

**Messung thorakaler [¹⁸F]Fluordesoxyglukose-Aufnahme mittels
Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von:

Dr. med. univ. Armin Frille,

geboren am 17.07.1983 in Berlin, Deutschland.

angefertigt an der:

Abteilung für Pneumologie, Department für Innere Medizin, Neurologie,
Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig.

Betreuer:

Privatdozent Dr. med. Hans-Jürgen Seyfarth,

Professor Dr. med. Swen Hesse.

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 24.10. 2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abkürzungsverzeichnis	ii
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen der PH	1
1.2 PH bei chronischer Lungenerkrankung	2
1.3 Schnittpunkte zwischen PH und Neoplasie	3
1.4 Der Warburg-Effekt	4
1.5 Pneumologische Fragestellungen an die Nuklearmedizin	5
1.6 Das Prinzip der Messung von [¹⁸ F]FDG als radioaktiver Tracer	5
1.7 Darstellung von pulmonaler Angioproliferation mittels [¹⁸ F]FDG-PET bei PH	7
1.8 Ziel der Arbeit	8
2 Publikation	9
2.1 Originalarbeit	9
2.2 Ergänzende Daten aus der Publikation	20
3 Zusammenfassung	21
4 Literaturverzeichnis der Dissertation	25
5 Abbildungsverzeichnis der Dissertation	28
6 Darstellung des eigenen Beitrags	29
7 Selbstständigkeitserklärung	36
8 Lebenslauf	37
9 Publikationen und Vorträge	39
10 Danksagung	41

Abkürzungsverzeichnis

^{18}F	Isotop des Atoms Fluor
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor 2
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPFE	Combined pulmonary fibrosis and emphysema (kombinierte Lungenfibrose und Emphysem)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
e^-	Elektron
FDG	Fluordesoxyglukose
GLUT	Glukosetransporter
ILD	Interstitial lung disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis (idiopathische Lungenfibrose)
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
MBq	Megabecquerel
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	Mean pulmonary artery pressure (pulmonalarterieller Mitteldruck)
n	Anzahl
NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NT-proBNP	N-terminales Propeptid des natriuretischen Peptids Typ B
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PH	Pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonary vascular resistance (pulmonalvaskulärer Widerstand)
SUV	Standardized uptake value (standardisierter Aufnahmewert)
β^+	Positron
ρ	Photon

1 Einleitung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob die [¹⁸F]Fluordesoxyglukose-Aufnahme mittels Positronen-Emissions-Tomographie ([¹⁸F]FDG-PET) ein nützliches Diagnostikum sein kann, um die für die pulmonale Hypertonie (PH) bekannten pathophysiologischen Mechanismen der pulmonalen Angioproliferation bei Patienten mit einer PH aufgrund einer Lungenerkrankung darzustellen.

1.1 Grundlagen der PH

Die PH ist eine komplexe und fortschreitende Erkrankung, die die thorakalen Kompartimente von Lunge, Lungengefäße und Herz betrifft. Sie ist sowohl durch einen pathologisch erhöhten Widerstand als auch Druck in den Pulmonalgefäßen charakterisiert, welche zusammen zu einer zunehmenden Rechtsherzschwäche und letztendlich vorzeitigem Tod führen (1, 2). Die PH ist definiert als einen Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) auf ≥ 25 mmHg, der in Ruhe und invasiv durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessen wird (2). Anhand zahlreicher Rechtsherzkatheteruntersuchungen an gesunden Probanden konnte herausgefunden werden, dass der normale mPAP in Ruhe bei $14,0 \pm 3,3$ mmHg liegt (3).

Die Symptome der PH sind weniger an den pulmonalen Druck, als vielmehr an die kardiovaskulären Folgen mit gestörter Rechtsherzfunktion, Cor pulmonale und unzureichendem Herzzeitvolumen geknüpft (4). Das Cor pulmonale beschreibt einen klinischen Zustand, in dem der rechte Ventrikel aufgrund von vaskulären, parenchymatösen oder ventilatorischen Störungen der Lunge dilatiert ist (4). Die Symptome umfassen vor allem Kurzatmigkeit unter Belastung oder in Ruhe, körperliche Schwäche, thorakales Druckgefühl, trockenen Husten und Synkopen. Dyspnoe ist jedoch ein unspezifisches Symptom, sodass die Diagnose PH oft erst verzögert gestellt wird (2). Der 6-Minuten-Gehtest kann neben anderen Funktionstests die respiratorische Leistungsfähigkeit erfassen und dient als mortalitätsassoziierter Prognoseparameter zur Risikostratifizierung von PH. Als klinische Zeichen einer PH finden sich häufig Hypoxämie, systolisches und diastolisches Herzgeräusch bei Trikuspidal- bzw. Pulmonalklappeninsuffizienz, erhöhter Jugularvenendruck, Hepatomegalie, Aszites und periphere Ödeme. Biomarker reflektieren verschiedene Aspekte der Erkrankung: vom Umbau der Gefäße über die kardiale Funktion bis hin zur Endorganschädigung. Das N-terminale Propeptid des natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP) ist ein serologischer Biomarker, der aufgrund gesteigerter Vorlast von gedehnten Kardiomyozyten freigesetzt wird, sodass seine Serumkonzentration Auskunft über die kardiopulmonale Beeinträchtigung und damit auch über die Prognose dieser Patientengruppe geben kann (5).

Die klinische Klassifikation der PH erfolgt anhand der zugrundeliegenden Ursache in fünf Gruppen (1):

- **Gruppe 1:** Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH):
 - idiopathisch;
 - hereditär: vor allem Mutationen im Gen des BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2);
 - medikamenten- und toxininduziert: z.B. bei Neugeborenen durch die Einnahme selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer während der Schwangerschaft, durch die Appetitzügler Aminorex oder Fenfluramin;
 - in Verbindung mit Bindegewebserkrankungen (wie Sklerodermie), HIV-Infektion, portaler Hypertension, angeborenen Herzfehlern oder Schistosomiasis.
- **Gruppe 2:** PH bei Linksherzerkrankungen durch linksventrikuläre Dysfunktionen oder valvuläre Erkrankungen.
- **Gruppe 3:** PH bei Lungenerkrankungen oder / und Hypoxie wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), Atemstörungen bedingt durch Schlafstörungen, Störungen mit alveolärer Hypoventilation, chronischer Aufenthalt in großer Höhe oder entwicklungsbedingte Lungenerkrankungen.
- **Gruppe 4:** Chronisch thromboembolische PH (CTEPH) und andere Pulmonalarterienobstruktionen.
- **Gruppe 5:** Sonstige Erkrankungen der Pulmonalgefäße mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen:
 - hämatologisch: z.B. chronische hämolytische Anämie;
 - systemisch: z.B. Sarkoidose, pulmonale Histiozytose, Lymphangioliomyomatose;
 - metabolisch: z.B. Glykogenspeicherkrankheiten, Gaucher-Krankheit;
 - andere: z.B. maligne Obstruktionen, fibrosierende Mediastinitis.

Zudem erfolgte seit der letzten PH-Weltkonferenz eine klare Trennung der pulmonalen venookklusiven Erkrankung (PVOD) von der Gruppe 1 als Gruppe 1' und die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) als Gruppe 1''.

Des Weiteren sind in der Gruppe 3 die COPD, die idiopathische Lungenfibrose (IPF) und die kombinierte Fibrose mit Emphysem (CPFE) gesondert betrachtet worden und mit PH-COPD, PH-IPF und PH-CPFE als eigene Krankheitsentität in die aktuelle Klassifikation mit aufgenommen worden (6).

1.2 PH bei chronischer Lungenerkrankung

Die PH stellt eine schwere Komplikation einer chronischen Lungenerkrankung wie der COPD und der ILD dar, denn ihr Vorliegen ist sowohl mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (6, 7). Die Mechanismen, die zu einem pathologisch erhöhten pulmonalvaskulären

Widerstand (PVR) und folglich PH führen, sind von der zugrundeliegenden Lungenerkrankung abhängig (z.B. COPD, ILD). Trotz wesentlicher pathogenetischer Unterschiede zwischen diesen beiden chronischen Lungenerkrankungen, beruhen sie auf folgenden gemeinsamen Mechanismen (8, 9):

- **Verlust des peripheren Lungengefäßbettes** durch destruiertes Lungenparenchym und somit verminderten pulmonalarteriellen luminalen Querschnitt,
- **hypoxische pulmonale Vasokonstriktion** aufgrund chronischer oder wiederkehrender Hypoxie (Euler-Liljestrand-Mechanismus) und
- **vaskuläres Remodeling**.

Letzteres stellt auf zellulärer Ebene eine dysregulierte Proliferation von Lungengefäßwandzellen dar: im Einzelnen von Endothelzellen, pulmonalarteriellen glatten Muskelzellen, Myofibroblasten und Fibroblasten (10). Die Mechanismen des pulmonalarteriellen Remodelings, die zu der Entwicklung einer PH beitragen, unterscheiden sich von der zugrundeliegenden Lungenerkrankung. So konnte in den Pulmonalarterien von PH-Patienten mit COPD oder idiopathischer Lungenfibrose (IPF) eine differentielle Expression von Genen nachgewiesen werden, die in die Signalwege des Retinolstoffwechsels und des extrazellulären Matrixrezeptors involviert sind (11).

Andererseits werden die proliferativen Prozesse des Gefäßwandumbaus neben einer alterierten Expression vaskulärer, inflammatorischer und Wachstum beeinflussender Faktoren auch durch modifizierte zelluläre Stoffwechselprozesse vermittelt, die ebenso mitochondriale Dysfunktionen einschließen (4, 10). Diese proliferativen Prozesse führen insgesamt zu einer progressiven Verdickung der pulmonalarteriellen Gefäßwand, einer sukzessiven Obliteration des Gefäßlumens und in der Folge zu einer Zunahme des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes. Dieser führt wiederum zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks, der nötig ist, um ein ausreichendes Herzzeitvolumen durch die verengten Gefäße zu treiben (4).

1.3 Schnittpunkte zwischen PH und Neoplasie

Aus diesem Blickwinkel scheint die PH einige funktionelle Gemeinsamkeiten mit einer Tumorerkrankung zu haben, die sich durch proliferative, nicht-neoplastische Prozesse auszeichnet, obwohl auch offensichtliche Unterschiede bestehen: Hierzu gehören das Fehlen von Invasion und Metastasierung, das Ausmaß gestörter Angiogenese und die genetische Instabilität (12).

Die wesentlichen Schnittpunkte umfassen eine alterierte molekulare Kommunikation, eine unkontrollierte Proliferation und ein erhöhtes Überleben von glatten Muskel- und Endothelzellen in der Lungengefäßwand. Zudem sind Assoziationen mit dem Immunsystem und Stoffwechselverschiebungen („metabolic shift“) beschrieben.

Ähnlich wie in Tumorzellen sind auch in proliferierenden glatten Muskel- und Endothelzellen der Lungengefäßwand bei PH-Patienten wesentliche Veränderungen in deren Energiestoffwechsel zu beobachten, die letztendlich zu einem bedeutend erhöhten Energieverbrauch führen (13-15). Dieser spiegelt sich wie bei proliferierenden Tumorzellen unter anderem in einer erhöhten Expression von membranständigen Glukosetransportern (GLUT) wider, die eine erhöhte Glukoseaufnahme ermöglicht (16-18).

In nicht-neoplastischen Zellen wird Glukose über eine der Isoformen des GLUT intrazellulär aufgenommen und unter Vorhandensein von Sauerstoff mithilfe der Glykolyse im Zytoplasma zu Pyruvat und anschließend über die Pyruvat-Dehydrogenase in den Mitochondrien durch den Citratzyklus und der oxidativen Phosphorylierung der Atmungskette vollständig zu Wasser und Kohlenstoffdioxid oxidiert (13, 19). Dieser Intermediärstoffwechsel generiert einen Energienettogewinn von 32 Molekülen Adenosintriphosphat (ATP) pro Molekül Glukose. Währenddessen führt die Glykolyse unter anaeroben Bedingungen zu einer inkompletten Oxidation von Glukose zu Pyruvat, welches anschließend durch eine Laktat-Dehydrogenase zu Laktat reduziert wird und vergleichsweise nur zwei Moleküle ATP pro Molekül Glukose hervorbringt.

1.4 Der Warburg-Effekt

Der deutsche Arzt und Biochemiker Otto Warburg und seine Mitarbeiter erkannten durch ihre Versuche an Tumorzellen verschiedener Entitäten (Plattenepithel- und Adenokarzinomzellen) in den 1920er Jahren, dass diese im Vergleich zum umgebenden Interstitium vermehrt Glukose aufnahmen und auch vermehrt Glykolyse bis hin zum Laktat ohne Citratzyklus durchführten, trotz des Vorhandenseins von Sauerstoff und funktionierender Mitochondrien. Sie prägten den Begriff der **aeroben Glykolyse** (20, 21). In den frühen 1970er Jahren folgten Arbeiten von Efraim Racker auf dem Gebiet des Tumormetabolismus, die Warburgs Ergebnisse stützten und den Begriff des „**Warburg-Effekts**“ als Synonym für die aerobe Glykolyse einführten (13, 22).

Prima vista erscheint die Beschränkung auf eine zytoplasmatische aerobe Glykolyse für Tumorzellen energetisch ineffektiv im Vergleich zur vollständigen mitochondrialen Glukoseoxidation, die die sechszehnfache Menge an ATP-Molekülen generiert (19). Allerdings bringt die Glykolyse mit ihrem ersten Reaktionsschritt Glucose-6-Phosphat hervor, das auch als Ausgangssubstrat für den Pentosephosphatweg dient. Dieser führt über seinen oxidativen Teil sowohl zur Bildung von Ribose-5-Phosphat als auch von Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP), als protonenübertragendes Reduktionsäquivalent. Zusammen stellen sowohl Ribose-5-Phosphat als auch NADP wesentliche Bausteine für *De-novo*-Biosynthesen von Nukleinsäuren und Lipiden dar (13). Diese sind essentiell für proliferierende Zellen innerhalb maligner Tumoren, um einen hohen Zellumsatz zu ermöglichen. Um den hohen Energie- und Substratbedarf aus Glukose für die proliferativen Prozesse zu decken, ist eine

gesteigerte Expression der GLUT (überwiegend Isoform 1 und 3) in der Plasmamembran maligner Zellen zu finden (16).

Zusammengefasst nutzen proliferierende neoplastische Zellen trotz Anwesenheit von Sauerstoff vermehrt die zytoplasmatische Glykolyse als die mitochondrialen Glukoseoxidation (23).

1.5 Pneumologische Fragestellungen an die Nuklearmedizin

Neben der Identifizierung von Lungenarterienembolien in der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie und von ossären Metastasen in der Skelettszintigraphie, spielt die umfassende Darstellung tumoröser Strukturen eine weitere wesentliche Rolle in der pneumologischen Nuklearmedizin. Denn proliferative Prozesse können in der thorakalen Onkologie durch nuklearmedizinische Diagnostik nicht-invasiv dargestellt werden.

Als maligner proliferativer Prozess der Lunge gehört das Lungenkarzinom weltweit zu den häufigsten und tödlichsten aller soliden Tumoren (24). Zu einem wesentlichen Diagnostikum in der thorakalen Onkologie zählt die Computertomographie (CT). Sie ermöglicht als radiologische Untersuchungsmethode pathologische Gewebsvermehrungen zu lokalisieren, morphologisch einzuordnen und im Verlauf den Therapieeffekt zu beurteilen (25). Informationen zu Tumorvitalität und –metabolismus von pulmonalen Raumforderungen und Lymphknoten im Speziellen sind mit diesem Diagnostikum nicht ausreichend gegeben. Durch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die heutzutage kombiniert mit einer CT durchgeführt wird, ist es möglich, den Tumormetabolismus als Surrogatparameter für Tumorvitalität eines malignitätssuspekten Gewebes gemeinsam mit der Morphologie zu erfassen (26). Die PET/CT ist so mittlerweile in die multidisziplinäre Diagnostik und Beurteilung des Therapieeffekts (Monitoring) in internationale thoraxonkologische Leitlinien integriert (27).

1.6 Das Prinzip der Messung von [¹⁸F]FDG als radioaktiver Tracer

Die dem Patienten applizierte und als Radiopharmakon oder Tracer bezeichnete Substanz hat zur Aufgabe, sowohl an Stoffwechselprozessen teilzunehmen als auch mit dem nuklearmedizinischen Bildgebungsverfahren verfolgt zu werden.

Das Messprinzip beschreibt einen Tracer, der aus einem Trägermolekül besteht, das an einem gewünschten Stoffwechselprozess teilnimmt, und aus einem radioaktiven Isotop, der für die Bildgebung verantwortlich ist. Mithilfe der emittierten Strahlung wird der Stoffwechselweg dieser Substanz durch eine Gammakamera zeitlich und örtlich verfolgt (26).

Für onkologische Fragestellungen hat sich die mit dem radioaktiven Isotop ¹⁸Fluor (¹⁸F) markierte Glukose als ein nützlicher Tracer etabliert. Dies beruht im Wesentlichen auf zwei Umständen (16, 26, 28):

- die vermehrte Glukoseaufnahme durch erhöhte Expression von GLUT 1 und 3 in proliferierenden und neoplastischen Zellen infolge von erhöhtem Glukosebedarf und aerober Glykolyse sowie

- die günstige Halbwertszeit von ^{18}F von 109,7 Minuten.

Die PET als nuklearmedizinisches Bildgebungsverfahren ist in der Lage, die durch das Radiopharmakon emittierte Strahlung *in-vivo* zu verfolgen, zu lokalisieren und die intrazelluläre Akkumulation zu visualisieren (26). Diese biochemischen Prozesse sind in **Abbildung 1** schematisch dargestellt.

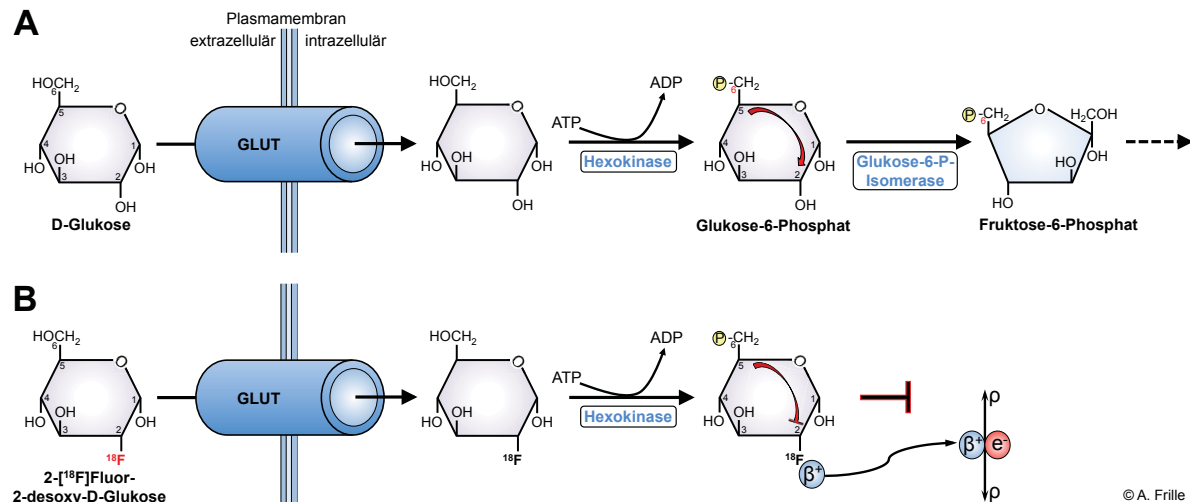


Abbildung 1. Schematische Darstellung des Tracerprinzips anhand von $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. **A**, intrazelluläre Aufnahme von D-Glukose über einen GLUT und anschließendem Beginn der Glykolyse. Die an Position C₆ phosphorylierte D-Glukose bzw. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ kann die Zelle nicht mehr verlassen. **B**, intrazelluläre Aufnahme 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor}$ -2-desoxy-D-Glukose ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) über einen GLUT. Bei $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ist aufgrund der fehlenden Hydroxylgruppe an Position C₂ die Umwandlung von der Pyranose in die Furanose durch enzymatische Umlagerung der Aldehydverbindung nicht möglich. In Summe akkumuliert $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ intrazellulär durch eine stetige $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Aufnahme via GLUT, eine fehlende Entweichung nach extrazellulär durch die C₆-Phosphorylierung und die unterbrochene Glykolyse. Während des radioaktiven Zerfalls von ^{18}F kollidiert ein emittierte Positron (β^+) mit einem Elektron (e^-), sodass zwei Vernichtungsphotonen (ρ) diametral emittiert und anschließend detektiert werden. **ATP**, Adenosintri-phosphat; **ADP**, Adenosindiphosphat.

Im Fall der radioaktiv-markierten Glukose handelt es sich um 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor}$ -2-desoxy-D-Glukose ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$), bei der am Kohlenstoff zwei (C₂) eine Hydroxylgruppe durch ein ^{18}F -Isotop ersetzt wurde. Diese Modifikation ist notwendig, damit die veränderte Glukose weiterhin über einen GLUT intrazellulär aufgenommen wird, jedoch die Oxidation von $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ nicht vollständig durchgeführt werden kann. Im weiteren Stoffwechselweg der Glykolyse erfolgt die Phosphorylierung der Hydroxylgruppe an Kohlenstoff C₆ der Glukose durch eine Hexokinase, wodurch Glukose-6-Phosphat entsteht, welches aufgrund seiner sterischen Eigenschaften nicht mehr über einen GLUT zurück in den Extrazellularraum gelangt und somit intrazellulär verbleibt (**Abbildung 1A**). In einem nächsten Schritt katalysiert die Glukose-6-Phosphat-Isomerase aus der Pyranose Glukose-6-Phosphat die Furanose Fruktose-6-Phosphat. Hierbei erfolgt die Verschiebung der Aldehydgruppe von C₅-C₁ zu C₅-C₂. Im Falle der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ steht jedoch die Hydroxylgruppe des C₂-Atoms aufgrund der

^{18}F -Substitution nicht zur Verfügung, sodass der Glukose-6-Phosphat-Isomerase ihr Substrat fehlt und keine Furanose gebildet wird. Die Glykolyse dieses Glukosemoleküls kommt deshalb hier zum Stillstand (**Abbildung 1B**). Für das intrazelluläre [^{18}F]FDG existiert auch kein anderer enzymatisch katalysierter Stoffwechselweg, der vollständig durchgeführt werden kann - dies gilt im Speziellen auch für den Pentosephosphatweg. Aufgrund der C_6 -Phosphorylierung der Glukose erfolgt auch kein GLUT-erleichterter extrazellulär gerichteter Rücktransport. Diese Prozesse führen zu einer intrazellulären Akkumulation von [^{18}F]FDG, sodass eine entsprechende Signalstärke am Ort der Aufnahme zur Visualisierung mittels PET erreicht werden kann (29).

Als β^+ -Emitter entsendet das Isotop [^{18}F]Fluor im Rahmen des radioaktiven Zerfalls Positronen (β^+). Kollidiert ein emittiertes Positron mit einem Elektron (e^-), so dematerialisieren beide Teilchen (Annihilation). Es folgt eine diametrale Emission von zwei energiegleichen Vernichtungsphotonen (ρ) von jeweils 511 keV, welche anschließend durch um den Probanden kreisenden Detektoren quantitativ erfasst werden (26, 29). Das Messprinzip der PET basiert auf den Annahmen, dass:

- der radioaktive Zerfall sich auf der Geraden der Vernichtungsphotonen befand und
- diese in entgegengesetzte Richtungen emittierten (26).

Mithilfe der Koinzidenzmessung ist eine Ortung und Quantifizierung der Tracer-Verteilung möglich.

Die Quantifizierung des Glukosestoffwechsels erfolgt aus der Bestimmung des standardisierten Aufnahmewertes (standardized uptake value, SUV) für [^{18}F]FDG. Der SUV wird aus dem Verhältnis von Aktivitätskonzentration c (in MBq/kg) zu einem Zeitpunkt t , aus der injizierten Aktivität A (in MBq) und dem Körpergewicht des Patienten errechnet: $\text{SUV}(t) = c(t) / [A(t) \times \text{KG}]$ (30). Mithilfe einer Software werden die mittlere (SUV_{mean}) und die maximale [^{18}F]FDG-Aufnahme (SUV_{max}) einer bestimmten Region oder eines bestimmten Volumens zu einem Zeitpunkt nach Injektion des Radiopharmakons bestimmt.

1.7 Darstellung von pulmonaler Angioproliferation mittels [^{18}F]FDG-PET bei PH

Als nicht-invasives nuklearmedizinisches Bildgebungsverfahren ermöglicht die PET hypermetabole Prozesse auf zellulärer Ebene im gesamten Körper darzustellen.

Die zytoplasmatische aerobe Glykolyse ist für nicht-neoplastische proliferierende Zellen wie den pulmonalarteriellen Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Fibroblasten im Modell der idiopathischen PAH beschrieben (17, 18, 31, 32).

Mithilfe von [^{18}F]FDG-PET wurde bei Patienten mit idiopathischer PAH eine erhöhte Glukoseaufnahme in das Lungenparenchym im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt

(17, 33). Zahlreiche Versuche konnten eine gesteigerte Glukoseaufnahme mittels [¹⁸F]FDG-PET im tierexperimentellen PAH-Modell feststellen (33).

Bisher wurde nur in vier klinischen PET-Studien an insgesamt 54 Patienten untersucht, ob die pulmonale [¹⁸F]FDG-Aufnahme mit dem Ausmaß der PH in Verbindung steht (17, 33-35). Diese Patienten litten mehrheitlich an schwerer PAH (48/54, 88,9%) und an CTEPH (6/54, 11,1%). Den Einfluss von pulmonaler und kardialer [¹⁸F]FDG-Aufnahme in Patienten mit PH aufgrund einer chronischen Lungenerkrankung wie COPD und ILD (Gruppe 3) ist bisher noch nicht untersucht worden.

1.8 Ziel der Arbeit

Ergebnisse präklinischer und klinischer PET-Untersuchungen geben Hinweise darauf, dass Patienten mit einer PH eine erhöhte pulmonale Glukoseaufnahme aufweisen. Bisher fehlen umfassende Daten aus translationalen und klinischen Studien, die den Mechanismus der Angioproliferation über die Glukoseaufnahme an PH-Patienten aufgrund einer chronischen Lungenerkrankung untersuchten.

Die [¹⁸F]FDG-PET scheint eine geeignete Methode zu sein, die Glukoseaufnahme in proliferierenden Zellen innerhalb des pulmonalen Parenchyms, der Pulmonalarterien und des Herzens quantitativ zu erfassen. Das Ausmaß des thorakalen Glukosemetabolismus könnte dazu beitragen, den Progress der PH abzuschätzen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Visualisierung und die Quantifizierung von hypermetabolen und proliferativen Prozessen des Thorax durch die [¹⁸F]FDG-PET/CT bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie aufgrund schwerstgradiger, chronischer Lungenerkrankung.

2 Publikation

2.1 Originalarbeit

Titel: Thoracic [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography/computed tomography in pulmonary hypertension.

Autoren: Armin Frille¹, Karen Geva Steinhoff², Swen Hesse^{2,3}, Sabine Grachtrup¹, Alexandra Wald¹, Hubert Wirtz¹, Osama Sabri¹, Hans-Jürgen Seyfarth¹.

Zugehörigkeit: ¹Abteilung für Pneumologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig.

²Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Leipzig.

³Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Adipositas Erkrankungen, Universität Leipzig

Einreichung: 22.12. 2015

Annahme: 12.05. 2016

Veröffentlichung: Juni 2016
Medicine (Baltimore). 2016;95(25):e3976.
DOI: 10.1097/MD.0000000000003976.

Thoracic [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography/computed tomography in pulmonary hypertension

Armin Frille (MD)^{a,*}, Karen Geva Steinhoff (MD)^b, Swen Hesse (MD)^{b,c}, Sabine Grachtrup (MD)^a, Alexandra Wald (MD)^a, Hubert Wirtz (MD)^a, Osama Sabri (MD)^b, Hans-Juergen Seyfarth (MD)^a

Abstract

Positron emission tomography (PET) visualizes increased cellular [¹⁸F]fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) uptake. Pulmonary hypertension (PH) is conceived of a proliferative disease of the lung vessels. Increased glucose uptake can be quantified as pulmonary [¹⁸F]FDG uptake via PET imaging. Because the angioproliferative mechanisms in PH are still in need of further description, the aim of the present study was to investigate whether [¹⁸F]FDG PET/CT imaging can elucidate these pathophysiologic mechanisms in different etiologies of PH.

Patients (n = 109) with end-stage pulmonary disease being evaluated for lung transplant were included in this observational study. Mean standardized uptake value (SUV_{mean}) of predefined regions of interest in lung parenchyma (LP), left (LV), and right ventricle (RV) of the heart, and SUV_{max} in pulmonary artery (PA) were determined and normalized to liver uptake. These SUV ratios (SUVRs) were compared with results from right heart catheterization (mean pulmonary artery pressure [mPAP], pulmonary vascular resistance [PVR]), and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Group comparisons were performed and Pearson correlation coefficients (r) were calculated.

The [¹⁸F]FDG uptake ratios in LP, RV, RV/LV, and PA, but not in LV, were found to be significantly higher in both patients with mPAP ≥ 25 mm Hg (P = 0.013, P = 0.006, P = 0.049, P = 0.002, P = 0.68, respectively) and with PVR ≥ 480 dyn·s/cm⁵ (P < 0.001, P = 0.045, P < 0.001, P < 0.001, P = 0.26, respectively). The [¹⁸F]FDG uptake in these regions positively correlated also with mPAP, PVR, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide. The SUVR of PA positively correlated with the SUVR of LP and RV (r = 0.55, r = 0.42, respectively).

Pulmonary and cardiac [¹⁸F]FDG uptake in PET imaging positively correlated with the presence and severity of PH in patients with end-stage pulmonary disease. Increased glucose metabolism in the central PAs seems to play a certain role in terms of severity of PH. These results suggest that [¹⁸F]FDG-PET imaging can help understand the pathophysiology of PH as a proliferative pulmonary disease.

Abbreviations: [¹⁸F]FDG PET = [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography, 6MWD = 6-minute walking distance, CI = confidence interval, CO = cardiac output, COPD = chronic obstructive lung disease, CRP = C-reactive protein, CT = computed tomography, CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension, i.v. = intravenous, ILD = interstitial lung disease, IPAH = idiopathic pulmonary arterial hypertension, ln = natural logarithm to the base e, LP = lung parenchyma, LV = left ventricle, mPAP = mean pulmonary artery pressure, n = number of patients, NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, PA = pulmonary artery, PAH = pulmonary arterial hypertension, PCWP = pulmonary capillary wedge pressure, PH = pulmonary hypertension, PVR = pulmonary vascular resistance, RHC = right heart catheterization, ROI = region of interest, RV = right ventricle, SD = standard deviation, SUV = standardized uptake value, SUVR = standardized uptake value ratio, VOI = volume of interest, WBC = white blood cell.

Keywords: positron emission tomography, pulmonary end-stage disease, pulmonary glucose uptake, pulmonary hypertension

Editor: Orazio Schillaci.

AF and KGS both contributed equally to the preparation of the manuscript.

Funding: The study was financially supported by the Division of Respiratory Medicine and Department of Nuclear Medicine at the University of Leipzig.

The authors report no potential conflict of interest relevant to this article.

Supplemental Digital Content is available for this article.

^aDepartment of Respiratory Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Germany, ^bDepartment of Nuclear Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Germany, ^cIntegrated Research and Treatment Center (IFB) Adiposity Diseases, University of Leipzig, Leipzig, Germany.

* Correspondence: Armin Frille, Department of Respiratory Medicine, University of Leipzig, Liebigstrasse 20, 04103 Leipzig, Germany (e-mail: armin.frille@medizin.uni-leipzig.de).

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivatives License 4.0, which allows for redistribution, commercial and non-commercial, as long as it is passed along unchanged and in whole, with credit to the author.

Medicine (2016) 95:25(e3976)

Received: 22 December 2015 / Received in final form: 5 April 2016 / Accepted: 12 May 2016

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000003976>

1. Introduction

Pulmonary hypertension (PH) is a disease characterized by a progressive vascular remodeling leading to chronically elevated pulmonary vascular resistance (PVR) and pulmonary arterial pressure. By definition, the mean pulmonary artery pressure (mPAP) at rest is invasively measured ≥ 25 mm Hg.^[1] According to the updated clinical classification of PH established at the fifth World Symposium on PH in 2013, PH is classified into 5 functional groups depending on the etiology of PH.^[1] Briefly, PH may be due to (1) a pulmonary arterial hypertension (PAH) including idiopathic, familial, drug, and toxin-induced and associated forms; (2) due to left heart diseases; (3) due to lung diseases and/or hypoxia, for example, chronic obstructive lung diseases (COPDs) and interstitial lung diseases (ILDs); (4) due to chronic thromboembolic PH (CTEPH); and (5) due to unclear multifactorial mechanisms (hematologic, systemic, or metabolic disorders). Since clinical presentation remains rather unspecific, PH is unfortunately diagnosed at an advanced stage. Until now, the gold standard has been the right heart catheterization (RHC) to establish diagnosis and to assess severity of PH.

Current perceptions of cellular and molecular mechanisms leading to PH comprise of angioproliferative events in the lung parenchyma.^[2] Loss of growth control and a glycolytic shift towards aerobic cytoplasmic glycolysis similar as in cancer cells have been observed in animal and human model studies investigating the pathophysiology of PH.^[3–6] The fact that under normal oxygen supply predominantly glycolysis rather than mitochondrial oxidation for adenosine triphosphate generation is performed leads to an increased glucose uptake, also known as Warburg effect.^[7]

Positron emission tomography (PET) using ¹⁸F-labeled tracer fluorodeoxyglucose (FDG) represents an established tool in oncology for diagnosing, staging disease, prognostic stratification, and monitoring therapy.^[8] But also nonmalignant proliferative cells like pulmonary endothelial and smooth muscle cells, and also fibroblasts in experimental PH models, are believed to utilize aerobic glycolysis.^[3,5,9]

Increased [¹⁸F]FDG uptake in lung parenchyma of patients with idiopathic PAH compared with a healthy control group was found by using PET imaging.^[5,10]

By now, only 4 clinical PET studies are known to us having investigated the influence of [¹⁸F]FDG uptake in the lungs of altogether 54 patients with PH.^[5,9–11] Those patients under investigation suffered primarily from severe PAH (48/54, 88.9%) and from CTEPH (6/54, 11.1%). The role of pulmonary and cardiac [¹⁸F]FDG uptake in patients with PH due to pulmonary disease (World Health Organization group 3) has not yet been investigated.

Therefore, the aim of this study was to assess pulmonary and cardiac [¹⁸F]FDG uptake measured with PET/CT in patients referred for lung transplant evaluation due to end-stage pulmonary disease. We hypothesize that pulmonary and cardiac [¹⁸F]FDG uptake may help understand the pathophysiology of PH as a proliferative pulmonary disease.

2. Material and methods

2.1. Patient characteristics

In this observational (cross-sectional) study, 109 patients were included (66 men, 43 women; mean age \pm standard deviation (SD) 54.4 \pm 7.5 years). Patients were referred for lung transplant evaluation due to end-stage pulmonary disease, from September 2007 to January 2015. This retrospective study received approval by the institutional ethics committee of the University of Leipzig,

Germany (reference number 028–16–01022016). All data being used in here were collected in the routine transplant evaluation process.

Inclusion criteria consisted of RHC and [¹⁸F]FDG-PET/computed tomography (CT) scan, both performed within a time period of less than 1 year. In detail, the time interval between RHC and PET/CT averaged 1.5 \pm 2.6 months, with a median of 0.4 months (0.2–1.7) as a result of its asymmetric, right-skewed, non-normal distribution. About 79% (86/109) of all patients underwent RHC and PET/CT imaging within 2 months.

The local lung transplant evaluation process requires among others a RHC and [¹⁸F]FDG PET/CT for every patient being evaluated. Both examinations were carried out according to clinical indications.

The relative distribution of pulmonary disease was as follows: cystic fibrosis 3.7% (4/109), COPD 62.4% (68/109), ILD 30.3% (33/109), including asbestosis, hypersensitivity pneumonitis [HSP], idiopathic pulmonary fibrosis [IPF], idiopathic nonspecific interstitial pneumonia [NSIP], Langerhans cell histiocytosis [LCH], lymphangioleiomyomatosis [LAM], and sarcoidosis), and also PAH and CTEPH 3.7% (4/109; Table 1). Given the nature of this retrospective study, a healthy control group was not to be included. This circumstance may display a certain selection bias towards advanced pulmonary diseases comprising opposing parenchymal pathologies (emphysema vs interstitial lung diseases).

2.2. Hemodynamic, clinical, and laboratory data

Right heart catheterization provided data on mPAP given in mm Hg and PVR (dyn·s/cm⁵, calculated by the following equation: $PVR = [(mPAP - PCWP)/CO] \times 80$, where PCWP is pulmonary capillary wedge pressure and CO cardiac output). Patients with a resting mPAP ≥ 25 mm Hg were attributed to the group “pulmonary hypertension” according to the most recent clinical classification.^[1] To discriminate severe PH, patients were grouped according to the PVR (≥ 480 mm Hg).^[12]

Data from 6-minute walking distance (6MWD) test, serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) count were determined during the routine blood work-up at the same time of the PET/CT scan. NT-proBNP concentrations were transformed to the natural logarithm to the base e (lnNT-proBNP).

2.3. [¹⁸F]FDG-PET/CT

All 109 patients were examined using a routine clinical protocol on an integrated PET/CT scanner (Biograph 16 PET/CT Scanner [Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany]). Patients were fasting for at least 12 hours. Sixty to ninety minutes after intravenous injection of a mean activity of 325 MBq (4 MBq or 108 μ Ci per kg body weight, range 224–426 MBq) [¹⁸F]FDG, a whole body PET/CT scanning (from the vertex of the skull to the groin), was performed in a 3D-mode (3 minutes per bed position). According to clinical indication, a low-dose or a diagnostic CT was performed. If a diagnostic CT was indicated, a nonionic iodinated X-ray contrast agent (Imeron 400, Bracco Imaging, Konstanz, Germany) was applied. Dosing and imaging procedures used were in accordance with German and European PET/CT guidelines for tumor imaging.^[13,14]

2.4. Image data analysis

The analysis of [¹⁸F]FDG uptake was performed using the maximum and mean standardized uptake value (SUV_{max} and

Table 1
Characteristics of 109 patients.

	n (%)	Age, yrs	Hemodynamic parameters				
			All patients	mPAP		PVR	NT-proBNP
				<25 (%)	≥25 (%)		
All patients	109 (100.0)	54.4±7.5	29.1±11.0	48 (44.0)	61 (56.0)	310.2±279.4	755.2±1614.2
Sex							
Male	66 (60.6)	54.9±6.9	29.2±11.5	28 (58.3)	38 (62.3)	299.8±260.3	838.6±1746.3
Female	43 (39.4)	53.7±8.3	28.0±10.6	20 (41.7)	23 (37.7)	326.0±308.8	628.9±1406.4
Cystic fibrosis	4 (3.7)	45.0±16.6	30.3±8.7	2 (4.2)	2 (3.3)	433.7±246.7	288.9±341.6
COPD	68 (62.4)	54.7±6.8	25.4±8.3	38 (79.2)	30 (49.2)	195.1±120.9	526.8±1402.7
ILD	33 (30.3)	55.3±7.1	33.5±11.5	8 (16.7)	25 (41.0)	428.8±283.8	1026.2±1666.1
Asbestosis	1 (0.9)	48	24	1 (2.1)	0 (0.0)	273	273.2
HSP	2 (1.8)	56.5±6.4	33.7±15.1	1 (2.1)	1 (1.6)	479.1±335.3	2550.4±3344.0
IPF	19 (17.4)	54.9±8.4	31.2±10.1	4 (8.3)	15 (24.6)	386.8±320.8	780.3±1424.3
NSIP	3 (2.8)	52.0±4.4	25.7±16.9	2 (4.2)	1 (1.6)	407.1±310.3	93.8±55.1
LCH	3 (2.8)	58.7±7.1	46.3±11.9	0 (0.0)	3 (4.9)	638.6±105.9	692.8±914.6
LAM	1 (0.9)	61	35	0 (0.0)	1 (1.6)	208	668.6
Sarcoidosis	4 (3.7)	56.8±2.1	42.8±6.4	0 (0.0)	4 (6.6)	556.3±170.9	2290.4±2550.1
PAH and CTEPH	4 (3.7)	52.0±5.7	53.8±7.6	0 (0.0)	4 (6.6)	1163.7±341.8	769.9±2545.7

COPD = chronic obstructive pulmonary disease, CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension, HSP = hypersensitivity pneumonitis, ILD = interstitial lung disease, IPF = idiopathic pulmonary fibrosis, LAM = lymphangioleiomyomatosis, LCH = Langerhans cell histiocytosis, mPAP = mean pulmonary artery pressure (mm Hg), n = number, mean ± SD, NSIP = nonspecific interstitial pneumonia, NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide (pg/mL), PAH = pulmonary artery hypertension, PVR = pulmonary vascular resistance (dyn·s/cm⁵).

SUV_{mean}, respectively) of the region of interest (ROI), with the help of Hybrid-Viewer Software (Hermes Medical Solutions AB, Stockholm, Sweden) on co-registered PET/CT data: SUV_{mean} for lung parenchyma (LP), left (LV), and right ventricle (RV), and SUV_{max} for central left and right pulmonary artery (PA). Here, SUV_{max} was chosen for the PA to capture the vessel uptake of the PA rather than unspecific intraluminal blood pool activity. To access the SUV_{mean} of LP, ROIs were drawn in 3 different planes (3 ROIs in transverse and coronal, and 1 in sagittal plane) per lung (14 ROIs per patient lung) to calculate the mean value of the respective ROIs. The SUVs from the myocardium ROIs (LV, RV) and the right and left PAs were determined likewise in transverse plane (Fig. 1). The SUVs of each ROI were related to the SUV_{mean} of the volume of interest (VOI) of liver parenchyma resulting in SUV ratios (SUV_r). This semiquantitative analysis was performed to obtain a better comparability between the datasets. The distribution of CT-based attenuation correction with and without intravenous (i.v.) contrast enhancement was found to be equal among pulmonary diseases, mPAP, SUV_{max}, and SUVR_{max} of the central PA, respectively. In detail, the respective distribution of i.v. contrast versus no contrast in COPD patients was as follows: 64.7% (44/68) of patients versus 35.2% (24/68), the mPAP was 24.5 versus 27.2 mm Hg, SUV_{max} 2.5 versus 2.3, and the SUVR_{max} 1.1 versus 1.0. In ILD patients, the distribution of i.v. contrast versus no contrast was as follows: 63.6% (21/33) versus 36.4% (12/33), the mPAP was 37.8 versus 26.0 mm Hg, SUV_{max} 3.6 versus 2.7, and the SUVR_{max} 1.3 versus 1.2.

2.5. Statistical analysis

The data were analyzed regarding normal distribution (D'Agostino–Pearson normality test). For data not normally distributed, a nonparametric Mann–Whitney *U* test determined group differences (mPAP < or ≥25 mm Hg, PVR < or ≥480 dyn·s/cm⁵). Due to uneven distribution of NT-proBNP concentrations, these values were log-transformed to the base *e* (natural logarithm) to receive normal distribution. Regression analyses

with determination of the slope of the regression line ($y=f(x_i)=bx_i+a$; *b* = slope, *a* = intersection with *y* axis) were performed and the Pearson correlation coefficient *r* was calculated ($r=\text{covariance}_{xy}/[\text{SD } s_x \times s_y]$). Statistical significance was accepted at a level of a 2-sided $P < 0.05$ and was illustrated with a linear regression line. Results are expressed as median with interquartile range (Q₂₅–Q₇₅), mean ± SD, or 95% confidence interval (CI). Data analysis, calculation, and preparation of figures were conducted using the software package GraphPad Prism version 5.03 (La Jolla, CA).

3. Results

3.1. Distribution of pulmonary hypertension in the study population

Fifty-six per cent (61/109) of patients with end-stage pulmonary disease presented with PH, with an mPAP ≥25 mm Hg at rest, of which 62.3% (38/61) were men and 37.7% (23/61) women (Table 1). Over 75% (25/33) of patients with ILD and about 44% (30/68) of patients with COPD were invasively measured with a resting mPAP ≥25 mm Hg. An elevated mPAP was found most frequently in ILD patients. These patients had the highest serum NT-proBNP compared with the other subgroups.

3.2. Group differences between [¹⁸F]FDG uptakes in pulmonary hypertension

Patients with an mPAP ≥25 mm Hg (61/109) showed a significantly higher SUVR of LP ($P=0.013$), PA ($P=0.002$), RV ($P=0.006$), and RV/LV ratio ($P=0.049$) than patients with an mPAP <25 mm Hg (Table 2, Fig. 2A). Similar statistically significant group differences were found for patients with a PVR ≥480 dyn·s/cm⁵: LP ($P < 0.001$), PA ($P < 0.001$), RV ($P=0.045$), and RV/LV ratio ($P < 0.001$) (Fig. 2B). However, significant differences were found neither between SUVR of LV for mPAP nor for PVR ($P=0.68$, $P=0.26$, respectively).

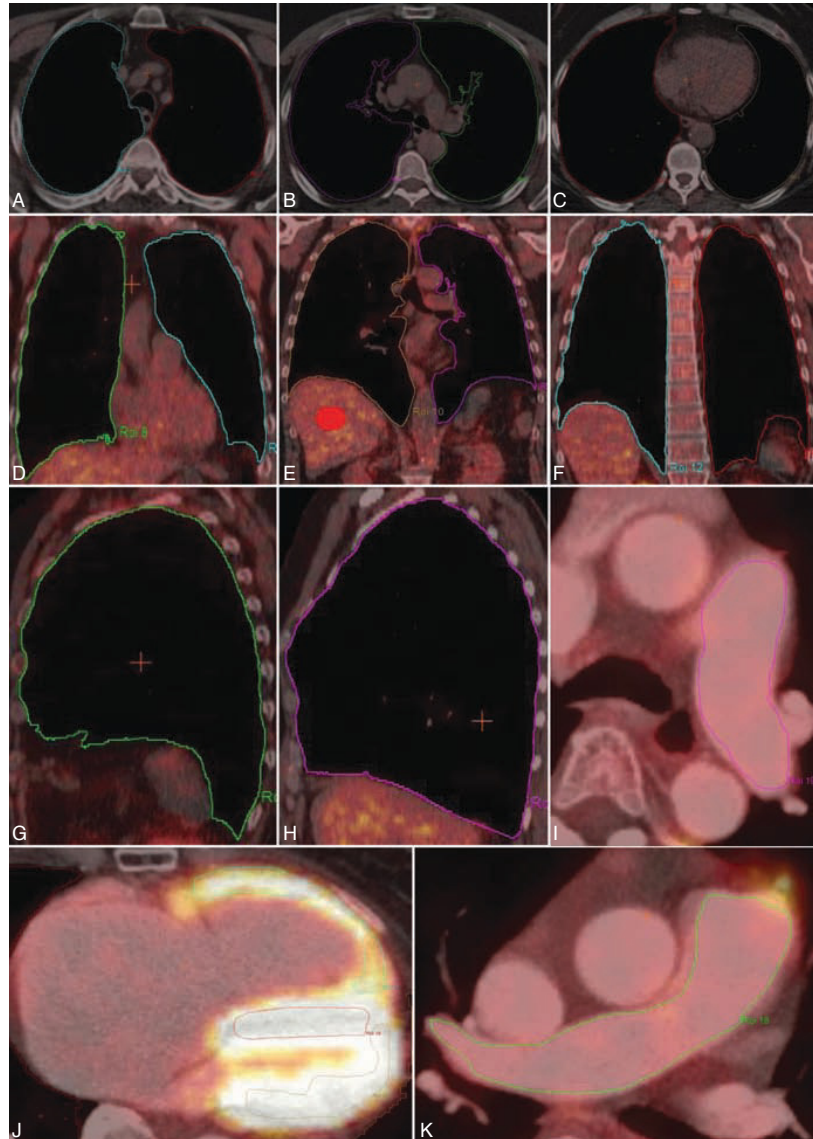


Figure 1. Exemplary overview of regions of interest (ROIs) delineated in [¹⁸F]FDG-PET/CT fusion images. ROIs of lung parenchyma in 3 different planes: transverse (A–C), coronal (D and F), and sagittal (G and H), of left (I) and right (K) central pulmonary artery, and also of left and right ventricular myocardium (J). Volume of interest (VOI) of liver parenchyma (E) as reference region for semiquantitative analysis. [¹⁸F]FDG-PET = [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography, CT = computed tomography.

Table 2

Group differences between [¹⁸F]FDG uptakes in 109 patients.

SUVR	mPAP			PVR		
	<25	≥25	P	<480	≥480	P
n	48	61		88	21	
LP	0.15, 0.12–0.23	0.25, 0.14–0.42	0.013	0.16, 0.13–0.28	0.34, 0.24–0.42	<0.001
PA	1.04, 0.96–1.14	1.17, 1.00–1.33	0.002	1.07, 0.97–1.18	1.28, 0.16–1.39	<0.001
RV	0.61, 0.44–0.77	0.75, 0.54–1.37	0.006	0.63, 0.50–0.97	0.94, 0.57–1.99	0.045
LV	1.10, 0.55–2.68	1.27, 0.64–2.83	0.68	1.26, 0.64–2.98	0.75, 0.54–2.39	0.26
RV/LV	0.53, 0.31–0.79	0.73, 0.38–0.98	0.049	0.53, 0.31–0.85	0.88, 0.64–1.46	<0.001

LP = lung parenchyma, LV = left ventricle, mPAP = mean pulmonary artery pressure (mm Hg), n = number of patients, median with interquartile range, PA = pulmonary artery, PVR = pulmonary vascular resistance (dyn·s/cm²), RV = right ventricle, SUVR = standard uptake value ratio (SUV of each ROI normalized to SUV_{mean} of VOI of liver parenchyma).

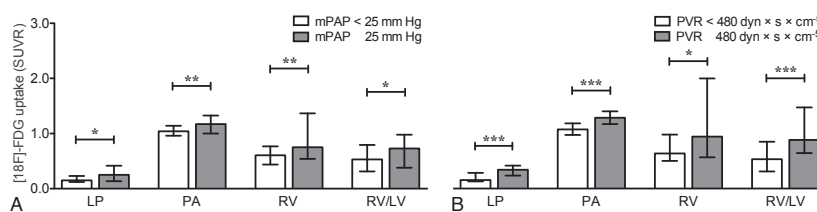


Figure 2. Significant group differences between pulmonary and right ventricular $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake ratios (SUVRs) compared with the mean pulmonary artery pressure (A) and the pulmonary vascular resistance (B). Median with interquartile range. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ = $[^{18}\text{F}]\text{fluorodeoxyglucose}$, LP = lung parenchyma, PA = pulmonary artery, RV = right ventricle, RV/LV = ratio of right to left ventricular myocardium.

3.3. Correlations between $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake, mPAP, PVR, NT-proBNP, and 6MWD

In the study population of 109 patients with end-stage pulmonary disease, a positive linear correlation was found between mPAP, PVR, and NT-proBNP log-transformed, and the SUVR of LP, PA, and RV, respectively (Table 3, Fig. 3). The SUVR of LV did not correlate with mPAP, PVR, NT-proBNP, or 6MWD. 6MWD negatively correlated with SUVR of PA in ILD patients. Those correlations were not seen in COPD patients or in the total study population.

In subgroup analyses of COPD and ILD patients, those significant correlations were persistent: the mPAP correlated with the SUVR of PA and RV, but not the LP or LV (Table 3, Fig. 4).

3.4. Correlations between $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake in LP, PA, and RV

The SUVR of PA positively correlated with both LP and RV in the study population ($r = 0.55$ with $P < 0.001$, $r = 0.42$ with $P < 0.001$, respectively) (Table 3, Fig. 5). Similar correlations were seen between LP and PA in the COPD but not in the ILD subgroup. Significant correlations between PA and RV were found in all subgroups (COPD: $r = 0.42$ with $P < 0.001$, ILD: $r = 0.53$ with $P = 0.002$).

3.5. Assessment of systemic inflammation in comparison with pulmonary $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake and hemodynamic parameters

To distinguish between proliferation of the pulmonary vasculature from inflammation in patients with end-stage pulmonary diseases (COPD, ILD), CRP and WBC count were determined and compared with LP, PA, mPAP, and PVR (Table 4). Significant correlations were found between CRP and $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake of LP or PA in the study population with a wide dispersion. No correlations were seen between CRP and $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake of LP and PA, mPAP, or PVR in the subcohort of COPD and ILD patients. WBC count correlated with LP $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake, but not with PA $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake, in ILD patients. In the study subpopulation of COPD patients, WBC count did not correlate with $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake of LP or PA, mPAP, or PVR.

4. Discussion

The purpose of this retrospective study was to investigate whether thoracic $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake in lung parenchyma, PA, and myocardium depended on the presence and severity of PH in patients with end-stage pulmonary disease. The severity of PH was assessed by the mPAP and the PVR.

Pulmonary hypertension can be understood as an angioproliferative disease, which results in increased glucose utilization in the vessel wall cells and which may contribute to the disease process. Background seems a glycolytic shift towards aerobic glycolysis leading to increased glucose uptake, known as

Table 3
Correlation analysis.

Parameters	$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake	n	Pearson r	95% CI	P
mPAP					
All patients	LP	109	0.29	0.10 to 0.45	0.0025
	PA	109	0.50	0.34 to 0.63	<0.001
	RV	109	0.39	0.22 to 0.54	<0.001
	LV	109	-0.02	-0.21 to 0.17	0.84
COPD	LP	68	0.21	-0.03 to 0.42	0.09
	PA	68	0.31	0.08 to 0.51	<0.01
	RV	68	0.36	0.13 to 0.55	0.003
	LV	68	0.04	-0.21 to 0.27	0.78
ILD	LP	33	-0.07	-0.41 to 0.28	0.69
	PA	33	0.56	0.26 to 0.76	<0.001
	RV	33	0.44	0.12 to 0.68	0.01
	LV	33	0.03	-0.32 to 0.37	0.87
PVR					
All patients	LP	109	0.35	0.17 to 0.51	<0.001
	PA	109	0.40	0.22 to 0.54	<0.001
	RV	109	0.35	0.17 to 0.50	<0.001
	LV	109	-0.08	-0.26 to 0.11	0.42
NT-proBNP					
All patients	LP	93	0.27	0.07 to 0.45	0.008
	PA	93	0.34	0.14 to 0.50	0.001
	RV	93	0.26	0.06 to 0.44	0.011
	LV	93	-0.06	-0.26 to 0.15	0.59
6MWD					
All patients	PA	107	-0.02	-0.20 to 0.18	0.88
	COPD	68	0.03	-0.21 to 0.27	0.79
	ILD	31	-0.37	-0.44 to 0.01	0.043
	$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake in LP				
All patients	PA	109	0.55	0.41 to 0.67	<0.001
	RV	109	0.15	-0.04 to 0.32	0.133
	COPD	68	0.49	0.28 to 0.65	<0.001
	ILD	33	0.45	0.23 to 0.62	0.001
All patients	PA	109	0.30	-0.05 to 0.58	0.09
	RV	109	0.05	-0.30 to 0.38	0.79
	COPD	68	0.42	0.25 to 0.56	<0.001
	ILD	33	0.53	0.22 to 0.74	0.002
$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ uptake in PA					
All patients	RV	109	0.42	0.25 to 0.56	<0.001
	COPD	68	0.42	0.21 to 0.60	<0.001
	ILD	33	0.53	0.22 to 0.74	0.002

$[^{18}\text{F}]\text{fluorodeoxyglucose}$ = $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, 6MWD = 6-minute walking distance, CI = confidence interval, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, ILD = interstitial lung disease, n = number of patients, NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide depicted as natural logarithm to the base e.

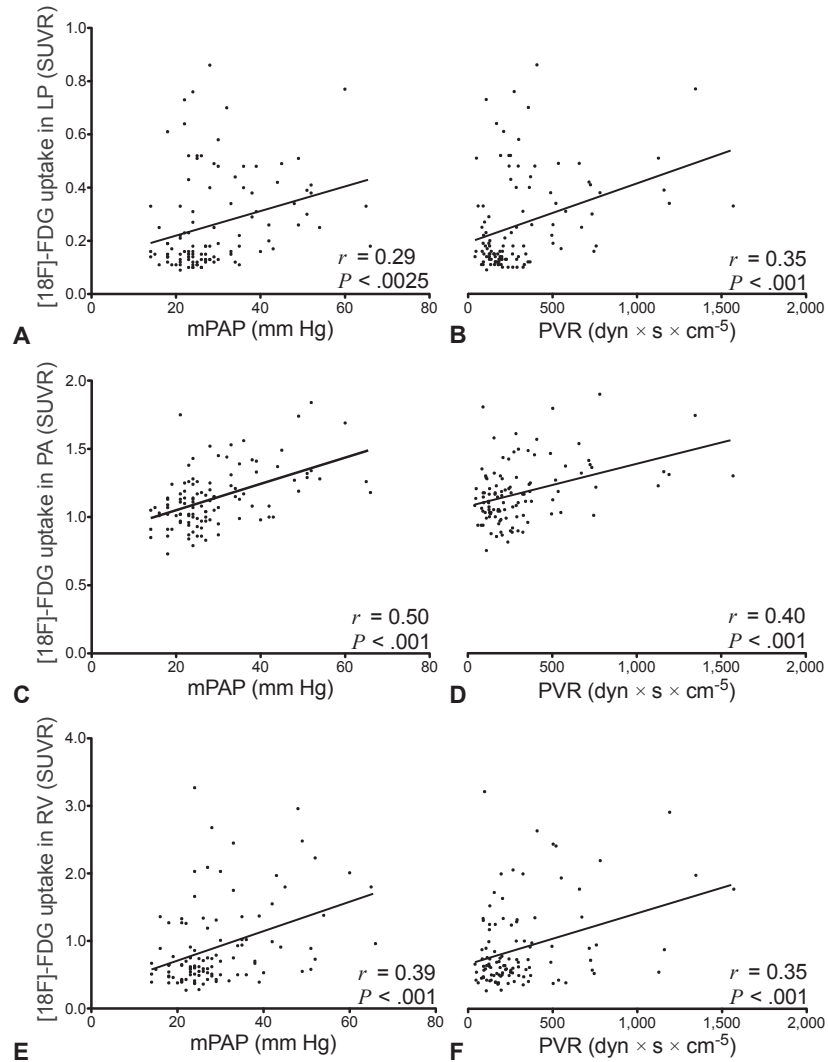


Figure 3. Positive correlations between $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake in lung parenchyma (LP), central pulmonary arteries (PAs), right ventricle (RV), and hemodynamic parameters (mPAP, PVR). Scatterplots of standardized uptake value ratios (SUVRs) from 109 patients with pulmonary end-stage disease. Ordinate and labeling in the first column applies to each row, respectively. r represents Pearson correlation coefficient. $[^{18}\text{F}]$ FDG = $[^{18}\text{F}]$ fluorodeoxyglucose, mPAP = mean pulmonary artery pressure, PVR = pulmonary vascular resistance.

Warburg effect.^[2,8] This increase of pulmonary glucose uptake can be quantified via $[^{18}\text{F}]$ FDG PET imaging.

Proliferation of endothelial and smooth muscle cells with thickening of intima and media of PAs in patients with COPD and IPF has already been reported in the context of pulmonary vascular remodeling.^[15,16] We suppose that these mechanisms of pulmonary vascular remodeling in COPD and ILD patients with end-stage disease led to a measurable change in $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake via PET imaging.

To our knowledge, very few studies investigated the pulmonary $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake behavior in altogether 54 severely pulmonary hypertensive patients: 48 patients with PAH and 6 with CTEPH, with an average mPAP of 53.6 mm Hg and a PVR of $749.3 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$.^[5,9-11]

At the same time, cardiac alterations in glucose metabolism in PH have been investigated more extensively.^[17-26] Together,

10 studies included 287 patients diagnosed with PH whereof 186 were with PAH, 75 with chronic heart failure, and 26 with CTEPH.

The strength of this study includes the considerably large number of patients investigated by RHC and $[^{18}\text{F}]$ FDG PET/CT. Patients were evaluated for lung transplantation due to end-stage pulmonary disease. The local lung transplant evaluation protocol strictly included a RHC and a $[^{18}\text{F}]$ FDG PET/CT. A certain selection bias therefore exists towards advanced pulmonary diseases with no healthy control group (emphysema vs interstitial lung diseases).

Dynamic acquisition of $[^{18}\text{F}]$ FDG via PET imaging principally allows measurements of functional glucose uptake in the lung in a time-dependent manner and its experimental modulation, for example, of glucose transporter 1.^[9] It would provide a more in-depth analysis than static acquisition protocols as used in the

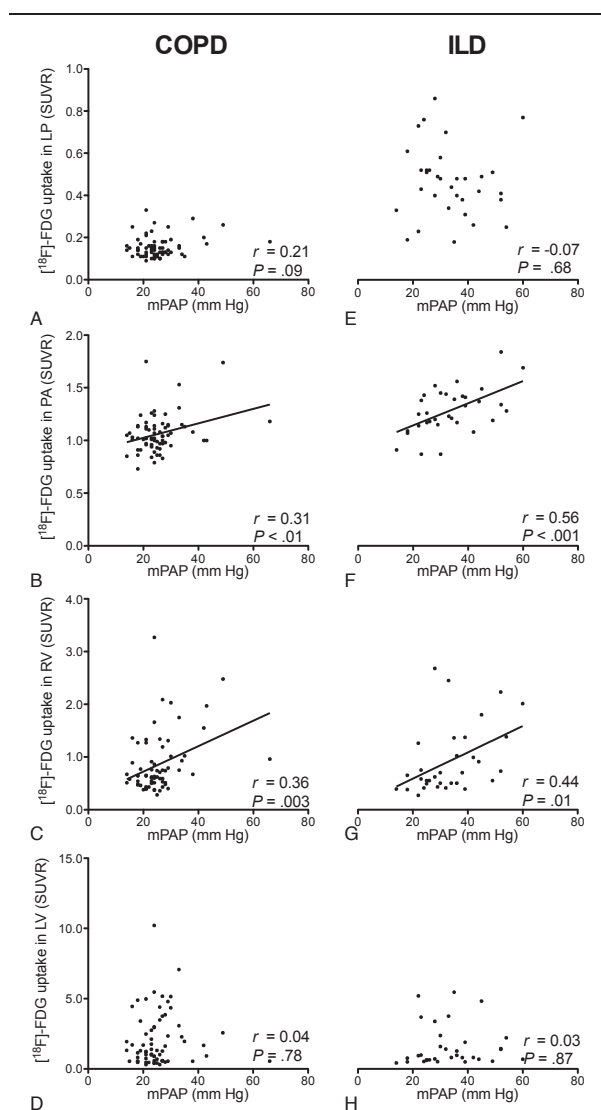


Figure 4. Subgroup analysis of 68 COPD and 33 ILD patients with positive correlations of $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake in central pulmonary arteries (PAs), and right ventricle (RV) with mPAP. Ordinate and labeling in the first column applies to each row, respectively. r represents Pearson correlation coefficient. $[^{18}\text{F}]$ FDG = $[^{18}\text{F}]$ fluorodeoxyglucose, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, ILD = interstitial lung disease, mPAP = mean pulmonary artery pressure.

present study.^[9] Here, $[^{18}\text{F}]$ FDG PET/CT imaging was performed to rule out malignant diseases as part of the lung transplant evaluation process. Therefore, PET/CT was performed only with static acquisition using an approved routine oncologic protocol. Indeed, evaluation of glucose uptake in a routine PET/CT setup allowed us to investigate a large number of patients.

In the present study, subjects with PH due to end-stage pulmonary disease were investigated. $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake in lung parenchyma, central PAs, and RV, but not in the LV, was significantly higher in patients with PH. In addition, the RV/LV uptake ratio was also elevated in PH patients. These patients suffered primarily from COPD and ILD (together 92.7%, 101/109), as illustrated in Table 1.

Concerning the pulmonary $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake, Xu et al^[5] and Zhao et al^[9] separately demonstrated that pulmonary $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake was significantly higher in 4 and 18 idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) patients than in 3 or 5 healthy comparators, respectively. In line with these results, Hagan et al^[10] demonstrated increased $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake in LP and in RV of 8 IPAH patients compared with 6 healthy controls, whereas $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake in PA was not enhanced. However, here it is demonstrated that the $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake in PA was significantly higher in patients with PH. These different results may be attributed to (1) a larger sample size (8/14 patients vs 61/109 patients) and (2) to different underlying pathophysiologic mechanisms (PH group 1 vs 3).

The severity of PH was assessed by mPAP, PVR, and NT-proBNP. These parameters are able to represent cardiopulmonary impairment and are of prognostic value.^[1,27] A disease-specific stratification depending on glucose activity in the LP, the PA, the RV, or the RV/LV ratio as a surrogate parameter for patients with PH may be conceivable. $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake in LP, PA, and RV, but not in LV, was found to positively correlate with mPAP, PVR, and serum level of log-transformed NT-proBNP in the study population. These correlations suggest that metabolic alterations in the lung, the PA, and the RV measured by $[^{18}\text{F}]$ FDG depended on PH severity. It is worth noting that the correlation between mPAP and the glucose uptake of the central PAs showed the strongest dependency of all correlations presented. Even subgroup analyses of COPD and ILD patients showed that glucose uptake of central PAs and the RV correlated positively with increased mPAP. Increased glucose uptake in the central PAs might be suggestive of severe PH and might be less affected by increased inflammatory processes of pulmonary diseases (COPD, ILD).

Interestingly, the SUVR of the central PAs positively correlated with the SUVR of both lung parenchyma and RV. This suggests that there may be a dependency of $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake between the central PAs and the more peripheral pulmonary parenchyma, and also a right ventricular strain in terms of right ventricular dysfunction due to PH.

$[^{18}\text{F}]$ fluorodeoxyglucose positron emission tomography-imaging was shown to detect increased inflammation in COPD and even enhanced neovascularization in ILD patients.^[28,29] In an attempt to distinguish between proliferative mechanisms of the pulmonary vasculature from the inflammatory nature of these end-stage pulmonary diseases (COPD, ILD), inflammatory parameters (CRP, WBC count) were determined and compared with glucose uptake in lung parenchyma, central PAs, and also hemodynamic parameters (mPAP, PVR). As expected, we found in all patients a significant correlation between $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake in lung parenchyma and CRP. However, this correlation could not be reproduced in the subgroups of COPD and ILD patients, suggesting a weaker influence of inflammatory effects than PH on $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake in lung parenchyma. Nevertheless, only in the ILD subgroup, WBC count correlated with the $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake in the lung parenchyma, but not with the $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake in the central PAs. In the latter, we found the strongest dependency on PH.

Untransformed NT-proBNP values showed a skewed distribution presumably due to different nature of PH, presence of acute exacerbation of pulmonary disease (COPD, ILD), or acute renal failure.^[27,30] The log-transformation NT-proBNP data helped make the correlation clear with a more uniform dispersion. Indeed, these results are contrary to previous studies suggesting that pulmonary $[^{18}\text{F}]$ FDG uptake does not correlate

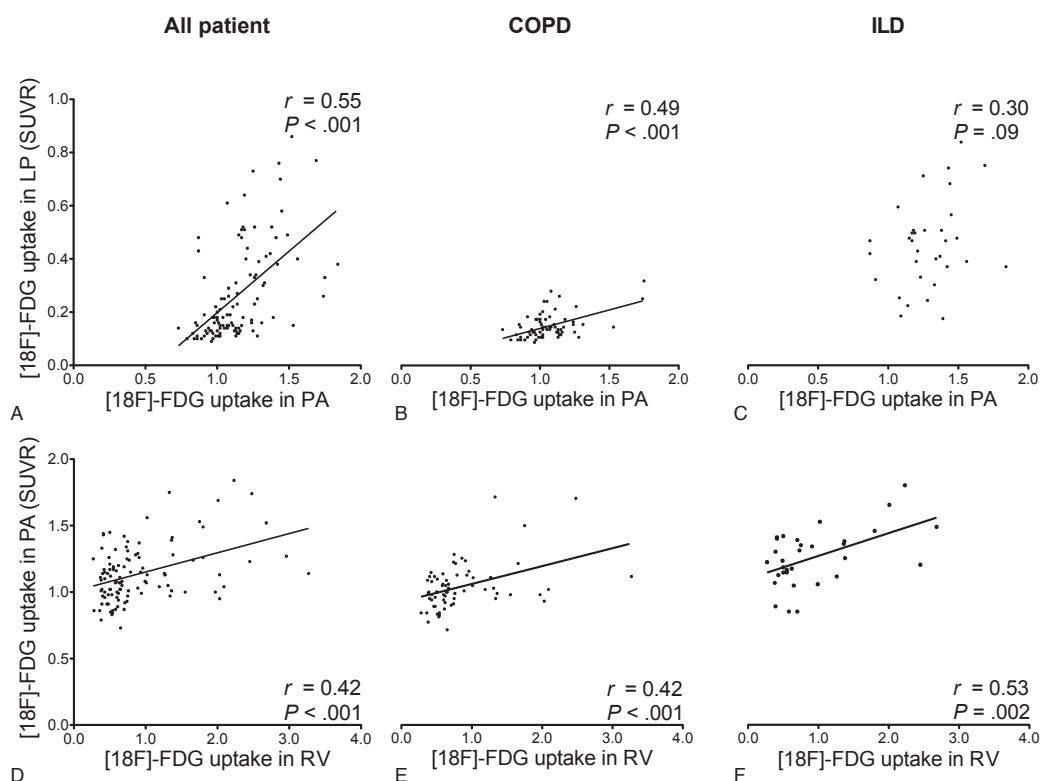


Figure 5. Positive correlations between [^{18}F]FDG uptake in central pulmonary arteries (PA) and lung parenchyma (LP) and right ventricle (RV) uptake. Scatterplots of standardized uptake value ratios (SUVs) from 109 patients with pulmonary end-stage disease. Ordinate and labeling in the first column applies to each row, respectively. [^{18}F]FDG = [^{18}F]fluorodeoxyglucose, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, ILD = interstitial lung disease, r = Pearson correlation coefficient.

with severity of PH in terms of mPAP, PVR, or NT-proBNP.^[11] However, those data were collected from only 16 IPAH patients representing a different study population in terms of primary disease and smaller sample size compared with the present study.

In subgroup analyses of 4 PAH and CTEPH patients in this study, no significant correlations were found between the hemodynamic parameters and [^{18}F]FDG uptake in LP, PA, or RV (Supplemental Table 1, <http://links.lww.com/MD/B52>). This may be mostly due to the small sample size of 4 patients investigated.

In a previous study (Kluge et al^[18]), the author's colleagues demonstrated that the [^{18}F]FDG uptake of the RV/LV ratio increased concordantly with the pulmonary arterial resistance in 30 patients with PH. Oikawa et al^[17] reported data on 24 PH patients indicating an increased [^{18}F]FDG uptake in RV with increased PVR and mPAP. A positive correlation was seen between RV [^{18}F]FDG uptake and worse prognosis in PH patients in at least 3 clinical studies.^[20,22,24] Our results are in line with these previous studies showing an increased glucose metabolism in the RV with increased PH.

The limitations of this retrospective study are attributed to a selection bias of patients with end-stage pulmonary disease because no healthy control group was included. Further, variations in the time interval between tracer injection and imaging due to the operational structure and workflow in a clinical routine PET/CT setting might have influenced the semiquantitative PET analysis. In addition, the maximal time interval between RHC and PET/CT imaging was a priori defined

as 1 year. The median time interval for all patients was 0.4 months (0.2–1.7), displaying a right-skewed, non-normal distribution. About 79% (86/109) of all patients underwent RHC and PET/CT imaging within 2 months. Generally, during regular trimonthly follow-up at the department outpatient clinic, there were no significant differences of the right heart function (e.g., mPAP) estimated in the transthoracic echocardiogram compared with the initial RHC data, indicating that no relevant clinical alteration occurred between RHC and PET/CT, and an adequate comparability was ensured.

Because the percentage of i.v. contrast applied during PET/CT was comparable between the groups of distinct pulmonary diseases, and neither the mean SUV nor the SUVr differed when contrast material was administered, we believe that the use of i.v. contrast was not a major confounder for SUV analysis in our study.

5. Conclusions

Pulmonary and cardiac [^{18}F]FDG uptake in PET imaging positively correlated with the presence and severity of PH in patients with end-stage pulmonary disease. Increased glucose metabolism in the central PAs seems to play a certain role in terms of severity of PH. These results suggest that [^{18}F]FDG-PET imaging can help understand the pathophysiology of PH as a proliferative pulmonary disease.

Nevertheless, the role of [^{18}F]FDG-PET imaging as a helpful tool in diagnosing PH and monitoring therapeutic effects still needs to be defined.

Table 4
Statistical analysis of systemic inflammation.

Parameters	[¹⁸ F]FDG uptake	n	Pearson <i>r</i>	95% CI	<i>P</i>
CRP					
All patients	LP	109	0.28	0.10 to 0.45	0.003
	PA	109	0.24	0.05 to 0.41	0.014
	mPAP	109	0.09	-0.10 to 0.27	0.38
	PVR	109	0.00	-0.19 to 0.19	0.99
COPD					
COPD	LP	68	0.21	-0.04 to 0.42	0.09
	PA	68	0.04	-0.20 to 0.27	0.76
	mPAP	68	0.23	-0.01 to 0.44	0.06
	PVR	68	-0.01	-0.25 to 0.23	0.09
ILD					
ILD	LP	33	0.24	-0.12 to 0.54	0.19
	PA	33	0.30	-0.05 to 0.59	0.09
	mPAP	33	-0.08	-0.41 to 0.27	0.67
	PVR	33	-0.12	-0.45 to 0.23	0.49
WBC count					
All patients					
All patients	LP	108	0.34	-0.92 to 0.98	0.66
	PA	108	-0.95	-0.99 to 0.18	0.06
	mPAP	108	0.51	-0.89 to 0.99	0.49
	PVR	108	-0.05	-0.23 to 0.14	0.64
COPD					
COPD	LP	68	-0.15	-0.37 to 0.10	0.23
	PA	68	-0.06	-0.30 to 0.18	0.60
	mPAP	68	0.12	-0.12 to 0.35	0.33
	PVR	68	0.15	-0.09 to 0.38	0.21
ILD					
ILD	LP	32	0.47	0.15 to 0.71	0.006
	PA	32	-0.05	-0.40 to 0.30	0.77
	mPAP	32	-0.08	-0.42 to 0.28	0.66
	PVR	32	0.03	-0.32 to 0.38	0.87

CI=confidence interval, COPD=chronic obstructive lung disease, CRP=C-reactive protein, ILD=interstitial lung disease, LP=lung parenchyma, mPAP=mean pulmonary arterial pressure, n=number of patients, PA=central pulmonary arteries, PVR=pulmonary vascular resistance, WBC=white blood cell.

Acknowledgments

All authors thank the radiopharmacy staff, the technologists, and the administrative staff of both Division of Respiratory Medicine and Department of Nuclear Medicine at the University Hospital of Leipzig for the patient management and their help in acquiring the data. The authors highly appreciate the fruitful collaboration between respiratory and nuclear medicine.

References

- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 (25 suppl):D34-41.
- Cool CD, Groshong SD, Oakey J, et al. Pulmonary hypertension: cellular and molecular mechanisms. *Chest* 2005;128(6 suppl):565S-71S.
- Bonnet S, Michelakis ED, Porter CJ, et al. An abnormal mitochondrial-hypoxia inducible factor-1 α -Kv channel pathway disrupts oxygen sensing and triggers pulmonary arterial hypertension in fawn hooded rats: similarities to human pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;113:2630-41.
- Fijalkowska I, Xu W, Comhair SA, et al. Hypoxia inducible-factor 1 α regulates the metabolic shift of pulmonary hypertensive endothelial cells. *Am J Pathol* 2010;176:1130-8.
- Xu W, Koeck T, Lara AR, et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:1342-7.
- Tuder RM, Davis LA, Graham BB. Targeting energetic metabolism: a new frontier in the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:260-6.
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324:1029-33.
- Pauwels EK, Sturm EJ, Bombardieri E, et al. Positron-emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:549-59.
- Zhao L, Ashek A, Wang L, et al. Heterogeneity in lung (18)FDG uptake in pulmonary arterial hypertension: potential of dynamic (18)FDG positron emission tomography with kinetic analysis as a bridging biomarker for pulmonary vascular remodeling targeted treatments. *Circulation* 2013;128:1214-24.
- Hagan G, Southwood M, Treacy C, et al. (18)FDG PET imaging can quantify increased cellular metabolism in pulmonary arterial hypertension: a proof-of-principle study. *Pulmon Circ* 2011;1:448-55.
- Ruiter G, Wong YY, Raijmakers P, et al. Pulmonary 2-deoxy-2-[(18)F]-fluoro-d-glucose uptake is low in treated patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulmon Circ* 2013;3:647-53.
- Hoepfer MM, Andreas S, Bastian A, et al. [Pulmonary hypertension due to chronic lung disease. Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Pneumologie* 2011;65:208-18.
- Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, et al. FDG-PET/CT in oncology. German Guideline. *Nuklearmedizin* 2007;46:291-301.
- Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nuclear Med Molec Imaging* 2015;42:328-54.
- Farkas L, Gaudie J, Voelkel NF, et al. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:1-5.
- Barbera JA. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension. *Pulmon Circ* 2013;3:160-4.
- Oikawa M, Kagaya Y, Otani H, et al. Increased [¹⁸F]fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1849-55.
- Kluge R, Barthel H, Pankau H, et al. Different mechanisms for changes in glucose uptake of the right and left ventricular myocardium in pulmonary hypertension. *J Nuclear Med* 2005;46:25-31.
- Mielniczuk LM, Birnie D, Ziadi MC, et al. Relation between right ventricular function and increased right ventricular [¹⁸F]fluorodeox-

- ylucose accumulation in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:59–66.
- [20] Can MM, Kaymaz C, Tanboga IH, et al. Increased right ventricular glucose metabolism in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Nucl Med* 2011;36:743–8.
- [21] Bokhari S, Raina A, Rosenweig EB, et al. PET imaging may provide a novel biomarker and understanding of right ventricular dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:641–7.
- [22] Fang W, Zhao L, Xiong CM, et al. Comparison of 18F-FDG uptake by right ventricular myocardium in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulmon Circ* 2012;2:365–72.
- [23] Wang L, Zhang Y, Yan C, et al. Evaluation of right ventricular volume and ejection fraction by gated (18)F-FDG PET in patients with pulmonary hypertension: comparison with cardiac MRI and CT. *J Nucl Cardiol* 2013;20:242–52.
- [24] Tatebe S, Fukumoto Y, Oikawa-Wakayama M, et al. Enhanced [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension: a preliminary observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:666–72.
- [25] Lundgrin EL, Park MM, Sharp J, et al. Fasting 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography to detect metabolic changes in pulmonary arterial hypertension hearts over 1 year. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:1–9.
- [26] Yang T, Wang L, Xiong CM, et al. The ratio of (18)F-FDG activity uptake between the right and left ventricle in patients with pulmonary hypertension correlates with the right ventricular function. *Clin Nucl Med* 2014;39:426–30.
- [27] Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:402–9.
- [28] Jones HA, Marino PS, Shakur BH, Morrell NW. In vivo assessment of lung inflammatory cell activity in patients with COPD and asthma. *Eur Respir J* 2003;21:567–73.
- [29] El-Chemaly S, Malide D, Yao J, et al. Glucose transporter-1 distribution in fibrotic lung disease: association with [(1)(8)F]-2-fluoro-2-deoxyglucose-PET scan uptake, inflammation, and neovascularization. *Chest* 2013;143:1685–91.
- [30] Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:744–50.

2.2 Ergänzende Daten aus der Publikation

Aus: Frille A. et al., Medicine (Baltimore). 2016;95(25):e3976.

Quelle: <http://links.lww.com/MD/B52>.

Supplemental table 1. Correlation analysis in patients with PAH and CTEPH

Parameters	[¹⁸ F]FDG uptake	n	Pearson <i>r</i>	95% CI	<i>P</i>
mPAP					
PAH + CTEPH	LP	4	-0.16	-0.97 – 0.95	.84
	PA	4	-0.50	-0.99 – 0.89	.50
	RV	4	-0.03	-0.96 – 0.96	.97
	LV	4	-0.50	-0.99 – 0.89	.50
PVR					
PAH + CTEPH	LP	4	0.34	-0.93 – 0.98	.66
	PA	4	-0.95	-0.99 – 0.18	.06
	RV	4	0.51	-0.89 – 0.99	.49
	LV	4	0.05	-0.96 – 0.97	.95

n = number of patients, CI = confidence interval, PAH= pulmonary arterial pressure, CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

3 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Messung thorakaler [¹⁸F]Fluordesoxyglukose-Aufnahme mittels Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

eingereicht von: Dr. med. univ. Armin Frille, geb. am 17.07.1983, in Berlin, Deutschland.

angefertigt an der: Abteilung für Pneumologie, Department für Innere Medizin,
Neurologie, Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig.

Betreut von: Privatdozent Dr. med. Hans-Jürgen Seyfarth,
Professor Dr. med. Swen Hesse.

Eingereicht im: Januar 2017

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist in der Lage die zelluläre Aufnahme von [¹⁸F]Fluordesoxyglukose ([¹⁸F]FDG) darzustellen. Pulmonale Hypertonie (PH) wird als eine progressive, proliferative Erkrankung der pulmonalarteriellen Gefäßwand beschrieben. Eine Verschiebung des Zellstoffwechsels in Richtung aerober Glykolyse scheint hierbei in den glatten Muskel- und in den Endothelzellen eine Rolle zu spielen. Die dadurch entstandene gesteigerte Glukoseaufnahme kann mittels [¹⁸F]FDG in der PET dargestellt werden. Bisherige Ergebnisse aus präklinischen und klinischen PET-Untersuchungen weisen darauf hin, dass Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) eine erhöhte pulmonale Glukoseaufnahme haben. Diese Daten basieren auf kleinen Patientenzahlen sowie auf Untersuchungen an Patienten, bei denen die PH nicht durch eine Lungenerkrankung bedingt ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer retrospektiven Querschnittsstudie untersucht, inwiefern die [¹⁸F]FDG-PET/CT in der Lage ist, hypermetabole, proliferative, glukosebasierte Stoffwechselprozesse bei Patienten mit PH aufgrund einer chronischen Lungenerkrankung zu visualisieren und zu quantifizieren. Das Ausmaß einer schweren PH aufgrund einer chronischen Lungenerkrankung wurde durch den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR), den pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP) und die Serumkonzentration des N-terminalen Propeptids des natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP) dargestellt.

Einhundertneun Patienten mit fortgeschrittener, chronischer Lungenerkrankung (chronisch obstruktive [COPD] und interstitielle Lungenerkrankungen [ILD]) wurden im Rahmen der Evaluation zur Lungentransplantation untersucht. Bestimmt wurden mittels PET/CT der standardisierte Aufnahmewert (SUV) von [¹⁸F]FDG in definierten Regionen des Lungenparenchyms, des rechts- und linksventrikulären Myokards sowie der zentralen Pulmonalarterie (Truncus pulmonalis mit proximaler rechter und linker Arteria pulmonalis). Im Rahmen einer semiquantitativen Analyse wurde für eine optimale Vergleichbarkeit der SUV-Datensätze jede definierte Region mit dem jeweiligen SUV eines definierten Volumens Leberparenchym in Beziehung gesetzt. Daraus wurde ein probandenspezifisches SUV-Verhältnis (SUV Ratio [SUVR]) errechnet. Diese PET/CT-Daten wurden gemeinsam mit Parametern der Hämodynamik aus dem Rechtsherzkatheter (mPAP und PVR), mit der Serumkonzentration des NT-proBNP und der zurückgelegten Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest ausgewertet.

Patienten mit schwerstgradiger, chronischer Lungenerkrankung und invasiv gemessener PH wiesen in der PET/CT eine signifikant höhere [¹⁸F]FDG-Aufnahme im Lungenparenchym, in der zentralen Pulmonalarterie und im rechtsventrikulären Myokard auf, als Patienten mit chronischer Lungenerkrankung ohne PH. Das linksventrikuläre Myokard zeigte hingegen keine erhöhte [¹⁸F]FDG-Aufnahme als Zeichen des vergleichsweise nicht gesteigerten Glukosemetabolismus.

In der linearen Regressionsanalyse korrelierte das Ausmaß der [¹⁸F]FDG-Aufnahme in den gemessenen Regionen des Lungenparenchyms, der zentralen Pulmonalarterien und des rechtsventrikulären Myokards positiv mit der Schwere der PH bei chronischer Lungenerkrankung sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei COPD- und ILD-Patienten. Bei Patienten mit einer ILD korrelierte die Länge der Gehstrecke, die im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegt wurde, negativ mit der [¹⁸F]FDG-Aufnahme in der zentralen Pulmonalarterie. Dieser Zusammenhang wurde nicht bei COPD-Patienten oder im Gesamtkollektiv beobachtet. Auch die [¹⁸F]FDG-Aufnahme in der zentralen Lungenarterie korrelierte positiv mit der [¹⁸F]FDG-Aufnahme sowohl im Lungenparenchym als auch im rechtsventrikulären Myokard. Im Speziellen lag ein linearer Zusammenhang zwischen der [¹⁸F]FDG-Aufnahme in der zentralen Pulmonalarterie und im rechtsventrikulären Myokard sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den beiden Hauptgruppen COPD und ILD vor.

Um zwischen pulmonaler Angioproliferation von Inflammation bei Patienten mit schwerstgradiger, chronischer Lungenerkrankung (COPD, ILD) zu unterscheiden, wurden die Konzentrationen von Leukozyten und C-reaktivem Protein (CRP) durch eine Blutabnahme bestimmt und mit der [¹⁸F]FDG-Aufnahme innerhalb untersuchten Regionen des Lungenparenchyms und der zentralen Lungenarterie verglichen. In den Subgruppenanalysen von COPD- und ILD-Patienten ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leukozyten- oder der

CRP-Konzentration und der [¹⁸F]FDG-Aufnahme im Lungenparenchym oder in der zentralen Pulmonalarterie herstellen. Eine Ausnahme stellte die Leukozyten-Konzentration von ILD-Patienten dar, die positiv mit der [¹⁸F]FDG-Aufnahme im Lungenparenchym korrelierte. Dieser Zusammenhang ist wahrscheinlich bedingt durch die antiinflammatorische und immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden, mit denen interstitielle Lungenerkrankungen behandelt worden sind. Glukokortikoide sind in der Lage durch die Hemmung der Leukozyten-Extravasation (Diapedese) eine Leukozytose hervorzurufen (36).

In der vorliegenden Untersuchung wurden 109 Patienten eingeschlossen, die sich im Endstadium einer chronischen Lungenerkrankung befanden. Die Patienten wurden für eine Lungentransplantation evaluiert, für deren Vorbereitung das lokale Lungentransplantations-Evaluations-Protokoll eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Abklärung einer PH und eine [¹⁸F]FDG-PET/CT zum Ausschluss einer malignen Tumorerkrankung vorschrieb. Ein Selektionsbias dieser Untersuchung existiert somit hinsichtlich des retrospektiven Untersuchungscharakters mit Daten aus der klinischen Routine, des Studieneinschlusses von Patienten mit schwerstgradiger Lungenerkrankung und des Fehlens einer gesunden Kontrollgruppe.

Erste klinisch-nuklearmedizinische Untersuchungen des Glukosemetabolismus in humanem Lungenparenchym, Pulmonalarterien und Myokard wurden bisher nur an einer relativ kleinen Gruppe von insgesamt 54 Patienten mit PAH durchgeführt (17, 33-35). Die hier vorliegende Untersuchung stellt die Schwere einer Lungenerkrankung im Endstadium mit ihren kardiopulmonalen Folgen dar.

Sowohl Xu (17) als auch Zhao und ihre jeweiligen Mitarbeiter (34) konnten in den prospektiven Untersuchungen an einer Gruppe von vier bzw. 18 Patienten mit idiopathischer PAH eine signifikant höhere [¹⁸F]FDG-Aufnahme innerhalb des Lungenparenchym im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachweisen. Hagan und Mitarbeiter (33) zeigten zudem, dass die [¹⁸F]FDG-Aufnahme im Lungenparenchym und im rechtsventrikulären Myokard, jedoch nicht in der zentralen Pulmonalarterie, von PAH-Patienten (n=8) im Vergleich zu gesunden Probanden (n=6) erhöht war. Die Ergebnisse von Xu, Zhao und Hagan konnten durch die hier vorliegende Arbeit hinsichtlich der pulmonalen und rechtsventrikulären [¹⁸F]FDG-Aufnahme in einer vergleichsweise größeren Patientenpopulation (101/109, 92,7 %) mit einer PH aufgrund schwerster, chronischer Lungenerkrankung bestätigt werden. Allerdings konnte im Gegensatz zu den Ergebnissen von Hagan gezeigt werden, dass auch eine vermehrte Stoffwechselaktivität in der zentralen Pulmonalarterie positiv mit der Schwere der PH sowohl in dem Gesamtkollektiv als auch bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung korrelierte. Gründe hierfür sind wahrscheinlich die größere Stichprobe und ein differenter pathophysiologischer Mechanismus (PH-Gruppe 1 bzw. 3).

Neben PVR und mPAP wurde die PH durch die Serumkonzentration des NT-proBNP charakterisiert. NT-proBNP dient als Surrogatparameter für die kardiale Belastung und hat einen wesentlichen prognostischen Wert für an PH erkrankte Patienten mit und ohne chronischer Lungenerkrankung. Hier korrelierten ebenfalls die [¹⁸F]FDG-Aufnahme im Lungenparenchym, in der Pulmonalarterie und im rechtsventrikulären Myokard mit der NT-proBNP-Serumkonzentration. Daten von Rüter und Mitarbeitern konnten im Gegensatz zu den hier präsentierten Daten keine Korrelationen zwischen der [¹⁸F]FDG-Aufnahme dieser Regionen und mPAP, PVR oder NT-proBNP identifizieren (35). Dies mag ebenfalls durch das qualitativ verschiedene und quantitativ geringere Patientenkollektiv bedingt sein.

In einer vorherigen Arbeit aus den Kliniken für Pneumologie und Nuklearmedizin der Universität Leipzig konnte an 30 Patienten mit PH nachgewiesen werden, dass die Stoffwechselaktivität im rechtsventrikulären Myokard mit dem pulmonalarteriellen Widerstand korreliert (37), was durch die aktuelle Studie für Patienten mit einer manifesten PH aufgrund einer chronischen Lungenerkrankung ebenfalls bestätigt werden konnte.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sowohl die pulmonale als auch die kardiale [¹⁸F]FDG-Aufnahme in der PET positiv mit dem Vorhandensein und der Schwere der PH aufgrund einer chronischen Lungenerkrankung korreliert. Die aktuellen Ergebnisse lassen vermuten, dass die [¹⁸F]FDG-PET-Bildgebung helfen kann, die pathophysiologischen Prozesse der PH als eine proliferative Lungengefäßerkrankung zu verstehen. Analogien zum Metabolismus von Tumorzellen mit alterierter Zellkommunikation, abnormen Wachstumsfaktorsignalwegen und metabolischen (zum Beispiel glykolytischen) Verschiebungen lassen sich weiterhin herstellen (12).

Basierend auf den dargestellten Ergebnissen ist anzunehmen, dass die [¹⁸F]FDG-basierte PET/CT-Bildgebung künftig einen Beitrag in der nicht-invasiven Diagnostik und im Therapiemonitoring von PH-Patienten leisten kann. Somit womit wären Aussagen zur Prognose und zur Prädiktion möglich.

Ergebnisse aktueller Studien an Patienten mit PAH lassen vermuten, dass die Inhibition von speziellen Rezeptor-Tyrosinkinasen und deren nachgeschalteten Signaltransduktionswegen mit zielgerichteten Medikamenten eine hoffnungsvolle Therapieoption der PAH werden kann (38, 39). Hierfür stellt die [¹⁸F]FDG-PET ebenso eine nützliche Methode des Therapiemonitorings dar.

4 Literaturverzeichnis der Dissertation

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D34-41.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46(4):903-75.
3. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(4):888-94.
4. Olschewski H. Pulmonale Hypertonie. In: Kreuter M, Costabel U, Herth F, Kirsten D, editors. *Seltene Lungenerkrankungen.* 1. Aufl. 2016 ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 313 - 29.
5. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest.* 2007;131(2):402-9.
6. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D109-16.
7. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. *Cardiol Clin.* 2016;34(3):413-33.
8. Singh I, Ma KC, Berlin DA. Pathophysiology of Pulmonary Hypertension in Chronic Parenchymal Lung Disease. *Am J Med.* 2016;129(4):366-71.
9. Rowan SC, Keane MP, Gaine S, McLoughlin P. Hypoxic pulmonary hypertension in chronic lung diseases: novel vasoconstrictor pathways. *Lancet Respir Med.* 2016;4(3):225-36.
10. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D4-12.
11. Hoffmann J, Wilhelm J, Marsh LM, Ghanim B, Klepetko W, Kovacs G, et al. Distinct differences in gene expression patterns in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(1):98-111.
12. Guignabert C, Tu L, Le Hires M, Ricard N, Sattler C, Seferian A, et al. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: lessons from cancer. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):543-51.
13. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci.* 2016;41(3):211-8.
14. Sutendra G, Michelakis ED. The metabolic basis of pulmonary arterial hypertension. *Cell Metab.* 2014;19(4):558-73.
15. Ahmadi A, Ohira H, Mielniczuk LM. FDG PET imaging for identifying pulmonary hypertension and right heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(1):555.
16. Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol.* 2005;202(3):654-62.

17. Xu W, Koeck T, Lara AR, Neumann D, DiFilippo FP, Koo M, et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(4):1342-7.
18. Marsboom G, Wietholt C, Haney CR, Toth PT, Ryan JJ, Morrow E, et al. Lung (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis and monitoring of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(6):670-9.
19. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
20. Warburg O, Posener K, Negelein E. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochemische Zeitschrift*. 1924;152:319-44.
21. Warburg O. The Metabolism of Carcinoma Cells. *The Journal of Cancer Research*. 1925;9:148-63.
22. Racker E. Bioenergetics and the problem of tumor growth. *Am Sci*. 1972;60(1):56-63.
23. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009;324(5930):1029-33.
24. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
26. Mohnike W, Hör G, Hertel A, Schelbert H. PET/CT-Atlas Interdisziplinäre PET/CT- und PET/MR-Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg s.l.: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
27. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
28. Herrmann K, Benz MR, Krause BJ, Pomykala KL, Buck AK, Czernin J. (18)F-FDG-PET/CT in evaluating response to therapy in solid tumors: where we are and where we can go. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(6):620-32.
29. James ML, Gambhir SS. A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications. *Physiol Rev*. 2012;92(2):897-965.
30. Huang SC. Anatomy of SUV. Standardized uptake value. *Nuclear medicine and biology*. 2000;27(7):643-6.
31. Bonnet S, Michelakis ED, Porter CJ, Andrade-Navarro MA, Thebaud B, Bonnet S, et al. An abnormal mitochondrial-hypoxia inducible factor-1 α -Kv channel pathway disrupts oxygen sensing and triggers pulmonary arterial hypertension in fawn hooded rats: similarities to human pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006;113(22):2630-41.
32. Pauwels EK, Sturm EJ, Bombardieri E, Cleton FJ, Stokkel MP. Positron-emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2000;126(10):549-59.
33. Hagan G, Southwood M, Treacy C, Ross RM, Soon E, Coulson J, et al. (18)FDG PET imaging can quantify increased cellular metabolism in pulmonary arterial hypertension: A proof-of-principle study. *Pulm Circ*. 2011;1(4):448-55.
34. Zhao L, Ashek A, Wang L, Fang W, Dabral S, Dubois O, et al. Heterogeneity in lung (18)FDG uptake in pulmonary arterial hypertension: potential of dynamic (18)FDG positron emission tomography with kinetic analysis as a bridging biomarker for pulmonary vascular remodeling targeted treatments. *Circulation*. 2013;128(11):1214-24.

35. Ruiter G, Wong YY, Raijmakers P, Huisman MC, Lammertsma AA, Knaapen P, et al. Pulmonary 2-deoxy-2-[(18)F]-fluoro-d-glucose uptake is low in treated patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2013;3(3):647-53.
36. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(21):9991-5.
37. Kluge R, Barthel H, Pankau H, Seese A, Schauer J, Wirtz H, et al. Different mechanisms for changes in glucose uptake of the right and left ventricular myocardium in pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2005;46(1):25-31.
38. Godinas L, Guignabert C, Seferian A, Perros F, Bergot E, Sibille Y, et al. Tyrosine kinase inhibitors in pulmonary arterial hypertension: a double-edge sword? *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(5):714-24.
39. Montani D, Chaumais MC, Guignabert C, Gunther S, Girerd B, Jais X, et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther.* 2014;141(2):172-91.

5 Abbildungsverzeichnis der Dissertation

Abbildung 1. Schematische Darstellung des Tracerprinzips anhand von [^{18}F]FDG..... 6

6 Darstellung des eigenen Beitrags

Beleg des wissenschaftlichen Beitrages des Promovenden zur Publikation

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades **Dr. med.** an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Promovend: **Dr.med. univ. Armin Frille, geb. 17.07.1983**

Titel der Publikation:

**Thoracic [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography/
computed tomography in pulmonary hypertension**

Titel der Dissertation:

**Messung thorakaler [¹⁸F]Fluorodesoxyglukose-Aufnahme mittels Positronen-
Emissions-Tomographie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie**

Koautor: PD Dr. Hans-Jürgen Seyfarth

Erklärung: Herr Armin Frille ist der im Fall der oben aufgeführten Publikation der korrespondierende Autor und war wesentlich verantwortlich für das Studiendesign, die Datenakquisition, die Datenanalyse einschließlich Statistik, die graphischen Darstellungen, die Erstellung und die Revision des Manuskripts.

Leipzig, d. 30.12.16
Ort, Datum


Unterschrift

Beleg des wissenschaftlichen Beitrages des Promovenden zur Publikation

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades **Dr. med.** an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Promovend: **Dr.med. univ. Armin Frille, geb. 17.07.1983**

Titel der Publikation:

**Thoracic [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography/
computed tomography in pulmonary hypertension**

Titel der Dissertation:

**Messung thorakaler [¹⁸F]Fluordesoxyglukose-Aufnahme mittels Positronen-
Emissions-Tomographie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie**

Koautor: Prof. H. Wirtz

Erklärung: Herr Frille ist der im Falle der oben aufgeführten Publikation der *korrespondierende Autor, und wesentlich verantwortlich für Studiendesign, Datenakquisition, Datenanalyse einschließlich Statistik, Erstellung und Revision des Manuskripts.*

Ort, Datum

Leipzig 23.12.16

UNIVERSITÄTSKLINIKUM LEIPZIG AöR
Department für Innere Medizin,
Neurologie und Dermatologie,
Abteilung für Pneumologie
G 0.2 Interdisziplinäre Endoskopie
Liebigstraße 20, Haus 4 • 04103 Leipzig
Tel. (0341) 97-1 22 21 • Fax 97-1 22 19

Unterschrift

Beleg des wissenschaftlichen Beitrages des Promovenden zur Publikation

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades **Dr. med.** an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Promovend: **Dr.med. univ. Armin Frille, geb. 17.07.1983**

Titel der Publikation:

**Thoracic [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography/
computed tomography in pulmonary hypertension**

Titel der Dissertation:

**Messung thorakaler [¹⁸F]Fluordesoxyglukose-Aufnahme mittels Positronen-
Emissions-Tomographie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie**

Koautor: Univ.-Prof. Dr. med. S. Hesse

Erklärung: Herr Armin Frille ist der im Fall der oben aufgeführten Publikation der korrespondierende Autor und war wesentlich verantwortlich für das Studiendesign, die Datenakquisition, die Datenanalyse einschließlich Statistik, die graphische Darstellungen, die Erstellung und die Revision des Manuskripts.

Leipzig: 23- Dec 2016

Ort, Datum



Unterschrift

Beleg des wissenschaftlichen Beitrages des Promovenden zur Publikation

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades **Dr. med.** an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Promovend: **Dr.med. univ. Armin Frille, geb. 17.07.1983**

Titel der Publikation:

Thoracic [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography/computed tomography in pulmonary hypertension


Titel der Dissertation:

Messung thorakaler [¹⁸F]Fluordesoxyglukose-Aufnahme mittels Positronen-Emissions-Tomographie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Koautor: Karen Steinhoff

Erklärung: Herr Armin Frille ist der im Fall der oben aufgeführten Publikation der korrespondierende Autor und war wesentlich verantwortlich für das Studiendesign, die Datenakquisition, die Datenanalyse einschließlich Statistik, die graphische Darstellungen, die Erstellung und die Revision des Manuskripts.

epg 23.12.16
Ort, Datum


Unterschrift

Beleg des wissenschaftlichen Beitrages des Promovenden zur Publikation

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades **Dr. med.** an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Promovend: **Dr.med. univ. Armin Frille, geb. 17.07.1983**

Titel der Publikation:

Thoracic [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography/ computed tomography in pulmonary hypertension

Titel der Dissertation:

Messung thorakaler [¹⁸F]Fluordesoxyglukose-Aufnahme mittels Positronen-Emissions-Tomographie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Koautor: Univ.-Prof. Dr. med. O. Sabri

Erklärung: Herr Armin Frille ist der im Fall der oben aufgeführten Publikation der korrespondierende Autor und war wesentlich verantwortlich für das Studiendesign, die Datenakquisition, die Datenanalyse einschließlich Statistik, die graphische Darstellungen, die Erstellung und die Revision des Manuskripts.

Leipzig 23.12.16
Ort, Datum


Unterschrift

Beleg des wissenschaftlichen Beitrages des Promovenden zur Publikation

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades **Dr. med.** an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Promovend: **Dr.med. univ. Armin Frille, geb. 17.07.1983**

Titel der Publikation:

Thoracic [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography/ computed tomography in pulmonary hypertension

Titel der Dissertation:

Messung thorakaler [¹⁸F]Fluordesoxyglukose-Aufnahme mittels Positronen-Emissions-Tomographie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Koautor: A. Wald

Erklärung: Herr Armin Frille ist der im Fall der oben aufgeführten Publikation der korrespondierende Autor und war wesentlich verantwortlich für das Studiendesign, die Datenakquisition, die Datenanalyse einschließlich Statistik, die graphische Darstellungen, die Erstellung und die Revision des Manuskripts.

Leipzig 23.12.16
Ort, Datum

UNIVERSITÄTSKLINIKUM LEIPZIG A&R
Department für Innere Medizin,
Neurologie und Dermatologie
Abteilung für Pneumologie
OA Dr. med. Alexandra Wald
Liebigstraße 20, Haus 4 · 04103 Leipzig
Tel. (0341) 97-1 24 49 · Fax 97-1 26 09
Unterschrift

7 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Leipzig, 19.01.2017

Ort, Datum

Armin Frille

8 Lebenslauf

Der Lebenslauf von Armin Frille ist nicht in der elektronischen Publikation auf dem Publikationsserver der Universität Leipzig verfügbar.

9 Publikationen und Vorträge

Übersichtsarbeit

2016 – **Frille A.** Seltene thorakale Tumorentitäten. Der Pneumologe 2016, 13:33–42. DOI: 10.1007/s10405-015-0012-3.

Originalarbeit

2016 – **Frille A.**, Steinhoff KG, Hesse S, Grachtrup S, Wald A, Wirtz H, Sabri O, Seyfarth HJ. Thoracic [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography/computed tomography in pulmonary hypertension. Medicine (Baltimore). 2016;95(25):e3976. DOI: 10.1097/MD.0000000000003976.

Fallberichte

2016 – **Frille A.** Vermeintliches Asthma bronchiale mit Tumorlets, Kasuistik: Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH). Pneumologische Nachrichten, Sonderausgabe Kompakt Pneumologie (Biermann Verlag), 57. Kongress der DGP, März 2016.

2015 – Bräunlich J, Seyfarth HJ, **Frille A.**, Wirtz H; Diffuse interstitial pulmonary infiltrates in malignant melanoma. Respir Care. 2015 Jul;60(7):e115-7. DOI: 10.4187/respcare.03621.

Kongresspublikationen

2016 – **Frille A.**, Papra S, Seyfarth HJ, Oltmanns A, Borte G, Wirtz H. Zerebrale Luftembolie mit multilakunärem Infarkt nach CT-gesteuerter, transthorakaler Biopsie zur Sicherung eines Lungenkarzinoms. Pneumologie 2016; 70(12): 826-830. DOI: 10.1055/s-0036-1596069.

– **Frille A.**, Bräunlich J, Seyfarth HJ, Feisthammel J, Wirtz H. Als der Polyp ging, kam Luft. Pneumologie 2016; 70(12): 826-830. DOI: 10.1055/s-0036-1596068.

– **Frille A.**, Sändig I, Wirtz H. Successful intercalating multimodal treatment strategy in a patient with advanced adenocarcinoma of the lung harboring the uncommon complex EGFR mutation L833V/ H835L. Oncology Research and Treatment 3 (Suppl. 3):92. DOI:10.1159/000449050.

– **Frille A.**, Oltmanns A, Wirtz H. Nivolumab induced an inflammatory swelling of submandibular glands in a patient with metastatic squamous non-small cell lung cancer. Oncology Research and Treatment 39 (Suppl. 3):171. DOI:10.1159/000449050.

– **Frille A.**, Wald A, Seyfarth HJ, Wirtz H. Malignant tumours in lung transplant recipients. European Respiratory Journal 2016, 48 (suppl 60) PA2535; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA2535.

– **Frille A.**, Wald A, Seyfarth HJ, Wirtz H. Maligne Tumoren bei lungentransplantierten Patienten – eine retrospektive, monozentrische Analyse. Pneumologie 2016; 70 - P316. DOI: 10.1055/s-0036-1572285.

– **Frille A.**, Grachtrup S, Seyfarth HJ, Wirtz H. Morbus Ceelen – die idiopathische diffuse alveoläre Hämorrhagie in zwei Fällen. Pneumologie 2016; 70 - A8. DOI: 10.1055/s-0035-1570302.

2015 – **Frille A.**, Wald A, Seyfarth HJ, Wirtz H. Malignant tumors in lung transplant recipients - a retrospective analysis. Transplant International 2015, 28: 22–59. DOI: 10.1111/tri.12646.

– **Frille A.**, Steinhoff, KG, Hesse S, Wirtz H, Sabri O, Seyfarth HJ. Pulmonary glucose uptake measured by positron emission tomography in pulmonary hypertension. European Respiratory Journal 2015; 46 (Suppl. 59) PA2463; DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2463.

– **Frille A.**, Leithner K, Hrzenjak A, Olschewski A, Olschewski H, Wohlkoenig C. The influence of erythropoietin on growth and survival in non-small cell lung cancer cell lines. European Respiratory Journal 2015; 46 (Suppl. 59) PA4260; DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA4260.

– **Frille A.**, Hammerschmidt S, Gradistanac T, Wirtz H. Zwei Fallberichte über die sehr seltene diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie, Pneumologie 2015; 69 - A2. DOI: 10.1055/s-0034-1396571.

2014 – **Frille A.**, Bräunlich J, Seyfarth HJ, Wirtz H. Pulmonale Infiltrate nach Interferon-alpha-Therapie bei malignem Melanom. Pneumologie 2014; 68 - A8. DOI: 10.1055/s-0033-1364133.

2010 – **Frille A.**, Wohlkönig C, Leithner K, Hrzenjak A, Olschewski A, Olschewski H. The influence of erythropoietin on proliferation in lung cancer cell lines. Wiener Klinische Wochenschrift 2010; 122(21-2):A51.

Vorträge

- 2016 – Arbeitskreis Lungenkarzinom: Immuntherapie beim Lungenkarzinom – die aktuellen Daten, Evangelisches Diakonissenkrankenhaus Leipzig, Deutschland, 23.11. 2016, Organisation: Frau Dr. Sylvia Gütz.
- Weiterbildung Onkologie: Lungenkarzinom, Seminarvortrag für Pflegekräfte, vier Unterrichtseinheiten, Bildungszentrum, Universitätsklinikum Leipzig, Deutschland, 23.08. 2016.
 - Klinisches Seminar – Lungenkarzinom (NSCLC), Universitäres Krebszentrum Leipzig (UCCL), Universitätsklinikum Leipzig, Deutschland, 06.07.2016, Titel: „Personalisierte Therapie – molekular stratifizierte Therapieoptionen“.
 - Kongressvortrag, Messestadtsymposium, 57. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Congress Center Leipzig, 05. 03. 2016, Titel: „DIPNECH“ (Diffuse idiopathische neuroendokrine pulmonale Zellhyperplasie).
- 2015 – 12. Leipziger Onkologisches Sommersymposium, Universitätsklinikum Leipzig, Hotel The Westin Leipzig, 27.06.2015, Titel: „Lungenkarzinom-Update, ASCO 2015“.
- 2014 – 23. Pneumologisches Symposium, Universitätsklinikum Leipzig, Medien-campus, Villa Ida, Leipzig, Deutschland, 20.09.2014, Titel: „Die Erweckung des Immunsystems bei Tumoren: Hoffnung für Patienten mit Lungenkarzinom?“.
- 2012 – Gastvortrag in der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Ursula Klingmüller, Abteilung "Systembiologie der Signaltransduktion", Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland, 20. 07.2012, Titel: „Erythropoietin in the treatment of lung cancer-related anemia - friend or foe“.
- 2011 – FameLab 2011, Technische Universität Graz, Österreich, 08.04.2011, Titel: „Erythropoietin in der Therapie der Lungenkarzinom-assoziierten Anämie – Freund oder Feind?“.

Leipzig, 19.01.2017

Ort, Datum

Armin Frille

10 Danksagung

Zu allererst möchte ich mich ganz herzlich bei PD Dr. Hans-Jürgen Seyfarth bedanken, der mir ein überaus spannendes, umfangreiches und interdisziplinäres Projekt anvertraute, woraus die vorliegende Publikation und Dissertation entstanden sind. Seine engagierte, kompetente und kollegiale Betreuung erlaubte mir einen essentiellen Zugewinn an wissenschaftlichem Verständnis und an strukturierter Arbeitsweise.

Zu weiterem Dank bin ich Frau Karen Geva Steinhoff und Herrn Prof. Dr. Swen Hesse aus der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikum Leipzig verpflichtet, durch deren Mitwirken eine engagierte und gewinnbringende Kooperation und Diskussionen zustande gekommen sind.

Ein weiterer Dank ist zu richten an Frau Dr. Alexandra Wald und Herrn Prof. Dr. Hubert Wirtz für den stetigen themenbezogenen Gedankenaustausch, der die Arbeit qualitativ bereicherte.

Nicht zuletzt stehe ich in ebenso liebevoller wie zeitlicher Schuld von Frau Nicole Gürnth, die mich bei der notwendigen Parallelbelastung von beruflichem Alltag und wissenschaftlichem Engagement moralisch unterstützte. Ihr bin ich zu tiefem Dank verpflichtet.

Meinen Eltern verdanke ich eine zeitlebens bedingungslose, emotionale und physische Unterstützung, die mir beratend Türen zeigten, von denen ich nun eine durchschreiten werde.