

- **Projektdauer:**

Juni 2015 – Juni 2018

- **Projektpartner:**

- 1.) Medizinische Universität Wien, Universitätsklinikum für Radiologie und Nuklearmedizin, Klinische Abteilung für Nuklearmedizin
- 2.) Medizinische Universität Wien, Universitätsklinikum für Innere Medizin III
- 3.) Ludwig Boltzmann Institut für Angewandte Diagnostik

- **Aufgaben und Ziele:**

Das Ziel der vorliegenden Studie war (1) die präklinische *in-vivo* Bildgebung von lokalen und systemischen Entzündungsprozessen in einem TNF-medierten Arthritis-Mausmodell und einer Wildtyp Kontrollgruppe mittels dynamischen und statischen mikroPET unter Verwendung 2-Deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluor-D-glucose ([<sup>18</sup>F]FDG), (2) die Durchführung und Ko-Registrierung einer hochauflösenden Kleintier-Computertomographie (mikroCT) zur morphologischen Lokalisation und strukturellen Analyse der Knochendestruktion und (3) die Identifizierung und Analyse pharmakokinetischer Parameter für die Optimierung und Validierung des Akquisitionsprotokolles.

- **Fördergeber:**

The project was supported from the Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking (#115142, BTCure), resources of which are composed of financial contribution from the European Union's Seventh Framework Programme and EFPIA companies' in kind contribution.

- **Bereits vorhandene wissenschaftliche Publikationen:**

Markus Zeilinger, Silvia Hayer, Volker Weiss, et al. *Multimodal [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT is a direct readout for inflammatory bone repair: a longitudinal study in TNF $\alpha$  transgenic mice*. Journal of bone and Mineral Research. Submitted Nov. 2018 (currently under review)

- **Folgeprojekte:**

Derzeit sind noch keine Folgeprojekte geplant

**Titel:** Präklinische *in-vivo* µPET/CT Hybridbildgebung der experimentellen Arthritis.

**Einleitung:** Die chronische Polyarthritis (cP) zählt zu den systemischen Autoimmunerkrankungen und ist die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung des Menschen. Im Rahmen einer chronischen, in Schüben verlaufenden Entzündungsreaktion, kommt es zu einer zunehmenden Zerstörung der Gelenke mit funktionellen Beeinträchtigungen [1, 2]. Um den Grad der Erkrankung und das Ansprechen von Therapien in cP PatientInnen untersuchen zu können, werden verschiedene bildgebende Verfahren wie konventionelles Röntgen, Computertomographie, Ultraschall und Magnetresonanztomographie eingesetzt [3]. Im Gegensatz dazu stellt die *in-vivo* Bildgebung in präklinischen Tiermodellen bislang noch eine große Herausforderung dar. Das Ziel der vorliegenden Studie liegt in der Entwicklung, Durchführung, Evaluierung und Verifizierung von bildgebenden *in-vivo* Methoden, um Entzündungsreaktionen, Knochendestruktionen und Knochenumbauprozesse quantifizieren zu können, sowie über einen bestimmten Zeitrahmen in ein und demselben Tier zu visualisieren.

**Methode:** 8-wochen alte humane Tumornekrosefaktor alpha transgene (hTNFtg) Mausmodelle wurden über einen Zeitraum von vier Wochen mit einer anti-TNF Antikörpertherapie behandelt. Am Beginn, sowie am Ende der Therapie wurden den hTNFtg Mäusen jeweils die beiden Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Radiotracer 2-Deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluor-D-glucose ([<sup>18</sup>F]FDG) – ein radioaktiv markiertes Glukose Analogon zur Visualisierung der lokalen und systemischen Entzündungsreaktion – und [<sup>18</sup>F]Fluorid – eine radioaktiv markierte Leitstruktur zur Visualisierung des Knochenstoffwechsels - über die laterale Schwanzvene intravenös appliziert. Im Anschluss wurden statische Ganzkörper mikroPET Aufnahmen, Ganzkörper mikroCT Aufnahmen und hochauflösende mikroCT Strukturaufnahmen der Knie und Sprunggelenke durchgeführt. Für die biomedizinische Bilddatenanalyse wurden standardisierte Bildausgabewerte (Standardized Uptake Values; SUV) berechnet um die biologische Anreicherung in den Zielregionen vergleichbar quantifizieren zu können. Für die longitudinale Quantifizierung des Knochenumbauprozesses wurde ein spezieller Score (radiographic damage score) etabliert. Die Ergebnisse der *in-vivo* Bildgebung (mikroPET und mikroCT Akquisitionen) wurden durch histopathologische *ex-vivo* Verfahren von den entsprechenden Gelenksgewebeschnitten validiert.

**Ergebnisse:** Die mikroPET Bilddaten zeigten, verglichen mit den gesunden Kontrolltieren, eine deutlich erhöhte und symmetrische Anreicherung von [<sup>18</sup>F]FDG in allen großen

synovialen Gelenken (Knie, Sprunggelenke, Schultergelenke) vor der anti-TNF Antikörpertherapie. In den korrespondierenden mikroCT Aufnahmen waren deutliche lokale Knochenstrukturen erkennbar. Die Aufnahme von [<sup>18</sup>F]Fluorid zeigte eine partielle Anreicherung in den Sprunggelenken, sowie in den langen Röhrenknochen, welche sich statistisch nicht-signifikant von den gesunden Kontrolltieren unterschied. Nach der 4-wöchigen Antikörpertherapie war eine signifikante Reduktion der [<sup>18</sup>F]FDG Aufnahme in allen Synovialgelenken erkennbar. MikroCT Aufnahmen zeigten zudem eine deutliche Reduktion des „bone damage score“, sowie eine partielle Regeneration der Knochenmatrix der Synovialgelenke. Die Ergebnisse wurden durch entsprechende *ex-vivo* histopathologische Verfahren bestätigt.

**Diskussion/Conclusio:** Mithilfe der mikroPET/CT Hybridbildgebung konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass sich lokale und systemische Entzündungsreaktionen, sowie morphologische Strukturveränderungen, wie sie im Rahmen der rheumatoiden Arthritis entstehen, mit hoher Reliabilität und Validität quantifizieren und visualisieren lassen. Dadurch bildet die mikroPET/CT Bildgebung ein wichtiges nicht-invasives bildgebendes Verfahren um lokale, sowie systemische pathophysiologische, wie auch morphometrische Prozesse in der experimentellen Arthritis zu diagnostizieren und die Wirksamkeit von unterschiedlichen pharmakologischen Therapieansätzen zu evaluieren.

#### **Quellen:**

- [1] Harris ED, Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med. [Review]. 1990 May 3;322(18):1277-89.
- [2] Ziff M. Rheumatoid arthritis--its present and future. J Rheumatol. [Review]. 1990 Feb;17(2):127-33.
- [3] Kubota K, Ito K, Morooka M, Minamimoto R, Miyata Y, Yamashita H, et al. FDG PET for rheumatoid arthritis: basic considerations and whole-body PET/CT. Ann N Y Acad Sci. 2011 Jun;1228:29-38.