

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Stellenwert der PET/CT in der Detektion und Charakterisierung atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von Sarah Wolpers
aus München
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Marcus Hacker

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Ute Wilbert-Lampen
Prof. Dr. Uwe Koedel

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:
Dr. med. Axel Rominger

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.2012

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
1.1 Atherosklerose – eine Volkskrankheit	9
1.2 Pathogenese der Atherosklerose	9
1.3 Instabile und stabile Atherosklerose	16
1.4 Molekulare Basis für die PET/CT-Bildgebung bei Atherosklerose	18
1.5 Weitere Vorteile der Kombination PET und CT	24
2. Zielsetzung	27
3. Methoden.....	28
3.1 Technische Durchführung der PET/CT	28
3.2 Auswertung der PET/CT-Aufnahmen	28
3.3 Assoziation des vaskulären FDG-Uptakes mit kardio- oder cerebrovaskulären Ereignissen	34
3.3.1 Patientenkollektiv	34
3.3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	34
3.3.1.2 Follow-Up	34
3.4 Assoziation des vaskulären Cholin-Uptakes mit kardio- und cerebrovaskulären Risikofaktoren	36
3.4.1 Patientenkollektiv	36
3.4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	36
3.4.1.2 Follow-Up	36
3.5 Statistische Analysen	32
4. Ergebnisse.....	34
4.1 Assoziation des vaskulären FDG-Uptakes mit kardio- oder cerebrovaskulären Ereignissen	34
4.1.1 Zusammensetzung und Charakteristika des Patientenkollektivs	34

4.1.2 Ergebnisse der FDG-PET/CT	42
4.1.3 Korrelation der Basisdaten	44
4.1.4 Analyse der PET/CT der Ereignisgruppe	45
4.1.5 Ergebnisse der Messung der Koronarien	53
4.2 Assoziation des vaskulären Cholin-Uptakes mit kardio- oder cerebrovaskulären Ereignissen	56
4.2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs	56
4.2.2 Ergebnisse der PET/CT	58
4.2.3 Korrelation der Basisdaten	60
5. Diskussion	63
5.1 Grundlagen	63
5.2 Assoziation des vaskulären FDG-Uptakes mit kardio- und cerebrovaskulären Risikofaktoren	65
5.3 Technische Perspektive	68
5.4 Aspekte der koronaren Bildgebung	69
5.5 Assoziationen mit der Last an kalzifizierten Plaques und dem perikardialen Fettvolumen	70
5.6 Assoziation des vaskulären Cholin-Uptakes mit kardio- und cerebrovaskulären Risikofaktoren	65
5.7 Limitationen	68
6. Zusammenfassung	70
7. Literaturverzeichnis	72
9. Tabellenverzeichnis	79
10. Abbildungsverzeichnis	80

Abkürzungsverzeichnis

AA: Aorta Ascendens

AAB: Aorta Abdominalis

AB: Aortenbogen

ACC li: Arteria Carotis Communis links

ACC re: Arteria Carotis Communis rechts

ACI li: Arteria Carotis Interna links

ACI re: Arteria Carotis Interna rechts

AD: Aorta Descendens

BMI: Body Mass Index

C-11-C: C-11-Cholin

CP: Kalzifizierte Plaque

F-18-FCH: F-18-Fluorcholin

F-18-FDG: F-18-Fluordeoxyglukose

F-18-FMCH: F-18-Fluormethylcholin

g: Gramm

GSO: Gadolinium-Silicium-Oxid

HDL: High Density Lipoprotein

i.v.: Intravenös

ICC: Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient

ICD 10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

kg: Kilogramm

KHK: Koronare Herzerkrankung

KI: Konfidenzintervall

KCP: Koronare Kalzifizierte Plaque

kV: Kilo-Volt

LDL: Low Density Lipoprotein

mAs: Milliampere-Sekunden

MBq: Mega-Becquerel

n.s.: Nicht Signifikant

PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie

PFV: Perikardiales Fettvolumen

p.i.: Post injektionem

ROI: Region of Interest

s: Sekunde

SUV: Standardized Uptake Value

TBR: Target to Background Ratio

TEP: Totalendoprothese

VCI: Vena Cava Inferior

VCS: Vena Cava Superior

vs.: Versus

WHO: World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Atherosklerose – eine Volkskrankheit

„Der Schmerz, welcher sich mehr und mehr auf der Brust festsetzte, presste dem Gefolterten bald Stöhnen, bald lautes Geschrei aus. (...) Der ganze, eiskalte Körper triefte vor Schweiss, den ungemein häufigen, schnellen und härtlichen Puls konnte man kaum fühlen. (...) Dann und wann lies sich ein leises Rasseln in der Brust vernehmen, das sich nach einer vorübergehenden Besserung in lauterer Röcheln verwandelte.“ Diese hier zitierte Beobachtung musste Goethes Leibarzt machen, als er im März 1832 an dessen Sterbebett gerufen wurde. Zu diesem Zeitpunkt war dem Leibarzt nicht im Geringsten klar, wodurch dieses Leiden und der sich anschließende rasche Tod Goethes verursacht wurden. Im Geiste der Zeit wurde die Todesursache schließlich als „Stickfluss infolge eines nervös gewordenen Katarrhalfiebers“ betitelt [1, 2]. Heute sind wissenschaftliche Kreise sich einig, dass Goethe vermutlich seiner schon länger bestehenden koronaren Herzerkrankung in Form eines Myokardinfarktes erlag.

Sollte heutzutage jemand Goethes Symptome aufweisen, wären nicht nur der Hausarzt, sondern wahrscheinlich auch die Angehörigen und der Patient selbst höchst alarmiert und würden das Vorliegen eines Myokardinfarktes in Betracht ziehen. Durch die Vielzahl an Menschen, die in der heutigen Zeit einen Myokardinfarkt oder einen Apoplex erleiden, ist dieser Symptomkomplex sehr stark in das Bewusstsein der Öffentlichkeit gerückt. Dazu haben sicher auch die immer fundierteren wissenschaftlichen Kenntnisse in Bezug auf diese Erkrankung ihren Teil beigetragen. Inzwischen liegt das Hauptaugenmerk der Forschung auf den Ursachen, die zu einem Myokardinfarkt, zu einem Apoplex oder zu anderen kardio- oder cerebrovaskulären Ereignissen führen, welchen pathologische Gefäßveränderungen zugrunde liegen. Derartige Veränderungen werden unter dem Begriff Atherosklerose zusammengefasst.

Die der Atherosklerose zugemessene epidemiologische Tragweite lässt sich unter anderem daran erkennen, welch großes Interesse dieses Geschehen inzwischen auch in der breiten Öffentlichkeit, die zum Großteil aus medizinischen Laien besteht, hervorruft. Auch die Häufigkeit des Auftretens von Folgekrankheiten der Atherosklerose bestätigt die Dringlichkeit, mit welcher dieses Problem behandelt werden muss. Momentan ist die

ischämische Herzerkrankung sowohl bei Frauen als auch bei Männern die häufigste Todesursache in Deutschland.

Rang	Todesursache	Anzahl der Fälle	Anteil in %
1	Chronische ischämische Herzkrankheit	76 915	9,3
2	Akuter Myokardinfarkt	57 788	7,0
3	Herzinsuffizienz	49 970	6,0
4	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	41 495	5,0
5	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	26 911	3,3
6	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	21 716	2,6
7	Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	21 079	2,5
8	Hypertensive Herzkrankheit	18 553	2,2
9	Bösartige Neubildung des Dickdarmes	18 072	2,2
10	Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)	17 029	2,1

Tabelle 1: Sterbefälle insgesamt 2007 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), ohne Totgeborene und ohne gerichtliche Todeserklärungen [3].

In der übrigen westlichen Welt verhält sich die Lage nicht anders. Es wird davon ausgegangen, dass die ischämische Herzerkrankung im Jahr 2020 immer noch den ersten Platz der häufigsten Todesursachen einnehmen wird, dann wird sie aber zusätzlich auch in Schwellen- und Entwicklungsländern die häufigste Todesursache darstellen. Auch der Apoplex nimmt in der westlichen Welt einen Platz unter den fünf häufigsten Todesursachen ein und auch sein Auftreten wird sich weiterhin in diesen Dimensionen bewegen und, analog zur ischämischen Herzerkrankung, in den Entwicklungsländern ansteigen [4]. Vor allem die enorm hohe Anzahl an Patienten, die nach einem Schlaganfall langfristig behindert bleiben, stellt ein großes Problem dar. 85% aller Apoplexe sind ischämischer Natur, davon werden ca. 60% durch atherosklerotische Veränderungen

verursacht [5]. Diese Zahlen führen deutlich vor Augen, welcher großer Handlungsbedarf hinsichtlich der Prävention und Therapie der Atherosklerose besteht, denn nur dadurch wird es möglich sein, das Auftreten atherosklerotischer Folgeerkrankungen zu reduzieren.

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung, die systemisch auftritt. Ischämische Herzerkrankung und Apoplex sind die häufigsten Folgeerkrankungen, jedoch werden noch eine Reihe weiterer pathologischer Zustände, wie Angina pectoris als Vorstufe des Myokardinfarktes, Durchblutungsstörungen der Extremitäten oder Niereninsuffizienz durch renale Ischämie, durch atherosklerotische Gefäßwandveränderungen verursacht.

1.2 Pathogenese der Atherosklerose

Russell Ross entwickelte und modifizierte zwischen 1973 und 1999 die „Response to injury“-Hypothese, um die Entstehung von Atherosklerose erstmals systematisch zu erklären. Diese Hypothese wurde bis heute weiter ausgebaut, und die Wissenschaft geht von ihrer Richtigkeit aus. Es wird eine „Verletzung“ des Endothels durch verschiedene Risikofaktoren postuliert, welche zu einer Fehlfunktion des Endothels führt, wodurch wiederum eine Kaskade von zellulären Interaktionen beeinflusst wird [6, 7]. Laut Definition der World Health Organisation (WHO) handelt es sich um eine von der Intima auf die Media übergreifende Erkrankung von großen und mittelgroßen Arterien, die mit herdförmigen Lipid- und diffuser Kollagenfaseranhäufung einhergeht und formalpathogenetisch durch Elemente einer chronischen Entzündungsreaktion geprägt wird. Zu Beginn der Entstehung einer atherosklerotischen Gefäßwandveränderung steht also eine Läsion des Endothels. Solch eine Läsion kann durch verschiedene Ursachen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, erhöhtes Low Density Lipoprotein (LDL), Nikotinabusus, Adipositas, Alter, männliches Geschlecht, körperliche Inaktivität, Lipoprotein A, psychosoziale Faktoren oder genetische Prädisposition mitausgelöst werden. All diese Faktoren sind gesicherte kardiovaskuläre Risikofaktoren. Oft ist auch eine Kombination verschiedener Faktoren dafür verantwortlich, wobei sich das individuelle Risiko bei Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren nicht nur addiert, sondern potenziert [7].

Folge der Endothelschädigung ist eine erhöhte Permeabilität des Endothels: das Endothel wird aktiviert und es kommt zur Bildung von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen. Auch High Density Lipoproteine (HDL) und LDL können nun die gestörte Endothelschranke passieren und reichern sich proportional zu ihrer Konzentration im Blut in der Intima an. LDL wird in der Intima oxidiert, in dieser Form wirkt es proinflammatorisch, z.B. durch Expression von Adhäsionsmolekülen auf dem Endothel und kann von Makrophagen aufgenommen werden. Makrophagen wandern in die Intima ein und phagozytieren das oxidierte LDL. So entstehen aus den Makrophagen Schaumzellen, welche Stoffe bilden, die die Entzündungskaskade aufrecht erhalten. Makroskopisch kann man die sogenannten „fatty streaks“ erkennen. Diese Läsionen sind reversibel. Am aktivierten Endothel findet eine Thrombozytenadhäsion statt, durch diese Adhäsion werden die Thrombozyten aktiviert und bilden Wachstumsfaktoren und proinflammatorische Substanzen. Die Wachstumsfaktoren fördern die Einwanderung glatter Muskelzellen aus der Media in die Intima. Dort proliferieren die glatten Muskelzellen und sezernieren Kollagen und elastische Fasern, dadurch kommt es zur irreversiblen Sklerose, zur Verfestigung der Gefäßwand und zur Einengung des Lumens [7, 8].

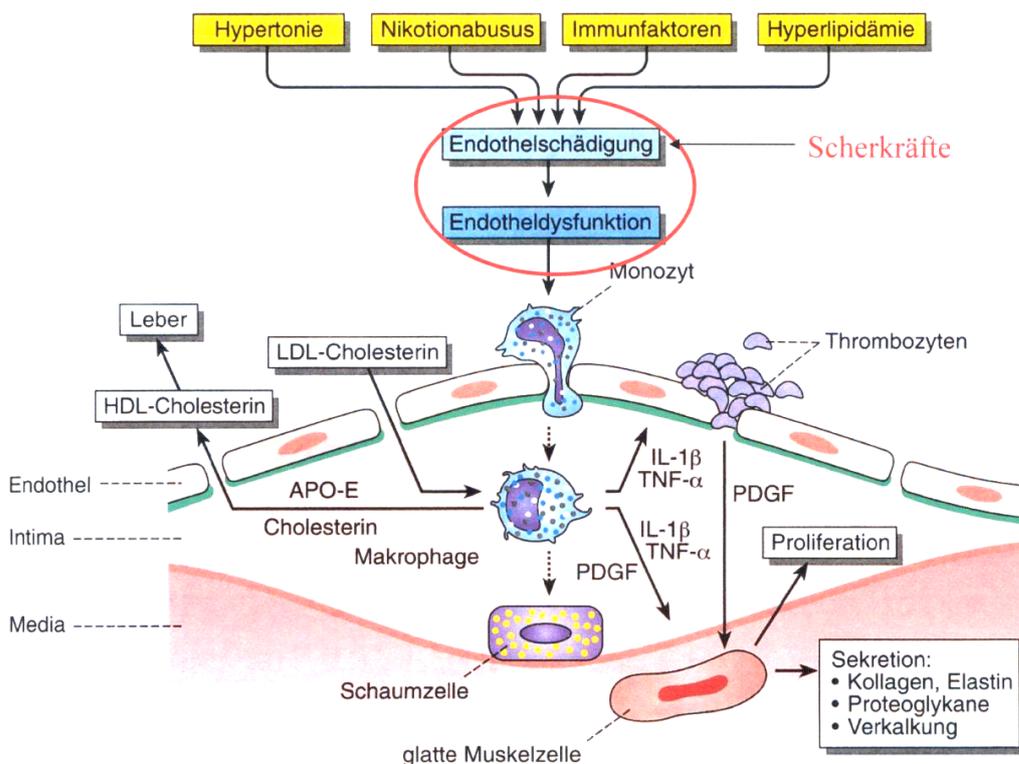


Abbildung 1: Pathogenese der Atherosklerose. Verschiedene Faktoren schädigen das Endothel, was zu einer Dysfunktion führt. Darüber lagert sich Cholesterin in der Intima ab, es kommt zur Einwanderung von Makrophagen. Es bilden sich Schaumzellen und schließlich atherosklerotische Plaques. [9].

Hat sich eine atherosklerotische Plaque vollständig ausgebildet, besteht sie definitionsgemäß aus einem lipidhaltigen Kern und einer darüberliegenden Kappe aus fibrösem Material. Ob eine derartige Plaque zu Symptomen führt oder unbemerkt bleibt, hängt von ihrer makroskopischen Struktur und ihrer histologischen Zusammensetzung ab [10]. Die Plaque kann zu klinischen Konsequenzen führen, indem sie rein mechanisch das Lumen einengt; unter bestimmten Voraussetzungen kann aber auch die fibröse Kappe rupturieren, worauf sich ein Thrombus bildet, welcher wiederum ebenfalls Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Apoplex nach sich ziehen kann. Zudem können Plaques, die das Lumen einengen, aber vom histologischen Aufbau her stabil und nicht rupturgefährdet sind, pectanginöse Beschwerden verursachen. Plaques, die instabil sind und Erosionen aufweisen oder bereits rupturiert sind, stellen Strukturen dar, auf denen sich Thromben ausbilden und in deren Verlauf ein Myokardinfarkt oder Apoplex am wahrscheinlichsten auftritt [11, 12].

Eine gemeinsame Eigenschaft der verschiedenen Plaqueformen ist ihre inflammatorische Komponente. Je nach Typ ist diese inflammatorische Komponente mal mehr, mal weniger ausgeprägt [7]. Inzwischen weiß man, dass die Plaques, die am stärksten entzündet sind, auch mit der größten Wahrscheinlichkeit rupturieren werden [13, 14]. Die Entzündung an sich definiert sich als das Vorhandensein aktivierter Makrophagen und aktivierter T-Lymphozyten in der Intima. Diese beiden Zelltypen sorgen in ihren jeweiligen aktivierten Zuständen für eine kontinuierliche Aufrechterhaltung der Entzündung durch Rekrutierung weiterer Makrophagen und T-Lymphozyten und für die Sekretion von Zytokinen und Enzymen. Auch die Chemokine, die das Endothel weiterhin sezerniert, tragen zur Aufrechterhaltung und Potenzierung des Geschehens bei. Die eigentliche Gefährlichkeit dieses Vorgangs besteht darin, dass die Zytokine und die lytischen Enzyme, die die inflammatorischen Zellen sezernieren, die fibröse Kappe der atherosklerotischen Plaque destabilisieren [15, 16].

1.3 Instabile und stabile Atherosklerose

Die frühen Läsionen an der Intima, die Intimaverdickung und die „fatty streaks“, enthalten normalerweise nur wenige glatte Muskelzellen und einige T-Lymphozyten. Sie sind reversibel. Hat sich aus diesen Vorstufen eine vollständige Plaque mit einem lipidhaltigen Kern in der Intima ausgebildet, spricht man von einer stabilen Plaque. Solch eine Plaque zeichnet sich weiterhin dadurch aus, dass über dem lipidhaltigen Kern eine Masse aus glatten Muskelzellen liegt, in der sich auch Makrophagen und T-Lymphozyten befinden. Die glatten Muskelzellen sezernieren Kollagen und elastische Fasern, und auf diese Weise bildet sich als oberste Schicht der Plaque eine fibröse Kappe aus. Der lipidhaltige Kern wird im Verlauf meist nekrotisch und es finden sich sowohl in naher Umgebung der Nekrose als auch in der Kappe Makrophagen und T-Lymphozyten. Solange aber diese Kappe eine gewisse Dicke und Festigkeit hat, gilt die Plaque weiterhin als stabil.

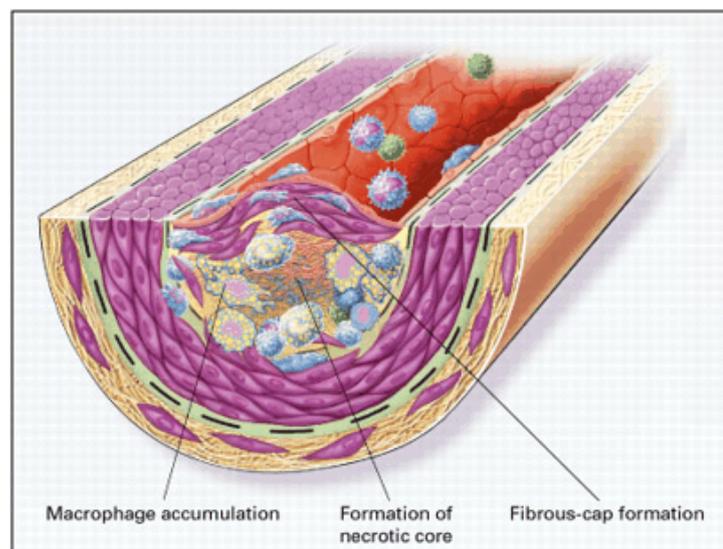


Abbildung 2: Stabile Plaque mit fibröser Kappe, zunehmender Makrophagendichte und Ausbildung eines nekrotischen Kerns [17].

Solch eine Läsion kann sich nun entweder dahingehend entwickeln, dass sich immer mehr Kalzium in der Plaque ablagert und sie dadurch inaktiv wird und stabil bleibt, oder dass das inflammatorische Geschehen weiter fortschreitet und der Plaque Erosion und Ruptur drohen [11]. Die Plaque ist umso rupturgefährdeter, je dünner die fibröse Kappe wird. Diese Kappe kann dünner werden, indem die Zytokine und die lytischen Enzyme, die die inflammatorischen Zellen sezernieren, sie infiltrieren und so aufweichen und schmälern.

Spielt sich dieser Prozess ab, findet sich eine deutlich größere Anzahl von Makrophagen und T-Lymphozyten in der Kappe [11, 18]. Kommt es im Verlauf dieses Vorgangs schließlich zur Erosion und Ruptur der Plaque, gelangt Blut mit dem unter der Kappe liegenden nekrotischen Material in Verbindung und die Thrombusbildung wird ausgelöst.

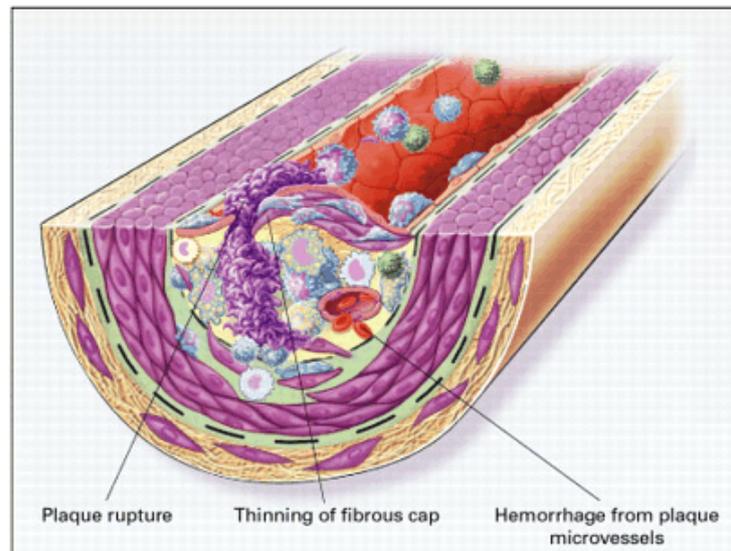


Abbildung 3: Instabile, rupturierte Plaque mit ausgedünnter fibröser Kappe [17].

In der Literatur gibt es inzwischen ausreichend Beweise, die das Vorhandensein instabiler Plaques und das Auftreten von Erosion und Ruptur positiv korrelieren. Da die meisten rupturierten Plaques von einem Thrombus bedeckt sind, ist auch der Schluss auf einen kausalen Zusammenhang zu klinischen Ereignissen überzeugend [19]. Aus diesen Fakten geht hervor, dass man, um eine Aussage über die Gefährlichkeit einer Plaque treffen zu können, vor allem über ihren histologischen Aufbau und ihre funktionelle Aktivität Bescheid wissen muss. Es hat sich nicht bewahrheitet, dass größere Plaques auch eine größere Gefahr darstellen. Inzwischen weiß man, dass 70% der Plaquerupturen bei Plaques auftreten, die weniger als 50% des Lumens stenosieren [20]. Anhand dieser Tatsache wird schnell klar, wo das Hauptproblem der momentanen Diagnostik liegt. Als Goldstandard zur Bildgebung atherosklerotischer Läsionen gilt heute die Angiographie. Angiographisch ermittelte Ergebnisse können aber allein dazu genutzt werden, über Lage und Größe atherosklerotischer Veränderungen Aussagen zu treffen. Über den funktionellen Aufbau dieser Veränderungen ist kein Urteil möglich.

Aus dem Gedanken heraus, die funktionellen Komponenten der atherosklerotischen Plaques darstellen zu wollen, sind verschiedene neue Methoden der Bildgebung entstanden.

1.4 Molekulare Basis für die PET/CT-Bildgebung bei Atherosklerose

Eine dieser neueren Methoden stellt die nuklearmedizinische Bildgebung mittels PET/CT dar, eines Hybridgerätes bestehend aus einem Positronenemissionstomographen (PET) und einem Computertomographen (CT).

Die Positronenemissionstomographie ist eine bildgebende Methode zur nicht-invasiven Erfassung und Darstellung metabolischer beziehungsweise funktioneller Zusammenhänge. Die PET beruht auf dem Prinzip der Koinzidenzmessung von Vernichtungsstrahlen aus dem Zerfall von radioaktiven Isotopen (Positronenemittern) in Verbindung mit einem Tracermolekül der Wahl. Mittels der PET können dreidimensional Radioaktivitätsverteilungen in Geweben räumlich erfasst, dargestellt und quantifiziert werden. Die CT ist wie die PET eine tomographische Bildgebungsmethode. Im Unterschied zur Emissionsmessung der PET wird eine externe Transmissionsquelle – eine Röntgenröhre – als Strahlungsquelle verwendet, die in Kombination mit einem gegenüberliegenden Detektorfeld die Messung der Strahlabschwächung durch den Körper ermöglicht. Die CT erlaubt somit die räumlich hoch aufgelöste Darstellung anatomischer beziehungsweise morphologischer Zusammenhänge. Morphologische Bilder ermöglichen so in begrenztem Umfang die Detektion pathologischer Prozesse. PET und CT sind heute klinisch etablierte und validierte diagnostische Methoden. Die gerätetechnische Kombination von PET und CT ermöglicht die unmittelbar aufeinander folgende Erfassung von metabolischen (PET) und morphologischen (CT) Informationen in einem Untersuchungsgang. Obwohl seit den 1980er Jahren verschiedene Methoden zur retrospektiven Koregistrierung von PET- und CT-Bildern verfügbar waren, wurde die PET/CT-Bildgebung erst durch die Verfügbarkeit von kombinierten PET/CT-Tomographen klinisch etabliert [21].

Ein PET-Scanner besteht aus einem Tunnel, in dem ein Ring von Detektoren die emittierte Strahlung des Patienten misst, einem beweglichen Lagerungstisch und einem Computersystem zur Bildberechnung. Beim PET/CT sind im Ringtunnel auch der Röntgenerators und der Detektor der CT untergebracht. Die Untersuchung wird von

außerhalb des Untersuchungsraumes gesteuert. Die gesammelten Informationen werden im Computer zu funktionellen PET-Bildern und anatomischen CT-Bildern umgerechnet.

Bei den Tracern, den künstlich hergestellten Isotopen, kommt es tracerspezifisch nach einem definierten Zeitraum zu einem Zerfall, der mit der Emission von Positronen einhergeht. Protonenreiche Atomkerne zerfallen unter Emission eines Positrons und eines Neutrinos zu einem stabilen Nuklid. Positronen besitzen eine vom Nuklid abhängige, charakteristische kinetische Energie. Das emittierte Positron wird in der Umgebung durch Ionisations- und Anregungsprozesse abgebremst. Wenn es seine kinetische Energie abgegeben hat, löst es sich beim Zusammenstoß mit einem Elektron auf. Hierbei wird die Masse von Positron und Elektron in zwei γ -Quanten entgegengesetzter Richtung überführt. Diese γ -Strahlung wird mit einer Ortsgenauigkeit von ca. 2-3 mm von den Detektoren des PET registriert und computertechnisch in Schwärzungsbilder umgewandelt.

Es gibt eine Vielzahl verfügbarer Tracer, je nach Fragestellung wird einer davon ausgewählt. Im Fall der Atherosklerosediagnostik wurden schon verschiedene Tracer getestet, die jeweils auf unterschiedliche Bestandteile einer Plaque gerichtet waren [22].

F-18-Fluorodeoxyglukose (F-18-FDG) wird kompetitiv mit Glukose durch den Glukosetransporter in die Zelle aufgenommen. Je höher die Stoffwechselaktivität einer Zelle ist, umso mehr Glukose und umso mehr F-18-FDG nimmt sie auf. Zellen, die an einem entzündlichen Geschehen beteiligt sind, sind metabolisch sehr aktiv. F-18-FDG wurde schon erfolgreich benutzt, um entzündete Gefäße bei Patienten, die an einer Vaskulitis der großen Gefäße litten, darzustellen [23, 24].

Außerdem weiß man, dass die F-18-FDG-Aufnahme durch Tumorgewebe auch dadurch zustande kommt, dass Makrophagen, die an der immunologischen Reaktion auf die Tumorzellen beteiligt sind, F-18-FDG aufnehmen [25, 26]. Auf Basis dieses Wissens wurde bei Versuchen an Hasen festgestellt, dass atherosklerotische Läsionen, die eine größere Anzahl an Makrophagen enthalten, ausreichend F-18-FDG aufnehmen, um von gängigen PET-Scannern nachgewiesen zu werden. Zusätzlich korrelierte die F-18-FDG-Aufnahme mit der Anzahl der Makrophagen; das bedeutet, je mehr entzündliche Veränderung eine Plaque aufwies, je mehr Makrophagen sie beinhaltete, umso deutlicher ließ sie sich über ihre F-18-FDG-Aufnahme darstellen. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 4 [27].

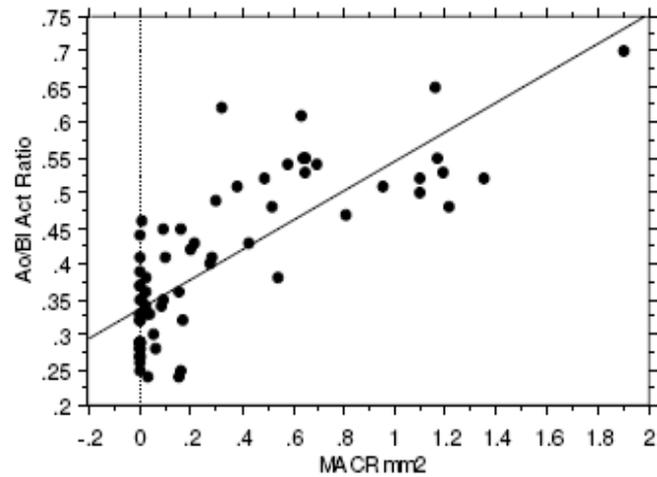
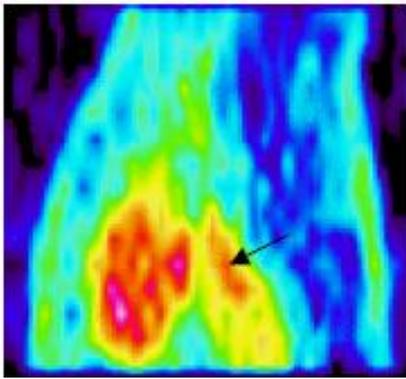


Abbildung 4: Links das Beispiel einer F-18-FDG akkumulierenden Aorta descendens, rechts die Korrelation der Makrophagendichte mit der F-18-FDG-Aufnahme in der Aorta descendens, angegeben als $MA\ CR\ mm^2 =$ Makrophagen Konzentration pro mm^2 und $Ao/Bl\ Act\ Ratio =$ Quotient aus aortaler Aufnahme und Aktivität im Blut [27].

Diese Beobachtungen wurden in weiteren Studien bestätigt [28, 29]. Nach solch vielversprechenden ersten Ergebnissen wurden inzwischen eine Reihe von Studien dieser Problematik gewidmet. Da es kombinierte PET- und CT-Scanner erst seit wenigen Jahren gibt, bestand bei einigen älteren Studien, die nur die PET zur Verfügung hatten, das Problem der schlechten räumlichen Zuordnung der PET-Signale [30, 31]. Inzwischen liegen auch Studien vor, die am PET/CT-Hybridscanner durchgeführt wurden und den Vorteil der Kombination funktionaler und anatomischer Bilder nutzen konnten [32, 33]. Die ersten klinischen Studien befassten sich hauptsächlich mit atherosklerotischen Veränderungen der Carotiden. 2002 fanden Rudd et al. heraus, dass instabile Plaques in den Carotiden eine signifikant höhere F-18-FDG-Aufnahme zeigten, als ihre stabilen kontralateralen Pendanten. Nachdem die instabilen Plaques nach der Endarterektomie histologisch untersucht wurden, stellte sich heraus, dass das F-18-FDG hauptsächlich von Makrophagen aufgenommen worden war [31]. In weiteren Studien wurde in der Folge die PET/CT benutzt. Bei Patienten, die auf Grund einer Krebserkrankung eine PET/CT bekamen, wurde zusätzlich die F-18-FDG-Aufnahme verschiedener Gefäßabschnitte ausgewertet. Es stellte sich heraus, dass Plaques, die man in der CT-Aufnahme auf Grund ihres hohen Kalziumgehalts exzellent ausmachen konnte, in der PET-Aufnahme oftmals kaum speicherten. Diese Tatsache steht im Einklang mit dem chronologischen Ablauf des atherosklerotischen Geschehens: eine entzündete Plaque findet man hauptsächlich in früheren Stadien und sie entwickelt sich auf jeden Fall weiter. Entweder wird sie immer

instabiler und rupturiert oder die Zellen sterben ab, die Entzündung legt sich und es beginnt sich Kalzium einzulagern. Das bedeutet eine akut entzündete Plaque kann kaum gleichzeitig verkalkt sein und eine verkalkte Plaque nicht entzündet [34].

Eine andere Studie erbrachte den Nachweis, dass die F-18-FDG-Aufnahme in den Carotiden bei Patienten, die am metabolischen Syndrom litten, höher war als bei gesunden Patienten. Diese Beobachtung ließ den erwarteten Schluss zu, dass die Komponenten, die das metabolische Syndrom verursachen, Adipositas, Dyslipidämie, Hypertonie und Insulinresistenz, ursächlich an der entzündlichen Komponente der Plaques beteiligt sind [35]. 2007 korrelierten Bural et al. die F-18-FDG-Aufnahme in den größeren Gefäßen positiv mit dem Alter der Patienten. Je älter ein Patient war, desto höher war die F-18-FDG-Aufnahme seiner Gefäßwände [36].

Als nächste Konsequenz wurde Anfang 2008 eine Studie veröffentlicht, in der es gelungen war, die F-18-FDG-Aufnahme der Gefäße von 60 gesunden Patienten nach Modifikation ihrer Risikofaktoren für Atherosklerose zu senken. Diese Ergebnisse lassen darauf hoffen, dass die PET/CT ein suffizientes diagnostisches Werkzeug zum Monitoring einer Therapie darstellt, deren Ziel die Reduktion der Risikofaktoren ist [37]. Einige Monate später folgte eine schwedische Studie, deren Ergebnisse sich lückenlos in die bisher erworbenen Kenntnisse einreihen ließen, auch hier beeinflusste die Zahl der Risikofaktoren die F-18-FDG-Aufnahme der Gefäße [38]. Nach diesen vielversprechenden Ergebnissen diverser Studien kann davon ausgegangen werden, dass mit der F-18-FDG-PET ein zuverlässiges Werkzeug zur Verfügung steht, atherosklerotische Plaques zu entdecken, funktionell zu klassifizieren und auf diese Weise ihre Gefährlichkeit einzuschätzen. Allerdings sind noch einige Aspekte, den tatsächlichen Stellenwert der PET/CTs in der Atherosklerosediagnostik betreffend, ungeklärt. Unter anderem bleibt noch zu klären, ob eine erhöhte F-18-FDG-Aufnahme direkt mit dem Auftreten von kardio- oder cerebrovaskulären Ereignissen korreliert und ob es auch möglich ist, die F-18-FDG-Aufnahme der Koronararterien verlässlich zu messen.

Zusätzlich ergeben sich interessante Aspekte in Bezug auf die Wahl des Tracers bei der PET/CT-Untersuchung zur Atheroskleroseabklärung. 2008 wurde eine klinische Studie an fünf Patienten veröffentlicht, die wegen eines Prostatakarzinoms eine F-18-Fluormethylcholin-PET/CT (F-18-FMCH-PET/CT) bekamen. In der Studie wurde nun überprüft, ob im CT erkennbare Gefäßwandveränderungen in der PET Fluormethylcholin speichern würden. Es stellte sich heraus, dass einige Gefäßwandveränderungen Fluormethylcholin aufnahmen [39].

Cholin wird seit geraumer Zeit in der Prostatadiagnostik eingesetzt. Man verwendet C-11-Cholin (C11-C), F-18-Fluorcholin (F-18-FCH) und F-18-Fluormethylcholin (F-18-FMCH). Cholin wird über einen spezifischen Transportmechanismus in die Zelle aufgenommen, von der Cholinase phosphoryliert und dann zu Phosphatidylcholin metabolisiert, um schließlich in die Zellmembran eingebaut zu werden [40]. Man hat beobachtet, dass vor allem Makrophagen und Tumorzellen vermehrt Cholin aufnehmen, was man sich bald dadurch erklären konnte, dass der spezifische Transportmechanismus und die Cholinase in diesen beiden Zelltypen hochreguliert sind [41]. Basierend auf diesen Beobachtungen wurde eine Studie am Tiermodell durchgeführt, in der bei der Plaquedarstellung mit F-18-FCH vielversprechende Ergebnisse erzielt wurden, zur Verdeutlichung dient Abbildung 5 [42].

Diese Grundlagen und die Ergebnisse der oben beschriebenen klinischen Studie lassen den Schluss zu, dass weitere Studien zur Evaluierung von Cholin als Tracer für die Detektion atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen von Nöten sind.

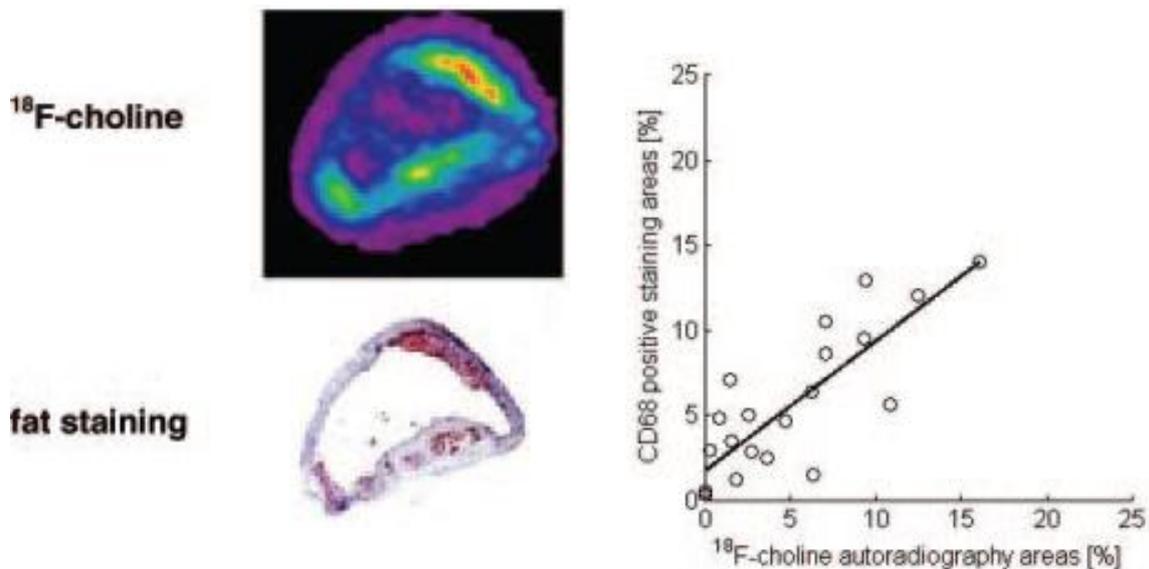


Abbildung 5: Die F-18-FCH-Aufnahme der atherosklerotischen Aorta einer Maus korreliert mit dem Fettgehalt und der Makrophagendichte der Gefäßwand. In dieser Studie wurde Mäusen mit Neigung zur Atherosklerosebildung bei einem Mangel an Apolipoprotein E F-18-FCH intravenöse verabreicht und 20 min später die Aufnahme gemessen, anschließend wurden die Plaques histologisch aufgearbeitet. [42].

1.5 Weitere Vorteile der Kombination PET und CT

Durch die Kombination der PET mit der CT ist nicht nur die Möglichkeit der exakten anatomischen Lokalisation von F-18-FDG-speichernden Gefäßabschnitten gegeben, die CT-Aufnahmen alleine können zusätzlich dazu genutzt werden, kalzifizierte Plaques zu quantifizieren. Die Last an kalzifizierten Plaques in den Koronarien ist bewiesenermaßen ein unabhängiger Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse [43]. Vor kurzem wurde auch eine Assoziation zwischen aortaler Kalzifizierung und kardiovaskulären Ereignissen beobachtet [44]. Ebenfalls von Interesse wäre es, das Vorhandensein stabiler verkalkter und instabiler Plaques in einem Individuum zu kennen und möglicherweise eine Assoziation mit weiteren Risikofaktoren feststellen zu können. In den CT-Aufnahmen kann auch das perikardiale Fettvolumen (PFV) gemessen werden, es setzt sich aus dem epikardialen und dem parakardialen Fettvolumen zusammen. Es ist bekannt, dass die Masse des perikardialen Fettgewebes mit der Masse des viszeralen Fettgewebes korreliert, dass also adipöse Personen auch ein größeres Volumen an perikardialem Fett besitzen [45, 46]. Da Adipositas wiederum als ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung (KHK) gilt, steht die Vermutung im Raum, dass das Volumen des perikardialen Fettgewebes ebenfalls als Prädiktor für das Auftreten einer KHK dienen

könnte [47]. Das perikardiale Fett wurde bisher in der Echokardiographie gemessen und mit Komponenten des metabolischen Syndroms und dem Auftreten einer KHK assoziiert [48]. Es wurde in Verbindung mit einer Koronarangiographie untersucht und mit dem Vorhandensein von Kalzifizierungen der Koronarien korreliert [49] und es wurde in CT-Aufnahmen gemessen und dort ebenfalls mit der Kalzifizierung der Koronarien in Verbindung gebracht [50].

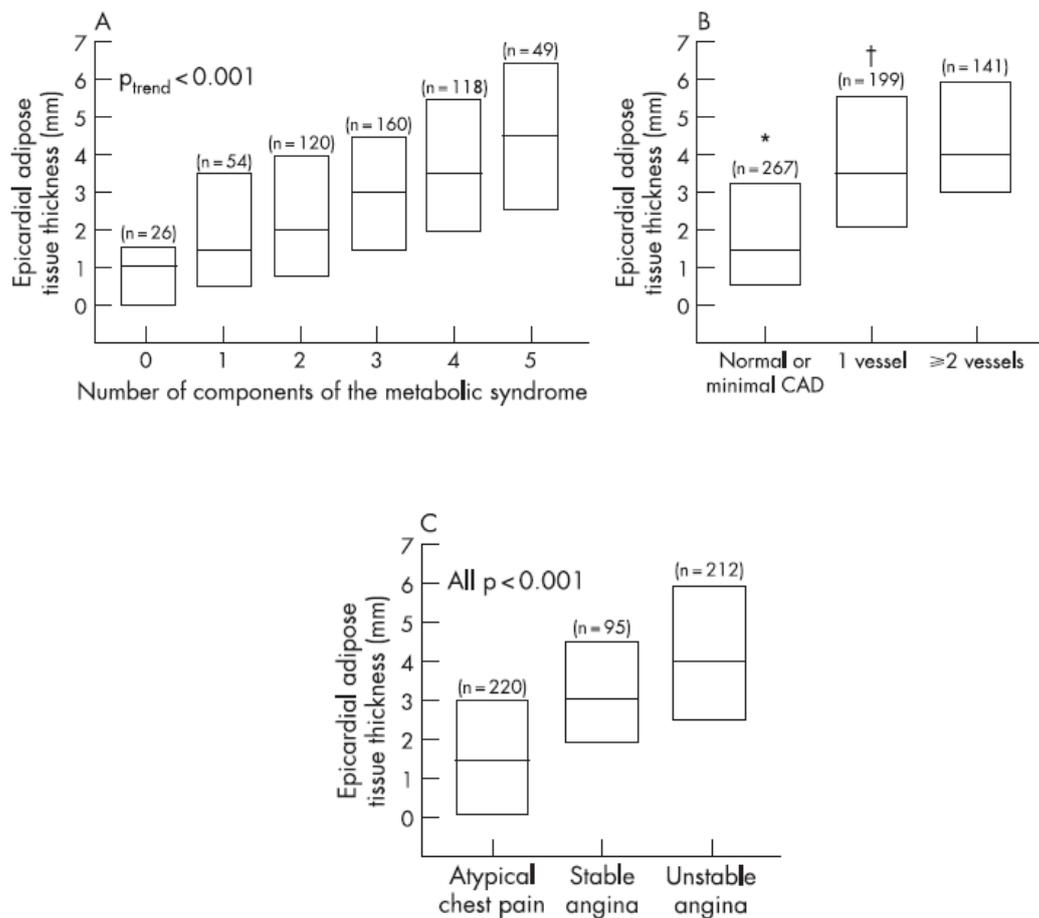


Abbildung 6: Vergleich der Dicke des epikardialen Fetts mit der Anzahl an Komponenten des metabolischen Syndroms (A), mit der Schwere der angiographisch gemessenen KHK (B) und mit der klinischen Präsentation der KHK (C); Die Boxplots zeigen Median, 25. und 75. Perzentile für das epikardiale Fettvolumen. * $P = 0.001$ vs one vessel and > 2 vessels; † $P = 0.049$ vs > 2 vessels [48].

Von Interesse ist nun die Frage, ob das perikardiale Fettvolumen sich nicht nur mit kardio- und cerebrovaskulären Risikofaktoren und Kalzifizierungen der Koronararterien assoziieren lässt, sondern auch mit der Traceraufnahme der Gefäßwände der Koronararterien korreliert werden kann. Durch die kombinierten PET/CT-Bilder wäre die Erbringung dieses Nachweises theoretisch möglich. Mit nur einer Untersuchung wäre es möglich, eine Reihe von verschiedenen Parametern zu bestimmen, die alle der Identifizierung von Patienten, deren Risiko für ein kardio- oder cerebrovaskuläres Ereignis erhöht ist, dienen.

2. Zielsetzung

Die Hauptfragestellung der vorliegenden Dissertationsarbeit bestand darin, in wie weit die arterielle Gefäßwandaufnahme von F-18-FDG und F-18-Cholin in PET/CT-Aufnahmen sowohl mit der Last an kalzifizierten atherosklerotischen Plaques als auch mit verschiedenen kardio- und cerebrovaskulären Risikofaktoren und zukünftigen kardio- und cerebrovaskulären Ereignissen korreliert. Ein weiterer Aspekt war die Frage, ob es zusätzlich möglich sei, die arterielle F-18-FDG-Gefäßwandaufnahme auch in den Koronararterien verlässlich zu messen. Um darüber eine Aussage treffen zu können, sollte diese arterielle Gefäßwandaufnahme wiederum mit den kardiovaskulären Risikofaktoren, aber auch mit der Last an kalzifizierten atherosklerotischen Plaques und dem perikardialen Fettvolumen korreliert werden.

3. Methoden

3.1 Technische Durchführung der PET/CT

Bei allen Patienten wurde die F-18-FDG-PET/CT an einem Philips Gemini PET/CT Scanner (Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Dieser kombinierte Scanner besteht aus einem Vollring-Gadoliniummorthosilicat- (GSO) PET-Scanner und einem zwei-Detektor-reihigen CT-Scanner. Zum Zeitpunkt der Aufnahmen waren die Patienten seit mindestens sechs Stunden nüchtern. Gleichzeitig mit der intravenösen (i.v.) Injektion von 200-480 Megabecquerel (MBq) F-18-FDG (= 5 MBq/kg Körpergewicht, durchschnittliche Dosis 230 MBq) bzw. 133-1025 MBq C-11-Cholin, F-18-FCH oder F-18-FMCH (= 5 MBq/kg Körpergewicht, durchschnittliche Dosis 376 MBq) erhielten die Patienten 20 mg Furosemid und 20 mg Butylscopolamin i.v. Die Aufnahmen erfolgten für F-18-FDG 60 min post injektionem (p.i.), für C-11-Cholin 5 min und für F-18-FCH und F-18-FMCH 40 bis 70 min p.i.

Initial wurde bei allen Patienten eine Kontrastmittel-CT von der Schädelbasis bis zum proximalen Oberschenkel durchgeführt (20 Milliampere-Sekunden (mAS), 140 Kilovolt 512 × 512 Matrix, Schichtdicke: 6 Millimeter (mm), Vorschub: 5 mm/s, Rotationszeit: 0,5 Sekunden, pitch index: 1,5), anschließend wurde der PET-Scan in kaudo-kranieller Richtung dreidimensional mit einer Matrix von 144 × 144 akquiriert.

Nach Korrektur der Streustrahlung wurden die PET-Daten mit und ohne Schwächungskorrektur durch das Kontrastmittel-CT iterativ rekonstruiert und in axialen, sagittalen und koronaren Schichten rekonstruiert (PET-View-Software, Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland) Es wurde ein dreidimensionaler Rekonstruktionsalgorithmus verwendet.

3.2 Auswertung der PET/CT-Aufnahmen

Die Auswertung der PET/CT Aufnahmen wurde für das FDG- und Cholin-Patientenkollektive analog durchgeführt. Einzig in der Cholinstudie wurde nicht in die linke Koronararterie, die Arteria carotis communis rechts (ACC re) und die Arteria carotis communis links (ACC li) gemessen. Alle anderen Angaben treffen auf beide Studien zu.

In der PET/CT wurden sowohl die maximale Traceraufnahme der Wände verschiedener Gefäße gemessen, als auch die Traceraufnahme des venösen Bluts. Die maximale Traceraufnahme wurde in der Aorta ascendens (AA), im Aortenbogen (AB), in der Aorta descendens (AD), in der linken Koronararterie, in der Aorta abdominalis (AAB), in der

Arteria iliaca communis rechts (AI re), in der Arteria iliaca communis links (AI li), in der Arteria carotis communis rechts (ACC re), und in der Arteria carotis communis links (ACC li) bestimmt.

Die maximale Traceraufnahme wurde für jedes Gefäß mittels Region of interest (ROI) Technik ermittelt. So wurde eine konstant große ROI von 1 cm über sämtliche CT-Schichten entlang des Gefäßes verschoben und in den fusionierten PET-Bildern die höchste Traceraufnahme gemessen. Dieser Wert wurde als Standardized Uptake Value_{max} (SUV_{max}) definiert. Der SUV wird für Quantifizierungen der Aktivitätsmengen benutzt, die Berechnung erfolgt aus der gemessenen Aktivität durch Korrektur mit einem experimentell ermittelten Kalibrierungsfaktor nach folgender Formel:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration (MBq/g)} \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Verabreichte Aktivität (MBq)}} \quad [51]$$

Die Berechnung des SUVs erfolgte automatisiert. Um die gemessenen Werte um die Tracermenge korrigieren zu können, die sich im Blut selbst befand, wurde zusätzlich die Traceraufnahme in der Vena cava superior (VCS) und in der Vena cava inferior (VCI) gemessen. In beiden Venen wurde in drei nahe beieinanderliegenden Schichten jeweils der Mittelwert der Traceraufnahme gemessen. Aus diesen drei Werten wurde wiederum der Mittelwert gebildet. Schließlich wurde auch aus den resultierenden Werten der VCI und VCS ein Mittelwert gebildet. Dieser wurde als SUV_{Bloodpool} definiert, um welchen die Gefäßwandaufnahme korrigiert wurde. Das Ergebnis bezeichnet man als Target-to-Background Ratio (TBR).

$$\text{TBR} = \frac{\text{SUV}_{\text{max}}}{\text{SUV}_{\text{Bloodpool}}}$$

[52]

Für die statistischen Analysen wurde auf Grund kürzlich veröffentlichter Empfehlungen der Durchschnitt aller TBR-Werte (TBR_{mean}) jedes Patienten verwendet [53].

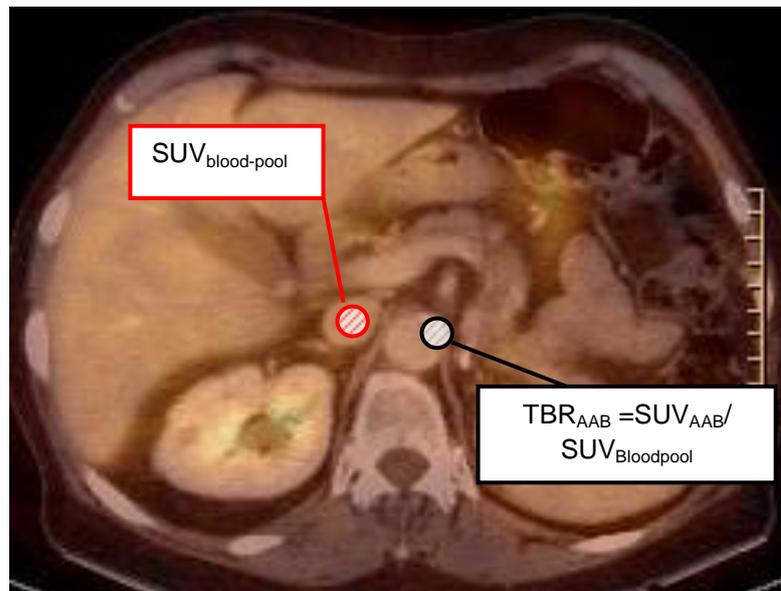


Abbildung 7: Beispiel für die TBR (Target to blood pool ratio) -Kalkulationsmethode, Messung des Bloodpools u.a. in der VCI (Vena cava inferior) und Messung der Gefäßwandaufnahme in der AAB (Aorta abdominalis), SUV = standardized uptake value.

Die Traceraufnahme der linken Koronararterie konnte bei 161 Patienten gemessen werden, da bei diesen Patienten keine physiologische Glukosespeicherung im Myokard vorlag. In den übrigen Fällen speicherte das Myokard Glukose, so dass es unmöglich war, die Aufnahme des Myokards gegenüber der Aufnahme der Gefäßwand abzugrenzen.



Abbildung 8: Beispiel für die Messung der Traceraufnahme in der linken Koronararterie.

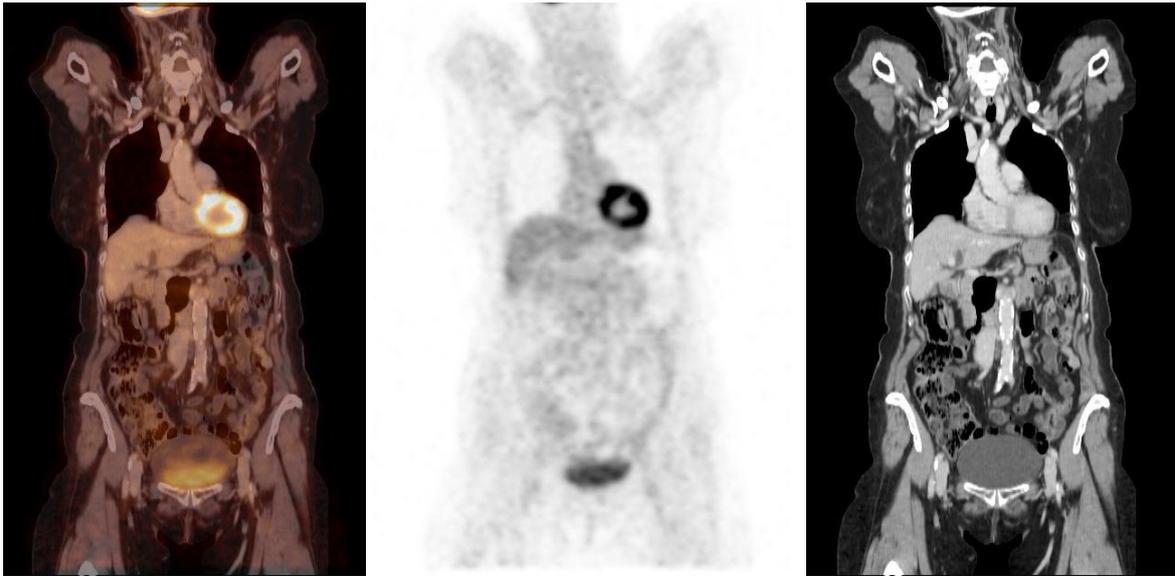


Abbildung 9: Beispiel für einen Patienten, dessen Myokard F-18-FDG (Fluor-18-Deoxyglukose) aufnimmt und in dessen Koronararterie somit nicht gemessen werden konnte.

Zusätzlich wurde in den CT-Scans das Ausmaß an kalzifizierten Plaques (CP) in der AA, dem AB, der AD, der linken Koronararterie, der ABA, der AIC re, der AIC li, der ACC re und in der ACI li erhoben. Bei den Patienten, die eine Cholin PET/CT erhielten, wurde auch hier nicht in den beiden ACC gemessen. Gefäßverkalkungen wurden semi-quantitativ anhand eines modifizierten vorher publizierten Schemas bestimmt [54]. Waren keine kalzifizierten Plaques vorhanden, bekam das jeweilige Gefäß den Score 0 zugeteilt. Der Score 1 wurde verteilt, wenn eine Plaque weniger als 10 Prozent des Gefäßumfangs einnahm, ein Score von 2 wurde bei einer Plaque von 10 bis 25 Prozent des Gefäßumfangs zugeteilt. 25 bis 50 Prozent ergaben eine 3 und über 50 Prozent eine 4. Aus der Summe der acht resultierenden CP-Scores wurde CP_{Summe} berechnet.

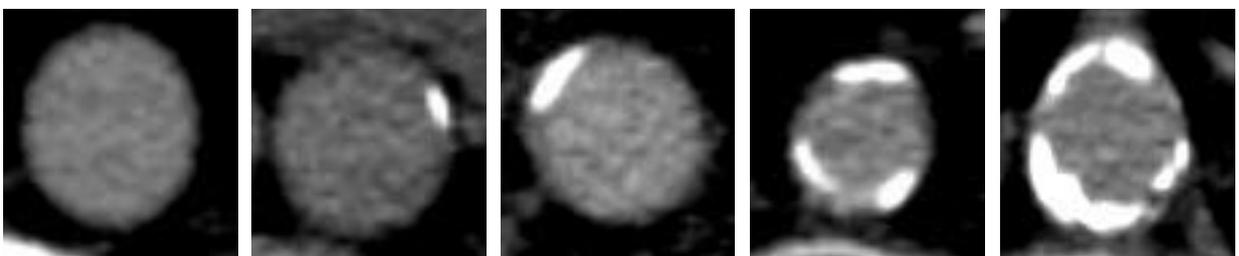


Abbildung 10: Beispiel für die Scores 0 bis 4 (von links nach rechts).

Es wurde auch bestimmt, ob die linke Koronararterie kalzifiziert war, allerdings nicht nach dem gerade genannten Score-System, sondern nach einem vereinfachten Prinzip: bei einer Kalzifizierung wurde der Wert 1 vergeben, bei nicht vorhandener Kalzifizierung der Wert 0. Diese Werte gingen nicht in CP_{Summe} mit ein, sondern wurden separat behandelt.

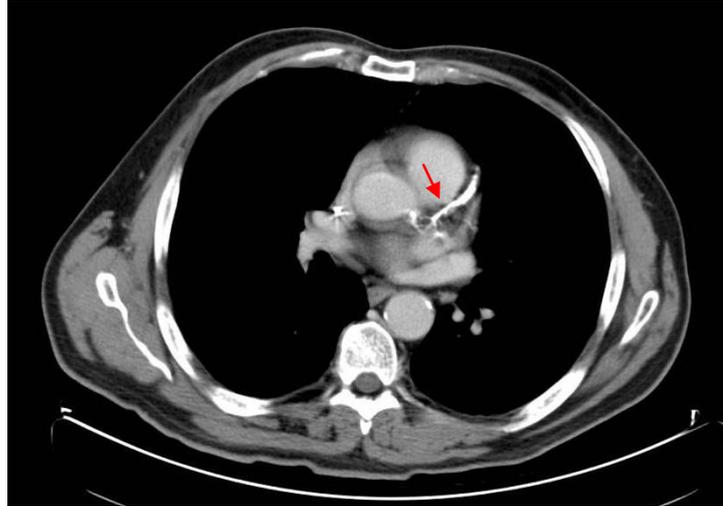


Abbildung 11: Beispiel für eine verkalkte linke Koronararterie, die mit dem Wert 1 ausgezeichnet wurde.

Außerdem wurde in den CT-Aufnahmen das perikardiale Fettvolumen gemessen. Das perikardiale Fettvolumen definiert sich als das epikardiale und das parakardiale Fett. Mit einem Programm zur Volumenanalyse der Auswertesoftware (Leonardo, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) konnte das perikardiale Fettvolumen über die Platzierung von durchschnittlich 4 ROIs zwischen dem Abgang der linken Koronararterie und der Herzspitze ermittelt werden. Die Angaben erfolgten in Kubikzentimetern (cm^3).

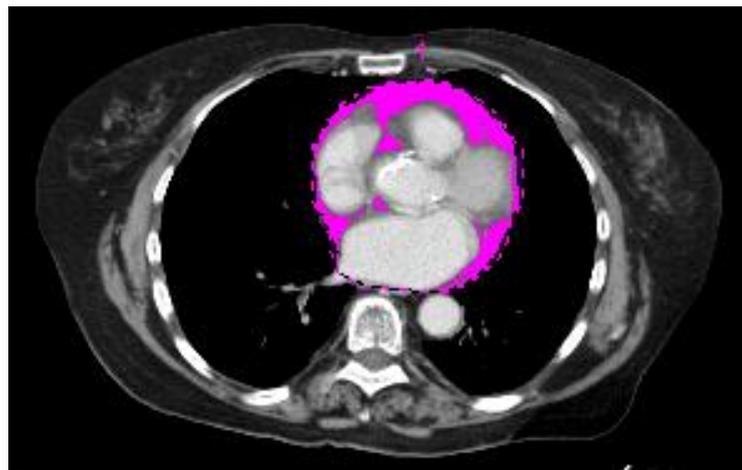
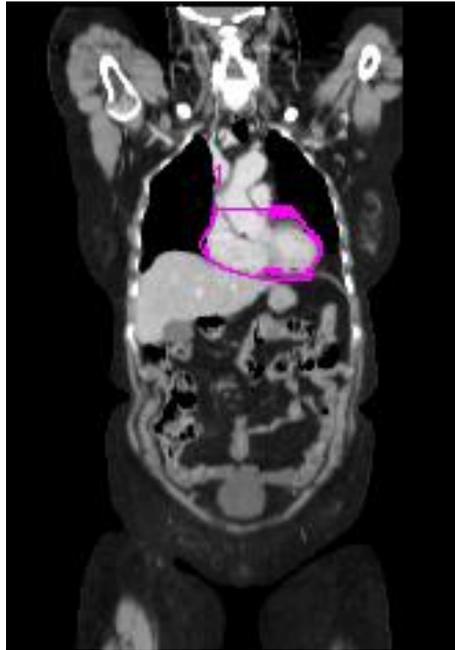


Abbildung 12: Beispiele für die Messung des perikardialen Fettgewebes.

Um die Reproduzierbarkeit aller Messungen nachzuweisen, wurden bei beiden Studien bei jeweils zehn Patienten alle Messungen nach einigen Wochen sowohl durch denselben Auswerter als auch durch einen zweiten, unabhängigen Auswerter wiederholt.

3.3 Assoziation des vaskulären FDG-Uptakes mit kardio- oder cerebrovaskulären Ereignissen

3.3.1 Patientenkollektiv

3.3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Am Standort Großhadern des Klinikums der LMU wurden zwischen August 2004 und August 2007 4347 PET/CT-Untersuchungen durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen ein Ganzkörper-PET/CT-Scan auf Grund einer vermuteten oder manifesten Krebserkrankung durchgeführt wurde. Patienten, bei denen die PET/CT nicht mindestens vom Schädel bis zur Mitte der Oberschenkel, sondern nur eine Teilkörperaufnahme angefertigt wurde, wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine vorliegende Vaskulitis, die Infektion einer Totalendoprothese (TEP), Fieber unklarer Genese, das Vorliegen eines Abszesses, einer Sepsis oder anderer Krankheiten entzündlicher Genese. Erhielt ein Patient vor oder während der PET/CT eine Kortikosteroidmedikation, wurde dieser ebenfalls ausgeschlossen. Außerdem galt auch eine bekannte koronare Herzerkrankung (KHK), definiert als vor der PET/CT aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse oder signifikanten Koronarstenosen in der Koronarangiographie als Ausschlussgrund.

3.3.1.2 Follow-Up

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass in einem asymptomatischen Patientenkollektiv ohne vorbekannte KHK weniger als 1% pro Jahr ein schweres kardio- oder cerebrovaskuläres Ereignis erleiden. Anhand dieser Annahme wurde zu Beginn der Studie eine Poweranalyse im Sinne einer Fallzahlschätzung durchgeführt. Bei einer Fallzahlschätzung wird die Anzahl der Personen berechnet, die in einer Stichprobe enthalten sein müssen, um die nötige Validität zu erreichen. Es zeigte sich, dass eine Stichprobe, also eine Patientenzahl von 1000, für die nötigen statistischen Analysen ausreichend war.

Im Rahmen von Telefoninterviews wurde daher das Auftreten kardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse von insgesamt 932 Patienten mittels Telefoninterviews abgefragt. Die Informationen wurden entweder vom Patienten oder im Falle seines Todes von Angehörigen in Erfahrung gebracht. 279 dieser Patienten waren laut Aussage der Angehörigen inzwischen an ihrer Krebserkrankung verstorben. 653 Patienten konnten persönlich erreicht werden. Stellte sich während des Interviews heraus, dass ein Patient die

Einschlusskriterien nicht erfüllte, wurde das Interview abgebrochen. Eine Absprache mit der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München erfolgte, eine schriftliche Genehmigung war bezüglich der telefonischen Interviews nicht notwendig.

Das Interview eines Patienten nahm durchschnittlich ungefähr drei Minuten in Anspruch. Zu Beginn wurde der Patient kurz über Sinn und Zweck des Anrufes aufgeklärt und gefragt, ob er sich bereit erkläre, an der Befragung teilzunehmen. Nach seiner Einwilligung begann das Interview. Folgenden Risikofaktoren für Atherosklerose wurden erhoben: Nikotinkonsum (Dauer in Jahren und die Menge in Schachteln), Diabetes (Jahr der Erstmanifestation, diätetische oder medikamentöse Behandlung, Insulin), arterielle Hypertonie (Medikation), Hypercholesterinämie (Statin-Medikation, Dosierung) und Familienanamnese. Darüber hinaus wurde eine Medikamentenanamnese durchgeführt und erkundet, ob zu dieser Zeit, oder in welchem Zeitraum bisher, Chemotherapien durchgeführt worden waren. Des Weiteren wurde der Zeitpunkt folgender stattgehabter kardio- oder cerebrovasculäres Ereignisse dokumentiert: Herztod, Myokardinfarkt, frühere koronare Revaskularisationsmaßnahmen oder Apoplex. Bei kardiovaskulären Ereignissen vor der PET/CT wurde von einer bekannten KHK ausgegangen und der Patient aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Am Ende des Interviews wurden Gewicht und Größe zum Zeitpunkt der PET/CT erfragt.

3.4 Assoziation des vaskulären Cholin-Uptakes mit kardio- und cerebrovaskulären Risikofaktoren

3.4.1 Patientenkollektiv

3.4.1.1 Ein-und Ausschlusskriterien

Von August 2004 bis Februar 2008 wurden im nuklearmedizinischen Institut des Klinikums Großhaderns 238 PET/CT mit dem Tracer Cholin angefertigt. Die Aufnahmen wurden ausnahmslos im Rahmen der Diagnostik oder Therapiekontrolle eines Prostatakarzinoms gemacht. Bis November 2006 handelte es sich um C11-Cholin, ab November 2006 wurden F-18-Fluorcholin und F-18-Fluormethylcholin benutzt. Aus diesem Grund standen 74 C-11-Cholin-PET/CT, 102 F-18-FCH-PET/CT und 62 F-18-FMCH-PET/CT zur Verfügung. Ausschlusskriterium war eine potentielle Kortikosteroidmedikation zum Zeitpunkt der PET/CT.

3.4.1.2 Follow-Up

Mittels Telefoninterviews wurde das Follow-Up beginnend im August 2004 erhoben. Insgesamt konnte aus dem Cholinkollektiv bei 69 Personen das Risikofaktorenprofil erhoben werden.

Inhalt und Durchführung der Telefoninterviews gestaltete sich identisch zur F-18-FDG-Studie. Aufgrund der deutlich geringeren Patientenzahl hatte nur ein Patient zwischen dem Zeitpunkt der PET/CT und dem Zeitpunkt des Telefoninterviews ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Die PET/CT aller 69 interviewten Patienten wurden ausgewertet.

3.5 Statistische Analysen

Zur Durchführung der statistischen Analysen wurden SAS (Version 9.1 für PC; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und SPSS (Version 16 für Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

Von kategorischen Variablen wird die absolute und relative Häufigkeit dargestellt, wohingegen bei kontinuierlichen Variablen Durchschnittswert und Standardabweichung genannt werden. Ausnahmen bilden das Alter und die Follow-Up-Zeit, bei diesen Werten wird jeweils der Median und in Klammern der Wert der 1. und 3. Quartile angegeben. Um Vergleiche zwischen verschiedenen Gruppen anzustellen, wurde für parametrische Daten der ungepaarte T-Test verwendet, für nicht parametrische Daten der Mann-Whitney-U-Test. Wenn nötig wurden der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Fisher-Test verwendet, um die Signifikanz der Unterschiede zwischen verschiedenen Größenverhältnissen festzustellen. Bei P -Werten $<0,05$ wurde von einer Signifikanz ausgegangen.

Das Datum der PET/CT wurde bei jedem teilnehmenden Patienten als Ausgangszeitpunkt für das Follow-Up herangezogen, das Ende des Follow-Ups definierte sich entweder als das Datum eines kardio- oder cerebrovaskulären Ereignisses, oder als das Datum des Telefoninterviews.

Im F-18-FDG-Kollektiv erlitten 15 Patienten während einer durchschnittlichen Follow-Up-Zeit von 24 Monaten ein Ereignis. Die PET/CT-Aufnahmen dieser 15 Patienten, die im Folgenden als Ereignisgruppe bezeichnet werden, wurden ausgewertet. Die Kontrollgruppe bestand somit aus 638 Patienten, die PET/CT-Aufnahmen der Hälfte dieser Patienten wurden ausgewertet, was in der statistischen Analyse um den Faktor 2 korrigiert wurde. Um ein repräsentatives Spektrum an Patienten zu erhalten, wurde mit den Auswertungen bei den PET/CTs begonnen, die im August 2004 durchgeführt worden waren und, dem chronologischen Verlauf folgend, jede zweite Aufnahme ausgewertet. Insgesamt konnten inklusive der PET/CT der Ereignisgruppe 334 Auswertungen für die statistischen Berechnungen verwendet werden. Die Berechnung der Größe der Kontrollgruppe wurde unter der Annahme durchgeführt, dass der Unterschied des TBR_{mean} zwischen der Ereignisgruppe und der Kontrollgruppe 0,3 war, die Standardabweichung 0,4 und die statistische Power 0,8. Das resultiert in einer Größe der Kontrollgruppe von 319. Um jegliche Überschätzung der Hazardraten wegen der Reduktion der Kontrollgruppe und der fehlenden Reduktion der Ereignisgruppe zu vermeiden, wurde im Cox-Regressions-Modell die Kontrollgruppe um den Faktor 2 korrigiert.

Das Cox-Regressions-Modell wurde verwendet, um Hazardraten für TBR_{mean} , CP_{Summe} und das Vorhandensein etablierter Risikofaktoren abzuschätzen und um 95%-Konfidenzintervalle für TBR_{mean} , CP_{Summe} und das Vorhandensein etablierter Risikofaktoren anzugeben. Durch mehrfache Abschätzungen der Schwellenwerte wurden folgende Werte gewählt: $TBR_{\text{mean}} < 1,7$ und $\geq 1,7$, $CP_{\text{Summe}} < 15$ und ≥ 15 .

Zur Abschätzung der Überlebenszeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde von der Kaplan-Meier-Methode Gebrauch gemacht. Anhand der Schwellenwerte von TBR_{mean} und CP_{Summe} wurden die Unterschiede in der ereignisfreien Überlebenszeit aufgezeigt. Zur Veranschaulichung wurden die Überlebensraten in Abhängigkeit von der Zeit graphisch in einer Kurve dargestellt.

Bei der statistischen Auswertung der TBR-Werte der linken Koronararterie (TBR_{LCA}) wurden die Patienten je nach ihren TBR_{LCA} -Werten in Tertilen unterteilt. Für Vergleiche zwischen Patienten wurde für parametrische Daten der ungepaarte T-Test, für nicht parametrische Daten der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman wurde benutzt, um TBR_{LCA} , CP_{Summe} und PFV mit Alter, BMI (Body Mass Index) und dem Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren zu korrelieren. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson diente zur Darstellung der Beziehung zwischen TBR_{mean} bzw. CP_{Summe} mit den kardiovaskulären Risikofaktoren.

Um die Reproduzierbarkeit der Messungen durch denselben Auswerter bei einem zweiten Messdurchgang und durch einen zweiten Auswerter zu überprüfen, wurden Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) mit 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Prinzipiell werden ICCs mit Werten von $>0,8$ als Zeichen hervorragender Reproduzierbarkeit angesehen [55].

Zur statistischen Auswertung der Daten, die in den C-11-Cholin-, F18-FCH- und F18-FMCH-PET/CTs gemessen wurden, wurden als statistische Tests der ungepaarte T-Test, der Mann-Whitney-U-Test und der Chi-Quadrat-Test nach denselben Voraussetzungen wie oben beschrieben verwendet. Von Signifikanz wurde auch hier bei $P < 0,05$ ausgegangen.

4. Ergebnisse

4.1 Assoziation des vaskulären FDG-Uptakes mit kardio- oder cerebrovaskulären Ereignissen

4.1.1 Zusammensetzung und Charakteristika des Patientenkollektivs

Im Rahmen des Follow-Ups gaben 24 der befragten Patienten an, in der Zeit zwischen ihrem PET/CT und dem Zeitpunkt des Telefoninterviews ein kardiovaskuläres oder ein cerebrovaskuläres Ereignis erlitten zu haben, neun dieser Patienten mussten ausgeschlossen werden. Bei 5 der 9 Patienten war die PET/CT Untersuchung wegen einer floriden Infektion durchgeführt wurden, bei 2 Patienten lagen ausschließlich Aufnahmen der unteren Extremität vor, bei einem Patienten wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Chemotherapie durchgeführt und bei einem anderen Patienten lag eine akute Vaskulitis vor.

Die übrigen 15 Patienten wurden eingeschlossen. Diese Gruppe bestand aus 10 Männern (66,7%) und 5 Frauen (33,3%) mit einem mittleren Lebensalter von 66 Jahren (55; 71,5), welche 10 kardiale und 5 cerebrale Ereignisse während eines mittleren Follow-Ups von 27 Monaten erlitten. Diese Patienten wurden als Ereignisgruppe definiert.

Als Kontrollkollektiv wurden 319 Patienten, 123 Männer (38,6%) und 196 Frauen (61,4%) herangezogen (siehe Statistikteil). Das mittlere Alter der Kontrollgruppe betrug 59 Jahre (48; 66), der mittlere Follow-Up Zeitraum 30 Monate.

Sowohl die Zahl der männlichen Patienten als auch das Alter der Patienten waren in der Ereignisgruppe signifikant höher (Tabelle 2). Weitere signifikante Unterschiede gab es für das Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus, an Hypertonie litten 60/319 (18,8%) im Gegensatz zu 11/15 (73,3%). Die Prävalenz der Hypertonie in der Ereignisgruppe war signifikant höher. Eine Hypercholesterinämie war bei 57/319 (17,9%) vorhanden, dem gegenüber standen 3/15 (20,0%). Die Zahl der Raucher betrug 30/319 (9,4%) und 4/15 (26,7%), dieser Unterschied zeigte knapp keine statistische Signifikanz ($P= 0,054$). Ein Diabetes mellitus lag in 15/319 (4,7%) und in 1/15 (6,7%) der Fälle vor. Zur Verdeutlichung und zur Darstellung weiterer Risikofaktoren dient Tabelle 2, Abbildung 13 und Abbildung 14.

Parameter	Kontrollgruppe (n=319)	Ereignisgruppe (n=15)	P
Mittleres Alter (Jahre)	59 ± (48; 66)	66 ± (55; 71,5)	<0,05
Männer	123 (38,6 %)	10 (66,7%)	<0.05
BMI	25,2 ± 4.6 (15; 48)	25,8 ± 5,6 (17; 35)	n.s.
Hypertonie	60 (18,8 %)	11 (73,3%)	<0.05
Hypercholesterinämie	57 (17,9 %)	3 (20%)	n.s.
Raucher	30 (9,4 %)	4 (26,7%)	n.s.
Diabetes mellitus	15 (4,7 %)	1 (6,7%)	n.s.
Positive Familienanamnese	76 (25,2 %)	5 (33,3%)	n.s.
Statintherapie (aktuell)	14 (4,4 %)	1 (6,7%)	n.s.
Chemotherapie (aktuell)	43 (13,5 %)	2 (13,3%)	n.s.

Tabelle 2: Basisdaten des FDG-Kollektivs.

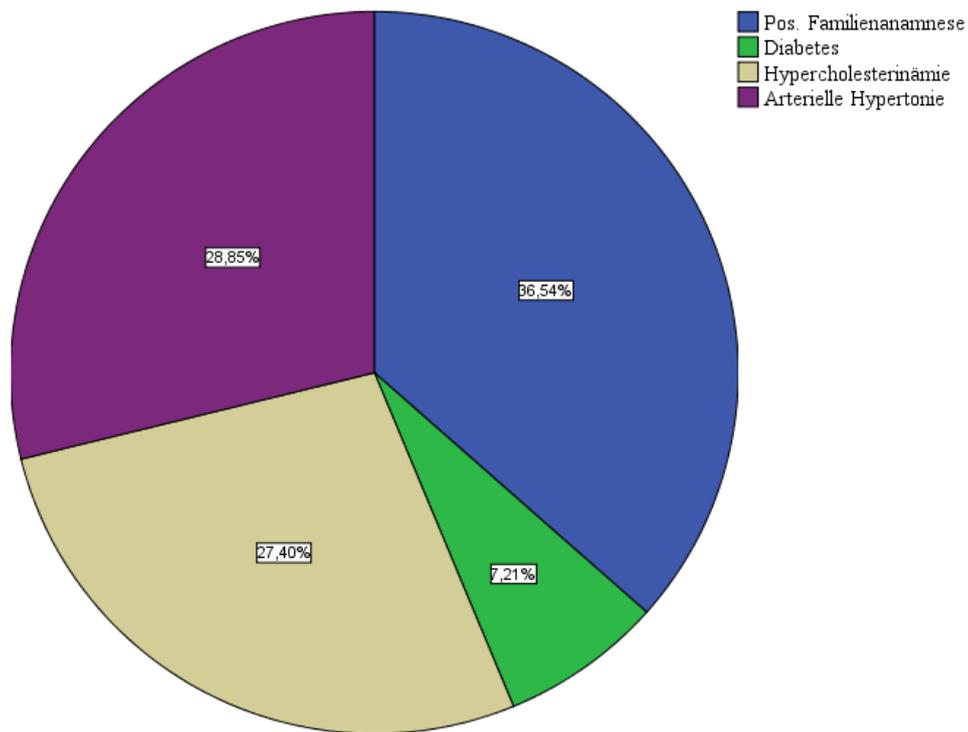


Abbildung 13: Verteilung bestimmter Risikofaktoren in der Kontrollgruppe.

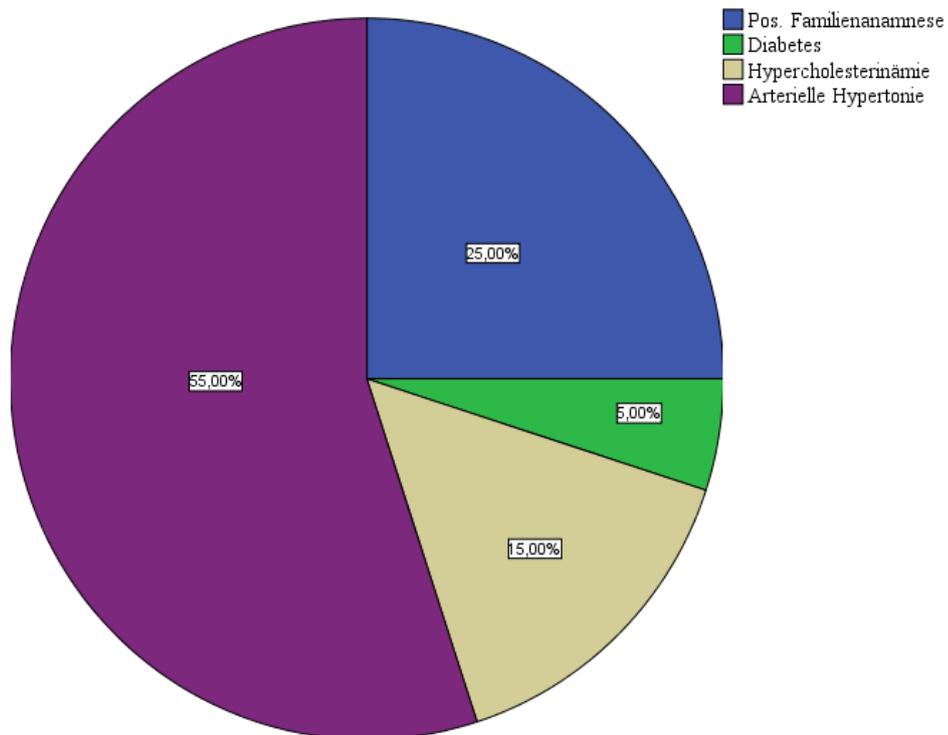


Abbildung 14: Verteilung bestimmter Risikofaktoren in der Ereignisgruppe.

4.1.2 Ergebnisse der FDG-PET/CT

Exklusive der Messungen in den Koronarien wurden bei den 334 Patienten insgesamt 2672 arterielle Gefäßsegmente gemessen, ausgewertet und mit in die statistische Analyse einbezogen. Auf die Koronarmessungen wird im Verlauf gesondert eingegangen. 319 der 334 Patienten bekamen eine PET/CT mit Kontrastmittelapplikation. 15 Patienten erhielten eine Low-Dose-PET/CT. Beim Vergleich der SUV-Werte der CT-Gruppen mit und ohne Kontrastmittelapplikation ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen ($SUV_{\text{mean}} 1,15 \pm 0,27$ vs. $1,18 \pm 0,20$; $P = \text{n.s.}$).

28 von 334 Patienten (8,4%) zeigten eine $TBR_{\text{mean}} \geq 1,7$ und 28 Patienten (8,4%) zeigten eine $CP_{\text{Summe}} \geq 15$. 7 Patienten wiesen sowohl eine $TBR_{\text{mean}} \geq 1,7$ als auch eine $CP_{\text{Summe}} \geq 15$ auf. Im Folgenden sind alle Werte als TBR-Werte angegeben, welche aus den SUV-Werten nach Korrektur um den Bloodpool entstanden. Die höchsten TBR-Werte ließen sich in der Aorta abdominalis ($1,57 \pm 0,35$), der Aorta descendens ($1,51 \pm 0,44$) und im Aortenbogen ($1,50 \pm 0,44$) nachweisen. Die geringsten TBR-Werte fanden sich dagegen in den Iliakalgefäßen ($1,21 \pm 0,31$) und in den Carotiden ($1,23 \pm 0,27$). CP_{Summe} erreichte in der Aorta abdominalis die höchsten Werte ($1,6 \pm 1,6$), auch die Werte in den Iliakalgefäßen waren hoch ($0,9 \pm 1,4$), in der Aorta ascendens war CP_{Summe} am geringsten ($0,1 \pm 0,5$).

Die TBR- und die CP-Werte korrelierten im Aortenbogen ($r = ,127$; $P < 0,05$), in der Aorta descendens ($r = ,144$; $P < 0,01$), in der Aorta abdominalis ($r = ,112$; $P < 0,05$) und in den Carotiden ($r = ,153$; $P < 0,01$) hoch signifikant. Zwischen den TBR- und den CP-Werten der Iliakalgefäße fand sich keine signifikante Korrelation.

Die Berechnung der ICCs ergab eine hervorragende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sowohl bei zweimaliger Auswertung durch dieselbe Person, als auch bei Auswertung durch eine zweite Person. Die ICCs für den ersten Fall betragen 0,84 (95% KI 0,48-0,96) für die TBR- Werte und 0,99 (95% KI 0,96-0,99) für die CP-Werte. Die ICCs im zweiten Fall lagen für die TBR-Werte bei 0,80 (95% KI 0,38-0,95) und für die CP-Werte bei 0,98 (95% KI 0,94-0,99).

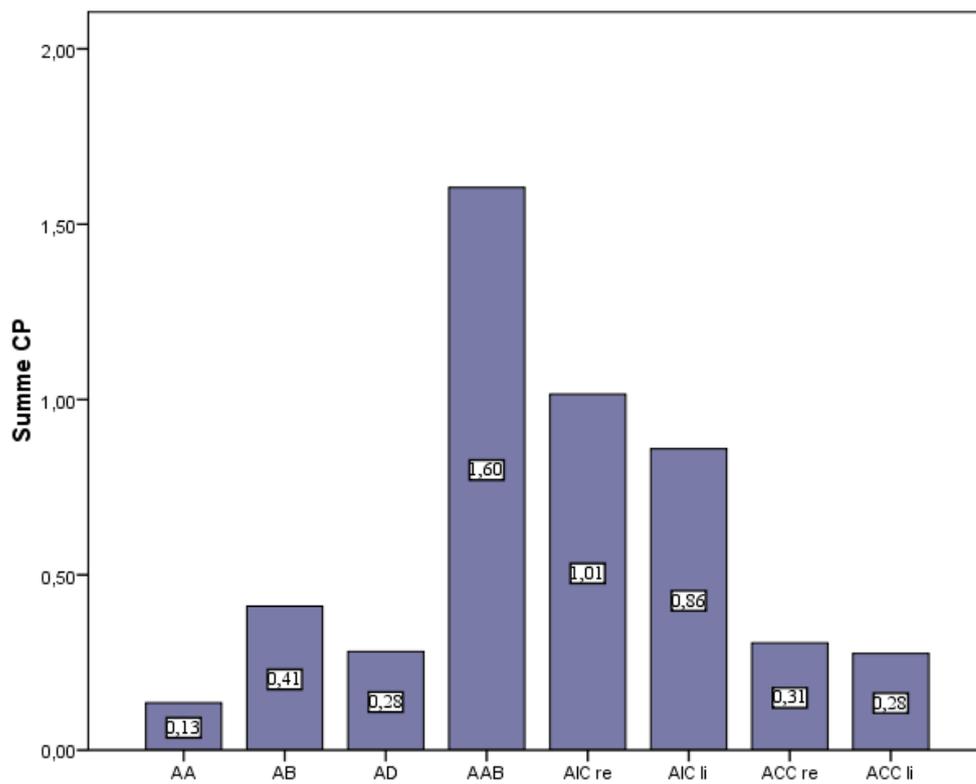
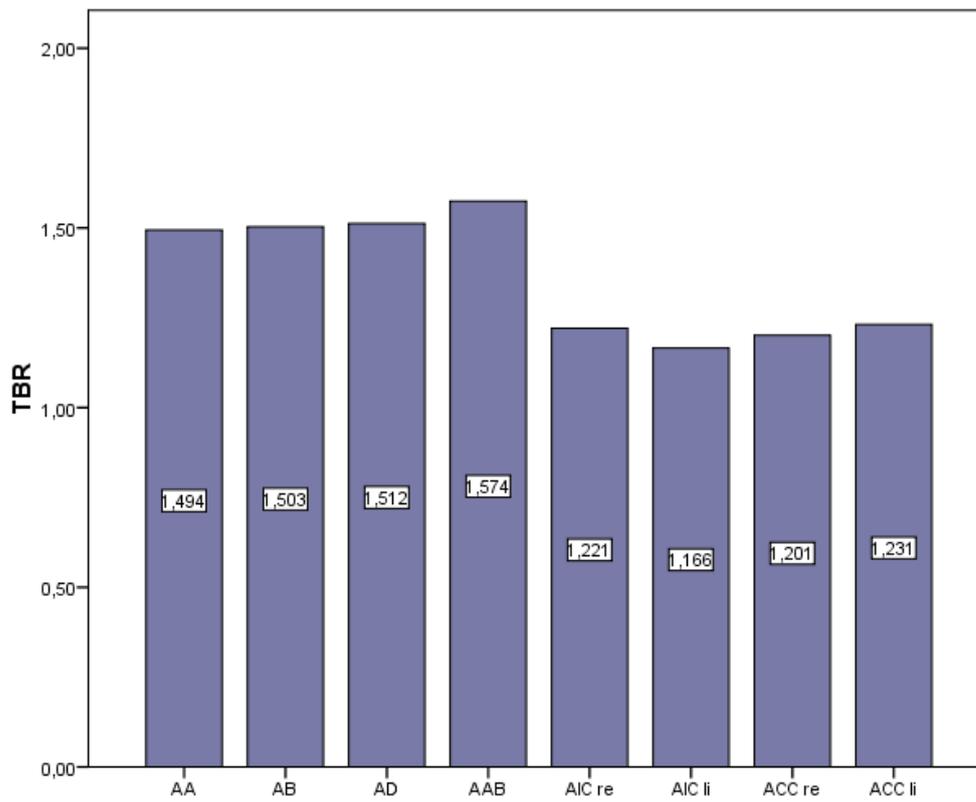


Abbildung 15: Darstellung von TBR_{mean} (Target to blood pool ratio) und CP_{Summe} (Summe der kalzifizierten Plaques) der einzelnen GefäÙe

4.1.3 Korrelation der Basisdaten

Es stellte sich die Frage, in wie weit TBR_{mean} und CP_{Summe} mit den verschiedenen Risikofaktoren korrelierten, daher wurden all diese Parameter über Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson verglichen. Es stellte sich heraus, dass TBR_{mean} und CP_{Summe} signifikant miteinander korrelierten ($r = ,187$; $P < 0,001$). CP_{Summe} korrelierte außerdem mit dem Alter, dem männlichen Geschlecht und allen weiteren üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren, außer mit der Hypercholesterinämie. TBR_{mean} korrelierte ebenfalls signifikant mit dem Alter, dem männlichen Geschlecht und mit der Hypertonie. Beide Werte korrelierten signifikant mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nach der PET/CT. Zur Verdeutlichung dieser Vergleiche dient Tabelle 3.

	TBR_{mean}	CP_{Summe}
Alter	,234**	,496**
Ereignis nach PET/CT	,393**	,224**
Männlich	,109*	,226**
Hypertonie	,190**	,288**
Rauchen	n.s.	,166**
Diabetes	n.s.	,213**
Hypercholesterinämie	n.s.	n.s.
TBR_{mean}	1,000	,187**
CP_{Summe}		1,000

*Tabelle 3: Korrelation der Basisdaten mit TBR_{mean} (Target to blood pool ratio) und CP_{Summe} (Summe der kalzifizierten Plaques), angegeben ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson, * P<0,05; ** P<0,01.*

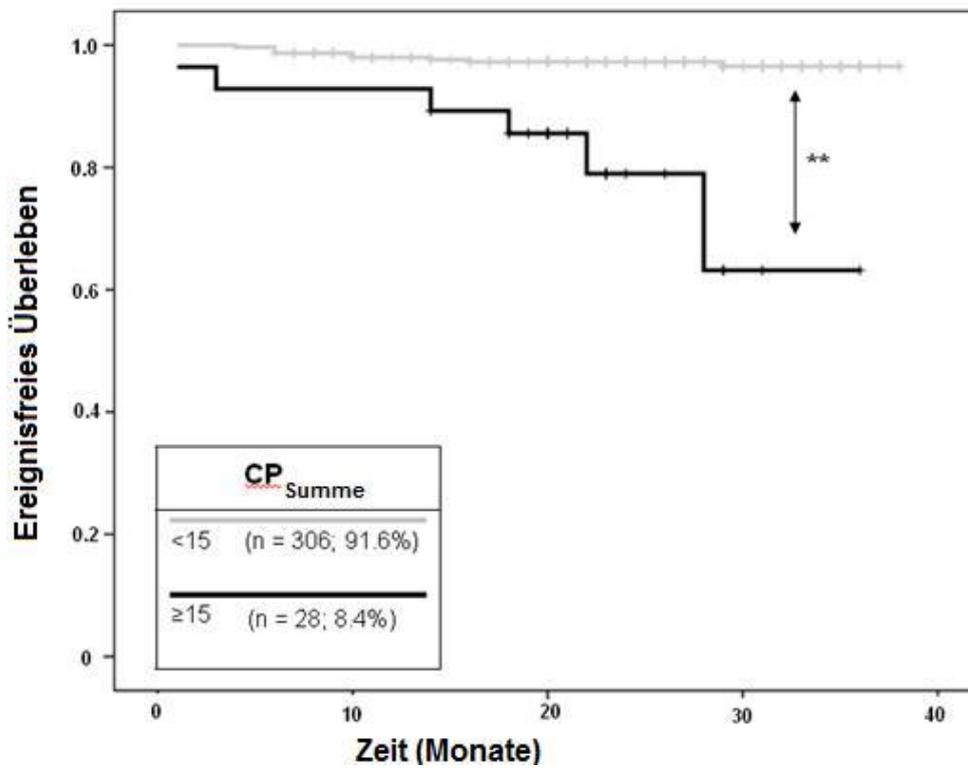
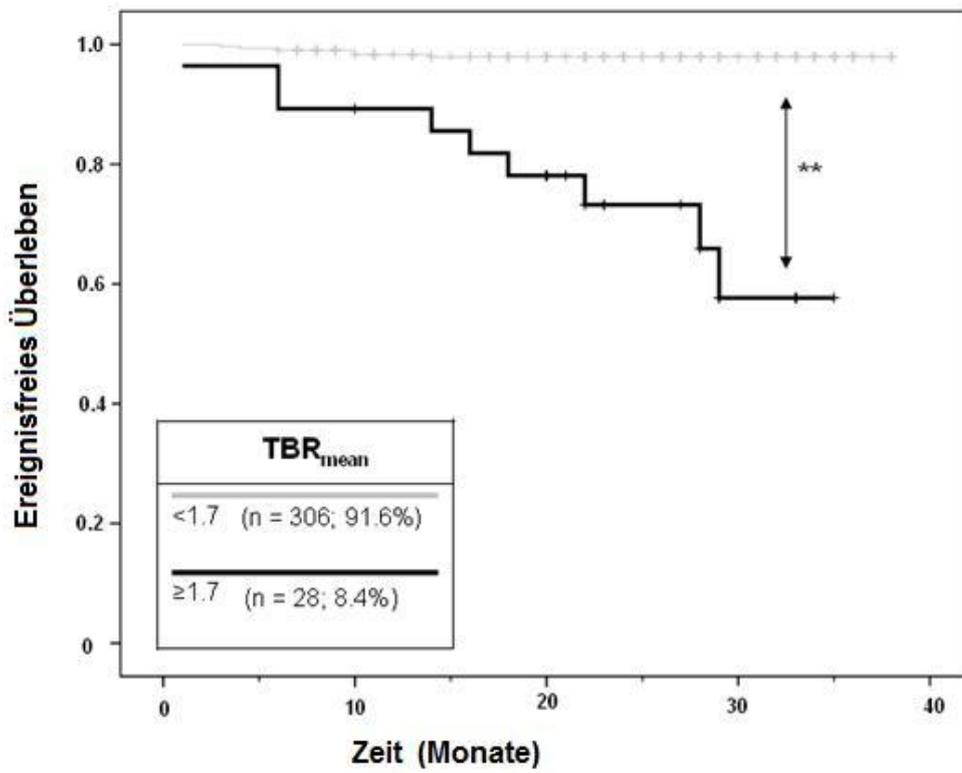
4.1.4 Analyse der PET/CT der Ereignisgruppe

Insgesamt trat bei 15 Patienten ein kardio- oder cerebrovasculäres Ereignis nach der PET-CT Untersuchung auf. Bei 7 Patienten wurden koronare Stents eingebracht, 3 Patienten erlitten einen Myokardinfarkt und 5 einen ischämischen Apoplex. Die TBR-Werte der 5 Patienten, die einen Apoplex erlitten hatten, waren in den Carotiden gegenüber den Patienten aus der Kontrollgruppe erhöht (rechte ACC: Apoplex Pat. vs. Kontrollgruppe $1,60 \pm 0,32$ vs. $1,18 \pm 0,25$; linke ACC: $1,64 \pm 0,17$ vs. $1,21 \pm 0,25$). Das deutet darauf hin, dass eine vermehrte Traceraufnahme in den Karotiden einem Apoplex vorausgehen kann.

Für alle weiteren Berechnungen wurden die 15 Patienten der Ereignisgruppe und die 319 Patienten der Kontrollgruppe als eine Einheit von 334 Patienten betrachtet. Ziel war es, herauszufinden, ob die Höhe von TBR_{mean} und CP_{Summe} prädiktiven Charakter hat, was das Auftreten kardio- oder cerebrovaskulärer Ereignisse angeht.

Insgesamt zeigten 28 Patienten eine TBR_{mean} von $\geq 1,7$, davon erlitten neun (32%) ein Ereignis. 306 Patienten zeigten eine $TBR_{\text{mean}} < 1,7$, aus dieser Gruppe trat bei 6 (2%) Personen ein Ereignis auf. In einer für TBR_{mean} kreierte Kaplan-Meier-Kurve, in der die Patienten nach einer TBR_{mean} von $\geq 1,7$ und $< 1,7$ unterteilt wurden, zeigte sich, dass Patienten mit einer TBR_{mean} von $\geq 1,7$ eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses hatten (Abbildung 16). Analoge Resultate ergeben sich in einer Kaplan-Meier-Kurve für CP_{Summe} mit einer Unterteilung der Patienten nach $CP_{\text{Summe}} \geq 15$ und < 15 , auch hier zeigen Patienten mit $CP_{\text{Summe}} \geq 15$ eine signifikant kürzere Überlebenszeit ohne Auftreten eines Ereignisses (Abbildung 16). Von 28 Patienten mit $CP_{\text{Summe}} \geq 15$ erlitten 6 (21%) ein kardio- oder cerebrovaskuläres Ereignis, von den 306 mit $CP_{\text{Summe}} < 15$ nur 9 (3%). Diese Befunde demonstrieren eine starke Assoziation zwischen erhöhten TBR_{mean} und CP_{Summe} und dem Auftreten eines Ereignisses. Das höchste Risiko für ein zukünftiges Ereignis bestand bei einer vorliegenden Kombination aus $CP_{\text{Summe}} \geq 15$ und $TBR_{\text{mean}} \geq 1,7$ (Abbildung 16). 6 von 28 Patienten, deren $CP_{\text{Summe}} \geq 15$ war, erlitten während der Follow-up Zeit ein Ereignis. Diese Patienten zeigten signifikant höhere TBR-Werte ($1,78 \pm 0,47$) als Patienten, deren $CP_{\text{Summe}} \geq 15$ war und kein Ereignis erlitten ($TBR_{\text{mean}} = 1,43 \pm 0,42$; $P=0,014$). Des Weiteren erlitten 9 von 28 Patienten, deren $TBR_{\text{mean}} \geq 1,7$ war, ein Ereignis während der Follow-Up Zeit. Diese Patienten zeigten allerdings keine stark erhöhten CP_{Summe} -Werte, obschon eine Tendenz hin zu höheren Werten beobachtet werden konnte: der durchschnittliche CP_{Summe} lag bei den Patienten mit Ereignis bei $10,7 \pm 8,52$, bei Patienten ohne Ereignis lag er bei $5,7 \pm 6,70$, wobei der P -Wert $> 0,05$ war.

5 von 21 (24%) Patienten widerfuhr ein Ereignis bei $CP_{\text{Summe}} < 15$ und $TBR_{\text{mean}} \geq 1,7$. Dem gegenüber stehen nur 2 von 21 (9,5%) Patienten mit $CP_{\text{Summe}} \geq 15$ und $TBR_{\text{mean}} < 1,7$, welchen ein Ereignis widerfuhr. Bei den Patienten mit der Konstellation $CP_{\text{Summe}} \geq 15$ und $TBR_{\text{mean}} \geq 1,7$ trat bei 4 von 7 (57,1%) ein Ereignis auf. Patienten mit $TBR_{\text{mean}} \geq 1,7$ zeigten im Gegensatz zu Patienten mit $TBR_{\text{mean}} < 1,7$ unabhängig von CP_{Summe} ein signifikant häufigeres Auftreten von Ereignissen (Abbildung 16).



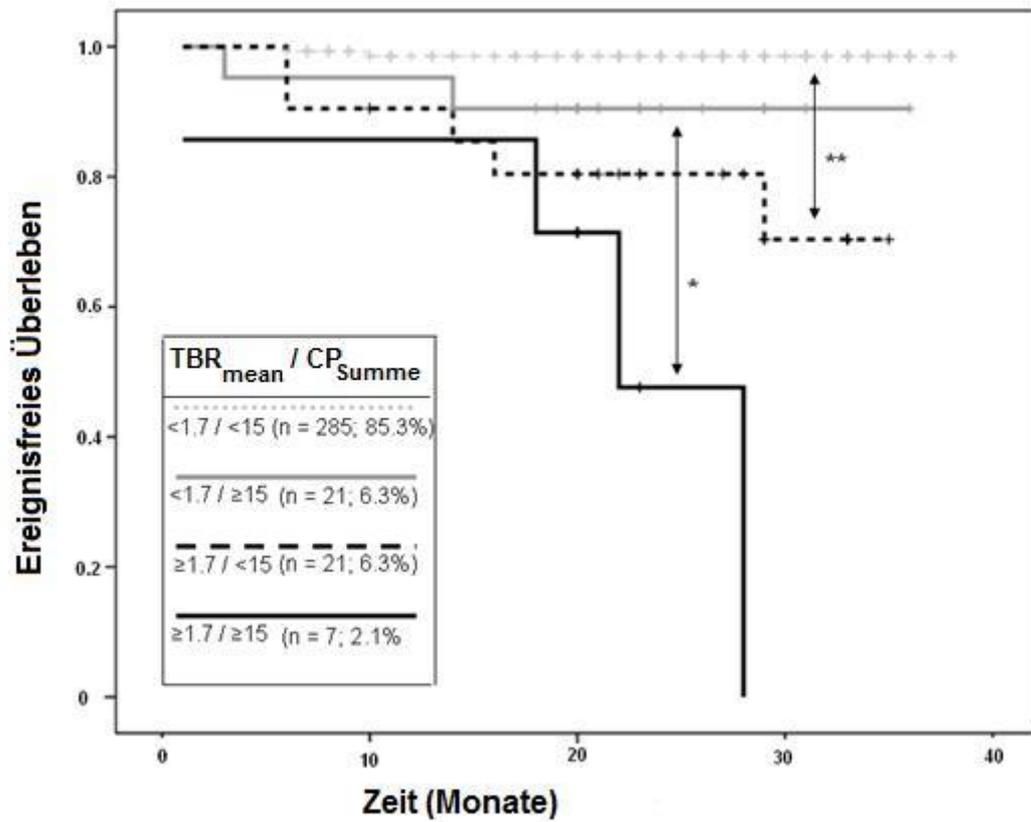


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve, Ereignisfreies Überleben; Durchschnittliche TBR-Werte (Target to blood pool ratio), Grenzwert $\geq 1,7$; CP_{Summe} (Summe der kalzifizierten Plaques) Grenzwert ≥ 15 ; Kombination der verschiedenen Konstellationen von TBR_{mean} und CP_{Summe} . * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$

Um festzustellen, ob TBR_{mean} und CP_{Summe} unabhängige Prädiktoren für das Auftreten kardio- und cerebrovaskulärer Ereignisse sind, wurde eine Analyse mit Hilfe des Cox-Regressions-Modells durchgeführt. Diese Analyse fiel in beiden Fällen positiv aus, sowohl TBR_{mean} (Hazardrate (HR) 14,144; $P < 0,001$) als auch CP_{Summe} (HR 3,560; $P = 0,025$) wurden als unabhängige Prädiktoren identifiziert.

Zukünftiges kardio- oder cerebrovasculäres Ereignis				
	Univariat		Multivariat	
	HR (95%-KI)	<i>P</i>	HR (95%-KI)	<i>P</i>
Alter (≥ 65 yrs)	2,181 (0,790 – 6,023)	0,132		n. s.
Geschlecht (m)	3,355 (1,144 – 9,804)	0,027		n. s.
KVRF (+)	12,130 (1,595 – 92,238)	0,016	8,711 (1,126 – 67,386)	0,038
$CP_{\text{Summe}} (\geq 15)$	9,200 (3,232 – 26,192)	$< 0,0001$	3,560 (1,171 – 10,821)	0,025
$TBR_{\text{mean}} (\geq 1.7)$	20,291 (7,214 – 57,071)	$< 0,0001$	14,144 (4,823 – 41,482)	$< 0,0001$

Tabelle 4: Regressionsmodell nach Cox, univariate und multivariate Analyse der Assoziation von klinischen Variablen, TBR_{mean} , CP_{Summe} und dem zukünftigen Auftreten kardio- oder cerebrovaskulärer Ereignisse. KVRF (+) = mindestens ein Risikofaktor wie positive Familienanamnese, Hypercholesterinämie, Diabetes, Hypertension oder Rauchen liegt vor.

Als weiterer Ansatz zur Identifizierung von Patienten, deren Risiko ein cerebro- oder kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden erhöht ist, wurde folgendes Konstrukt zu Hilfe genommen. Es wurde ein Grenze von $TBR \geq 1,7$ und $CP_{\text{Summe}} \geq 3$ für jedes Gefäßterritorium festgelegt. Alle Werte oberhalb der Grenze wurden als erhöhte FDG-Aufnahme bzw. ausgeprägte Kalklast angesehen. Lagen bei einem Individuum beide Werte, sowohl TBR als auch CP_{Summe} über der jeweiligen Grenze, wurde dieser Zustand als „proportional“ definiert. Lag einer der Werte über seiner Grenze und der andere Wert darunter, wurde dies als „disproportional“ definiert. Es zeigte sich, dass in der Ereignisgruppe wesentlich häufiger (62%) ein disproportionaler Verteilungsmuster hinsichtlich der FDG-Aufnahme

und der CP-Werte vorlag. In der Kontrollgruppe war der Anteil deutlich geringer (22%). Bei näherer Betrachtung der disproportionalen Verteilungsmuster wurde klar, dass Patienten, die ein Ereignis erlitten hatten und ein unverhältnismäßiges Verteilungsmuster aufwiesen, öfter (81%) erhöhte TBR-Werte und niedrige CP-Scores zeigten. In der Kontrollgruppe verhielt sich das in weniger Fällen (62%) auf diese Weise.

Abbildung 17 verdeutlicht diese Aussagen.

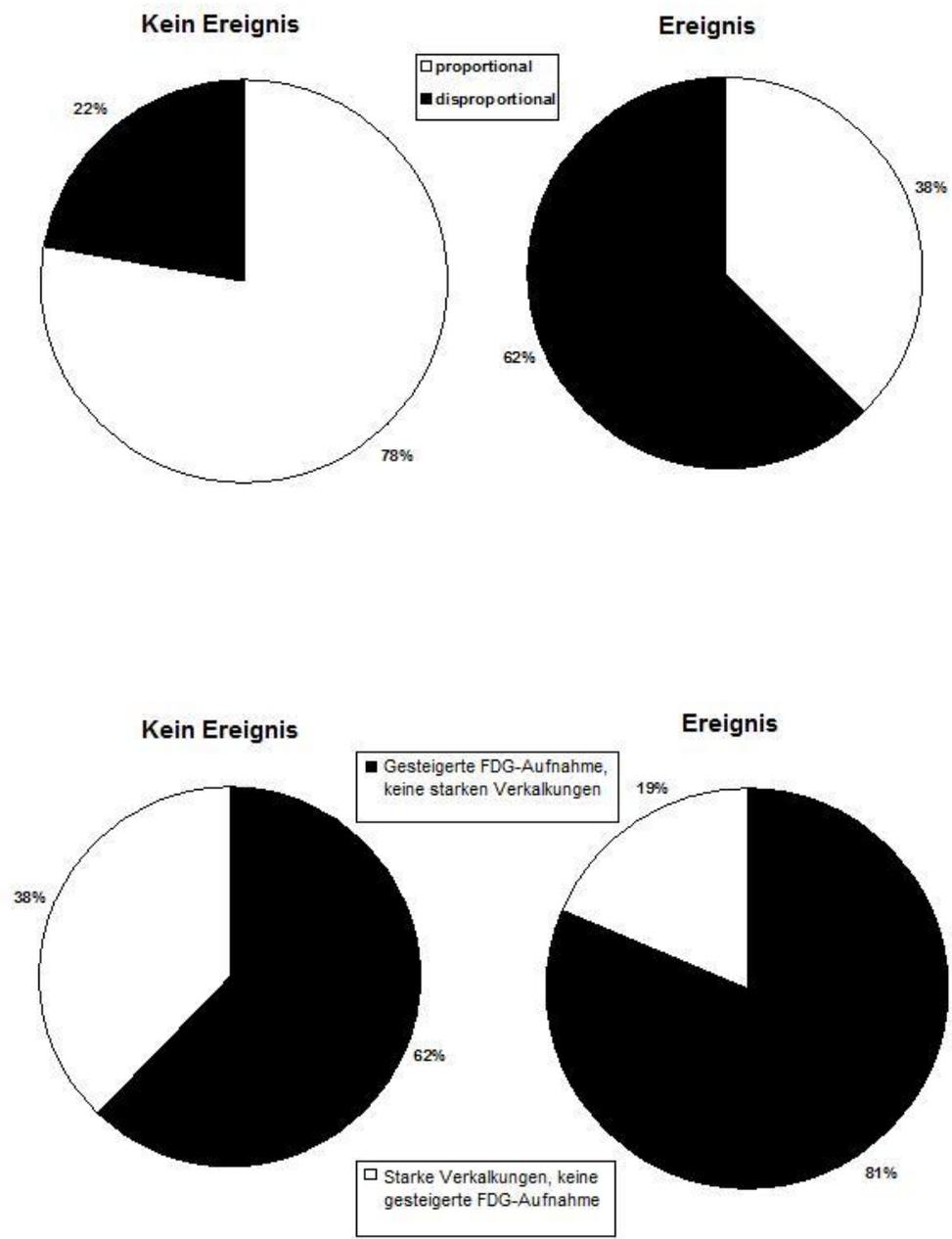


Abbildung 17: Verschiedene Verteilungsmuster der FDG-Aufnahme und der Last an kalzifizierten Plaques bei Patienten aus Ereignis- und Kontrollgruppe.

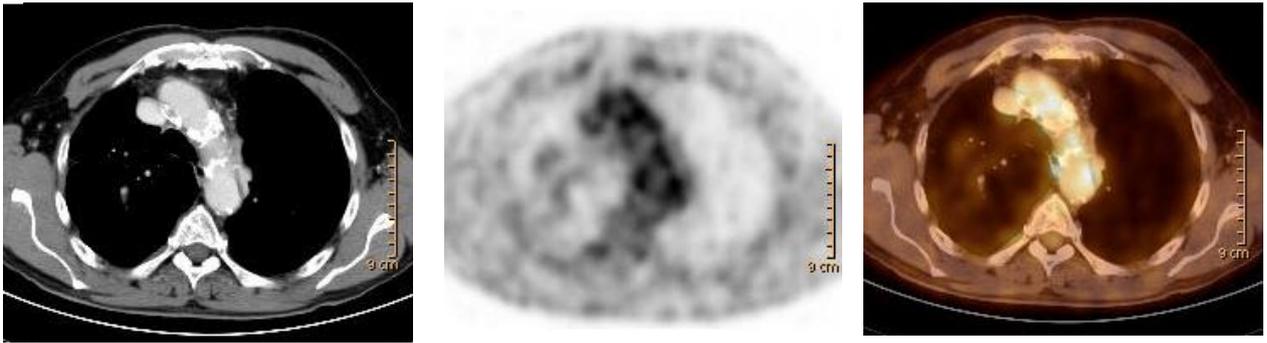


Abbildung 18: männl. Patient, 81 Jahre alt, signifikant erhöhte FDG-Aufnahme im Aortenbogen, (TBR_{AB} 1,78, TBR_{mean} 1,6, CP_{AB} 3, CP_{Summe} 21). 14 Monate später erlitt der Patient einen Myokardinfarkt.

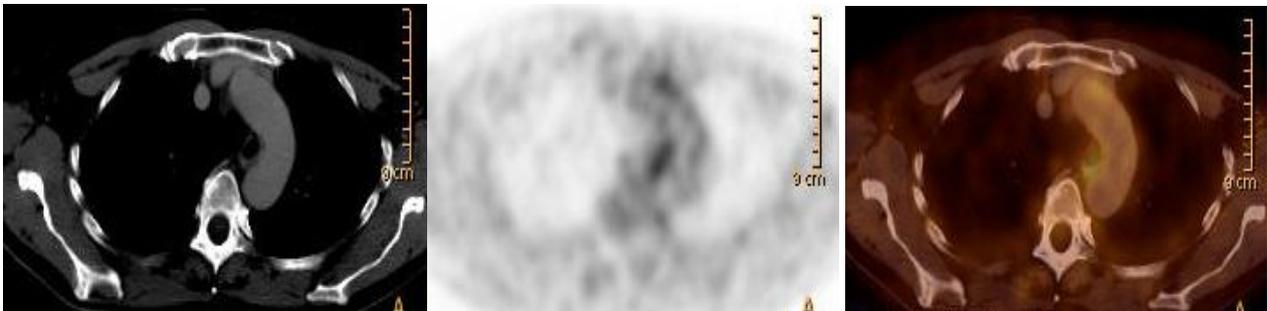


Abbildung 19: männl. Patient, 45 Jahre alt, der CP Score im Aortenbogen liegt bei 0 (CP_{Summe} 2), der TBR-Wert liegt allerdings bei 1,90 (TBR_{mean} 1,74), 14 Monate später erlitt der Patient einen Myokardinfarkt.



Abbildung 20: weibl. Patientin, 64 Jahre alt, der CP-Score in der Aorta abdominalis liegt bei 4 (CP_{Summe} 14), der TBR-Wert liegt bei 1,49 (TBR_{mean} 1,56), der Patientin war vor sechs Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis wiederfahren.

4.1.5 Ergebnisse der Messung der Koronarien

Dieser Unterpunkt befasst sich mit den Ergebnissen der SUV_{max} -Messungen in der linken Koronararterie. Die TBR-Werte der Koronarien wurden separat mit dem Vorhandensein von Kalzifizierungen in den Koronarien und mit den verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren korreliert. Bei 161 Patienten, bei denen die Messung des SUV_{max} in der linken Koronararterie möglich gewesen war, lag der TBR_{mean} bei $1,29 \pm 0,5$, der maximale TBR lag bei 2,42. Bei der Assoziation der TBR-Werte mit den Risikofaktoren konnten signifikante Korrelationen zwischen dem TBR der linken Koronararterie und Hypertonie ($R=0,18$; $P<0,05$), BMI ($R=0,19$; $P<0,05$), kalzifizierten Plaques ($R=0,36$; $P <0,001$) und perikardialen Fettvolumen ($P=0,20$; $P<0,05$) festgestellt werden. Korrelationen mit weiteren Risikofaktoren waren nicht signifikant.

Bei 73,9% der 161 Patienten fanden sich koronare kalzifizierte Plaques (KCP), bei 26,1% fehlten diese. Das Vorhandensein einer kalzifizierten Plaque in der linken Koronararterie korrelierte signifikant mit Alter, Geschlecht, BMI und allen kardiovaskulären Risikofaktoren außer der Hypercholesterinämie.

Das perikardiale Fettvolumen betrug im Durchschnitt $81,64 \text{ cm}^3$, der maximale Wert lag bei $256,38 \text{ cm}^3$, der minimale Wert bei $14,06 \text{ cm}^3$. Das perikardiale Fettvolumen zeigte Korrelationen mit Alter, Geschlecht und BMI und schwach signifikante Korrelationen mit der Anzahl der Risikofaktoren, Hypertonie, Diabetes und Hypercholesterinämie. Die Korrelation des perikardialen Fettvolumens mit dem Rauchen war nicht signifikant. Zur Verdeutlichung dieser Werte dient Tabelle 5.

	TBR LCA	CP	PFV
Alter	0,18*	0,57**	0,41**
Geschlecht	n.s.	0,22**	0,46**
BMI	0,19*	n.s.	0,50**
Anzahl RF	0,27**	0,37**	0,31**
KHK	0,19*	0,22**	n.s.
Hypertension	0,18*	0,18*	0,22**
Rauchen	n.s.	0,23*	n.s.
Diabetes	n.s.	0,22**	0,24**
Hypercholesterämie	n.s.	n.s.	0,19*
TBR		0,36**	0,20**
KCP	0,36**		0,40**
PFV	0,20**	0,40**	

*Tabelle 5: Korrelation der Basisdaten mit dem TBR_{LCA} (Target to blood pool ratio der linken Koronararterie (LCA)), den KCP (kalzifizierte Plaques der linken Koronararterie) und mit dem PFV (perikardialen Fettvolumen). Angegeben ist der Korrelationskoeffizient nach Spearman, * P<0,05; ** P<0,01.*

Zur Durchführung weiterer Analysen wurden die Patienten nach ihren TBR_{LCA}-Werten in Tertile unterteilt, das untere Tertil reichte von 0,42 bis 1,21, das mittlere Tertil von 1,22 bis 1,43 und das obere Tertil von 1,44 bis 2,42. Abbildung 21 zeigt das Ausmaß von perikardialem Fettvolumen, Kalzifizierung der LCA, BMI, Alter und das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren in den Tertilen. Patienten, deren Werte im oberen Tertil lagen, hatten im Gegensatz zu Patienten, deren Werte im unteren Tertil lagen, eine größere Last an kalzifizierten Plaques und ein größeres perikardiales Fettvolumen. Außerdem waren sie älter und zeigten ein vermehrtes Vorhandensein von Hypertonie (9,1 vs. 3,5; $P < 0,001$ für KCP; $92,2 \text{ mm}^3$ vs. $71,5 \text{ mm}^3$; $P < 0,05$ für PFV; $62,6$ vs. $57,2$; $P < 0,05$ für das Alter und $35,2\%$ vs. $16,7\%$; $P < 0,05$ für Hypertonie). Beim Vergleich des

oberen Tertils mit dem mittleren stellte sich heraus, dass auch hier die Patienten des oberen Tertils eine größere Last an kalzifizierten Plaques hatten und älter waren (9,1 vs. 5,1; $P = 0,001$ für KKP und 62,6 vs. 56,9; $P < 0,05$ für das Alter).

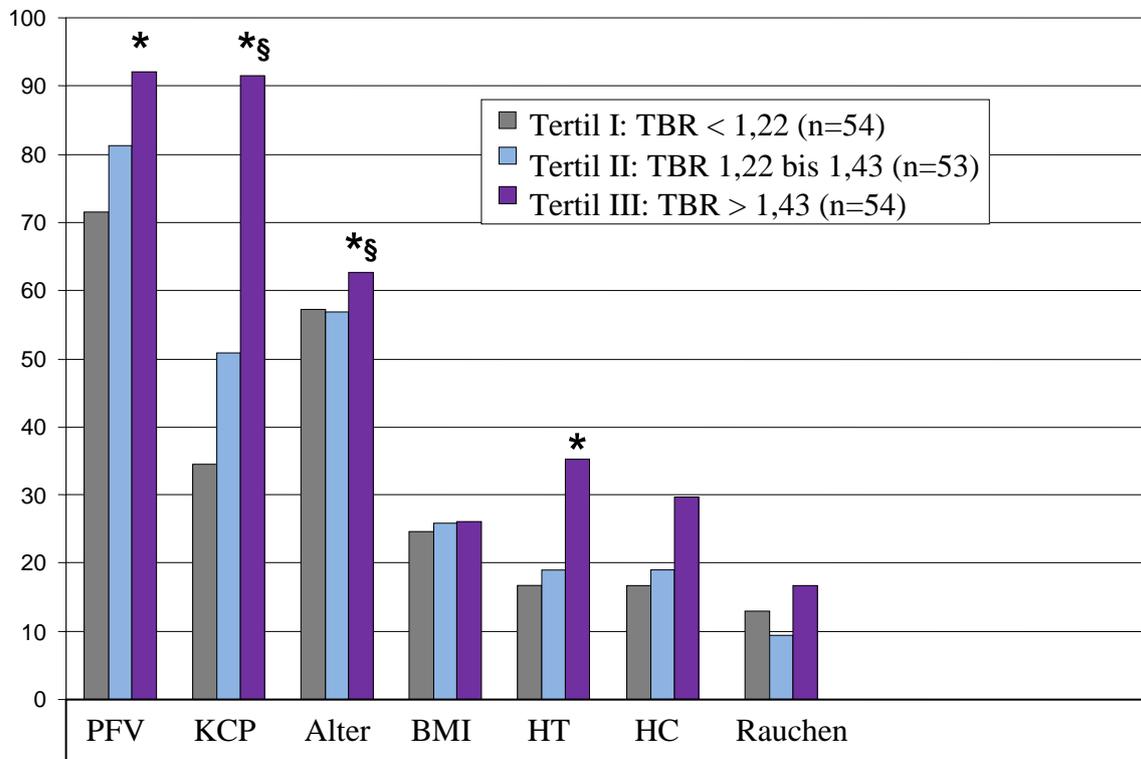


Abbildung 21: Darstellung der in Tertile unterteilten TBR (Target to blood pool ratio)-Werte der linken Koronararterie bezüglich des perikardialen Fettvolumens in ml, der Last an kalzifizierten Plaques, dem Alter in Jahren, dem BMI (Body mass index) und dem Vorhandensein von HT (Hypertonie), HC (Hypercholesterinämie) und dem prozentualen Raucheranteil. * $P < 0,05$ vs. Tertil I, § $P < 0,05$ vs. Tertil II.

4.2 Assoziation des vaskulären Cholin-Uptakes mit kardio- oder cerebrovaskulären Ereignissen

4.2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Das gesamte Cholin-Kollektiv bestand aus 69 männlichen Patienten. Das mittlere Alter lag bei 67 Jahren (61; 73), die mittlere Follow-up Zeit betrug 14 Monate (10; 18). 11 Patienten hatten vor der PET/CT ein kardio- oder cerebrovaskuläres Ereignis erlitten, ein Patient erlitt nach dem Scan ein Ereignis. Eine Hypertonie lag bei 34 (49,3%) Patienten vor, eine Hypercholesterinämie bei 30 (43,5%). Die Verteilung weiterer Risikofaktoren ist in Tabelle 6 dargestellt.

Parameter	Cholinkollektiv (n=69)
Mittleres Alter (Jahre)	67 (61, 73)
Männer	69 (100 %)
BMI	27,0 ± 3,2 (21,0; 38,0)
Hypertonie	34 (49,3 %)
Hypercholesterinämie	30 (43,5 %)
Raucher	4 (5,8 %)
Diabetes mellitus	5 (7,2 %)
Bekannte KHK	5 (7,2 %)
Positive Familiengeschichte	9 (13,0 %)
Statintherapie (aktuell)	17 (24,6 %)
Chemotherapie (aktuell)	1 (1,4 %)

Tabelle 6: Basisdaten des Cholin-Kollektivs

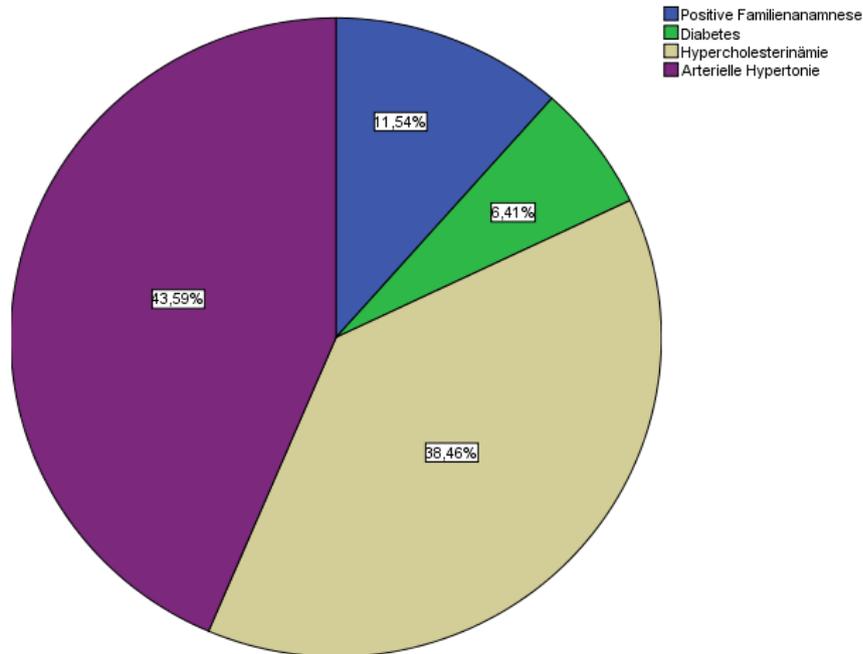


Abbildung 22: Verteilung bestimmter Risikofaktoren im Cholinkollektiv

4.2.2 Ergebnisse der PET/CT

Insgesamt wurden bei den 69 Patienten 414 arterielle Gefäßsegmente gemessen und in die statistischen Analysen miteinbezogen. Alle Patienten hatten eine PET/CT mit Kontrastmittel bekommen.

Der maximale TBR-Wert fand sich mit 2,73 in der Aorta ascendens, der minimale TBR-Wert lag bei 0,38 in der Arteria iliaca communis. Die höchste Cholinaufnahme zeigte im Durchschnitt die Aorta abdominalis mit einem TBR von 1,32 (\pm 0,33), auch die Werte in der Aorta descendens waren mit 1,23 (\pm 0,32) hoch. Die durchschnittlich geringsten Werte ließen sich in den Iliakalgefäßen mit rechts 0,96 (\pm 0,29) und links 0,93 (\pm 0,24) feststellen. Insgesamt lag der durchschnittliche TBR_{mean} bei 1,10 (\pm 0,25; min 0,73; max 2,00). Die CP-Werte waren in der Aorta abdominalis mit 2,81 (\pm 1,47) und in den Iliakalgefäßen mit 1,58 (\pm 1,51) am höchsten. Die Berechnung der ICCs ergab eine hervorragende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sowohl bei zweimaliger Auswertung durch dieselbe Person, als auch bei Auswertung durch eine zweite Person.

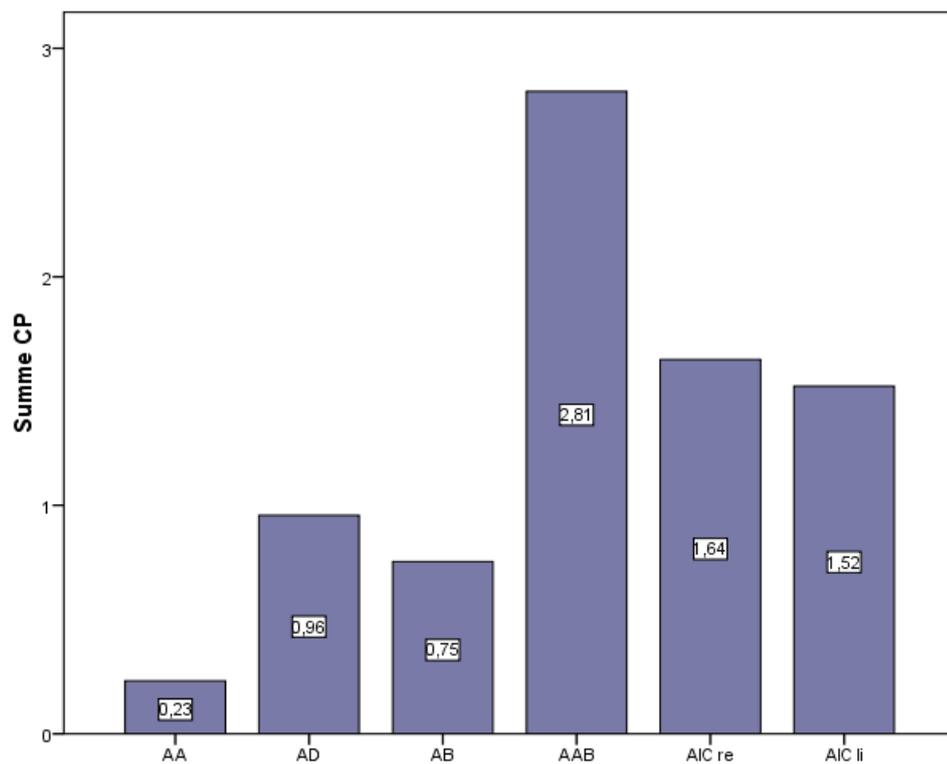
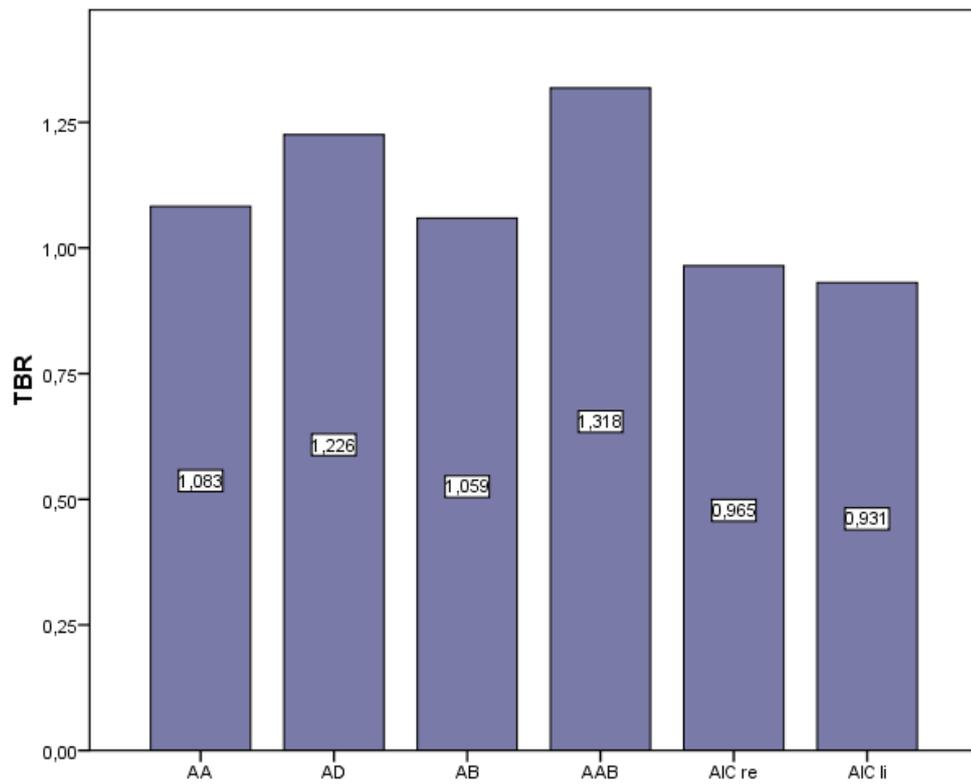


Abbildung 23: Darstellung von TBR_{mean} (Target to bloodpool ratio) und CP_{Summe} (Summe der kalzifizierten Plaques) der einzelnen Gefäße

4.2.3 Korrelation der Basisdaten

Die Summe der kalzifizierten Plaques korrelierte signifikant mit den Risikofaktoren Alter, Hypertonie und Rauchen. Allerdings zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem durchschnittlichen TBR und der Summe der kalzifizierten Plaques, auch nicht bei einem Vergleich der einzelnen Gefäße. Der durchschnittliche TBR korrelierte mit keinem der kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant.

	TBR_{mean}	CP_{Summe}
Alter	n.s.	,411**
Bekannte KHK	n.s.	n.s.
Hypertonie	n.s.	,404**
Pos. Familienanamnese	n.s.	n.s.
BMI	-,242*	n.s.
Rauchen	n.s.	,251**
Diabetes	n.s.	n.s.
Hypercholesterinämie	n.s.	n.s.
TBR_{mean}	1,000	n.s.
CP_{Summe}		1,000

*Tabelle 7: Korrelation der Basisdaten mit TBR_{mean} (Target to blood pool ratio) und CP_{Summe} (Summe der kalzifizierten Plaques), angegeben ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson, * P<0,05; ** P<0,01*

Wurde das gesamte Patientenkollektiv in Patienten jünger und älter als 65 Jahre unterteilt, zeigte sich ein geringer, jedoch nicht signifikanter Unterschied im TBR_{mean} . Der Unterschied bei CP_{Summe} war ebenfalls knapp nicht signifikant. Die Gruppe der Patienten ≥ 65 Jahre zeigte allerdings in der Aorta abdominalis einen signifikant höheren TBR-Wert (1,39 vs. 1,23; $P = 0,012$). In allen anderen Gefäßabschnitten zeigte sich wiederum ein deutlicher, jedoch nicht signifikanter Trend zu höheren TBR-Werten in der Gruppe der Patienten ≥ 65 Jahre.

Parameter	< 65 (n=27)	≥ 65 (n=42)	P
Mittleres Alter	60	72	
Ø Zahl der RF	1,7	1,7	
Ø TBR_{mean}	1,05	1,13	0,22
Ø CP_{Summe}	6,30	8,95	0,05
Ø $TBR_{A asc}$	1,04	1,12	0,48
Ø $TBR_{A desc}$	1,15	1,28	0,07
Ø TBR_{AB}	1,02	1,09	0,48
Ø $TBR_{A abd}$	1,23	1,39	< 0,01
Ø $TBR_{A iliaca re/li}$	0,94	0,96	0,24

Tabelle 8: Vergleich der < 65 und der ≥ 65 des Cholinollektivs bzgl. TBR_{mean} (Target to blood pool ratio) und CP_{Summe} , (Summe der kalzifizierten Plaques).

Teilte man die Patienten in eine Hoch- und eine Niedrig-Risiko-Gruppe für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, definiert durch das Vorhandensein von mindestens drei Risikofaktoren oder durch zwei Risikofaktoren und einem Alter über 75 für die Hoch-Risiko Gruppe sowie für höchstens einen kardiovaskulären Risikofaktor und einem Alter jünger als 70 Jahre für die Niedrig-Risiko-Gruppe, zeigte sich zwar die Summe der

kalzifizierten Plaques der beiden Gruppen hoch signifikant unterschiedlich, der durchschnittliche TBR allerdings nicht. Auch beim Vergleich der TBR-Werte der einzelnen Gefäße zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Parameter	Niedrig-Risiko (n=20)	Hoch-Risiko (n= 17)	P
Mittleres Alter	63	68	
Ø Zahl der RF	0,8	3,1	
Ø TBR _{mean}	1,07	1,12	0,76
Ø CP _{Summe}	3,70	10,59	< 0,01
Ø TBR _{A asc}	1,05	1,10	0,37
Ø TBR _{A desc}	1,23	1,23	0,94
Ø TBR _{AB}	1,08	0,98	0,17
Ø TBR _{A abd}	1,29	1,37	0,50
Ø TBR _{A iliaca re/li}	0,88	1,02	0,27

Tabelle 9: Vergleich einer Hoch- und einer Niedrig-Risiko-Gruppe bzgl. TBR_{mean} (Target to blood pool ratio) und CP_{Summe} (Summe der kalzifizierten Plaques).

Zur Veranschaulichung folgt ein Bildbeispiel eines Patienten der Hoch-Risiko-Gruppe.

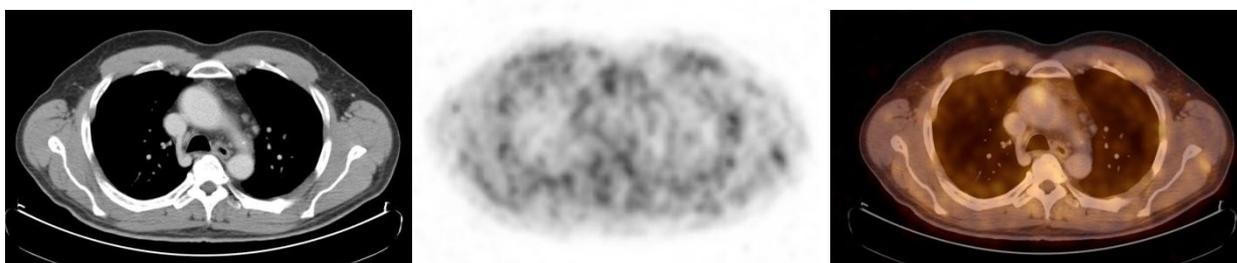


Abbildung 24: männl. Patient, 76 Jahre, TBR_{AB} 1,8, TBR_{mean} 1,6, CP_{AB} 0, CP_{Summe} 11, ehemaliger Raucher, 45 Packyears, arterielle Hypertonie, medikamentenpflichtiger Diabetes.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sowohl die gesteigerte F-18-FDG-Aufnahme der arteriellen Gefäßwände, als auch eine vermehrte Kalziumlast der großen Arterien jeweils unabhängige Prädiktoren für das Auftreten kardio- oder cerebrovaskulärer Ereignisse in einem onkologischen Patientenkollektiv ohne vorbekannte KHK darstellen. Diese Ergebnisse implizieren einen potentiellen Nutzen der FDG-PET/CT zur Identifizierung asymptomatischer Patienten mit erhöhtem Risiko für ein kardio- oder cerebrovaskuläres Ereignis und reihen sich in bisher publizierte Studien zur Rolle der F-18-FDG PET/CT in der Diagnostik atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen ein.

5.1 Grundlagen

In einer Landmark-Studie von Rudd et al. 2002 wurde erstmals nachgewiesen, dass die Quantität der Aufnahme von F-18-FDG in Plaques in den Carotiden mit der Makrophagendichte in diesen Plaques korreliert. 8 Patienten mit symptomatischen atherosklerotischen Plaques der Carotiden wurden jeweils in der F-18-FDG-PET und in der CT untersucht. Es fand sich eine deutlichere Aufnahme von F-18-FDG in den symptomatischen Plaques als in asymptomatischen, kontralateralen Plaques. Die histologische Aufbereitung der symptomatischen Plaques zeigte, dass Bereiche in der Plaque mit hoher Makrophagendichte am meisten F-18-FDG aufgenommen hatten [31].

Bural et al. zeigten in einer Studie von 2008 eine positive Korrelation des Alters der Patienten mit der F-18-FDG-Aufnahme der Gefäßwände der größeren Arterien. In dieser Studie waren 149 Patienten in acht Altersgruppen eingeteilt worden. Es konnte nachgewiesen werden, dass in allen untersuchten Altersgruppen, von den 5- bis 10-Jährigen bis zu den 71- bis 80-Jährigen, arterielle Gefäße F-18-FDG aufnahmen, mit Ausnahme der Aorta abdominalis und der Iliakalgefäße, die in der jüngsten Gruppe kein F-18-FDG speicherten. Die FDG-Aufnahme nahm in allen Gefäßen außer der Aorta abdominalis mit steigendem Alter signifikant zu. In der Aorta abdominalis zeigte sich ein Trend zu höheren Werten im höheren Alter. Je älter ein Patient also war, desto höher war die F-18-FDG-Aufnahme seiner Gefäßwände und damit auch die entzündliche Komponente atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen.

In einer weiteren Studie veröffentlichten Bural et al. durchschnittliche FDG-SUV-Werte stratifizierter Altersgruppen für die großen Arterien [36]. Da die SUV-Werte allerdings nicht um den Bloodpool korrigiert wurden, also keine TBR-Werte vorliegen, ist die

Möglichkeit, einen Vergleich mit den in der vorliegenden Studie gemessenen Werten zu treffen, zwar gegeben, der Vergleich hat allerdings eher abschätzenden Charakter.

Die höchste FDG-Aufnahme der Gefäßwand fand sich in unserer Studie im Bereich der Aorta, was auch von Bural et al. beobachtet worden war. In der genauen Lokalisation der höchsten Werte in der Aorta existieren geringe Unterschiede, so zeigt in der hier vorliegenden Studie die Aorta abdominalis die höchste Aufnahme, bei Bural et al. zeigen Aorta ascendens, der Aortenbogen und die Aorta descendens tendenziell eine höhere Aufnahme als die Aorta abdominalis; die Unterschiede waren allerdings marginal [33].

Um Unterschiede zwischen SUV-Werten vergleichbar zu machen, ist die Korrektur dieser Werte um den Bloodpool essentiell. Da sich die Tracerverweildauer im Blut individuell unterscheidet, war es von einschneidender Bedeutung, jeden einzelnen SUV-Wert um den Wert der Tracermenge im Blutvolumens in der Vena cava inferior zu korrigieren. Nur so ließ sich eine Vergleichbarkeit der Werte gewährleisten [52].

Im abdominellen Teil der Aorta war die Last an kalzifizierten Plaques ebenfalls am ausgeprägtesten. 2008 stellten Eisen et al. fest, dass verkalkte Plaques im thorakalen Bereich der Aorta, also in Aorta ascendens, im Aortenbogen und in der Aorta descendens, mit dem Auftreten von kardio- oder cerebrovaskulären Ereignissen korrelierten [56]. Dieser Schluss kann auch aus den vorliegenden Ergebnissen gezogen werden, hier wurden die kalzifizierten Plaques bei den Korrelationen allerdings nicht nach ihrem Auftreten in einzelnen Gefäßen beurteilt, sondern als Gesamtlast eines Individuums behandelt. So konnten TBR_{mean} und CP_{Summe} bei den einzelnen Patienten signifikant korreliert werden ($r=0.187$; $P<0.01$). Diese Beobachtung bestätigte sich in einer aktuellen Studie von Paulmier et al. Die Patienten mit der stärksten metabolischen Aktivität in den Gefäßwänden zeigten tendenziell auch die größte Summe an kalzifizierten Plaques [57].

Bei Betrachtung der kalzifizierten Plaques konnte in der vorliegenden Studie beobachtet werden, dass ihre Lokalisation selten mit der Lokalisation der gesteigerten F-18-FDG-Aufnahme übereinstimmte. Dieses Phänomen wurde inzwischen in verschiedenen Studien bemerkt. Tatsumi et al. fanden bei nur 24 % ihrer Patienten eine Kolokalisation von F-18-FDG-Aufnahme und Kalzifizierung [58], Ben-Haim et al. bei 10% ihrer Patienten [32] und Dunphy et al. bei weniger als 2% [33]. Diese Beobachtung macht Sinn, führt man sich die Entwicklung atherosklerotischer Plaques vor Augen. Eine Plaque, deren inflammatorische Komponente hoch ist und die somit stark FDG speichert, stellt eine frühe Stufe in der Entwicklung der Atherosklerose dar, wohingegen das Vorhandensein einer kalzifizierten

Plaque eine stattgehabte Stabilisierung des Geschehens beweist. Der TBR-Wert ist also als Marker für instabile, vulnerable Plaques anzusehen, deren Risiko ein Ereignis auszulösen hoch ist, während CP_{Summe} über das Vorhandensein von atherosklerotischen Veränderungen Auskunft geben kann, unabhängig von der akuten Gefährdung des jeweiligen Individuums für ein Ereignis. Es ist allerdings auch zu beachten, dass Individuen, die an einer größeren Last an kalzifizierten Plaques leiden, statistisch auch mehr vulnerable Plaques aufweisen müssen, denn aus solchen Vorstufen entwickeln sich schließlich kalzifizierte Plaques.

5.2 Assoziation des vaskulären FDG-Uptakes mit kardio- und cerebrovaskulären Risikofaktoren

Als weiterer Aspekt wurde in der vorliegenden Studie die Korrelation der kardiovaskulären Risikofaktoren mit der arteriellen F-18-FDG-Aufnahme betrachtet.

Inzwischen haben sich schon mehrere Studien mit der Korrelation der arteriellen FDG-Aufnahme und der Last an kalzifizierten Plaques mit den herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren auseinandergesetzt, deren Ergebnisse decken sich mit den hier vorliegenden Daten.

Eine positive Verbindung zwischen der FDG-Aufnahme und der Anzahl der Risikofaktoren wurde in allen Fällen festgestellt [30, 32, 36, 43, 57]. Am ausgeprägtesten korrelierte die FDG-Aufnahme in all diesen Studien mit dem Alter der Patienten. Ben-Haim et al. fanden außerdem ebenfalls signifikante Zusammenhänge mit der Präsenz von männlichem Geschlecht und einer Hypertonie [32]. Diese Beobachtung bestätigte sich in der vorliegenden Studie, die arterielle FDG-Aufnahme korrelierte eng sowohl mit männlichem Geschlecht, als auch mit Hypertonie. Im Gegensatz dazu ließ sich keine signifikante Verbindung mit dem Risikofaktor Hypercholesterinämie feststellen. 60 Patienten litten an Hypercholesterinämie, 15 davon wurden mit einem Statin behandelt. Behandelte und unbehandelte Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied des TBR_{mean} -Werts. Die Frage, ob eine Statinbehandlung sich negativ auf die F-18-FDG-Speicherung auswirkt, wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Eine Verminderung der Zahl der inflammatorisch aktiven Plaques durch Statine konnte aber in anderen Studien nachgewiesen werden [59, 60]. Passend dazu erbrachte eine weitere Studie den Nachweis, dass sich die F-18-FDG-Speicherung atherosklerotischer Plaques durch eine dreimonatige Simvastatinbehandlung vermindern ließ [61]. Dieselbe Gruppe beobachtete weiter, dass die F-18-FDG-Aufnahme in den Carotiden bei Patienten, die am

metabolischen Syndrom litten, höher war als bei gesunden Patienten. Diese Beobachtung ließ den erwarteten Schluss zu, dass die Komponenten des metabolischen Syndroms - Adipositas, Dyslipidämie, Hypertonie und Insulinresistenz - ursächlich an der entzündlichen Komponente der Plaques beteiligt sind. Anfang 2008 wurde eine weitere Studie veröffentlicht, in der die Risikofaktoren 60 gesunder Patienten für Atherosklerose erhoben, PET/CT-Aufnahmen durchgeführt und die F-18-FDG-Aufnahme bestimmter Gefäßwandabschnitte gemessen wurde. Je nach Risikoprofil wurden den Patienten anschließend individuelle Anleitungen zur Verbesserung ihres Lebensstils gegeben. Diese Anleitungen setzten sich aus Anweisungen zu diätischen Maßnahmen und zu körperlicher Ertüchtigung zusammen, die der Gewichtsreduktion dienen sollten. Nach durchschnittlich 17 Monaten unterzogen die Patienten sich einem zweiten PET/CT-Scan und es stellte sich heraus, dass die F-18-FDG-Aufnahme signifikant vermindert war. Das bedeutet, mit Reduktion der Risikofaktoren ließ sich auch die inflammatorische Komponente der atherosklerotischen Plaques verringern. Die Reduktion der F-18-FDG-Aufnahme korrelierte besonders stark mit dem Anstieg des Plasma-HDL. Diese Ergebnisse lassen darauf hoffen, dass die PET/CT ein suffizientes diagnostisches Werkzeug zum Therapiemonitoring darstellt, deren Ziel die Reduktion der Risikofaktoren ist [37]. Einige Monate später folgte eine schwedische Studie, deren Ergebnisse sich lückenlos in die bisher erworbenen Kenntnisse einreihen ließen. 200 Patienten wurden, gleichmäßig nach männlich und weiblich verteilt, in vier Altersgruppen eingeteilt. Ihre Risikofaktoren für Atherosklerose wurden erfasst und PET/CT-Scans wurden akquiriert. Bei der Messung der F-18-FDG-Aufnahme und der anatomischen Beurteilung der Plaques im CT wurde zwischen drei Typen von Plaques differenziert: aktiven, akut entzündeten Plaques, inaktiven, kalzifizierten Plaques und gemischten Plaques. Auch in dieser Studie bestätigte sich die Beobachtung, dass umso mehr Plaques auftreten, je älter der Patient ist. Außerdem stellte sich heraus, dass Patienten mit zwei kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant mehr aktive Plaques hatten als Patienten mit nur einem Risikofaktor und diese wiederum signifikant mehr aktive Plaques hatten als Patienten ohne Risikofaktor. Patienten, die mit Statinen behandelt wurden, hatten signifikant weniger aktive und inaktive Plaques [38]. Die Last an kalzifizierten Plaques korrelierte in der vorliegenden Arbeit tendenziell mit der Hypercholesterinämie, allerdings nicht signifikant ($P=0.12$). Geht man von der Richtigkeit der oben erläuterten These aus, scheint auch diese Tatsache, vor allem bei schon länger andauernder Statinbehandlung, einleuchtend.

Ansonsten korrelierte die Höhe von CP_{Summe} mit allen Risikofaktoren, was ihre Wertigkeit als Marker für die Ausprägung der Atherosklerose betont. Diese Tatsache wurde ebenfalls in anderen Studien sowohl in Bezug auf die Kalzifizierung der Koronarien [44] als auch in Zusammenhang mit der peripheren Kalzifizierung [56] beobachtet.

Der wichtigste Aspekt der vorliegenden Studie bestand in der Korrelation der FDG-Aufnahme und der Summe an kalzifizierten Plaques mit prospektiven kardio- oder cerebrovaskulären Ereignissen. Im Moment existiert nur eine weitere Studie, die sich ebenfalls mit dieser Thematik beschäftigt hat. Paulmier et al. korrelierten das Auftreten kardio- oder cerebrovaskulärer Ereignisse mit der arteriellen F-18-FDG-Aufnahme und der Last an kalzifizierten Plaques in einem Kollektiv aus Tumorpatienten. Der Aufbau dieser Studie gestaltete sich unterschiedlich: die arterielle F-18-FDG-Gefäßwandaufnahme wurde bei 101 Patienten gemessen, die Patienten wurden in zwei Gruppen mit niedriger und hoher F-18-FDG-Aufnahme eingeteilt und anschließend wurde überprüft, in welcher Gruppe mehr Patienten ein Ereignis erlitten hatten. Als Ereignisse wurden solche definiert, die mehr als 6 Monate vor und solche, die weniger als 6 Monate vor oder nach der letzten PET/CT auftraten. Es stellte sich heraus, dass eine höhere F-18-FDG-Aufnahme signifikant mit dem Auftreten eines Ereignisses weniger als 6 Monate vor oder nach der PET/CT korrelierte und dass die Last an kalzifizierten Plaques signifikant mit dem Auftreten eines Ereignisses vor 6 Monaten vor der PET/CT korrelierte [57].

In der vorliegenden Studie konnten sowohl die erhöhte FDG-Aufnahme als auch die Last an kalzifizierten Plaques mit dem Auftreten eines kardio- oder cerebrovaskulären Ereignisses während der Follow-up-Zeit verknüpft werden. Waren bei einem Patienten sowohl TBR_{mean} als auch CP_{Summe} erhöht, war sein Risiko, ein Ereignis während der Follow-up-Zeit zu erleiden, am höchsten. Bei getrennter Betrachtung der prognostischen Aussagekraft von TBR_{mean} und CP_{Summe} zeigte sich, dass ein erhöhter TBR_{mean} -Wert im Gegensatz zu einem erhöhten CP_{Summe} -Wert ein höheres Risiko für das Auftreten eines Ereignisses voraussagt.

Die Höhe von TBR_{mean} und CP_{Summe} korrelierte im Laufe des Follow-ups unabhängig von den anderen konventionellen Risikofaktoren mit dem Auftreten von Ereignissen. Mit konventionellen Risikofaktoren sind Hypertonie, Rauchen, Hypercholesterinämie, Diabetes und eine positive Familienanamnese gemeint. Schon früher wurde gezeigt, dass eine erhöhte koronare und aortale Kalziumlast einen besseren Prädiktor der Mortalität darstellt, als das Vorhandensein der konventionellen Risikofaktoren [50, 56]. Diese Aussage konnte hier somit bestätigt und dahingehend erweitert werden, dass auch ein

erhöhter TBR_{mean} -Wert als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten kardio- oder cerebrovaskulärer Ereignisse betrachtet werden kann. Eine Konsequenz dieser Aussagen ist die Tatsache, dass es von Nutzen wäre, in Zukunft die PET/CT aller Patienten auf atherosklerotische Veränderungen sowohl im PET als auch im CT zu untersuchen. Da die Folgeerkrankungen der Atherosklerose immer noch die häufigsten Todesursachen darstellen [4], ist auch ein Tumorpatient nicht davor gefeit, einen Myokardinfarkt zu erleiden. Wenn bei diesem Patienten auf Grund seiner Tumorerkrankung ohnehin eine PET/CT-Untersuchung durchgeführt wurde, wäre es angemessen, alle diagnostischen Möglichkeiten, die diese Untersuchung bietet, auszunutzen.

5.3 Technische Perspektive

Essentiell für die Durchführung der vorliegenden Studie war die Existenz eines PET/CT Hybridscanners. Seit ihrer Erfindung wird die PET/CT kontinuierlich weiterentwickelt und vermehrt für das Staging und die Beurteilung des Therapieverlaufs von Tumorpatienten eingesetzt [62]; außerdem nimmt sie inzwischen einen festen Platz in der Diagnostik entzündlicher Gefäßerkrankungen ein [63] und wird verstärkt in der kardialen Bildgebung eingesetzt [64]. Zusätzlich ist inzwischen erwiesen, dass atherosklerotische Plaques mit der PET/CT verlässlich dargestellt werden können und die Traceraufnahme einer Plaque zuverlässig ermittelt werden kann [52]. Auch die Reproduzierbarkeit der Messungen in der PET/CT ist gewährleistet. Sowohl Rudd et al. als auch Wasselius et al. war es möglich, in zwei mit einigem Abstand aufeinanderfolgenden PET/CT-Auswertungen eine hohe Konsistenz der gemessenen Werte zu erzielen [53, 65]. Zu diesem Ergebnis gelangte auch die hier vorliegende Studie. Außerdem sind Zweifel, ob am gängigen, im klinischen Alltag verwendeten PET/CT-Aufnahmeprotokoll zur optimalen Darstellung von arterieller Traceraufnahme etwas verändert werden müsse, inzwischen ausgeräumt. Menzes et al. überprüften 2009, ob die Akquisition drei Stunden nach Applikation von F-18-FDG Vorteile gegenüber der Akquisition nach einer Stunde bringt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Das ist eine erfreuliche Nachricht, eine einstündige Wartezeit lässt sich leichter in den klinischen Alltag der PET/CT-Abteilung integrieren, als eine dreistündige.

5.4 Aspekte der koronaren Bildgebung

Die Kombination von PET und CT machte es möglich, zusätzlich zur arteriellen Gefäßwandaufnahme eines Tracers und der Erhebung der Last an kalzifizierten Plaques auch die Kalzifizierung der linken Koronararterie festzustellen und das perikardiale Fettvolumen zu messen. Es existieren Studien, die die Kalzifizierung der Koronararterien mit den Risikofaktoren eines Individuums [50, 54] oder das perikardiale Fettvolumen eines Individuums mit seinen Risikofaktoren korrelieren [66-68]. Durch den Aufbau der vorliegenden Studie war es nun zusätzlich möglich, die Risikofaktoren eines Patienten sowohl mit der Kalzifizierung seiner linken Koronararterie, mit der F-18-FDG-Aufnahme der linken Koronararterie und mit dem perikardialen Fettvolumen zu assoziieren.

Die Messung der F-18-FDG-Aufnahme der linken Koronararterie war bei 161 von 334 Patienten möglich (= 48%). Die linke Koronararterie der restlichen 173 Patienten konnte auf Grund einer F-18-FDG-Aufnahme durch das Myokard nicht beurteilt werden. Dunphy et al. erzielten in einer Studie, in der neben anderen Gefäßen ebenfalls die F-18-FDG-Aufnahme der Koronarien gemessen wurde, einen Wert von 45% [33].

Eine Quantifizierung der F-18-FDG-Aufnahme fand in der vorliegenden Studie zum ersten Mal statt, in bisherigen Studien wurde die Aufnahme entweder positiv oder negativ bewertet. Der durchschnittliche TBR lag bei 1,29, der durchschnittliche TBR aller anderen gemessenen Gefäße lag im Vergleich dazu etwas höher bei 1,36. Die TBR-Werte der linken Koronararterie konnten mit Hypertonie ($R=0,18$, $P<0,05$), dem BMI ($R=0,19$, $P<0,05$), den kalzifizierten Plaques ($R=0,36$, $P<0,001$) und dem perikardialen Fettvolumen ($P=0,20$, $P<0,05$) signifikant korreliert werden. Patienten, deren Werte im oberen Tertil der TBR-Werte der linken Koronararterie lagen, zeigten analog eine höhere Prävalenz von Hypertonie, ein größeres perikardiales Fettvolumen, eine stärkere Kalzifizierung und waren älter als Patienten, deren TBR-Wert im unteren Tertil lag.

Es existieren noch keine Studien, die TBR-Werte der Koronarien gemessen und mit Risikofaktoren assoziiert haben. Dunphy et al. haben allerdings in einer Studie festgestellt, dass Patienten, deren Koronarien eine F-18-FDG-Aufnahme zeigten, vier Mal so häufig an einer KHK litten als Patienten, deren Koronarien keine F-18-FDG-Aufnahme zeigten [33]. Zur Bestätigung der Aussagekraft der Traceraufnahme der Koronarien sind weitere Studien nötig.

Aktuell bestehen noch einige Probleme, was die Beurteilung von Koronarien in der PET/CT anbelangt. Da die Koronarien auch an den Bewegungen des Herzens teilnehmen [69], ist nicht gewährleistet, dass der Ort der Messung identisch mit der Gefäßwand ist. In Zukunft könnte dieses Problem möglicherweise mit pharmakologischen Mitteln oder auch durch EKG-getriggerte Aufnahmen relativiert werden. Außerdem ist der hohe Anteil an Patienten, deren Myokard Tracer aufnimmt, ungünstig, hier wäre pharmakologische Abhilfe ebenfalls wünschenswert. Zudem könnte ein ähnliches Versuchsprotokoll mit Tracern, die keinen myokardialen Uptake zeigen, durchgeführt werden. Hier kämen zum Beispiel Fluorcholine oder Somatostatin-Rezeptoranaloga in Frage. Eine Studie, die die Traceraufnahme und die Stenosierung, die in der PET/CT auszumachen ist, mit den Ergebnissen einer angiographischen Untersuchung derselben Objekte vergleicht, wäre für die Zukunft wünschenswert.

5.5 Assoziationen mit der Last an kalzifizierten Plaques und dem perikardialen Fettvolumen

In 73,9% des Patientenguts waren kalzifizierte Plaques vorhanden, dieses Vorhandensein korrelierte signifikant mit Alter, Geschlecht, BMI und allen kardiovaskulären Risikofaktoren, außer mit Hypercholesterinämie. Es existieren Studien, in welchen die koronare Kalziumlast signifikant mit Diabetes, Hypertonie, Alter und Rauchen korreliert wurde [50, 54]. Was die Hypercholesterinämie betrifft, gibt es unterschiedliche Ergebnisse, in einer der Studien korreliert auch sie gut mit der Kalziumlast [54], in der anderen dagegen nicht, was allerdings von den Autoren durch die umfassende Abdeckung der Patienten mit lipidsenkenden Medikamenten erklärt wird [50]. In der hier vorliegenden Studie nahmen 25% der an Hypercholesterinämie leidenden Patienten lipidsenkende Medikamente ein; eine Zahl, die für die eben genannte Erklärung möglicherweise zu gering sein könnte, so dass die fehlende Signifikanz der Korrelation von Kalziumlast und Hypercholesterinämie auch eine andere Ursache haben könnte.

Das perikardiale Fettvolumen zeigte eine deutliche Korrelation mit Alter, Geschlecht und BMI und eine schwache Korrelation mit der Anzahl der Risikofaktoren, Hypertonie, Diabetes und Hypercholesterinämie. Die Korrelation zwischen dem perikardialen Fettvolumen und dem TBR der linken Koronararterie war vorhanden, aber nicht allzu

stark, die Korrelation zur Kalzifizierung der linken Koronararterie war ausgeprägter. Die Korrelation des perikardialen Fettvolumens mit dem Rauchen war nicht signifikant.

Schon in früheren Studien wurden Korrelationen des peri- oder epikardialen Fettvolumens mit Alter, Hypertonie, Diabetes, Hypercholesterinämie, BMI und mit der Kalzifizierung der Koronarien gefunden [68, 70]. Man könnte erwarten, dass das perikardiale Fettvolumen und die Kalzifizierung der Koronarien noch stärker in Verbindung stehen, da Vermutungen existieren, dass diese beiden Zustände hintereinander ablaufende Schritte von ein und demselben Prozess sind. Mahabadi et al. unterstützen die These, dass das perikardiale Fettvolumen über bestimmte Pathomechanismen zur Entstehung atherosklerotischer Plaques in den Koronararterien beiträgt [67]. Ähnliche Schlüsse ziehen auch Wang et al. [66], dort werden die Ergebnisse zwar auf ein Kollektiv von Diabetespatienten und somit auf die Entstehung diabetischer Atherosklerose bezogen, aber beide Gruppen erklären sich den Mechanismus ähnlich, sowohl die anatomische Nähe des Fettgewebes zu den Gefäßen und die fehlende, trennende Gewebeschicht wie auch die parakrine Aktivität des Fettgewebes sollen zur Entwicklung der Atherosklerose beitragen. Nach weiteren Studien auf diesem Gebiet ist es vielleicht bald möglich, durch Erhebung all dieser verschiedenen Parameter, der Traceraufnahme durch die Gefäßwände bzw. der atherosklerotischen Plaques, der Last an kalzifizierten Plaques und perikardialem Fettvolumen, eine Einschätzung abzugeben, in welchem Stadium der Atherosklerose ein Patient sich befindet und wie gefährdet er für kardio- oder cerebrovaskuläre Ereignisse ist.

5.6 Assoziation des vaskulären Cholin-Uptakes mit kardio- und cerebrovaskulären Risikofaktoren

Bis jetzt bezog sich die Diskussion auf die F-18-FDG-PET/CT. Da seit längerer Zeit bekannt ist, dass Makrophagen in entzündetem Gewebe nicht nur F-18-FDG aufnehmen, sondern auch Cholin, drängt sich der Gedanke auf, dass atherosklerotische Plaques, die nichts anderes als entzündlich verändertes Gewebe darstellen, auch in der Cholin-PET/CT beurteilt werden können. Die Prozesse, die der Cholinaufnahme in atherosklerotische Plaques zu Grunde liegen, wurden in der Einleitung näher beleuchtet [40-42]. Auf Basis dieser Grundlagen sind neben der hier vorliegenden Studie noch zwei weitere klinische Studien durchgeführt worden, die sich mit der Frage befassen, in wie weit atherosklerotische Plaques in der Cholin-PET/CT beurteilbar sind.

Die Korrelation der Cholinaufnahme der arteriellen Gefäßwand mit den kardiovaskulären Risikofaktoren und der Last an kalzifizierten Plaques wurde hier zum ersten Mal durchgeführt. Die Resultate wurden an Hand von 69 Patienten ermittelt. Die im Durchschnitt höchste Cholinaufnahme zeigte sich in der Aorta abdominalis mit einem SUV von 1.2 und einem TBR von 1.32. Am stärksten von kalzifizierten Plaques war ebenfalls die Aorta abdominalis befallen. Kato et al., die eine Studie mit C11-Cholin an 93 Patienten durchführten, stellten ebenfalls fest, dass die durchschnittlich höchste Aufnahme in der Aorta abdominalis stattgefunden hatte, der durchschnittliche SUV lag bei 3.0 [71].

In der hier vorliegenden Studie standen die einzelnen Risikofaktoren der Patienten zur Verfügung, es wurde versucht, sie mit dem durchschnittlichen TBR zu korrelieren, was aber keinen Erfolg hatte. In ähnlich aufgebauten Studien mit F-18-FDG ist diese Assoziation der Traceraufnahme mit dem Vorhandensein verschiedener Risikofaktoren in mehreren Fällen gelungen [30, 32, 36, 43, 57].

Möglicherweise braucht es ein größeres Patientenkollektiv, um statistisch aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, möglicherweise nehmen die arteriellen Gefäßwände Cholin diffus auf, ohne dass diese Aufnahme tatsächlich dort stattfindet, wo sich atherosklerotische Plaques befinden. Diese Beobachtung der eher diffusen Aufnahme machten Kato et al. Dass sich in einem Individuum, das zum Beispiel 78 Jahre alt ist, an Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes leidet, keine atherosklerotischen Plaques finden, ist unwahrscheinlich. Findet sich in solch einem Fall allerdings keine Cholinaufnahme der Gefäßwand, bedeutet dies, dass die Methode hinterfragt werden muss. Auch in den zwei bisher existierenden Studien wurde kein Beweis erbracht, dass sich der Ort der Cholinaufnahme tatsächlich an einer atherosklerotischen Plaque befindet. Zur weiteren Beurteilung wäre eine Studie, in der atherosklerotische Plaques sowohl in der Cholin-PET/CT als auch histologisch untersucht werden, notwendig. Außerdem wäre eine Studie von Vorteil, in der im selben Patientenkollektiv die Cholinaufnahme mit der FDG-Aufnahme der Gefäßwände verglichen würde. Natürlich könnte der Vergleich der Studien auch in der Hinsicht, dass verschiedene Cholinarten verwendet wurden, in die Irre führen. Bucerius et al. verwendeten FMCH, Kato et al. C-11-Cholin und in der hier vorliegenden Studie wurde sowohl FCH als auch FMCH verwendet. Der möglicherweise identische molekulare Verteilungsprozess dieser unterschiedlichen Cholinarten im Gewebe schließt eine verschiedenartige Biodistribution nicht aus. Auch dieser Teilaspekt muss noch besser beleuchtet werden.

Es muss festgestellt werden, dass die Autoren in beiden zitierten Studien ihre Ergebnisse eher positiv und vielversprechend bewerteten. Ein großer Unterschied zu der hier vorliegenden Studie besteht darin, dass die PET/CT in der vorliegenden Studie zwischen 40-70 Minuten nach Injektion des Tracers akquiriert wurden, bei den anderen beiden zitierten Studien bereits nach 5-15 Minuten.

Es gibt Annahmen, dass die Aufnahme von FCH in Zellen nach 15 Minuten ein Plateau erreicht, das dann 60 Minuten lang anhält, diese Ergebnisse wurden allerdings ex vitro ermittelt [72]. Analog zu FDG verringert sich auch die Bloodpoolaktivität von FCH immer mehr, umso mehr Zeit vergeht, nach 60 Minuten müsste eine ausreichende TBR erreicht sein [73]. Das würde bedeuten, dass die Akquisition der Aufnahme 40-70 Minuten nach Tracerinjektion durchaus geeignet und eine Akquisition nach 60 Minuten möglicherweise am geeignetsten wäre (was bei C-11 aufgrund der kurzen Halbwertszeit nicht möglich ist). Da die Daten der zitierten Studie allerdings ex vitro erhoben wurden, und in Anbetracht der Tatsache, dass in den beiden Studien mit der geringeren Wartezeit zwischen Injektion und Akquisition tendenziell positivere Ergebnisse erzielt wurden, kann die Frage nach der geeignetsten Wartezeit momentan nicht abschließend geklärt werden.

Worin sowohl die hier vorliegende Studie als auch die beiden anderen Studien übereinstimmen, ist die Lokalisation kalzifizierter Plaques. Nimmt ein Ort der Gefäßwand Cholin auf, liegt also eine potentiell vulnerable Plaque vor, so wurde in allen drei Studien fast nie an derselben Stelle eine Kalzifizierung beobachtet. Andersherum wurde auch selten eine Cholinaufnahme in einer kalzifizierten Plaque gesehen. Diese Ergebnisse korrelieren mit Beobachtungen diverser Studien mit F-18-FDG. Auch hier ließen sich kalzifizierte Plaques und FDG-Aufnahme kaum übereinstimmend lokalisieren [32, 33, 58]. Insgesamt drängt sich durch die sehr ambivalenten Ergebnisse dieser Studie der Schluss auf, dass die Atherosklerosediagnostik mittels Cholin-PET/CT nicht so zukunftssträftig sein könnte, wie die Atherosklerosediagnostik mittels FDG-PET/CT. Cholin erscheint nach den vorliegenden Ergebnissen als Tracer zur Darstellung atherosklerotischer Plaques im Vergleich zu FDG eher ungeeignet. Natürlich muss zugestanden werden, dass sich im Vergleich von Niedrig- und Hoch-Risiko-Gruppen durchaus Unterschiede fanden, und dass diese bei einem Patientenkollektiv von zum Beispiel 500 Patienten auch signifikant sein könnten.

Da die Atherosklerosediagnostik mit Cholin aber durchaus Vorteile gegenüber FDG haben könnte - Cholin wird zum Beispiel nicht vom Myokard aufgenommen, was die Beurteilung

der Koronararterien erleichtern könnte - sind weitere Studien nötig, um die Wertigkeit von Cholin in der Diagnostik der Atherosklerose abschließend festlegen zu können. In diesen Studien muss die histologische Frage geklärt werden, ob die Cholinaufnahme der Gefäßwand auch einer Plaque entspricht, die Frage des optimalen Zeitfensters für die Akquisition der Aufnahme und die Frage, welche Unterschiede durch die verschiedenen Cholinarten entstehen.

5.7 Limitationen

Um annehmen zu können, dass einige Individuen eines Patientenguts ein kardio- oder cerebrovaskuläres Ereignis erleiden würden, muss das Patientengut auf Grund der statistischen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines solchen Ereignisses relativ groß sein. Aus diesem Grund war die einzige Möglichkeit, diese große Patientenzahl zu erreichen, das Zurückgreifen auf Patienten, die auf Grund einer Malignomerkrankung eine PET/CT erhielten.

Es wäre ethisch nicht vertretbar gewesen, so viele Studienobjekte aus einer völlig gesunden Gruppe Menschen zu rekrutieren und sie nur aus Studienzwecken der Strahlendosis, die durch eine PET/CT entsteht, auszusetzen. Außer der Tatsache, dass bei diesen Patienten keine KHK vorliegen und dass sich in der Vergangenheit keine cerebralen Ereignisse zugetragen haben durften, bestanden keine Vorauswahlkriterien, so dass die Verteilung der Risikofaktoren sich wie die Verteilung in irgendeinem asymptomatischen Kollektiv verhalten sollte, unabhängig von der Tumorerkrankung.

Auch in anderen Studien, die zu diesem Thema durchgeführt worden sind, behalf man sich mit Tumorpatienten, es existieren aber auch Studien, in welchen die Studienteilnehmer allein auf Grund ihrer Teilnahme an der Studie eine PET oder eine PET/CT bekommen haben. Diese Studien stellen allerdings die Minorität dar, und die Patientenzahl an sich war immer sehr gering. So führten Rudd et al. 2002 eine FDG-PET und eine CT an acht Patienten mit symptomatischer Atherosklerose der Carotiden durch [31], und Davies et al. unterzogen zwölf Patienten einer FDG-PET, alle zwölf hatten kürzlich eine TIA erlitten und zeigten jeweils eine schwere Stenose einer der Carotiden [74]. Eine Ausnahme stellt seit kurzem die Studie von Lee et al. dar, in welcher 60 gesunde Patienten aus Screeninggründen zwei Mal einer PET/CT unterzogen wurden [37].

Diverse Studien, die eine dreistellige Zahl an Patienten einschlossen, griffen im Gegensatz dazu allerdings auf Patienten zurück, die die PET/CT auf Grund einer anderen

Grunderkrankung bekommen hatten, meist auf Grund eines Malignoms [35, 36, 38, 43, 57].

Bei der Beurteilung der hier vorliegenden Ergebnisse muss allerdings die onkologische Grunderkrankung der Patienten mit einbezogen werden. Verschiedene Faktoren könnten die Traceraufnahme der Gefäßwände eines onkologischen Patienten beeinflussen. Welche Veränderungen eine vorangegangene Chemotherapie oder eine Bestrahlung auf die Traceraufnahme hat, wurde bisher noch nicht evaluiert. Um das Auftreten solcher Fehler auszuschließen, wären vergleichende Studien notwendig, die sowohl Gefäßwandveränderungen unter Radio- als auch unter Chemotherapie beleuchten sollten. Die herangezogenen PET/CT-Untersuchungen wurden zudem teilweise nach längerer Krankheitsdauer angefertigt, möglicherweise wirkt sich auch ein kachektischer Allgemeinzustand auf die Traceraufnahme der Gefäßwände aus. Weitere mögliche Störfaktoren wie ein Zustand nach großem operativem Eingriff oder nach Hormonbehandlungen bieten ebenfalls mögliche Angriffspunkte.

6. Zusammenfassung

Soll verhindert werden, dass immer mehr Menschen an den Folgeerkrankungen der Atherosklerose sterben, müssen neue Diagnose- und Screeningmethoden etabliert werden. Durch neueste Forschungsergebnisse liegt inzwischen auf der Hand, dass die rein morphologische Beschreibung der atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen nicht ausreicht, sondern dass dafür eine molekulare Plaquecharakterisierung in vivo nötig ist. Die PET/CT bietet die Möglichkeit einer kombinierten anatomischen und funktionellen Diagnostik der großen arteriellen Gefäße. Die Idee, dass die PET/CT sich zur Darstellung atherosklerotischer Veränderungen eignen könnte, wird nun schon seit den neunziger Jahren verfolgt. Bei der praktischen Durchführung lag der Fokus bisher hauptsächlich auf dem Radiotracer F-18-FDG. Studien, die sich mit der PET/CT in der Atherosklerosedetektion beschäftigt haben, sind durchweg positiv. Auch die hier vorliegenden Ergebnisse konnten diese Aussage bestätigen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine im PET/CT gemessene, erhöhte F-18-FDG-Aufnahme einen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten künftiger kardio- oder cerebrovaskulärer Ereignisse darstellt. Bei erhöhter F-18-FDG-Aufnahme ist das Risiko für ein derartiges Ereignis sogar höher als bei erhöhter Last an Gefäßverkalkungen. In der vorliegenden Studie stellte sich außerdem heraus, dass diese beiden Faktoren das Auftreten eines Ereignisses auch wahrscheinlicher vorhersagen, als konventionelle Risikofaktoren wie Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchen, Diabetes und positive Familiengeschichte. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Messung der F-18-FDG-Aufnahme auch in den Gefäßwänden der linken Koronararterie möglich ist. Diese Messungen wurden allerdings durch technische Probleme wie Bewegungsartefakte erschwert.

Die Messung des perikardialen Fettvolumens ist in der kombinierten PET/CT ebenfalls möglich, dieses stellt bewiesenermaßen einen weiteren Baustein zur Risikobewertung dar. In wieweit das perikardiale Fettvolumen die Entstehung atherosklerotischer Plaques in den Koronargefäßen beeinflusst oder potenziert, ist bisher nur ungenügend bekannt und bedarf weiterer Nachforschungen. Sollte sich dieser verstärkende Zusammenhang beweisen, müsste der Messung des perikardialen Fettgewebes sicherlich ein höherer Stellenwert zugeschrieben werden, als es bisher der Fall ist.

Was die Charakterisierung von Gefäßwandmessungen mittels Cholin-PET/CT betrifft, sind weitere klärende Studien nötig. Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass zwischen der Gefäßwandaufnahme von Cholin und sowohl der Summe an kalzifizierten

Plaques als auch der verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren kein signifikanter Zusammenhang besteht.

Da die aktuelle Forschungslage für die F-18-FDG-PET/CT insgesamt positiv ist, sollte es in Zukunft zur Routine werden, auch bei primär onkologischen Fragestellungen den Gefäßstatus zu beurteilen. Das würde in der täglichen Praxis nur einige wenige Minuten mehr in Anspruch nehmen und müsste statistisch gesehen bei einer Reihe von Patienten zur Identifizierung möglicher Gefahrenquellen führen, was entsprechende therapeutische Konsequenzen hätte. Diese Konsequenzen wären momentan eine Änderung der Lebensweise und eine verbesserte medikamentöse Abdeckung beispielsweise durch Statine, um einer weiteren Verschlimmerung der Atherosklerose vorzubeugen und um vulnerable atherosklerotische Plaques so gut als möglich zu stabilisieren.

Der Aspekt, ob eine PET/CT nur aus Gründen des Atherosklerosescreenings durchgeführt werden kann, muss abgewogen werden. Sowohl der hohe finanzielle Aufwand einer PET/CT, als auch die Strahlenbelastung, der der Patient ausgesetzt wird, müssen bedacht werden. Professionelle Kosten-Nutzen- und Nutzen-Risiko-Rechnungen sind notwendig, um absehen zu können, ob die PET/CT zur reinen Diagnostik der Atherosklerose Zukunft haben könnte. In jedem Fall kann die PET/CT dazu dienen, den Therapieerfolg von Medikamenten zu überprüfen, indem eine Verringerung der F-18-FDG-Aufnahme nachgewiesen wird.

7. Literaturverzeichnis

1. Nager: Goethe und die Ärzte. Schweiz Rundsch Med Prax. 1999;88:1389-95.
2. Vogel: Die letzte Krankheit Goethes. Hrsg: v. E. Merck AG Darmstadt. 1961.
3. Deutschland SB: Sterbefälle insgesamt 2007 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). 2007.
4. Murray CJ Lopez AD: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997;349:1498-504.
5. Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ, et al: Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology. Circulation. 2004;109:2605-12.
6. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993;362:801-9.
7. Ross R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115-26.
8. Ross R: Cellular and molecular studies of atherogenesis. Atherosclerosis. 1997;131 Suppl:S3-4.
9. Seidl S: Vorlesung Atherosklerose. Pathologie TU München 2008.
10. Rudd JH, Davies JR, Weissberg PL: Imaging of atherosclerosis -- can we predict plaque rupture? Trends Cardiovasc Med. 2005;15:17-24.
11. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al: Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1262-75.
12. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, et al: Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. JAMA. 2004;292:1845-52.

13. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, et al: Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart*. 2004;90:1385-91.
14. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al: Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;44:349-56.
15. Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
16. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
17. Stary HC: Natural history of calcium deposits in atherosclerosis progression and regression. *Z Kardiol*. 2000;89 Suppl 2:28-35.
18. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al: From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108:1772-8.
19. Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, et al: Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med*. 2007;48:1800-15.
20. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al: Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:56-62.
21. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, et al: [FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]. *Nuklearmedizin*. 2007;46:291-301.
22. Davies JR, Rudd JF, Fryer TD, et al: Targeting the vulnerable plaque: the evolving role of nuclear imaging. *J Nucl Cardiol*. 2005;12:234-46.
23. Meller J, Strutz F, Siefker U, et al: Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:730-6.
24. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, et al: Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:995-1000.
25. Kubota K, Kubota R, Yamada S: FDG accumulation in tumor tissue. *J Nucl Med*. 1993;34:419-21.

26. Kubota R, Yamada S, Kubota K, et al: Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med.* 1992;33:1972-80.
27. Zhang Z, Machac J, Helft G, et al: Non-invasive imaging of atherosclerotic plaque macrophage in a rabbit model with F-18 FDG PET: a histopathological correlation. *BMC Nucl Med.* 2006;6:3.
28. Tawakol A, Migrino RQ, Hoffmann U, et al: Noninvasive in vivo measurement of vascular inflammation with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Cardiol.* 2005;12:294-301.
29. Lederman RJ, Raylman RR, Fisher SJ, et al: Detection of atherosclerosis using a novel positron-sensitive probe and 18-fluorodeoxyglucose (FDG). *Nucl Med Commun.* 2001;22:747-53.
30. Yun M, Yeh D, Araujo LI, et al: F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med.* 2001;26:314-9.
31. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al: Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105:2708-11.
32. Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, et al: Evaluation of 18F-FDG uptake and arterial wall calcifications using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45:1816-21.
33. Dunphy MP, Freiman A, Larson SM, et al: Association of vascular 18F-FDG uptake with vascular calcification. *J Nucl Med.* 2005;46:1278-84.
34. Weissberg PL: Noninvasive imaging of atherosclerosis: the biology behind the pictures. *J Nucl Med.* 2004;45:1794-5.
35. Tahara N, Kai H, Yamagishi S, et al: Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1533-9.
36. Bural GG, Torigian DA, Chamroonrat W, et al: FDG-PET is an effective imaging modality to detect and quantify age-related atherosclerosis in large arteries. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:562-9.

37. Lee SJ, On YK, Lee EJ, et al: Reversal of vascular 18F-FDG uptake with plasma high-density lipoprotein elevation by atherogenic risk reduction. *J Nucl Med.* 2008;49:1277-82.
38. Wasselius J, Larsson S, Sundin A, et al: Assessment of inactive, active and mixed atherosclerotic plaques by 18F-FDG-PET; an age group-based correlation with cardiovascular risk factors. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25:133-40.
39. Bucnerius J, Schmaljohann J, Bohm I, et al: Feasibility of 18F-fluoromethylcholine PET/CT for imaging of vessel wall alterations in humans--first results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:815-20.
40. Boggs KP, Rock CO, Jackowski S: Lysophosphatidylcholine and 1-O-octadecyl-2-O-methyl-rac-glycero-3-phosphocholine inhibit the CDP-choline pathway of phosphatidylcholine synthesis at the CTP:phosphocholine cytidyltransferase step. *J Biol Chem.* 1995;270:7757-64.
41. Ramirez de Molina A, Gutierrez R, Ramos MA, et al: Increased choline kinase activity in human breast carcinomas: clinical evidence for a potential novel antitumor strategy. *Oncogene.* 2002;21:4317-22.
42. Matter CM, Wyss MT, Meier P, et al: 18F-choline images murine atherosclerotic plaques ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:584-9.
43. Yun M, Jang S, Cucchiara A, et al: 18F FDG uptake in the large arteries: a correlation study with the atherogenic risk factors. *Semin Nucl Med.* 2002;32:70-6.
44. Abbott RD, Ueshima H, Masaki KH, et al: Coronary artery calcification and total mortality in elderly men. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1948-54.
45. Wheeler GL, Shi R, Beck SR, et al: Pericardial and visceral adipose tissues measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families. *Invest Radiol.* 2005;40:97-101.
46. Taguchi R, Takasu J, Itani Y, et al: Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2001;157:203-9.
47. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, et al: Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5163-8.

48. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, et al: Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*. 2008;94:e7.
49. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, et al: Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2008;102:380-5.
50. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, et al: Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology*. 2003;228:826-33.
51. Otmar Schober WH, *PET-CT*. Vol. 1. 2007: Thieme. 320.
52. Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, et al: (18)Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of atherosclerotic plaque inflammation is highly reproducible: implications for atherosclerosis therapy trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:892-6.
53. Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, et al: Atherosclerosis Inflammation Imaging with 18F-FDG PET: Carotid, Iliac, and Femoral Uptake Reproducibility, Quantification Methods, and Recommendations. *J Nucl Med*. 2008;49:871-878.
54. Brown ER, Kronmal RA, Bluemke DA, et al: Coronary calcium coverage score: determination, correlates, and predictive accuracy in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Radiology*. 2008;247:669-75.
55. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307-10.
56. Eisen A, Tenenbaum A, Koren-Morag N, et al: Calcification of the thoracic aorta as detected by spiral computed tomography among stable angina pectoris patients: association with cardiovascular events and death. *Circulation*. 2008;118:1328-34.
57. Paulmier B, Duet M, Khayat R, et al: Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on PET imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events. *J Nucl Cardiol*. 2008;15:209-17.
58. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, et al: Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: possible finding for active atherosclerosis. *Radiology*. 2003;229:831-7.

59. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al: In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1818-24.
60. Ogawa M, Magata Y, Kato T, et al: Application of 18F-FDG PET for monitoring the therapeutic effect of antiinflammatory drugs on stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. *J Nucl Med.* 2006;47:1845-50.
61. Tahara N, Kai H, Ishibashi M, et al: Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1825-31.
62. Weber WA, Grosu ALCzernin J: Technology Insight: advances in molecular imaging and an appraisal of PET/CT scanning. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5:160-70.
63. Belhocine T, Blockmans D, Hustinx R, et al: Imaging of large vessel vasculitis with (18)FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1305-13.
64. Di Carli MF, Dorbala S, Meserve J, et al: Clinical myocardial perfusion PET/CT. *J Nucl Med.* 2007;48:783-93.
65. Wasselius J, Larsson SJacobsson H: Time-to-time correlation of high-risk atherosclerotic lesions identified with [(18)F]-FDG-PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2009;23:59-64.
66. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, et al: Increased epicardial adipose tissue volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008.
67. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, et al: Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J.* 2009;30:850-6.
68. Greif M, Becker A, von Ziegler F, et al: Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:781-6.
69. Lu B, Mao SS, Zhuang N, et al: Coronary artery motion during the cardiac cycle and optimal ECG triggering for coronary artery imaging. *Invest Radiol.* 2001;36:250-6.

70. de Vos AM, Prokop M, Roos CJ, et al: Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *Eur Heart J.* 2008;29:777-83.
71. Kato K, Schober O, Ikeda M, et al: Evaluation and comparison of (11)C-choline uptake and calcification in aortic and common carotid arterial walls with combined PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009.
72. Haeffner EW: Studies on choline permeation through the plasma membrane and its incorporation into phosphatidyl choline of Ehrlich-Lette-ascites tumor cells in vitro. *Eur J Biochem.* 1975;51:219-28.
73. Wyss MT, Weber B, Honer M, et al: 18F-choline in experimental soft tissue infection assessed with autoradiography and high-resolution PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:312-6.
74. Davies JR, Rudd JH, Fryer TD, et al: Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined 18F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2005;36:2642-7.

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deutschland, S.B., Sterbefälle insgesamt 2007 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). 2007.

Tabelle 2: Basisdaten des FDG-Kollektivs.

Tabelle 3: Korrelation der Basisdaten mit TBR_{mean} und CP_{Summe} , angegeben ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson, * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Tabelle 4: Regressionsmodell nach Cox, univariate und multivariate Analyse der Assoziation von klinischen Variablen, TBR_{mean} , CP_{Summe} und dem zukünftigen Auftreten kardio- oder cerebrovaskulärer Ereignisse. KVRf (+) = mindestens ein Risikofaktor wie positive Familienanamnese, Hypercholesterinämie, Diabetes, Hypertonie oder Rauchen liegt vor.

Tabelle 5: Korrelation der Basisdaten mit dem TBR der linken Koronararterie (LCA), den KCP (kalzifizierte Plaques der linken Koronararterie) und mit dem perikardialen Fettvolumen (PFV). Angegeben ist der Korrelationskoeffizient nach Spearman, * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Tabelle 6: Basisdaten des Cholin-Kollektivs.

Tabelle: 7: Korrelation der Basisdaten mit TBR_{mean} und CP_{Summe} , angegeben ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson, * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Tabelle 8: Vergleich der < 65 und der ≥ 65 des Cholinkollektivs bzgl. TBR_{mean} und CP_{Summe} .

Tabelle 9: Vergleich einer Hoch- und einer Niedrig-Risiko-Gruppe bzgl. TBR_{mean} und CP_{Summe} .

10. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Pathogenese der Atherosklerose:
Seidl, S., Vorlesung Atherosklerose. Pathologie TU München 2008.
- Abbildung 2: Stabile Plaque mit fibröser Kappe:
Stary, H.C., Natural history of calcium deposits in atherosclerosis
Progression and regression. *Z Kardiol*, 2000. 89 Suppl 2: p. 28-35.
- Abbildung 3: Instabile, rupturierte Plaque:
Stary, H.C., Natural history of calcium deposits in atherosclerosis
progression and regression. *Z Kardiol*, 2000. 89 Suppl 2: p. 28-35.
- Abbildung 4: Korrelation der FDG-Aufnahme einer Aorta mit der Makrophagendichte:
Zhang, Z., et al., Non-invasive imaging of atherosclerotic plaque
macrophage in a rabbit model with F-18 FDG PET:
a histopathological correlation. *BMC Nucl Med*, 2006. 6: p. 3.
- Abbildung 5: Korrelation des Cholin-Aufnahme einer Aorta mit der Makrophagendichte
Matter, C.M., et al., 18F-choline images murine atherosclerotic plaques
ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. 26(3): p. 584-9.
- Abbildung 6: Korrelation der Dicke des epikardialen Fetts mit Komponenten des
metabolischen Syndroms und einer KHK aus: Ahn, S.G., et al.,
Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to
coronary artery disease. *Heart*, 2008. 94(3): p. e7.
- Abbildung 7: Beispiel für die TBR-Kalkulationsmethode, Messung des Bloodpools u.a.
in der VCI und Messung der Gefäßwandaufnahme in der AAB.
- Abbildung 8: Beispiel für die Messung der Traceraufnahme in der linken Koronararterie
- Abbildung 9: Beispiel für einen Patienten, dessen Myokard F-18-FDG aufnimmt und in
dessen Koronararterie somit nicht gemessen werden konnte.

Abbildung 10: Beispiele für die Scores 0 bis 4.

Abbildung 11: Beispiel für eine verkalkter Koronararterie , die mit dem Wert 1 ausgezeichnet wurde.

Abbildung 12: Beispiel für die Messung des perikardialen Fettgewebes.

Abbildung 13: Verteilung bestimmter Risikofaktoren in der Kontrollgruppe.

Abbildung 14: Verteilung bestimmter Risikofaktoren in der Ereignisgruppe.

Abbildung 15: Darstellung von TBR_{mean} und CP_{Summe} der einzelnen Gefäße.

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben ohne das Auftreten eines Ereignisses; durchschnittliche TBR-Werte, Grenzwert $\geq 1,7$; CP_{Summe} , Grenzwert ≥ 15 ; Kombination der verschiedenen Konstellationen von TBR_{mean} und CP_{Summe} , * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

Abbildung 17: Verschiedene Verteilungsmuster der FDG-Aufnahme und der Last an kalzifizierten Plaques bei Patienten aus Ereignis- und Kontrollgruppe.

Abbildung 18: männl. Patient, 81 Jahre alt, signifikant erhöhte FDG-Aufnahme im Aortenbogen, (TBR_{AB} 1,78, TBR_{mean} 1,6, CP_{AB} 3, CP_{Summe} 21). 14 Monate später erlitt der Patient einen Myokardinfarkt.

Abbildung 19: männl. Patient, 45 Jahre alt, der CP Score im Aortenbogen liegt bei 0 (CP_{Summe} 2), der TBR-Wert liegt allerdings bei 1,90 (TBR_{mean} 1,74), 14 Monate später erlitt der Patient einen Myokardinfarkt.

Abbildung 20: weibl. Patientin, 64 Jahre alt, der CP-Score in der Aorta abdominalis liegt bei 4 (CP_{Summe} 14), der TBR-Wert liegt bei 1,49 (TBR_{mean} 1,56), kardiovaskuläres Ereignis vor sechs Jahren.

Abbildung 21: Darstellung der in Tertile unterteilten TBR-Werte der linken Koronararterie bezüglich des perikardialen Fettvolumens in ml, der Last an kalzifizierten Plaques, dem Alter in Jahren, dem BMI und dem Vorhandensein von Hypertonie (HT), Hypercholesterinämie (HC) und dem prozentualen Raucheranteil. * $p < 0,05$ vs. Tertil I, § $p < 0,05$ vs. Tertil II.

Abbildung 22: Verteilung bestimmter Risikofaktoren im Cholinkollektiv.

Abbildung 23: Darstellung von TBR_{mean} und CP_{Summe} der einzelnen Gefäße.

Abbildung 24: männl. Patient, 76 Jahre, TBR_{AB} 1,8, TBR_{mean} 1,6, CP_{AB} 0, CP_{Summe} 11, ehemaliger Raucher, 45 Packyears, arterielle Hypertonie, medikamentenpflichtiger Diabetes.

Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich vielen Menschen Dank. Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, für viel Geduld und den Rat und Tat mit dem er mir zur Seite stand. Herzlicher Dank gilt auch allen anderen Mitarbeitern des Instituts für Nuklearmedizin, die mich im Lauf des Entstehungsprozesses unterstützt haben, vor allem Dr. Axel Rominger.

Schließlich möchte ich mich besonders bei meinen Eltern bedanken, ohne die ein Medizinstudium und eine Doktorarbeit niemals möglich gewesen wären.