

**Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Andreas Buck

**Darstellung von Inflammation in
Atherosklerose mit dem CXCR4-gerichteten
PET-Tracer ^{68}Ga -Pentixafor im Vergleich zur
 ^{18}F -FDG-PET/CT**

Inauguraldissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät**

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Luisa Diana Kemmer

aus Würzburg

Würzburg, März 2023



Referent: Prof. Dr. med. Andreas Buck

Korreferent/ Korreferentin: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfgang Rudolf Bauer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2024

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern, die mir auf meinem Weg stets ihre Unterstützung schenken.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Atherosklerose	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Pathogenese	2
1.2 Chemokine und Chemokinrezeptoren	6
1.2.1 CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4	6
1.2.1.1 Physiologie und Pathophysiologie von CXCR4 und seinem Liganden CXCL12	6
1.2.1.2 Funktion von CXCR4 und CXCL12 im Rahmen der Atherosklerose	8
1.2.1.3 CXCR4-CXCL12-Achse	9
1.2.1.4 Entwicklung eines Tracers für Diagnostik und Therapie	9
1.2.1.5 Bedeutung von CXCR4 in der onkologischen Bildgebung	10
1.2.1.6 Bedeutung von CXCR4 in der Bildgebung kardiovaskulärer Krankheiten	11
1.3 Positronen-Emissions-Tomographie	11
1.3.1 Technik	12
1.3.2 Molekulare Bildgebung	13
1.3.3 PET-Tracer für die molekulare Bildgebung der Atherosklerose	13
1.3.3.1 ¹⁸ F-FDG	14
1.3.3.2 ¹⁸ F-NaF	15
1.3.3.3 ⁶⁸ Ga-DOTATATE	15
1.3.3.4 ⁶⁸ Ga-Pentixafor	15
1.4 Zielsetzung der Arbeit	16
2. METHODEN	17
2.1 Patientenpopulation	17
2.2 Bildgebende Verfahren	19
2.3 Bildanalyse	19
2.3.1 Standardized uptake value (SUV)	20
2.3.2 Volume of interest und Region of interest (VOI, ROI)	20
2.3.3 Target to background ratio (TBR)	21
2.4 Statistik	21
3. ERGEBNISSE	23

INHALTSVERZEICHNIS

3.1 Patientenbasierte Analyse zum Vergleich der ⁶⁸ Ga-Pentixafor- und ¹⁸ F-FDG-Aufnahmen.....	23
3.2 Läsionsbasierte Analyse zum Vergleich der ⁶⁸ Ga-Pentixafor- und ¹⁸ F-FDG-Aufnahmen.....	25
3.3 Korrelation zwischen Kalzifikation und Traceraufnahme	29
4. DISKUSSION.....	34
4.1 Klinischer Nutzen der Positronen-Emissions-Tomographie bei Atherosklerose und vulnerablen Plaques	34
4.2 Molekulare Biomarker der Atherosklerose	35
4.3 Verteilungsmuster von ¹⁸ F-FDG und ⁶⁸ Ga-Pentixafor.....	36
4.4 Korrelation zwischen Traceraufnahme und Kalzifikation	38
4.5 Limitationen der Studie	38
4.6 Ausblick.....	40
5. ZUSAMMENFASSUNG	41
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	43

APPENDIX

I Abkürzungsverzeichnis

II Danksagung

III Publikationen

1. EINLEITUNG

Trotz moderner Medikamente und signifikanter Verbesserungen in der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen diese nach wie vor zu den häufigsten Todesursachen weltweit. ¹ Ein ihr zugrundeliegender pathologischer Prozess ist die Atherosklerose, eine komplexe, degenerative Erkrankung der arteriellen Gefäßwände. ² Atherosklerotische Veränderungen spiegeln eine chronische, fortschreitende Krankheit wider, die lange asymptomatisch bleibt. Die Ruptur eines solchen atherosklerotischen Plaques kann jedoch lebensbedrohlich sein. ³ Ein Plaqueruptur an der Oberfläche einer atherosklerotischen Struktur kann eine Thrombose auslösen. Der Thrombus kann das Lumen entweder sofort verengen oder sich lösen und als Embolus den Blutfluss distal seines Ursprungsortes blockieren. Folgen sind eine verminderte oder aufgehobene Durchblutung der umliegenden Zellen. Je nach Manifestationsort können unterschiedliche Symptome verursacht werden. In den Koronararterien beispielsweise manifestiert sich die Atherosklerose als Myokardinfarkt und Angina pectoris. Sind hingegen die hirnversorgenden Arterien betroffen, kann ein Schlaganfall resultieren. ⁴ Leider existieren kein evaluierter Biomarker und keine Bildgebungstechnik, die das Risiko einer Plaqueruptur und eines nachfolgenden akuten kardiovaskulären Ereignisses vorhersagen können. ³ Eine Entzündung der Arterienwand scheint allerdings eine Schlüsselrolle bei der atherosklerotischen Plaqueruptur zu spielen. ⁵ Daher ist die Erkennung inflammatorischer Prozesse durch eine geeignete Bildgebung ein attraktiver Ansatz zur Identifizierung von Patienten mit einem hohen Risiko für eine Plaqueruptur. ⁶

1.1 Atherosklerose

1.1.1 Definition

Atherosklerose ist gekennzeichnet durch die fortschreitende Entwicklung fokaler entzündlicher Arterienwandläsionen. Dies findet insbesondere an Prädilektionsstellen mit gestörter laminarer Strömung wie arteriellen Verzweigungsstellen statt. ⁷ Strukturelle Veränderungen der Gefäßwände sowie eine endotheliale Dysfunktion begünstigen diesen Prozess. ⁸ Durch Wachstum

EINLEITUNG

der atherosklerotischen Plaques kommt es zur sukzessiven Verengung des Gefäßlumens bis hin zu einer vollständigen Stenose, die zu einer Ischämie im umgebenden Gewebe führen kann. ⁴

1.1.2 Epidemiologie

Jedes Jahr verursachen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Europa 3,9 Millionen Todesfälle und in der Europäischen Union (EU) über 1,8 Millionen Todesfälle. Kardiovaskuläre Erkrankungen machen somit 45 % aller Todesfälle in Europa und 37 % aller Todesfälle in der EU aus. Die Sterblichkeitsraten sind dabei in Mittel- und Osteuropa höher als in Nord-, Süd- und Westeuropa. Die häufigsten Formen der Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen die koronare Herzkrankheit (KHK) und der Schlaganfall dar. Männer haben in allen untersuchten Altersgruppen ein höheres Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen zu erkranken, als Frauen. Eine wichtige Rolle hierbei spielen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus. Hinzu kommen weitere Faktoren wie mangelnde körperliche Bewegung, Adipositas oder Alkoholkonsum. Es wird geschätzt, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen die EU-Wirtschaft insgesamt 210 Milliarden Euro pro Jahr kosten. Von den Gesamtkosten entfallen rund 53 % auf Gesundheitskosten, 26 % auf Produktivitätsverluste und 21 % auf die Versorgung von Menschen mit kardiovaskulären Erkrankungen. ⁹

1.1.3 Pathogenese

Der atherogene Prozess beginnt mit der Akkumulation mehrerer Plasma-Lipoproteine im subendothelialen Raum an Stellen der Arterien mit gestörter Laminarströmung und endothelialer Dysfunktion. Low-density lipoprotein (LDL) gilt als Initiator der vaskulären Inflammation. Die Akkumulation von LDL korreliert mit klassischen Risikofaktoren wie Nikotinabusus, arterieller Hypertonie und metabolischer Dysregulation bei Adipositas und Diabetes mellitus. ¹⁰ LDL-Partikel enthalten verestertes Cholesterin sowie Triglyceride und sind umgeben von einer Hülle aus Phospholipiden, freiem Cholesterin und Apolipoprotein B100 (ApoB100). ⁴ In der Intima, der innersten Schicht einer Arterie, unterliegt LDL

EINLEITUNG

oxidativen Modifikationen durch reaktive Sauerstoffspezies (engl. reactive oxygen species, ROS), die die Aufnahme von oxidiertem low-density lipoprotein (oxLDL) in Makrophagen fördern.¹¹ Oxidierte Phospholipide lösen grundsätzlich eine Inflammation der Arterienwand aus¹², indem sie an Toll-like-Rezeptoren (TLRs) binden, eine Gruppe weit verbreiteter pattern recognition receptors (PRRs), die entzündungsfördernde Signale verursachen.¹³ Klinisch gilt oxLDL als Entzündungsmarker für atherosklerotische Plaques.¹⁴ Natives LDL kann von Makrophagen durch Pinozytose oder in seiner aggregierten Form als Cholesterinkomplex oder -kristall durch Phagozytose aufgenommen werden. Die anhaltende Zufuhr von Cholesterin übersteigt schließlich die Stoffwechsellkapazität der Makrophagen und es bilden sich intrazelluläre Lipidtropfen. Die mit Cholesterin beladenen Makrophagen stellen die für die atherosklerotische Läsion charakteristischen Schaumzellen dar. Es wird angenommen, dass die Cholesterinbeladung eine myeloide Zellantwort mit proinflammatorischer Zytokinsekretion, Makrophagenproliferation und Rekrutierung weiterer myeloider Zellen wie neutrophile Granulozyten, Monozyten und dendritischen Zellen verursacht.¹⁵ Eine wichtige Folge der Cholesterinbeladung ist die Bildung von intrazellulären Cholesterin-Mikrokristallen, die das NLP3-Inflammasom aktivieren, einen Multiproteinkomplex des angeborenen Immunsystems, welches Pro-Interleukin-1 beta (Pro-IL-1 β) in seine biologisch aktive Form spaltet.¹⁶ Interleukin-1 beta (IL-1 β) dient als proinflammatorisches Zytokin, das die Expression weiterer entzündungsfördernder Zytokine sowie des C-reaktiven Proteins (CRP) verstärkt.¹⁷ Die myeloide Zellantwort geht ebenso mit der Einwanderung von Zellen des adaptiven Immunsystems, B- und T-Zellen, einher.^{18,19} Insbesondere der wachsende Anteil an myeloiden Zellen und Lymphozyten innerhalb eines Plaques korreliert mit klinischen Komplikationen und kann den atherosklerotischen Herd für zukünftige Thrombembolien anfällig machen, die durch große zelluläre Infiltrate und eine dünne Faserkappe verursacht werden (instabiler/ vulnerabler Plaque).²⁰

Aufgrund des Nachweises von T- und B-Zellen innerhalb eines Plaques wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Entstehung von Atherosklerose eine

EINLEITUNG

Autoimmunreaktion beinhaltet. Die adaptive Immunität ist zum einen charakterisiert durch eine humorale Immunantwort, durch die spezifische Antikörper gegen von Plasmazellen sezernierte Antigene gebildet werden, zum anderen durch eine zelluläre Immunantwort mit Rekrutierung von T-Zellen, die entweder B-Zellen aktivieren oder sich zu T-Gedächtniszellen mit pro- oder antiinflammatorischer Zytokinproduktion differenzieren.²¹ Von allen Strukturen, die als B- und T-Zell-aktivierende Antigene dienen können, zeigen die Plasmaspiegel von LDL und Apolipoprotein B (ApoB) den stärksten klinischen und kausalen Zusammenhang mit der Entstehung von Atherosklerose beim Menschen.²² Viele CD4⁺-T-Zellen in menschlichen Plaques erkennen oxLDL²³ durch Bindung an Peptidpitope von ApoB100, die über einen Haupthistokompatibilitätskomplex (engl. major histocompatibility complex, MHC) präsentiert werden.²⁴ Als Reaktion auf die Antigene werden im Rahmen der Atherosklerose Immunglobulin G (IgG)-Antikörper gegen LDL, oxLDL und ApoB gebildet.²⁵ Neben LDL und ApoB wurden auch Hitzeschockproteine (HSPs)²⁶ und einige Peptide von Krankheitserregern wie beispielsweise des Cytomegalievirus (CMV), des Hepatitis C-Virus (HCV), des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) sowie des humanen Papillomavirus (HPV) als Atherosklerose-relevante Antigene identifiziert.²⁷⁻²⁹

T-Zellen reichern sich überwiegend in der Faserkappe atherosklerotischer Läsionen an²¹, finden sich aber auch in der Adventitia älterer Läsionen.¹⁸ Ihre Rekrutierung in atherosklerotische Plaques erfolgt unter anderem über die Chemokinrezeptoren CC-Motiv-Chemokinrezeptor 5 (CCR5) und CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 6 (CXCR6).³⁰ CD4⁺-T-Zellen sind Regulatoren der adaptiven Immunantwort. Sie können sich zu verschiedenen T-Zell-Subtypen entwickeln, die entweder das Immunsystem dämpfen oder andere T-Zellen aktivieren, die entzündungshemmende oder -fördernde Wirkungen auf Zellen im Gewebe ausüben. Außerdem können sie B-Zellen die Produktion von IgG-Antikörpern erleichtern und zytolytische Aktivität zeigen.³¹ Nach der Antigenpräsentation differenzieren sich läsionale T-Zellen in funktionell unterschiedliche T-Helfer-Subtypen (T_H) -1, -2, -17, regulatorische T-Zellen (T_{reg}) oder folliculäre T-Helferzellen (T_{FH}).³²

EINLEITUNG

Viele CD4⁺-T-Helferzellen exprimieren die T_H1-assoziierten, proinflammatorischen Zytokine Interferon-gamma (Interferon- γ), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-3 (IL-3), Tumornekrosefaktor (TNF) und Lymphotoxin (LT), die Makrophagen und T-Zellen innerhalb eines atherosklerotischen Plaques aktivieren können und so die vaskuläre Inflammation verstärken.³³ In atherosklerotischen Plaques exprimiert ein Teil der T-Zellen die T_H2-assoziierten Zytokine Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-5 (IL-5) und Interleukin-13 (IL-13).¹⁸ Jedoch bleibt die Relevanz der T_H2-Immunität bei Atherosklerose unklar. In einer Studie antagonisierte IL-4 die T_H1-Reaktionen und verminderte die Bildung von atherosklerotischen Läsionen³⁴, während in anderen Studien darüber berichtet wurde, dass die IL-4-Depletion atheroprotektive Fähigkeiten besitzt.³⁵ Auch die Funktion von T_H17-Zellen in Zusammenhang mit Atherosklerose ist umstritten.³⁶ Regulatorische CD4⁺-T-Zellen (T_{reg}), die den Transkriptionsfaktor Forkhead-Box-Protein P3 (FoxP3) und den IL-2-Rezeptor CD25 exprimieren, schützen vor Atherosklerose.^{37,38} T_{reg} üben ihre atheroprotektiven Eigenschaften aus, indem sie das entzündungshemmende Zytokin Interleukin-10 (IL-10)³⁹ und den plaquestabilisierenden transforming growth factor-beta (TGF- β)⁴⁰ sekretieren sowie die Proliferation entzündungsfördernder T-Effektorzellen supprimieren.⁴¹ Follikuläre T-Helferzellen (T_{FH}), die zur Co-Stimulation von B-Zellen und zur Induktion eines Immunglobulin-Klassenwechsels erforderlich sind, wirken zum Teil proatherogen⁴², schützen aber gleichzeitig vor Atherosklerose, indem sie LDL-senkende, neutralisierende anti-LDL- und anti-ApoB-sekretierende Antikörper exprimieren.⁴³

Klassischerweise können zwei Arten von B-Zellen unterschieden werden: B1-Zellen, die Teil des angeborenen Immunsystems sind und T-Zell-unabhängig Immunglobulin M (IgM)-Antikörper sezernieren, und B2-Zellen, die von follikulären T-Helferzellen aktiviert werden müssen, um in Plasmazellen zu differenzieren, die IgG-Antikörper sezernieren.³¹ Im Allgemeinen scheinen die angeborenen B1-Reaktionen atheroprotektiv und die adaptiven B2-Reaktionen proatherogen zu wirken.⁴⁴ Prä-B-Zellen können außerdem zahlreiche Zytokine absondern, die die Inflammation beeinflussen. Ein Beispiel hierfür ist die Sekretion sogenannter innate response activator-B-Zellen (IRA-B-Zellen), die

EINLEITUNG

proatherogen wirken und den Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) sezernieren, um eine myeloide Zellantwort und eine T_H1-Reaktion zu induzieren.⁴⁵ Regulatorische B-Zellen (B_{reg}) sezernieren hingegen das antiinflammatorische Zytokin Interleukin-10 (IL-10) und induzieren die Produktion schützender T_{reg}.⁴⁶

1.2 Chemokine und Chemokinrezeptoren

Chemokine sind kleine Proteine, die durch ihre strukturell wichtigen Cysteinreste definiert sind und in vier Untergruppen eingeteilt werden: CC-, CXC-, CX3C- und XC-Chemokine.⁴⁷ Chemokinrezeptoren werden nach ihrem jeweiligen Liganden (Chemokin) benannt und in zwei Gruppen unterteilt - herkömmliche Chemokinrezeptoren (cCKRs) und atypische Chemokinrezeptoren (ACKRs).⁴⁸ cCKRs gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und werden hauptsächlich über mitogen-activated protein-Kinasen (MAP-Kinasen) und β -Arrestin reguliert. ACKRs ähneln strukturell cCKRs, sind jedoch nicht an G-Proteine gekoppelt.⁴⁹

1.2.1 CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4

Aufgrund seiner bedeutenden Rolle in der Entzündungsbiologie sowie in der Onkogenese und Metastasierung von Tumorzellen hat der CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4) in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit erregt.⁵⁰ Dieses Kapitel gibt einen kurzen Überblick über die Physiologie und Pathophysiologie von CXCR4 und seinem Liganden, CXC-Motiv-Chemokin 12 (CXCL12), und konzentriert sich dann auf die Messung von CXCR4 unter Verwendung radioaktiv markierter Liganden, die für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) geeignet sind.

1.2.1.1 Physiologie und Pathophysiologie von CXCR4 und seinem Liganden CXCL12

Der Chemokinrezeptor CXCR4 ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor und durch eine Sieben-Helix-Transmembranstruktur gekennzeichnet. CXCR4 wird während der Embryonalentwicklung und im Erwachsenenalter im gesamten menschlichen Körper exprimiert und weist vor allem im hämatopoetischen System ein hohes

EINLEITUNG

Expressionsniveau auf. Sein Ligand, das CXC-Motiv-Chemokin CXCL12 (auch als stromal cell-derived factor 1 α , SDF-1 α , bezeichnet), wird hauptsächlich im Knochenmark, in den Lymphknoten, in der Lunge, im Herzen, im Thymus und in der Leber exprimiert.⁵¹ Die CXCR4-CXCL12-Achse aktiviert wichtige zelluläre Signalwege wie RAS-MAPK, PI3K-AKT-mTOR und JAK-STAT. β -Arrestin setzt eine negative Rückkopplungsschleife in Gang, die zum lysosomalen Abbau von CXCR4 führt.⁵²

Die CXCR4-CXCL12-Achse ist unter anderem an der Organogenese und Homöostase des adulten hämatopoetischen Systems beteiligt.⁵³ Darüber hinaus sorgt sie für eine adäquate Reaktion des adaptiven und angeborenen Immunsystems. Es wurde jedoch auch festgestellt, dass der CXCR4-Rezeptor an einer Vielzahl von Krankheiten mitwirkt. Er vermittelt beispielsweise als Co-Rezeptor den Eintritt von HIV-1 in die T-Lymphozyten.⁵⁴ Bei rheumatoider Arthritis reichern sich CXCR4-exprimierende, CD4⁺-Gedächtniszellen aufgrund der lokal erhöhten CXCL12-Konzentration in der entzündeten Synovia an.⁵⁵ Bei der Pathogenese der Atherosklerose unterstützt CXCR4 die chronische Entzündung der Arterienwand, die durch eine chemokinvermittelte Ansiedlung von Leukozyten gekennzeichnet ist.¹⁹ CXCR4 wurde auch als Schlüsselakteur beim vaskulären Remodeling, bei der Destabilisierung atherosklerotischer Plaques und bei der Bildung von Aneurysmen identifiziert.⁵⁶ Des Weiteren fördert eine chronische Entzündung und eine damit verbundene lokale Infiltration von CXCR4-exprimierenden Immunzellen die Karzinogenese eines Ösophaguskarzinoms.⁵⁷ Abgesehen von der Beteiligung an verschiedenen entzündungsbedingten Prozessen wurde auch festgestellt, dass eine CXCR4-Dysregulation signifikant zur Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen beiträgt.⁵⁸ CXCR4 und CXCL12 spielen bei der Tumorentwicklung und Metastasierung ebenfalls eine zentrale Rolle.⁵⁹ Dies wurde für eine Vielzahl von Krebsarten nachgewiesen, darunter Brust-⁶⁰, Prostata-⁶¹, Lungen-⁶² und Darmkrebs⁶³ sowie für primäre Hirntumoren wie das Glioblastom⁶⁴. Das Expressionsniveau von CXCR4 und CXCL12 ist hierbei prädiktiv für das Metastasierungspotential eines bestimmten Tumorsubtyps.⁶⁵ Die CXCR4-CXCL12-Achse fördert die Tumorphiliferation, hemmt die Apoptose von

EINLEITUNG

Krebszellen und erleichtert die Metastasierung.⁶⁶ CXCL12 moduliert die Mikroumgebung des Tumors durch Anregung der Stromazellen zur Sekretion von Wachstumsfaktoren, die die Tumorpherifation und Angiogenese unterstützen.^{51,65,66} Darüber hinaus unterdrücken hohe CXCL12-Spiegel durch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nuclear factor kappa B (NF- κ B) die Produktion des Tumornekrosefaktors-alpha (TNF- α), was in der Folge zu einem Schutz der Tumorzellen vor dem Eintritt in die Apoptose führt.^{67,68} Zudem verändert CXCL12 die Immunantwort auf das Tumorgewebe durch die Rekrutierung von dendritischen Zellpopulationen. Diese Zellen tolerieren das Tumorgewebe aufgrund einer Fehlfunktion in ihrer tumorassoziierten Antigen-Präsentation gegenüber T-Zellen und fördern dadurch die Immunsuppression innerhalb der Tumormikroumgebung.^{69,70}

1.2.1.2 Funktion von CXCR4 und CXCL12 im Rahmen der Atherosklerose

Es wurde festgestellt, dass CXCR4 und sein Ligand CXCL12 eine atheroprotektive Funktion bei Atherosklerose besitzen. Neben der Aufrechterhaltung einer antiinflammatorischen Leukozytenmigration⁷¹ konnte nachgewiesen werden, dass apoptotische Endothelzellen microRNA-126 an Zellen in ihrer Umgebung abgeben, um die Produktion von CXCL12 zu induzieren. Dies stellt ein wichtiges Signal für die Mobilisierung von Stammzellen dar und gilt als antiapoptotischer Faktor für endotheliale sowie glatte Muskelzellen, sodass CXCL12 zur Stabilisierung atherosklerotischer Läsionen beiträgt. CXCL12 kann eine autoregulatorische, sich selbst verstärkende Rückkopplungsschleife aufrechterhalten, indem CXCL12 über CXCR4 die Expression von CXCL12 auslöst.⁷² Außerdem kann CXCL12 die Mobilisierung von Vorläuferzellen der glatten Muskulatur induzieren, was zu einem verringerten Makrophagengehalt, aber zu einer erhöhten Akkumulation glatter Muskelzellen und somit zu einer dickeren fibrösen Hülle innerhalb einer Läsion führt. Dies trägt ebenso zur plaquestabilisierenden Funktion von CXCL12 bei Atherosklerose bei.

73

EINLEITUNG

1.2.1.3 CXCR4-CXCL12-Achse

Angesichts der klinischen Relevanz von CXCR4 für das Wachstum und die Ausbreitung einer Vielzahl von Malignomen wurden im letzten Jahrzehnt verschiedene CXCR4-gerichtete Antagonisten entwickelt.^{59,62} Das Bicyklam AMD3100 (Plerixafor/ Mozobil™) ist allerdings der einzige Wirkstoff, der bisher von der Food and Drug Administration (FDA) für die Mobilisierung von Stammzellen und für die Behandlung hämatologischer Malignome und anderer Krebsarten zugelassen wurde.^{74,75} In präklinischen Mausmodellen unterschiedlicher bösartiger Tumore wurden CXCR4-gerichtete Therapien mit alternativen CXCR4-Antagonisten (beispielsweise AMD3465⁷⁶, MSX-122⁷⁷, anti-CXCR4-Antikörper^{78,79}) oder CXCL12-Inhibitoren wie dem Spiegelmer Nox-A12⁸⁰ durchgeführt. Sie führen vor allem durch wirksame Verhinderung der Fernmetastasierung zu einem verlängerten Gesamtüberleben.⁸¹

1.2.1.4 Entwicklung eines Tracers für Diagnostik und Therapie

Basierend auf diesen Erkenntnissen und um dem klinischen Bedarf an einer prätherapeutischen Quantifizierung der CXCR4-Expression gerecht zu werden, wurden intensive Anstrengungen zur Entwicklung geeigneter CXCR4-gerichteter Sonden für die in-vivo Bildgebung unternommen.^{82,83} Unter den erwähnten CXCR4-Antagonisten wurden drei Klassen von Verbindungen (Bicyklame, T-140, FC-131) ausführlich hinsichtlich ihrer Eignung als in vivo CXCR4-Bildgebungsmittel evaluiert:

1. Radioaktiv markierte Analoga der Bicyklame AMD3100⁸⁴⁻⁸⁶ und AMD3465^{87,88}
2. ¹⁸F- oder ⁶⁸Ga-markierte Peptide auf T-140-Basis für die PET-Bildgebung sowie entsprechende nukleare/ fluoreszierende Liganden für die optische/ SPECT-Bildgebung⁸⁹⁻⁹²
3. Radioaktiv markierte, FC-131-basierte zyklische Pentapeptide^{93,94}

Aus allen getesteten Klassen sind vielversprechende Kandidaten mit hoher CXCR4-Affinität in vitro und in vivo aus präklinischen Studien hervorgegangen.

EINLEITUNG

Einzelne Vertreter wie AMD3100⁸⁵ und das zyklische Pentapeptid ⁶⁸Ga-Pentixafor^{93,94} wurden ebenfalls an Patienten evaluiert. Das Clearance-Muster von AMD3100, welches eine sehr hohe Milz- und Leberaufnahme bei Mäusen und Menschen aufweist, stellt jedoch die Anwendung für eine kontrastreiche Bildgebung zur Darstellung der CXCR4-Expression in Frage. Im Gegensatz dazu zeigt ⁶⁸Ga-Pentixafor eine hohe Affinität und Selektivität für humanes CXCR4, eine schnelle renale Exkretion und eine sehr geringe unspezifische Hintergrundakkumulation, die eine empfindliche und kontrastreiche PET-Bildgebung von CXCR4-exprimierenden Geweben in vivo ermöglicht. Damit ist ⁶⁸Ga-Pentixafor das einzige CXCR4-gerichtete Radiopharmakon, das bisher eine breite klinische Anwendbarkeit gefunden hat.⁵⁰

1.2.1.5 Bedeutung von CXCR4 in der onkologischen Bildgebung

Als wahrscheinliche Folge seiner hohen physiologischen Expression auf normalen hämatopoetischen Zellen sind die CXCR4-Spiegel auch bei verschiedenen hämatologischen Malignomen besonders hoch. So wurde die erste klinische Anwendung von ⁶⁸Ga-Pentixafor für die CXCR4-gerichtete PET-Bildgebung bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen, d. h. Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und Multiples Myelom (MM), durchgeführt.⁹³ Seither sind die meisten Erfahrungen mit ⁶⁸Ga-Pentixafor für die PET-Bildgebung bei Patienten mit MM gesammelt worden.⁹³ Anhand verschiedener Studien konnte gezeigt werden, dass die CXCR4-gerichtete PET mit ⁶⁸Ga-Pentixafor zusätzliche Informationen bezüglich der Läsionszahlen im Vergleich zur ¹⁸F-FDG-PET lieferte.^{95,96}

In Analogie zu hämatologischen Malignomen ist eine hohe CXCR4-Expression bei soliden Tumoren mit einer schlechteren Prognose assoziiert.⁵⁹ Erste in vivo-Pilotstudien mit dem CXCR4-gerichteten PET-Tracer ⁶⁸Ga-Pentixafor zeigten jedoch eine bescheidenere sowie heterogene und in einigen Fällen fehlende nachweisbare Rezeptorexpression bei soliden Tumoren. Ein Befund, der im Gegensatz zu den erwarteten CXCR4-Expressionsprofilen aus in vitro-Studien steht.^{97,98}

EINLEITUNG

1.2.1.6 Bedeutung von CXCR4 in der Bildgebung kardiovaskulärer Krankheiten

Aufgrund der herausragenden Rolle von CXCR4 bei Entzündungen im Allgemeinen sowie bei der Immunzellregulation haben verschiedene Studien das Potenzial der CXCR4-gerichteten Bildgebung zur Visualisierung des Ausmaßes von Erkrankungen, die mit einer Inflammation einhergehen, untersucht.⁵⁰ In einer Studie identifizierte die ⁶⁸Ga-Pentixafor-PET/CT eine veränderte zerebrale CXCR4-Expression bei einem Patienten, der vor kurzem einen Schlaganfall erlitten hat. Es zeigte sich eine Übereinstimmung mit der Beurteilung der Ischämie-Demarkation in der zerebralen Magnetresonanztomographie (MRT).⁹⁹ Weitere Studien, die die CXCR4-Expression nach einem akutem Myokardinfarkt untersuchten, machten sichtbar, dass das PET-Signal mit der Ausdehnung des infarzierten Myokards korrelierte, die im kardialen MRT gemessen wurde.^{100,101} Die CXCR4-gerichtete PET-Bildgebung wurde darüber hinaus erfolgreich zur Identifizierung atherosklerotischer Läsionen eingesetzt.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Die Messung der erhöhten CXCR4-Expression nach einem akuten Myokardinfarkt oder in atherosklerotischen Plaques entsteht am ehesten durch Einwanderung von Leukozyten in das Infarktgebiet bzw. die atherosklerotische Läsion.¹⁰⁵

1.3 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Fortschritte in der Bildgebung der Atherosklerose haben eine Reihe von diagnostischen Werkzeugen zur Verfügung gestellt, um Plaques mit einem hohen Rupturrisiko in vivo zu charakterisieren.⁶ Da die meisten Menschen mit Atherosklerose zunächst keine klinischen Symptome in Zusammenhang mit der Erkrankung haben, ist es nicht verwunderlich, dass über 50 % der an einer koronaren Herzkrankheit Versterbenden keine Vorwarnung haben.¹⁰⁶ Dies stellt eine enorme diagnostische Herausforderung dar, da von den vielen verfügbaren klinischen Methoden zur Diagnose der Atherosklerose keine den komplexen Austausch von zellulären, molekularen und biomechanischen Faktoren, die eine plötzliche symptomatische Plaqueschädigung einleiten, exakt vorhersagen kann. Aus diesem Grund ist es notwendig, sich auf neu verfügbare Bildgebungsmodalitäten zu konzentrieren, die eine spezifische Visualisierung der zugrundeliegenden pathologischen Prozesse ermöglichen.⁶

EINLEITUNG

Es gibt verschiedene invasive Methoden zum Nachweis atherosklerotischer Plaques wie beispielsweise die intravaskuläre Sonographie, die optische Kohärenztomographie oder die Angiographie, die derzeit noch als Goldstandard gilt. Wegen ihrer Invasivität werden sie jedoch nicht für die routinemäßige klinische Anwendung empfohlen. Nicht-invasive bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) finden zunehmend Anwendung bei der Suche nach vulnerablen Plaques ¹⁰⁷ und spielen in der präklinischen und klinischen Forschung sowie in der klinischen Patientenversorgung eine zunehmend wichtige Rolle. Durch die Verabreichung einer kleinen Menge eines Radiotracers kann die PET-Bildgebung eine hochempfindliche und quantitative In-vivo-Visualisierung, Charakterisierung und Messung von biologischen Prozessen auf molekularer und zellulärer Ebene liefern. ¹⁰⁸

1.3.1 Technik

Die Positronen-Emissions-Tomographie zählt zu den funktionellen bzw. molekularen bildgebenden Verfahren. Zunächst erfolgt die Injektion eines Radiotracers. Antikörper, Proteine, Peptide, „small molecules“ und andere biologisch relevante Moleküle stellen mögliche Grundbausteine dar, an die radioaktive Isotope gekoppelt werden können. Der Radiotracer nimmt so an physiologischen Stoffwechselfvorgängen des Körpers teil, ohne den Organismus zu stören (Tracerprinzip). Die verabreichten Radionuklide emittieren Positronen, deren Verteilung und Konzentration durch die PET-Bildgebung indirekt detektiert werden kann. Das vom Kern des Radionuklids emittierte positiv geladene Positron kollidiert nach kurzer Zeit (Wegstrecke bis 5 mm) mit einem im Körper in reichlichen Mengen vorhandenen negativ geladenen Elektron. Durch diesen Zusammenstoß kommt es zur Elektronen-Positronen-Vernichtung, die auch als Annihilation bezeichnet wird. Durch die Vernichtung eines Positrons und eines Elektrons werden zwei γ -Quanten in genau entgegengesetzte Richtungen, d.h. im 180 Grad Winkel, erzeugt. Diese γ -Quanten werden von einem Ring von Detektoren registriert, welcher den Patienten umgibt. Mit Hilfe komplexer Berechnungen eines Computers werden diese Projektionen zu einem Schnittbild weiterverarbeitet. Aufgrund der simultanen Detektion ist das Signal von der

EINLEITUNG

Absorption im Körper unabhängig und ermöglicht daher die Bestimmung der absoluten Konzentration des Radionuklids im Organ. ^{108,109}

1.3.2 Molekulare Bildgebung

Atherosklerotische Plaques entstehen aus langsam aufeinanderfolgenden Ereignissen. Das Fortschreiten der Erkrankung bis zum Auftreten von Symptomen entwickelt sich über einen langen Zeitraum. ¹¹⁰ Gegenwärtig stellt die Früherkennung von Risikopatienten eine Herausforderung dar, da die verwendeten Untersuchungsmethoden zur Risikostratifizierung und herkömmliche Bildgebungsmodalitäten wie die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) nur eingeschränkt verwertbar sind. Sie bieten keine Möglichkeit, die Plaqueentwicklung zu visualisieren oder vorherzusagen. CT und MRT können Veränderungen darstellen, die erst in späteren Stadien der Atherosklerose auftreten wie beispielsweise Stenosen. Jedoch ermöglichen sie keinen Einblick in die frühe Phase der Plaquebildung. Das Auffinden vulnerabler Plaques und Verhindern einer Ruptur ist jedoch essenziell, da die Plaques, die am anfälligsten für Rupturen sind, häufig keine klinischen Symptome verursachen. ^{111,112}

Die molekulare Bildgebung hat sich als neues Mittel herausgestellt, um den frühen Krankheitsverlauf der Atherosklerose abzubilden und zu untersuchen. ¹¹³ Sie kombiniert Molekularbiologie und In-vivo-Bildgebung, um zelluläre Funktionen sichtbar zu machen. ¹¹⁴ Aus pathophysiologischer Sicht ist Atherosklerose durch Entzündungs- und Mikroverkalkungsprozesse gekennzeichnet. Diese gehen der charakteristischen Plaquebildung in Arterienwänden voraus, die mit den oben genannten Bildgebungsmodalitäten festgestellt werden können. Die Entzündungs- und Mikroverkalkungsprozesse sind daher Hauptziele für den molekularen Nachweis von Atherosklerose. ¹¹³

1.3.3 PET-Tracer für die molekulare Bildgebung der Atherosklerose

Die beiden am häufigsten verwendeten und untersuchten Tracer zum Nachweis und zur Charakterisierung von Atherosklerose sind ¹⁸F-Fluordesoxyglucose (¹⁸F-

EINLEITUNG

FDG) und ^{18}F -Natriumfluorid (^{18}F -NaF). Mit Hilfe dieser beiden Tracer können arterielle Entzündungen und Mikroverkalkungen nicht-invasiv bewertet werden. FDG, ein Glucoseanalogon, wird als Ersatzmarker für den Glucosestoffwechsel an den Zielgeweben verwendet. ^{18}F -FDG ist aufgrund der hohen Stoffwechselaktivität von Makrophagen, die sich in den Plaques befinden und hypoxischem Stress ausgesetzt sind, von besonderem Interesse für den Nachweis von Atherosklerose. Die ^{18}F -NaF-Aufnahme spiegelt den Austausch der Hydroxylgruppen von Hydroxylapatitkristallen gegen Fluorid produzierenden Fluorapatit wider. Dies stellt einen wichtigen biochemischen Schritt bei der Verkalkung von atherosklerotischen Plaques dar.¹¹⁵ Weitere Ansatzpunkte sind die Darstellung von Somatostatinrezeptoren auf der Zelloberfläche von Makrophagen mittels ^{68}Ga -DOTATATE¹¹⁶ sowie die Visualisierung des C-X-C-Chemokinrezeptors Typ 4 (CXCR4) mit Hilfe von ^{68}Ga -Pentixafor, der bei der Entstehung von atherosklerotischen Plaques eine wichtige Rolle spielt.¹⁰²

1.3.3.1 ^{18}F -FDG

^{18}F -Fluorodesoxyglucose (^{18}F -FDG) ist ein radioaktiv markiertes Glucoseanalogon, das in der PET-Bildgebung für eine Vielzahl von diagnostischen Zwecken verwendet wird. Die Halbwertszeit beträgt 110 Minuten und seine maximale Positronenreichweite 2,4 mm. Nach intravenöser Injektion führt der Zerfall von ^{18}F -FDG zur Emission von Positronen. ^{18}F -FDG wird von Zellen aufgenommen, die Glucose metabolisieren. Dort wird es nach Phosphorylierung zu ^{18}F -FDG-6-Phosphat metabolisch eingeschlossen, da die notwendige 2'-Hydroxylgruppe zur Fortsetzung der Glykolyse fehlt. Die intrazelluläre Akkumulation von ^{18}F -FDG wird als Biomarker für die Stoffwechselaktivität verwendet. Bei Atherosklerose spiegelt die vaskuläre ^{18}F -FDG-Aufnahme in der Spätphase eine erhöhte Aktivität von Makrophagen wider.¹¹⁷ Darüber hinaus sind glatte Muskelzellen, die ebenfalls eine Rolle bei der Atherogenese spielen, stark glykolytisch und tragen zur Visualisierung von atherosklerotischen Plaques durch die ^{18}F -FDG-PET/CT bei.¹¹⁵ Für die Gefäßbildgebung beträgt die optimale Dosis 185 bis 300 MBq. Außerdem werden Zirkulationszeiten von mehr als 2 Stunden empfohlen.¹¹⁷

EINLEITUNG

1.3.3.2 ¹⁸F-NaF

¹⁸F-Natriumfluorid (¹⁸F-NaF) unterscheidet sich von ¹⁸F-FDG in seinen molekularen Bindungseigenschaften und somit in der Art und Weise, wie es die Krankheitslast darstellt. Während ¹⁸F-FDG von metabolisch aktiven Zellen aufgenommen wird, wird ¹⁸F-NaF in Kalziumablagerungen eingebaut. ¹¹⁸

Da keine erhöhte Aufnahme des Radiotracers im Myokardgewebe auftritt, kann die ¹⁸F-NaF-PET-Bildgebung nicht nur zur Beurteilung der peripheren Gefäße, sondern auch zur Beurteilung der Koronararterien verwendet werden. Allerdings ist die Aufnahme von ¹⁸F-NaF im Knochen höher als im Gefäßsystem, sodass es wichtig ist, sich bei der Durchführung der Bildgebung auf das Gefäßsystem zu konzentrieren. ^{119,120}

1.3.3.3 ⁶⁸Ga-DOTATATE

[1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-N, N', N'', N'''-Tetraessigsäure]-d-Phe¹, Tyr³-Octreotat (DOTATATE) wird mit dem Positronen emittierenden Isotop Gallium-68 (⁶⁸Ga) markiert und bindet selektiv an den Somatostatin-Rezeptor 2 (SSTR-2). ⁶⁸Ga-DOTATATE wird routinemäßig zum Staging und Restaging von neuroendokrinen Tumoren verwendet. Es wurde festgestellt, dass SSTR-2 auch von Makrophagen exprimiert wird, die eine wichtige Rolle bei entzündlichen Prozessen in den Koronararterien und anderen großen Gefäßen spielen. ^{121,122} Daher kann angenommen werden, dass die Bildgebung der SSTR-2-Expression mittels ⁶⁸Ga-DOTATATE auch zur Quantifizierung des Ausmaßes atherosklerotischer Entzündungsaktivität in großen Arterien verwendet werden kann. ¹⁰⁷

1.3.3.4 ⁶⁸Ga-Pentixafor

Der Radiotracer ⁶⁸Ga-Pentixafor wurde zur Visualisierung des C-X-C-Chemokinrezeptors Typ 4 (CXCR4) entwickelt und ist der erste PET-Tracer, der eine hohe Affinität und Selektivität für diesen Chemokinrezeptor aufweist. ¹²³ Die CXCR4-CXCL12-Achse spielt, wie bereits beschrieben, eine zentrale Rolle bei der Entwicklung einer Atherosklerose. ¹²⁴ Die Dynamik der CXCR4-Regulation bei Atherosklerose ist jedoch komplex. Es wurden verschiedene Zelltypen

beschrieben, die zum ^{68}Ga -Pentixafor-Signal beitragen sollen, wodurch die Interpretation des ^{68}Ga -Pentixafor-Signals deutlich erschwert wird. ^{125,126} Es wurde zudem festgestellt, dass die vaskuläre ^{68}Ga -Pentixafor-Aufnahme in Zusammenhang mit etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren wie dem Alter, arterieller Hypertonie und Nikotinabusus steht. ¹⁰³

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Um die bildgebenden Verfahren zur Detektion der Atherosklerose zu optimieren, wird in dieser Dissertationsarbeit untersucht, ob der PET/CT-Tracer ^{68}Ga -Pentixafor im Vergleich zum aktuellen Referenzstandard ^{18}F -FDG bessere Ergebnisse in der Diagnostik der Atherosklerose erzielen kann.

2. METHODEN

2.1 Patientenpopulation

Es handelt sich bei der in dieser Dissertation betrachteten Patientenpopulation ausschließlich um Patienten des Universitätsklinikums Würzburg. Die für diese Erhebung notwendigen Untersuchungen mittels ^{18}F -FDG-PET/CT sowie ^{68}Ga -Pentifaxor-PET/CT waren bei allen Patienten aus klinischen Gründen indiziert. Die schriftliche Zustimmung zur Durchführung der PET/CT wurde bei allen beteiligten Personen nach einer persönlichen Aufklärung eingeholt. ^{68}Ga -Pentixafor wurde in Übereinstimmung mit dem deutschen Arzneimittelgesetz, AMG §13 2b, und der zuständigen Aufsichtsbehörde (Regierung von Oberfranken) hergestellt.

144 onkologische Patienten wurden mit einem maximalen Abstand von drei Tagen mithilfe einer PET/CT-Bildgebung mit ^{68}Ga -Pentixafor und ^{18}F -FDG entweder zur Ausbreitungsdiagnostik oder zur Evaluierung der CXCR4-gerichteten Endoradiotherapie untersucht. Probanden mit einer vorbestehenden inflammatorisch entzündlichen Erkrankung (einschließlich Vaskulitiden), einer Chemotherapie in den vorangegangenen vier Wochen, einer Vorgeschichte von kardiovaskulären Ereignissen (Schlaganfall, Herzinfarkt) in den letzten sechs Monaten und Patienten, die cholesterinsenkende Medikamente wie Statine oder Ezetimibe einnahmen, wurden in der Studie nicht berücksichtigt ($n = 52$).

Die übrigen Probanden ($n = 92$, 37 Frauen und 55 Männer) wurden in diese retrospektive Analyse einbezogen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 62 ± 10 Jahre. 33 Patienten litten an einem Multiplen Myelom, 25 an einem Nebennierenkarzinom, 13 an einer neuroendokrinen Neoplasie, sechs an einem nicht-kleinzelligen Bronchiakarzinom und 15 an einer sonstigen onkologischen Erkrankung. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Nikotinabusus wurden bei sämtlichen Patienten erfasst. Sonstige kardiovaskuläre Erkrankungen wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen, eine koronare Herzkrankheit, Herzklappenfehler, Aneurysmen oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit wurden ebenfalls berücksichtigt. Die Patientenmerkmale sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1: Patientenmerkmale.

Epidemiologische Patientendaten

Anzahl der Patienten	92
Geschlecht	55 männlich/ 37 weiblich
Alter (Mittelwert +/- SD)	62 ± 10 Jahre
BMI (Mittelwert +/- SD)	26.0 kg/m ²

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie	56 (61 %)
Sonstige kardiovaskuläre Erkrankungen	32 (35 %)
Dyslipidämie	27 (29 %)
Nikotinabusus	27 (29 %)
CRP ≥ 3mg/L	18 (20 %)
Adipositas	16 (17 %)
Diabetes mellitus	9 (10 %)

Pharmakologische Intervention zum Zeitpunkt der Bildgebung

Antikoagulantien	34 (37 %)
Beta-Blocker	26 (28 %)
ACE-Hemmer	25 (27 %)
Kalziumantagonist	25 (27 %)
Diuretikum	19 (21 %)
AT1-Rezeptorantagonist	9 (10 %)

Grunderkrankung

Nebennierenkarzinom	25 (27 %)
Multiples Myelom	33 (26 %)
Neuroendokriner Tumor	13 (14 %)
Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	6 (7 %)
Pleuramesotheliom	4 (4 %)
Lymphom	3 (3 %)
Magenkarzinom	2 (2 %)
Hepatozelluläres Karzinom	1 (1 %)
T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom	1 (1 %)
Kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (1 %)
Pankreaskarzinom	1 (1 %)
Schilddrüsenkarzinom	1 (1 %)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	1 (1 %)

2.2 Bildgebende Verfahren

Alle ^{68}Ga -Pentixafor- und ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen wurden auf einem modernen PET/CT-Scanner durchgeführt (Siemens Biograph mCT 64; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Die Aufnahmen für die ^{18}F -FDG-PET/CT wurden nach einer mindestens sechsstündigen Fastenzeit der Patienten aufgenommen, um sicherzustellen, dass der Serumglukosespiegel unter 150 mg/dl beträgt. Die injizierte Aktivität von ^{68}Ga -Pentixafor lag zwischen 108 und 178 MBq (Mittelwert, 143 ± 26 MBq), die von ^{18}F -FDG zwischen 235 und 363 MBq (Mittelwert, 299 ± 18 MBq).

Es wurden Niedrigdosis CT-Aufnahmen (low dose-CT) zur Schwächungskorrektur benötigt (35 mAs, 120 keV, 512 x 512 Matrix, 5 mm Schichtdicke, Inkrement von 30 mm/s, Rotationszeit von 0,5 s und Neigungsindex von 0,8). Teilkörper-Messungen (Schädel bis Knie) wurden eine Stunde nach Verabreichung der Radiopharmaka durchgeführt, sodass eine ausreichende Verteilung der Tracer im Körper gewährleistet ist. Alle PET-Aufnahmen wurden mit Korrekturen für Attenuation, Totzeit, Zufallsereignisse und Streuung rekonstruiert. Der PET-Scanner wird im Rahmen der Qualitätskontrolle nach den veröffentlichten Richtlinien regelmäßig auf Kalibrierungsgenauigkeit überprüft.¹²⁷

2.3 Bildanalyse

Die Aufnahme von ^{68}Ga -Pentixafor und ^{18}F -FDG wurde visuell und semi-quantitativ mit handelsüblicher Software (Hermes Hybrid 3D, Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) in transaxialen PET-, CT- und PET/CT-Schichten von zwei erfahrenen, voneinander unabhängigen Nuklearmedizinern bewertet. Sämtliche Befunde, bei denen eine gegenüber dem Hintergrund vermehrte Speicherung ohne physiologische Erklärung nachgewiesen werden konnte, galten als positiv. Auf einer segmentalen Ebene wurden die folgenden Abschnitte großer Arterien bei jedem Patienten auf Anzeichen einer Atherosklerose untersucht: Die linke und rechte Arteria carotis, Pars ascendens der Aorta thoracica, Arcus aortae, Pars descendens der Aorta thoracica, Aorta abdominalis sowie die linke und rechte Arteria iliaca. Volume-of-Interests (VOIs)

METHODEN

wurden manuell an ausgewählten Läsionen gezeichnet, insbesondere an den Bereichen der arteriellen Bifurkation, die bekanntermaßen anfällig für die Bildung einer Atherosklerose sind. Darüber hinaus wurden VOIs an verkalkten Läsionen gezeichnet, die durch eine Mindestdichte von 130 Hounsfield Units (HU) auf nativen CT-Bildern definiert sind. Für die Analyse des Verkalkungsgrades wurden arterielle Läsionen nach dem modifizierten Agatston-Score¹²⁸ anhand der HU-Messung in nativen CT-Bildern kategorisiert: Gruppe 1 (nicht verkalkte Läsionen): Kalziumdichte < 130 HU; Gruppe 2 (leicht verkalkte Läsionen): Kalziumdichte 130 – 399 HU; Gruppe 3 (stark verkalkte Läsionen): Kalziumdichte \geq 400 HU. Die arterielle target-to-background-ratio (TBR) wurde durch die Messung des SUV_{max} jeder Läsion mithilfe eines kreisförmigen 10 mm VOIs berechnet. Als nächstes wurde der Mittelwert des Hintergrund-SUV durch die Berechnung des Mittelwerts von drei Region-of-Interests (ROIs) bestimmt, die in der Vena cava superior ($SUV_{blood\ pool}$) platziert wurden. Die Berechnung des TBR erfolgte dann aus der Division von SUV_{max} (Läsion) durch den $SUV_{blood\ pool}$.

2.3.1 Standardized uptake value (SUV)

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie werden die Speicherherde semiquantitativ bewertet. Ein häufig verwendetes Maß ist der *standardized uptake value* (SUV), der sowohl eine semiquantitative Analyse als auch eine Beschreibung der Speicherintensität einer Läsion liefert. SUV-Messungen können flächenbasiert (*region of interest*, ROI) oder volumenbasiert (*volume of interest*, VOI) erfolgen, jeweils mit oder ohne Abzug für die Hintergrundaktivität unter Angabe der maximalen oder mittleren Speicherung innerhalb der Pixel (ROI) oder Voxel (VOI).¹²⁹ In dieser Studie wurde eine flächenbasierte SUV-Bestimmung mittels ROI durchgeführt. Die Ermittlung der TBR-Werte erfolgte sowohl VOI- als auch ROI-basiert.

2.3.2 Volume of interest und Region of interest (VOI, ROI)

Statistische Analysen der Positronen-Emissions-Tomographie werden aus einer von zwei Analyseklassen abgeleitet: Es gibt die *region of interest*-Ansätze (ROI-Ansätze) und *volume of interest*-Ansätze (VOI-Ansätze). Bei der ROI-Analyse

METHODEN

werden funktionale oder anatomische Bereiche für jede einzelne Läsion basierend auf seinem PET- oder Strukturbild manuell umrissen. Diese Methode gilt als Goldstandard für die Extraktion von Daten aus PET-Bildern, kann jedoch mühsam und subjektiv sein, da jede Region manuell gezeichnet werden muss. Darüber hinaus ist das Definieren von ROIs auf der Grundlage von PET-Bildern Verzerrungen und Unsicherheiten unterworfen, da die Tracer-Aufnahme in einigen Regionen fehlen oder verringert sein kann. Die Alternative, ein voxelweiser Ansatz, erfordert, dass alle Bilder in eine räumliche Vorlage umgewandelt werden, da nur so eine Verarbeitung der Daten mittels VOI-Analyse erfolgen kann. Auch hier müssen die Konturen manuell oder halbautomatisch festgelegt werden. ¹³⁰

2.3.3 Target to background ratio (TBR)

Um Unterschiede zwischen den Patienten außer Acht lassen zu können, wird die *target to background ratio* (TBR) errechnet, also das Verhältnis von Anreicherung im Krankheitsherd zum Hintergrund. Der TBR-Wert errechnet sich somit aus dem Quotienten aus SUV der Läsion und SUV des Hintergrundes ($SUV_{\text{blood pool}}$). ¹³¹

$$TBR = \frac{SUV_{\text{max}} (\text{Läsion})}{SUV_{\text{blood pool}}}$$

2.4 Statistik

Alle statistischen Tests wurden in SPSS Statistics 25 durchgeführt. Parametrische Variablen wurden als Mittelwert \pm 1 Standardabweichung (SD) ausgedrückt. Für die Gruppenstatistiken wurden Vergleiche innerhalb der oben genannten Gruppen von Läsionen mittels einfaktorieller ANOVA durchgeführt. Ein Games-Howell Post-Hoc Test wurde angewendet, um zu untersuchen, wo signifikante Unterschiede aufgetreten sind. Der ungepaarte t-Test wurde verwendet, um die Aufnahme(-verhältnisse) beider Tracer in entsprechenden Läsionen zu vergleichen. Nicht-parametrische Daten wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests oder des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests verglichen. Diese beiden Testverfahren überprüfen die Signifikanz der Übereinstimmungen zweier

METHODEN

Verteilungen. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) wurden zur Bewertung der Assoziation zwischen den TBR beider Tracer bewertet. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

3. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit wurden im Oktober 2019 digital und im Mai 2020 in gedruckter Form unter dem Titel „Imaging Inflammation in Atherosclerosis with CXCR4-directed (68)Ga-Pentixafor PET/CT - Correlation with (18)F-FDG PET/CT“ im Journal of Nuclear Medicine (JNM) veröffentlicht. JNM erlaubt die Wiederverwendung von Originalmaterial, sofern der Urheberrechtsinhaber angemessen genannt wird und das Material nicht für kommerzielle Zwecke verwendet wird. Zu den nicht-kommerziellen Nutzungen gehört unter anderem die Wiederverwendung der Daten im Rahmen der Dissertation. Aus rechtlichen Gründen erfolgt daher im Folgenden der Verweis auf oben genannte Publikation:

This research was originally published in JNM. Kircher M, Tran-Gia J, Kemmer L, Zhang X, Schirbel A, Werner RA, Buck AK, Wester HJ, Hacker M, Lapa C, Li X. Imaging Inflammation in Atherosclerosis with CXCR4-directed (68)Ga-Pentixafor PET/CT - Correlation with (18)F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2020 May;61(5):751-756. © SNMMI.

3.1 Patientenbasierte Analyse zum Vergleich der ⁶⁸Ga-Pentixafor- und ¹⁸F-FDG-Aufnahmen

In der patientenbasierten Analyse hatten 88 von 92 Probanden (95,7 %) mindestens eine ⁶⁸Ga Pentixafor-positive Läsion, 58 Patienten (63,0 %) hatten mindestens eine ¹⁸F-FDG-positive Läsion.

Zwei Patienten (2,2 %) hatten sowohl negative ⁶⁸Ga-Pentixafor- als auch ¹⁸F-FDG-Scans und zwei Patienten (2,2 %) hatten ausschließlich ¹⁸F-FDG-positive Läsionen. Bei 32 Probanden (34,8 %) waren alle Läsionen ⁶⁸Ga-Pentixafor-positiv und ¹⁸F-FDG-negativ.

Die mediane Anzahl von ⁶⁸Ga-Pentixafor-positiven Läsionen pro Patient betrug 4 (Bereich 0 - 13) im Vergleich zu 1 für ¹⁸F-FDG (Bereich 0 - 10). Die Anzahl von ⁶⁸Ga-Pentixafor-positiven Läsionen korrelierte mäßig mit der Anzahl der ¹⁸F-FDG positiven Läsionen ($r = 0,46$, $P < 0,0001$).

Auf Patientenebene war der individuelle mittlere TBR für ⁶⁸Ga-Pentixafor signifikant höher als der für ¹⁸F-FDG ($1,8 \pm 0,3$ vs. $1,4 \pm 0,3$; $P < 0,001$) und korrelierte nur mäßig ($r = 0,36$, $P < 0,001$; **Abbildung 1**).

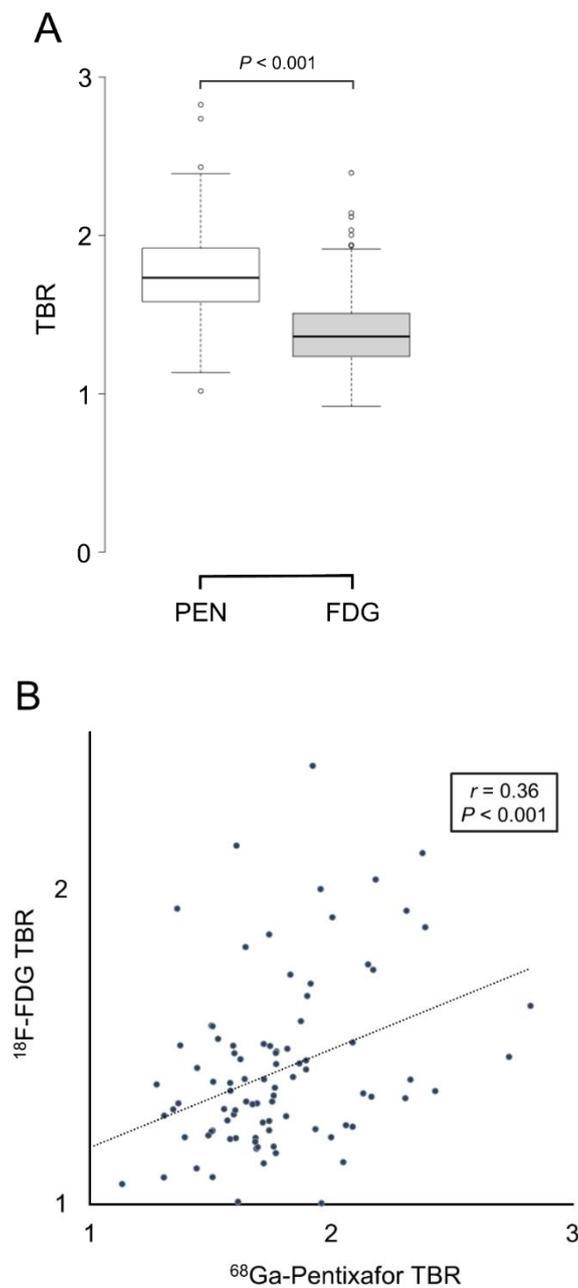


Abbildung 1: Vergleich der Aufnahme von ^{68}Ga -Pentixafor und ^{18}F -FDG . Boxplot **(A)** und Streudiagramm **(B)** zeigen die Korrelation der mittleren Aufnahme von ^{18}F -FDG (FDG) und ^{68}Ga -Pentixafor (PEN) gemessen durch TBR.

This research was originally published in JNM. Kircher M, Tran-Gia J, Kemmer L, Zhang X, Schirbel A, Werner RA, Buck AK, Wester HJ, Hacker M, Lapa C, Li X. Imaging Inflammation in Atherosclerosis with CXCR4-directed (^{68}Ga)-Pentixafor PET/CT - Correlation with (^{18}F)-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2020 May;61(5):751-756. © SNMMI.

3.2 Läsionsbasierte Analyse zum Vergleich der ⁶⁸Ga-Pentixafor- und ¹⁸F-FDG-Aufnahmen

Insgesamt wurden 652 Läsionen mit arterieller Wandverkalkung und/ oder erhöhter Traceraufnahme ($TBR \geq 1,6$) identifiziert und zur weiteren Analyse ausgewählt.

In den 652 untersuchten Läsionen war der mittlere SUV_{max} für ⁶⁸Ga-Pentixafor mit $3,3 \pm 1,0$ signifikant höher als der mittlere SUV_{max} für ¹⁸F-FDG mit $2,6 \pm 0,7$ ($P < 0,01$). SUV_{max} beider Tracer zeigten eine moderat positive Korrelation ($r = 0,43$; $P < 0,01$). Da der mittlere $SUV_{blood\ pool}$ von ⁶⁸Ga-Pentixafor und ¹⁸F-FDG vergleichbar sind ($1,87 \pm 0,37$ vs. $1,81 \pm 0,29$, $P = 0,18$), betrug der mittlere TBR für ⁶⁸Ga-Pentixafor $1,8 \pm 0,5$ und war damit deutlich höher als der mittlere TBR für ¹⁸F-FDG mit $1,4 \pm 0,4$ ($P < 0,01$). Die TBR-Werte von ⁶⁸Ga-Pentixafor und ¹⁸F-FDG zeigten eine schwach positive Korrelation ($r = 0,28$, $P < 0,01$; **Abbildung 2**).

ERGEBNISSE

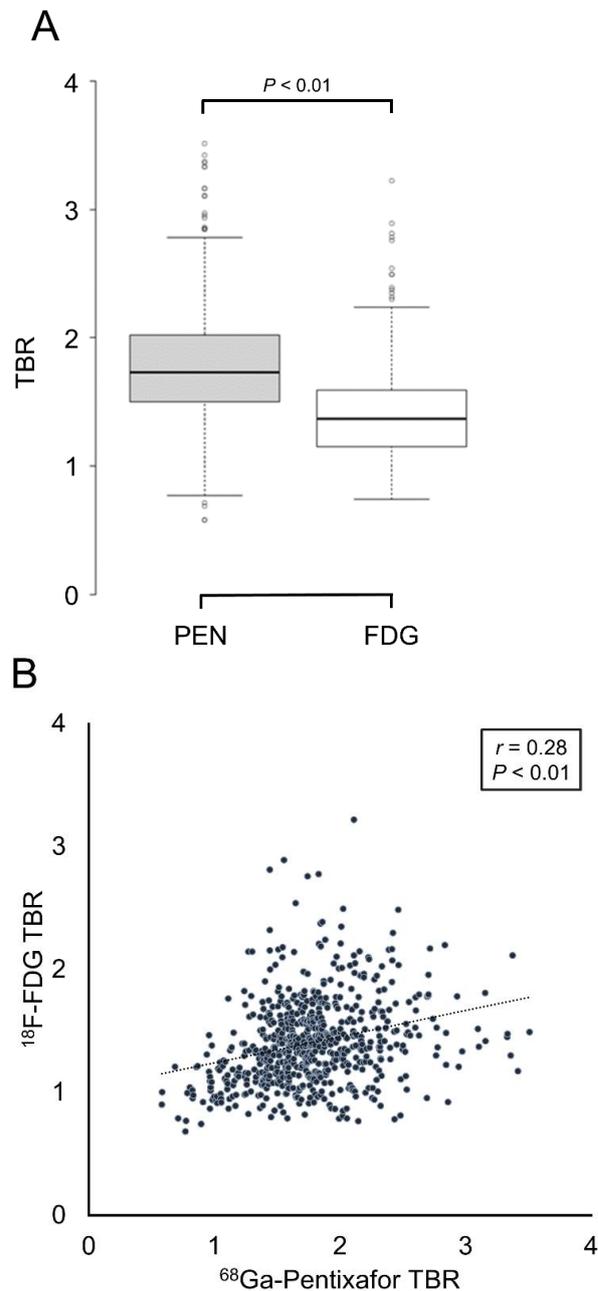


Abbildung 2: Läsionsbasierter Vergleich der Aufnahme von ^{68}Ga -Pentixafor und ^{18}F -FDG. Boxplot (A) und Streudiagramm (B) zeigen die Korrelation der Aufnahme von ^{18}F -FDG (FDG) und ^{68}Ga -Pentixafor (PEN) gemessen durch TBR.

This research was originally published in JNM. Kircher M, Tran-Gia J, Kemmer L, Zhang X, Schirbel A, Werner RA, Buck AK, Wester HJ, Hacker M, Lapa C, Li X. Imaging Inflammation in Atherosclerosis with CXCR4-directed (^{68}Ga)-Pentixafor PET/CT - Correlation with (^{18}F)-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2020 May;61(5):751-756. © SNMMI.

ERGEBNISSE

Beim Vergleich der TBRs der beiden Tracer mit einem Schwellenwert von 1,6 identifizierte ^{68}Ga -Pentixafor 290 zusätzliche Läsionen gegenüber ^{18}F -FDG (^{18}F -FDG < 1,6 und ^{68}Ga -Pentixafor \geq 1,6, $P < 0,01$). Ein Beispiel für die verschiedenen Tracer-Aufnahmemuster ist in **Abbildung 3** dargestellt.

ERGEBNISSE

CT

^{68}Ga -Pentixafor

^{18}F -FDG

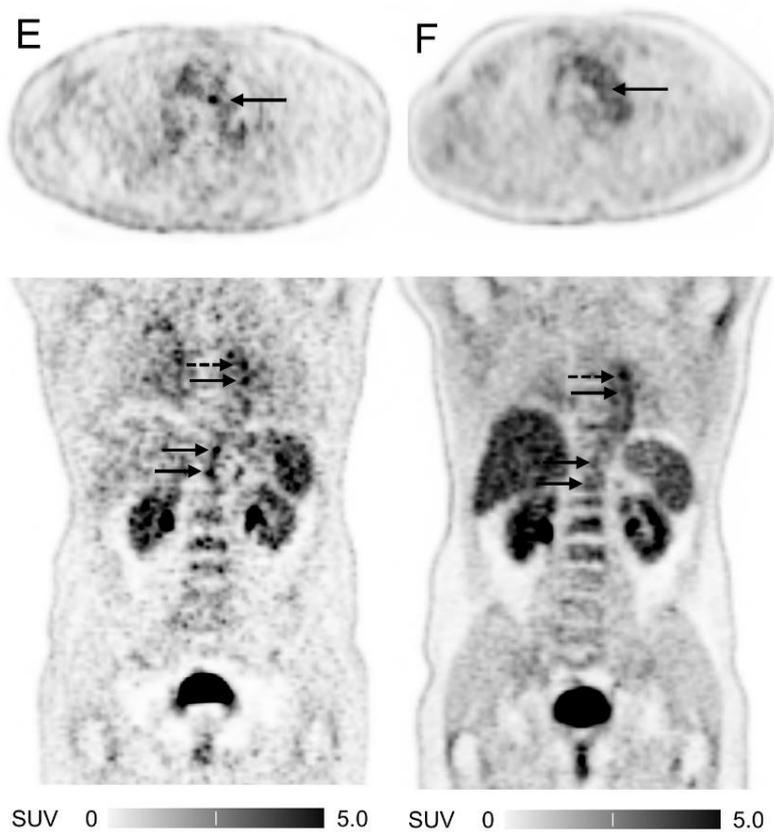
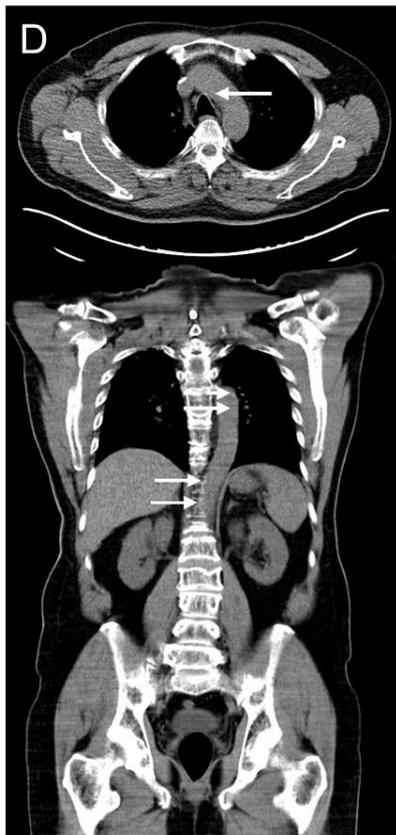
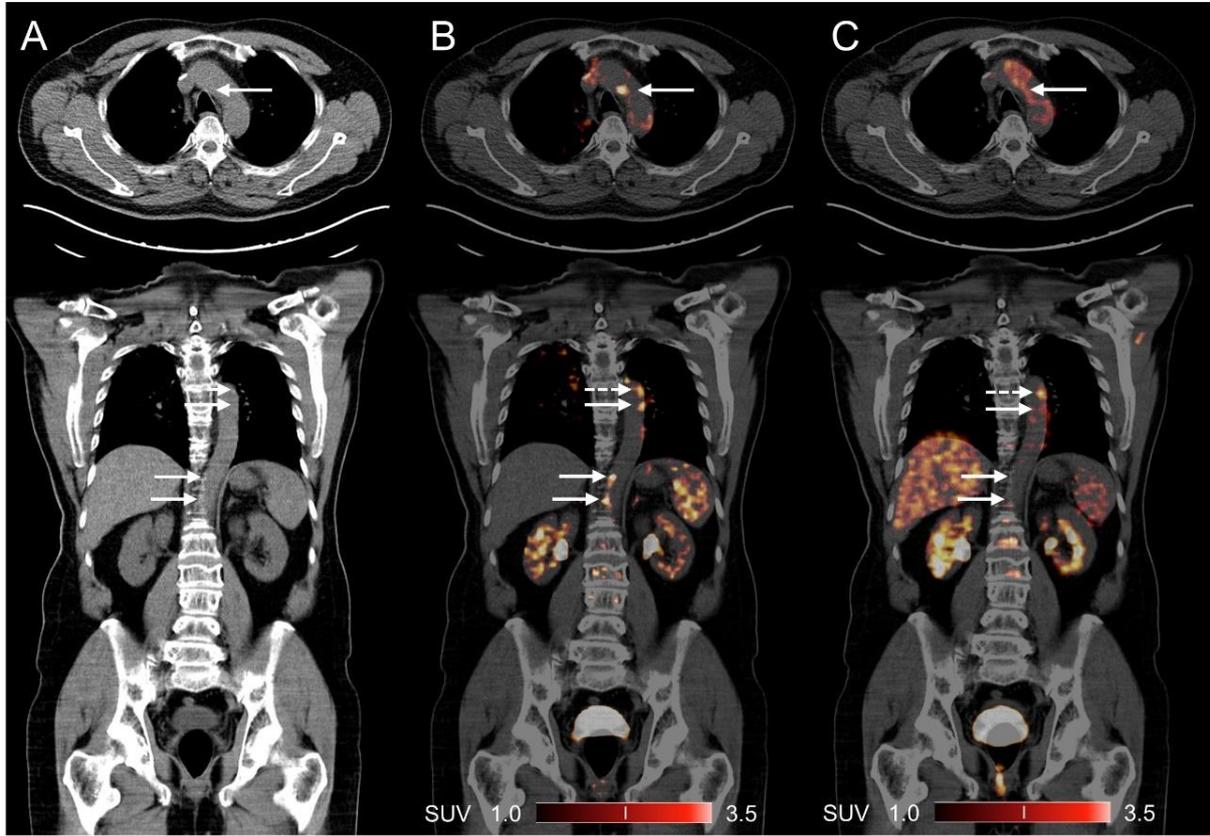


Abbildung 3: Beispiel für konkordante und diskordante Aufnahme von ^{68}Ga -Pentixafor und ^{18}F -FDG. Repräsentative transversale und koronare CT (**A, D**), ^{68}Ga -Pentixafor-PET/CT (**B**) und ^{18}F -FDG-PET/CT (**C**) sowie entsprechende PET-Bilder (**E, F**) von Patienten mit Multiplem Myelom. Die gestrichelten Pfeile zeigen eine konkordante arterielle Aufnahme von ^{68}Ga -Pentixafor und ^{18}F -FDG. Die durchgezogenen Pfeile weisen auf Läsionen mit ^{68}Ga -Pentixafor-Aufnahme ohne übereinstimmende fokale Aufnahme in der ^{18}F -FDG-PET/CT hin.

This research was originally published in JNM. Kircher M, Tran-Gia J, Kemmer L, Zhang X, Schirbel A, Werner RA, Buck AK, Wester HJ, Hacker M, Lapa C, Li X. Imaging Inflammation in Atherosclerosis with CXCR4-directed (^{68}Ga)-Pentixafor PET/CT - Correlation with (^{18}F)-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2020 May;61(5):751-756. © SNMMI.

Ein tabellarischer Vergleich von mTBR_{max} und mSUV_{max} der beiden Tracer ^{68}Ga -Pentixafor und ^{18}F -FDG ist in **Tabelle 2** zu finden.

Tabelle 2: Tabellarischer Vergleich von mSUV_{max} und mTBR_{max} der beiden Tracer ^{68}Ga -Pentixafor und ^{18}F -FDG.

	^{68}Ga -Pentixafor	^{18}F -FDG
mSUV_{max}	$3,3 \pm 1,0$	$2,6 \pm 0,7$
mTBR_{max}	$1,8 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,4$

3.3 Korrelation zwischen Kalzifikation und Traceraufnahme

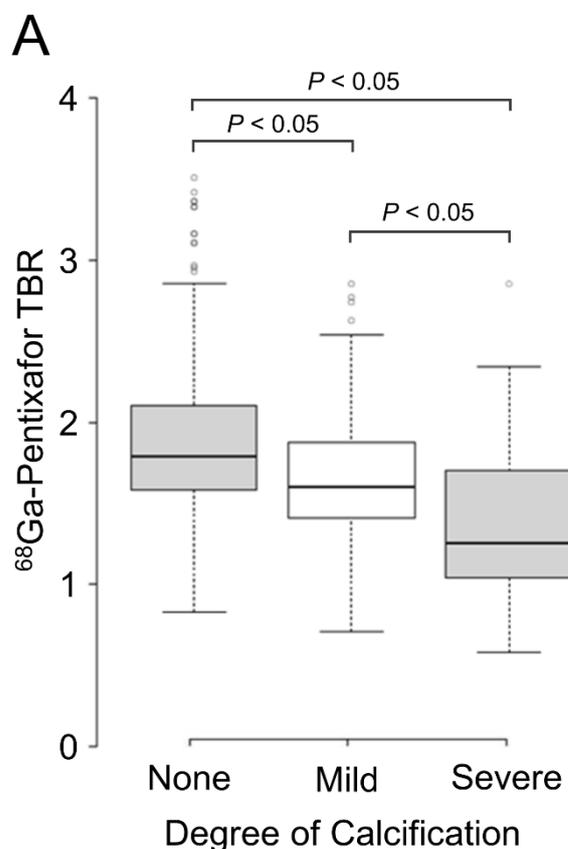
Die Mehrheit der 652 Läsionen zeigte keine Anzeichen einer Verkalkung (< 130 HU; $n = 467$). 99 Läsionen zeigten leichte (130 - 399 HU) und 86 hochgradige (≥ 400 HU) Kalzifikationen. Die Darstellung des Agatston-Scores zur Quantifizierung der Kalzifikation mit Angabe der Anzahl an Läsionen innerhalb der jeweiligen Gruppe wird nachfolgend in tabellarischer Form aufgeführt.

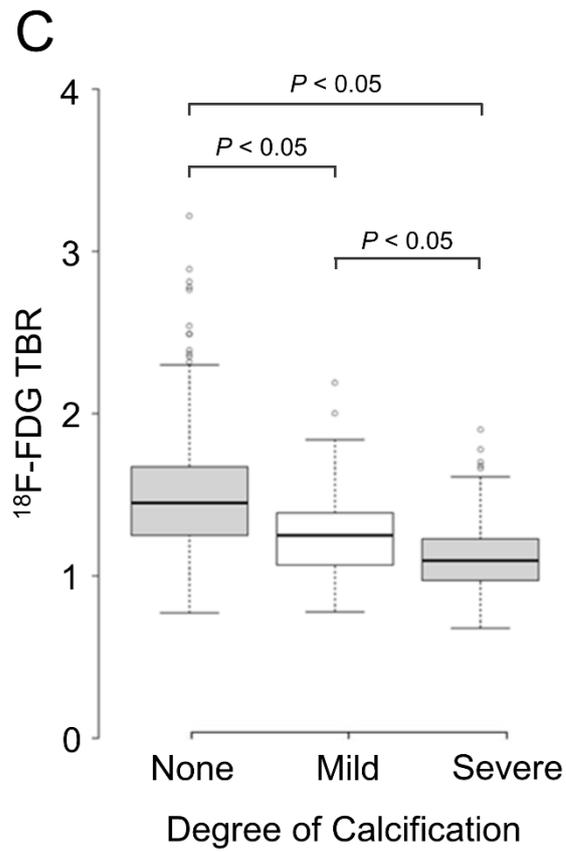
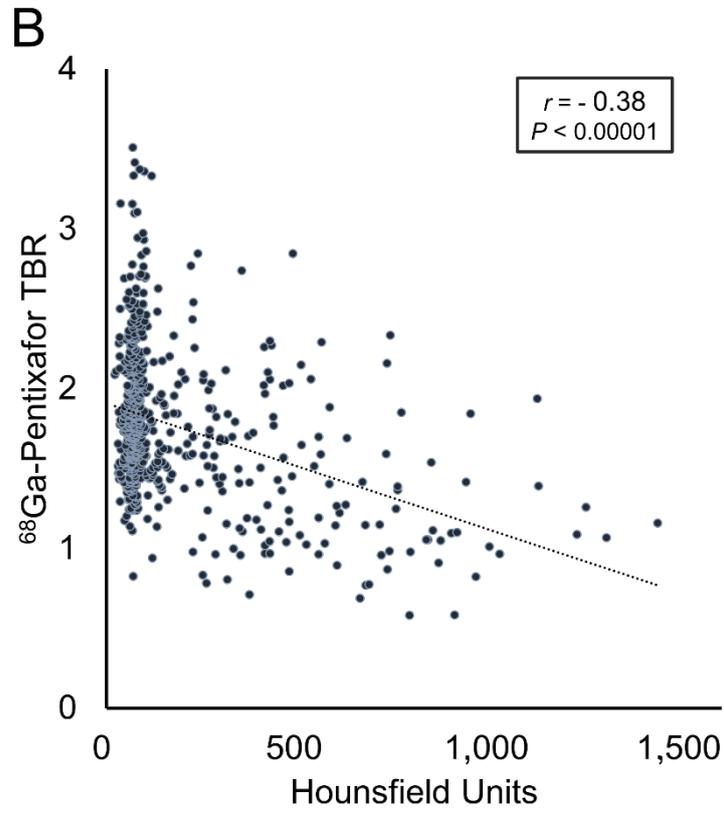
Tabelle 3: Darstellung des Agatston-Scores zur Quantifizierung der Kalzifikation mit Angabe der Anzahl an Läsionen innerhalb der jeweiligen Gruppe.

ERGEBNISSE

Kalziumdichte in Hounsfield-Einheiten (HU)	Gruppeneinteilung	Anzahl der Läsionen (n = 652)
< 130	1 (nicht verkalkt)	467
130 – 399	2 (leicht verkalkt)	99
≥ 400	3 (stark verkalkt)	86

Es ergab sich eine inverse Beziehung zwischen dem Ausmaß der Verkalkung und der Intensität der Traceraufnahme, welche durch TBR für ^{68}Ga -Pentixafor und ^{18}F -FDG gemessen wurde. Stark verkalkte Läsionen zeigten die niedrigsten TBR-Werte für beide PET-Tracer ($1,4 \pm 0,6$ für ^{68}Ga -Pentixafor bzw. $1,1 \pm 0,4$ für ^{18}F -FDG). Leicht verkalkte Läsionen wiesen vergleichsweise höhere TBR-Werte auf ($1,7 \pm 0,4$ bzw. $1,3 \pm 0,3$; $P < 0,01$). Die höchsten TBR-Werte wurden bei nicht verkalkten Läsionen beobachtet ($1,9 \pm 0,4$ bzw. $1,5 \pm 0,4$). Die höheren TBR-Werte von ^{68}Ga -Pentixafor im Vergleich zu ^{18}F -FDG wurden auch bei der Analyse der verschiedenen Verkalkungsgrade beobachtet. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 4** dargestellt.





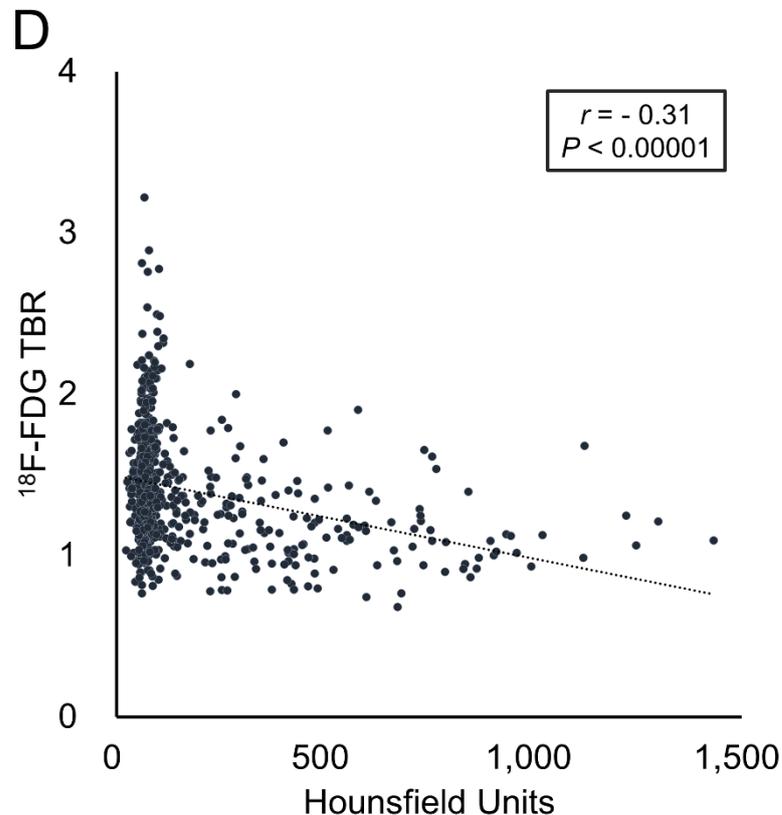


Abbildung 4: ⁶⁸Ga-Pentixafor- und ¹⁸F-FDG-Aufnahme in Korrelation mit dem läSIONsbasierten Verkalkungsgrad. Korrelation der Aufnahme von ⁶⁸Ga-Pentixafor (**A, B**) und ¹⁸F-FDG (**C, D**) mit dem Verkalkungsgrad. Der Verkalkungsgrad der Läsionen wurde in nicht verkalkt (Kalziumdichte < 130 HU), leicht verkalkt (Kalziumdichte 130 – 399 HU) und hochgradig verkalkt (≥ 400 HU) unterteilt. TBR-Werte von ⁶⁸Ga-Pentixafor und ¹⁸F-FDG sind am niedrigsten bei stark verkalkten Läsionen und am höchsten bei nicht verkalkten Läsionen.

This research was originally published in JNM. Kircher M, Tran-Gia J, Kemmer L, Zhang X, Schirbel A, Werner RA, Buck AK, Wester HJ, Hacker M, Lapa C, Li X. Imaging Inflammation in Atherosclerosis with CXCR4-directed (68)Ga-Pentixafor PET/CT - Correlation with (18)F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2020 May;61(5):751-756. © SNMMI.

ERGEBNISSE

Tabelle 4 zeigt in tabellarischer Form die Intensität der Traceraufnahme von ^{68}Ga -Pentixafor und ^{18}F -FDG in Abhängigkeit vom Ausmaß der Verkalkung.

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der Intensität der Traceraufnahme mittels TBR von ^{68}Ga -Pentixafor und ^{18}F -FDG in Abhängigkeit vom Ausmaß der Verkalkung (ausgedrückt in der Gruppenzugehörigkeit nach dem o. g. Agatston-Score).

TBR (^{68}Ga -Pentixafor)	TBR (^{18}F -FDG)	Ausmaß der Verkalkung
$1,9 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,4$	Gruppe 1
$1,7 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,3$	Gruppe 2
$1,4 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,4$	Gruppe 3

4. DISKUSSION

¹⁸F-FDG wird standardmäßig für die Bildgebung von Entzündungen eingesetzt. ¹³² Mehrere Kleintier- und klinische Studien haben die Möglichkeit des Einsetzens des CXCR4-gesteuerten PET-Tracers ⁶⁸Ga-Pentixafor für die kardiovaskuläre Bildgebung nachgewiesen. ^{100,103} In diesem Kapitel wird der klinische Nutzen der PET bei Atherosklerose und vulnerablen Plaques diskutiert. Des Weiteren werden die Möglichkeit der Detektion von Atherosklerose mithilfe von molekularen Biomarkern erläutert sowie die Korrelation der Aufnahmemuster von ¹⁸F-FDG und ⁶⁸Ga-Pentixafor bei Atherosklerose beschrieben. Darüber hinaus wird auf die Korrelation zwischen Traceraufnahme und Kalzifikation sowie die Limitationen der Studie eingegangen. Im Anschluss folgt ein kurzer Ausblick.

4.1 Klinischer Nutzen der Positronen-Emissions-Tomographie bei Atherosklerose und vulnerablen Plaques

Im klinischen Alltag basiert die Diagnose der Atherosklerose bisher hauptsächlich auf bildgebenden Verfahren wie Ultraschalluntersuchungen der Karotis (nicht-invasiv) oder Angiographien der Koronargefäße (invasiv). ¹³³ Beide Untersuchungsmodalitäten können das gesamte Gefäßsystem jedoch nur unzureichend darstellen. Um den gesamten Gefäßstatus beurteilen zu können, sind daher andere bildgebende Verfahren von Bedeutung.

Die Computer- und Magnetresonanztomographie erlauben die räumlich hoch aufgelöste Darstellung anatomischer und morphologischer Zusammenhänge und können strukturelle Veränderungen im Rahmen der Atherosklerose charakterisieren. Da diese erst spät in der Pathophysiologie der Atherosklerose auftreten, haben molekulare Bildgebungsverfahren in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Vulnerable Plaques sollen damit frühzeitig identifiziert und so zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden. ¹³⁴ Die PET dient der Darstellung metabolischer beziehungsweise funktioneller Zusammenhänge und ist daher zur Identifizierung der rupturgefährdeten atherosklerotischen Plaques der MRT und CT klar überlegen. Dieser Vorteil wird durch eine schlechtere räumliche Auflösung im Vergleich zu anderen Bildgebungsmodalitäten ausgeglichen. Insbesondere im Hinblick auf die

DISKUSSION

vaskuläre Bildgebung kann dies eine Quantifizierung der Aufnahme des Radiotracers in atherosklerotischen Läsionen (insbesondere in kleinkalibrigen Gefäßen wie den Koronararterien) erschweren. Diese Herausforderung wird bis zu einem gewissen Grad jedoch durch die Verbindung von PET-Bildern mit CT- oder MRT-Bildern überwunden, die anatomische Orientierungspunkte bereitstellen, um eine bessere Lokalisierung des Signals zu ermöglichen.¹³⁵

Die PET/MRT hat den Vorteil einer reduzierten Strahlenbelastung im Vergleich zur PET/CT und ermöglicht eine detailliertere Plaquecharakterisierung sowie eine bessere Korrektur von Herz- und Atembewegung.¹³⁶ Die PET/CT hat jedoch eine genauere Schwächungskorrektur sowie schnellere Scanzeiten als die PET/MRT.¹³⁷ Lu et al. fanden in einer kürzlich publizierten Studie heraus, dass die ⁶⁸Ga-Pentixafor-PET/MRT im Vergleich zur ¹⁸F-FDG-PET/MRT mehr aktive Läsionen der Atherosklerose identifizierte. Diese Ergebnisse stimmen mit der Studie dieser Dissertationsarbeit überein, der als Bildgebungsmodalität die PET/CT zugrundeliegt, und unterstützen die Vermutung, dass ⁶⁸Ga-Pentixafor bei der Beurteilung atherosklerotischer Plaques empfindlicher sein könnte als ¹⁸F-FDG.¹³⁸

4.2 Molekulare Biomarker der Atherosklerose

Die Pathophysiologie der Atherosklerose ist komplex und multifaktoriell. Durch die Erforschung einer Vielzahl von im Blut zirkulierenden Molekülen wird versucht, Rückschlüsse auf lokale atherosklerotische Prozesse zu ziehen. In der Literatur sind mittlerweile über 80 Parameter mit der Erkrankung in Verbindung gebracht worden.¹³⁹ Signifikante Durchbrüche sind jedoch bis heute ausstehend. Ein möglicher Grund könnte die Pathophysiologie der Atherosklerose sein. Das Frühstadium ist von der Akkumulierung von LDL in subendotheliale Schichten geprägt, während symptomatische Verläufe vor allem durch Inflammation der atherosklerotischen Plaques gekennzeichnet sind. Biomarker sollen in Zukunft nicht nur das Vorhandensein von Atherosklerose diagnostizieren, sondern auch das Risiko für einen symptomatischen Verlauf reflektieren. Eine Kombination verschiedener Biomarker erscheint notwendig, um die unterschiedlichen Phasen des atherosklerotischen Prozesses abbilden zu können.¹⁴⁰

DISKUSSION

In der Studienpopulation dieser Dissertationsarbeit litten 29% der Patienten an Dyslipidämie. LDL und oxLDL spielen in der Entwicklung atherosklerotischer Plaques eine entscheidende Rolle. Frühere Studien konnten zeigen, dass die Konzentration von LDL im Serum mit dem Vorhandensein sowie der Ausdehnung einer atherosklerotischen Läsion korreliert.¹⁴¹ Die Konzentration von oxLDL im Serum spiegelt die Instabilität eines atherosklerotischen Plaques wider.¹⁴² Womöglich besteht zudem eine Korrelation des zirkulierenden oxLDL mit dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses.¹⁴³ Auch andere Faktoren, wie beispielsweise diverse Entzündungsparameter, stehen vermutlich mit atheroskleroseassoziierten Events in Zusammenhang.¹⁴⁴ In Anbetracht der Pathophysiologie der Atherosklerose ist es nicht verwunderlich, dass die Entzündungsparameter im Rahmen einer atherosklerotischen Erkrankung häufig erhöht sind. Das C-reaktive Protein gehört wahrscheinlich zu den mitunter bestuntersuchtesten Biomarkern in diesem Zusammenhang.¹⁴² 20% der Patienten der Studienpopulation dieser Dissertationsarbeit wiesen eine CRP-Konzentration $\geq 3\text{mg/L}$ im Serum auf. Da es sich in der Studienpopulation ausschließlich um onkologische Patienten handelt, ist die Genese der laborchemischen CRP-Erhöhung jedoch am ehesten multifaktoriell bedingt.

4.3 Verteilungsmuster von ^{18}F -FDG und ^{68}Ga -Pentixafor

Ein direkter Zusammenhang zwischen der Aktivität von ^{18}F -FDG im Gefäßsystem und dem Vorhandensein von Atherosklerose wurde durch mehrere Studien gesichert.^{145,146} Symptomatische Läsionen zeigten hier eine höhere ^{18}F -FDG-Aufnahme als asymptomatische atherosklerotische Läsionen.¹⁴⁷ Außerdem erlitten Patienten mit einem erhöhten arteriellen ^{18}F -FDG-Uptake signifikant häufiger ein ischämisches kardiovaskuläres¹⁴⁸ oder zerebrovaskuläres¹⁴⁹ Ereignis, sodass davon ausgegangen wird, dass mit Hilfe der ^{18}F -FDG-PET-Bildgebung die Plaqueanfälligkeit und das Risiko von Atherosklerose assoziierten, ischämischen Ereignissen bewertet werden kann. Obwohl diese Ergebnisse stark darauf hindeuten, dass die ^{18}F -FDG-Aktivität stark mit dem atherosklerotischen Krankheitsprozess verbunden ist, konnte in weiteren Studien, die die ^{18}F -FDG-PET-Bildgebung mit anderen Bildgebungsmodalitäten

DISKUSSION

wie der Computertomographie verglichen haben, überwiegend keine Übereinstimmung zwischen der ^{18}F -FDG-Aktivität und der Kalziumdichte nachgewiesen werden. ^{150,151} Eine weitere Einschränkung bei der Verwendung von ^{18}F -FDG als Radiotracer für Atherosklerose ist die intensive Aufnahme von ^{18}F -FDG durch das Myokardgewebe, wodurch die Inflammation, die durch atherosklerotische Plaques hervorgerufen wird, verdeckt und die Nützlichkeit der Modalität bei der Beurteilung der Herzkranzgefäße stark eingeschränkt wird. Eine mögliche Methode zur Abschwächung der myokardialen Aufnahme besteht darin, den Glukosestoffwechsel des Herzmuskels zu unterdrücken, indem der Patient vor der Bildaufnahme eine fettreiche und kohlenhydratarme Diät einhält. Die Kontrastauflösung bleibt jedoch dennoch begrenzt. ¹⁵²⁻¹⁵⁴

In fortgeschrittenen Plaques weist die Makrophagendichte auf das Risiko eines atherothrombotischen Ereignisses hin, da Makrophagen proteolytische Enzyme freisetzen, die die fibröse Plaqueschicht abbauen und eine intraläsionale Entzündung fördern. ¹³² Daher werden viele häufig verwendete Tracer, einschließlich ^{18}F -FDG, angewendet, um die Makrophagendichte zu visualisieren. ^{132,155} Studien weisen darauf hin, dass die Bildgebung durch den CXCR4-gerichteten Tracer ^{68}Ga -Pentixafor neben intraläsionalen Makrophagen möglicherweise weitere CXCR4-positive Zellen in der Arterienwand identifizieren kann, die zur Entstehung von Atherosklerose beitragen. ^{104,124} Da CXCR4 allerdings zu vielen verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen beiträgt, müssen die Zelltypen, die zu dem beobachteten CXCR4-Signal in der Positronen-Emissions-Tomographie führen, noch weiter untersucht werden. ¹⁰³ Insgesamt korrelierte die Tracer-Akkumulation von ^{68}Ga -Pentixafor und ^{18}F -FDG nur schwach. Dies wurde vor allem bei nicht verkalkten Läsionen beobachtet, von denen viele mit fokaler ^{68}Ga -Pentixafor-Aufnahme in der ^{18}F -FDG-PET unauffällig waren. Der Großteil des ^{18}F -FDG-Signals kann, wie oben beschrieben, aktivierten proinflammatorischen Makrophagen zugeordnet werden. ¹³² Ein Teil des ^{68}Ga -Pentixafor-Signals kann auf Gebiete mit hohem Anteil an CD68-positiven Makrophagen zurückverfolgt werden. Diese können für die durch beide Tracer identifizierten Läsionen verantwortlich sein. ¹⁰⁰ Da jedoch verschiedene weitere Zelltypen zum ^{68}Ga -Pentixafor-Signal beitragen, wird die

DISKUSSION

Interpretation des ^{68}Ga -Pentixafor-Signal deutlich erschwert. Weitere Studien zur Aufklärung der zugrunde liegenden biologischen Mechanismen und Quellen der CXCR4-Positivität sind in hohem Maße gerechtfertigt und notwendig.

4.4 Korrelation zwischen Traceraufnahme und Kalzifikation

Bereits in früheren Studien stellte sich heraus, dass Plaques, die man in der CT aufgrund ihres hohen Kalziumgehaltes sehr gut identifizieren konnte, in der PET oftmals keine Traceranreicherung zeigten. Betrachtet man den chronologischen Ablauf der Entstehung eines atherosklerotischen Plaques, so findet man hauptsächlich in den frühen Stadien der Atherosklerose Zeichen der Inflammation. Mit fortschreitender Zeit wird der Plaque entweder instabiler und rupturiert oder die Zellen sterben ab, die Entzündung geht zurück und es beginnt die Kalziumeinlagerung. Hieraus lässt sich vereinfacht schlussfolgern, dass ein Plaque entweder entzündet oder verkalkt sein kann. ¹⁵⁶

Die Daten dieser Arbeit zeigen eine inverse Beziehung zwischen der Aufnahme von ^{68}Ga -Pentixafor sowie ^{18}F -FDG und dem Grad der Verkalkung. Nicht verkalkte Plaques zeigten die höchsten, stark verkalkte Plaques die niedrigsten TBR-Werte für beide Tracer. Im Falle von ^{18}F -FDG steht diese Beobachtung im Einklang mit bereits veröffentlichten Studien. ¹⁵⁷ Bezüglich ^{68}Ga -Pentixafor dokumentierten Weiberg et al. ähnliche Ergebnisse mit erhöhter Traceraufnahme in nur wenig verkalkten Läsionen. ¹⁰³ Baba et al. zeigten, dass die Expression von CXCR4 bei Atherosklerose nicht nur auf Makrophagen beschränkt ist, sondern auch im Endothel der Plaques induziert wurde. Ihre Daten deuten darauf hin, dass die Tracer Makrophagen in den tiefen Regionen der anfälligen Plaques möglicherweise nicht oder nur erschwert erreichen, während das Endothel aufgrund seiner Permeabilität und Proliferationseigenschaften recht leicht zugänglich ist und daher eventuell ein stärkeres Signal aufweist. ¹⁵⁸

4.5 Limitationen der Studie

Es gibt mehrere Einschränkungen dieser retrospektiven Studie. Eine wesentliche Limitation ist die Patientenpopulation mit onkologischen, nicht-kardiovaskulären Erkrankungen. Obwohl die Chemotherapie innerhalb von vier Wochen vor der

DISKUSSION

Bildgebung ein Ausschlusskriterium war, können Auswirkungen früherer Krebstherapien auf die vaskuläre Inflammation nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus sind metabolische (inflammatorische) Veränderungen, die durch die Malignität selbst hervorgerufen werden, nicht messbar und verfälschen daher die Ergebnisse. Die Aufnahme von ^{18}F -FDG-PET-Bildern erfolgte nach dem Onkologieprotokoll eine Stunde nach der Injektion. Da die European Association of Nuclear Medicine (EANM) für die spezielle Atherosklerosebildgebung im Gegensatz dazu die Aufnahme zwei Stunden nach der Injektion empfiehlt, ist der Aufnahmezeitpunkt eine weitere Einschränkung der Studie. Da die Zirkulationszeit des Tracers eine kritische Einflussgröße auf die Quantifizierung der Traceraufnahme der Plaques darstellt, wird die diagnostische Genauigkeit hierdurch begrenzt.¹³¹ Dies gilt aufgrund der eingeschränkten Erfahrung in der Entzündungsbildgebung insbesondere für ^{68}Ga -Pentixafor. Die Vergleichbarkeit der beiden Tracer könnte außerdem durch eine unterschiedliche Bioverteilung beeinflusst werden. Studien zur Optimierung des Imaging-Protokolls sind erforderlich.

Die Verwendung einer nicht etablierten sowie nicht validierten TBR-Schwelle zur Definition der ^{68}Ga -Pentixafor-positiven Läsionen ist eine weitere Einschränkung. Zumindest in Teilen der begrenzt verfügbaren Literatur in Bezug auf den mittleren TBR von atherosklerotischen Läsionen in den Carotiden sind Werte von 1,6^{104,159} und 1,7¹⁰³ angegeben. Dies deutet darauf hin, dass der gewählte Schwellenwert eine vernünftige erste Schätzung darstellt. Um den richtigen Schwellenwert zum Nachweis von CXCR4-positiven Plaques in der Rezeptoren-gerichteten-PET-Bildgebung zu bestimmen, sind weitere Studien notwendig.

Des Weiteren gibt es keine histopathologischen Untersuchung der Läsionen. Da die Co-Lokalisation von CD68-positiven Makrophagen und CXCR4 innerhalb atherosklerotischer Plaques in früheren Studien beobachtet wurde, kann man vermuten, dass ein Teil des PET-Signals von Makrophagen stammt.^{104,126,159} Endgültige Schlussfolgerungen können bisher allerdings nicht gezogen werden, da das ^{68}Ga -Pentixafor-Signal die Summe aller CXCR4-exprimierenden Zellen zeigt, die innerhalb oder in der Nähe einer bestimmten Läsion lokalisiert sind, und

DISKUSSION

eine Kombination von verschiedenen Zelltypen, einschließlich T-Zellen, Thrombozyten und glatten Muskelzellen, umfassen kann. ^{1,126}

Die dritte wesentliche Einschränkung betrifft das Radiopharmazeutikum selbst. Die Verwendung eines Gallium-68-markierten Tracers für die vaskuläre PET-Bildgebung stellt mehrere physikalische und technische Herausforderungen dar, da die hohe Positronenenergie und die hohe Positronenreichweite von Gallium-68 zu verrauschten Bildern und einer schlechteren räumlichen Auflösung im Vergleich zu Fluor-18 führt. Verstärkt wird diese Beobachtung durch die geringere injizierte Aktivität. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die erhöhte Anzahl der mit der ⁶⁸Ga-Pentixafor-PET beobachteten Herde (zumindest teilweise) auf die Verrauschung des Bildes zurückzuführen ist. ¹⁶⁰ Diese Einschränkungen werden zum Teil durch die hohe Spezifität der meisten ⁶⁸Ga-markierten Radiopharmaka im Vergleich zur relativ unspezifischen Gewebeaufnahme von ¹⁸F-markiertem FDG kompensiert. ¹⁶¹

4.6 Ausblick

Eine Mitbeurteilung des Gefäßstatus im Rahmen einer ⁶⁸Ga-Pentixafor-PET/CT, auch bei primär onkologischen Fragestellungen, sollte im klinischen Alltag etabliert werden. Hierdurch wäre die Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis möglich. Durch die Empfehlung zur Lebensstiländerung und der Einleitung einer entsprechenden medikamentösen Therapie könnte so versucht werden, einer weiteren Verschlimmerung der Atherosklerose entgegenzuwirken und die bereits vorhandenen Plaques zu stabilisieren.

Die Durchführung einer PET/CT zur alleinigen Detektion einer möglichen Atherosklerose ist aufgrund des hohen finanziellen Aufwandes und der Strahlenbelastung, der der Patient ausgesetzt wird, allerdings kritisch zu sehen. Eine genaue Gegenüberstellung von Kosten und Nutzen bzw. Nutzen und Risiko zur weiteren Einschätzung sind hier notwendig.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Ein ihr zugrundeliegender pathologischer Prozess ist die Atherosklerose. Die Ruptur eines atherosklerotischen Plaques kann lebensbedrohlich sein. Derzeit existieren weder ein evaluierter Biomarker noch eine Bildgebungstechnik, die das Risiko einer solchen Plaqueruptur und eines nachfolgenden akuten kardiovaskulären Ereignisses vorhersagen können. Um die bildgebenden Verfahren zur Detektion der Atherosklerose zu optimieren, wurde in dieser Dissertationsarbeit untersucht, ob der PET/CT-Tracer ^{68}Ga -Pentixafor im Vergleich zu ^{18}F -FDG bessere Ergebnisse in der Diagnostik der Atherosklerose erzielen kann.

Insgesamt wurden 144 onkologische Patienten in die Studie einbezogen, bei denen die ^{18}F -FDG-PET/CT sowie ^{68}Ga -Pentifaxor-PET/CT aus klinischen Gründen indiziert waren. Befunde, bei denen eine gegenüber dem Hintergrund vermehrte Speicherung ohne physiologische Erklärung nachgewiesen werden konnte, wurden als positiv bewertet. Um Unterschiede zwischen den Patienten außer Acht lassen zu können, wurde die target-to-background-ratio (TBR) berechnet. Zur Beschreibung der Speicherintensität einer Läsion wurde der standardized uptake value (SUV) bestimmt.

Nach Auswertung der Daten zeigte sich eine mäßige Korrelation der Anzahl von ^{68}Ga -Pentixafor-positiven Läsionen mit der Anzahl der ^{18}F -FDG positiven Läsionen. Bezüglich ihres Verteilungsmusters wiesen die beiden Tracer eine geringe Korrelation auf. Die CXCR4-gerichtete Bildgebung mit ^{68}Ga -Pentixafor identifizierte mehr Läsionen als die ^{18}F -FDG-PET/CT. Beim Vergleich der TBRs der beiden Tracer identifizierte ^{68}Ga -Pentixafor 290 zusätzliche Läsionen gegenüber ^{18}F -FDG. Die Aufnahmeintensität beider Tracer korrelierte umgekehrt mit dem Ausmaß der Verkalkung. Stark verkalkte Plaques zeigten die niedrigste Traceraufnahme für beide PET-Tracer. Diese Beobachtung steht im Einklang mit früheren Studien. Zeichen der Inflammation sind hauptsächlich in den frühen Stadien der Atherosklerose sichtbar. Mit fortschreitender Zeit wird der Plaque entweder instabiler und rupturiert oder die Zellen sterben ab, die Entzündung geht zurück und es beginnt die Kalziumeinlagerung.

ZUSAMMENFASSUNG

In fortgeschrittenen Plaques weist die Makrophagedichte auf das Risiko eines atherothrombotischen Ereignisses hin. Daher werden viele häufig verwendete Tracer, einschließlich ^{18}F -FDG, angewendet, um die Makrophagedichte zu visualisieren. Möglicherweise identifiziert die Bildgebung durch den CXCR4-gerichteten Tracer ^{68}Ga -Pentixafor neben intraläsionalen Makrophagen weitere CXCR4-positive Zellen in der Arterienwand, die zur Entstehung von Atherosklerose beitragen. Da CXCR4 allerdings zu vielen verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen beiträgt, erscheint es notwendig, in anschließenden Studien die Zelltypen, die zu dem beobachteten CXCR4-Signal in der ^{68}Ga -Pentixafor-PET/CT führen, noch weiter zu klassifizieren.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Zerneck, A. & Weber, C. Chemokines in atherosclerosis: proceedings resumed. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **34**, 742-750 (2014).
2. Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* **352**, 1685-1695 (2005).
3. Virmani, R., *et al.* Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **25**, 2054-2061 (2005).
4. Hansson, G.K. & Hermansson, A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* **12**, 204-212 (2011).
5. Rudd, J.H., Hyafil, F. & Fayad, Z.A. Inflammation imaging in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **29**, 1009-1016 (2009).
6. Tarkin, J.M., *et al.* Imaging Atherosclerosis. *Circ Res* **118**, 750-769 (2016).
7. Moore, K.J. & Tabas, I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* **145**, 341-355 (2011).
8. Kwon, G.P., Schroeder, J.L., Amar, M.J., Remaley, A.T. & Balaban, R.S. Contribution of macromolecular structure to the retention of low-density lipoprotein at arterial branch points. *Circulation* **117**, 2919-2927 (2008).
9. Wilkins, E., *et al.* European Cardiovascular Disease Statistics 2017. in *European Heart Network* (2017).
10. Gimbrone, M.A., Jr. & Garcia-Cardena, G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* **118**, 620-636 (2016).
11. Ley, K., Miller, Y.I. & Hedrick, C.C. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **31**, 1506-1516 (2011).
12. van der Valk, F.M., *et al.* Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation* **134**, 611-624 (2016).
13. Curtiss, L.K. & Tobias, P.S. Emerging role of Toll-like receptors in atherosclerosis. *J Lipid Res* **50 Suppl**, S340-345 (2009).
14. Senders, M.L., *et al.* PET/MR Imaging of Malondialdehyde-Acetaldehyde Epitopes With a Human Antibody Detects Clinically Relevant Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* **71**, 321-335 (2018).

LITERATURVERZEICHNIS

15. Nahrendorf, M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease. *Nat Med* **24**, 711-720 (2018).
16. Duewell, P., *et al.* NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* **464**, 1357-1361 (2010).
17. Libby, P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J Am Coll Cardiol* **70**, 2278-2289 (2017).
18. Winkels, H., *et al.* Atlas of the Immune Cell Repertoire in Mouse Atherosclerosis Defined by Single-Cell RNA-Sequencing and Mass Cytometry. *Circ Res* **122**, 1675-1688 (2018).
19. Galkina, E. & Ley, K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu Rev Immunol* **27**, 165-197 (2009).
20. Stone, G.W., *et al.* A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* **364**, 226-235 (2011).
21. Jonasson, L., Holm, J., Skalli, O., Bondjers, G. & Hansson, G.K. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* **6**, 131-138 (1986).
22. Colantonio, L.D., *et al.* Association of Serum Lipids and Coronary Heart Disease in Contemporary Observational Studies. *Circulation* **133**, 256-264 (2016).
23. Stemme, S., *et al.* T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**, 3893-3897 (1995).
24. Kimura, T., *et al.* Regulatory CD4(+) T Cells Recognize Major Histocompatibility Complex Class II Molecule-Restricted Peptide Epitopes of Apolipoprotein B. *Circulation* **138**, 1130-1143 (2018).
25. Kimura, T., Tse, K., Sette, A. & Ley, K. Vaccination to modulate atherosclerosis. *Autoimmunity* **48**, 152-160 (2015).
26. Wick, G., Jakic, B., Buszko, M., Wick, M.C. & Grundtman, C. The role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* **11**, 516-529 (2014).

LITERATURVERZEICHNIS

27. Lawson, J.S., *et al.* Identification of Human Papilloma Viruses in Atheromatous Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med* **2**, 17 (2015).
28. Pothineni, N.V.K., *et al.* Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur Heart J* **38**, 3195-3201 (2017).
29. Rosenfeld, M.E. & Campbell, L.A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* **106**, 858-867 (2011).
30. Li, J., *et al.* CCR5+T-bet+FoxP3+ Effector CD4 T Cells Drive Atherosclerosis. *Circ Res* **118**, 1540-1552 (2016).
31. Adler, R. Janeway's immunobiology. *Choice: Current Reviews for Academic Libraries* **45**, 1793-1794 (2008).
32. Wolf, D., Zirlik, A. & Ley, K. Beyond vascular inflammation--recent advances in understanding atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci* **72**, 3853-3869 (2015).
33. Robertson, A.K. & Hansson, G.K. T cells in atherogenesis: for better or for worse? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **26**, 2421-2432 (2006).
34. Mallat, Z., Taleb, S., Ait-Oufella, H. & Tedgui, A. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis. *J Lipid Res* **50 Suppl**, S364-369 (2009).
35. King, V.L., Szilvassy, S.J. & Daugherty, A. Interleukin-4 deficiency decreases atherosclerotic lesion formation in a site-specific manner in female LDL receptor^{-/-} mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **22**, 456-461 (2002).
36. Gao, Q., *et al.* A critical function of Th17 proinflammatory cells in the development of atherosclerotic plaque in mice. *J Immunol* **185**, 5820-5827 (2010).
37. Klingenberg, R., *et al.* Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J Clin Invest* **123**, 1323-1334 (2013).
38. Ait-Oufella, H., *et al.* Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* **12**, 178-180 (2006).
39. Pinderski, L.J., *et al.* Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient Mice by

- altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res* **90**, 1064-1071 (2002).
40. Robertson, A.K., *et al.* Disruption of TGF-beta signaling in T cells accelerates atherosclerosis. *J Clin Invest* **112**, 1342-1350 (2003).
 41. Foks, A.C., Lichtman, A.H. & Kuiper, J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **35**, 280-287 (2015).
 42. Gaddis, D.E., *et al.* Apolipoprotein AI prevents regulatory to follicular helper T cell switching during atherosclerosis. *Nat Commun* **9**, 1095 (2018).
 43. Gistera, A., *et al.* Low-Density Lipoprotein-Reactive T Cells Regulate Plasma Cholesterol Levels and Development of Atherosclerosis in Humanized Hypercholesterolemic Mice. *Circulation* **138**, 2513-2526 (2018).
 44. Wolf, D. & Ley, K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res* **124**, 315-327 (2019).
 45. Hilgendorf, I., *et al.* Innate response activator B cells aggravate atherosclerosis by stimulating T helper-1 adaptive immunity. *Circulation* **129**, 1677-1687 (2014).
 46. Sage, A.P., *et al.* Regulatory B cell-specific interleukin-10 is dispensable for atherosclerosis development in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **35**, 1770-1773 (2015).
 47. Murphy, P.M., *et al.* International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev* **52**, 145-176 (2000).
 48. Bachelier, F., *et al.* International Union of Basic and Clinical Pharmacology. [corrected]. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors. *Pharmacol Rev* **66**, 1-79 (2014).
 49. Hughes, C.E. & Nibbs, R.J.B. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J* **285**, 2944-2971 (2018).
 50. Kircher, M., *et al.* CXCR4-directed theranostics in oncology and inflammation. *Ann Nucl Med* **32**, 503-511 (2018).

51. Juarez, J., Bendall, L. & Bradstock, K. Chemokines and their receptors as therapeutic targets: the role of the SDF-1/CXCR4 axis. *Curr Pharm Des* **10**, 1245-1259 (2004).
52. Nagasawa, T., *et al.* Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1. *Nature* **382**, 635-638 (1996).
53. Karpova, D. & Bonig, H. Concise Review: CXCR4/CXCL12 Signaling in Immature Hematopoiesis--Lessons From Pharmacological and Genetic Models. *Stem Cells* **33**, 2391-2399 (2015).
54. Feng, Y., Broder, C.C., Kennedy, P.E. & Berger, E.A. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* **272**, 872-877 (1996).
55. Nagafuchi, Y., *et al.* Immunophenotyping of rheumatoid arthritis reveals a linkage between HLA-DRB1 genotype, CXCR4 expression on memory CD4(+) T cells, and disease activity. *Sci Rep* **6**, 29338 (2016).
56. Schober, A., Bernhagen, J. & Weber, C. Chemokine-like functions of MIF in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)* **86**, 761-770 (2008).
57. Fang, H.Y., *et al.* CXCR4 Is a Potential Target for Diagnostic PET/CT Imaging in Barrett's Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* **24**, 1048-1061 (2018).
58. Bonham, L.W., *et al.* CXCR4 involvement in neurodegenerative diseases. *Transl Psychiatry* **8**, 73 (2018).
59. Domanska, U.M., *et al.* A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide. *Eur J Cancer* **49**, 219-230 (2013).
60. Williams, S.A., *et al.* Multiple functions of CXCL12 in a syngeneic model of breast cancer. *Mol Cancer* **9**, 250 (2010).
61. Arya, M., *et al.* The importance of the CXCL12-CXCR4 chemokine ligand-receptor interaction in prostate cancer metastasis. *J Exp Ther Oncol* **4**, 291-303 (2004).
62. Su, L., *et al.* Differential expression of CXCR4 is associated with the metastatic potential of human non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res* **11**, 8273-8280 (2005).

LITERATURVERZEICHNIS

63. Speetjens, F.M., *et al.* Nuclear localization of CXCR4 determines prognosis for colorectal cancer patients. *Cancer Microenviron* **2**, 1-7 (2009).
64. Terasaki, M., *et al.* CXCL12/CXCR4 signaling in malignant brain tumors: a potential pharmacological therapeutic target. *Brain Tumor Pathol* **28**, 89-97 (2011).
65. Muller, A., *et al.* Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* **410**, 50-56 (2001).
66. Guo, F., *et al.* CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks. *Oncogene* **35**, 816-826 (2016).
67. Helbig, G., *et al.* NF-kappaB promotes breast cancer cell migration and metastasis by inducing the expression of the chemokine receptor CXCR4. *J Biol Chem* **278**, 21631-21638 (2003).
68. Wang, C.Y., Mayo, M.W. & Baldwin, A.S., Jr. TNF- and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF-kappaB. *Science* **274**, 784-787 (1996).
69. Zou, W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer* **5**, 263-274 (2005).
70. Kryczek, I., Wei, S., Keller, E., Liu, R. & Zou, W. Stroma-derived factor (SDF-1/CXCL12) and human tumor pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* **292**, C987-995 (2007).
71. Zernecke, A., *et al.* SDF-1alpha/CXCR4 axis is instrumental in neointimal hyperplasia and recruitment of smooth muscle progenitor cells. *Circ Res* **96**, 784-791 (2005).
72. Zernecke, A., *et al.* Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. *Sci Signal* **2**, ra81 (2009).
73. Akhtar, S., Gremse, F., Kiessling, F., Weber, C. & Schober, A. CXCL12 promotes the stabilization of atherosclerotic lesions mediated by smooth muscle progenitor cells in Apoe-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **33**, 679-686 (2013).
74. Brave, M., *et al.* FDA review summary: Mozobil in combination with granulocyte colony-stimulating factor to mobilize hematopoietic stem cells

- to the peripheral blood for collection and subsequent autologous transplantation. *Oncology* **78**, 282-288 (2010).
75. Herrmann, K., *et al.* Biodistribution and radiation dosimetry for the chemokine receptor CXCR4-targeting probe ⁶⁸Ga-pentixafor. *J Nucl Med* **56**, 410-416 (2015).
 76. Bodart, V., *et al.* Pharmacology of AMD3465: a small molecule antagonist of the chemokine receptor CXCR4. *Biochem Pharmacol* **78**, 993-1000 (2009).
 77. Liang, Z., *et al.* Development of a unique small molecule modulator of CXCR4. *PLoS One* **7**, e34038 (2012).
 78. Peng, S.B., *et al.* Inhibition of CXCR4 by LY2624587, a Fully Humanized Anti-CXCR4 Antibody Induces Apoptosis of Hematologic Malignancies. *PLoS One* **11**, e0150585 (2016).
 79. Broussas, M., *et al.* A New Anti-CXCR4 Antibody That Blocks the CXCR4/SDF-1 Axis and Mobilizes Effector Cells. *Mol Cancer Ther* **15**, 1890-1899 (2016).
 80. Duda, D.G., *et al.* CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies? *Clin Cancer Res* **17**, 2074-2080 (2011).
 81. Ramsey, D.M. & McAlpine, S.R. Halting metastasis through CXCR4 inhibition. *Bioorg Med Chem Lett* **23**, 20-25 (2013).
 82. Weiss, I.D. & Jacobson, O. Molecular imaging of chemokine receptor CXCR4. *Theranostics* **3**, 76-84 (2013).
 83. George, G.P., Pisaneschi, F., Nguyen, Q.D. & Aboagye, E.O. Positron emission tomographic imaging of CXCR4 in cancer: challenges and promises. *Mol Imaging* **13**(2014).
 84. Hartimath, S.V., Domanska, U.M., Walenkamp, A.M., Rudi, A.J.O.D. & de Vries, E.F. [(9)(9)mTc]O(2)-AMD3100 as a SPECT tracer for CXCR4 receptor imaging. *Nucl Med Biol* **40**, 507-517 (2013).
 85. Jacobson, O., Weiss, I.D., Szajek, L., Farber, J.M. & Kiesewetter, D.O. ⁶⁴Cu-AMD3100--a novel imaging agent for targeting chemokine receptor CXCR4. *Bioorg Med Chem* **17**, 1486-1493 (2009).

LITERATURVERZEICHNIS

86. Nimmagadda, S., *et al.* Molecular imaging of CXCR4 receptor expression in human cancer xenografts with [64Cu]AMD3100 positron emission tomography. *Cancer Res* **70**, 3935-3944 (2010).
87. De Silva, R.A., *et al.* Imaging CXCR4 expression in human cancer xenografts: evaluation of monocyclam 64Cu-AMD3465. *J Nucl Med* **52**, 986-993 (2011).
88. Hartimath, S.V., Khayum, M.A., van Waarde, A., Dierckx, R. & de Vries, E.F.J. N-[(11)C]Methyl-AMD3465 PET as a Tool for In Vivo Measurement of Chemokine Receptor 4 (CXCR4) Occupancy by Therapeutic Drugs. *Mol Imaging Biol* **19**, 570-577 (2017).
89. Yan, X., *et al.* Al[18F]NOTA-T140 Peptide for Noninvasive Visualization of CXCR4 Expression. *Mol Imaging Biol* **18**, 135-142 (2016).
90. Kuil, J., *et al.* Hybrid peptide dendrimers for imaging of chemokine receptor 4 (CXCR4) expression. *Mol Pharm* **8**, 2444-2453 (2011).
91. Buckle, T., *et al.* Non-invasive longitudinal imaging of tumor progression using an (111)indium labeled CXCR4 peptide antagonist. *Am J Nucl Med Mol Imaging* **2**, 99-109 (2012).
92. Jacobson, O., Weiss, I.D., Kiesewetter, D.O., Farber, J.M. & Chen, X. PET of tumor CXCR4 expression with 4-18F-T140. *J Nucl Med* **51**, 1796-1804 (2010).
93. Wester, H.J., *et al.* Disclosing the CXCR4 expression in lymphoproliferative diseases by targeted molecular imaging. *Theranostics* **5**, 618-630 (2015).
94. Gourni, E., *et al.* PET of CXCR4 expression by a (68)Ga-labeled highly specific targeted contrast agent. *J Nucl Med* **52**, 1803-1810 (2011).
95. Lapa, C., *et al.* [(68)Ga]Pentixafor-PET/CT for imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in multiple myeloma - Comparison to [(18)F]FDG and laboratory values. *Theranostics* **7**, 205-212 (2017).
96. Philipp-Abbrederis, K., *et al.* In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma. *EMBO Mol Med* **7**, 477-487 (2015).

LITERATURVERZEICHNIS

97. Vag, T., *et al.* First Experience with Chemokine Receptor CXCR4-Targeted PET Imaging of Patients with Solid Cancers. *J Nucl Med* **57**, 741-746 (2016).
98. Lapa, C., *et al.* Targeting CXCR4 with [(68)Ga]Pentixafor: a suitable theranostic approach in pleural mesothelioma? *Oncotarget* **8**, 96732-96737 (2017).
99. Schmid, J.S., *et al.* [68Ga]Pentixafor-Positron Emission Tomography/Computed Tomography Detects Chemokine Receptor CXCR4 Expression After Ischemic Stroke. *Circ Cardiovasc Imaging* **9**, e005217 (2016).
100. Lapa, C., *et al.* [(68)Ga]Pentixafor-PET/CT for Imaging of Chemokine Receptor 4 Expression After Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* **8**, 1466-1468 (2015).
101. Reiter, T., *et al.* Imaging of C-X-C Motif Chemokine Receptor CXCR4 Expression After Myocardial Infarction With [(68)Ga]Pentixafor-PET/CT in Correlation With Cardiac MRI. *JACC Cardiovasc Imaging* **11**, 1541-1543 (2018).
102. Li, X., *et al.* [68Ga]Pentixafor-PET/MRI for the detection of Chemokine receptor 4 expression in atherosclerotic plaques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **45**, 558-566 (2018).
103. Weiberg, D., *et al.* Clinical Molecular Imaging of Chemokine Receptor CXCR4 Expression in Atherosclerotic Plaque Using (68)Ga-Pentixafor PET: Correlation with Cardiovascular Risk Factors and Calcified Plaque Burden. *J Nucl Med* **59**, 266-272 (2018).
104. Hyafil, F., *et al.* Imaging the Cytokine Receptor CXCR4 in Atherosclerotic Plaques with the Radiotracer (68)Ga-Pentixafor for PET. *J Nucl Med* **58**, 499-506 (2017).
105. Nahrendorf, M. & Swirski, F.K. PET Imaging of Leukocytes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* **8**, 1427-1429 (2015).
106. Go, A.S., *et al.* Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* **129**, e28-e292 (2014).

107. Li, X., *et al.* 68Ga-DOTATATE PET/CT for the detection of inflammation of large arteries: correlation with 18F-FDG, calcium burden and risk factors. *EJNMMI Res* **2**, 52 (2012).
108. Sun, X., Cai, W. & Chen, X. Positron emission tomography imaging using radiolabeled inorganic nanomaterials. *Acc Chem Res* **48**, 286-294 (2015).
109. Positronenemissionstomographie. Vol. 2019 (ed. Spektrum Akademischer Verlag, H.) (Spektrum.de 1998).
110. Mallika, V., Goswami, B. & Rajappa, M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* **58**, 513-522 (2007).
111. Shah, P.K. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* **41**, 15S-22S (2003).
112. Falk, E. Why do plaques rupture? *Circulation* **86**, III30-42 (1992).
113. Mayer, M., *et al.* Imaging Atherosclerosis by PET, With Emphasis on the Role of FDG and NaF as Potential Biomarkers for This Disorder. *Front Physiol* **11**, 511391 (2020).
114. Herschman, H.R. Molecular imaging: looking at problems, seeing solutions. *Science* **302**, 605-608 (2003).
115. Feil, S., *et al.* Transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to macrophage-like cells during atherogenesis. *Circ Res* **115**, 662-667 (2014).
116. Tarkin, J.M., Joshi, F.R. & Rudd, J.H. PET imaging of inflammation in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* **11**, 443-457 (2014).
117. Bucerius, J., *et al.* Optimizing 18F-FDG PET/CT imaging of vessel wall inflammation: the impact of 18F-FDG circulation time, injected dose, uptake parameters, and fasting blood glucose levels. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **41**, 369-383 (2014).
118. Czernin, J., Satyamurthy, N. & Schiepers, C. Molecular mechanisms of bone 18F-NaF deposition. *J Nucl Med* **51**, 1826-1829 (2010).
119. Janssen, T., *et al.* Association of linear (1)(8)F-sodium fluoride accumulation in femoral arteries as a measure of diffuse calcification with cardiovascular risk factors: a PET/CT study. *J Nucl Cardiol* **20**, 569-577 (2013).

120. Morbelli, S., *et al.* Divergent determinants of ¹⁸F-NaF uptake and visible calcium deposition in large arteries: relationship with Framingham risk score. *Int J Cardiovasc Imaging* **30**, 439-447 (2014).
121. Dalm, V.A., *et al.* Expression of somatostatin, cortistatin, and somatostatin receptors in human monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **285**, E344-353 (2003).
122. Armani, C., Catalani, E., Balbarini, A., Bagnoli, P. & Cervia, D. Expression, pharmacology, and functional role of somatostatin receptor subtypes 1 and 2 in human macrophages. *J Leukoc Biol* **81**, 845-855 (2007).
123. Demmer, O., Gourni, E., Schumacher, U., Kessler, H. & Wester, H.J. PET imaging of CXCR4 receptors in cancer by a new optimized ligand. *ChemMedChem* **6**, 1789-1791 (2011).
124. Doring, Y., Pawig, L., Weber, C. & Noels, H. The CXCL12/CXCR4 chemokine ligand/receptor axis in cardiovascular disease. *Front Physiol* **5**, 212 (2014).
125. Doring, Y., *et al.* Vascular CXCR4 Limits Atherosclerosis by Maintaining Arterial Integrity: Evidence From Mouse and Human Studies. *Circulation* **136**, 388-403 (2017).
126. Merckelbach, S., *et al.* Expression and Cellular Localization of CXCR4 and CXCL12 in Human Carotid Atherosclerotic Plaques. *Thromb Haemost* **118**, 195-206 (2018).
127. Aide, N., *et al.* EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **44**, 17-31 (2017).
128. Agatston, A.S., *et al.* Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* **15**, 827-832 (1990).
129. Dietlein, M., Kopka, K. & Schmidt, M. *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*, (Schattauer Verlag, 2017).
130. Sun, F.T., *et al.* Automated template-based PET region of interest analyses in the aging brain. *Neuroimage* **34**, 608-617 (2007).

131. Bucerius, J., *et al.* Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) on PET imaging of atherosclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **43**, 780-792 (2016).
132. Joseph, P. & Tawakol, A. Imaging atherosclerosis with positron emission tomography. *Eur Heart J* **37**, 2974-2980 (2016).
133. Baber, U., *et al.* Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage study. *J Am Coll Cardiol* **65**, 1065-1074 (2015).
134. Lairez, O. & Hyafil, F. A Clinical Role of PET in Atherosclerosis and Vulnerable Plaques? *Semin Nucl Med* **50**, 311-318 (2020).
135. Sriranjani, R.S., *et al.* Atherosclerosis imaging using PET: Insights and applications. *Br J Pharmacol* **178**, 2186-2203 (2021).
136. Robson, P.M., *et al.* Coronary Artery PET/MR Imaging: Feasibility, Limitations, and Solutions. *JACC Cardiovasc Imaging* **10**, 1103-1112 (2017).
137. van der Valk, F.M., *et al.* Thresholds for Arterial Wall Inflammation Quantified by (18)F-FDG PET Imaging: Implications for Vascular Interventional Studies. *JACC Cardiovasc Imaging* **9**, 1198-1207 (2016).
138. Lu, X., *et al.* Imaging Inflammation in Atherosclerosis with CXCR4-Directed [(68)Ga]PentixaFor PET/MRI-Compared with [(18)F]FDG PET/MRI. *Life (Basel)* **12**(2022).
139. Fryburg, D.A. & Vassileva, M.T. Atherosclerosis drug development in jeopardy: the need for predictive biomarkers of treatment response. *Sci Transl Med* **3**, 72cm76 (2011).
140. Hofmann, A.G., Binder C.J. Molekulare Biomarker der Atherosklerose. *Gefässchirurgie* **27**, 331–341 (2022).
141. Fernandez-Friera, L., *et al.* Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* **70**, 2979-2991 (2017).
142. Koenig, W. & Khuseyinova, N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **27**, 15-26 (2007).

143. Markstad, H., *et al.* High Levels of Soluble Lectinlike Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Are Associated With Carotid Plaque Inflammation and Increased Risk of Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc* **8**, e009874 (2019).
144. Koenig, W., *et al.* Oxidized LDL and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study. *Clin Chem* **57**, 1196-1200 (2011).
145. Arauz, A., Hoyos, L., Zenteno, M., Mendoza, R. & Alexanderson, E. Carotid plaque inflammation detected by 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. Pilot study. *Clin Neurol Neurosurg* **109**, 409-412 (2007).
146. Davies, J.R., *et al.* Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined 18F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. *Stroke* **36**, 2642-2647 (2005).
147. Rudd, J.H., *et al.* Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* **105**, 2708-2711 (2002).
148. Paulmier, B., *et al.* Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on PET imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events. *J Nucl Cardiol* **15**, 209-217 (2008).
149. Marnane, M., *et al.* Carotid plaque inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts early stroke recurrence. *Ann Neurol* **71**, 709-718 (2012).
150. Dunphy, M.P., Freiman, A., Larson, S.M. & Strauss, H.W. Association of vascular 18F-FDG uptake with vascular calcification. *J Nucl Med* **46**, 1278-1284 (2005).
151. Ben-Haim, S., Kupzov, E., Tamir, A. & Israel, O. Evaluation of 18F-FDG uptake and arterial wall calcifications using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* **45**, 1816-1821 (2004).

152. Rogers, I.S., *et al.* Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging* **3**, 388-397 (2010).
153. Wykrzykowska, J., *et al.* Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation. *J Nucl Med* **50**, 563-568 (2009).
154. Williams, G. & Kolodny, G.M. Suppression of myocardial ¹⁸F-FDG uptake by preparing patients with a high-fat, low-carbohydrate diet. *AJR Am J Roentgenol* **190**, W151-156 (2008).
155. Wan, M.Y.S., *et al.* PET/CT Imaging of Unstable Carotid Plaque with (68)Ga-Labeled Somatostatin Receptor Ligand. *J Nucl Med* **58**, 774-780 (2017).
156. Stary, H.C. Natural history of calcium deposits in atherosclerosis progression and regression. *Z Kardiol* **89 Suppl 2**, 28-35 (2000).
157. Li, X., *et al.* Association Between Osteogenesis and Inflammation During the Progression of Calcified Plaque Evaluated by (18)F-Fluoride and (18)F-FDG. *J Nucl Med* **58**, 968-974 (2017).
158. Baba, O., *et al.* CXCR4-Binding Positron Emission Tomography Tracers Link Monocyte Recruitment and Endothelial Injury in Murine Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **41**, 822-836 (2021).
159. Li, X., *et al.* [(68)Ga]Pentixafor PET/MR imaging of chemokine receptor 4 expression in the human carotid artery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **46**, 1616-1625 (2019).
160. Derlin, T., *et al.* Evaluation of ⁶⁸Ga-Glutamate Carboxypeptidase II Ligand Positron Emission Tomography for Clinical Molecular Imaging of Atherosclerotic Plaque Neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **36**, 2213-2219 (2016).
161. Sanchez-Crespo, A. Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl Radiat Isot* **76**, 55-62 (2013).

APPENDIX

APPENDIX

I Abkürzungsverzeichnis

3D	Dreidimensional
¹⁸F-FDG	Mit dem Radionuklid Fluor-18 markierte Fluordesoxyglucose
¹⁸F-NaF	Mit dem Radionuklid Fluor-18 markiertes Natriumfluorid
⁶⁸Ga-DOTATATE	Mit dem Radionuklid Gallium-68 markiertes [1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-N, N', N'', N'''-Tetraessigsäure]-d-Phe ¹ , Tyr ³ -Octreotat
⁶⁸Ga-Pentixafor	Mit dem Radionuklid Gallium-68 markierter Radiotracer Pentixafor
ACE-Hemmer	Angiotensin converting enzyme-Hemmer
ACKR	Atypischer Chemokinrezeptor
AMG	Arzneimittelgesetz
AML	Akute myeloische Leukämie
ApoB	Apolipoprotein B
ApoB100	Apolipoprotein B100
AT1-Rezeptorantagonist	Angiotensin 1-Rezeptorantagonist
B_{reg}	Regulatorische B-Zellen
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
cCKR	Herkömmlicher Chemokinrezeptor
CCR5	CC-Motiv-Chemokinrezeptor 5
CD4⁺	Cluster of Differentiation 4-positiv
CD25	Cluster of Differentiation 25
CD68	Cluster of Differentiation 68
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CXCL12	CXC-Motiv-Chemokin-Ligand 12
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
CXCR6	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 6
DLBC	Difusses großzelliges B-Zell-Lymphom
dl	Deziliter
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ERT	Endoradiotherapie
et al.	und andere
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FoxP3	Forkhead-Box-Protein P3
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

APPENDIX

HPV	Humanes Papillomavirus
HSP	Hitzeschockprotein
HU	Hounsfield units
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL-1β	Interleukin-1 beta
IL-2	Interleukin-2
IL-3	Interleukin-3
IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5
IL-10	Interleukin-10
IL-13	Interleukin-13
Interferon-γ	Interferon-gamma
IRA-B-Zellen	Innate response activator-B-Zellen
JAK-STAT	Januskinase/ Signal Transducers and Activators of Transcription-Proteine
JNM	Journal of Nuclear Medicine
keV	Kilo-Elektronenvolt
kg/m²	Kilogramm pro Quadratmeter
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density Lipoprotein
MAP-Kinase	Mitogen-activated protein-Kinase
mAs	Milliamperesekunden
MBq	Megabecquerel
mg	Milligramm
MHC	Major histocompatibility complex
microRNA	Kurze Ribonukleinsäure-Moleküle
MIF	Migration inhibitory factor
MM	Multiplres Myelom
mm	Millimeter
mm/s	Millimeter pro Sekunde
MRT	Magnetresonanztomographie
mSUV_{max}	Mittlerer maximaler Standardized Uptake Value
mTBR_{max}	Mittlerer maximaler Target to Background ratio
n	Anzahl
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NF-κB	Nuclear factor kappa B
oxLDL	Oxidiertes Low-density Lipoprotein
P	Wahrscheinlichkeit
PEN	⁶⁸ Ga-Pentixafor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie
PI3K-AKT-mTOR	Phosphoinositid-3-Kinase/ Proteinkinase B/ mechanistic Target of Rapamycin

APPENDIX

Pro-IL-1β	Pro-Interleukin-1 beta
PRR	Pattern recognition receptor
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RAS-MAPK	RAS/ mitogen-activated protein-Kinase
ROI	Region of Interest
ROS	Reactive oxygen species
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SPECT	Einzelphotonen- Emissionscomputertomographie
SDF-1α	Stromal cell-derived factor 1 α
SSTR-2	Somatostatin-Rezeptor 2
SUV	Standardized Uptake Value
SUV_{blood pool}	SUV des Hintergrundes
SUV_{max}	Maximaler Standardized Uptake Value
T_{FH}	Follikuläre T-Helferzellen
T_H	T-Helferzellen
T_{reg}	Regulatorische T-Zellen
TBR	Target to Background ratio
TGF-β	Transforming growth factor-beta
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
VOI	Volume of Interest

II Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. Andreas Buck, für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Aufsicht in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg anzufertigen sowie für die Bereitstellung seines umfangreichen Wissens und sein großes Engagement insbesondere auf der Zielgeraden dieser Dissertationsarbeit.

Ein besonderer Dank kommt meinen hervorragenden Betreuern Herrn Prof. Dr. med. Constantin Lapa und Herrn Dr. med. Malte Kircher zu, da sie stets Verständnis für meine Fragestellungen gezeigt und mit ihrem umfassenden fachlichen Wissen und ihren konstruktiven Worten einen wichtigen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Vielen Dank für die bereichernden Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene.

Besonders herzlich danke ich meinen Eltern und meinen Geschwistern, die für mich in vielerlei Hinsicht eine große Stütze sind.

III Publikationen

Li X, Kemmer L, Zhang X, Kircher M, Buck AK, Wester HJ, Hacker M, Lapa C. **Anti-Inflammatory Effects on Atherosclerotic Lesions Induced by CXCR4-Directed Endoradiotherapy.** *J Am Coll Cardiol* (2018).

Kircher M, Tran-Gia J, Kemmer L, Zhang X, Schirbel A, Werner RA, Buck AK, Wester HJ, Hacker M, Lapa C, Li X. **Imaging Inflammation in Atherosclerosis with CXCR4-directed (68)Ga-Pentixafor PET/CT - Correlation with (18)F-FDG PET/CT.** *J Nucl Med* (2019).

Die Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit erfolgte im Oktober 2019 digital und im Mai 2020 in gedruckter Form unter dem Titel „Imaging Inflammation in Atherosclerosis with CXCR4-directed (68)Ga-Pentixafor PET/CT - Correlation with (18)F-FDG PET/CT“ im Journal of Nuclear Medicine. Mehrere Autoren haben zum Gelingen dieser Publikation beigetragen. Im Folgenden möchte ich meinen Eigenanteil darstellen.

Zunächst erfolgte das Durchsuchen des zentralen Patientenverwaltungssystems des Universitätsklinikums Würzburg nach geeigneten Patienten für unsere Arbeit. Hierfür wurden Patienten, die eine PET/CT mit ⁶⁸Ga-Pentixafor und eine PET/CT mit ¹⁸F-FDG als Radiotracer erhalten haben, ausfindig gemacht und es wurde recherchiert, welche Dosis des jeweiligen Radiotracers injiziert wurde. Nun explorierte ich die aktuelle Krankheitsgeschichte, die Vorerkrankungen, die Medikamente, die laborchemischen Parameter und allgemeine Daten wie Geschlecht, Alter und BMI der in Frage kommenden Patienten. Im Anschluss erfolgte der Ausschluss von Patienten, die nicht ins Studienprofil passten. Dr. Xiang Li (Medizinische Universität Wien) arbeitete ich in die bis dahin vorliegenden Daten ein. Durch Dr. Malte Kircher (damals Universitätsklinikum Würzburg) erhielt ich eine Einführung in die Bewertung von PET/CT-Bildern. Die Bewertung der PET/CT-Bilder für diese Dissertationsarbeit erfolgte jedoch durch zwei erfahrene, voneinander unabhängige Nuklearmediziner, um bestmögliche Ergebnisse zu erhalten. Danach wirkte ich bei der statistischen Auswertung der Daten sowie der Interpretation und Diskussion der Ergebnisse mit. In die Verfassung des Papers wurden alle Beteiligten eng eingebunden. Abschließend überarbeitete ich die zu veröffentlichenden Daten nochmals kritisch.