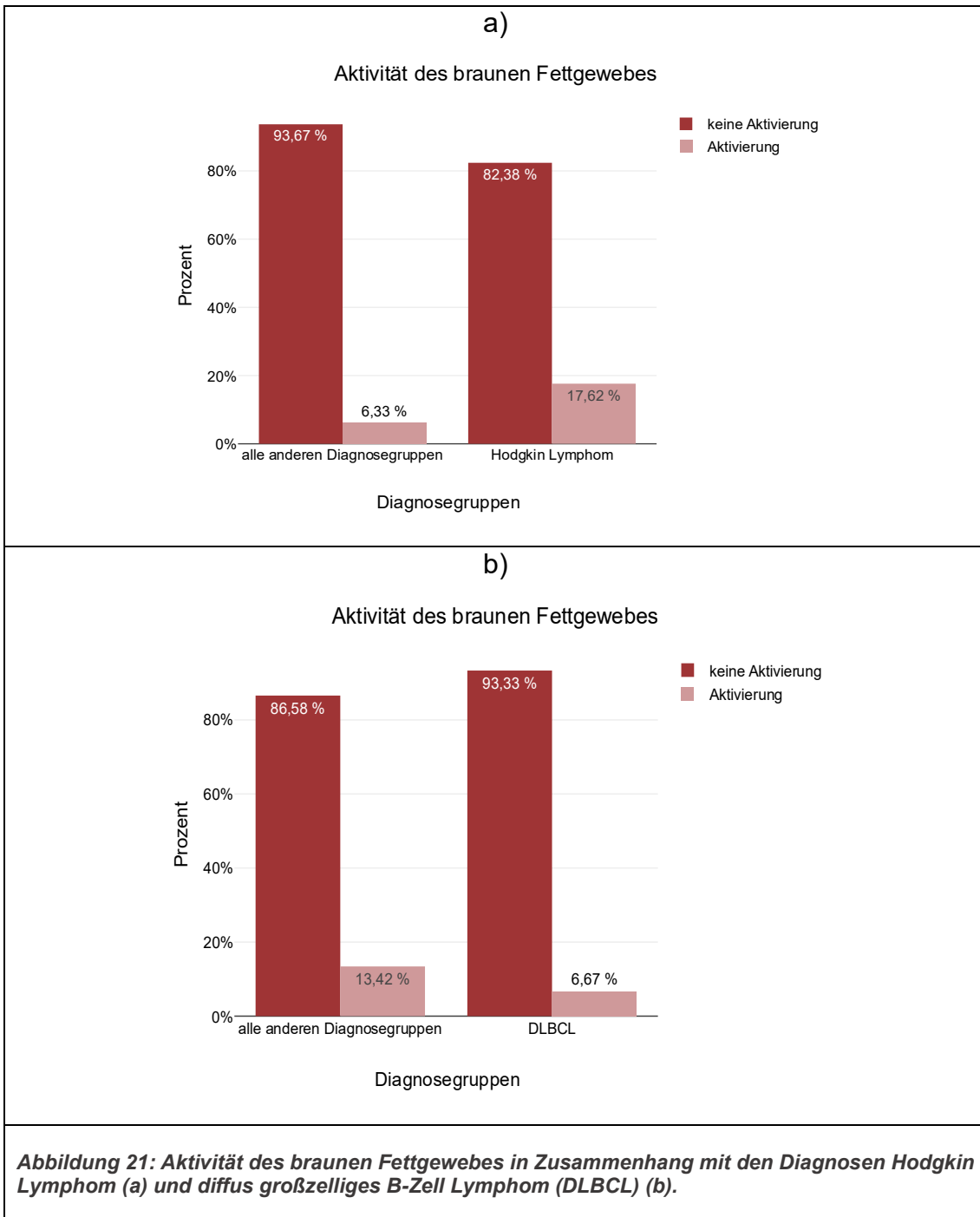


Abbildung 20: a) Alter, b) BMI und c) Geschlecht in Zusammenhang mit Aktivität des braunen Fettgewebes im gesamten Patientenkollektiv.

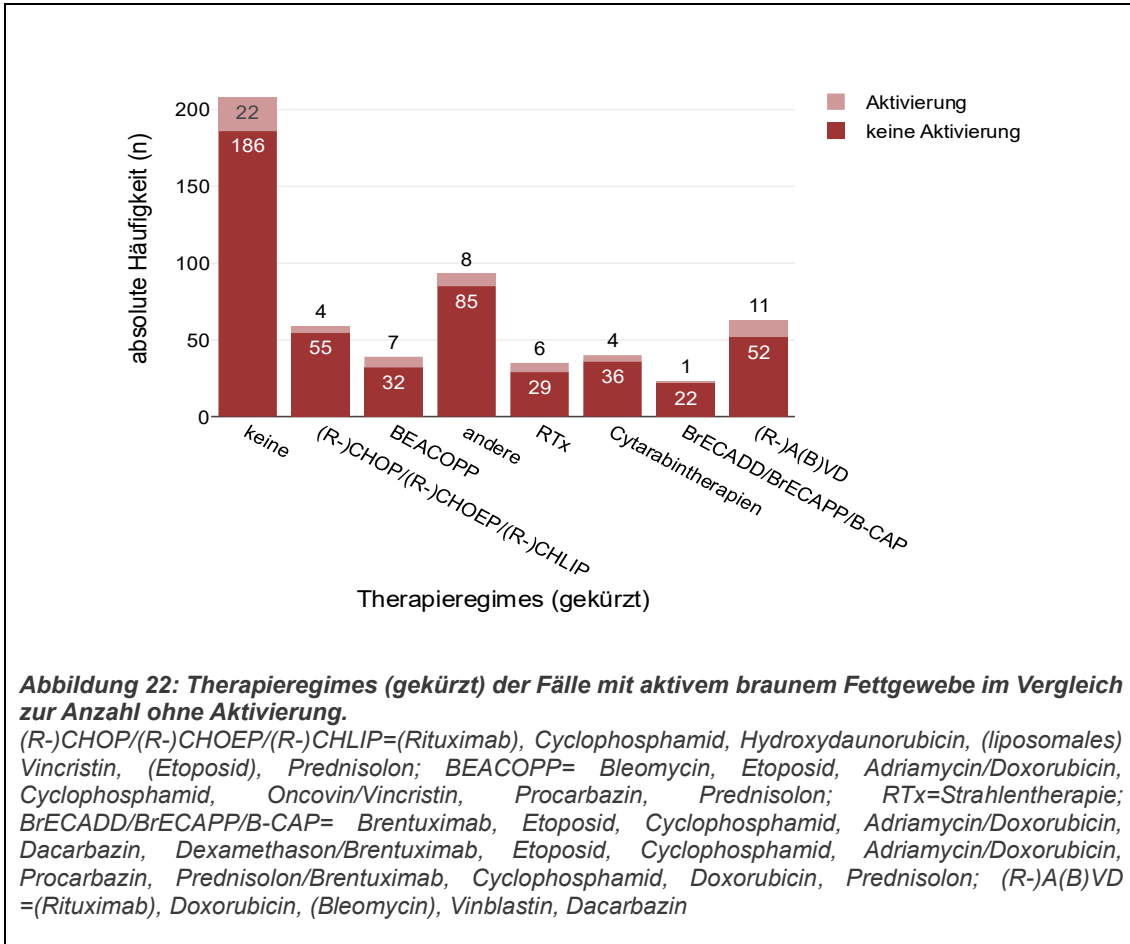
Des Weiteren war eine Aktivität des braunen Fettgewebes mit der Diagnose des Hodgkin Lymphoms positiv korreliert ($p < 0,001$), hier zeigte die Hodgkin-Diagnosegruppe in 43 von 244 Untersuchungen eine Aktivität (18 %), während in allen anderen Diagnosegruppen 20 von 316 Untersuchungen aktives braunes Fettgewebe aufwies (6 %) (siehe Abbildung 21,a)). Eine negative Korrelation fand sich bei der Diagnosegruppe diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, da sich hier bei unterdurchschnittlich wenig Patienten aktives braunes Fettgewebe detektieren ließ (in 12 von 180 Untersuchungen, 7 %) im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen ($p = 0,018$) (siehe Abbildung 21,b)).



In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich das Alter mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ als einflussreichster Parameter auf eine vorhandene Aktivität von braunem Fettgewebe. Weiterer signifikanter Parameter war das weibliche Geschlecht ($p = 0,004$), wohingegen der BMI sich nicht als unabhängiger, signifikanter Parameter herausstellte ($p = 0,072$). Die

onkologischen Diagnosen erreichten in der multivariaten Regressionsanalyse ebenfalls keine Signifikanz als unabhängige Parameter (Hodgkin Lymphom: $p=0,442$, DLBCL: $p=0,73$).

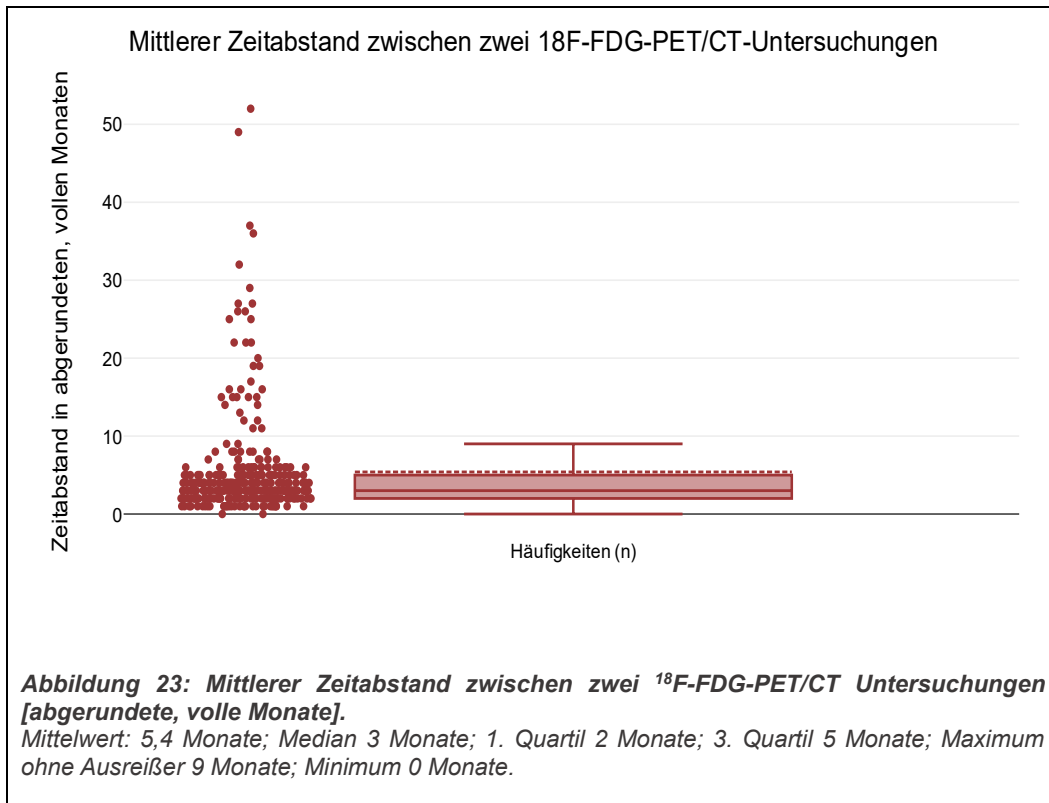
Hinsichtlich der Therapieregimes fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge mit einer Aktivierung des braunen Fettgewebes. Von 63 Fällen mit aktivem braunem Fettgewebe, wurden in 22 Fällen keine Therapien vor der Untersuchung durchgeführt (im Kollektiv ohne Aktivierung 186 Fälle), in 8 Fällen wurde das Chemotherapieregime (R-)CHOP/(R-)CHOEP/(R-)CHLIP (im Kollektiv ohne Aktivierung 85 Fälle), in 11 Fällen BEACOPP (im Kollektiv ohne Aktivierung 52 Fälle) und in 7 Fällen (R-)A(B)VD (im Kollektiv ohne Aktivierung 32 Fälle) verabreicht. Andere Therapien konnten aufgrund geringer Anzahlen von Patienten mit aktivem Fettgewebe nicht statistisch ausgewertet werden. Abbildung 22 veranschaulicht das Verhältnis Fällen mit aktivem braunem Fettgewebe im Vergleich zur Anzahl ohne Aktivierung in Bezug auf die verschiedenen (gekürzten) Therapieregimes. Eine detaillierte Evaluation der Cytarabintherapie folgt (siehe Kapitel 3.4).



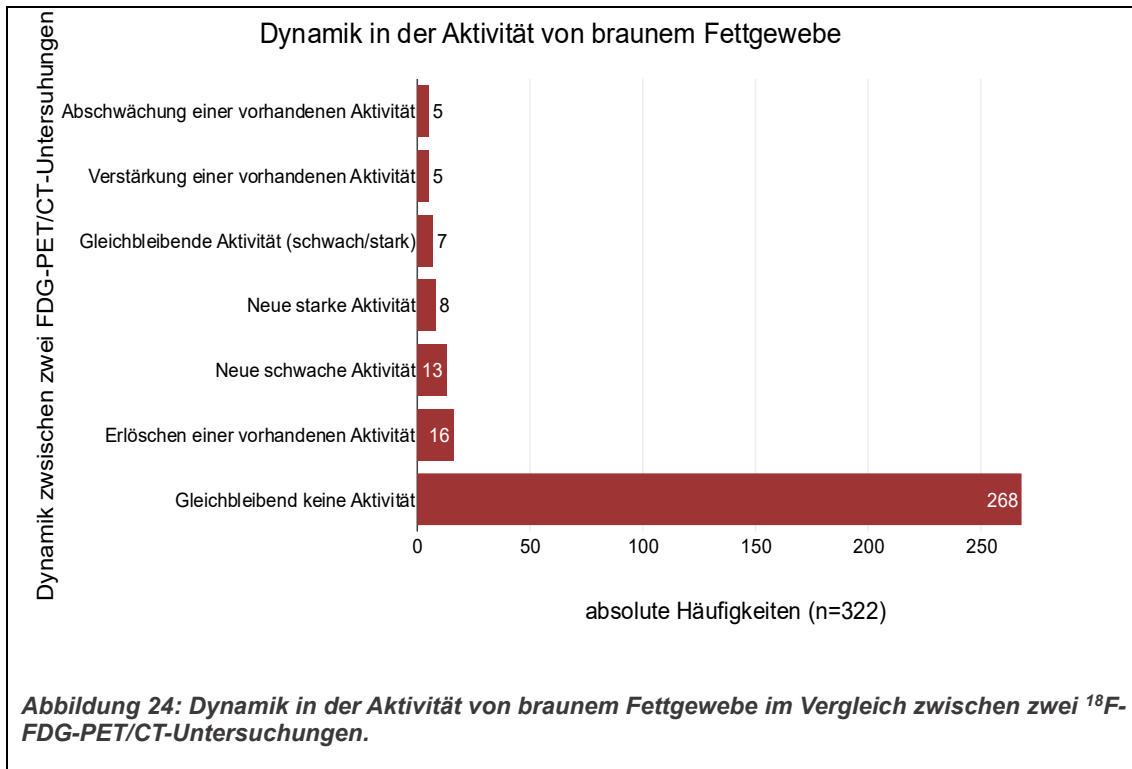
3.3 Dynamik der Aktivität von braunem Fettgewebe zwischen zwei ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen

3.3.1 Beobachtete Aktivitätsveränderungen von braunem Fettgewebe zwischen zwei ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen

Aus insgesamt 560 ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen ergaben sich durch o.g. Mehrfachuntersuchungen der Patienten 322 Vergleichsuntersuchungspaare, bei denen eine zeitlich zuerst erfolgte Untersuchung mit einer später erfolgten Untersuchung hinsichtlich der Aktivität des braunen Fettgewebes verglichen werden konnte. Der mittlere Zeitabstand zwischen den beiden Untersuchungen betrug 5,4 (abgerundete, volle) Monate (Minimum 0, Maximum mit Ausreißer 52 Monate, Veranschaulichung der Verteilung siehe Abbildung 23).



Es ergaben sich sechs Möglichkeiten hinsichtlich der Aktivitätsdynamik: Gleichbleibend keine Aktivität (in der 1. und 2. Untersuchung keine Aktivität detektiert), neue Aktivität unterteilt in neu-schwache und neu-starke Aktivität (in der 1. Untersuchung keine Aktivität detektiert, in der 2. Untersuchung schwache/starke Aktivität), Erlöschen einer Aktivität (in der 1. Untersuchung schwache/starke Aktivität, in der 2. Untersuchung keine Aktivität detektiert), Gleichbleiben einer vorhandenen Aktivität (in der 1. und 2. Untersuchung schwache oder starke Aktivität), Abschwächung einer vorhandenen Aktivität (in der 1. Untersuchung starke Aktivität, in der 2. Untersuchung schwache Aktivität) und Verstärkung einer vorhandenen Aktivität (in der 1. Untersuchung schwache Aktivität, in der 2. Untersuchung starke Aktivität). Die Häufigkeiten der genannten Kategorien der Aktivitätsdynamik sind in Abbildung 24 dargestellt.



In 83 % der Untersuchungspaare (n=268) waren in der ersten und in der Folgeuntersuchung keine Aktivität des braunen Fettgewebes zu detektieren. Bei 5 % (n=17) zeigte sich in beiden Untersuchungen eine Aktivität mit unterschiedlicher Dynamik (n=5 Abschwächung, n=5 Verstärkung, n=7 gleichbleibende Aktivität) und bei 16 Patienten (ca. 5 %) erlosch eine vorher bestehende Aktivität in der Folgeuntersuchung.

Eine Mehraktivität (quantitativ/qualitativ) wurde also in 26 von 322 Fällen (8 %) registriert (Kategorien: neue schwache/starke Aktivität, Verstärkung einer vorhandenen Aktivität) und eine reduzierte Aktivität (quantitative/qualitativ) zeigte sich in 21 von 322 Fällen (6,5 %) (Kategorien: Abschwächung und Erlöschen einer vorhandenen Aktivität).

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Kollektiv mit einer fehlenden Aktivität des braunen Fettgewebes in beiden Vergleichsuntersuchungen mit dem Alter ($p < 0,001$), dem BMI ($p < 0,001$) und dem Geschlecht ($p = 0,001$). Hier waren ein höheres Alter, ein höherer BMI und eine Dominanz des männlichen Geschlechtes im Vergleich zum Vergleichskollektiv zu

verzeichnen. Des Weiteren war die Diagnosegruppe des diffus großzelligen B-Zell Lymphoms (DLBCL) innerhalb der Patienten mit gleichbleibend nicht aktivem braunem Fettgewebe signifikant höher (91 % aller Vergleichsuntersuchungspaare von DLBCL-Patienten) als in den Gruppen mit anderen Aktivitätsdynamiken ($p=0,012$). In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse war abermals das Alter einflussreichster, unabhängiger Faktor auf eine gleichbleibend negative Aktivität von braunem Fettgewebe ($p<0,001$), gefolgt vom Geschlecht ($p=0,009$) und BMI ($p=0,037$) und die Diagnose des DLBCL war kein signifikanter, unabhängiger Parameter ($p=0,427$). Innerhalb der übrigen Diagnosegruppen, der Therapieregimes und Jahreszeiten, in denen die Untersuchungen stattfanden, ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zum Kollektiv ohne Aktivität im braunen Fettgewebe in beiden Untersuchungen.

Die 16 Fälle, bei denen eine zunächst vorhandene Aktivität des braunen Fettgewebes in der Folgeuntersuchung erlosch, zeigten hinsichtlich des Geschlechts, des Alters, des BMIs, der Jahreszeit, sowie der Diagnose- und Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den übrigen Fällen mit vorhandener Aktivität in der Erstuntersuchung.

Korrelierend zur Prävalenzanalyse (siehe Kapitel 3.2) fanden sich unter den 17 Fällen mit Aktivität von braunem Fettgewebe in beiden Untersuchungen signifikante Zusammenhänge zu jüngerem Alter ($p<0,001$), geringerem BMI ($p=0,003$) und weiblichem Geschlecht ($p=0,001$). In Bezug auf Jahreszeit, Diagnosegruppen und Therapieregimes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den übrigen Patienten. Bei den 5 Patienten, die eine visuelle Verstärkung der Aktivität im Verlauf zeigten, nahm der mittlere SUV_{mean} um 0,9, der SUV_{max} um 3,8, der SUV_{peak} um 1,8 und das Volumen um $1,7 \text{ cm}^3$ zu. Die 5 Patienten, bei denen sich eine Abschwächung der Aktivität detektieren ließ, nahm der durchschnittliche SUV_{mean} um 0,8, der SUV_{max} um 3,8, der SUV_{peak} um 1,9 und das Volumen um $2,6 \text{ cm}^3$ ab. Bei als „gleichbleibend stark/schwach“ detektierten Vergleichsuntersuchungen zeigten sich folgende durchschnittliche Differenzen: SUV_{mean} 0,5, SUV_{max} 2,0, SUV_{peak} 0,8, Volumen $1,1 \text{ cm}^3$.

Bei 25 Untersuchungen, die eine Aktivität im braunen Fettgewebe zeigten, war dies die erste FDG-PET/CT-Untersuchung im analysierten Zeitraum, sodass die Dynamik im Zeitverlauf nicht untersucht werden konnte.

3.3.2 Inzidenz von aktiviertem braunem Fettgewebe bei Patienten ohne Aktivierung im ersten ¹⁸F-FDG-PET/CT

Bei 21 von insgesamt 289 Untersuchungspaaren mit negativem braunem Fettgewebe im ersten ¹⁸F-FDG-PET ließ sich eine neue Aktivität des braunen Fettgewebes in der zweiten Untersuchung detektieren. Dies entspricht 7,2 %. Hiervon zeigten 13 eine visuell als „schwach“ kategorisierte Aktivität und 8 Patienten eine „starke“ Aktivität. In letzter Patientengruppe waren alle sechs untersuchten anatomischen Regionen für braunes Fettgewebe aktiviert, in der Patientengruppe mit „schwacher“ Aktivierung 3-6. Die mittleren Anreicherungswerte für die Gruppe mit schwacher Aktivierung waren: $SUV_{mean} 1,93 \pm 0,22$, $SUV_{max} 3,87 \pm 1,04$, $SUV_{peak} 2,22 \pm 0,55$. Das Kollektiv mit „starker“ neuer Aktivierung wies signifikant höhere Werte im Vergleich zur Gruppe mit visuell als „schwach“ kategorisierten braunen Fettgewebe auf: $SUV_{mean} 2,48 \pm 0,42$ ($p < 0,001$), $SUV_{max} 6,99 \pm 3,41$ ($p = 0,001$), $SUV_{peak} 3,36 \pm 1,22$ ($p = 0,008$). Die mittlere Zeitdifferenz zwischen den Vergleichsuntersuchungen betrug 6 ± 7 Monate.

Bei 9 von 21 Fällen fanden die zweiten ¹⁸F-FDG-PET/CT -Untersuchungen im Winter statt (1 im Herbst, 6 im Frühling, 5 im Sommer). Dieser Sachverhalt erwies sich als signifikanter Zusammenhang mit einer Neuaktivierung des braunen Fettgewebes ($p = 0,02$). Auch das jüngere Durchschnittsalter von 34 ± 15 Jahren, sowie die Dominanz des weiblichen Geschlechts (14 von 21) bei Patienten mit neuer Aktivierung des braunen Fettgewebes erwiesen sich als signifikante Parameter bezüglich der Neuaktivierung (Alter: $p < 0,001$; Geschlecht weiblich: $p = 0,034$). Der BMI des Kollektivs mit Neuaktivierung unterschied sich nicht signifikant vom BMI der anderen mit initial nicht aktivem braunem Fettgewebe in der ersten Untersuchung ($24,91 \pm 6,07$ kg/m² versus $26,25 \pm 6,07$ kg/m²) ($p = 0,35$). In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse stellte sich das Alter als einflussreichster, unabhängiger Faktor dar ($p < 0,001$), auch die

Jahreszeit des Winters ($p=0,01$) und das weibliche Geschlecht ($p=0,017$) zeigten sich als signifikanter, unabhängiger Aktivierungsfaktor des braunen Fettgewebes.

Ca. 29 % der Patienten erhielten zwischen den zwei ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen keine Therapien, 62 % bekamen Polychemotherapien und 14 % Strahlentherapie. Zwischen neuer Aktivierung des braunen Fettgewebes und den Therapien ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge ($p=0,57$).

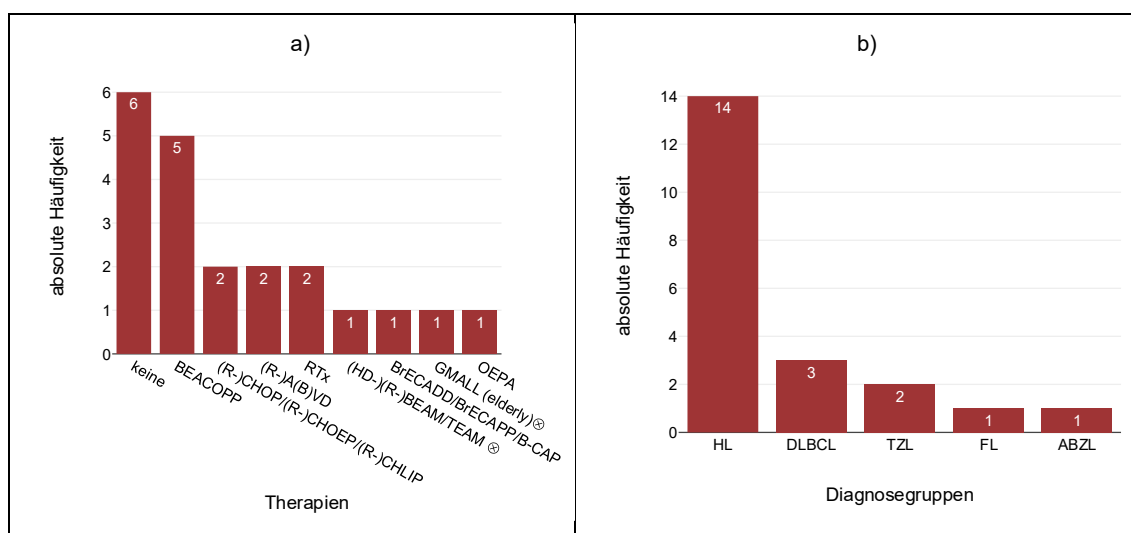


Abbildung 25: a) Therapien zwischen den beiden ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen und b) Diagnosegruppen im Kollektiv mit neuer Aktivierung des braunen Fettgewebes.

a) BEACOPP= Bleomycin, Etoposid, Adriamycin/Doxorubicin, Cyclophosphamid, Oncovin/Vincristin, Procarbazin, Prednisolon; (R-)CHOP/(R-)CHOEP/(R-)CHLIP=(Rituximab), Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, (liposomales) Vincristin, (Etoposid), Prednisolon; (R-)A(B)VD =(Rituximab), Doxorubicin, (Bleomycin), Vinblastin, Dacarbazin; RTx=Strahlentherapie; (HD-)(R-)BEAM/TEAM=(Hochdosis)(Rituximab)BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan/Thiopeta, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; BrECADD/BrECAPP/B-CAP= Brentuximab, Etoposid, Cyclophosphamid, Adriamycin/Doxorubicin, Dacarbazin, Dexamethason/Brentuximab, Etoposid, Cyclophosphamid, Adriamycin/Doxorubicin, Procarbazin, Prednisolon/Brentuximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednisolon; GMALL (elderly)=Therapieblöcke nach GMALL(elderly)-Empfehlungen, OEPA=Vincristin, Etoposid, Prednisolon, Doxorubicin.

b) HL=Hodgkin Lymphom; DLBCL=diffuse großzelliges B-Zell Lymphom; TZL=T-Zell Lymphom; FL=folikuläres Lymphom; ABZL=andere, unklassifizierte B-Zell Lymphome.

Auch hinsichtlich der Diagnosegruppen zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge mit einer Neuaktivierung des braunen Fettgewebes ($p=0,12$).

3.4 Aktivität des braunen Fettgewebes bei Patienten mit Cytarabin-Therapie

3.4.1 Das Patientenkollektiv mit Cytarabin-Therapie

Von 560 ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen erhielten die Patienten (n=32) in 40 Fällen (7 %) in den 4 Monaten vor der Untersuchung ein Therapieschema, welches die Gabe von Cytarabin enthielt.

Die Therapien, die Cytarabin enthielten, erfolgten bei 12 Fällen (30 %) nach dem GMALL (elderly) Protokoll in unterschiedlichen Therapieblöcken, die nicht detaillierter analysiert wurden. Bei 19 Fällen wurde eine Stammzelltransplantation durchgeführt, die u.a. mit Cytarabin vor- oder nachbehandelt wurde: In 17 Fällen mit (HD-) BEAM/TEAM als myeloablative Chemotherapie vor Stammzelltransplantation und unterschiedlichen Chemotherapieregimes als Nachbehandlung und in 3 Fällen HD-Cytarabin i.v./i.th. als Vorbehandlungsschema. Tabelle 6 zeigt die detaillierten Therapieregimes, die Cytarabin enthielten.

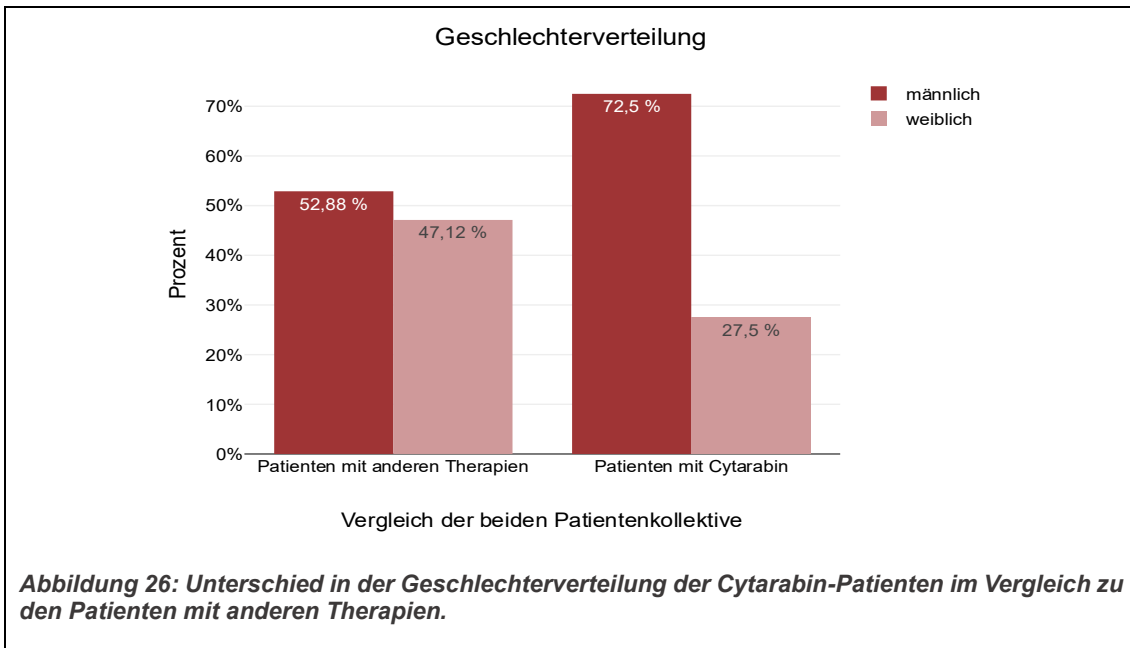
Tabelle 6: Detaillierte Darstellung und Verteilung der Cytarabin enthaltenden Therapieregimes (n=40).

GMALL (elderly)=Therapieblöcke nach GMALL(elderly)-Empfehlungen; (HD-)(R-)BEAM/TEAM=(Hochdosis)(Rituximab)BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan/Thiopeta, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; SZT=allogene/autologe Stammzelltransplantation; (R-)DHAP= Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; (R-)CHOP/(R-)CHOEP/(R-)CHLIP=(Rituximab), Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, (liposomales) Vincristin, (Etoposid), Prednisolon; VIC= Vemurafenib/Irinotecan/Cetuximab; IGEV= Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin; HD= Hochdosis; i.v.=intravenös, i.th.=intrathekal.

Therapieregimes mit Cytarabin	Fälle (n)
GMALL elderly	3
GMALL	9
(HD-)BEAM/TEAM+SZT+DHAP+CHOP	5
(HD-)BEAM/TEAM+SZT+DHAP	4
(HD-)BEAM/TEAM+SZT	3
(HD-)BEAM/TEAM+SZT+VIC	1
(HD-)BEAM/TEAM+SZT+CHOP	1
(HD-)BEAM/TEAM+SZT+IGEV	1
(HD-)BEAM/TEAM+SZT+VIC+DHAP+HD-Cytarabin	1

(HD)BEAM/TEAM+DHAP	1
HD-Cytarabin i.v./i.th.	2
HD-Cytarabin i.v./i.th.+SZT	2
DHAP	2
DHAP+CHOP	3
DHAP+IGEV	1
HD-Cytarabin i.v./i.th.+SZT+VIC	1
Total	40

Das mittlere Alter des Kollektivs mit Cytarabintherapie war 48 ± 16 Jahre und der mittlere BMI betrug $24,9 \pm 5,5$ kg/m². Die Patienten waren in 29 Fällen männlich und in 11 Fällen weiblich. 14 Untersuchungen erfolgten im Frühling, 13 im Winter, 9 im Herbst und 4 im Sommer. Die häufigste Diagnose war das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (30 %, n=12), gefolgt vom T-Zell Lymphom (28 %, n=11). 6 Patienten waren am Hodgkin Lymphom erkrankt (15 %) und jeweils 3 Patienten an eine akuten B-Zell-Leukämie (B-ALL) und dem Mantelzelllymphom (jeweils 7,5 %). Die übrigen 13 % nahmen die Diagnosegruppen akute myeloische Leukämie, akute lymphatische Leukämie und andere unklassifizierte B-Zell-Lymphome ein. Die Cytarabinpatienten unterschieden sich hinsichtlich Alter und BMI nicht signifikant von den Patienten mit anderen Therapien (Alter: p=0,403, BMI: p=0,447). Im Vergleich zu den Patienten mit anderen Therapien, wo Frauen und Männer annähernd gleich verteilt waren (weiblich 47 %, männlich 53 %) ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung (Cytarabinpatienten 28 % weiblich, 73 % männlich) (p<0,016), der in Abbildung 26 veranschaulicht wird.



3.4.2 Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe bei Patienten mit Cytarabin-Therapie

Es ließ sich in 5 ¹⁸F-FDG-PET/CTs von den 40 Cytarabinfällen eine Aktivität des braunen Fettgewebes detektieren (13 %). In der Kontrollgruppe, die aus den Patienten mit allen anderen Therapieregimes gebildet wurde, betrug der Anteil der Patienten mit Aktivität im braunen Fettgewebe 11 % (n=58 von 462 Untersuchungen). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz zwischen den beiden Gruppen (p=0,795). Die Aktivität in der Cytarabingruppe wurde in 4 Fällen als „stark“ und in einem Fall als „schwach“ eingestuft. Bei allen 5 Patienten waren alle 6 untersuchten anatomischen Regionen für braunes Fettgewebe aktiv. Die durchschnittlichen Anreicherungsparameter betragen: $SUV_{mean} 2,25 \pm 0,06$, $SUV_{max} 5,55 \pm 0,57$, $SUV_{peak} 2,92 \pm 0,30$. Hinsichtlich der Anzahl der aktivierten Depots und den Anreicherungsdaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Cytarabintherapie und denen mit allen anderen Therapien. Innerhalb der Cytarabinpatienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters zwischen Patienten mit Aktivierung des braunen Fettgewebes und Patienten ohne Aktivierung (p=0,047). Die Patienten mit Aktivität waren im Durchschnitt 34 ± 17 Jahre alt, die ohne

Aktivität 50 ± 15 Jahre. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergaben sich hinsichtlich des Alters keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Aktivierung.

3.4.3 Dynamik der Aktivität von braunem Fettgewebe zwischen zwei ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen bei Patienten mit Cytarabin-Therapie

Aus 40 ¹⁸F-FDG-PET/CTs, bei denen die Patienten in den 4 Monaten vor der Untersuchung eine Cytarabin-Therapie erhalten hatten, waren 11 Fälle Erstuntersuchungen, die nicht auf eine mögliche Dynamik in Bezug zu vorangegangenen Therapien hinsichtlich der Aktivität des braunen Fettgewebes analysiert werden konnten (hierunter zwei Fälle mit aktiviertem braunem Fettgewebe). Insgesamt konnten 29 Untersuchungspaare hinsichtlich einer Aktivitätsdynamik im braunen Fettgewebe analysiert werden.

In 2 Fällen zeigte sich eine ¹⁸F-FDG-Anreicherung in für braunes Fettgewebe typischen anatomischen Regionen bei vorausgegangener Untersuchung mit inaktivem braunem Fettgewebe, sodass hier eine Neuinzidenz von 7 % (2 von 29 Vergleichspaaren) vorliegt. Im Vergleichskollektiv mit Patienten aller anderen Therapien ergaben sich in 19 von 293 Vergleichsuntersuchungen (7 %) eine neue Aktivität im braunen Fettgewebe, sodass sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen Cytarabin-Patienten und allen anderen Patienten zeigt.

In den zwei Fällen neuer Aktivität bei Cytarabin-Patienten wurde diese visuell als „stark“ eingeschätzt und alle 6 untersuchten Depots des braunen Fettgewebes zeigten eine FDG-Anreicherung. Der mittlere SUV_{mean} betrug 2,21 ± 0,09, der SUV_{max} 5,75 ± 1,08, der SUV_{peak} 2,75 ± 0,33 und das Volumen 2,52 ± 0,36 cm³. Im Vergleich hierzu konnten bei den Patienten mit anderen Therapien in 6 von 293 Fällen (2 %) eine neue, als „stark“ kategorisierte Aktivität des braunen Fettgewebes detektiert werden, sodass sich hinsichtlich einer neuen, starken Aktivierung ein prozentualer Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Cytarabintherapie ergibt, der jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahl im Hypothesentest nicht sicher verifiziert werden kann.

In einem Fall zeigte sich unter den Cytarabinpatienten eine gleichbleibend, visuell als „stark“ beurteilte Aktivität des braunen Fettgewebes (3 %).

26 von 29 Untersuchungspaare bei Patienten mit vorangegangener Cytarabintherapie blieben hinsichtlich einer Aktivität des braunen Fettgewebes zwischen zwei Vergleichsuntersuchungen negativ (89,7 %).

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Gesamtpatientenkollektiv zeigte ein Durchschnittsalter von 50 Jahren und 53 % der Patienten waren männlich und 47 % weiblich. Der durchschnittliche BMI lag bei 25,8 kg/m², hierbei war der BMI der Patientinnen signifikant niedriger als der der Patienten. Die häufigste Diagnose des Kollektivs war das Hodgkin Lymphom (44 %), gefolgt vom DLBCL (34 %), follikulären Lymphom (5,5 %) und von den T-Zell-Lymphomen (5 %) (andere insgesamt 11,5 %). Die Patienten mit Hodgkin-Lymphom waren signifikant jünger als die übrigen Patienten. Die meisten Patienten der Gruppe der T-Zell-Lymphome waren männlich (92 %). 37 % der Patienten erhielten vor der jeweiligen ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchung keine Therapien. Die übrigen 63 % erhielten am häufigsten Varianten des (R-) CHOP-Schemas (17 %), gefolgt von BEACOPP (11 %), Varianten des (R-)AVD-Schemas (7 %) und Bestrahlung. 7 % der Therapien enthielten ein Polychemotherapie-Schema, welches Cytarabin beinhaltete. Die Untersuchungen fanden annähernd gleich verteilt auf die Jahreszeiten bezogen statt.

Die Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe bei allen Untersuchungen lag bei 11 %. Hiervon wurde dieses in 52 % Fälle visuell als „schwach aktiv“ und 48 % als „stark aktiv“ kategorisiert. Die Uptake-Messungen (SUV_{mean}, SUV_{max}, SUV_{peak}) der Kategorie „schwach aktiv“ waren signifikant niedriger als die der „stark aktiven“. Das stärkste Uptake war in den supraklavikulären Regionen zu verzeichnen. Die Anzahl der aktivierten Depots korrelierte signifikant positiv mit dem durchschnittlichen SUV_{mean} und SUV_{peak}. Es zeigten insgesamt Patienten mit niedrigeren BMI, mehr weibliche als männliche und jüngere Patienten aktiviertes braunes Fettgewebe. Eine signifikant positive Korrelation war hinsichtlich der Diagnose des Hodgkin Lymphom in Bezug zum aktivierten

braunen Fettgewebe zu verzeichnen, dieses stellte sich jedoch nicht als unabhängiger Faktor heraus. Einen Zusammenhang mit den spezifischen Therapieregimes zeigte sich nicht. Einflussreichster Faktor war das Alter.

Aus 560 ¹⁸F-FDG-PET/CTs ergaben sich 322 Vergleichsuntersuchungspaare mit einem mittleren Zeitabstand von ca. 5,4 Monaten. Bei 6,5 % der Untersuchungspaare wurde eine neue Aktivität des braunen Fettgewebes detektiert, von denen 42 % der Folgeuntersuchungen im Winter erfolgten, was sich als signifikanter Zusammenhang erwies. Zudem zeigte sich erneut ein junges Patientenalter und das weibliche Geschlecht als signifikanter Faktor in Korrelation mit Neuaktivierung des braunen Fettgewebes. Keine Korrelation bestand zu BMI, Therapien und Diagnosegruppen. Zudem kam in 1,5 % eine Verstärkung einer bereits in der 1. Untersuchung bestehenden Aktivität des braunen Fettgewebes zur Darstellung. Bei 83 % war keine Aktivierung des braunen Fettgewebes in beiden Untersuchungen zu detektieren. Signifikant korrelierende Faktoren waren hier ein höheres Alter, ein höherer BMI, das männliche Geschlecht und die Diagnose DLBCL. Jahreszeiten und Therapieregimes schienen keinen Einfluss auf die Nichtaktivität zu haben. Bei 6,5 % reduzierte sich eine in der ersten Untersuchung vorhandene Aktivität (Abschwächung und vollständiges Erlöschen). Hinsichtlich Alter, BMI, Geschlecht, Jahreszeit, Diagnose- und Therapiegruppen zeigten sich hier keine Zusammenhänge. Bei 2,2 % der Untersuchungspaare zeigte sich eine gleichbleibende Aktivität. Korrelierend zu den Ergebnissen der Prävalenzanalyse war eine Aktivität in beiden Untersuchungen, unabhängig von der Dynamik, mit jungem Alter, niedrigem BMI und weiblichem Geschlecht korreliert. Zu 25 ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen mit aktivem, braunem Fettgewebe konnte keine Dynamik zur Voruntersuchung ermittelt werden (erste Untersuchung nicht im Zeitraum der Studie).

In 7 % der ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen erhielten die Patienten ein Therapieschema mit Cytarabin vor der zweiten Untersuchung. Dieses Patientenkollektiv war zu 73 % männlich und zu 28 % weiblich. Signifikante Unterschiede hinsichtlich Alter, BMI, Jahreszeit der Untersuchung und Diagnose zeigten sich nicht. Die Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe bei

Cytarabin-Patienten betrug 13 % und unterschied sich nicht signifikant von der Prävalenz der Vergleichsgruppe (11 %). Hinsichtlich der Anzahl der aktivierten braunen Fettgewebsdepots und den Anreicherungsdaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Cytarabintherapie und denen mit allen anderen Therapien. Innerhalb der Gruppe mit Cytarabintherapie waren Patienten mit aktiviertem braunem Fettgewebe signifikant jünger, als die ohne Aktivierung. Bei 7 % der Vergleichsuntersuchungspaaren unter den Cytarabinpatienten zeigte sich eine Neuinzidenz von aktiviertem braunem Fettgewebe. Im Vergleich zu den Patienten mit allen anderen Therapien fand sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied. Jedoch wurde die Aktivität der Neuinzidenz dieser 7 % als „stark“ kategorisiert, was im Vergleich zur Aktivitätsintensität aller anderen Patienten mit Neuinzidenz einen prozentualen Unterschied ergibt, der jedoch aufgrund der geringen Fallzahl im Hypothesentest nicht verifiziert werden konnte. 87,5 % der Cytarabinpatienten zeigten in beiden Untersuchungen inaktives braunes Fettgewebe.

4. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte die Prävalenz und Inzidenz von aktiviertem braunem Fettgewebe bei Lymphom- und Leukämiepatienten mittels ¹⁸F-FDG-PET/CT. Als Teilaspekt prüfte sie dies in Hinblick auf eine vorangegangene Cytarabintherapie im Vergleich zu anderen Therapien im Rahmen der Lymphom-/Leukämieerkrankung.

4.1 Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe

Die vorliegende Arbeit analysierte die Prävalenz, Inzidenz und Dynamiken der Aktivität des braunen Fettgewebes primär bezogen auf die Untersuchungsfälle und nicht in Bezug zur Anzahl der Patienten. Die Entscheidung begründet sich einerseits durch eine detailliertere und transparentere Betrachtung des Themas, insbesondere weil Patienten mit mehr als zwei Untersuchungen in die Analyse einbezogen wurden. Zudem sollten vor allem die Dynamiken zwischen zwei Untersuchungen mit zwischenzeitlich erfolgter Cytarabintherapie als möglicher Einflussfaktor analysiert werden. Hierbei war unerheblich, auf wie viele Patienten die Cytarabintherapien entfielen. Um die Studie dennoch vergleichbar mit den internationalen Studienergebnissen zu machen und in den klinischen Kontext einordnen zu können, erfolgt in diesem Kapitel bei Relevanz die Angabe in Patientenfällen. Als Prävalenz legt diese Studie die Anzahl an ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen mit aktiviertem braunem Fettgewebe im gesamten Studienzeitraum zugrunde (Periodenprävalenz).

Die Prävalenz im Gesamtpatientenkollektiv mit ausschließlich Lymphom- und Leukämiepatienten betrug 11 % (63 von 560) aller Untersuchungen bzw. 18 % (43 von 238) aller Patienten, was Ergebnissen anderer Studien mit Lymphompatienten ähnelt: Jorgov et al. (2016) detektierten bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom in 7 % (2 von 30 Patienten) vor und bei 17 % (5 von 30 Patienten) nach Therapie aktives braunes Fettgewebe, wobei die Patienten dieser Untersuchung deutlich jünger waren (medianes Alter 14 Jahre), als in der vorliegenden Studie (109). Auch Gilsanz et al. (2012) detektierten eine ähnliche Prävalenz (10 %) bei jungen Hodgkin Lymphom Patienten (medianes Alter 13,4 Jahre) vor Therapie und 77 % nach Therapie im Stadium ohne verbliebene

Krankheitsaktivität (110). Brendle et al. fanden 2019 eine Prävalenz von 18 % in Lymphom-/Leukämiepatienten (n=144) bei Betrachtung aller Fälle mit aktiviertem braunem Fettgewebe im untersuchten Zeitraum bzw. von 6,3 % bei reiner Betrachtung der ersten im Zeitraum erfolgten Untersuchung („primäre Aktivität“ des braunen Fettgewebes) und von 12,6 % der zweiten Untersuchung bei initial für braunes Fettgewebe negativen ^{18}F -FDG-PET/CTs („sekundäre Aktivität“ des braunen Fettgewebes) (medianes Alter 45 ± 19 Jahre) (6). Hiervon fielen 32 % (43 von 135) der Lymphom-/Leukämiepatienten auf die Diagnose des Hodgkin Lymphoms, die unter der für aktiviertes braunes Fettgewebe positiven Gruppe 52 % der Fälle (9 von 17) ausmachte (6). Smolik et al. untersuchten 2024 285 ^{18}F -FDG-PET-Scans und deklarierten eine Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe von 25 % unter Hodgkin Lymphom Patienten (medianes Alter $15,3 \pm 3,5$ Jahre) (111). Die soeben genannten Studienergebnisse unterscheiden sich im Vergleich zu Studien mit Patienten breiter gefasster Diagnosegruppen, die zwischen 1,72 (20) und 6,97 % (112) Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe deklarieren (6, 19, 31, 113).

4.2 Aktivatoren von braunem Fettgewebe

Als signifikanter Zusammenhang mit einer Aktivierung des braunen Fettgewebes im gesamten Patientenkollektiv erwiesen sich ein niedriger BMI, ein geringes Alter, das weibliche Geschlecht und die Erkrankung des Hodgkin Lymphoms. Hierbei zeigte sich das Alter als einflussreichster Parameter auf die Aktivität und die Diagnose des Hodgkin Lymphoms wurde nicht als unabhängiger Aktivierungsfaktor bestätigt, sodass am ehesten das junge Patientenalter innerhalb der Hodgkin Lymphom-Gruppe (40 ± 17 Jahre) für die Aktivität des braunen Fettgewebes verantwortlich war (Bias). Zudem fand sich eine inverse, signifikante Korrelation mit der Diagnosegruppe des DLBCL, die sich in der multivariaten, logistischen Regression ebenfalls nicht als unabhängiger Einflussfaktor bestätigen ließ und daher am ehesten auf das höhere Alter der Patienten mit DLBCL (61 ± 16 Jahre) zurückzuführen war. Konsekutiv zeigte sich in der Patientengruppe mit gleichbleibend nicht vorhandener Aktivität des

braunen Fettgewebes eine signifikante Korrelation mit höherem Alter, höherem BMI und dem männlichen Geschlecht.

4.2.1 Alter

Die Patienten, die eine Aktivität im braunen Fettgewebe zeigten, waren mit $33,2 \pm 14,5$ Jahren signifikant jünger, als die Patienten ohne Aktivierung (52 ± 18 Jahre) ($p < 0,001$) und das Alter zeigte sich als stärkster, unabhängiger Einflussfaktor auf die Aktivierung ($p < 0,001$). Auch in Betrachtung der Fälle in Hinblick auf eine neue Aktivierung des Fettgewebes bei initial nicht aktiviertem braunem Fettgewebe in der ersten Untersuchung zeigte sich das Alter als signifikanter, stärkster Einflussfaktor. Diese Zusammenhänge hatten zuvor bereits mehrere Untersuchungen postuliert. Cypess et al. analysierten 2009 retrospektiv 3640 ^{18}F -FDG-PET/CTs auf aktiviertes braunes Fettgewebe und fanden eine signifikante Korrelation mit jüngerem Patientenalter (50 % <50 Jahre, 35 % 50-64 Jahre, 15 % >65 Jahre) (19). Auch Pfannenbergl et al. (2010) und Steinberg et al. (2017) bestätigten das Alter als unabhängigen Einflussfaktor auf die Aktivität des braunen Fettgewebes (31, 32). In Studien mit pädiatrischen Patienten lassen sich höhere Prävalenzen von aktiviertem braunem Fettgewebe finden als bei Studien mit adulten Patienten. Exemplarisch sei hier erneut die retrospektive Auswertung von Smolik et al. 2024 angeführt, die 285 ^{18}F -FDG-PET-Scans von 154 pädiatrischen Patienten (medianes Alter $12,8 \pm 6,3$ Jahre) hinsichtlich einer Aktivierung des braunen Fettgewebes analysierten und eine Prävalenz von 17 % deklarierten (111). Eine Studie mit (vornehmlich) adulten Patienten (medianes Alter $62 \pm 0,2$ Jahre) wurde unter anderen von Ouellet et al. 2011 erhoben, die eine Inzidenz von 6,8 % fanden (114). Eine Erklärung für den hohen Anteil an aktiviertem braunem Fettgewebe unter jungen Patienten ist vor allem in der Funktion der Thermogenese zu finden, welche Neugeborene vor Kälte schützt und einen Überlebensvorteil bietet (9). Mit steigendem Alter sinkt der Anteil an aktiviertem braunem Fettgewebe (19, 115), da die Notwendigkeit der zitterfreien Thermogenese des braunen Fettgewebes sinkt (116).

4.2.2 BMI

Die Patienten mit Aktivität im braunen Fettgewebe zeigten in der vorliegenden Studie einen geringeren BMI ($23,5 \pm 4,43 \text{ kg/m}^2$) im Vergleich zu Patienten ohne Aktivierung ($26 \pm 5 \text{ kg/m}^2$) ($p < 0,001$) und der BMI bestätigte sich als signifikanter, unabhängiger, inverser Korrelationsfaktor auf die Aktivierung ($p < 0,001$). Eine signifikante Korrelation in der Analyse bei Patienten mit Neuaktivierung bei initial nicht aktiviertem braunem Fettgewebe in der ersten Untersuchung zeigte sich nicht, was möglicherweise an der geringen Patientenzahl gelegen haben könnte. Dass sich der BMI als unabhängiger, inverser Korrelationsfaktor mit einer Aktivierung des braunen Fettgewebes bestätigte, lässt sich auch in vorangegangene Studienergebnissen finden. Hany et al. wiesen 2002 nach, dass der mediane BMI von Patienten mit aktiviertem braunem Fettgewebe in einem mit ^{18}F -FDG-PET/CT untersuchten Patientenkollektiv von 638 Patienten $19,0 \text{ kg/m}^2$ betrug, während der BMI in der für braune Fettgewebsaktivierung negativen Gruppe $22,7 \text{ kg/m}^2$ betrug (70). Cypess et al. deklarierten in ihrer Auswertung 2009, dass eine Aktivität von braunem Fettgewebe gegen altersinduzierte Fettleibigkeit schützen könne, da sie in der univariaten Regressionsanalyse eine inverse Korrelation des BMI mit aktiviertem braunem Fettgewebe unter 1972 Patienten mit ^{18}F -FDG-PET/CT fanden, die sich in der multivariaten Analyse im ältesten Patientendrittel als unabhängiger Einflussfaktor bestätigte (19). In der Studie von Saito et al. 2009 wiesen lediglich 2 von 24 älteren Patienten aktives braunes Fettgewebe im ^{18}F -FDG-PET/CT auf und diese beiden Patienten zeigten den geringsten BMI der gesamten Altersgruppe (115). Daraufhin postulierten die Autoren, dass die Abwesenheit von braunem Fettgewebe möglicherweise zu altersinduzierter Fettleibigkeit führen könne. Die These wurde durch eine Vorstudie der Autoren (Kontani et al. 2005) gestützt, die zeigte, dass aus einem Verlust des Entkopplerproteins Thermogenin bei Mäusen eine erhöhte Fettleibigkeit resultiere (117). Auch experimentelle Studienergebnisse von Lowell et al. 1993 an Mäusen deuteten an, dass eine Dysfunktion von braunem Fettgewebe in Fettleibigkeit resultieren könne (118). Dass Patienten mit aktiviertem braunem Fettgewebe eine geringere Prävalenz an kardiometabolischen Erkrankungen, wie Typ-2-Diabetes und Hypertension,

aufweisen zeigten Becher et al. 2021 in einer retrospektiven Analyse von 134529 ^{18}F -FDG-PET/CTs (119). Hier fand sich insbesondere ein positiver Effekt von aktiviertem braunem Fettgewebe in der Patientengruppe mit erhöhtem BMI ($>30 \text{ kg/m}^2$), sodass auf eine abmildernde Rolle auf die pathologischen Effekte von Fettleibigkeit des braunen Fettgewebes geschlossen wurde.

4.2.3 Geschlecht

Das weibliche Geschlecht ist in der vorliegenden Studie positiv mit einer Aktivierung des braunen Fettgewebes korreliert: 68,25 % (43 von 63 Patienten) der Patienten mit aktiviertem braunem Fettgewebe waren weiblich, 31,75 % (20 von 63) männlich. Auch bei Betrachtung der Fälle mit neuer Aktivierung bei initial negativer erster Untersuchung war das weibliche Geschlecht signifikant mit der Neuaktivierung von braunem Fettgewebe korreliert. Zustimmende Ergebnisse zeigten zuvor mehrere Studien. Die Autoren Au-Yong et al. analysierten 2009 3614 ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen und fanden eine signifikant höhere Prävalenz von aktivem braunem Fettgewebe bei Frauen (7,2 %) im Vergleich zu Männern (2,8 %) (120). Pfannenberg et al. analysierten 2010 ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen von 260 Patienten und fanden eine quantitativ und qualitativ höhere Aktivierung von braunem Fettgewebe bei Frauen im Vergleich zu Männern in der Altersspanne von 43-82 Jahren (obere zwei Drittel) (32). Eine Studie an menschlichen Probanden, die subjektives Temperaturempfinden und Temperaturveränderungen der Haut und des Gehörgangs unter verschiedenen Umgebungstemperaturen untersuchten, veröffentlicht von Hashiguchi et al. 2009, legte nahe, dass Frauen eine höhere subjektive Comfortemperatur aufweisen als Männer (121). Zudem war die mediane In-Ohr-Temperatur von Frauen höher als von Männern und unter Kälteexposition der unteren Körperhälfte sank bei Frauen die Hauttemperatur an den Oberschenkeln stärker ab als bei Männern. In Anbetracht, dass bei den Frauen die Hautfaldendicke am Oberschenkel signifikant höher war, als bei den Männern, schlussfolgerten die Autoren, dass die Temperaturabsenkung und die niedrigere Comfortemperatur am ehesten auf die anatomischen Unterschiede im Körperbau von Frauen und Männern zu finden sei (121). Erwiesenermaßen haben Männer und Frauen bei gleichem BMI unterschiedliche Körperkonstitutionen, indem Männer mehr

Mager-/Muskelmasse und Frauen mehr Fettmasse aufweisen (122, 123). Die Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass das braune Fettgewebe bei Frauen aufgrund der Notwendigkeit der zitterfreien Thermogenese früher aktiviert wird als bei Männern, um einem drohenden Temperaturverlust entgegenzuwirken. Zudem könnten Sexualhormone die Aktivität des braunen Fettgewebes modulieren, wie Cannon et al. 2004 (123) deklarierten: Östrogene wirkten Fettleibigkeit entgegen, sodass Tiere, die eine Ovariectomie erhalten hatten, zunehmend fettleibig wurden und das braune Fettgewebe atrophierte (124). Auch in Fertilitätsstudien zeigte sich nach Stimulierung des braunen Fettgewebes durch Rutin (natürliches Flavonoid) (125) bzw. Kälte (126) eine Verbesserung der Ovarialfunktion bei Ratten mit polyzystischem Ovarialsyndrom. Die genannten Belege dienen als mögliche Erklärungsansätze der positiven Korrelation von aktiviertem braunem Fettgewebe mit dem weiblichen Geschlecht. Zudem kann bei umgekehrter Geschlechterbetrachtung argumentiert werden, dass aufgrund des höheren Anteils an Muskelmasse eine effektivere Thermogenese durch Muskelzittern bei Männern im Vergleich zu Frauen und Kindern erreicht wird und somit eine geringere (temperaturinduzierte) Aktivierung des braunen Fettgewebes beobachtet wird.

4.2.4 Jahreszeit

Die vorliegende Studie zeigte zudem, dass 9 der 21 Untersuchungen (42 %) mit Neuaktivierung des braunen Fettgewebes bei initial negativer Aktivität im ersten ¹⁸F-FDG-PET/CT im Winter stattfanden, was sich als signifikanter, unabhängiger Zusammenhang erwies. Bereits vor mehr als 20 Jahren entdeckten 2003 Cohade et al., dass das Vorkommen von aktiviertem braunem Fettgewebe (von den Autoren als „USA-Fat“ bezeichnet) mit den kälteren Außentemperaturen in Zusammenhang stand: Von 1017 ¹⁸F-FDG-PET/CTs fanden sich in 68 Scans (6,3 %) aktiviertes „USA-Fat“ und die höchste Inzidenz mit 13,7 % zeigte sich zwischen Januar und März bei kalten Außentemperaturen (71). Die Verfasser schlussfolgerten, dass dem Phänomen eine kälteinduzierte Aktivierung des braunen Fettgewebes zugrunde liegen müsse (71). Eine Quantifizierung des Zusammenhangs erfolgte durch Huang et al. 2012, die postulierten, dass die

Prävalenz von aktivem, braunem Fettgewebe mit jeder Erhöhung der Außentemperatur um 5 °C simultan um 1 % abnehme (20). Zudem wiesen Au-Yong et al. 2009 nach, dass nicht nur die Außentemperaturen, sondern auch die Lichtperiode die Aktivität des braunen Fettgewebes modulieren (120). Die genannten Effekte sind auf die Funktion der zitterfreien Thermogenese des braunen Fettgewebes zurückzuführen, die evolutionär Überlebensvorteil in kalter Umgebung bietet (9, 14). Dies unterstreicht auch die Untersuchung von van Marken Lichtenbelt et al. (2009), die 24 gesunde Männer unter thermoneutralen Bedingungen und unter Kälteexposition mittels ¹⁸F-FDG-PET/CT untersucht haben und herausfanden, dass nach Kälteexposition in 96 % der Fälle das braune Fettgewebe aktiv war (dies schwächer bei hohem BMI und stärker bei niedrigem BMI) (127).

4.3 Verteilung und Quantifizierung der aktiven Fettgewebsdepots

Aufgrund der genannten Funktion der Thermogenese des braunen Fettgewebes zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass die supraklavikulären Regionen mit braunem Fettgewebe bei vorhandener Aktivierung immer (100 %) aktiviert waren im Vergleich zu nuchal (88,9 %) und mediastinal (82,5 %). Zudem zeigte sich supraklavikulär eine stärkere Anreicherung mit höheren SUV- und Volumenwerten als nuchal und mediastinal. Dieser Sachverhalt deckt sich mit Ergebnissen vorangegangener Untersuchungen, wie von Virtanen et al. (2009) (4) und Wehrli et al. (2007) (116). Wehrli et al. untersuchten die anatomische Verteilung von aktiviertem braunem Fett in 32 Patienten und fanden ebenfalls die häufigste und stärkste Anreicherung supraklavikulär lokalisiert (116). Die Autoren begründeten das Ergebnis in der wichtigen Funktion der Erwärmung der Blutzufuhr des Kopfes/Nackens (supraklavikulär und nuchal) bzw. der vitalen Organe (mediastinal: Herz). Cypess et al. (2022) begründen die häufigsten Lokalisationen supraklavikulär, nuchal, subskapulär, mediastinal und retroperitoneal in der direkten Nachbarschaft zur systemischen Blutzirkulation, die eine schnelle Wärmeverteilung ermögliche (128).

Die vorliegende Studie zeigte zudem eine signifikante positive Korrelation zwischen den Ergebnissen der visuellen Kategorisierung der ¹⁸F-FDG-Uptakes

in „schwach“ und „stark“ und den gemessenen Parametern der Einzel-VOIs, sowie zwischen den einzelnen Messwerten untereinander, sodass die beiden Methoden sich untereinander validieren. Zudem erscheint es logisch, dass beispielsweise bei starker Anreicherung in der gemessenen VOI mit hohem SUV_{mean} konsekutiv auch SUV_{max} , SUV_{peak} und das Volumen erhöht ist.

4.4 Inzidenz von aktiviertem braunem Fettgewebe

Die Neuinzidenz von aktiviertem braunem Fettgewebe bei negativer Aktivierung in einem vorangegangenen ^{18}F -FDG-PET/CT betrug in der vorliegenden Studie 7,2 % bei Lymphom- und Leukämiepatienten. Im Vergleich hierzu analysierten Brendle et al. 2019 für sekundäre Aktivität von braunem Fettgewebe nach initial fehlender Aktivierung in der Voruntersuchung in Bezug auf die Diagnosegruppe der Lymphompatienten 12,6 % (6). Innerhalb der Gruppe schienen jüngeres Alter, geringerer BMI und die Applikation von Steroiden und Cytarabin in signifikant mehr Aktivität des braunen Fettgewebes zu resultieren und die Autoren identifizierten hier Alter und vorangegangene Cytarabingabe als unabhängige Faktoren auf eine Neuaktivierung von braunem Fettgewebe (6). Mögliche Erklärungen zur niedrigeren Prävalenz und Inzidenz von aktiviertem braunem Fett bei Lymphompatienten in der vorliegenden Studie im Vergleich zu Brendle et al. 2019 könnte in der Alterszusammensetzung zu finden sein: In der vorliegenden Studie betrug das durchschnittliche Patientenalter aller initial für braunes Fettgewebe negativen Untersuchungen $51,7 \pm 18$ Jahre und war somit deutlich höher als 2019 bei Brendle et al. (45 ± 19 Jahre in der Gruppe von Lymphompatienten mit initial negativem braunem Fettgewebe). Da ein jüngeres Patientenalter vielfach belegt mit einer höheren Aktivität von braunem Fettgewebe korreliert ist, hat das ältere Patientenalter in der vorliegenden Studie möglicherweise einen Einfluss auf die niedrigere Inzidenz von aktiviertem braunem Fettgewebe gehabt. Des Weiteren bestand bei Brendle et al. eine geringere Anzahl an Lymphompatienten ($n=144$) im Vergleich zu dieser Arbeit ($n=238$). Dies hat möglicherweise den Effekt, dass die höhere Prävalenz und Inzidenz von Brendle et al. zufällig aufgetreten sind. Der in der vorliegenden Studie zugrunde gelegte SUV_{lean} nach BARCIST-Kriterien ist an der fettfreien

Körpermasse genormt und soll verhindern, dass bei adipösen Patienten eine Überdetektion von Aktivität im braunen Fettgewebe stattfindet. In der Studie von Brendle et al. finden sich keine weiterführenden Angaben, welche Normierungsmethode den Uptake-Messungen zugrunde gelegt wurden, was möglicherweise eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der SUV-Werte beider Studien zur Folge hat.

4.5 Cytarabin in Zusammenhang mit aktiviertem braunem Fettgewebe

Internationale Studien zeigten kontroverse Ergebnisse in Hinblick auf den Effekt von Chemotherapien auf eine Aktivität des braunen Fettgewebes. Steinberg et al. fanden 2017 in einer großen Studie mit 15109 ^{18}F -FDG-PET/CTs einen inhibitorischen Effekt einer vorangegangenen Chemotherapie auf die Aktivierung von braunem Fett im nachfolgenden ^{18}F -FDG-PET/CT (31). Auch Ginzac et al. (2020) deklarierten einen negativen Effekt von Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen, der möglicherweise über eine Gewichtszunahme unter Chemotherapie erklärbar war (129). Zudem postulierten Gadea et al. 2014 eine Chemotherapie-induzierte Modulation des braunen Fettgewebes bei Brustkrebspatientinnen, die in reduzierter Aktivität des braunen Fettgewebes und Gewichtszunahme resultierte (130). Auch Becher et al. untersuchten 2021 Effekte des braunen Fettgewebes auf die kardiometabolische Gesundheit in 52487 Patienten und wiesen neben geringeren Prävalenzen von kardiometabolischen Erkrankungen bei Patienten mit aktiviertem braunem Fettgewebe auch eine negative Korrelation von vorangegangenen Chemotherapien auf die Aktivierung von braunem Fettgewebe nach (119). Brendle et al. (2019) fanden einen positiven Zusammenhang zwischen Cytarabingabe und Aktivierung des braunen Fettgewebes (6). Eine Erklärung für eine Aktivierung des braunen Fettgewebes über Cytarabin wäre sein Wirkmechanismus über die Aktivierung der AMP-abhängigen Kinase, die einerseits zu Autophagie und Zellarrest von leukämischen Zelllinien führt, andererseits Formierung, Aktivität und Aufrechterhaltung von Zellfunktionen des braunen Fettgewebes steuert (131-133). Trotz höherer Patientenzahlen und die Bildung von Fall- und Kontrollgruppen ließ sich das genannte Ergebnis von

Brendle et al. in der vorliegenden Studie nicht reproduzieren. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit Cytarabintherapie im Vergleich zu anderen Therapien in Bezug auf das Auftreten einer neuen Aktivierung des braunen Fettgewebes (Inzidenz beider Gruppen ca. 7%) bei Lymphom-/Leukämiepatienten. Als mögliche Erklärung für die hohe Inzidenz bei Brendle et al. kann die etwas geringere Patientenzahl an Cytarabinpatienten (n=20) im Vergleich zur vorliegenden Studie (n=40) das Risiko geborgen haben, dass der Effekt zufällig aufgetreten ist, wenngleich die genannte, kleine Patientenzahl auch in der vorliegenden Studie als Limitation anzusehen ist (siehe Kapitel 4.6). Zudem wählten Brendle et al. die Kontrollgruppe zur Cytarabintherapie unter allen anderen Patienten der Studie, die aus sämtlichen onkologischen Diagnosegruppen bestanden. In Kontrast hierzu bestand in der vorliegenden Studie die Kontrollgruppe aus den Lymphom-/Leukämiepatienten mit allen anderen Therapien, sodass im Test auf signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe möglicherweise ein kleinerer Unterschied bestand als bei Brendle et al. Weitere Faktoren, die mitursächlich für eine Diskordanz der beiden Studienergebnisse sein könnte, ist der niedrigere Anteil an weiblichen Cytarabinpatienten in der vorliegenden Studie (27 %) im Vergleich zu Brendle et al. (35 %) vor dem Hintergrund, dass das weibliche Geschlecht erwiesenermaßen in Zusammenhang mit Aktivierung des braunen Fettgewebes steht. Unabhängig von vorangegangenen Studienergebnissen und der Tatsache, dass sich die Neuinzidenz der Cytarabinpatienten von denen mit anderen Therapien in der vorliegenden Studie nicht unterscheidet, zeigte sich bei den zwei Cytarabinpatienten mit neuer Aktivität eine visuell als „stark“ beurteilte ¹⁸F-FDG-Anreicherung mit entsprechend hohen SUV-Anreicherungswerten und Aktivierung aller sechs untersuchten Depotregionen für braunes Fett. Auch wenn diese zwei Fälle nicht statistisch auswertbar sind, steht dies im Kontrast zu der Vergleichsgruppe mit Patienten anderer Therapien, die überwiegend (13 von 19; 68 %) lediglich eine „schwache“ neue Aktivität aufwiesen. Die zwei Fälle könnten die Studienergebnisse von Brendle et al. stützen. Möglicherweise sind weitere Studien mit einer höheren Anzahl an Cytarabinpatienten nötig, um zu validieren, ob diese starke Aktivierung nur zufällig aufgetreten ist.

4.6 Limitationen

Die vorliegende Studie erfolgte retrospektiv an bereits durchgeführten ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen, sodass auf Patientenvorbereitung und Untersuchungsdurchführung keinen Einfluss mehr genommen werden konnte. Durch die Ein- und Ausschlusskriterien, die einen direkten Vergleich zwischen Leukämie-/Lymphompatienten mit Cytarabintherapie zu anderen Therapien anstrebten, ergab sich ein kleines Patientenkollektiv, was eine Limitation in der statistischen Aussagekraft bedeutet. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass Cytarabin vor allem bei leukämischen Erkrankungen verabreicht wird, die einerseits selten auftreten und andererseits nur unregelmäßig im Rahmen von bildgebender Diagnostik ein ^{18}F -FDG-PET/CT erhalten und noch seltener eine zweite Verlaufsuntersuchung (93, 134-136), die jedoch als Einschlusskriterium in diese Studie festgelegt werden musste. Zudem wurden durch den festgelegten Zeitrahmen (09/2011-03/2019) einige Patientenfälle aus der Auswertung ausgeschlossen, da eine Vergleichsuntersuchung vor oder nach dem genannten Zeitraum stattgefunden hatte. Wohlmöglich wäre eine Wiederholung der Studie mit einem breiteren Studienzeitraum bzw. mit einer höheren Untersuchungszahl (z.B. durch universitätsübergreifende Auswertung von ^{18}F -FDG-PET/CTs) aussagekräftiger. Als weitere Limitation sei der viermonatige Zeitraum genannt, der als Therapiezeitraum vor der untersuchten ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung definiert wurde. Hier kann nicht ausgeschlossen werden, dass innerhalb von vier Monaten möglicherweise durch die Therapie aktiviertes braunes Fettgewebe bis zur Untersuchung wieder erlosch und somit nicht nachgewiesen werden konnte. Zudem beinhalteten die Therapieregimes multiple verschiedene Medikamente in unterschiedlichen Kombinationen und Dosierungen, sodass mit Störvariablen in Form von Medikamentenwechselwirkungen zu rechnen ist. Des Weiteren kann bei vielen verschiedenen Medikamenten, die innerhalb eines Zeitraums von 4 Monaten appliziert wurden, schwer differenziert werden, ob ein Effekt definitiv auf ein bestimmtes Medikament zurückzuführen ist. Zudem bestand bei den meisten Patienten eine Multimorbidität aufgrund mehrerer Nebendiagnosen, sodass auch Krankheitsprozesse als Störvariablen die Ergebnisse hätten verfälschen können. Zudem war der Zeitraum zwischen den zwei Vergleichsuntersuchungen sehr

variabel ($5,4 \pm 6,7$ Monate), da die ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen im klinischen Kontext nach onkologischer Indikation erfolgt sind. Hierdurch muss von einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der einzelnen Fälle miteinander sowie mit der Studie von Brendle et al. 2019 ausgegangen werden (6). Auf Patientenvorbereitung und Untersuchungsdurchführung konnten aufgrund des retrospektiven Studiencharakters keinen Einfluss genommen werden, sodass einige Empfehlungen nach BARCIST, wie z.B. das Setzen eines Kältestimulus vor der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung, nicht umgesetzt werden konnten. Aufgrund dessen ist die Studie mit internationalen Studienergebnissen schlechter vergleichbar und sie bietet Angriffspunkt für unbekannte Störvariablen, die Stimulation des braunen Fettgewebes zum Untersuchungszeitpunkt hätten beeinflussen können. Letztlich muss noch erwähnt werden, dass das ^{18}F -FDG-PET/CT eine indirekte Methode zum Nachweis aktivierten braunen Fettgewebes bleibt und keinen direkten Nachweis darstellt. Dieser könnte nur durch Gewebebiopsien gelingen. Auch eine Quantifizierung mittels Uptake-Messung des Tracers ^{18}F -FDG bleibt eine indirekte Quantifizierungsmethode und beruht allein auf dem Glukosestoffwechsel des braunen Adipozyten.

4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend decken sich Prävalenz und Inzidenz von aktiviertem braunem Fettgewebe des vorliegenden Studienkollektivs mit den Studienergebnissen internationaler Forschungen. Auch die signifikante Korrelation von niedrigem BMI, dem weiblichen Geschlecht und jungem Patientenalter mit aktiviertem braunem Fettgewebe dieser Studie stehen in Einklang zum aktuellen Forschungsstand. Ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Cytarabintherapie mit Aktivität des braunen Fettgewebes zeigte sich nicht und steht in Kontrast zu den Ergebnissen der Studie von Brendle et al. 2019. Mögliche Erklärungsansätze können die unterschiedlichen Patientenzahlen und unterschiedliche Patientenparameter sein. Möglicherweise würden weiterführende Studien mit einer größeren Patientenzahl unter kontrollierten Untersuchungsbedingungen nach BARCIST-Kriterien und mit vergleichbaren Fall- und Kontrollgruppen in Hinblick auf Alter, Geschlecht, BMI, Diagnosen,

Krankheitsaktivität und Therapien besseren Aufschluss über die Rolle von Cytarabin in Bezug zur Aktivierung des braunen Fettgewebes liefern.

5. Zusammenfassung

Das braune Fettgewebe wurde durch intensive, internationale Studien innerhalb der letzten Jahrzehnte als stark energieverbrennendes Gewebe identifiziert und dient daher als möglicher Ansatzpunkt in der Therapie von Adipositas und Herz-Kreislaufkrankungen, die in der westlichen Gesellschaft zunehmende gesundheitliche Risikofaktoren darstellen. Die vorliegende Arbeit dient insbesondere zur Beantwortung der Frage, ob eine neue Aktivierung des braunen Fettgewebes mit vorangegangener Cytarabintherapie in Zusammenhang steht, wie Brendle et al 2019 deklarierten (6). Cytarabin ist ein Cytostatikum, welches als Pyrimidinantagonist dient und bei lymphatischen und leukämischen Erkrankungen (insbesondere AML, ALL, DLBCL) zum Einsatz kommt. Zudem sollen Prävalenz und Inzidenz von aktiviertem braunem Fettgewebe des Patientenkollektivs, sowie mögliche Faktoren, die mit einer Aktivierung des braunen Fettgewebes korreliert sein könnten, bestimmt werden.

Das verwendete Studiendesign ist eine retrospektive Studie mit der Bildung von Fall- und Kontrollgruppen. Es wurden 238 Patienten mit Lymphom- und Leukämieerkrankungen, die zwischen dem 23.09.2011 und 20.03.2019 mindestens zweimalig im klinischen, vornehmlich onkologischen Kontext mittels ^{18}F -FDG-PET/CT untersucht wurden, in die Studie eingeschlossen. Alter, Geschlecht, BMI, Medikamente und Diagnosen der Patienten wurden erhoben. Die Patienten waren unter Berücksichtigung der meisten BARCIST-Kriterien in Bezug auf Patientenvorbereitung, Untersuchungsablauf und -auswertung untersucht worden. Die Aktivitätsintensitäten des braunen Fettgewebes innerhalb der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen wurden visuell beurteilt und danach mittels Uptake-Messungen quantifiziert. Das Gesamtpatientenkollektiv zeigte ein Durchschnittsalter von 50 ± 19 Jahren und 53 % der Patienten war männlich und 47 % weiblich. Der durchschnittliche BMI lag bei $25,8 \text{ kg/m}^2$, hierbei war der BMI der Patientinnen signifikant niedriger als der der Patienten. Die häufigste Diagnose des Kollektivs war das Hodgkin Lymphom (44 %), gefolgt vom DLBCL (34 %). Die Patienten mit Hodgkin Lymphom waren signifikant jünger und die Patienten mit DLBCL signifikant älter im Vergleich zu Patienten der anderen Diagnosegruppen. 37 % der Patienten erhielten vor der jeweiligen ^{18}F -FDG-

PET/CT-Untersuchung keine Therapien. Die übrigen 63 % erhielten Polychemotherapien, von denen 7 % Cytarabin beinhalteten. Die Untersuchungen fanden gleichmäßig über die Jahreszeiten verteilt statt.

Die Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe lag bei 11 % der Untersuchungen, was sich mit internationalen Forschungsergebnissen deckt. 52 % Fälle wurden visuell als „schwach aktiv“ und 48 % als „stark aktiv“ kategorisiert, in der anschließenden Uptake-Messung korrelierten die SUV-Werte signifikant miteinander, mit der visuellen Beurteilung und mit der Anzahl der aktivierten Fettgewebsdepots. Das stärkste Uptake war in den supraklavikulären Regionen zu verzeichnen. Die Aktivität des braunen Fettgewebes korrelierte signifikant positiv mit niedrigerem BMI, jungem Alter, dem weiblichen Geschlecht und der Diagnose des Hodgkin Lymphoms, wobei sich keine Signifikanz des Hodgkin Lymphoms als unabhängiger Parameter zeigte. Das Alter war einflussreichster unabhängiger Aktivator. Einen Zusammenhang der Aktivierung des braunen Fettgewebes mit spezifischen Therapieregimes zeigte sich nicht. Die Prävalenz von aktiviertem braunem Fettgewebe bei Cytarabin-Patienten betrug 13 % und unterschied sich nicht signifikant von der Prävalenz der Vergleichsgruppe (11 %), was in Divergenz zu Studienergebnissen von Brendle et. al 2019 steht.

In der Aktivitätsanalyse zwischen zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen blieb das braune Fettgewebe bei 83 % der Untersuchungspaaren inaktiv. Hier waren höheres Alter, höherer BMI, das männliche Geschlecht und ein höherer Anteil an DLBCL-Patienten signifikante, korrelierende Parameter, wobei sich abermals das höhere Alter als einflussreichster unabhängiger Parameter zeigte. Der hohe Anteil an DLBCL-Patienten war kein unabhängiger Einflussfaktor. Bei 5 % der Fälle war eine Aktivität in beiden Vergleichsuntersuchungen vorhanden und jüngeres Alter, niedrigerer BMI und das weibliche Geschlecht zeigten sich erneut als signifikante Einflussfaktoren. Bei weiteren 5 % der Fälle erlosch eine vorher vorhandene Aktivität im Verlauf wieder. Die Inzidenz von aktivem braunem Fettgewebe zwischen zwei Vergleichsuntersuchungen im Gesamtkollektiv betrug 7,2 %, bei Cytarabinpatienten 7 %, sodass hier kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen war. Jedoch wurde die Aktivität der Neuinzidenz der Cytarabinpatienten bei allen Fällen als „stark“ kategorisiert, was im Vergleich zur

Aktivitätsintensität aller anderen Patienten mit Neuinzidenz einen prozentualen Unterschied ergibt, der jedoch aufgrund der geringen Fallzahl im Hypothesentest nicht verifiziert werden konnte. 42 % der 2. Untersuchungen im Gesamtkollektiv erfolgten im Winter, was sich als signifikanter, bereits zuvor rezidivierend bestätigter Zusammenhang mit einer Neuaktivierung des braunen Fettgewebes erwies. Zudem zeigten sich erneut ein junges Alter und das weibliche Geschlecht als signifikanter Faktor in Korrelation mit Neuaktivierung des braunen Fettgewebes. Studienlimitationen stellten vor allem die niedrigen Fallzahlen an Cytarabinpatienten, das Nichteinhalten einiger BARCIST-Kriterien (durch retrospektives Studiendesign und Untersuchungen, die im klinischen Kontext erfolgten), sowie die inhomogenen Patientengruppen dar (z.B. Cytarabingruppe 73 % männlich, 28 % weiblich). Möglicherweise können weiterführende Studien mit einer größeren Patientenzahl unter kontrollierten Untersuchungsbedingungen nach BARCIST-Kriterien und mit vergleichbaren Fall- und Kontrollgruppen in Hinblick auf Alter, Geschlecht, BMI, Diagnosen, Krankheitsaktivität und Therapien besseren Aufschluss über die Rolle von Cytarabin in Bezug zur Aktivierung des braunen Fettgewebes liefern.

6. Literaturverzeichnis

1. Seufert J. Metabolisches Syndrom (Diabetes mellitus/Adipositas). In: Diederich S, Feldkamp J, Grußendorf M, Reincke M. Referenz Endokrinologie und Diabetologie. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. S.494. 10.1055/b-005-145226.
2. Schütte S, Eberhard S, Burger B, Hemmerling M, Rossol S, Stahmeyer JT. Prevalence of metabolic syndrome: Analysis based on routine statutory health insurance data. *Inn Med (Heidelb)*. 2023;64(5): 482-489. 10.1007/s00108-023-01510-4.
3. Thuss-Patience P, Ahn H, Hildebrandt B, Kim TD, Letsch A. Todesursachen. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020. S.60. 10.1055/b000000107.
4. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *N Engl J Med*. 2009;360(15): 1518-1525. 10.1056/NEJMoa0808949.
5. Franssens BT, Hoogduin H, Leiner T, van der Graaf Y, Visseren FLJ. Relation between brown adipose tissue and measures of obesity and metabolic dysfunction in patients with cardiovascular disease. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(2): 497-504. 10.1002/jmri.25594.
6. Brendle C, Stefan N, Stef I, Ripkens S, Soekler M, la Fougère C, et al. Impact of diverse chemotherapeutic agents and external factors on activation of brown adipose tissue in a large patient collective. *Sci Rep*. 2019;9(1): 1901. 10.1038/s41598-018-37924-6.
7. Vitali A, Murano I, Zingaretti MC, Frontini A, Ricquier D, Cinti S. The adipose organ of obesity-prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes. *J Lipid Res*. 2012;53(4): 619-629. 10.1194/jlr.M018846.
8. Gekle M, Singer D. Wärmehaushalt und Temperaturregulation. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. 9. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. S.578,579. 10.1055/b-006-163285.
9. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 2013;19(10): 1252-1263. 10.1038/nm.3361.
10. Cypess AM, White AP, Vernochet C, Schulz TJ, Xue R, Sass CA, et al. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. *Nat Med*. 2013;19(5): 635-639. 10.1038/nm.3112.
11. Spalding KL, Bernard S, Näslund E, Salehpour M, Possnert G, Appelsved L, et al. Impact of fat mass and distribution on lipid turnover in human adipose tissue. *Nat Commun*. 2017;8(1): 15253. 10.1038/ncomms15253.
12. Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, Heglind M, Elander L, Slawik M, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med*. 21.04.2013;19(5): 631-634. 10.1038/nm.3017.
13. Löffler G, Heinrich PC. Integration des Stoffwechsels von Leber, Muskel und Fettgewebe bei Nahrungsentzug. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Koch H-G. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 10. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022. S.610-611. 10.1007/978-3-662-60266-9.

14. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Fettgewebe. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. S.171-174. 10.1055/b-006-163361.
15. Voß R, Bommas-Ebert U. Das Fettgewebe. In: Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. S.12. 10.1055/b-002-21536.
16. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Mitochondrien, Peroxisomen. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. S.91-92. 10.1055/b-006-163361.
17. Ahmad B, Vohra MS, Saleemi MA, Serpell CJ, Fong IL, Wong EH. Brown/Beige adipose tissues and the emerging role of their secretory factors in improving metabolic health: The batokines. *Biochimie*. 2021;184: 26-39. 10.1016/j.biochi.2021.01.015.
18. Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, Gieseler F, Alizadeh E, Darabi M. An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: Towards therapeutic applications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;25(2): 279-308. 10.1007/s11154-023-09850-0.
19. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009;360(15): 1509-1517. 10.1056/NEJMoa0810780.
20. Huang YC, Hsu CC, Wang PW, Chang YH, Chen TB, Lee BF, et al. Review analysis of the association between the prevalence of activated brown adipose tissue and outdoor temperature. *ScientificWorldJournal*.2012: 793039. 10.1100/2012/793039.
21. Vosselman MJ, Vijgen GH, Kingma BR, Brans B, van Marken Lichtenbelt WD. Frequent extreme cold exposure and brown fat and cold-induced thermogenesis: a study in a monozygotic twin. *PLoS One*. 2014;9(7): e101653. 10.1371/journal.pone.0101653.
22. Deutzmann R. Metabolische Wirkungen. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Duale Reihe Physiologie. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021. S.394-396. 10.1055/b000000462.
23. Brandt U. Atmungskontrolle und Regulation der oxidativen Phosphorylierung. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Koch H-G. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 10. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022. S.321-324. 10.1007/978-3-662-60266-9.
24. Rassow J. Der physiologische Entkoppler Thermogenin. In: Rassow J, Netzker R, Hauser K. Duale Reihe Biochemie. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2022. S.219-220. 10.1055/b000000425.
25. Silbernagl S. Stoffwechsel, Fetthaushalt. In: Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. S.278. 10.1055/b-007-168903.
26. Wenzel U, Daniel H. Physiologische Verbrennung der Makronährstoffe. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Koch H-G. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 10. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022. S.901-902. 10.1007/978-3-662-60266-9.
27. Deutzmann R. Schilddrüsenhormone (Thyroxin und Triiodthyronin). In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et

- al. Duale Reihe Physiologie. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021. S.365-373. 10.1055/b000000462.
28. Löffler G, Graeve L. Bildung von Triacylglycerinen. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Koch H-G. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 10. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022. S.342. 10.1007/978-3-662-60266-9.
29. Löffler G, Graeve L. Regulation der β -Oxidation und Fettsäurebiosynthese. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Koch H-G. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 10. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022. S.360. 10.1007/978-3-662-60266-9.
30. Wenzel U, Daniel H. Lipide. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Koch H-G. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 10. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022. S.916-918. 10.1007/978-3-662-60266-9.
31. Steinberg JD, Vogel W, Vegt E. Factors influencing brown fat activation in FDG PET/CT: a retrospective analysis of 15,000+ cases. *Br J Radiol.* 2017;90(1075): 20170093. 10.1259/bjr.20170093.
32. Pfannenberg C, Werner MK, Ripkens S, Stef I, Deckert A, Schmadl M, et al. Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes.* 2010;59(7): 1789-1793. 10.2337/db10-0004.
33. Vosselman MJ, Brans B, van der Lans AA, Wierts R, van Baak MA, Mottaghy FM, et al. Brown adipose tissue activity after a high-calorie meal in humans. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(1): 57-64. 10.3945/ajcn.113.059022.
34. Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, Franquet Elia E, Kessler SH, Kahn PA, et al. Activation of human brown adipose tissue by a beta3-adrenergic receptor agonist. *Cell Metab.* 2015;21(1): 33-38. 10.1016/j.cmet.2014.12.009.
35. Finlin BS, Memetimin H, Confides AL, Kasza I, Zhu B, Vekaria HJ, et al. Human adipose beigeing in response to cold and mirabegron. *JCI Insight.* 2018;3(15). 10.1172/jci.insight.121510.
36. Saito M, Yoneshiro T. Capsinoids and related food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(1): 71-77. 10.1097/MOL.0b013e32835a4f40.
37. Li Y, Schnabl K, Gabler SM, Willershäuser M, Reber J, Karlas A, et al. Secretin-Activated Brown Fat Mediates Prandial Thermogenesis to Induce Satiation. *Cell.* 2018;175(6): 1561-1574.e1512. 10.1016/j.cell.2018.10.016.
38. Halpern B, Mancini MC, Bueno C, Barcelos IP, de Melo ME, Lima MS, et al. Melatonin Increases Brown Adipose Tissue Volume and Activity in Patients With Melatonin Deficiency: A Proof-of-Concept Study. *Diabetes.* 2019;68(5): 947-952. 10.2337/db18-0956.
39. Broeders EP, Nascimento EB, Havekes B, Brans B, Roumans KH, Tailleux A, et al. The Bile Acid Chenodeoxycholic Acid Increases Human Brown Adipose Tissue Activity. *Cell Metab.* 2015;22(3): 418-426. 10.1016/j.cmet.2015.07.002.
40. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessì-Fulgheri P, Zhang C, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest.* 2012;122(3): 1022-1036. 10.1172/jci59701.
41. Yau WW, Singh BK, Lesmana R, Zhou J, Sinha RA, Wong KA, et al. Thyroid hormone (T₃) stimulates brown adipose tissue activation via mitochondrial biogenesis and MTOR-mediated mitophagy. *Autophagy.* 2018;15(1): 131-150. 10.1080/15548627.2018.1511263.

42. Yau WW, Yen PM. Thermogenesis in Adipose Tissue Activated by Thyroid Hormone. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8). 10.3390/ijms21083020.
43. Thuzar M, Law WP, Ratnasingam J, Jang C, Dimeski G, Ho KKY. Glucocorticoids suppress brown adipose tissue function in humans: A double-blind placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2017;20(4): 840-848. 10.1111/dom.13157.
44. Scotney H, Symonds ME, Law J, Budge H, Sharkey D, Manolopoulos KN. Glucocorticoids modulate human brown adipose tissue thermogenesis in vivo. *Metabolism.* 2017;70: 125-132. 10.1016/j.metabol.2017.01.024.
45. Thuzar M, Law WP, Dimeski G, Stowasser M, Ho KKY. Mineralocorticoid antagonism enhances brown adipose tissue function in humans: A randomized placebo-controlled cross-over study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;21(3): 509-516. 10.1111/dom.13539.
46. Luijten IHN, Cannon B, Nedergaard J. Glucocorticoids and Brown Adipose Tissue: Do glucocorticoids really inhibit thermogenesis? *Mol Aspects Med.* 2019;68: 42-59. 10.1016/j.mam.2019.07.002.
47. Chu K, Bos SA, Gill CM, Torriani M, Bredella MA. Brown adipose tissue and cancer progression. *Skeletal Radiol.* 2019;49(4): 635-639. 10.1007/s00256-019-03322-w.
48. Barbatelli G, Murano I, Madsen L, Hao Q, Jimenez M, Kristiansen K, et al. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(6): e1244-1253. 10.1152/ajpendo.00600.2009.
49. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem.* 2009;285(10): 7153-7164. 10.1074/jbc.M109.053942.
50. Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti MC, Ceresi E, Barbatelli G, Cinti S. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;279(3): C670-681. 10.1152/ajpcell.2000.279.3.C670.
51. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012;150(2): 366-376. 10.1016/j.cell.2012.05.016.
52. Rogers NH. Brown adipose tissue during puberty and with aging. *Ann Med.* 2015;47(2): 142-149. 10.3109/07853890.2014.914807.
53. Rui L. Brown and Beige Adipose Tissues in Health and Disease. *Compr Physiol.* 2017;7(4): 1281-1306. 10.1002/cphy.c170001.
54. Spanel-Borowski K, Mayerhofer A. Zytologie und Histologie – Grundlagen. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, et al. *Duale Reihe Anatomie.* 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. S.70. 10.1055/b-007-170976.
55. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Binde- und Stützgewebe. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E. *Taschenlehrbuch Histologie.* 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. S.147-149. 10.1055/b-006-163361.

56. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411): 143-147. 10.1126/science.284.5411.143.
57. Frühbeck G, Sesma P, Burrell MA. PRDM16: the interconvertible adipomyocyte switch. *Trends Cell Biol*. 2009;19(4): 141-146. 10.1016/j.tcb.2009.01.007.
58. Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature*. 2008;454(7207): 1000-1004. 10.1038/nature07221.
59. Harms Matthew J, Ishibashi J, Wang W, Lim H-W, Goyama S, Sato T, et al. Prdm16 Is Required for the Maintenance of Brown Adipocyte Identity and Function in Adult Mice. *Cell Metab*. 2014;19(4): 593-604. 10.1016/j.cmet.2014.03.007.
60. Wang W, Kissig M, Rajakumari S, Huang L, Lim H-w, Won K-J, et al. Ebf2 is a selective marker of brown and beige adipogenic precursor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(40): 14466-14471. 10.1073/pnas.1412685111.
61. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(12): 885-896. 10.1038/nrm2066.
62. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*. 2008;454(7207): 961-967. 10.1038/nature07182.
63. Sanchez-Gurmaches J, Hung C-M, Sparks Cynthia A, Tang Y, Li H, Guertin David A. PTEN Loss in the Myf5 Lineage Redistributes Body Fat and Reveals Subsets of White Adipocytes that Arise from Myf5 Precursors. *Cell Metab*. 2012;16(3): 348-362. 10.1016/j.cmet.2012.08.003.
64. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N, et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(11): 4401-4406. 10.1073/pnas.0610615104.
65. Chu DT, Gawronska-Kozak B. Brown and brite adipocytes: Same function, but different origin and response. *Biochimie*. 2017;138: 102-105. 10.1016/j.biochi.2017.04.017.
66. Rosenwald M, Wolfrum C. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte*. 2013;3(1): 4-9. 10.4161/adip.26232.
67. Altshuler-Keylin S, Shinoda K, Hasegawa Y, Ikeda K, Hong H, Kang Q, et al. Beige Adipocyte Maintenance Is Regulated by Autophagy-Induced Mitochondrial Clearance. *Cell Metab*. 2016;24(3): 402-419. 10.1016/j.cmet.2016.08.002.
68. Long JZ, Svensson KJ, Tsai L, Zeng X, Roh HC, Kong X, et al. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell Metab*. 2014;19(5): 810-820. 10.1016/j.cmet.2014.03.025.
69. Min SY, Kady J, Nam M, Rojas-Rodriguez R, Berkenwald A, Kim JH, et al. Human 'brite/beige' adipocytes develop from capillary networks, and their implantation improves metabolic homeostasis in mice. *Nat Med*. 2016;22(3): 312-318. 10.1038/nm.4031.
70. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer

- uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(10): 1393-1398. 10.1007/s00259-002-0902-6.
71. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2003;44(8): 1267-1270. nicht vorhanden.
72. Chen KY, Cypess AM, Laughlin MR, Haft CR, Hu HH, Bredella MA, et al. Brown Adipose Reporting Criteria in Imaging Studies (BARCIST 1.0): Recommendations for Standardized FDG-PET/CT Experiments in Humans. *Cell Metab*. 2016;24(2): 210-222. 10.1016/j.cmet.2016.07.014.
73. Hohberg M, Schmidt M. Dosimetrie. In: Dietlein M, Kopka K, Schmidt M. *Nuklearmedizin*. 9. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2023. 10.1055/b000000483.
74. Bos D, Guberina N, Zensen S, Opitz M, Forsting M, Wetter A. Radiation exposure in computed tomography. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(9): 135–141. 10.3238/arztebl.m2022.0395.
75. Cypess AM, Haft CR, Laughlin MR, Hu HH. Brown fat in humans: consensus points and experimental guidelines. *Cell Metab*. 2014;20(3): 408-415. 10.1016/j.cmet.2014.07.025.
76. Manger B, Schulze-Koops H, Arbogast M, Dechant C, Grünke M, Haas J-P, et al. Thermografie. In: Manger B, Schulze-Koops H. *Checkliste Rheumatologie*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. 10.1055/b-002-35716.
77. Kordić M, Dugandžić J, Ratko M, Habek N, Dugandžić A. Infrared Thermography for the Detection of Changes in Brown Adipose Tissue Activity [Film]. MKP Ltd., Croatian Institute for Brain Research, University of Zagreb, School of Medicine, Department of Physiology. 2022. <https://dx.doi.org/10.3791/64463-v>. [Zugriff: 24.02.2025].
78. Gatidis S, Schmidt H, Pfannenbergl CA, Nikolaou K, Schick F, Schwenger NF. Is It Possible to Detect Activated Brown Adipose Tissue in Humans Using Single-Time-Point Infrared Thermography under Thermoneutral Conditions? Impact of BMI and Subcutaneous Adipose Tissue Thickness. *PLoS One*. 2016;11(3): e0151152. 10.1371/journal.pone.0151152.
79. Hu HH, Kan HE. Quantitative proton MR techniques for measuring fat. *NMR Biomed*. 2013;26(12): 1609-1629. 10.1002/nbm.3025.
80. Huo M, Ye J, Zhang Y, Wang M, Zhang J, Feng ST, et al. Quantitative assessment of brown adipose tissue whitening in a high-fat-diet murine model using synthetic magnetic resonance imaging. *Heliyon*. 2024;10(6): e27314. 10.1016/j.heliyon.2024.e27314.
81. Müller M, Bösby-Westphal A. Ernährungszustand, Adipositas und Malnutrition, Physiologische Grundlagen. In: Blum HE, Müller-Wieland D. *Klinische Pathophysiologie*. 11. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020: Abb.10.1. S.305-306. 10.1055/b000000121.
82. Hohberg M, Schmidt M. Messtechnik. In: Dietlein M, Kopka K, Schmidt M. *Nuklearmedizin*. 9. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2023. S.87-109. 10.1055/b000000483.
83. Haug A, Bartenstein P, Hünerbein R. Nuklearmedizin. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. S.156-157. 10.1055/b-004-132212.

84. Braune A. PET Rekonstruktionen – Harmonisierung, alte und neue Ansätze. *aw nuklearmed.* 2022;45(03): 204-209. 10.1055/a-1715-5239.
85. Hünerbein R. Computertomografie (CT). In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie.* 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. S.85-90. 10.1055/b-004-132212.
86. Kopka K, Wagner S. Radiopharmaka. In: Dietlein M, Kopka K, Schmidt M. *Nuklearmedizin.* 9. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2023. 10.1055/b000000483.
87. Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, Phoenix S, Guérin B, Haman F, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest.* 2012;122(2): 545-252. 10.1172/jci60433.
88. Baba S, Engles JM, Huso DL, Ishimori T, Wahl RL. Comparison of uptake of multiple clinical radiotracers into brown adipose tissue under cold-stimulated and nonstimulated conditions. *J Nucl Med.* 2007;48(10): 1715-1723. 10.2967/jnumed.107.041715.
89. Igal M, Takuro I, Paige F, James A, Richard W. 18F-Fluorobenzyl Triphenyl Phosphonium: A Noninvasive Sensor of Brown Adipose Tissue Thermogenesis. *J Nucl Med.* 2011;52(5): 808. 10.2967/jnumed.110.084657.
90. Westermann J, Bullinger L. 100 Akute myeloische Leukämie. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin.* 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020. 10.1055/b000000107.
91. le Coutre P. 101 Chronische myeloische Leukämie. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin.* 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020. 10.1055/b000000107.
92. Reinhardt C. Akute lymphatische Leukämie (B-ALL, T-ALL). In: Kreuzer K-A. *Referenz Hämatologie.* 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. 10.1055/b-004-140282.
93. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL). 2022.URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html#ID0ESDAC> [Zugriff: 25.01.2024].
94. Westermann J, Schwartz S. 102 Akute lymphatische Leukämie. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin.* 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020. S.939-945. 10.1055/b000000107.
95. Matzdorff A, Duckert M, Fritze D. Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al. *Duale Reihe Innere Medizin.* 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. 10.1055/b-005-145255.
96. Janz M, Keller U. 104 Non-Hodgkin-Lymphome. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin.* 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020. 10.1055/b000000107.
97. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom. 2024.URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 24.02.2025].
98. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Mantelzell-Lymphom. 2023.URL:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 24.02.2025].
99. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Periphere T-Zell Lymphome. 2021.URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 24.02.2025].
100. Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P, Mutschler E. 73.1.1 Antimetaboliten. In: Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P, Mutschler E. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie-Klinische Pharmakologie-Toxikologie. 11. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2019. S.845-851. 10.52778/9783804740549.
101. Bosnjak M, Ristic B, Arsin K, Mircic A, Suzin-Zivkovic V, Perovic V, et al. Inhibition of mTOR-Dependent Autophagy Sensitizes Leukemic Cells to Cytarabine-Induced Apoptotic Death. *PLoS One*. 2014;9(4): e94374. 10.1371/journal.pone.0094374.
102. Li Z, Guo J-R, Chen Q-Q, Wang C-Y, Zhang W-J, Yao M-C, et al. Exploring the Antitumor Mechanism of High-Dose Cytarabine through the Metabolic Perturbations of Ribonucleotide and Deoxyribonucleotide in Human Promyelocytic Leukemia HL-60 Cells. *Molecules*. 2017;22(3). 10.3390/molecules22030499.
103. Chen L, Guo P, Zhang Y, Li X, Jia P, Tong J, et al. Autophagy is an important event for low-dose cytarabine treatment in acute myeloid leukemia cells. *Leuk Res*. 2017;60: 44-52. 10.1016/j.leukres.2017.06.007.
104. Schneider D, Richling F. Cytarabin (CAR/Ara-C). In: Schneider D, Richling F. Datenbank Arzneimittel. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2023. nicht vorhanden.
105. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7): 1720-1748. 10.1038/s41375-022-01620-2.
106. Siemens Medical Solutions USA IMI. Biograph mCT PET/CT [online Broschüre]. Illinois, USA: Siemens Medical Solutions USA, Inc. Molecular Imaging; 2023. URL: https://marketing.webassets.siemens-healthineers.com/1800000005821165/ec6f482138bb/siemens-healthineers_mi_biograph-mct-petct-brochure.pdf [Zugriff: 27.03.2024].
107. SiemensHealthineers AG. syngo.via for molecular imaging Forchheim, Deutschland.2024. URL: <https://www.siemens-healthineers.com/de/digital-health-solutions/syngovia> [Zugriff: 23.09.2024].
108. DATAtab Team (2024). DATAtab: Online Statistics Calculator. DATAtab e.U. Graz, Austria.URL: <https://datatab.de/> [Zugriff: 13.09.2024].
109. Jorgov L, Montravers F, Balogova S, Ragu C, Pacquement H, Leblanc T, et al. Paediatric and adolescent Hodgkin lymphoma: information derived from diffuse organ uptake of 18 F-fluorodeoxyglucose on pre-treatment and on interim PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(7): 1220-1230. 10.1007/s00259-015-3280-6.
110. Gilsanz V, Hu HH, Smith ML, Goodarzian F, Carcich SL, Warburton NM, et al. The Depiction of Brown Adipose Tissue Is Related to Disease Status in

- Pediatric Patients With Lymphoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(4): 909-913. 10.2214/AJR.11.7488.
111. Smolik S, Miller AL, Mong DA, Trenbeath Z, Miller KR, Cost C, et al. Incidence and Risk Factors for Brown Adipose Tissue Uptake in PET Imaging in Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2024;46(1): 60-64. 10.1097/MPH.0000000000002778.
112. Worku MG, Seretew WS, Angaw DA, Tesema GA. Prevalence and Associated Factor of Brown Adipose Tissue: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020;2020(9106976). 10.1155/2020/9106976.
113. Brendle C, Werner MK, Schmadl M, la Fougère C, Nikolaou K, Stefan N, et al. Correlation of Brown Adipose Tissue with Other Body Fat Compartments and Patient Characteristics: A Retrospective Analysis in a Large Patient Cohort Using PET/CT. *Acad Radiol.* 2018;25(1): 102-110. 10.1016/j.acra.2017.09.007.
114. Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, Lakhali-Chaieb L, Turcotte E, Carpentier AC, et al. Outdoor Temperature, Age, Sex, Body Mass Index, and Diabetic Status Determine the Prevalence, Mass, and Glucose-Uptake Activity of ¹⁸F-FDG-Detected BAT in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1): 192-199. 10.1210/jc.2010-0989.
115. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes.* 2009;58(7): 1526-1531. 10.2337/db09-0530.
116. Wehrli NE, Bural G, Houseni M, Alkhalwaldeh K, Alavi A, Torigian DA. 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.* 2007;37(3): 195-205. 10.1053/j.semnuclmed.2007.02.002.
117. Kontani Y, Wang Y, Kimura K, Inokuma KI, Saito M, Suzuki-Miura T, et al. UCP1 deficiency increases susceptibility to diet-induced obesity with age. *Aging Cell.* 2005;4(3): 147-155. 10.1111/j.1474-9726.2005.00157.x.
118. Lowell BB, V SS, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J, Boyer BB, et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature.* 1993;366(6457): 740-742. 10.1038/366740a0.
119. Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, Eljalby M, Marx SJ, Wibmer AG, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nat Med.* 2021;27(1): 58-65. 10.1038/s41591-020-1126-7.
120. Au-Yong IT, Thorn N, Ganatra R, Perkins AC, Symonds ME. Brown adipose tissue and seasonal variation in humans. *Diabetes.* 2009;58(11): 2583-2587. 10.2337/db09-0833.
121. Hashiguchi N, Feng Y, Tochiara Y. Gender differences in thermal comfort and mental performance at different vertical air temperatures. *Eur J Appl Physiol.* 2010;109(1): 41-48. 10.1007/s00421-009-1158-7.
122. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med.* 2009;6(1): 60-75. 10.1016/j.genm.2009.02.002.
123. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84(1): 277-359. 10.1152/physrev.00015.2003.

124. Pedersen SB, Bruun JM, Kristensen K, Richelsen B. Regulation of UCP1, UCP2, and UCP3 mRNA expression in brown adipose tissue, white adipose tissue, and skeletal muscle in rats by estrogen. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288(1): 191-197. 10.1006/bbrc.2001.5763.
125. Hu T, Yuan X, Ye R, Zhou H, Lin J, Zhang C, et al. Brown adipose tissue activation by rutin ameliorates polycystic ovary syndrome in rat. *J Nutr Biochem.* 2017;47: 21-28. 10.1016/j.jnutbio.2017.04.012.
126. Ye R, Yan C, Zhou H, Huang Y, Dong M, Zhang H, et al. Brown Adipose Tissue Activation by Cold Treatment Ameliorates Polycystic Ovary Syndrome in Rat. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12: 744628. 10.3389/fendo.2021.744628.
127. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 2009;360(15): 1500-1508. 10.1056/NEJMoa0808718.
128. Cypess AM. Reassessing Human Adipose Tissue. *N Engl J Med.* 2022;386(8): 768-779. 10.1056/NEJMra2032804.
129. Ginzac A, Barres B, Chanchou M, Gadéa E, Molnar I, Merlin C, et al. A decrease in brown adipose tissue activity is associated with weight gain during chemotherapy in early breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2020;20(1): 96. 10.1186/s12885-020-6591-3.
130. Gadea E, Thivat E, Merlin C, Paulon R, Kwiatkowski F, Chadeyras JB, et al. Brown adipose tissue activity in relation to weight gain during chemotherapy in breast cancer patients: a pilot study. *Nutr Cancer.* 2014;66(7): 1092-1096. 10.1080/01635581.2014.948212.
131. Perdikari A, Kulenkampff E, Rudigier C, Neubauer H, Luippold G, Redemann N, et al. A high-throughput, image-based screen to identify kinases involved in brown adipocyte development. *Sci Signal.* 2017;10(466). 10.1126/scisignal.aaf5357.
132. van Dam AD, Kooijman S, Schilperoort M, Rensen PC, Boon MR. Regulation of brown fat by AMP-activated protein kinase. *Trends Mol Med.* 2015;21(9): 571-579. 10.1016/j.molmed.2015.07.003.
133. Mottillo EP, Desjardins EM, Crane JD, Smith BK, Green AE, Ducommun S, et al. Lack of Adipocyte AMPK Exacerbates Insulin Resistance and Hepatic Steatosis through Brown and Beige Adipose Tissue Function. *Cell Metab.* 2016;24(1): 118-129. 10.1016/j.cmet.2016.06.006.
134. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Akute Myeloische Leukämie. 2023.URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 24.02.2025].
135. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Chronische Myeloische Leukämie (CML). 2018.URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 24.02.2024].
136. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Chronische lymphatische Leukämie (CLL). 2023.URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 24.02.2024].

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde im Department für Radiologie, diagnostische und interventionelle Neuroradiologie des Uniklinikums Tübingen unter Betreuung und Konzeption von Prof. Dr. Cornelia Brendle durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Brendle. Die Durchführungen der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen erfolgten im klinischen Alltag durch Mitarbeiter des Departments für Radiologie im Zeitraum 09/2011 bis 03/2019. Die Datenrecherche und -analyse wurden von mir eigenständig durchgeführt. Die visuelle und metrische Messung des ^{18}F -FDG-Uptakes wurde im Consensusverfahren von mir und Prof. Dr. Brendle als Befunderinnen durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von Prof. Dr. Brendle durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Eine Veröffentlichung aus der Studie ist 2020 von C. Brendle, N. Stefan, E. Grams, M. Soekler, C. la Fougère und C. Pfannenbergs im Scientific Report unter dem Titel „Determinants of activity of brown adipose tissue in lymphoma patients“ herausgebracht worden (siehe Kapitel 8.).

Mössingen, den 25.03.2025

8. Veröffentlichungen

Brendle C, Stefan N, Grams E, Soekler M, la Fougère C, Pfannenbergs C. Determinants of activity of brown adipose tissue in lymphoma patients. *Sci Rep.* 2020;10(1): 21802. [10.1038/s41598-020-78419-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-78419-7).

9. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt vorrangig Prof. Dr. Brendle dafür, dass sie mir die Möglichkeit gab, unter ihrer Anleitung diese wissenschaftliche Arbeit zu verfassen. Sie unterstützte mich stets in professioneller und hilfsbereiter Weise und war in jeder Hinsicht eine sehr gute Betreuerin. Danke an meinen Mann für seine liebevolle Geduld und Unterstützung zu jeder Zeit und an meine Eltern, die mir meinen Bildungsweg durch ihre bedingungslose Unterstützung in vielfältiger Weise ermöglichten.